

Meckel-Gruber Sendromu: Üç Olgunun Sunumu

Sibel Hakverdi¹, İsmail Güzelmansur², Hamide Sayar³, Arif Güngören⁴, Ali Ulvi Hakverdi⁴, Serhat Topraklı⁴

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

²Özel Mozaik Kadın Hastalıkları ve Çocuk Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Hatay, Türkiye

³Kabramanmaraş Sütçüimam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kabramanmaraş, Türkiye

⁴Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

Özet

Amaç: Seyrek görülen üç Meckel-Gruber sendromu olgusunu yeni bilgiler ışığında sunmak.

Olgu: Prenatal dönemde ensefalosel, bilateral polikistik böbrek ve polidaktili saptanan üç olguda gebelik sonlandırıldı. Otopsi sonucu Meckel-Gruber sendromu tanısı kondu.

Sonuç: Meckel-Gruber sendromu otozomal resesif geçiş gösteren letal multisistemik bir hastalıktır. Santral sinir sisteminin gelişimsel anomalileri, kistik displastik böbrekler, hepatobilier duktal plate malformasyonu ve postaksiyal polidaktili gibi bozukluklarla karakterizedir. Gebeliğin 11-14. haftalarında yapılan rutin ultrasonografik tarama ile Meckel-Gruber sendromu tanısı konulabilir. Tekrarlama riski nedeni ile olguların sonraki gebeliklerinde yakın takip gereklidir.

Anahtar Sözcükler: Fetal anomali, Meckel sendromu, prenatal tanı.

Meckel-Gruber syndrome: a report of three cases

Objective: We aimed to present three rare cases of Meckel-Gruber syndrome, the diagnosis of which was made prenatally by ultrasonographic examination of the fetuses.

Case: Three pregnancies which were diagnosed prenatally to have occipital encephalocele, postaxial polydactily and bilateral multicystic dysplastic kidney were terminated. In autopsy, they were identified as Meckel-Gruber syndrome.

Conclusion: Meckel-Gruber syndrome is a rare, lethal, autosomal recessive multisystemic disorder. This syndrome is characterized by central nervous system defects, cystic renal dysplasia, and ductal proliferation in the portal area of the liver- and postaxial polydactily. The signs of the syndrome can be detected during the routine ultrasonographic examination between 11-14th weeks of the pregnancy. Because of high rate of recurrence risk, patients should be closely followed in future pregnancies.

Keywords: Fetal anomaly, Meckel syndrome, prenatal diagnosis.

Giriş

Meckel-Gruber sendromu (MGS) otozomal resesif geçiş gösteren letal, multisistemik bir bozukluktur. Kistik displastik böbrekler, karaciğerde portal alanda fibrozis ve safra dukt proliferasyonu ile karakterize duktal plate malformasyonu klasik bulgulardır. Fetuslarda oksipital meningoensefalosel %90 ve postaksiyal polidaktili %80 oranında bulunur.¹

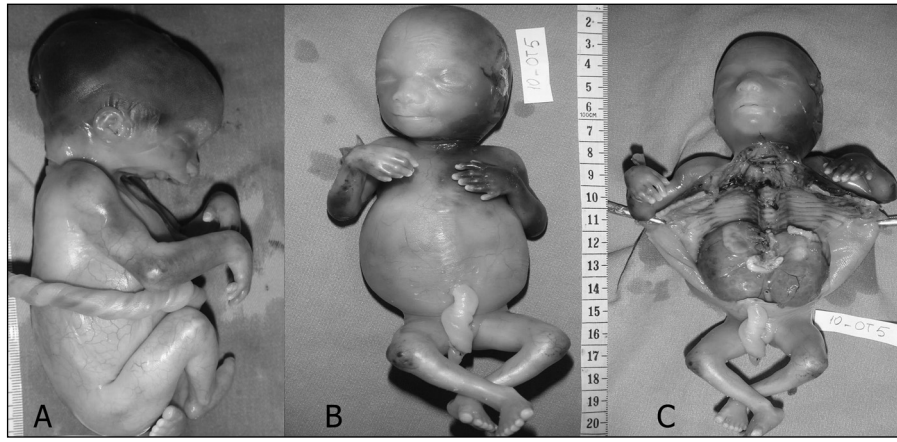
Patoloji anabilim dalında 2005-2010 yılları arasında yapılan toplam 233 otopsi içerisinde Meckel-Gruber sendromu tanısı almış 3 olgu değerlendirildi.

Olgu

Olguların tamamı intrauterin dönemde tanısı konulup sonlandırılmış gebeliklerdir.

Gestasyonel yaş 16-18 hafta arasındadır. Üç olgunun ikisinde birince derecede, birinde 3. derece kan bağı mevcuttur. Her üç olguda polidaktili, polikistik böbrek ve oksipital ensefalosel vardı (Resim 1A, 1B, 2A, 2B). Bir olguda yüzde mikrognati (Resim 1A), bir olguda da uzun kemiklerde eğrilik (Resim 2C) izlendi. Böbrek ve karaciğer bulguları benzer özellikteydi. Böbrek kesitlerinde çok sayıda değişik büyüklükte kistler görüldü (Resim 3A). Kistler gevşek me-

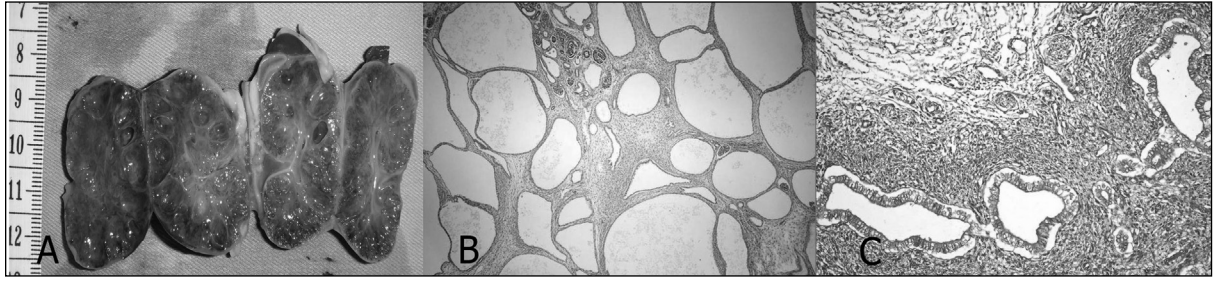
zenkimal doku içerisine yerleşmiş, yer yer basık, yer yer küboidal epitel ile döşeli ve kortekse yakın yerlerde glomerül yapıları içermektedir (Resim 3B). Karaciğer kesitlerinde portal alanlarda fibröz dokuda artış yanı sıra safra duktuslarında dilatasyon, epitelyal proliferasyon mevcuttu (Resim 3C). Ensefalosel kesesi içerisinde immatür glial dokular izlendi. Tablo 1'de olgulara ait bulgular özetlenmiştir.



Resim 1. **A:** Olgu 1; Meckel-Gruber sendromu, polidaktili, mikrognati, ensefalosel, karında distansiyon. **B:** Olgu 2; Meckel-Gruber sendromu, polidaktili, karında distansiyon. **C:** Olgu 2; İki taraflı büyümüş, genişlemiş böbrekler.



Resim 2. **A:** Olgu 3; Meckel-Gruber sendromu, USG görünümü, belirgin ensefalosel kesesi. **B:** Olgu 3; Polidaktili, karında distansiyon, eğri uzun kemikler. **C:** Olgu 3; X-Ray görüntüsü.



Resim 3. A: İki taraflı büyük, kistik böbrekler. **B:** Kistik böbreklerin mikroskopik görünümü. **C:** Karaciğerde safra dukt proliferasyonu ve fibrozis (hepatobilier duktal plate malformasyonu), mikroskopik görünüm.

Tablo 1. Prenatal dönemde tanı konulan ve gebeliğin sonlandırıldığı üç Meckel-Gruber sendromu olgusunun bulguları.

	Anne yaşı	Akrabalık	Bebek cinsiyet	Prenatal bulgular	Otopsi bulguları
Olgu 1	21	3. derece	Erkek İlk gebelik	18 hafta fetus Bilateral polikistik böbrek, Oligohidramnios	17 hafta fetus, Polidaktili, Mikrognati, Ensefalosel, Bilateral polikistik böbrekler, Hepatobilier duktal plate malformasyonu
Olgu 2	26	1. derece	Kız İlk gebelik	16 hafta fetus, Gelişme geriliği, Bilateral kistik böbrekler ve Ensefalosel	15 hafta fetus, Polidaktili, Ensefalosel, Bilateral multikistik displastik böbrekler, Hepatobilier duktal plate malformasyonu
Olgu 3	29	1. derece	Erkek 3. gebelik 1 abortus 1 yaşayan	18 hafta fetus, Bilateral kistik böbrekler ve Ensefalosel	18 hafta fetus, Polidaktili, uzun kemiklerde eğrilik, Ensefalosel, Bilateral böbrekler, Hepatobilier duktal plate malformasyonu

Tartışma

Meckel-Gruber sendromunda klasik bulgulara ek olarak çeşitli anormallikler bildirilmiştir. Mikrosefali, serebellar hipoplazi, ventrikülomegali gibi santral sinir sistemi (SSS) anomalileri yanı sıra, patend duktus arteriosus, atrial septal defekt gibi kalp anomalileri, over agenezi, uterus bikornus, ambiguus genitale gibi iç ve dış genital anomalileri, at nalı böbrek, üreter agenezi, mesane hipoplazisi gibi üriner sistem anomalileri, simian çizgisi, kısa ve/veya eğri ekstremiteler, yarı dudak/damak, dilde papiller yapılar, yarıklanmalar, kısa burun, düşük kulak gibi atipik yüz görünimleri gibi çok sayıda bulgu rapor edilmiştir.¹⁻⁵ MGS'de izlenen bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir. Belirtilen klasik bulgulardan

ikisi veya bir klasik bulguya ek olarak diğer anomalilerden ikisinin varlığı ile MGS kesin tanısı konur. Olgularımızın tamamında klasik bulgular görüldü.

MGS'li olgularda karaciğerde portal alanlarda fibrozis yanı sıra safra duktuslarındaki proliferasyon tanıda önemlidir. Normal fetus karaciğeri ile karşılaştırıldığında MGS'li olgularda portal bölgede safra duktus etrafında artmış miyofibroblastik hücreler izlenmiştir. Hayvan modellerinde safra dukt etrafındaki fibroblastik hücreler miyofibroblastlara dönüşerek fibrozis, sonunda dukt tıkanıklığına neden olur. MGS'de karaciğerde ve safra duktuslarında oluşan fibrozisin bu miyofibroblastik dönüşüm ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.⁶

Tablo 2. Meckel-Gruber sendromunda en sık izlenen bulgular; koyu ve italik belirtilenler klasik bulgular.

Genito-üriner sistem	Polikistik böbrek (%100) İç ve dış genital ve üreter anomalileri
Hepatobilier	Portal alanlarda safra duktus proliferasyonu ve fibrozis (Duktal plate malformasyonu) (%100)
Santral sinir sistemi	Oksipital meningo-ensefalosel (%90) Dandy-Walker malformasyonu Arnold-Chiari malformasyonu Corpus Collosum agenezisi Optik sinir yokluğu Anensefali Cerebral/cerebellar hipoplasi/mikrosefali
İskelet sistemi	Postaksiyal polidaktili (%80) Tubuler kemiklerde kısalık ve eğrilik
Diğer	Kalp anomalileri Yarık dudak/damak Mikroftalmi Mikrognati

Görülme insidansı değişkendir. 140,000 ile 3000 doğumda bir görüldüğü bildirilmiştir.¹ İlimizde ortalama yıllık doğum oranı 29,584'tür.⁷ Çalışmamızda 5 yıllık sürede 3 MGS olgusu saptandı. Görülme oranı yaklaşık 1/49.300 doğum olarak belirlendi.

Gebeliklerin çoğu intrauterin dönemde ölümle sonuçlanır. Gestasyonun 11-14. haftalarında yapılan rutin ultrasonografik tarama ile MGS tanısı konulabilir. Gebelik haftaları ilerledikçe oligohidramnios gelişimi nedeni ile polidaktili ve ensefaloseli değerlendirme güçleşir.⁸ En erken tanı almış olgu 12 haftadır.⁹ Bunun yanında term gebelik sonrasında 7 ay⁴ ve 9 ay¹⁰ yaşamış olgular bildirilmiştir.

MGS'lu fetuslarda maternal serum α -fetoprotein düzeyi ve ikinci trimester tarama testlerinde anormal sonuçlar izlenebilir. Bazı MGS'lu olgularda serum α -fetoprotein düzeyi yüksek izlenmiştir.¹¹

MGS genetik olarak heterojenite gösterir. Son zamanlarda hastalıkla ilişkili çok sayıda gen tanımlanmıştır. MGS ile ilişkili iyi belirlenen mutant üç gen; MKS1 (17q22), MKS2 (11q13) ve MKS3(8q22).¹ MKS1 gen defekti daha çok Finli

ve Kafkas'lılarda görülürken, MKS2 Orta Doğu ve Kuzey Afrika ülkelerinde MKS3 ise Pakistan ve Hindistan'da izlenmiştir.^{1,12} Frank ve arkadaşlarının Türkiye'nde dahil edildiği değişik ülkelerden 25 MKS olgusu ile yaptıkları bir çalışmada ülkemizdeki 9 olgunun gen analizinde 4 olguda MKS1 geni ile ilgili defekt saptanmış. Diğer 5 olguda ise gen mutasyonu ile ilişki belirlenememiştir.¹

Klinikopatolojik analizlerde MKS3 ile karşılaştırıldığında MKS1 gen mutasyonu olan olgularda postaksiyal polidaktili daha güçlü birliktelik göstermektedir.¹

MKS1 geni hücrede silier fonksiyon ile ilişkilidir. Bu gen defektinde silier disfonksiyon gelişir.¹ Ayırıcı tanıya silier disfonksiyon ile ilişkili multisistem tutulumlu genetik bozukluk gösteren Bardet-Biedl sendromu (BBS) alınmalıdır. Bu olgularda karında şişlik, hipogonadizm, kavrama bozuklukları, ilerleyici retinopati ve polidaktili izlenir. Böbrek patolojileri MKS ve BBS'de benzer, fakat SSS anomalileri ve karaciğerde safra duktuslarında proliferasyon BBS'da görülmez.^{1,8}

Diğer bir ayırıcı tanı Tirozomi 13 ile yapılmalıdır. Tirozomi 13'de %15-30 oranında kistik böbrekler eşlik edebilir. Hidronefroz at nalı böbrek ve çift üreter izlenebilir. Orta hat SSS anomalileri veya holoprosensefali tirozomi 13 için tanı koydurucudur. Kardiyovasküler ve oküler anomaliler, heterotopik pankreas ve dalak, postaksiyal polidaktili görülebilir. Fakat hepatik fibrozis izlenmez ve tanıda karyotip analizi önemlidir.⁸ MGS'nin tirozomi 13 den ayırıcı tanısının yapılabilmesi için karyotip analizi gereklidir. MGS olgularda karyotip normal olarak bildirilmiştir.³ Bizim olgularımızda karyotip analizi normal bulundu. Otopsi ile kesin tanı konuldu.

Smith-Lemli-Opitz Sendromu otozomal resesif geçiş gösteren MGS ile karışabilen diğer bir patolojidir. Mikrosefali, serebellar hipoplazi ve ventrikülomegali gibi santral sinir sistemi malformasyonları, ambigus genitale, kistik renal displazi, hidronefroz, renal duplikasyon gibi genito-üriner sistem bozuklukları ile daha sık elde

olmak üzere postaksiyal polidaktili ile karakterize bir patolojidir. Bu olgularda 7 dehidrokolesterol gama redüktaz (DHRC7) geninde mutasyon vardır. Hepatik disfonksiyon ve kolestatik karaciğer hastalığı izlenir.⁸

Sonuç

MKS tekrarlama riski (%25) yüksek bir patolojidir. Önceki gebeliklerde anomalili bebek öyküsü bulunan ailelerde inceleme önemlidir. Kesen tanı için otopsi mutlaka yapılmalı ve aileler bilgilendirilmelidir. Sonraki gebeliklerde erken haftalarda (11-14. hafta) USG ile kontrol önerilmelidir.

Kaynaklar

1. Frank V, Bruchle NO, Mager S, Frints SGM, Bohring A, Du Bois G, et al. Aberrant splicing is a common mutational mechanism in MKS1, a key player in Meckel-Gruber syndrome. *Hum Mutat* 2007; 28: 638-9.
2. Gümrüdü D, Ergin M, Uguz A, Bolat F, Tunali N. Meckel-Gruber sendromu: Dört olgunun incelenmesi. *Türk Patoloji Dergisi* 2001; 17: 75-7.
3. Özuysal S, Kimya Y. Meckel-Gruber sendromu: Bir olgu sunumu. *Türk Patoloji Dergisi* 2001; 17: 78-80.
4. Gazioglu N, Vural M, Seçkin MS, Tüysüz B, Akpir E, Kuday C, et al. Meckel-Gruber syndrome. *Childs Nerv Syst* 1998; 14: 142-5.
5. Balci S, Onol B, Erçal MD, Beksaç S, Erzen C, Akhan O. Meckel Gruber syndrome: a case diagnosed in utero. *Türk J Pediatr* 1992; 34: 179-85.
6. Kuroda N, Ishiura Y, Kawashima M, Miyazaki E, Hayashi Y, Enzan H. Distribution of myofibroblastic cells in the liver and kidney of Meckel-Gruber syndrome. *Pathol Int* 2004; 54: 57-62.
7. Türkiye İstatistik Kurumu Web portalı. Hatay yıllık doğum oranı. <http://www.tuik.gov.tr/jsp/duyuru/upload/vt/vt.htm>. 22 Ekim 2010.
8. Chen CP. Meckel syndrome: genetics, perinatal findings, and differential diagnosis. *Taiwanese J Obstet Gynecol* 2007; 46: 9-14.
9. Kanit H, Yücel O, Kayhan K, İspahi Ç, Ayaz D, Bal F. Erken tanı almış Meckel-Gruber sendromu. *Perinatoloji Dergisi* 2009; 17: 121-5.
10. Nur B, Mihçı E, Koyun M, Duman Ö, Taçoş Ş. Dokuz aya kadar yaşayan Meckel-Gruber sendromlu bir olgu. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi* 2008; 17: 55-8.
11. Devocioğlu C, Özdoğan H, Yokuş B. Meckel-Gruber sendromu: olgu sunumu. *Dicle Tıp Dergisi* 2004; 31: 65-8.
12. Morgan NV, Gissen P, Sharif MS, Baumber L, Sutherland J, Kelly DA et al. A novel locus for Meckel-Gruber syndrome, MKS3, maps to chromosome 8q24. *Hum Genet* 2002; 111: 456-61.