

Olgu Sunumu**Meckel-Gruber Sendromu**

Nihal KILINÇ¹, Abdurrahman ÖNEN², Ahmet YALINKAYA³, Bülent DEMİR³, Murat YAYLA³
 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji¹, Çocuk Cerrahisi², Kadın Hastalıkları ve Doğum³ Anabilim Dalları,
 DİYARBAKIR

ÖZET**MECKEL-GRUBER SENDROMU: BİR OTOPSİ OLGUSU**

Amaç: Meckel-Gruber sendromu oksipital ensefalosel, polidaktili ve polikistik böbrekler ile karakterize konjenital bir durumdur. Bu nadir sendromun yaşamla bağdaşmadığı literatürde rapor edilmiştir. Klasik triadlı bir Meckel-Gruber sendrom olgusunu kaynak bilgileri ışığında tartışılarak sunmayı amaçladık.

Olgu: Onsekiz gebelik haftasında kız fetus olup otopsi incelemesinde oksipital ensefalosel, polidaktili, polikistik böbrekler, karaciğerde fibrosiz, bilier disgenezis saptandı. Otopsi bulguları sonucunda olguya Meckel-Gruber tanısı kondu.

Sonuç: Az görülen anomaliler grubu olması nedeniyle ilgili literatür gözden geçirilerek olgumuza ait özellikler sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Meckel-Gruber sendromu, Fetal anomali.

SUMMARY**MECKEL-GRUBER SYNDROME (AN AUTOPSY CASE)**

Objective: Meckel-Gruber syndrome is a congenital disorder characterized by occipital encephalocele, polydactyly and polycystic kidneys. This rare syndrome has been reported as incompatible with life in the literature. We aimed to discuss a case with Meckel-Gruber syndrome associated with the classic diagnostic triad in the light of literature.

Observation: In autopsy study of 18 weeks of gestational age female fetus. Occipital encephalocele, polydactyly, polycystic kidneys, liver fibrosis and biliary dysgenesis were detected and Meckel-Gruber Syndrome was diagnosed.

Conclusion: The literature is reviewed to present characteristics of our case because of a rarely seen anomaly group.

Key words: Meckel-Gruber syndrome, Fetal abnormality.

Meckel-Gruber sendromu (MGS), 1822'de Meckel tarafından tanımlanmış otozomal resesif geçişli nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır (1). Bu sendromu, kistik böbrek displazisi (%100), oksipital ensefalosel (%90), postaksiyal polidaktili (%83.3) klasik triadı oluşturur (2). Ayrıca santral sinir sistemi anomalileri, ürogenital anomaliler, karaciğer ve pankreasta fibrotik değişiklikler, oküler anomaliler, yarı damak ve dudak, hidrocefali ve konjenital kalp defektleri sıklıkla eşlik eden diğer anomalilerdir. Hastalıktan sorumlu gen lokusunun bağlantı analizi ile kromozom 17q21-24'de lokalize olduğu bulunmuştur (3).

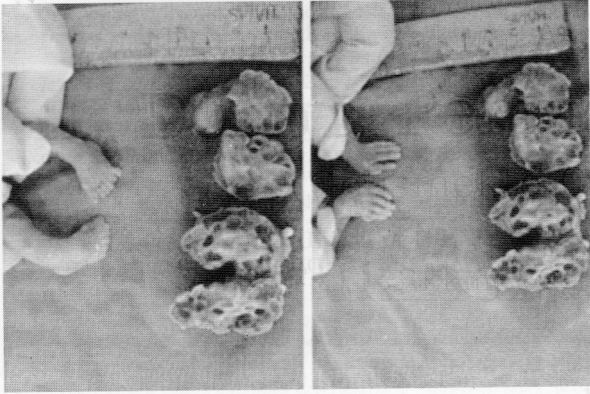
MGS tanısı hem gebeliğin sonlandırılması bakımından, hem de daha sonraki gebelik için bilgi vermesi açısından önemlidir (4).

OLGU

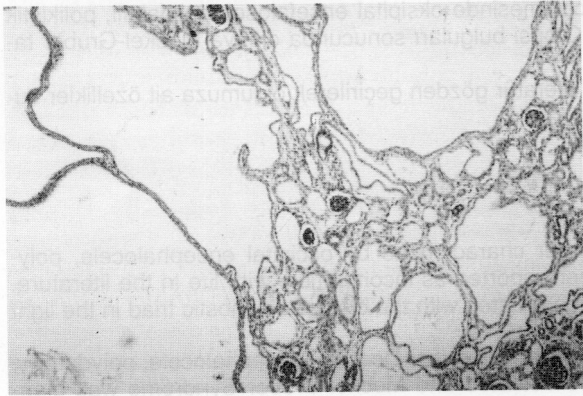
On dokuz yaşında, G2,P1,Y1, iki yıllık evli, eşiyle 1. derece akraba evliliği ve ailesinde anomalili bebek öyküsü mevcut olan olgu gebeliğinin 18. haftasında perinatoloji polikliniğine başvurdu. Yapılan ultrasonografide ensefalosel, multikistik böbrekler, mikrosefali ve oligohidramnios tesbit edildi. Olguya tıbbi tahliye uygulandı. Otopsi incelemesinde makroskobik olarak boyun kısalığı, el ve ayakta polidaktili, oksipital ensefalosel, her iki böbreğin kesit yüzeyinde çok sayıda kistik yapılar (Resim 1), 150 g ağırlığında ve normal görünümde plasenta tespit edildi. Mikroskobik incelenmesinde; bilateral polikistik böbrek (Resim 2), karaciğerde fibrosiz, ve bilier disgenezis saptandı. Otopsi bulgularımız sonucunda olguya Meckel-Gruber tanısı kondu.

TARTIŞMA

Meckel-Gruber sendromu (MGS) ilk rapor edilmesinden beri birçok diagnostik kriter tariflenmiş



Resim 1. Bilateral polikistik böbrek ve tüm ekstremitelerde polidaktili



Resim 2. Kistik tübüller arasında normal glomerül yapıları (HE x 100)

ancak bu konuda hala çalışmalar devam etmektedir. Hastalığın kesin tanısı için tipik triadını oluşturan kistik böbrek displazisi, oksipital ensefalosel, postaksiyal polidaktili bulgularından en az ikisinin tesbit edilmesi gerekmektedir (2). MGS, renal displazinin eşlik ettiği, otozomal resesif geçişli santral sinir sistem sendromlarının en iyi bilinenlerinden biridir (5). MGS'nin genel popülasyonunda 12.000-140.000'de 1 oranında görüldüğü bildirilmiştir (6). MGS'lu bebek öyküsü olan annelerin sonraki çocuklarında tekrar görülme riski %25 olduğundan sonraki gebeliklerinde takipleri ve gebeliklerinin sonlandırılması önemlidir (7).

MGS'de oksipital ensefalosel önemli tanı kriteridir. Bazen MGS'nin ensefalosel bulgusu değişik boyutlarda olması dolayısıyla zor tanı alabilir. Oligohidramnios küçük boyuttaki ensefalosellerin tanı almasını güçleştirebilir. Mikrocefali, ensefaloselin varlığını belirlemek için yararlı bir bulgu olabilir. Oksipital ensefalosel bulgusuna mikrocefali, hidrosefali, korpus kallozum agenezisi ve serebral hipoplazi gibi diğer santral sinir sistemi anomalileri eşlik edebilir (4,7). Olgumuzda 18. gebelik haftasında yapılan ultrasonografide ensefalosel, multi-

kistik böbrekler, mikrocefali ve oligohidramnios tesbit edildi. Tıbbi tahliye uygulandı. MGS ön tanısı ile patoloji kliniğine gönderilen fetusun yapılan otopsi incelenmesinde makroskopik olarak; boyun kısalığı, el ve ayakta polidaktili, oksipital ensefalosel tespit edilirken mikroskopik incelenmesinde; bilateral polikistik böbrek, karaciğerde fibrosiz, ve bilier disgenezis saptandı.

Hsia ve ark. bu sendroma sıklıkla eşlik eden diğer anomalilerin yarık damak, yarık dudak, mikrocefali, mikrofalmi ve ambiguous genitalia olarak rapor etmişlerdir (8).

MGS'ü tanısı için özel biyokimyasal ve kromozomal belirteç bulunmamaktadır. Patolojik bulguların tanımlanması ve normal karyotipin bulunması ile tanı konmaktadır. Gebeliğin 11.-14. haftasında yapılan ultrasonografi muayeneleri ile MGS erken tanı alabilir. Ayrıca alfa-feto protein spesifik olmamakla birlikte tanıya yardımcı olmaktadır (9). MGS en erken 10. gebelik haftasında fetoskopi ile prenatal tanı aldığı bildirilmiştir (10). Fetoskopi invazif bir yöntem olduğu için gebeliğin ilk trimesterinde tarama testi olarak ultrasonografi, NT(Nuchal translucency) ve CRL (Crown-rump length) ölçümleri tercih edilmektedir (11). Blaas ve ark. yüksek rezolüsyonlu üç boyutlu embriyonik beyin görüntüsü ile çeşitli fetal santral sinir sistemi anomalilerini tanımlamışlardır. Üç boyutlu ultrasonografi gelecekte fetal anomalileri erken tanımda önemli tanı bir yöntemi olacaktır (12). Quintero ve ark. 11. gebelik haftasındaki MGS'li bir olguyu transabdominal embriyofetoskop ile tanıdıklarını rapor etmişlerdir (13). MGS'nin tanısında invazif yöntemler az sayıdadır. Günümüzde kesin tanı için postnatal-postabortal patolojik inceleme tek yöntemdir.

MGS'da renal kistik displazi hemen hemen tüm vakalarda mevcuttur (14). Böbrekler bazen normal boyutundan 10-20 kat büyük olabilir. Otopsi incelenmesinde makroskopik olarak kistler görülür. Renal agenezis, renal hipoplazi ve üreteral duplikasyon gibi diğer renal anomaliler de bu sendroma eşlik edebilir (15). Yapılan bir çalışmada, 32 vakanın 7'sinde (%21) displastik böbrekler görülmüştür. Bu oranın olmasının nedeni, oligohidramnios varlığında fetal anatomisinin çok iyi değerlendirilemesi olabilir. Olgumuzun ultrasonografik, makroskopik ve mikroskopik incelemesinde her iki böbrek dokusunda çok sayıda kistler tespit edildi. Eşlik eden başka renal patoloji saptanmadı.

MGS'nun, trizomi 13 ve Smith-Lemli-Opitz sendromu ile ayrı tanı yapılmıştır. Bazen trizomi 13 ile benzer patolojiler gösterdiğinden ayrı tanı zor olabilmektedir. Çünkü, trizomi 13'e %15-30 oranında kistik böbrekler eşlik etmektedir. Orta hat santral sinir sistemi anomalileri veya holoprozensefali, trizomi 13 için tanı koydurucu iken, bü-

yük böbrekler, oligohidramnios ve oksipital ensefalosel varlığı MGS için tanı koydurucudur (16).

Sonuç olarak, ultrasonografi ve bazı invazif yöntemlerle fetal anomaliler prenatal dönemde tanı alabilmekte ve etkilenmiş fetuslar elimine edilebilmektedir. Otozomal resesif geçişli ve ölümcül bir hastalık olan MGS ultrasonografik taramalar ile 20. gebelik haftasından önce tanınabilmektedir. Bu sendrom riskini taşıyan aileler genetik bilgilendirme yapıldıktan sonra perinatoloji kliniklerinde takibe alınarak 11.-14. haftalarda ultrasonografik NT, CRL ölçümleri ve embriyoskopi ile daha erken prenatal tanı alarak gebelikleri sonlandırılabilir.

KAYNAKLAR

1. J.Thomas Stocker. Pediatric Pathology Washington, J.B. Lippincott Company 1992; p:97
2. Sergi C, Adam S, Kahl P, Otto HF. Study of the malformation of ductal plate of the liver in Meckel syndrome and review of other syndromes presenting with this anomaly. *Pediatr Dev Pathol* 2000; 3:568-83
3. Salonen R, Paavola P. Meckel syndrome. *J Med Genet* 1998;35:497-501
4. Nyberg DA, Hallesy D, Mahony BS, Hirsch JH, Luthy DA, Hickok D. Meckel-Gruber syndrome. Importance of prenatal diagnosis. *J Ultrasound Med*. 1990;9:691-6
5. Ahdap-barmada M, Claasen D: A distinctive triad of malformations of the central nervous system in the Meckel-Gruber syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 1990; 49:610.
6. Ramadani HM, Nasrat HA. Prenatal diagnosis of recurrent Meckel syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 1992;39:327-32
7. Tanrıverdi HA, Hendrik HJ, Ertan K, Schidt W. Meckel Gruber syndrome: a first trimester diagnosis of a recurrent case *Eur J ultrasound* 2002;15:69-72
8. Hsia YE, Bratu M, Herbordt A. Genetics of the Meckel syndrome (dysencephaliasplanchnocystica). *Pediatrics*. 1971;48:237-47
9. Flessa A, Rempen A, Schmausser B, Marx A. Meckel-Gruber syndrome. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1996;200:66-8
10. Dumez Y, Dommergues M, Gubler MC, Bunduki V, Narcy F, LeMerrer M, Mandelbrot L, Berkowitz R. Meckel-Gruber syndrome: prenatal diagnosis at 10 menstrual weeks using embryoscopy. *Prenat Diagn* 1994;14:141-4
11. Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SP, Brizot ML, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102:957-62
12. Blaas HG, Eik-Nes SH, Berg S, Torp H. In-vivo three-dimensional ultrasound reconstructions of embryos and early fetuses. *Lancet* 1998;10:1182-6
13. Quintero RA, Abuhamad A, Hobbins JC, Mahoney MJ. Transabdominal thin-gauge embryofetoscopy: a technique for early prenatal diagnosis and its use in the diagnosis of a case of Meckel-Gruber Syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1552-7
14. Johnson VP, Holzwarth DR. Prenatal diagnosis of Meckel syndrome: Case reports and literature review. *Am J Med Genet*. 1984;18:699-71
15. Andersen VM: Meckel syndrome: Morphologic considerations. *Birth Defects*.1982;18:145
16. Gazioğlu N, Vural M, Seçkin MS, et al. Meckel-Gruber syndrome. *Childs Nerv Syst* 1998;143:142-5