

NADİR GÖRÜLEN BİR FETAL ANOMALİ, MECKEL-GRUBER SENDROMU: OLGU SUNUMU

Selda DEMİRCAN SEZER¹, Mert KÜÇÜK¹, Hasan YÜKSEL¹, Ali Rıza ODABAŞI¹, Hamit Alper TANRIVERDİ¹, Gökay BOZKURT², Canten TATAROĞLU³, Ece KESKİN²

ÖZET

AMAÇ: Otozomal resesif geçişli bir hastalık olan Meckel-Gruber Sendromu (MGS), multipl konjenital anomali içeren nadir bir hastalıktır ve letal seyreden bir sendromdur. MGS'nin klasik triadı; bilateral kistik renal displazi, oksipital ensefalosel ve postaksiyal polidaktilidir. Bunlardan üçünden en az ikisinin olması tanıyı koydurur. Bu yazıda intrauterin MGS saptanan bir olgu sunulmasını amaçladık.

OLGU: Son adet tarihine göre 23 hafta 5 günlük gebelik + multipl fetal anomali nedeni ile gebe polikliniğimize refere edilen olgu obstetrik ultrasonografi ile değerlendirildi. Yaşayan 2 sağlıklı çocuğu olan 26 yaşındaki olgunun hikayesinden, daha önce 32. gebelik haftasında ölü doğum öyküsü olduğu, nedeninin bilinmediği ama polidaktili bulunduğu öğrenildi. Olgunun yapılan ultrasonunda fetal bilateral multikistik displastik böbrek, her iki elde polidaktili, bilateral ventrikülomegali ve anhidroamniyos saptandı. MGS düşünülen ve anhidramniyosu olan gebeye konye kararı sonucu ve ailenin isteği ile tıbbi tahliye uygulandı. 750 gram ağırlığında bir erkek bebek ölü olarak doğurtuldu. Genetik incelemesi yapılan fetusun kromozom analizi normal (46, XY) olarak geldi. Otopsi sonucunda bilateral polikistik böbrek, her iki el ve ayaklarda polidaktili ve micrognati mevcuttu.

SONUÇ: Prenatal bilateral genişlemiş multikistik böbrek tanısı MGS'yi akla getirmelidir ve santral sinir sistemi malformasyonları ve polidaktili araştırması yapılmalıdır. Bununla birlikte fetal otopsinin tanının doğrulanmasında önemlidir.

Anahtar sözcükler: Meckel-Gruber Sendromu; prenatal ultrasonografi

Meckel-Gruber Syndrome, a Rare Fetal Anomaly: A Case Report

SUMMARY

OBJECTIVE: Meckel-Gruber Syndrome (MGS), an autosomal recessive disease, is a rare and lethal syndrome with congenital polymalformations. Classical triad of MGS is bilateral cystic renal dysplasia, occipital encephalocele and postaxial polydactyly. For diagnosis, two out of these three findings required to be present. In this article, we aimed to present a case with intrauterine MGS.

CASE: Patient with 23 weeks and five days pregnancy (according to her last menstrual period) with multiple anomalies was evaluated by obstetric ultrasonography. The obstetric history of the 26-year-old patient revealed that she had 2 healthy living children and one previous intrauterine ex fetus with polydactyly and an unknown cause at 32 weeks of gestation. Ultrasonographic examination of the case showed fetal bilateral multicystic dysplastic kidney, polydactyly in hands, bilateral ventriculomegaly and anhidroamnios. The case was diagnosed as MGS and underwent medical termination of pregnancy with the consent of family and the council of doctors. An ex male infant weighing 750 grams was delivered. Genetic analysis showed normal chromosome analysis (46, XY). Bilateral polycystic kidneys, and polydactyly of both hands and feet, and micrognathia were found in autopsy.

CONCLUSION: Investigation of central nervous system malformations and polydactyly should be conducted in patients with prenatal detection of bilateral enlarged multicystic kidneys, when MGS is considered as a possible diagnosis. Furthermore verification of the diagnosis with fetal autopsy is important.

Key words: Meckel-Gruber syndrome, prenatal ultrasonography

Otozomal resesif geçişli bir hastalık olan Meckel-Gruber Sendromu (MGS), multipl konjenital anomali içeren nadir bir hastalıktır ve letal seyreden bir sendromdur. MGS ilk kez Alman bir anatomist olan Johann Friedrich Meckel tarafından 1822 yılında, bir erkek ve bir kız iki yenidoğanın oksipital meningoensefalosel, polikistik böbrek, polidaktili ve yarık damak içeren benzer anomaliler ile doğması üzerine tanımlanmıştır¹. Daha sonra 1934'de George B. Gruber ensefalosel, polikistik böbrek ve polidaktili bulunan ailesel vakalar rapor etmiş ve bunun genetik

orijinli bir hastalık olduğunu ileri sürmüştür². Gruber bu sendroma "dysencephalia splanchnosystica" adını vermiştir. Optiz ve Howe tarafından 1969'da bu hastalık "Meckel sendromu" olarak tanımlanmıştır³. MGS'nin klasik triadı; bilateral kistik renal displazi, oksipital ensefalosel ve postaksiyal polidaktilidir. Bunlardan üçünün veya en az ikisinin olması tanıyı koydurur. Bu yazıda intrauterin MGS saptanan bir olgu sunulmuş, literatür eşliğinde tartışılması amaçlandı.

*Bu olgu 26-29 Eylül 2010 tarihinde İstanbul'da yapılan Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği 7. Ulusal Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, AYDIN, TÜRKİYE

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, AYDIN, TÜRKİYE

³Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji AD, AYDIN, TÜRKİYE

OLGU

Son adet tarihine göre 23 hafta 5 günlük gebelik + multiple fetal anomali nedeni ile kliniğimize refere edilen olgunun yapılan obstetrik ultrasonografisinde fetal bilateral multikistik displastik böbrek (Resim 1a, 1b), her iki elde polidaktili, bilateral ventrikülomegali ve anhidroamniyos izlendi. Daha önce 8 aylık ölü doğum öyküsü olan ve ölüm nedeni bilinmeyen 26 yaşındaki olgunun sağlıklı iki yaşayan çocuğu mevcuttu. MGS düşünülen ve anhidramniyosu olan

gebeye konsey kararı sonucu ve ailenin isteği ile tıbbi tahliye uygulandı. 750 gram ağırlığında bir erkek bebek ölü olarak doğurtuldu. Genetik incelemesi yapılan fetusun kromozom analizi normal (46, XY) olarak geldi. DNA maliyet nedeni ile ailenin isteği doğrultusunda yapılamadı. Otopsi raporuna göre bilateral polikistik böbrek (Resim 2a, 2b), her iki el ve ayaklarda polidaktili (Resim 3, 4) ve mikrognati mevcuttu.



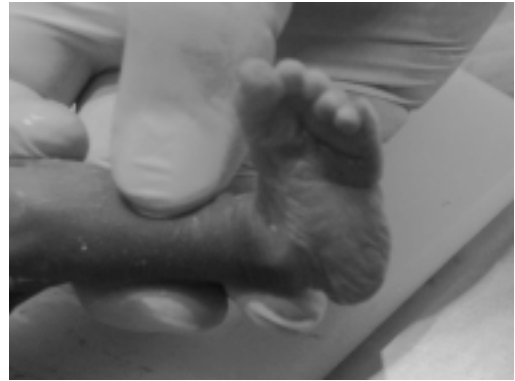
Resim 1 a,b. İntrauterin genişlemiş multikistik displastik böbreğin ultrasonografik görüntüsü



Resim 2 a,b. Bilateral multikistik displastik böbreklerin makroskopik görüntüsü (Otopsi)



Resim 3. Elde polidaktili



Resim 4. Ayakda polidaktili

TARTIŞMA

Multiple konjenital anomali içeren MGS'de temel olarak silia fonksiyonunda bir problem olduğu düşünülmektedir⁴. Tüm dünyada insidansı 1/13.250-140.000 arasında değişmektedir⁵. Finlandiya ve Belçika'da ise MGS'nin daha sık (1/9000 ve 1/3000) izlendiği bildirilmektedir⁵. Hastalığın Türkiye'deki insidansı bilinmemektedir.

MGS'nin klasik triadı; bilateral kistik renal displazi, oksipital ensefalosel ve postaksiyal polidaktilidir. Bunlardan en az ikisinin olması tanıyı koydurur. Bu klasik triadın yanı sıra hastalarda hepatik duktal proliferasyon, gastrointestinal system anomalileri, Dandy-Walker ve Arnold Chiari malformasyonları, yarı damak ve dudak, mikrognați, mikrosefali, hidrosefali, konjenital kalp anomalileri ve pulmoner hipoplazi görülebilir. Ayrıca hipoplastik penis, kriptorşidizm, erkeklerde müllerian kanal artıkları ve epididimal kistler, kız fetuslarda vajinal septumlar, hipoplastik veya bikornuat uterus gibi genital anomaliler ile birliktelik olabilir⁶⁻⁸. Bunun yanında MGS'nin Rokintasky-Kuster-Hauser sendromu⁹ ve simetrik kısa ekstremite dwarfizmi ile birlikteliği bildirilmiştir¹⁰.

Bu sendroma yönelik olarak tanımlanmış MKS genlerinin tanımlanması riskli ailelerde genetik incelemeyi mümkün kılar ve prenatal tanıya olanak sağlar⁶. MGS'nin yüksek maternal α -fetoprotein (AFP) seviyesi ve ikinci trimester tarama testinde anormal sonuçlarla ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir⁶. Ultrasonografi ile 14. haftadan önce klasik MGS triadı olan oksipital ensefalosel, postaksiyal polidaktili ve bilateral genişlemiş multikistik böbrekler görülebilir. Bu sendromda gebeliğin ileri dönemlerinde gelişen şiddetli oligohidramniyos, polidaktili ve ensefalosel tanısını zorlaştırabilir⁶. Bizim olgumuzda da anhidramniyos nedeni ile ultrasonografide ayaklardaki polidaktili görülemedi ve ancak otopsi sırasında izlendi.

MGS'nin ayırıcı tanısında, Trizomi 13, Smith-Lemli-Opitz sendromu (SLOS), hidroletalus sendromu, Zellweger sendromu, Agostino ve Jeune sendromu düşünülmelidir⁶. Ayırıcı tanıda önemli olan bir nokta bu sendromlardan farklı olarak MGS'de olgumuzda olduğu gibi şiddetli oligohidramniyos izlenir.

Olgumuzda MGS'nin klasik triadı görülmedi. Akgün ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, 4 yıllık dönemde 8 MGS olgusunun 7'sinde klasik klinik triadın bulunduğu, bir olguda ise bizim olgumuza benzer olarak sadece polikistik böbrek ve polidaktili olduğu rapor edilmektedir. Ayrıca iki olguda ultrasonografide polidaktili izlenmediği ve otopsi incelemesi ile daha sonradan izlendiği bildirilmektedir¹¹. Olgumuzda da ayaklardaki polidaktilinin anhidramniyos nedeni ile ultrasonografide izlenemediğini düşünmekteyiz.

Literatürü incelediğimizde tekrarlayan MGS'li

olgular bildirilmektedir¹². Olgumuzda daha önce otopsi yapılmadığı için nedeni belli olmayan ancak benzer şekilde polidaktili olduğu ifade edilen ve MGS olduğu tahmin edilen bir intrauterin ölü doğum öyküsü mevcuttu.

Prenatal bilateral genişlemiş multikistik böbrek tanısı MGS sendromunu akla getirmelidir ve hemen santral sinir sistemi malformasyonları ve polidaktili araştırması önerilmektedir⁶. Bu sendromun bilinmesi ve dikkatli araştırma erken antenatal tanının konmasını sağlayabilir¹⁰. Özellikle 11-14. hafta ve ikinci trimester ultrasonografi incelemesi her obstetrik vakada dikkatli yapılmalıdır. Bununla birlikte ultrasonografi ile pek çok olguda MGS tanısı kolaylıkla konulabilir ancak fetal otopsi tanının doğrulanmasında yardımcıdır¹¹.

Sonuç olarak, MGS yüksek rekürrens riski (%25) nedeni ile önemlidir. MGS'li bebekler doğumda veya doğumdan hemen sonra kaybedilir. Prenatal bilateral genişlemiş multikistik böbrek tanısı MGS'yi akla getirmelidir ve santral sinir sistemi malformasyonları ve polidaktili araştırması yapılmalıdır. Bununla birlikte fetal otopsinin tanının doğrulanmasında yardımcı olduğu bilinmektedir. Otopsi konusunda oldukça çekingen davranan ve yaptırmak istemeyen toplumumuzda, hasta ve hasta yakınlarına otopsinin öneminin anlatılmasının ve bir sonraki gebeliklerinde bu hastalığın tekrarlama riskinin yüksek olması nedeni ile otopsi yapılmasının gerekliliği konusunda danışmanlık verilmesinin yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Meckel JF. Beschreibung zweier, durch sehr aehnliche. Bildungsabweichungen entsellter Geschwister Dutsch. Arch Physiol 1822; 7: 99-172.
2. Gruber GB. Beitrage zur frage "gekoppelter" missbildungen (akrocephalo-syndactylie und dysencephalia splanchnocystica). Beitr Path Anat 1934; 93: 459-76.
3. Opitz JM, Howe JJ. The Meckel syndrome (dysencephalia spanchnocystica, the Grüber syndrome). Birth Defects Orig Art Ser 1969;2:167-79.
4. Ickowicz V, Eurin D, Maugey-Laulom B, Didier F, Garel C, Gubler MC, Laquerrière A, Avni EF. Meckel-Grüber syndrome: sonography and pathology. Ultrasound Obstet Gynecol 2006;27(3):296-300.
5. 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.
6. Chen CP. Meckel syndrome: genetics, perinatal findings, and differential diagnosis. Taiwan J Obstet Gynecol 2007;46(1):9-14.
7. Balci S, Tekşen F, Dökmeçi F, Cengiz B, Cömert RB, Can B, Ozdamar S. Prenatal diagnosis of Meckel-Gruber syndrome and Dandy-Walker malformation in four consecutive affected siblings, with the fourth one being diagnosed prenatally at 22 weeks of gestation. Turk J Pediatr 2004;46(3):283-8.
8. Ergür AT, Taş F, Yıldız E, Kilic F, Sezgin I. Meckel-

- gruber syndrome associated with gastrointestinal tractus anomaly. Turk J Pediatr 2004;46(4):388-92.
9. Agapitos E, Christodoulou C. Meckel-Gruber syndrome associated with Rokintasky-Kuster-Hauser Syndrome. J Clin Ultrasound 1995;23:452-5.
 10. Malguria N, Merchant SA, Kiran KV, Verghese SL. Meckel-Gruber syndrome associated with short limbed dwarfism. J Postgrad Med 1996;42(2):55-6.
 11. Akgün H, Özgün MT, Taşdemir A, Aydın A, Türkyılmaz Ç, Başbuğ M. Meckel Gruber Syndrome: Correlation between prenatal diagnosis and autopsy findings. Gynecol Obstet Reprod Med 2008;14:7-11.
 12. Tanriverdi HA, Hendrik HJ, Ertan K, Schmidt W. Meckel Gruber syndrome: a first trimester diagnosis of a recurrent case. Eur J Ultrasound 2002;15(1-2):69-72).

YAZIŞMA ADRESİ

*Yrd. Doç. Dr. Selda Demircan SEZER
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın
Hastalıkları ve Doğum AD, AYDIN, TÜRKİYE*

E-Posta : *sdemircan@adu.edu.tr*
Telefon : 4441256

Geliş Tarihi : 22.09.2011
Kabul Tarihi : 29.04.2011