

Meckel – Gruber Sendromu: Olgu Sunumu

Celal Devocioğlu*, Hakkı Özdoğan*, Bernan Yokuş*

ÖZET

Meckel Gruber Sendromu otozomal ressesif geçiş gösteren renal kist, santral sinir sistemi anormallikleri (ensefalosel), hepatik kanallarda kist ve displazi ve polidaktiliyle seyreden bir sendromdur. Bu hastalarda AFP düzeyleri yüksektir. Alternatif isimleri Meckel Sendromu, Disensephali Splanchnocystica, Gruber Sendromu ve Meckel-Gruber Sendromu. Bu vaka nadir görülen, rekürrens riski yüksek ve antenatal AFP düzeyi ölçümü ve ultrasonografi ile erken tanınabilen Meckel Gruber Sendromu'na dikkat çekmek için sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Ensefalosel, Meckel Gruber Sendromu

Meckel Gruber Syndrome: A Case Report**SUMMARY**

Meckel-Gruber syndrome is an autosomal recessive disorder characterized by a combination of renal cysts and variably associated features including developmental anomalies of the central nervous system (typically encephalocele), hepatic ductal dysplasia and cysts, and polydactyly. In this cases AFP levels are increases. Alternative names are Meckel Syndrome, Dysencephalia Splanchnocystica, Gruber Syndrome and Meckel – Gruber Syndrome. This study is presented to draw attention to the Meckel Gruber Syndrome which seen rarely, have high risk of recurrence and antenatal determination of AFP levels and early diagnosis by ultrasonographic screening can be confident.

Key words: Encephalocele, Meckel Gruber Syndrome

GİRİŞ

Nadir görülen ve otozomal ressesif geçiş gösteren Meckel Gruber Sendromlu (MGS) olgu sunulmaktadır.

Fizik muayenede başın oksipital kısmında 5x 6 cm'lik kitle (ensefalosel kesesi)(Resim 1),

OLGU SUNUMU

Yirmibir yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden mükerrer seksio ile birinci yaşayan olarak 37 haftalık ve 2850 gr (10-25 persentil) ağırlığında, 47 cm boyunda (<3 persentil) doğan, birinci ve beşinci dakikalardaki Apgar skor değerleri sırasıyla 4 ve 8 olan kız bebek, multiple anomalileri saptanarak anomalili bebek ön tanısıyla yenidoğan servisine yatırıldı. Öyküsünden gebeliğin üçüncü trimestride intrauterin hidrosefali tesbit edildiği ve ailenin ifade edemediği anomalileri olan ölü doğmuş bir bebek varlığı öğrenildi.



Resim 1: Ensefalosel Kesesi

* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.

Yarık damak ve dilde lobülasyon (Resim 2) mevcuttu.



Resim 2: Yarık damak, dilde lobülasyon

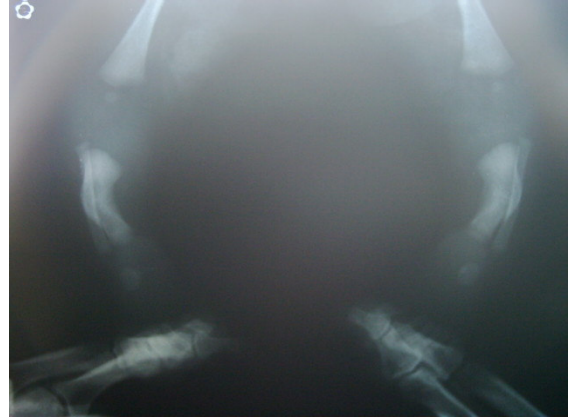
El ve ayaklarda 6 parmak (Resim 3) ve alt ekstremite kemiklerinde kısa ve içe doğru eğrilik gözlemlendi.



Resim 3: El ve ayaklarında 6 parmak

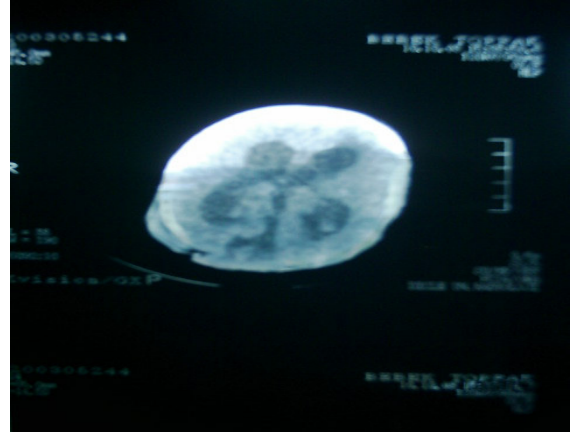
Mezokardiak ve pulmoner odakta 2/6 şiddetinde sürekli üfürüm alınıyordu. Genitoüriner sistem muayenesi haricen normaldi. Hasta hipotonik ve yenidoğan refleksleri azalmıştı.

Hastanın kan ve idrar örneklerinin bakteriyolojik ve biyokimyasal incelemelerinde: AFP düzeyinin 1210 ng/ml değerinde yüksek bulunması dışında bir özellik saptanmadı. Çekilen postero-anterior toraks radyografisinde patoloji saptanmadı. Direkt ekstremite grafilerinde ise kısa ve eğri, radius-ulna ve tibia-fibula yanısıra polidaktili radyolojik olarak da saptandı (Resim 4).



Resim 4 : Tibiada eğilme

Direkt kranial grafide oksipital bölgede kemik defekti izlenen hastaya kranial tomografi çekildi ve oksipital bölgede kalvaryum defekti, beraberinde defekte ait herniye parankim (okspital sefalosel) varlığı ve ayrıca üçüncü ve lateral ventriküller geniş izlendiği (Chiari malformasyonu?) rapor edildi (Resim 5).



Resim 5: Occipital ensefalosel, kemik defekti ve ventriküler dilatasyon .

Batının ultrasonografik incelenmesinde; karaciğer boyutu 45x43mm ölçülerek, sol lobunun dalak hilusuna doğru büyümüş olduğu, parankim ekosunun ve hepatik venlerin doğal olduğu, dalağın normal boyut ve lokalizasyonda bulunup parankim ekosunun homojen olduğu, her iki böbrek boyutları ve parankim kalınlıklarının normal olduğu, korteks ekolarının doğal ve parankim alanlarında patoloji saptanmadığı, taş, solid kitle ya da hidronefroz gözlenmediği rapor edildi.

Ekokardiografik incelemede Patent Foramen Ovale (PFO) ve Patent Ductus Arteriosus (PDA) saptandı.

İzleminde genel durumu bozularak solunum sıkıntısı gelişen hasta postnatal dördüncü günde kaybedildi, aile izin vermediği için otopsi yapılamadı.

TARTIŞMA

Meckel Gruber Sendromu otozomal resesif geçiş gösteren renal kist, santral sinir sistemi anormallikleri (ensefalosel), hepatik kanallarda kist ve displazi ve polidaktili ile birlikte seyreden bir sendromdur.

Christopher Krahe 29.02.1684'te Danimarka'da doğan anomalili bir bebeği tanımlamıştır. Bu tanımlama Meckel Gruber Sendromu'nun en eski tanımlaması olup, ilk detaylı tanımlama John Friedrich der Jüngere (1781-1833) tarafından 1822'de ciddi konjenital deformiteli iki kız kardeşte yapılmıştır (1). Georg B, Gruber de polikistik böbrek, oksipital ensefalosel, polidaktili ve çok küçük bir penisi olan erkek vakada MGS'yi tanımlamış ve Dysencephalia Splanchnocystica adı altında açıklamıştır (2-4). Opitz ve Howe sendromu doğrulamış ve adını Meckel sendromu olarak önermişlerdir.

Meckel Gruber Sendromu otozomal resesif geçiş gösteren bir sendromdur. Klinik ve genetik heterojenite göstermektedir. Karakteristik majör anomali triadı, renal kistik displazi, oksipital ensefalosel ve postaksiyel polidaktildir.

Anomaliler: Merkezi sinir sisteminde oksipital ensefalo-meningosel, eğik alınla beraber mikrosefali, serebral ve serebellar hipoplazi, anensefali, hidrosefali +/- Arnold Chiari malformasyonu, olfaktor lob, olfaktor tract, corpus collosum ve septum pellicidum yokluğu, değişken büyüme gerilikleri, yüzde mikroftalmi, mikrognati, yarık damak, kulak anomalileri (genelde çekik tipler), kısa boyun, postaksiyel polidaktili, böbreklerde displazi ve değişik derecelerde kist oluşumu, safra kesesi proliferasyonu, karaciğerde fibrozis ve kistik oluşumlar, genital sistemde eksternal ve/veya internal genitelyada tamamlanmamış gelişim ve kriptomizidizmdir (5).

Nadir anomaliler ise, olası sekonder kraniosinostoz, iris kolobomu, hipoplastik optik sinir, hipotelorizm veya hipertelorizm, nasal septum veya filtrum yokluğu veya hipoplazisi ve yarık dudak, lobule dil, epiglot yarığı, yenidoğanda diş varlığı, perdeli boyun, kısa kemikli ekstremiteler, sindaktili, klinodaktili, simian çizgisi, kardiyak septal defektler, PDA, aort koarktasyonu, pulmoner stenoz, akciğer hipoplazisi, Dandy Walker malformasyonu, tek umbilikal arter, patent urakus, omfolosel, intestinal malrotasyon, aksesuar dalak, adrenal hipoplazi, imperfore anüs, üreter yokluğu veya duplikasyonu, mesane yokluğu veya hipoplazisi, büyük plasenta varlığıdır (5).

Erken tanı sendromun yüksek rekürrens riski (%25) ve MGS'li doğanların doğumda veya hemen sonrasında kaybedilmeleri nedeniyle oldukça önemlidir. Sonografik inceleme gebelikte ilk trimester sonlarına doğru yapılabilir. İngiltere'de yapılmış bir çalışmada, yüksek riskli gebeliklerde ve fetal kromozomal anomalilerinin rutin ultrasonografik incelemesi ile, MGS 11-14 gestasyon haftalarında yüksek ve düşük risk gruplarında gösterilebilmiştir (8,9). Aynı şekilde Bulgaristan'da bir önceki gebeliği MGS nedeniyle ikinci trimesterde sonlandırılmış annede, 13. gestasyon haftasında transvaginal ultrasonografi ile MGS varlığı saptanabilmiştir (6).

Moleküler genetik incelemeler ile otozigosite haritalaması kullanılarak 3 ayrı MKS lokusu tanımlanmıştır. MKS1 lokusu 17q21-24, MKS2 lokusu 11q13, MKS3 lokusu 8q24 üzerindedir. MKS3 bağlantılı ailelerde polidaktili ve olası ensefalosel MKS1 ve MKS2 bağlantılı benzerlerinden farklı olarak daha nadir görülür (7).

Literatürde patoloğlar bir otopsi vakasında odağın karaciğer ve polikistik böbrekte miyofibroblastik hücrelerde olduğunu göstermişlerdir. Günümüzde rutin histolojik incelemelerle hepatik fibrozu gösterememişlerdir, alfa yumuşak kas aktin (alpha-SMA)-pozitif ve h-caldesmon (h-CD)-negatif stromal hücreler (myofibroblastik hücreler)'in spesifik dağılımı portal alanın limiting plate'i boyunca incelen-



miştir. Ayrıca, myofibroblastik hücreler sinusoidal duvar ve portal alandaki safra kanalı etrafında fokal olarak dağılmışlardır. Polikistik böbrekte, kistik lezyonlar arası stromadaki myofibroblastik hücrelerin varlığı Elektron Mikroskopi ile teyit edilebilir. Meckel Gruber Sendrom'lu bir hastada myofibroblastik hücrelerin karaciğer ve böbrekteki dağılımları özellikle karaciğerde spesifik dağılımları prestage hepatik fibroz için gösterge olabileceği düşünülmektedir (10).

Literatürde sendromun klasik bulguları içerisinde yer alan polikistik böbrek varlığını her ne kadar hastamızda saptayamamış olsak ta mevcut bulgularıyla Meckel Gruber sendromuna uyduğunu düşündüğümüz olguyu vakamızı sunarak, nöral tüp defektleri içinde önemli yeri olup, rekürrens riski yüksek ve antenatal tanısı gebeliğin erken haftalarında mümkün olan bu ciddi sendroma dikkat çekmek istedik.

KAYNAKLAR

1. Paavola P. The locus for Meckel Syndrome with congenital anomalies maps to chromosome 17q21-q24. *Nature Genetics*. 1995; 11:213-217.
2. Gruber GB. Beiträge zur Frage gekoppelter Missbildungen. *Beitr Pathol Anat* 1934;93: 459-476.
3. Gruber GB. Gliedmassenfehler aus plazerarer Beeinträchtigung. In: Schwalbe E, Gruber GB, eds. *Die Morphologie der Missbildungen des Menschen und der Tiere*, III Teil, Abteilung I, Kapitel VII. Jena: Gustav Fisher, 1937; 278-299.
4. Gruber GB. Hyperdaktylie (Polydaktylie), Diplocheirie und Diplopedie, Hypermelie, Oligodaktylie und Defekte von Röhrenknochen. II. Teil. *Menschlicher Betrachtungskreis*. In: Schwalbe E, Gruber GB, eds. *Die Morphologie der Missbildungen des Menschen und der Tiere*, III Teil, Abteilung I, Kapitel VII. Jena: Gustav Fisher, 1958: 720-808.
5. Kenneth L.J.; *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation* (5th edition) WB. Saunders Co. Philadelphia, 1997;184-85.

6. Sun CC, Grumbach K, DeCosta DT, Meyers CM, Dungan JS. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings in fetal anomalies. *Pediatr Dev Pathol*.1999 ; 2:131-42.

7. Sepulveda W, Sebire NJ, Souka A, Snijders RJ, Nicoloides KH. Diagnosis of the Meckel Gruber Syndrome of levent o fourteen weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*.1997; 176:316-319.

8. Mozneukova V, Komenov E, Dimitrova L. Ultrasound diagnosis of Meckel Gruber Syndrome at 13 weeks of gestation in families at risk-a case report and literatür review/*Akush Ginekol(Soffia)*2002;41:42-5.

9. Morgan NV, Glissen P, Sharit SM, Baumber L. A novel lokus for Meckel Gruber Syndrome, MKS3, Maps to chromosome 8q24. *Hum Genet*. 2002 ;111:456-61.

10. Kurado N, İshiuira Y, Kawashima M, et al. Distrubition of myofibroblastic cells in the liver and kidney of Meckel Gruber syndrome. *Pathol İnt*.2004 ;54:57-62.

