

Meckel-Gruber Sendromu: Dokuz olgu sunumu ve literatürün incelenmesi

Meckel-Gruber Syndrome: Report of nine cases and a literature review

Elif Ağaçayak, Abdulkadir Turgut, Senem Yaman Tunç, Ali Özler

ÖZET

Amaç: Meckel-Gruber Sendromu sistemik malformasyonlar ile karakterize otozomal resesif, ölümcül bir sendromdur. Akraba evliliklerinin sık olduğu bölgemizde 6 aylık bir sürede 9 olguda tanı konulmuştur. Mevcut veriler ışığında bu nadir sendromu, literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

Yöntemler: Ocak 2013-Haziran 2013 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde in utero tanısı konan ve diğer hastanelerden tanısı konulup ünitemize sevk edilen dokuz Meckel-Gruber Sendromlu olgu literatür eşliğinde sunuldu.

Bulgular: Meckel-Gruber Sendromunun sıklığının; bölgemiz yıllık doğum oranına oranlayacak olursak yaklaşık 1/3500 oranında olduğu görüldü.

Sonuç: Bölgemizde sık olduğu bilinen akraba evliliğinin ciddi sakatlığa yol açan bu sendromun artış göstermesinde önemli bir faktör olabilir. Tekrar etme olasılığı olan bu sendrom için etkilenen ailede genetik tarama önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Meckel Gruber Sendromu, Güneydoğu Anadolu Bölgesi, akraba evliliği

ABSTRACT

Objective: The Meckel-Gruber syndrome is an autosomal recessive lethal syndrome which characterized by systemic malformations. Nine patients observed at six months period in our region that consanguineous marriage are common. We aim to present this rare syndrome with current literature knowledge.

Methods: We presented that prenatally diagnosed with Meckel-Gruber syndrome of nine fetus in Dicle University Faculty of Medicine, Obstetrics and Gynecology Department between January 2013 and June 2013.

Results: The rate of Meckel Gruber Syndrome was found as 1/3500 in our region in one year.

Conclusion: Our result showed that consanguineous marriages might be an important factor leading to increase rate of Meckel-Gruber syndrome. Families having these patients should be offered genetic screening for possible recurrences.

Key words: Meckel-Gruber Syndrome, Southeastern Anatolia Region, Relatives Marriage

GİRİŞ

Meckel-Gruber Sendromu (MGS), otozomal resesif geçişli, ölümcül bir hastalıktır [1]. Dünya çapında 1/13250 -1/140000 canlı doğumda bir görülen, MGS çok nadir bir sendromdur. MGS'nun tanı için klasik triadı kistik renal displazi (%100), ensefalosel (%90) ve postaksial polidaktili (%83)'dir [2]. Kesin tanı için bu bulgulardan en az ikisi bulunmalıdır. Olguların yaklaşık %57'sinde 3 bulgu birlikte görülebilmektedir [3]. Bu bulguların dışında Dandy-Walker ve Arnold Chiari malformasyonları, mikrosefali, hidrosefali gibi santral sinir sistemi bulguları, göz anomalileri, yarık damak dudak, ka-

raciğerde portal alanlarda safra duktuslarında proliferasyon ve fibrozis ile karakterize duktal kanal malformasyonu, konjenital kalp anomalileri, sürrenal hipoplazisi, erkek genital organ hipoplazisi, erkek psödohermafroditizm, kriptorşidizm, pankreas kistleri ve fibrozis, üreter agenezisi, hipoplazisi veya duplikasyonu, mesane yokluğu ve hipoplazisi gibi çok çeşitli anomaliler görülebilir [4,5].

Günümüzde gelişmiş ultrasonografi (USG) cihazları kullanılarak yapılan dikkatli bir muayene ile bu sendromun başlıca bulguları kolaylıkla saptanabilir. MGS'nun kesin tanısı; doğum sonrası veya abortus sonrası yapılan otopsi ile konur.

Bu olgu serisini sunmamızın amacı; bölgemizde (Güneydoğu Anadolu Bölgesi) akraba evliliğinin çok fazla olmasından dolayı 6 ay gibi çok kısa bir sürede kliniğimizde prenatal dönemde MGS tanısı almış 9 olgu sunulmuştur. Bizde bu konu hakkında literatür bilgisi sunmak ve bu sendromun bölgemizdeki sıklığını belirlemek için bu çalışmayı sunmayı planladık.

YÖNTEMLER

Çalışmamızda Ocak 2013-Haziran 2013 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine diğer hastanelerden fetal anomali ön tanısıyla sevk edilen ve ult-

rasonografik değerlendirme sonrası MGS tanısı konan 9 olguyu sunduk. Ultrasonografik olarak fetus değerlendirildi. Tanı kriterleri olarak Meckel-Gruber Sendromunda Tablo 1 deki kriterler kullanılmıştır [6]. Major anomali olarak ensefalosel ve polikistik böbrek kabul edildi. Minor anomali olarak ekstremite anomalileri (polidaktili, ekstremitelere clubfoot), genital anomaliler (psodohermofrodizm, kriptorşidizm) konjenital kalp anomalileri ve yarık damak dudak kabul edildi. İki major anomali veya 1 major 2 minor anomali tespitinde MGS tanısını konuldu. Hastaların yaşı, gebelik sayıları, doğum sayıları, yaşayan sayıları, gebelik haftaları ve akraba evlilikleri kaydedildi.

Tablo 1. Meckel-Gruber Sendromu tanı kriterleri

Genitoüriner	Kistik renal displazi (%100) Eksternal/internal genital ve üreter anomalileri
Hepatobilier	Safra duktus proliferasyonu, hepatik fibrozis ve kistik (duktal kanal malformasyonu) (%100)
Santral sinir sistemi	Occipito meningo-ensefalosel (%90) Dandy-Walker malformasyonu Arnold-Chiari malformasyonu Korpus kollozum agenezisi Anensefali Serebral/serebellar hipoplazi
İskelet	Postaksiyal polidaktili (%80) Uzun ekstremitelere kısıklık ve eğrilik
Diğer	Kardiyak malformasyonlar Yarık damak-dudak Mikrognati Microftalmi

Hastanemiz yaklaşık 5 ile hitap etmekte olup, Türk İstatistik Kurumunun 31.08.2012 tarihi itibarıyla yaptığı çalışmada Güneydoğu Anadolu Bölgesinin yıllık doğum oranı yaklaşık 209.000 kadar hesaplanmıştır. Bu rakamın içinde Gaziantep, şanlıurfa, Adıyaman ve Hakkari gibi fakültemize sevk olmayan iller de yer almaktadır. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği yaklaşık 5 ile hitap etmektedir. Bu 5 ilin de yıllık doğum oranı yaklaşık 65.000 civarındadır. Bu istatistiki değerlendirmeye bölgemizdeki MGS sıklığını hesapladık.

Ultrasonografik olarak tespit edilen fetal anomaliler (ensefalosel, polikistik böbrek, ekstremite anomalileri, eşlik eden diğer anomaliler) patolojik ve genetik bulguları kaydedildi. Dicle niversite-

si Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından çalışmamız onaylandı.

Ortalamalar ve yüzdelere istatistiksel olarak hesaplanarak rapor edildi.

BULGULAR

Bölgemizde MGS insidansı yaklaşık 1/3500 oranında bulundu. Olguların demografik verileri Tablo 2'de sunulmuştur. Olgularımızın yaş ortalaması 27,1±6,6 olarak bulundu. Olguların ortalama gebelik haftası 18,0±1,2 hafta olarak bulundu. Ortalama gebelik sayıları 4,1±1,1 olarak tespit edildi. Ebeveynler arasında %55,5' inde birinci dereceden akrabalık, %22,2' sinde ikinci dereceden akrabalık mevcuttu. Ebeveynler arasında akrabalık bulunan

2 olgumuzda (%22,2) daha önceden MGS olduğu düşünülen fetal anomalili çocuk doğurma öyküsü mevcuttu.

Olguların %100'ünde ensefalosel (Resim 1) %77,7'sinde polikistik böbrek (Resim 2) saptandı. Ek olarak olguların %44,4'ünde ekstremitte anomalileri izlendi (Resim 3,4). Olguların %44,4'üne kromozom analizi yapıldı ve bu olguların tümünde karyotip analizinde anomali tespit edilmedi.(Tablo 3). Hastalarımızdan sadece 1 tanesi otopsi yapılmasını kabul etti (Resim 5). Olgularda tespit edilen patolojik bulguların dağılımı Tablo 3'de görülmektedir.



Resim 3. Polidaktili ve ön kolda flexion kontraktürü



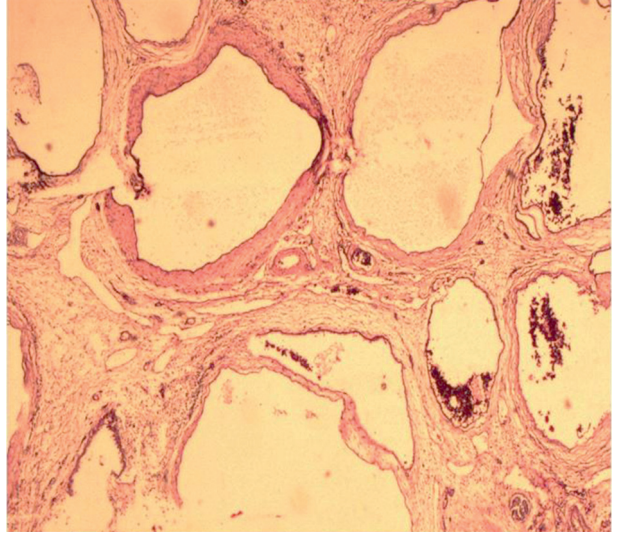
Resim 1. Ensefalosel ve batında ileri derecede distansiyon (polikistik böbrekler)



Resim 4. Ayaklarda club-foot



Resim 2. Polikistik böbrekler



Resim 5. Polikistik böbreklerin patolojik görüntüsü

Tablo 2. Olguların demografik özelliklerine göre değerlendirilmesi.

Olgular	Yaş	Gebelik Sayısı	Doğum Sayısı	Yaşayan Sayısı	Gebelik Haftası	Akraba Evliliği
1.Olgü	30	2	1	0	15	1. derece
2.Olgü	35	8	7	7	21	-
3.Olgü	19	1	0	0	15	1.derece
4.Olgü	37	9	8	7	27	2.derece
5.Olgü	20	1	0	0	16	1.derece
6.Olgü	27	2	1	1	15	2.derece
7.Olgü	42	9	7	7	21	-
8.Olgü	21	2	0	0	16	1.derece
9.Olgü	28	3	2	1	17	1.derece

Tablo 3. Olguların patolojik özelliklerine göre değerlendirilmesi

Olgular	Ensefalosel	Polikistik böbrek	Extremite anomalileri* ¹	Eşlik eden diğer anomaliler	Patoloji* ⁴	Genetik* ⁵
1.Olgü	+	+	-	-	+	+
2.Olgü	+	+	-	-		
3.Olgü	+	+	+	-		+
4.Olgü	+	+	+	* ²		+
5.Olgü	+	+	-	* ³		
6.Olgü	+	+	-	-		+
7.Olgü	+	+	+	-		
8.Olgü	+	-	+	-		
9.Olgü	+	-	+	-		

*¹ Polidaktili, Extremitelerde Club-Foot, Ön kollarda flexion kontraktürü; *² Baş hiperextansiyonda, fetal boyunda kısalık, ciltte ödem; *³ Perikardial efüzyon, batında asit, plasentamegali; *⁴ Oksipital Ensefalosel Renal polikistik böbrek, karaciğerde portal alanlarda fibrozis, atrial septal defekt, hipoplazik sürrenal izlendi; *⁵ Karyotip normal bulundu

TARTIŞMA

Tek gen hastalıkları; genetik hastalıkların önemli bir grubunu oluşturur. Mendelyen kalıtım kalıbına göre tek gen hastalıkları; otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı olarak sınıflanırlar. Prenatal tanı için moleküler veya biyokimyasal analiz mümkün olduğunda bu olanaklardan yararlanılır; böyle bir durum bulunmadığında da hastalığın yol açtığı fetal morfolojik değişikliklere göre görüntüleme yöntemleri kullanılır. Tek gen hastalıkları grubunda otozomal resesif geçişli hastalıklar, akraba evliliğinin sıklığı nedeniyle, ülkemiz için ayrı bir sorun oluşturur. Tüm evliliklerin %22'sinin akrabalar arasında yapıldığı ülkemiz otozomal resesif hastalıklar için başlı başına bir risk faktörüdür [7,8]. Genetik hastalıklar yönünden akraba evliliğinin

getirdiği risk; toplumlarda nadir görülen otozomal resesif hastalıkların insidansının artmasıdır [9]. Tek gen defekti ve otozomal resesif kalıtmı olan MGS'nun insidansı 1/13250-140000 canlı doğumdur [2]. Bölgemizde insidansı yaklaşık 1/3500 oranında bulundu. Bu yüksek insidans yaygın akraba evliliklerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada genetik hastalığı olan çocukların ailelerini incelediklerinde, akraba evliliği oranının otozomal resesif kalıtmı hastalıklarda ortalama %75'e kadar yükseldiğini tespit etmişlerdir [10]. Bizim hastalarımızın %77,7'sinde akraba evliliği mevcuttu.

Gebeliğin 10-14. haftalarından itibaren fetal USG ile birçok fetal anomali görüntülenebilir. Bunlar arasında ensefalosel, hidrosefali, holoprosen-

sefali, Dandy-Walker malformasyonu gibi major santral sinir sistemi malformasyonlarının yanı sıra çeşitli kardiyak anomaliler, diyafragma hernileri, omfalosel ve gastroşizis gibi abdominal defektler ile renal agenezis, polikistik/multikistik böbrek hastalıkları ve megasistis gibi üriner sistemin major anomalileri bulunur [11]. USG’de karakteristik görüntüler gestasyonel yaşa bağlıdır. Klasik triad gebeliğin 14. haftasından önce USG olarak daha iyi izlenebilirken sonraki haftalarda ileri derecede oligohidroamnios nedeniyle ile tanı koymak zorlaşır [4,5]. MGS’nin prenatal tanısının konulabilmesi için 11-14 haftalar arası rutin USG taraması yapılmalıdır. Olgularımızın USG ile tanı konduğu sırada ortalama gebelik haftası $18,0 \pm 1,2$ hafta idi. MGS’na en erken 10. gebelik haftasında fetoskopi ile prenatal tanı koyulabildiği gösterilmiştir [7]. Olgularımız bölgemizdeki diğer hastanelerden kliniğimize sevk yoluyla başvurduğu için ortalama en erken tanı haftası 15. haftadır.

Oksipital ensefalosel ve mikrosefali MGS’ da en sık rastlanan santral sinir sistemi anomalileridir. Hidrosefali, korpus kallozum agenezisi, serebellar hipoplazi, Dandy-Walker malformasyonu, Arnold Chiari malformasyonu, optik sinir yokluğu ve anensefali daha az sıklıkta görülen diğer santral sinir sistemi anomalileridir [11]. Bizim olgularımızın tümünde ensefalosel izlendi. Ancak olgularımızın biri hariç tümü (%90,1)’ i otopsi yaptırmadığı için ek santral sinir sistemi anomalileri tespit edilemedi. Sendromda renal kistik displazi hemen hemen tüm vakalarda mevcuttur. Ayrıca renal agenezis, renal hipoplazi, mesane agenezisi ve hipoplazisi, üreterde agenezi ve hipoplazi gibi diğer renal anomaliler de bu sendroma eşlik edebilir [12]. Bizim olgularımızın yaklaşık %77,7’ sinde polikistik böbrek izlendi. Ancak olgularımızın 8’i otopsi yaptırmayı kabul etmediği için ek böbrek anomalisi olup olmadığı tespit edilemedi. Bu sendromda iskelet anomalilerinden en sık görüleni ise polidaktildir. Kısa ekstremitte, sindaktili, klinodaktili ve simian çizgisi daha az bulunan anomalilerdir [4,11]. Bizim hastalarımızın %44,4’ünde ekstremitte anomalileri izlendi. En sık polidaktili olmak üzere ekstremitelerde club-foot, önkolda flexion kontraktürü izlendi.

MGS’ da klasik triaddan ayrı birçok major malformasyon görülür. Bu olgularda mesane ve üreterde agenezi veya hipoplazi, erkek psödo hermafroditizmi, kriptorşidizm, erkek genital organ hipoplazisi,

si, yarık damak dudak, ambigu genitalya, karaciğer ve pankreasta fibrotik değişiklikler, adrenal hipoplazi, konjenital kalp defektleri sıklıkla eşlik edilen diğer anomalilerdir [4,5,11]. Bizim hastalarımızın %90,1’ i otopsi yapılmasını kabul etmediği için klasik triadın dışında çok fazla malformasyon tespit edilememiştir. Başlıca renal anomaliler olmak üzere (en sık polikistik böbrek) karaciğerin duktal sistem malformasyonları da sık görülür. Bizim olgularımızda da klasik triad bulgularının yanında karaciğer portal alanlarda fibrozis ve safra duktuslarında proliferasyon, atrial septal defekt, hipoplazik sürrenal izlenmiştir.

MGS’ nun genetik tanısı için özel biyokimyasal ve kromozomal belirteç bulunmamaktadır. 17q22 nolu kromozomda saptanan otozomal resesif geçişli genetik defekte daha sonraki bebeklerde de benzer malformasyonların görülme olasılığı mevcuttur. 17q22 ile bağlantısı saptanan ailelerde DNA analizi ile prenatal tanı mümkün olabilir [8]. MGS geninin görülme oranı 1/400’dür. MGS’lu olgularda karyotip normal olarak bildirilmiştir [9,12]. Bu vakalarda kesin tanı için otopsi yapılması gereklidir. Bizim dokuz hastamızdan dördüne genetik inceleme yapılabildi ve karyotipleri normal bulundu. Ancak DNA düzeyinde inceleme yapılamadı. Otopsi incelemesi sadece bir hastaya yapılabildi. Diğer hastalarımız otopsi yapılmasını kabul etmedi. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde hastalarımızın özellikle otopsi yaptırmak istemediklerinden dolayı genetik tanı bu bölge için daha üstündür.

MGS’nun trizomi 13 ve Smith-Lemli-Opitz sendromu ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Trizomi 13’e %15-30 oranında polikistik böbrekler eşlik etmektedir. Orta hat santral sinir sistemi anomalileri veya holoprozensefali trizomi 13 için tanı koydurucudur [12]. Smit-Lemli-Opitz sendromu otozomal resesif bir sendrom olup santral sinir sisteminin multipl malformasyonu ve genitoüriner sistem malformasyonu, polidaktili, karaciğer duktal sisteminin anormal şekillenmesi ile karakterize bir sendromdur [12]. Ayırıcı tanı için karyotip belirlenmelidir.

Hastalığın tekrarlama olasılığı %25 olması nedeniyle prenatal tanı ve takip açısından önemlidir [3]. MGS’da aileye bu sendromun tekrarlama riskinin %25 olduğu konusunda bilgi verilmeli ve sonraki gebeliklerinde mutlaka erken haftalarda (11-14. gebelik haftalarında) USG yapılması önerilmelidir. Bizim 2 hastamızda (%22,2) daha öncede MGS

olduğu düşünölen fetal anomalili çocuk doğurma öyküsü mevcuttu. Bir hastamızdada mental retardasyonlu çocuk doğurma öyküsü vardı. Bu üç hastamızında eşleriyle birinci dereceden akraba evliliği vardı. Sonuç olarak, MGS letal bir bozukluktur ve mortalitesi %100'dür [13]. Günümüzde kesin tanı için postnatal-postabortal patolojik inceleme tek yöntemdir.

Sonuç olarak, MGS tekraralama riski (%25) yüksek bir patolojidir. Önceki gebeliklerde anomalili bebek öyküsü bulunan ailelerde inceleme önemlidir. Kesin tanı için otopsi mutlaka yapılmalı ve aileler bilgilendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. J.Thomas Stocker. Pediatric Pathology Washington, J.B. Lippincott Company 1992; p:97.
2. Sergi C, Adam S, Kahl P, et al. 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;3:568-583.
3. Balci S, Ercal MD, Beksac S, et al. Meckel Gruber syndrome: a case diagnosed in utero. *Turk J Pediatr* 1992;34
4. Gilbert-Barnes EF, Opitz JM. Congenital Anomalies: Malformation syndromes. In SS Wigglesworth, DB Singer (eds). *Textbook of fetal and perinatal pathology*. 2nd Ed. Blackwell Science, England. 1998;323-357.
5. Sayhan S, Dicle N, Öner RS. Meckel-Gruber Sendromu. *Perinatoloji Dergisi* 2004;12:99- 101.
6. Hakverdi S, Güzelmansur İ, Sayar H, et al. Meckel Gruber Sendromu: A Report of Three Cases. *Perinatal Journal* 2010;18:59-63
7. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson and Thompson *Genetics in Medicine* (6th ed). Philadelphia:2004; 375-389.
8. Saggat AK, Bittles AH. Consanguinity and child health. *Paediatr Child Health* 2008;18:244-249.
9. Koç I. Prevalence and sociodemographic correlates of consanguineous marriages in Turkey. *J Biosoc Sci* 2008;40:137-148.
10. Hansel DE, Rahman A, Hidalgo M, et al. Identification of novel cellular targets in biliary tract cancers using global gene expression technology. *Am J Pathol* 2003;163:217-29
11. Paavola P, Salonen R, Baumer A, et al. Clinical and genetic heterogeneity in Meckel syndrome. *Hum Genet* 1997;10:88-92.
12. Tunçbilek E. Clinical outcomes of consanguineous marriages in Turkey. *Turk J Pediatr* 2001;43:277-279.
13. Twining P. First-trimester detection of fetal anomalies. In: Twining P, McHugo JM, Pilling DW (eds). *Textbook of Fetal Abnormalities* (2nd ed). China: ChurchillLivingstone Elsevier, 2007:41-74.