

Meckel-Gruber Sendromu; Yenidoğan Olgu Sunumu**Meckel-Gruber Syndrome; Newborn Case Report**N.Bengü KARAÇAGLAR¹
Dilek DİLLİ²

ORCID ID: 0000-0001-6733-4871

ORCID ID: 0000-0003-2634-2562

¹ Ankara Şehir Hastanesi, Yenidoğan Kliniği² Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi**ÖZ**

Meckel-Gruber Sendromu (MGS) sistemik malformasyonlar ile karakterize, otozomal resesif geçişli, nadir görülen lethal bir sendromdur. İnsidansı 1/13250-140000 canlı doğumdur. Sendromun tanı için klasik triadı kistik renal displazi, ensefalosel ve postaksiyel polidaktildir. Kesin tanı için bu bulgulardan en az ikisi bulunmalıdır. Dandy-Walker ve Arnold Chiari malformasyonları, mikrosefali, hidrosefali gibi santral sinir sistemi bulguları, göz anomalileri, yarı damak dudak, karaciğerde portal alanlarda safra duktuslarında proliferasyon ve fibrozis ile karakterize duktal kanal malformasyonu, konjenital kalp anomalileri, serebral 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. Bu yazıda fenotipik özellikleri ile MGS tanısı alan bir olgu literatür bilgileri ışığında sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Ensefalosel, kistik renal displazi, Meckel-Gruber Sendromu.

ABSTRACT

Meckel-Gruber Syndrome (MGS) is an autosomal recessive, rarely seen lethal syndrome characterized by systemic malformations. The incidence is 1 / 13250-140000 live births. The classic triad is cystic renal dysplasia, encephalopathy and postaxial polydactyly for diagnosis of the syndrome. At least two of these findings must be present for a definitive diagnosis. A wide variety of anomalies can be seen such as Dandy-Walker and Arnold Chiari malformation, malformation of the central nervous system such as microcephaly, hydrocephalus, eye anomalies, cleft palate, ductal malformation characterized by proliferation and fibrosis in the bile ducts, congenital heart anomalies, renal hypoplasia, male genital organ hypoplasia, male pseudohermaphroditism, cryptorchidism, pancreatic cysts and fibrosis, ureter agenesis, hypoplasia or duplication, bladder absence and hypoplasia. In this article, a case of MGS diagnosis with phenotypic features was presented in the light of literature information.

Keywords: Encephalocele, cystic renal dysplasia, Meckel Gruber Syndrome

GİRİŞ

Meckel-Gruber sendromu (MGS) otozomal resesif (OR) geçişli, primer siliyanın yapısal veya fonksiyonel bileşenleri olan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonların neden olduğu yaşamla bağdaşmayan bir sendromdur (1). İnsidansı 1/13250 -1/140000 canlı doğumdur (2). İlk kez 1882 yılında Johann Friedrich Meckel tarafından tanımlanmıştır (3). Ardından, 1934'te George Benno Gruber, ensefalosel, polikistik böbrek ve polidaktili bulunan aile bireylerini saptamış ve hastalığı "Dysencephalia splanchnocystica" olarak adlandırmıştır (4). Opitz ve Howe tarafından ise 1960'lı yıllarda, tanı kriterleri belirlenmiştir (5). Hastalığın klasik triyadı kistik renal displazi (%100), ensefalosel (%90) ve postaksiyel polidaktildir (%83). Kesin tanı için bu bulgulardan en az ikisi bulunmalıdır. Olguların yaklaşık %57'sinde 3 bulgu birlikte görülebilmektedir. Dandy-Walker ve Arnold Chiari malformasyonları, mikrosefali, hidrosefali gibi santral sinir sistemi bulguları, göz anomalileri, yarı damak dudak, karaciğerde portal alanlarda safra kanallarında proliferasyon ve fibrozis ile karakterize duktal kanal malformasyonu, konjenital kalp anomalileri, serebral hipoplazi, erkek genital organ hipoplazisi, erkek psödohermafroditizm, kriptorşidizm, pankreas kistleri ve fibrozis, üreter agenezisi, hipoplazisi veya duplikasyonu, mesane yokluğu ve hipoplazisi gibi çok çeşitli anomaliler sendroma eşlik edebilir (6). Bu yazıda antenatal ultrasonografide (USG) çoklu anomali saptanan, doğum salonunda kaybedilen, klinik bulgularla MGS tanısı alan bir olguyu antenatal tanının ve genetik danışmanlığın önemini vurgulamak amacıyla sunmaktayız.

OLGU SUNUMU

Dış merkezde takipli, doğum eylemi başlaması nedeniyle hastanemize başvuran 20 yaşındaki annenin 3. gebeliğinden 2. yaşayan olarak 38. gebelik haftasında acil sezaryen ile 3130 gr ağırlığında, 47 cm boyunda doğan erkek bebekte 1. ve 5. dakika APGAR skorları sırası ile 1 ve 1 idi. Hasta doğum salonunda resüsite edildi, ancak yanıt alınamadı. Fizik muayenede; oksipital bölgede 2x3 cm ensefalosel, kısa boyun, hipertelorizm, yüksek damak, burun kökü basıklığı, mikrognat, karaciğer lojuna uygun bölgede ele gelen tüm abdomeni dolduran 6x8 cm kitle, bilateral büyük böbrekler ve mikropenis saptandı. Ellerde ve ayaklarda bilateral polidaktili, ayaklarda pes ekinovarus deformitesi mevcuttu (Resim 1-4). Olguya fenotipik özellikleri ile MGS tanısı konuldu.

Ayrıntılı öyküde, anne-baba arasında 3. derece akrabalık olduğu, dış merkezde yapılan antenatal USG'de ensefalosel, bilateral normalden büyük multikistik displastik böbrekler ve pes ekinovarus saptandığı öğrenildi. Bu bulgularla genetik danışmanlık ve terminasyon önerildiği, ancak ailenin kabul etmediği ve düzenli takibe gitmediği belirlendi. Aile onamı alınmadığı için genetik inceleme ve otopsi yapılmadı.

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Ad Soyad: N.Bengü KARAÇAGLAR
Ankara Şehir Hastanesi, Yenidoğan Kliniği
E-mail: benguedem@hotmail.com

Başvuru tarihi: 24.09.2018

Kabul tarihi: 12.11.2018

TARTIŞMA

Meckel-Gruber Sendromu en sık polikistik böbrek, posterior ensefalosel, polidaktili ve hepatik fibrozis ile karakterize OR geçişli bir sendromdur. Hemen hemen hastaların tamamında bulunan klasik üç bulgunun yanı sıra, farklı malformasyonlar da sendroma eşlik edebilir. Santral sinir sisteminde mikrosefali, anensefali, holoprosensefali, hidrosefali, polimikrogiri, korpus kallozum agenezisi, yüzde mikrognati, yarı damak, hipertelorizm, mikroftalmi; kalpte atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, patent duktus arteriosus bunlardan bazılarıdır (7). Olgumuzda oksipital ensefalosel, bilateral polikistik böbrek (antenatal tanılı), kısa boyun, mikrognati ve hipertelorizm mevcuttu. Ek olarak, el ve ayaklarda polidaktili ve deformiteler saptandı. Olgu doğum salonunda kaybedildiği için abdominal ve kraniyal USG yapılamadı.

Prenatal tanı MGS'nin her gebelikte %25 tekrarlama riski olması nedeniyle oldukça önemlidir (8). Gebeliğin 10-14. haftalarında yapılan prenatal USG'nin, polikistik böbrekler, oksipital ensefalosel ve polidaktili dahil olmak üzere MGS ile ilişkili fetal anomalilerin birçoğunu başarıyla saptadığı gösterilmiştir. Ultrasonografi bulgularının yetersiz olması veya amniyotik sıvı azlığının net görüntülemeyi engellemesi halinde fetal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) iyi bir alternatiftir. Manyetik rezonans görüntüleme, USG'den daha iyi yumuşak doku çözünürlük sunar ve intrakraniyal yapıların daha net görüntülerini sağlayabilir, ancak 18. gebelik haftasından önce nadiren yapılır (9-11). Olgumuza ilk kez 19. haftada prenatal USG yapılmış olup ensefalosel, her iki böbrekte multipl kistik yapılar, ağır oligohidramnios ve bilateral pes ekinovarus saptanmıştı. Kadın doğum hekimi tarafından terminasyon ve genetik inceleme önerilmiş, ancak aile kabul etmemiş ve kontrole gitmemişti.

Meckel-Gruber Sendromunda OR kalıtım, erkek ve kadınlarda eşit olarak ortaya çıkması, monozyotik ikizlerdeki konkordans ve anne-baba akrabalığı ile ilişkili olması sayesinde doğrulanmıştır (1). Sendrom aşırı genetik heterojeniteye sahiptir ve Jelbert sendromu, COACH sendromu (serebellar vermis hipo / aplazi, oligophrenia, konjenital ataksi, oküler kolobom ve hepatik fibrozis) oro-facio-digital sendromu (OFD), nefronofitizis (NPHP) ve Bardet-Biedl sendromu (BBS) gibi diğer siliyopatiler ile allelizm gösterir. Ayırıcı tanıda Smith-Lemli-Opitz sendromu, trizomi 13, hidrolethalus sendromu ve OR polikistik böbrek hastalığı, BBS, Jelbert sendromu ve OFD içeren diğer ilgili siliyopatiler bulunmaktadır (12). Trizomi 13'e %15-30 oranında kistik böbrekler eşlik etmektedir. Orta hat santral sinir sistemi anomalileri veya holoprosensefali trizomi 13 için tanı koydurucudur. Smith-Lemli-Opitz sendromu OR bir sendrom olup santral sinir sisteminin çoklu malformasyonu ve genitouriner sistem malformasyonu, polidaktili, karaciğer kanaliküler sisteminin anormal gelişimi ile karakterize bir sendromdur.

Bugüne kadar MGS için 14 gende mutasyonlar tanımlanmıştır. MKS1 lokusu 17q22, MKS2 lokusu 11q12.2, MKS3 lokusu 8q22.1, MKS4 lokusu 12q21.32, MKS 5 lokusu 16q12.2, MKS6 lokusu ise 4p15.32 üzerinde saptanmıştır. Toplamda, bu genlerdeki mutasyonlar MGS vakalarının sadece %50-60'ını açıklamaktadır (13) Kesin tanı, bilinen MGS genlerindeki mutasyonları taramak için DNA testi kullanılarak yapılabilir. Bizim olgumuzda genetik çalışmaya yapılamamıştır.

Sonuç olarak; MGS lethal bir hastalıktır. Sonraki gebeliklerde tekrarlama riskinin yüksek olması nedeniyle gebelik öncesinde ailelerin genetik danışmanlık almaları sağlanmalı, gebelik süresince anne yakından izlenmeli, hastalığın saptanması durumunda fetüsün prognozu hakkında aile ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir.

Resim yazıları

Resim 1-4: Olgunun fiziksel görünümü



KAYNAKLAR

- Hartill V, Szymanska K, Sharif SM, Wheway G, Johnson CA. Meckel-Gruber Syndrome: An Update on Diagnosis, Clinical Management, and Research Advances. *Front Pediatr.* 2017;5:244.
- 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;3:568-583.
- Meckel J. Beschreibung zweier, durch sehr ähnliche Bildungsabweichungen entstellter Geschwister. *Dtsch Arch Physiol* 1882;7:99-172.
- Gruber G. Beitrage zur frage "gekoppelter" Misbildungen (Akrocephalo-syndactylie und dysencephalia splanchnocystica). *Beitr Pathol Anat.* 1934;93:459-76.
- Opitz JM, Howe JJ. The Meckel syndrome (dysencephalia splanchnocystica, the Grüber syndrome *Birth Defects Orig Art Ser* 1969;2:167-79.
- Salonen R, Paavola P. Meckel syndrome. *J Med Genet.* 1998;35:497-501.
- Daniela Veronica Chiriac, Lavinia Maria Hogeia, Ana Cristina Bredicean, A rare case of Meckel-Gruber syndrome, *Rom J Morphol Embryol.* 2017; 58:1023-1027.
- Balci S, Onol B, Erçal MD, Bektaş S, Erzen C, Akhan O. Meckel Gruber syndrome: a case diagnosed in utero. *Turk J Pediatr.* 1992;34:179-85.
- Ramadani HM, Nasrat HA. Prenatal diagnosis of recurrent Meckel syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 1992;39:327-32.
- Sepulveda W, Sebire NJ, Souka A, Snijders RJM, Nicolaidis KH. Diagnosis of the Meckel-Gruber syndrome at eleven to fourteen weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:316-9.
- Chao A, Wong AM, Hsueh C, Chang YL, Wang TH. Integration of imaging and pathological studies in Meckel-Gruber syndrome. *Prenat Diagn.* 2005;25:267-8.
- Valente EM, Logan CV, Mougou-Zerelli S, Lee JH, Silhavy JL, Brancati F, et al. Mutations in TMEM216 perturb ciliogenesis and cause Joubert, Meckel and related syndromes. *Nat Genet.* 2010;42:619-25.
- Chen CP. Meckel syndrome: genetics, perinatal findings, and differential diagnosis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007;46:9-14.