

İNFERİLİTE TEDAVİSİ SONRASI GELİŞEN İKİZ GEBELİK VE MECKEL-GRUBER SENDROMU

TWIN GESTATION AND MECKEL-GRUBER SYNDROME AFTER INFERTILITY TREATMENT

Mehmet Siddık EVSEN¹, M. Erdal SAK², Serdar ÜNLÜ³

¹ Diyarbakır Kadın-Doğum Hastanesi- DİYARBAKIR

² Ergani Devlet Hastanesi Kadın-Doğum Kliniği -DİYARBAKIR

³ Dr. Zekai Tahir Burak Kadın-Doğum Hastanesi - ANKARA

ÖZET

İki yıllık infertilite öyküsü sonrası rekombinan-foliküler stimulating hormon (rFSH) tedavisi ile gebe kalan, akraba evliliği öyküsüne sahip hasta, gebeliğinin 34. haftasında ikiz gebelik ve preterm eylem tanısıyla hastanemize refere edildi. Antenatal olarak yapılan ultrasonografi (USG) değerlendirmesinde oksipital ensefalosel (OE) ve bilateral polikistik böbrekleri (PK) olan kongenital anomalili fetusta, Meckel Gruber Sendromu(MGS) düşünüldü, doğumdan sonra tanı doğrulanarak diğer fetusta ultrasonografik incelemede önemli anomali izlenmedi. Bu vakayı sunma amacımız; akraba evliliğinin sık görüldüğü bölgelerde otozomal resesif geçişli hastalıklardaki artışın dikkate alınması ve infertilite tedavisi ile artan çoğul gebelikler ve bu tür hastalıklar hakkında prenatal danışmanlık verilmesinin önemini vurgulamaktır.

Anahtar Sözcükler: İnfertilite tedavisi, ikiz gebelik, Meckel-Gruber sendromu

Yazışma Adresi:

Dr. Mehmet Siddık EVSEN

Diyarbakır Kadın-Doğum Hastanesi
DİYARBAKIR

e-posta:

mevs26@yahoo.com

ABSTRACT

A twin pregnancy case achieved with ovulation induction using recombinant FSH after two years of infertility was hospitalized due to preterm labor. Meckel-Gruber syndrome was diagnosed in one of the fetuses based on antenatal ultrasonographic findings of occipital encephalocele and bilateral polycystic kidneys. No ultrasonographic abnormality was found in second fetus. The diagnosis was confirmed by physical examination after delivery. We aimed to draw attention to the autosomal recessive disorders especially in regions which consanguineous marriages are common. Increased multiple gestations may be another reason to consider the risk of autosomal recessive disorders and prenatal genetic counseling should be given to these families.

Key Words: Infertility treatment, twin gestation, Meckel-Gruber syndrome

GİRİŞ

Meckel-Gruber sendromu (MKS), otozomal resesif (OR) geçiş gösteren, oksipital ensefalosel (OE), bilateral polikistik böbrekler, polidaktili ve biliyer disgenezis ile karakterize yaşamla bağdaşmayan bir sendromdur (1-3). İnsidansı 1/13.200-140.000 arasında rapor edilmektedir (2). Üreme çağındaki eşlerin çocuklarında saptandığında, sonraki gebelikte MGS'li bir çocuk olma olasılığı her gebelik için %25'tir. Bu sendromda fatal sonuç solunum yetmezliği nedeniyle kaçınılmazdır (4). Akraba evliliklerinin sık olduğu bölgelerde bu tür OR hastalıkların sıklığı yüksek olduğu için, antenatal genetik danışmanlık verilmesine dikkat çekmek amacıyla olgu sunulmuştur (1).

OLGU SUNUMU

Yirmi yaşındaki Gravida 1, parite 0 olan hastamız, iki yıllık infertilite (oligomenore, hirsutizm) nedeniyle daha önce 6 siklus klomifen ile tedavi edilmişti. Hastamızda oligomenore ve hirsutizm bulunmakla birlikte polikistik over sendromu tanısı almamıştı. Ardından rekombinan foliküler stimüle edici hormon (rFSH) ile indüklenen hastamızda ikinci siklusta ikiz gebelik oluşmuştu. Eşi ile dayı-hala çocuğu olan hastanın aile öyküsünde kardeşinin bir çocuğunun beyninin dışarıda olarak ölü doğduğu öğrenildi. MKS olabileceği düşünülen ve ek bilgi alınmayan bu doğumla ilgili aileye genetik danışma verilmemişti.

Hastanemize başvurduğunda 34 hafta 5 günlük gebelik, %80 silinme ve 4 cm servikal açıklığı mevcuttu. Bu

durumuyla preterm eylem ve ikiz gebelik tanılarıyla hastaneye kabul edildi. Yapılan ultrasonografik incelemede mikrosefali (Biparietal çap: 66 mm, 26 hafta), oksipital ensefalomeningosel, artmış karın çevresi (Abdominal çap:330 mm, 37 hafta), bilateral polikistik böbrekler, azalmış amniotik sıvı, hipoplastik akciğerler saptandı. İkiz A önde gelen bu anomalili fetusun bulguları ile antenatal olarak MKS olduğu düşünüldü (Şekil 1a ve 1b) . Ancak polidaktili veya başka bir belirgin anomali saptanmadı. İkinci fetusun (İkiz B) biometrik ölçümleri 33 hafta ile uyumlu idi ve herhangi bir anomali saptanmadı.



Şekil 1a



Şekil 1b

Şekil 1. a) Mikrosefali başta Oksipital ensefalosel izlenmektedir, b) Genişlemiş bilateral polikistik böbrekler izlenmektedir



Resim 2a



Resim 2b

Resim 2. Etkilenmiş fetüsün gros görünümü. a) oksipital ensefalosel ve bilateral böğür kitleleri nedeniyle distandü batın izlenmekte, b) normal ve etkilenmiş fetüsün fotoğrafı.

Hasta, servikal açıklığının artması nedeniyle sezeryan ile doğuma alındı. Fetüsler dikoryonik diamniotikti. İkiz A'nın doğum sonrasında; erkek, 2560 gr, 1. ve 5. dakika Apgarı 3 idi, dakikada 5-6 iç çekme şeklinde solunumu

ve bradikardik kalp atımı olduğu görüldü. Baş çevresi 30 cm idi ve oksipital kemik üst kısmında madeni para şeklinde düzgün yuvarlak kemik defektinden çıkmış 5 cm'lik oksipital ensefalosel izlendi. Batın ileri derecede distandı ve bilateral böğür bölgelerinde polikistik böbreklere ait 6 cm'lik kitleler palpe edildi, polidaktili veya başka bir belirgin anomali izlenmedi (Resim 2a ve 2b). Doğum sonrası yapılan fizik inceleme ile MKS tanısı doğrulandı. Ancak teknik olanaksızlık nedeniyle hastanın moleküler genetik tanısı yapılamadı. İkiz A doğumdan 2 saat sonra solunum yetmezliği nedeniyle eksitus oldu. İkiz B; erkek, 2100 gr ağırlığında, 1. ve 5. dakika Apgarı sırasıyla 7 ve 9 olarak değerlendirildi, fizik muayesinde herhangi bir anomali saptanmadı ve normal olarak değerlendirildi.

Tartışma

Meckel-Gruber sendromunun fenotipik varyasyonları daha önce çok iyi şekilde tanımlanmıştır (1-4). Bu yayınlarda; oksipital ensefalosel, polikistik böbrekler ve polidaktili olmak üzere üç major anomaliden ikisinin bulunmasının MKS tanısı için yeterli olacağı bildirilmiştir. Tüm hastalarda polikistik böbrek varlığı saptanmış ve polikistik böbrek bu sendrom tanısı için şart koşulmuştur, ek iki minor anomali tanıyı koymaya yeterli bulunmuştur (1-3).

Minör anomaliler olan pes ekinovarus, yarı damak ya da dudak, hidrosefali, mikrosefali, mikrognati, kısa ekstremiteler, klinodaktili, konjenital kalp defektleri, akciğer hipoplazisi, karaciğerde fibrosis, eksternal genital anomaliler, oküler malformasyonlar değişik varyasyonda bu sendromda karşımıza çıkmaktadır (3). Sendromun klinikopatolojik bulguları Tablo 1'de verilmiştir.

Başlangıç tanısı tipik olarak 11-16 gestasyon haftasında çekilen rutin USG ile santral sinir sistemi (SSS) ve renal fenotiplerin belirlenmesiyle konur. Bu sendromda fenotipik değişkenlik bulunmaktadır; örneğin kistik renal displazi, oksipital ensefalosel ve polidaktiliye sırasıyla, vakaların %100, %90 ve %83.3'ünde rastlanır. Vakaların çoğunda 3 klasik belirtiden en az 2'si bulunur (Kistik renal displazi, oksipital ensefalosel veya SSS'nin diğer anomalileri ve polidaktili) (5). Benzer fenotipik özellikler başka sendromlarda da görülebilir. Bu nedenle özellikle MKS'nin tüm özelliklerinin ortaya çıkmadığı vakalarda

Tablo 1. Meckel-Gruber sendromu klinikopatolojik bulgular

Santral sinir sistemi	Oksipital ensefalosel* Dandy-Walker malformasyonu Diğer: mikrosefali, holoprozensefali, serebral/serebellar hipoplazi, anensefali
Genitoüriner	Kistik renal displazi* Erkeklerde ambiguus genitalia* Diğer: renal hipoplazi/aplazi, atnalı böbrek, çift ureter
Hepatobiliyer	Karaciğer duktal malformasyonu*
İskelet	Polidaktili* Diğer: Pes ekinovarus, kısa ekstremiteler
Diğer	Yarı damak/dudak, mikrognati, mikroftalmi, kalp anomalileri

*Majör anomaliler

ayrıca tanı dikkatli olunmalıdır. Trizomi 13, Trizomi 18, Joubert sendromu, Bardet-Biedl ve Smith-Lemli-Opitz ayrıca tanı düşünülmeli gereken diğer sendromlardır. Trizomi 13'de SSS'nin çeşitli malformasyonları, kistik renal displazi ve polidaktili mevcuttur. Ancak bu sendromda birlikte kardiyovasküler malformasyonlar ve göz anomalileri bulunur. Trizomi 18'de poihidramniyos, el ve ayak anomalileri bulunur. Joubert sendromu OR geçişli meningoensefalosel, mikrosefali, polidaktili, düşük yerleşmiş kulaklar, karaciğer ve böbrek anomalileri içerir. Ancak MKS'nin aksine Joubert sendromunda dilde yumuşak doku tümörleri mevcuttur. Bardet-Biedl sendromunda polidaktili, ilerleyici renal distrofi ve obezite bulunmakla birlikte, bu sendromda ensefalosel bulunmamaktadır. Smith-Lemli-Opitz sendromunda SSS ve genitoüriner sistemin çoklu malformasyonları bulunmakla birlikte, MKS'nin aksine bu sendromda geniş ve yüksek alın, bilateral ptozis, epikantal kıvrımlar ve transvers palmar çizgiler mevcuttur ki bizim olgumuzda bu özellikler yoktu. Hastamızın postnatal yapılan ayrıntılı ince-

lemesi klinik olarak MKS tanısına götürmüştür. Ancak MKS'nin ayırıcı tanısının kompleks olması, bu sendromdaki moleküler tanı gereksinimini ortaya koymaktadır. Bizim hastamızda ise laboratuvar teknik olanaksızlıklar nedeniyle hastamızda moleküler tanı yapılamamıştır.

Meckel Gruber Sendromu, genetik heterojenite gösteren bir sendrom olup geni bağlantı analizi ile üç farklı lokusta haritalanmıştır (5). Bu lokuslardan iki tanesinin [MKS1 (17q23) ve MKS3 (8q22.1)] tanımlanmış olması hastalara moleküler tanı olanağı sağlamaktadır (5). Genetik heterojenitenin MKS'de görülen fenotipik varyasyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Örneğin; MKS1 mutasyonu varlığında polidaktili daha sık rastlanan bir bulgu iken MKS3 mutasyonunda daha nadiren saptanmaktadır (5).

Literatürde az sayıda ikiz gebeliklerde ultrasonografik olarak antenatal MKS tanısı rapor edilmiştir. Kuveyt'te ikiz gebelikte doğum sonu MKS'lu hasta kız bebek ve normal erkek bebek doğmuştur (4). İsrail'de doğum sonu tanı konan bir ikiz gebelik yayını vardır (6). Rapor edilen bu olgularda antenatal USG ile inceleme yapılmamıştı. Başka bir çalışmada 15 haftalık ikiz gebelikte iki fetüste etkilenme saptanmış ve gebelik sonlandırılmıştır (7). Bu vakada öykü nedeniyle embriyoskopi ile tanı konmuştur (7). Dördüncü vaka, Japonya'da in vitro fertilizasyon ile oluşan ikiz gebelikte, 26 haftada preterm eylem nedeniyle yatışında tanı konmuş, bir fetus normal izlendiği için takip edilmiş ve 34 haftada preterm olarak doğmuştur (8).

Spontan dizigotik ikizler annedeki artmış FSH konsantrasyonunun etkisi olduğu rapor edilmektedir (9). Bu nedenle bizim olgumuzda tedavi amaçlı verilen FSH ikiz gebeliğe neden olmuş olabilir. Tedavi gebeliklerinde oluşan ikiz gebelikler hemen her zaman dizigotik olup, OR hastalıklar açısından diskordans olasılığı konkordanstan daha fazladır. Teorik olarak ikiz gebeliklerde, tek gen hastalıkları için bile ikizler arası diskordans sıklıkla rastlanan bir durumdur (9). Genetik diskordans dışında birçok fiziksel ve psikolojik neden ikizlerde diskordans nedeni olabilir. Örneğin; vasküler akımda, plasenta yapışmasında ve koriyon tipinde farklılıklar diskordansa yol açabilir. Özellikle damarsal akım farklılığı bazı konjenital

anomalilerden sorumlu olabilir (9, 10). Bizim olgumuzda ise aile öyküsü olmasına rağmen iyi genetik danışma verilmemiş olduğu için sonraki gebelikte de antenatal USG ile kolaylıkla tanı konabilen MKS'nin bile önceden tanınamadığı anlaşılmaktadır.

Sonuç olarak; otozomal resesif hastalıklar için pozitif aile öyküsüne sahip bireylerin akraba evliliği yapmaları durumunda; dikkatli antenatal muayene ve takipler ile genetik danışma verilerek sahip oldukları risklerin anlatılması son derece önemlidir. Özellikle prenatal USG değerlendirme ile tanı konulabilen OR hastalıklar için ailelerin bilgilendirilmesi erken tanı şansını artıracaktır. Aile öyküsüne sahip çoğul gebelikler için bebekler arasındaki olası diskordans gözönüne alınarak dikkatli gebelik takipleri yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Fraser FC, Lytwyn A. Spectrum of anomalies in the Meckel syndrome, or: "Maybe there is a malformation syndrome with at least one constant anomaly". *Am J Med Genet* 1981;9:67-73.
2. Alexiev BA, Lin X, Sun CC, Brenner DS. Meckel-Gruber Syndrome: pathologic manifestations, minimal diagnostic criteria, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1236-1238.
3. Salonen R, Paavola P. Meckel syndrome. *J Med Genet* 1998;35:497-501.
4. Farag TI, Usha R, Uma R, Mady SA, al-Nagdy K, el-Badramany MH. Phenotypic variability in Meckel-Gruber syndrome. *Clin Genet* 1990; 38:176-179.
5. Consugar MB, Kubly VJ, Lager DJ, Hommerding CJ, Wong WC, Bakker E, Gattone VH 2nd, Torres VE, Breuning MH, Harris PC. Molecular diagnostics of Meckel-Gruber syndrome highlights phenotypic differences between MKS1 and MKS3. *Hum Genet* 2007;121:591-599.
6. Juabeh II, Thalji A, Dudin A. Meckel-Gruber syndrome in one of non-identical twins: Short case report. *Acta Genet Med Gemellol(Roma)* 1987; 36:571-572.
7. 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;14:141-144.
8. Shozu M, Akimoto K, Tanaka J, Sonoda Y, Inoue M, Michikura Y. Antenatal detection of Meckel-Gruber syndrome in only one dizygotic twin following in vitro fertilization and embryo transfer. *Gynecol Obstet Invest* 1997;43:142-144.
9. Hall JG. Twinning. *Lancet* 2003;362:735-743.
10. Machin GA. Some causes of genotypic and phenotypic discordance in monozygotic twin pairs. *Am J Med Genet* 1996; 61: 216-228.