

**Nadir Görülen Bir Fetal Anomali, Meckel-Gruber Sendromu: Olgu Sunumu****A Rare Fetal Anomaly, Meckel-Gruber Syndrome: A Case Report**

Fedi ERCAN, Berkan SAYAL, Melike BAYMAN, Hüseyin GÖRKEMLİ, Ali ACAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D., Konya, Türkiye

**ÖZ**

Meckel-Gruber sendromu nadir görülen, otozomal resesif geçiş gösteren ve ana bulguları renal kistik displazi, ensefalosel ve polidaktili olan ölümcül seyreden kalıtsal bir hastalıktır. Bunlardan üçünden en az ikisinin olması tanıyı koydurur. Nadir görülmele birlikte tekrarlama riski yüksektir. Gebeliğin 11-14. haftalarında yapılan rutin ultrasonografik tarama ile Meckel-Gruber sendromu tanısı konulabilir. Sendroma yönelik bulgular aranarak tanı mümkün olduğunca erken konmalıdır. %25 tekrarlama riski nedeniyle bu hastalar sonraki gebeliklerinde yakın takip edilmelidirler. Bu yazıda intrauterin Meckel Gruber Sendromu saptanan bir olgu sunulmasını amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Meckel-Gruber sendromu, ensefalosel, multikistik displastik böbrek, polidaktili

**ABSTRACT**

Meckel-Gruber syndrome is a rare, lethal autosomal recessive disorder, which is mainly characterized by cystic renal disease, encephalocele, and polydactyly. For diagnosis, two out of these three findings required to be present. This syndrome seen rarely but have high risk of recurrence. The signs of the syndrome can be detected during the routine ultrasonographic examination between 11-14th weeks of the pregnancy. Early diagnose should be made by examining the fetus ultrasonographically for the signs of syndrome. Because of 25% chance of recurrence, these patients should be closely followed up in future pregnancies. In this article, we aimed to present a case with intrauterine MGS.

**Keywords:** Meckel-Gruber syndrome, encephalocele, multicystic dysplastic kidney, polydactyly

**GİRİŞ**

Meckel-Gruber Sendromunun (MGS) bazı bulguları ilk olarak 1822'de Meckel tarafından tanımlanmış ancak Gruber tarafından 1934 yılında bir sendrom olarak tariflenmiştir. Otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır ve sinonimi "Disensephali Splanchnocystica" olarak da adlandırılmıştır (1, 2). Karakteristik major anomali triadı; multikistik displastik böbrek (%100), oksipital ensefalosel (%90) ve postaksiyel polidaktili (%83)'dir (3). Tanı için bu bulgulardan en az ikisinin tespit edilmesi gerekmektedir. Ailede etkilenmiş çocuk olması durumunda tekrarlama riski %25'tir. Daha önce etkilenmiş ailelerde erken prenatal tanı açısından dikkatli olunmalıdır. Yapılan genetik incelemeler MGS için 11 ayrı lokus tanımlamıştır (4). Standart karyotip incelemeler normal olup gen düzeyinde incelemeler yapılması gerekmektedir. MGS insidansı değişken olup 3000 ile 140,000 doğumda bir görüldüğü bildirilmiştir (5).

Bu olgu sunumunda MGS'nin transvaginal ultrason ile erken dönemde tanı konulabileceğini vurgulamak amaçlanmaktadır. Ölümcül olan bu klinik tablonun erken tanısı ve terminasyonu annenin fiziksel ve psikolojik travmasını azaltacaktır.

**OLGU SUNUMU**

Otuzbeş yaşında G4Y2A1 kadın, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi, Perinatoloji Ünitesine 13.gebelik haftasında fetal anomali şüphesi ile sevk ediliyor. Daha önce 1 kez 18.haftada düşük yapan ancak düşük materyali ile ilgili tıbbi kayıtlara ulaşamayan hastanın eşi ile 2.dereceden bir akrabalığı söz konusu idi (teyze hala çocukları; kuzen evliliği).

İlk trimester transvajinal ultrasonografik incelemede bilateral polikistik böbrekler, ensefalosel ve polidaktili (Şekil 1) saptandı. Hasta multiple fetal anomali ve muhtemel MGS açısından bilgilendirilerek terminasyon seçeneği sunuldu. Ancak hasta ve eşi bu seçeneği istemediklerini beyan ettiler. Bunun üzerine karyotip anomalisi açısından koryon villus biyopsisi (CVS) önerildi. İşlemi kabul eden hastaya yapılan CVS'in QF-PCR sonucu 13, 18, 21, X ve Y kromozomları açısından normal raporlandı. Hasta ile yapılan ikinci görüşme neticesinde daha önce multiple fetal anomali nedeni terminasyon önerilen ancak kabul etmeyen hasta bu görüşmede terminasyon isteğini beyan etti. Bunun üzerine 14.haftada terminasyon gerçekleştirildi.

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Fedi Ercan

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Ünitesi, Konya, Türkiye

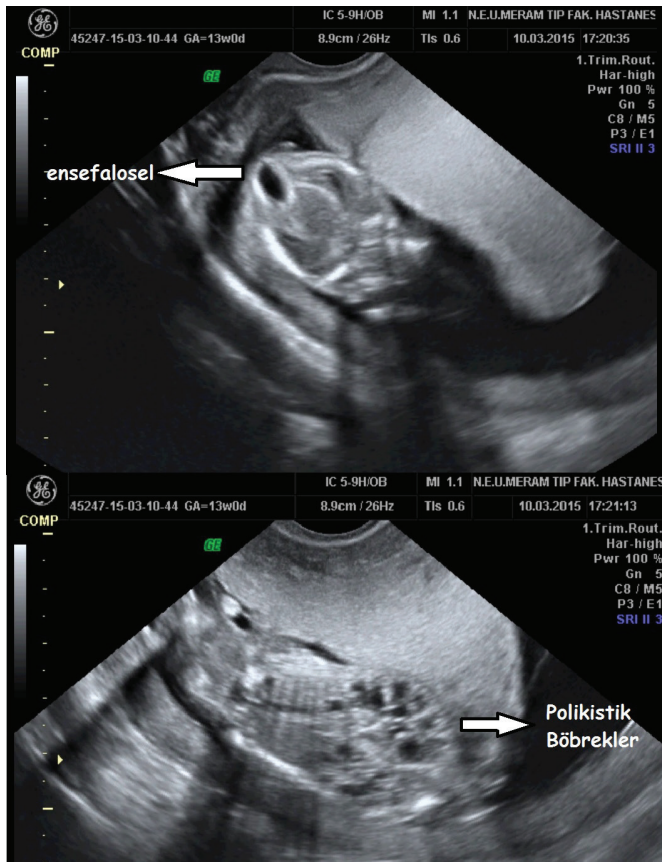
Tel/Phone: 0505 895 53 09

E-mail: fediercan@gmail.com

Geliş Tarihi/ Received: 28/04/2015

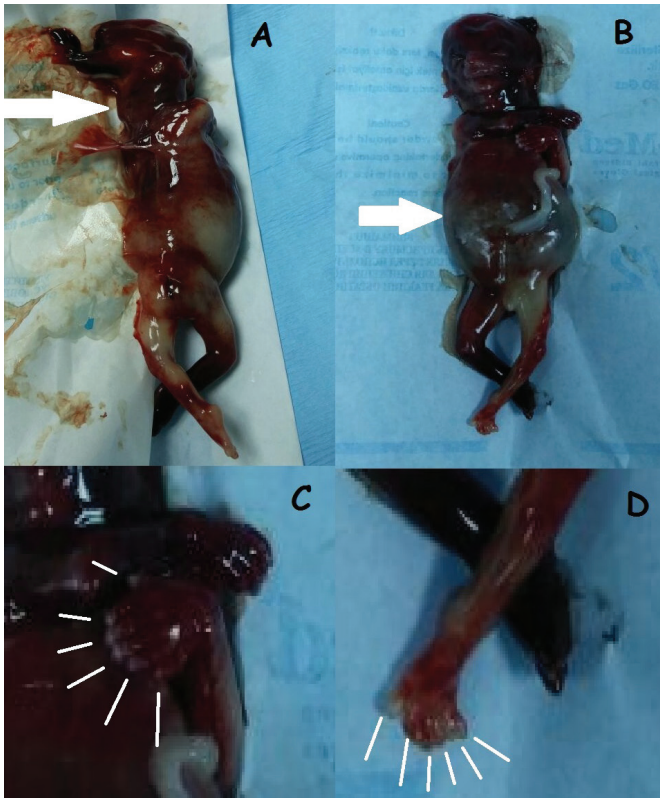
Kabul Tarihi/ Accepted: 16/12/2015

**Şekil 1:** Üstte ensefalosel, altta ise bilateral polikistik böbrekler izlenmektedir.



Abort materyalinin eksternal muayenesinde cinsiyeti belirsiz olan fetusta ensefalosel ile birlikte her iki el ve ayaklarında polidaktilli tespit edildi (Şekil 2). Otopsi kabul etmeyen hastanın postabort incelemesi bu aşamada kalmıştır.

**Şekil 2:** (A) Ensefalosel (Ok) (B) Distantü fetal abdomen (Ok) (C) Ellerde postaksial polidaktilli (D) Ayaklarda postaksial polidaktilli



Terminasyondan 2 hafta sonra kesin CVS sonucu da normal gelen hasta sonraki gebeliklerinde de MGS gelişmesi açısından danışmanlık verilerek taburcu edildi.

## TARTIŞMA

MGS için karakteristik major anomali triadı; multikistik displastik böbrek (%100), oksipital ensefalosel (%90) ve postaksial polidaktilli (%83)' dir. Olguların yaklaşık %57'sinde 3 bulgu birlikte görülebilmektedir (3). Tanı için bu bulgulardan en az ikisinin tespit edilmesi gerekmektedir. USG'de tespit edilen birliktelik gösteren diğer anomaliler: mikrognati, kardiyak anomaliler, sindaktilli, klinodaktilli, pes ekinovarus olarak bildirilmektedir (6).

Erken tanı sendromun yüksek rekürrens riski ve hastalığın fatal olması nedeniyle oldukça önemlidir. Gebeliğin 11. ve 14. haftasında yapılan ultrasonografi muayeneleri ile MGS erken tanı alabilir. MGS'nin yüksek maternal - alfa fetoprotein (AFP) seviyesi ve ikinci trimester tarama testinde anormal sonuçlarla ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (7). AFP değerlendirmesi spesifik değildir ancak tanıya yardımcı olabilmektedir ve bu hormonun düzeyi MGS hastalarındaki ensefalosel nedeniyle yükselmiş olarak saptanabilir. Trizomi 13'den ayırıcı tanıda anlamlı olabilir. Ancak membranla kaplı olanlarda AFP seviyesi normal olarak da saptanabilir (7). Gebeliğin 11. haftası gibi çok erken haftalarında MGS'li fetüsü transabdominal embriyofetoskopi ile tanınması mümkündür (8)

MGS'da ölüm inutero veya erken postnatal dönemde gerçekleşebilir. Oligohidramnios pulmoner hipoplaziye neden olarak ölümün en önemli sebebidir. Doğumdan sonra ilk birkaç saat içinde ölüm görülebilir. Nadir vakalarda düşük yaşam kalitesi ile birkaç aylık yaşam görülebilir. Literatürde canlı doğan iki vakadan birinin 18 ay diğerinin ise 28 ay yaşadıkları bildirilmiştir (9). Bu nedenle belirlenmesi durumunda gebeliğin sonlandırılması önerilmelidir.

1990–2011 yılları arasında 34 Avrupa ülkesinden 191 MGS vakasını incelenen bir çalışmada 145 vaka (%75,9) termine edilmiş, 13 vaka (%6,8) ölmüş, 33 vaka (%17,3) canlı doğmuştur. Vakalarının %90'ının 14,3+/-2,6 haftalarda saptandığını belirlemişlerdir (10).

Ayırıcı tanıda otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, trizomi 13, Smith-Lemli-Opitz sendromu, Joubert sendromu gibi merkezi sinir sistemi, iskelet ve üriner sistem anomalileri ile seyreden hastalıklar öncelikle düşünülmelidir. MGS'nin tirozomi 13 ile ayırıcı tanısının yapılabilmesi için karyotip analizi gereklidir. MGS'li olgularda karyotip normaldir (7). Sunulan hastanın genetik inceleme sonucu 46 XX olarak saptandı ancak DNA analizi yapılamadı. Hastanın kraniyal görüntülemesi ensefalosel dışında normal sınırlarda olduğundan ve polikistik böbrek bulunduğu hastada Joubert sendromu düşünülmüdü.

Smit- Lemli- Opitz sendromu otozomal resesif bir sendrom olup santral sinir sisteminin multipl malformasyonu ve genitoüriner sistem malformasyonu, polidaktilli, karaciğer duktal sisteminin anormal etkilenmesi ile karakterize bir sendromdur (11).

Sonuç olarak; MGS tekrarlama riskinin yüksek olması (%25) ve ölümcül seyretmesi nedeniyle önemlidir. MGS'li bebekler doğumda veya doğumdan hemen sonra kaybedilir. Fetal otopsinin tanının doğrulanmasında yardımcı olduğu bilinmektedir. Bu sendrom riskini taşıyan aileler bilgilendirme yapıldıktan sonra perinatoloji kliniklerinde takibe edilerek 11-14. haftalarda erken prenatal tanı almaları ve erken haftalarda gebelik terminasyonu yapmaları sağlanabilir.

## 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. Balci S, Ercal MD, Beksac S, et al. Meckel Gruber syndrome: a case diagnosed in utero. Turk J Pediatr 1992;34: 179.
4. Salonen R, Kestilä M, Bergmann C. Clinical utility gene card for: Meckel syndrome. Eur J Hum Genet 2011; 19: doi:10.1038/ejhg.2010.255.
5. Frank V, Bruchle NO, Mager S, et al.. Aberrant splicing is a common mutational mechanism in MKS1, a key player in Meckel-Gruber syndrome. Hum Mutat 2007; 28: 638-9.
6. Nyberg DA, Hallesy D, Mahony BS, Hirsch JH, Luthy DA, Hickok D. Meckel Gruber syndrome: importance of prenatal diagnosis. J Ultrasound Med 1990; 9-12: 691-6.
7. Chen CP. Meckel syndrome: genetics, perinatal findings, and differential diagnosis. Taiwan J Obstet Gynecol 2007;46:9-14.
8. Quintero RA, et al. Transabdominal thin-gauge embryofetoscopy: a technique for early prenatal diagnosis and its use in the diagnosis of a case of Meckel-Gruber syndrome. Am J Obstet Gynecol.1993;168:1552-7.
9. Parelkar SV Meckel-Gruber syndrome: A rare and lethal anomaly with review of literature. J Pediatr Neurosci. 2013;8:154-7.
10. Barisic I. Meckel-Gruber Syndrome: a population-based study on prevalence, prenatal diagnosis, clinical features, and survival in Europe. Eur J Hum Genet. 2014 Sep 3. doi: 10.1038/ejhg.2014.174.
11. Moerman P, et al. The pathology of trisomy 13: a study of 12 cases. Hum Genet. 1988;80:349-56.