



Meckel-Gruber Sendromu: Olgu Sunumu

Yılmaz Tabel*, Habip Almış*, Ahmet Taner Elmas*, Ahmet Karadağ*

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya

Meckel-Gruber sendromunun karakteristik triadı; oksipital meningo-ensefalosel, kistik displastik böbrekler ve postaksiyel polidaktilidir. Bu sendrom ölümcüldür ve otozomal resesif geçişlidir. Nadir görülmekle birlikte tekrarlama riski yüksektir. Burada polidaktili olmayan bilateral polikistik böbrek ve ensefalosel ile tanı koyduğumuz Meckel-Gruber sendromlu bir yenidoğan olgusunu; sonraki gebelikler için genetik danışmanlığın önemine ve erken prenatal tanısına vurgu yapmak üzere sunmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Meckel-Gruber Sendromu; Polidaktili; Ensefalosel; Polikistik Böbrek.

Meckel-Gruber Syndrome: A Case Report

Meckel-Gruber syndrome is characterized by the triad: occipital meningo-encephalocele, cystic displastic kidneys and postaxial polydactyly. Meckel-Gruber syndrome is a lethal and autosomal recessive condition. This syndrome seen rarely but have high risk of recurrence. In this report was presented a newborn with encephalocele and bilateral renal polycyst, absent polydactyly. In this case postnatal recognition requires genetic counseling of parents and obtaining early prenatal diagnosis in next pregnancy.

Key Words: Meckel-Gruber Syndrome; Polydactyly; Encephalocele; Polycystic Kidney.

Giriş

Meckel-Gruber sendromu (MGS), 1822'de Johan Friedrich Meckel tarafından tanımlanmıştır.¹ Meckel-Gruber sendromu; polikistik böbrek, merkezi sinir sistemi anormallikleri (ensefalosel), hepatik kanallarda kist ve polidaktiliyle seyreden bir sendromdur. Nadir görülür, otozomal resesif geçiş gösterir ve sonraki gebeliklerde sık tekrarlar (%25). MGS insidansı değişken olup 3000 ile 140,000 doğumda bir görüldüğü bildirilmiştir.²

Bu yazıda; yenidoğan yoğun bakım ünitemizde beş gün süreyle takip edilip solunum problemleri ile kaybedilen; kısa boyun, mikrognati, ensefalosel ve bilateral polikistik böbrek varlığı nedeniyle Meckel-Gruber sendromu tanısı konan bu olguyu genetik danışmanlığın önemine vurgu yapmak üzere sunmaktayız.

Olgu

Otuz iki yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden ikinci yaşayan olarak, 33 haftalık ve 2870 gram kız bebek sezaryen ile doğdu. Öyküsünden takipsiz gebelik olduğu

ve anne-babanın amca çocukları olduğu öğrenildi. Hasta çoklu anomalisi olması nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı.

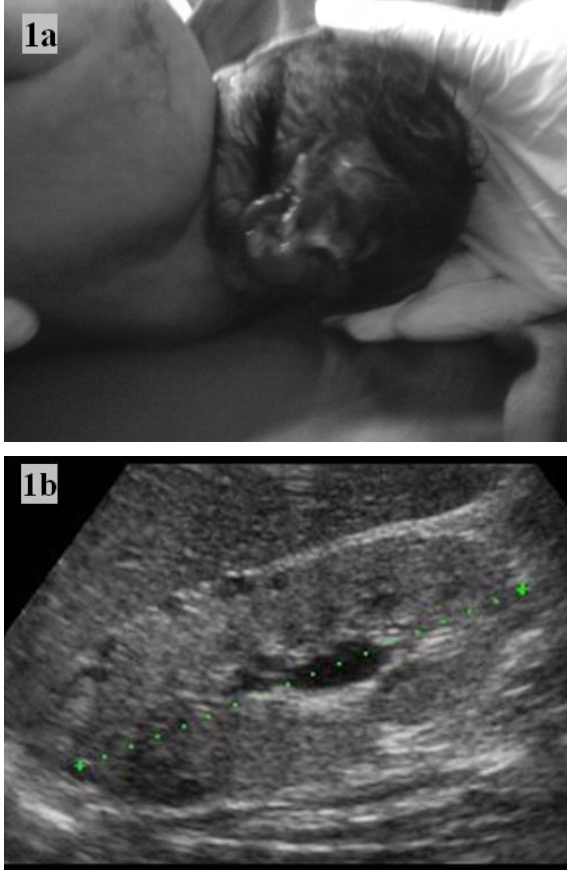
Fizik muayenede; vücut ağırlığı 2870g (25–50 p), boyu 46cm (10–25 p), baş çevresi 32cm (< 3 p) idi.

Hasta hipotonikti ve yenidoğan refleksleri zayıftı, solunumu yüzeysel, genel durumu kötü, diğer yaşamsal bulguları olağan idi. Başın oksipital kısmında ensefalosel saptandı. Hastanın mikrognatisi, ve kısa boynu mevcuttu. Batın distansiyonu oldukça belirgin ve bilateral böbrekler palpasyonla ele geliyordu (Resim 1).

Genitoüriner sistem muayenesi haricen kız görünümündeydi. Hastanın laboratuvar incelemelerinde; Hb 14 g/dl, Htc %41, trombosit 210.000/mm³, lökosit 7.700/mm³. Glikoz 115 mg/dl, BUN 33 mg/dl, kreatinin 1,5 mg/dl, Na 132 mEq/l, K 3,9 mEq/l, Cl 99 mEq/l, AST 67 U/l, ALT 88 U/l, T.protein 5,6 g/dl, albümin 3,2 g/dl, ürat 11,2 mg/dl. Kan gazında pH 7,11, pCO₂ 59, HCO₃ 12, tam idrar tetkikinde dansite 1004, pH 7, protein (+), 5–6 lökosit/40 saptandı, idrar ve kan kültüründe üreme olmadı. Kromozom analizi 46 XX ile uyumluydu.

Başvuru Tarihi: 21.06.2011, Kabul Tarihi: 24.08.2011

Tabel ve ark.



Resim 1a. Encefalosele, mikrosefali, kısa boyun ve **1b.** Karın US'de sağ hiperekojenik, kistik böbrek.

Encefalosele nedeniyle hastaya bilgisayarlı beyin tomografisi çekildi. Yüksek pariyetalde posterior frontale uyan kesimde encefalosele ile uyumlu olabilecek görünüm izlendi (Resim 2).



Resim 2. Beyin BT'de oksipital encefalosele

Hastaya çekilen direkt grafilere bilateral polikistik böbrekler nedeniyle distansiyon saptandı. Hastaya yapılan karın ultrasonografisinde; her iki böbrekte büyüklükleri 0,2–0,5 cm arasında çok sayıda düzgün konturlu kist izlendi. Her iki böbrek parankim ekosu grade III artmış olup parankim medulla ayrımı yapılamamakta şeklinde rapor edildi. Ekokardiografik incelemede patent foramen ovale saptandı.

İzleminde genel durumu bozularak solunum sıkıntısı gelişen, solunum cihazında takip edilen hasta ikinci günde encefalosele onarımı yapılmasına rağmen izleminin beşinci gününde solunum problemleriyle kaybedildi. Hastaya aileden onam alınarak gönderilen postmortem biyopsilerde karaciğerde ve akciğerde düzenli yapı saptandı. Yine postmortem böbrek biyopsisi polikistik böbrek ile uyumlu geldi.

Tartışma

Meckel Gruber sendromunun klasik triadı, polikistik böbrek, encefalosele ve polidaktilidir.³ Kesin tanı için bu bulgulardan en az ikisi bulunmalıdır.⁴ Otozomal resesif geçiş gösterir. MGS'ye sıklıkla eşlik eden anomaliler; encefalo-meningosele, mikrosefali, serebral ve serebellar hipoplazi, hidrosefali, korpus kallosum yokluğu, büyüme gerilikleri, mikroftalmi, mikrognati, yank damak, kısa boyun, polidaktili, polikistik böbrekler, karaciğerde fibrozis ve kriptorşidizmdir.⁵ Olgumuzda encefalosele, bilateral polikistik böbrekler, kısa boyun ve mikrognati bulunmaktaydı. Postmortem yapılan karaciğer biyopsisinde fibrozis saptanmadı.

Erken tanı yüksek tekrarlama riski (%25) nedeniyle önemlidir. Ultrasonografi ile inceleme gebelikte ilk trimester sonlarına doğru yapılabilir. Daha önce yapılmış bir çalışmada, transvajinal ultrasonografi ile MGS tanısı 13. gestasyon haftasında konulmuştur.⁶

MGS'li gebeliklerin çoğu intrauterin dönemde ölümlerle sonuçlanır. Gebeliğin 11–14. haftalarında yapılan rutin ultrasonografik tarama ile MGS tanısı konulabilir.^{7,8} Gebelik haftası ilerledikçe oligohidramniyoz geliştiğinden dolayı polidaktili ve encefalosele değerlendirmek güçleşir.⁹ En erken prenatal tanı almış olgu 12. gebelik haftasında tanı almıştır.¹⁰ Olgumuz takipsiz gebelik olduğundan prenatal tanısı mümkün olmamıştır.

Moleküler genetik incelemeler ile 6 ayrı MKS lokusu tanımlanmıştır. MKS1 lokusu 17q21–24, MKS2 lokusu 11q13, MKS3 lokusu 8q21.3–22.1, MKS4 lokusu 12q21.3–q21.3, MKS 5 lokusu 16q12.2, MKS6 lokusu ise 4p15.3 üzerinde saptanmıştır.²⁷ Bizim olgumuzda genetik analizler yapılamamıştır.

Ayrıntılı tanıda otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, trizomi 13, Smith-Lemli-Opitz sendromu, Joubert sendromu, Larsen sendromu, Hidrolatalus

Meckel-Gruber Sendromu: Olgu Sunumu

sendromu ve Bardet-Biedl sendromu gibi merkezi sinir sistemi, iskelet ve üriner sistem anomalileri ile seyreden hastalıklar öncelikle düşünülmelidir. MGS'nin tirozom13 ile ayırıcı tanının yapılabilmesi için karyotip analizi gereklidir.

MGS'li olgularda karyotip normaldir.⁸ Olgumuzun genetik inceleme sonucunda 46 XX olduğu saptandı. Hastanın kraniyal görüntülemesi ensefalosel dışında normal sınırlarda olduğundan ve polikistik böbrek bulunduğu hastada Joubert sendromu düşünülmeydi.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada dört Meckel-Gruber sendromu olgusu bildirilmiş olup bu çalışmada erkek/kız oranı eşit olarak saptanmıştır. Bu çalışmadaki olguların tümünde oksipital ensefalosel ve polikistik böbrek saptanmıştır. Olguların iki tanesinde hepatik fibroz mevcut iken hiçbir olguda polidaktili saptanmamıştır.¹¹ Bizim olgumuzda da benzer şekilde polidaktili izlenmedi. Ancak bu olgulardan farklı olarak hepatik fibroziste mevcut değildi. Yine ülkemizden bildirilen bir olguda ensefalosel, korpus kallozum agenezisi, hidrosefali, polidaktili ve gastrointestinal sistem anomalisi bildirilmiştir.¹² Bizim olgumuzda bu olgudan farklı olarak merkezi sinir sisteminde herhangi bir gelişim anomalisi saptanmadı. Bu olguda bahsedilen gastrointestinal sistem anomalisi olgumuzda mevcut değildi. Ancak bu olgudan farklı olarak bizim olgumuzda polidaktili de mevcut değildi.

Sonuç olarak; Meckel-Gruber sendromunun tekrarlama riskinin yüksek olması ve çoğunlukla ölümcül seyretmesi nedeniyle, ailenin çocuk sahibi olmak istemesi durumunda diğer gebeliklerinde mutlak surette yakın takip edilmesi ve gebelik öncesinde genetik danışmanlık almaları gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Thomas ST. Stocker. Pediatric Pathology. Washington: Lippincott J.B Company 1992; p:97.

2. 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.
3. 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; 3:568-83.
4. Balci S, Onol B, Ercal MD, Beksac S, Erzen C, Akhan O. Meckel Gruber syndrome: a case diagnosed in utero. Turk J Pediatr 1992; 34: 179.
5. Kenneth LJ. mith's Recognizable Patterns of Human Malformation (5th eddition). Philadelphia: WB Saunders Co. 1997; 184-5.
6. 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 literature review. Akush Ginekol (Sofia) 2002;41(5):42-5.
7. Morgan NV, Glissen P, Sharit SM, Baumber L. A novel locus for Meckel Gruber Syndrome, MKS3, Maps to chromosome 8q24. Hum Genet 2002; 111: 456-61.
8. Chen CP. Meckel syndrome: genetics, perinatal findings, and differential diagnosis. Taiwan J Obstet Gynecol 2007; 46: 9-14.
9. Sepulveda W, Sebire NJ, Souka A, Sniijders RJ, Nicoloides KH. Diagnosis of the Meckel Gruber syndrome at eleven to fourteen weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol 1997; 176: 316-9.
10. Kanit H, Yücel O, Kayhan K, İspahi Ç, Ayaz D, Bal F. Erken tanı almış Meckel-Gruber sendromu. Perinatoloji Dergisi 2009; 17: 121-5.
11. Aksoy F, Özbay G, Erdamar S, Madazlı R, Şen C. Meckel-Gruber sendromu. Perinatoloji Dergisi 1996; 4(0): 59-61.
12. Ergür AT, Taş F, Yıldız E, Kılıç F, Sezgin I. Meckel-gruber syndrome associated with gastrointestinal tract anomaly. Turk J Pediatr 2004; 46(4): 388-392.

İletişim Adresi: Dr. Yılmaz TABEL

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı 44280 MALATYA,

Tel: 0 422 3410660 (5301)

Fax: 0 422 3410728

E-mail: yilmaztabel@yahoo.com

yilmaz.tabel@inonu.edu.tr