

MECKEL SENDROMU

Uzm. Dr. Ali VERAL (*), Yard. Doç. Dr. Necmettin ÖZDEMİR (*), Dr. Gülbin EROL (*), Dr. Dilek SÜLOĞLU (*), Prof. Dr. Gül YÜCE (*), Prof. Dr. Özden GÜNEL (*), Prof. Dr. Yıldız ERHAN (*)

ÖZET: Meckel Sendromu otozomal resesif kalıtılan, perinatal dönemde ya da doğumdan hemen sonra ölümle sonuçlanan bir sendromdur. Sendromun klasik triadı santral sinir sistemi anomalisi, postaksial polidaktili ve kistik renal displazidir. Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 1993-1994 yılları arasında incelenen 4 Meckel sendromlu otopsi olgusunun klinik ve patolojik özellikleri irdelenmiştir. Olguların tümünde sendromun major komponentleri izlenirken, bunlardan başka yarık damak-dudak, hipoplazik mesane, sürrenal agenezi ve akciğer hipoplazisi gibi minör komponentler desaptanmıştır. Ayrıca tüm olgularda izlenen hepatik fibrozis ve safra kanalı proliferasyonu dikkati çeken bir özellik olarak ortaya çıkmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Meckel sendromu, hepatik fibrozis, kistik renal displazi

SUMMARY: Meckel's Syndrome (MS) is an autosomal recessive inherited disease with CNS abnormalities, postaxial polydactyl and cystic renal displasia and causes death soon after birth. In the present study gross and microscopic features of four autopsy cases which had been diagnosed between 1993-1994 in The Pathology Department of Ege University Medical Faculty were reviewed. The classic triad of MS was encountered in all cases. In addition to those, cleft lip and palate, hypoplastic lungs and lobar abnormalities, hypoplastic urinary bladder and adrenal gland agenesis were also encountered. Hepatic portal fibrosis and bile duct proliferation that were found in all cases, were also noteworthy

KEY WORDS: The Meckel's Syndrome, Hepatic fibrosis, Cystic Renal Dysplasia

GİRİŞ

Bu sendrom ilk kez 1822'de Meckel tarafından tanımlanmış, daha sonra Gruber (1) 1934'te sendroma "Dysencephalia splachnocyctica" tanımlamasını getirmiştir. Sendromun klasik komponentleri 1969'da Opitz ve Howe (2) tarafından ortaya konmuş ve sendrom bugünkü şeklini almıştır.

Meckel sendromu (MS) otozomal resesif kalıtılır ve perinatal dönemde ya da doğumdan hemen sonra ölümle sonuçlanır. Sendromun görülme sıklığı oldukça değişkendir. Dünyanın değişik ülkelerinde 1/13.250-1/140.000 gebelikte görülürken Finlandiya'da bu oran 1/9000'e yükselmektedir (3).

Sendromun klasik triadı anensefali ya da hidrosefalişeklinde ortaya çıkabilen SSS anomalisi, postaksial polidaktili ve kistik renal displazidir (1,2). SSS anomalisi olarak ayrıca kranial rachischisis, Arnold-Chiari malformasyonu, polimikrogiri de görülebilir (1,4). Bu major anomaliler yanısıra başta hepatik fibrozis ve bilyer duktus proliferasyonu olmak üzere, pankreatik fibrozis, akciğer hipoplazisi, genital anomaliler, epididim kisti, mesane hipoplazisi, sürrenal agenezi ve kardiyak anomaliler gibi değişik patolojiler de sendromda izlenebilir (1,5).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ege Üniversite Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 1993-1994 yıllarında incelenen MS'lu 4 otopsi materyalinin klinik ve histopatolojik özellikleri irdelendi.

BULGULAR

4 olgunun klinik ve patolojik özellikleri tablo-1'de özetlendi. Olgularda E/K oranı 1/3, matürasyon 17-34 hafta arasında değişmekte olup, 3 ve 4 nolu olgular aynı annenin ardışık iki gebeliğinde ortaya çıktı. 2 nolu olguda anne-babada 1. derece akrabalık mevcut iken diğer olguların aile anamnezi alınmadı.

Olguların ikisi intrauterin dönemde, biri doğumdan 5 dk., diğeri 9 saat sonra ölmüştü. Olguların tümü gestasyonel ya-



Resim 1 : MS'da kistik renal displazi: Subkortikal normal glomerüller vemedullaya doğru gittikçe artan çapta kistler (HEX100)

şa göre normal ağırlıklarında idi.

Makroskopik olarak her 4 olguda da oksipital anensefalo- sel ya da anensefali şeklinde SSS anomalisi, el ve/veya ayaklarda polidaktili yanısıra batin distansiyonu dikkat çekiciydi. Batin açıldığında distansiyonun böbreklerden kaynaklandığı görüldü. Böbrek makroskopik olarak yaşa göre normalin 4-6 katı ağırlığa ulaşmış ve kesit yüze 1-10 mm. çaplarında kistlerden oluşmuş multikistik görünümde idi. Ancak, böbreklerin ileri derecede büyümelerine karşın olağan dış görünümünü koruduğu görüldü. Üreterler normal olup, olguların ikisinde mesane hipoplazisi saptandı.

karaciğerler makroskopik olarak olağan görünüm ve ağırlığa sahipti. Olgulardan birinde sağ akciğerin iki loblu olduğu, bir diğer olguda ise sağ sürrenalin bulunmadığı saptandı.

Mikroskopik olarak ağırlıklı patoloji böbrekler ve karaciğerde izlendi. Böbrekler her 4 olguda benzer mikroskopik görünümde idi. Kapsül altında immatür glomerüller ve birkaç normal boyutta ve görünümde tübül yapıları mevcut iken bundan sonra, alçak kübik epitelle döşeli ince duvarlı kistlerden oluşan bir tabakanın varlığı izlendi. (Resim 1) Yer yer bu kistler arasında normal glomerül ve tübüllerin yer aldığı dikkati çekti. Medullaya doğru gidildikçe daha büyük

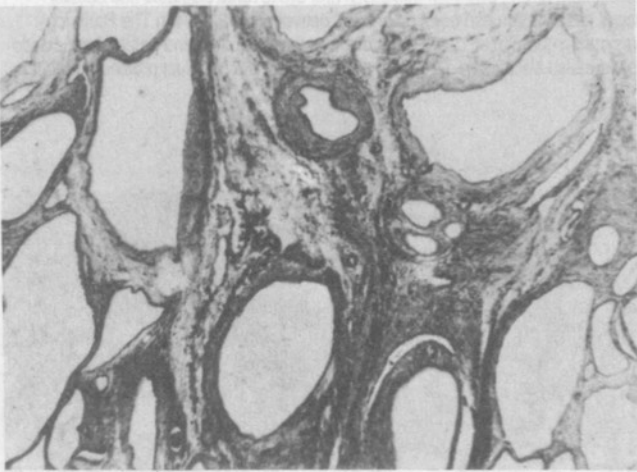
* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

** Bu çalışma XI. Ulusal Patoloji Kongresinde sunulmuştur

TABLO 1 : OLGULARININ KLİNİK VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Olgu	Matürite (Hafta)	SSS Anomalisi	PD	HF	KRD	Diğer
1	21	Ansefalosel	+	+	+	2 loblu akciğer
2	34	Ansefalosel	+	+	+	Yarık damak-dudak Hipoplazik mesane Sürrenal agenezi
3	31	Anensefali	+	+	+	Barsak duvarında adenomyom
4	17	Anensefali	+	+	+	Hipoplazik mesane Akciğer hipoplazisi

(PD: Polidaktili, HF: hepatik fibrozis, KR: Kistik Renal Displazi)

*Resim 2 : Resim 1'deki olguda medüller kistler çevresinde kalın fibromusküler tabaka (HEX100)*

çaplı ve daha ince duvarlı kistler ve bu kistlerin çevresinde kalın, fibromusküler bir tabakanın varlığı görüldü (Resim 2).

Böbreklerde olduğu gibi yine her 4 olgunun karaciğerinde de benzer histopatolojik değişiklikler görüldü. Bu değişiklikler, safra kanalı proliferasyonu ve portal fibrozisti. Düşük gestasyonel yaştaki 1 ve 4 nolu olgularda duktus proliferasyonu daha baskın görünümde iken (Resim 3), daha matür olan diğer olgularda portal fibröz doku artışının baskın olduğu, proliferen duktusların yoğun bağ dokusu içerisinde sıkışıp basıya uğradığı izlendi (Resim 4).

İlk olguda akciğerler, gestasyonel yaşa göre normal ağırlıklarının % 25-50 altında idi. Histopatolojik olarak her iki akciğerde plevral yüzeye kadar uzanan geniş bronş kesitleri gibi hipoplazi kriterleri yanısıra, neonatal ateletazi özellikleri saptandı.

Bunlar dışında olgularda yarık damak-dudak, ince barsak duvarında adenomyom gibi patolojiler görüldü.

Plasentalarını inceleme olanağı bulduğumuz 2 olgunun birinde plasentada erken matürasyon izlenirken diğerinde plasental makroskopik ve mikroskopik olarak olağan görünümde idi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada sunulan tüm olgular MS için tanımlanan klasik triada sahipti: SSS anomalisi, postaksial polidaktili, kistik renal displazi. Bunun yanısıra literatürde de belirtildiği gibi başta hepatik fibrozis ve bilier duktus proliferasyonu olmak üzere yarık damak-dudak, akciğer hipoplazisi, sürrenal agenezi, barsak duvarında adenomyom ve mesane hipop-

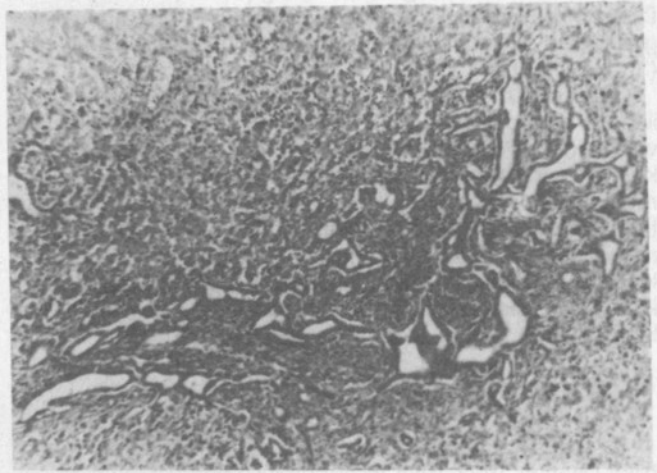
lazisi gibi minör patolojilerin de bu triada eşlik ettiği görüldü (1,5).

MS tanısı için 3 temel kriterin mutlaka bir arada bulunması gerekmektedir. Yapılan 38 olgulu bir çalışmada olguların tümünde kistik renal displazi izlenirken, oksipital ansefalosel %63, polidaktili %55 oranında saptanmıştır (6).

Hepatik portal fibrozis ve bilier duktus proliferasyonu MS'un klasik bulguları içinde tanımlanmasına karşın, literatürde geniş serilerle yapılan çalışmaların hemen tümünde olduğu gibi (5,7), bizim olgularımızın da hepsinde portal fibrozis ve

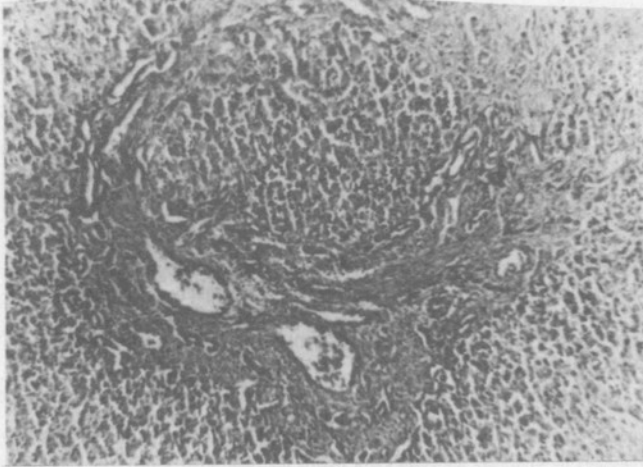
safra kanalı proliferasyonunun varlığı oldukça dikkat çekiciydi. Bu nedenle bazı araştırmacılar portal fibrozis ve bilier duktus proliferasyonunun MS'un tanısında böbrek bulguları kadar değerli olduğunu öne sürmektedirler (7). Bizim bulgularımız da bu görüşü destekler niteliktedir.

Hepatik fibrozisin böbreğin kistik patolojileriyle birlikteliği infantil ve erişkin tipte polikistik böbrek hastalığı, konjenital hepatik fibrozis, Jeuna sendromu, medüller kistik hastalık ve tuberoskleroz gibi durumlarda görülebilmektedir (8). Bunlardan infantil polikistik böbrek hastalığı (İPKH) ile MS makroskopik benzerlik taşıdığından, mikroskopik olarak ayırıcı tanısının yapılması gereklidir. MS da karaciğerde İPKH'na göre portal fibrozis daha belirgindir, duktuslar daha fazla basıya uğradığından lümenleri kapalıdır. İPKH da ise portal alanlar daha az fibrotik olup, safra kanalları yüksek epitelle döşeli ve dilatedir (5,8).

*Resim 3 : MS'da karaciğerde bilier duktus proliferasyonu ve portal fibrozis (HEX100)*

Blankenberg ve ark. (7) yaptıkları çalışmada MS'lu olguların karaciğerlerini aynı gestasyonel yaştaki normal fetüslerin karaciğerleriyle karşılaştırmışlar ve MS'da karaciğer patolojisinin intrahepatik bilier sistemin, bilier silendirler aşamasında gelişiminin duraklamasına bağlı olduğunu, safra kanalı proliferasyonu ve dilatasyonunun ve portal fibrozisin sekonder olarak ortaya çıktığını öne sürmüşlerdir. bizim olgularımızda da düşük gestasyonel yaşa sahip olanlarda safra kanalı proliferasyonunun, daha matür olgularda ise portal fibrozisin baskın oluşu bu görüşü desteklemektedir.

MS'da böbrekteki histopatolojik değişiklikler 70'li yıllarda Potter tip I-III polikistik hastalık ve kistik displazi tanımlama-



Resim 4 : MS'da portal fibrozis ve arada basıya uğramış proliferatif safra kanalları (HEX100)

ları altında toplanmış (5), 1982 de anderson (9) MS'daki böbrek bulgularının spesifik olduğunu ortaya koymuştur. Böbrek bulgularının üriner trakt obstrüksiyonu ile birlikte bulunmaması ve renal displazinin temel belirleyicilerinden biri olan metaplastik kıkırdak dokusunun MS'da izlenmemesi bu görüşü desteklemektedir (5). Yine Anderson'a göre (9) subkapsüler glomerüller ve aralarında nondilate tübüller yanı sıra medullaya doğru gittikçe artan çapa sahip kistik yapıların varlığı, nefronların başlangıçta normal formasyonunu gösterip, daha sonra hasara uğradığını düşündürmektedir.

Bu görüş Rapola tarafından (10) immunohistokimyasal olarak ta desteklenmiştir.

MS da böbrek ve diğer iç organlardaki değişikliklerin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Rapola ve Salonen (5), stromal bağ dokusu proliferasyonunun temel patoloji olduğunu, böbrek ve karaciğerde olduğu gibi epitelial duktusların proliferasyon ve dilatasyonunun buna sekonder geliştiğini öne sürmektedirler

KAYNAKLAR

1. Gilbert-Barnes EF, Opitz JM. Congenital anomalies-malformation syndromes in: J.S. Wigglesworth, D.B. Singer, editors. Textbook of fetal and perinatal pathology. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1991:410.
2. Opitz JM, Howe JJ. The Meckel syndrome (Dysencephalia splanchnocystica, the Gruber syndrome) Brith Defects Orig Artic Ser 1969;V (2):167-179.
3. Salonen R, Norio R. The Meckel syndrome in Finland: Epidemiologic and genetic aspects. Am J Med Genet. 1984, 18:691-8.
4. Paetau A, Salonen R, Haltia M. Brain pathology in the Meckel syndrome: A study of 59 cases. Clin Neuropathol. 1985, 4(2):56-62
5. Rapola J, Salonen R. Visceral anomalies in the Meckel syndrome. Teratology, 1985,31:193-201.
6. Fraser FC, Lytwyn A. Spectrum of anomalies in the Meckel syndrome, or: "may be there is a malformation syndrome with at least one constant anomaly" Am J Med Genet, 1981, 19:67-73
7. Blankenberg TA, Ruebner BH, Ellis WG, Bernstein J, dimmick JE. Pathology of renal and hepatic anomalies in Meckel syndrome. Am J Med Genet, 1987, 3P:395-410.
8. Landing BH, Theadis RW, Clarieaux Ae. Morphometric analysis of liver lesions in cystic diseases of childhood. Hum Pathol, 1980, 11:549-560.
9. Anderson VM. Meckel syndrome: Morphologic considerations. Bir th Defect: Original article series, XVIII:No 3B, National Foundation March of Dimes, New York, s: 145-160.
10. Rapola J. kidneys in Meckel's syndrome as a model of abnormal renal diferantiation. Int J Dev Biol, 1989, 33:177-82