

(The Turkish Journal of Pathology)

MECKEL-GRUBER SENDROMU (OTOPSİ OLGU SUNUMU)

Uzm. Dr. Seza TETİKKURT*, Doç. Dr. Işın KILIÇASLAN*, Uzm. Dr. Bilge BİLGİÇ*, Prof. Dr. Lemi İBRAHİMOĞLU**,
Prof. Dr. Uğur ÇEVİKBAŞ*, Prof. Dr. Veli UYSAL*

ÖZET: Meckel-Gruber sendromu otozomal resesif geçiş gösteren nadir bir kalıtsal hastalıktır. Klasik olarak oksipital ensefalosel, kistik böbrek displazisi ve polidaktiliinin birlikteliği gözlenir. Olguların çoğunda biliyer disgenezi bulunur ve çeşitli santral sinir sistemi anomalileri eşlik edebilir. Daha önce biri miadında, diğeri altı aylık konjenital anomalileri bulunan 2 ölü doğum hikayesine sahip 22 yaşındaki annenin altı aylık ölü doğmuş bebeğinde otopsi ile bilateral kistik böbrek displazisi, oksipital ensefalosel, mikrosefali ve biliyer disgenezi saptanmıştır. Olgu nadir görülmesi nedeni ile sunulmuştur.

ANAHTAR KELİMELEER: Meckel-Gruber sendromu, ensefalosel, kistik displazi, polidaktili, biliyer disgenezi.

SUMMARY: MECKEL-GRUBER SYNDROME (AN AUTOPSY CASE): Meckel-Gruber syndrome is a rare autosomal recessive disorder. It is characterized by occipital encephalocele, cystic renal dysplasia and polydactyly. Most of the cases are associated with bilier dysgenesis and various central nervous system anomalies. Bilateral cystic renal dysplasia, occipital encephalocele, microcephaly and bilier dysgenesis were diagnosed in an infant whose gestational age was 23 weeks at autopsy. The mother was 22 years old. She had a history of two dead infants, one mature and other 24 week of gestational age with congenital anomalies. This case is reported since it is very rare.

KEY WORDS: Meckel-Gruber Syndrome, encephalocele, cystic dysplasia, polydactyly, bilier dysgenesis.

GİRİŞ

Meckel-Gruber sendromu klasik triadı ile birlikte ilk kez 1822 yılında Meckel tarafından tanımlanmıştır. 1934 yılında Gruber sendroma eşlik eden santral sinir sistemi somatik ve splanknik malformasyonlar nedeni ile "dysencephalica splanchnocystica" olarak adlandırmıştır(1). Santral sinir sistemi anomalileri; anensefali, mikrosefali, hidrosefali, akuaduktal stenoz, Arnold-Chiari malformasyonu, Dandy-Walker malformasyonu, araknoidal kistler, serebellar hipoplazi, polimikrogiri, arhinensefali, olfaktör köklerin ve optik sinirlerin bulunmayışıdır(1,2,3,4). Bu anomaliler, oksipital ensefalosel olmadan da gözlenebilir(2). Ayrıca çeşitli yüz anomalileri hipotelorizm, hipertelorizm, anoftalmi, mikrooftalmi, düşük yerleşimli kulaklar, yarık damak-dudak, hipognati, mikrog-nati, polidaktiliye ilave olarak kısa boyun ve ekstremiteler, boyun cebi, eklemlerde hipermobilité, gevşeklik ve/veya gerginlik, deri hiperelastisitesi de bu sendromda bildirilmiştir(3,4).

Çeşitli visceral anomaliler, aksesuar dalak, ince-kalın barsaklarda malrotasyon, anal atrezi, tiroid hipoplazisi, adrenallerin aplazi veya hipoplazisi, atnalı böbrek veya renal hipoplazi, zaman zaman karaciğer anomalileri, çoğunda olmamakla birlikte kardiovasküler (atrial ve ventriküler septal defekt) veya akciğerlerde (bilobe) anomaliler izlenebilir. Genital sistemde dış genital organlarda hipoplazi veya defektif gonadal gelişme de görülebilir(4).

Olguların çoğu ölü doğar veya doğumdan hemen sonra ölür (1,3,4). Ancak kronik böbrek yetersizliği gelişinceye kadar iki yıl veya daha fazla yaşayan bazı olgular da mevcuttur(2). Olguların bir kısmında uygulanan çalışmalarda normal kromozomal karyo-tip saptanmıştır (3,4).

Otozomal resesif geçiş gösteren bu sendromun tanınması annenin gelecekteki riskli gebeliklerine ışık tutması genetik danışma açısından önem taşımaktadır. Olgumuz mevcut literatür bilgilerinin ışığında değerlendirilmiş ve nadir görülmesi nedeni ile sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Birinci dereceden akraba evliliği olan, daha önce biri miadında, diğeri 6 aylık ensefalosel ve böbrek anomalili 2 ölü doğum yapmış 22 yaşındaki anne gebeliğinin yirmiikinci haftasında İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine prenatal takip amacı ve oligohidramnios nedeni ile başvurmuştur. Ultrasonografik muayenede anhidramnios, posterior ensefalosel, bilateral infantil polikistik böbrek bulguları saptanmıştır. Daha önceki hikayesi göz önüne alınarak ultrasonografik bulgular ışığında Meckel-Gruber sendromu düşünülerek gebeliğin sonlandırılmasına karar verilmiş ve indüksiyon ile doğurtulmuştur.

Otopside makroskopik olarak 28 cm boyunda (normal 20 cm), 650 gr ağırlığında (normal 500 gr), baş çevresi 19 cm, göğüs çevresi 22 cm ve karın çevresi 17 cm ölçülerinde, dış genital yapısı normal, yüz ve ekstremitelerinde içermeyen erkek fetus görüldü.

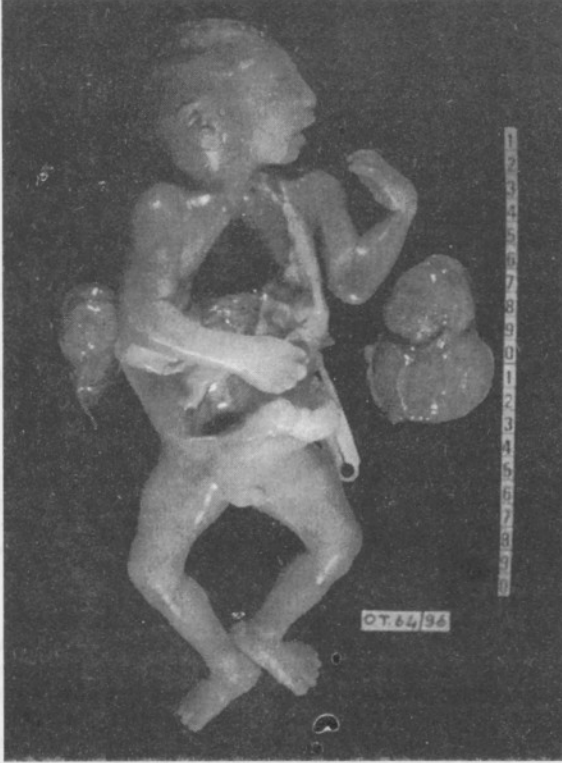
Oksipito-servikal bölgede 3.5 cm çapında deri ile kaplı kese şeklinde bir oluşum izlendi ve oksipital kemiğin olmadığı saptandı. Bu kese açıldığında 20 gr ağırlığında (normal 70+-22.0 gr) girusları seçilemeyen 3.8x2.1x1.5 cm ölçülerinde bir ucunda 1.5 cm çapında koyu kırmızı kanama alanı bulunan beyin dokusu görüldü. Bu bulgularla ensefalosel ve mikrosefali tanısına varıldı. Batında sol böbrek 6x3.2x2.8 cm ölçülerinde ve 50 gr ağırlığında (normal 4.1+-1.8 gr) sağ böbrek daha küçük ve 10 gr ağırlığında olmak üzere her iki böbrek normalden büyük olarak gözlemlendi. Her iki böbreğin kesitlerinde korteks ve medüllada yer alan büyüğü 0.3 cm çapında çok sayıda irili-ufaklı kistik oluşumlar mevcuttu. Üreterler bilateral olarak incelenmişti (Resim 1). Karaciğer 40 gr ağırlığında (normal 26.0+-11.0 gr) ve büyümüş olup kesintinde ve diğer organlarda belirgin özellikle saptanmadı.

Mikroskopik incelemede beyinde periventriküler alanda germinal matriks kanaması ve oksipital intraserebral bölgede kanama, her iki böbrekte kortekste küboidal epitelle döşeli minimal konnektif doku ile çevrili kistik yapıda genişlemiş proksimal ve distal tubuluslar, arada seyrek olarak yer yer genişlemiş Bowman kapsülü izlenen glomerüller, interstisyel ödem, medüllada belirgin miktarda primitif mezenkimal doku ile çevrelenmiş kollektör tubuluslarda kistik genişlemeler mevcuttu (Resim 2,3). Ayrıca kortekste normal gö-

XIII. Ulusal Patoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

* İ.Ü. İST. Tıp Fakültesi, Patoloji ABD.

** İ.Ü. İST. Tıp Fakültesi, Kadın Hast. ve Doğum ABD.

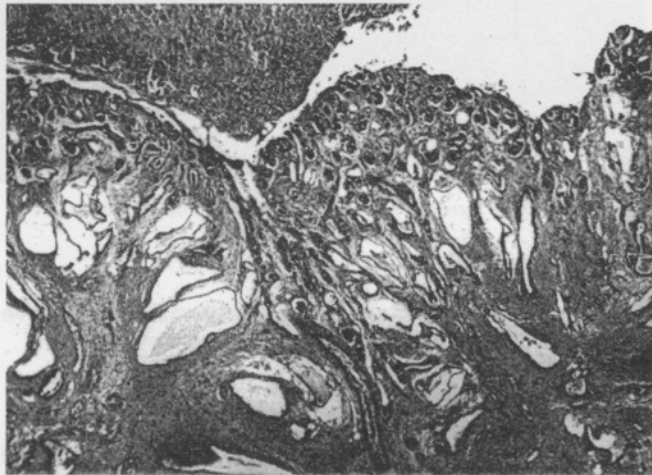


Resim 1. Oksipito-servikal ensefaloseli ve bilateral büyük kistik böbrekleri bulunan anomali erkek fetus Prot. No:64/96)

rünümdeki glomerüllerle ilişkili, genişleme göstermeyen proksimal ve distal tubuluslar da yer almaktaydı. Kıkırdak dokusunu düşündüren alan görülmedi. Karaciğerde portal alanlarda fibröz dokuda artış, portal bölge parenkim sınırında displastik veya disgenetik portal safra kanalları yaygın olarak gözlemlendi. Ayrıca ekstraportal hematopoez yer almaktaydı (Resim 4).

TARTIŞMA

Meckel-Gruber sendromunun tanısı için oksipital ensefalosel, polidaktili, kistik böbrekleri içeren üç esas bulgudan en az ikisinin varlığı gereklidir(1,4). Ancak hastaların sadece %57'si



Resim 2. Primitif mezenkimal doku ile çevrelenmiş küboidal epitelle döşeli belirgin şekilde kistik tubuluslar (HEx125).

bu üç esas anomaliye sahiptir(1). Diğer birlikteliği dikkati çeken özellikler dudak-damak yarığı ile olgumuzda da yer alan ensefalosel eşlik eden mikrosefalidir(1,2,4).

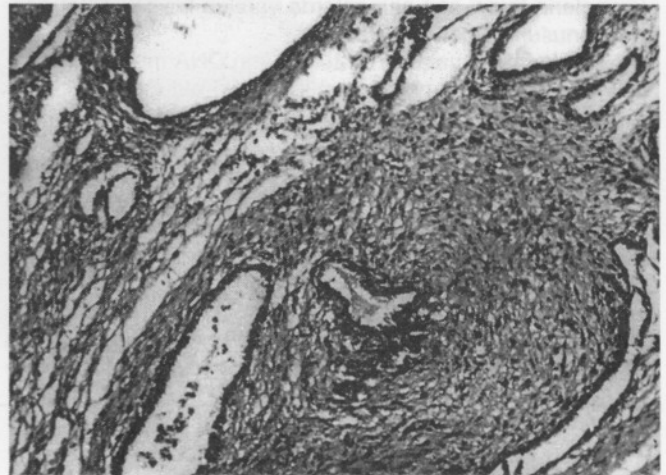
Polikistik displazi Meckel-Gruber sendromunun en sık bulgusudur. Böbrek parenkimindeki kistik değişiklikler olguların hemen tümünde gözlenir. Bazı vakalarda sadece mikroskopik kistler mevcut iken diğerlerinde oldukça büyük boyutlarda polikistik böbrekler izlenir(1,3,4). Mikroskopide kistler hem proksimal ve distal tubuluslarda hem de böbrek medüllasında yer alır.

Meckel-Gruber sendromunun diğer major özellikleri arasında intrahepatik biliyer disgenezi bulunmaktadır(2,4,5). Olgumuzda saptadığımız biliyer disgenizinin ayırıcı tanısına giren iki hastalık infantil polikistik hastalık ve konjenital hepatik fibrozisidir. Ancak Meckel-Gruber sendromunda portal alanlar daha fibröz yapıdadır. İntralobüler Hering kanallarının fibröz kılıfları infantil polikistik hastalık ve konjenital hepatik fibrozisten daha bariz gözlenmiştir(5).

Son yıllarda Meckel-Gruber sendromunun tanısının, rutin ultrasonografik veya zaman zaman embriyofetoskopik incelemelerle 11-14. haftalarda saptanabileceği belirtilmektedir(6,7). Böylece anormal gebelik daha erken ve risksiz bir şekilde sonlandırılabilir. Otopsi ile konan Meckel-Gruber sendromu tanısı ile annenin daha sonraki gebeliklerinin takibinde klinisyene ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. Balci S, Önal B, Erçal MD, Bektaş S, Erzen C, Akhan O. Meckel-Gruber Syndrome: A case diagnosed in utero. The Turkish Journal of Pediatrics 1992;34:179.
2. Simonton SC, Dehner LP. The kidney and lower urinary tract. Stocker JT, Dehner LP (editor). Pediatric Pathology. Philadelphia: J B Lippincott Company; 1992:829.
3. Simopoulos AP, Brennan GG, Alwan A, Fidis N. Polycystic kidneys, internal hydrocephalus and polydactyly in newborn siblings. Pediatrics 1967;39:931.
4. Hsia YE, Bratu M, Herbart A. Genetics of the Meckel Syndrome (Dysencephalia splanchnocystica). Pediatrics 1971;48:237.
5. Landing BH, Wells TR, Claireaux AE. Morphometric analysis of liver lesions in cystic diseases of childhood. Human Pathology 1980;11:549.
6. Sepulveda W, Sebire NJ, Souka A, Snijders RJM, Nicolaides KH. Diagnosis of the Meckel-Gruber syndrome at eleven to fourteen weeks gestation. American Journal of Obstetric Gynecology 1997;176:316.
7. Quintero RA, Abudamad A, Hobbins JC, Mahoney MJ. Transabdominal thin-gauge embryofetoscopic: A technique for early prenatal diagnosis and its use in the diagnosis of a case of Meckel-Gruber Syndrome. American Journal of Obstetric Gynecology, 1993;168:1552.



Resim 3. Portal bölgede belirgin fibröz doku ve portal bölgenin periferinde yerleşmiş disgenetik portal safra kanalları, ekstraportal hematopoez (HEx125).