

MECKEL - GRUBER SENDROMU: DÖRT OTOPSİ OLGUSUNUN İNCELENMESİ

Dr. Derya GÜMÜRDÜLÜ, Dr. Melek ERGİN, Aysun UĞUZ, Dr. Filiz BOLAT, Dr. Nurdan TUNALI

ÖZET: Meckel-Gruber Sendromu, oksipital ensefalosel, polikistik böbrekler ve polidaktili triadı ile karakterize, otozomal resesif geçiş gösteren bir sendromdur. Bu sendromda klasik bulgular dışında hepatik fibrozis, başta Dandy-Walker malformasyonu olmak üzere çeşitli santral sinir sistemi anomalleri ve genitoüriner anomalleri tanımlanmıştır. Bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1983-2000 yılları arasında yapılan 947 perinatal otopsi arasında Meckel - Gruber Sendromu tanısı almış 4 otopsi olgusu incelenmiştir. Olguların ikisi kız, ikisi erkekti ve gestasyonel yaşları 17 ile 29 hafta arasında değişmekteydi. Olguların tamamında polikistik böbrekler, polidaktili ve duktal plate malformasyonu mevcut iken, ikisinde oksipital ensefalosel, birinde Dandy-Walker malformasyonu, birinde de ensefalomeningosel ile birlikte Arnold-Chiari malformasyonu ve kongenital kalp anomalleri saptanmıştır. Meckel - Gruber Sendromunun klasik triadı dışında görülen diğer santral sinir sistemi anomalleri, gastrointestinal, genitoüriner ve iskelet sistemi malformasyonları otopsi bulgularımız ile birlikte tartışılmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Meckel-Gruber Sendromu

ABSTRACT: MECKEL-GRUBER SYNDROME: THE EVALUATION OF FOUR AUTOPSY CASES. Meckel-Gruber syndrome (MGS), is a autosomal recessive disorder characterized by the triad of occipital encephalocele, polycystic kidneys and polydactyly. In this syndrome, hepatic fibrosis, various anomalies of central nervous system such as Dandy-Walker malformation and genitourinary anomalies have been described in addition to the classic findings. In this study, four autopsy cases which were diagnosed as MGS at Çukurova University Faculty of Medicine, Pathology Department were examined. Two cases were female and two cases were male. Gestational age of these cases were between 17 and 29 weeks. There were polycystic kidneys, polydactyly and ductal plate malformation in all cases, occipital encephalocele in two cases, Dandy-Walker malformation in one case and Arnold-Chiari malformation associated with encephalomeningomyelocele and congenital heart defects in one case. The other malformations of central nervous system, gastrointestinal and genitourinary and skeletal system except the triad of MGS were discussed associated with our autopsy findings.

KEY WORDS: Meckel-Gruber syndrome

GİRİŞ

Meckel-Gruber sendromu (MGS), ilk olarak 1822'de Meckel tarafından tanımlanmıştır. 1969'da Opitz ve Howe yeniden gözden geçirmişler ve Meckel's sendromu ismini vermişlerdir. Bu sendrom otozomal resesif geçiş gösterir. İnsidansı 1/13250 ile 1/140000 arasında değişmektedir. Uzun yaşamla bağdaşmaz, genellikle intrauterin ölü doğumla sonuçlanır ya da doğumdan kısa bir süre sonra ölüm görülür (1,2).

Sendromun klasik triadı oksipital ensefalosel (%90), polikistik böbrekler (%100) ve polidaktilidir (%80). Bu bulguların en az ikisi olguların büyük çoğunluğunda vardır (2,3). Bu triad dışında Dandy-Walker ve Arnold Chiari malformasyonları, hidrosefali, polimikrogyria gibi santral sinir sistemi bulguları, karaciğerde portal alanlarda safra duktuslarında proliferasyon ve fibrozis ile karakterize duktal plate malformasyonu, göz anomalleri, yarık damak, kongenital kalp anomalleri, sürrenal hipoplazisi, erkek psödohermafroditizm, kriptorşidizm, erkek genital organ hipoplazisi, pankreas kistleri ve fibrozis, üreterde agenezi, hipoplazi veya duplikasyon, mesane yokluğu ve hipoplazisi gibi çok çeşitli anomalleri görülmektedir (1).

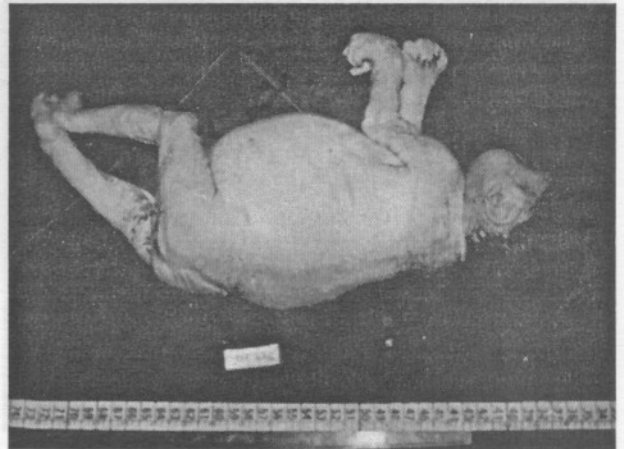
GEREÇ VE YÖNTEM

1983-2000 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında yapılan 947 perinatal otopsi olgusu içinde 4 Meckel - Gruber sendromu saptanmıştır. Olguların ikisi kız, ikisi erkek olup intrauterin ölü fetüstür. Diseksiyon sonrası organlardan alınan örnekler %10 formaldehit ile tespit edilmiş, parafin bloklardan 5

mikron kalınlıkta yapılan seri kesitler hematoksil-eozin ile boyanmıştır.

BULGULAR

Olguların gestasyonel yaşları 17 ile 29 hafta arasında değişmekte olup, inutero ölü fetüstürler. Tamamında anne baba arasında ikinci dereceden akrabalık mevcuttu. Üç olguda önceki gebeliklerde MGS ya da başka herhangi bir anomali öyküsü yoktu, ancak bir olguda ilk gebelikte meningomyeloselli ölü fetüs öyküsü saptandı. Bu fetüse otopsi yapılmamıştı. Gestasyonel yaşları 17 olan iki olgu USG ile takip edilen olgulardı, ancak diğer iki olguda ailelerin hastanemize ilk başvurularıydı. Polikistik böbrekler, polidaktili ve duktal plate malformasyonu olguların tamamında, oksipital ensefalosel ise biri hariç diğerlerinde vardı (Resim 1,2). Bir olguda Dandy-Walker malfor-



Resim 1: Oksipital ensefaloseli olan, karm distandü MGS'li bir fetüs.

TABLO 1: MGS'LI OLGULARDAKİ BULGULAR

Gestasyon haftası	Cinsiyet	Oksipital ensefalosel	Polikistik böbrekler	Polidaktilli	Duktal plate malformasyonu	Diğer bulgular
29	E	-	+	+	+	Dandy-Walker, simian çizgisi, klinodaktilli, pes equino varus, mesane ve prostat hipoplazisi
27	K	+	+	+	+	Simian çizgisi, mesane hipoplazisi, uterus bikornu
17	K	+	+	+	+	Arnold Chiari, kalp anomalileri, at nalı böbrek, mesane hipoplazisi, uterus bikornu
17	E	+	+	+	+	Mesane ve prostat hipoplazisi

masyonu, bir başka olguda Arnold Chiari malformasyonu, at nalı böbrek anomalisi, kalpte atrioventriküler kanal defekti (primum tip ASD ve VSD), trunkus arteriozus ve pulmoner arter agenezisi tespit edildi. Olgularımızdaki bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

Böbreklerin mikroskopik incelemesinde, medullada daha büyük olmak üzere tüm böbrekte yaygın kistik yapı-

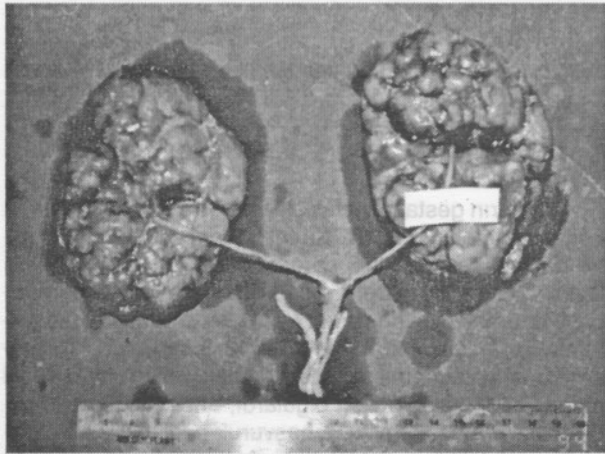
lar görüldü. Kistik genişlemiş tubulusların immatür mezenkimal doku ile çevrelendiği dikkati çekti. Az sayıda normal glomerül görüldü (Resim 3).

Karaciğerde portal alanlarda, fibröz dokunun arttığı, kıvrıntılı yapıdaki safra kanallıklarının yer yer lümene polipoid projeksiyonlar oluşturduğu, portal plate yakın yerleştikleri ve sayılarının da artmış olduğu dikkati çekti (Resim 4).

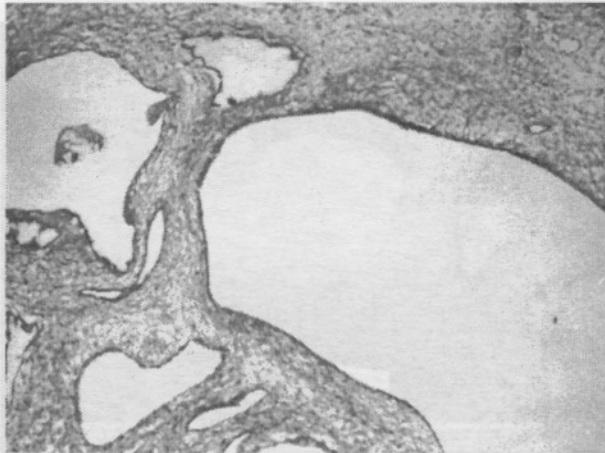
TARTIŞMA

Meckel-Gruber sendromu tanısı için oksipital ensefalosel, kistik böbrekler ve polidaktilli anomalilerinden en az ikisi bulunmalıdır. Olguların yaklaşık %57'sinde bu 3 bulgu da görülmektedir (4). Bizim olgularımızın tamamında polikistik böbrekler ve polidaktilli, üçünde ise oksipital ensefalosel saptanmıştır.

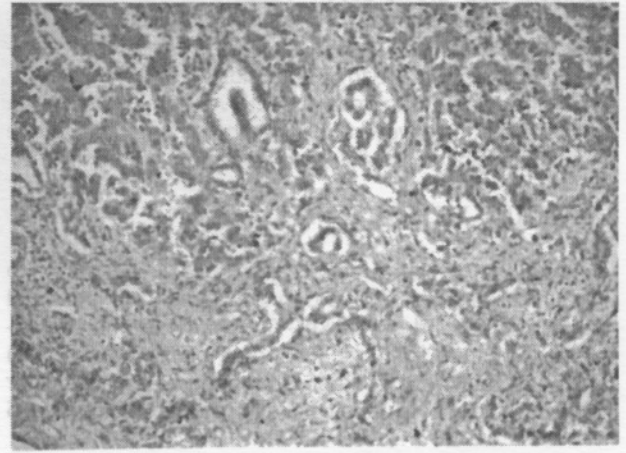
Kistik böbrekler bütün olgularda görülen bir bulgudur (4,5). Böbrekler iki taraflı büyük ve kistik, bazen asimetrik görölse de histolojik lezyonlar daima iki taraflıdır. Kistler genellikle yuvarlak şekilli, mikrokistlerden birkaç cm çapındaki büyük kistlere kadar değişen boyutlardırlar. Küçük kistler hemen kapsül altında, büyük kistler medullada yerleşmiştir. Normal nefronogenezis renal lobların periferinde görülebilmektedir. Kistler kolumnar, küboidal veya transizyonel epitel ile döşeli olabirler, aradaki stroma



Resim 2: Bilateral büyük ve kistik böbrekler.



Resim 3: Böbrekte değişik boyutlarda kistler ve arada immatür mezenkimal doku (HE x 40).



Resim 4: Karaciğerde portal plate yakınında yerleşmiş, kıvrıntılı yapıdaki safra kanallıkları (HE x 100).

bol, gevşek ve immatür mezenkimal doku görünümündedir (4,6). Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığında ise kistler fuziform ya da silindirik şekillidir. Medulladaki kistler yuvarlak olabilir. Normal glomerüller, kistler arasında bulunurlar (6). Olgularımızda, medullada daha fazla ve büyük çapta olmak üzere yaygın kistik yapılar görüldü. Mezenkimal dokunun kistik tübülleri çevrelediği izlendi. Bir olguda at nalı böbrek anomalisi de tespit edildi.

Oksipital ensefalosel ve mikrosefali MGS'de en sık rastlanan santral sinir sistemi anomalileridir. Hidrosefali, Arnold Chiari malformasyonu, serebellar hipoplazi, olfaktor bulbus ve optik sinir yokluğu, hipotalamik defektler ve anensefali daha az sıklıkta görülen anomalilerdir (1,4,7). Ayrıca Dandy-Walker malformasyonlu MGS olguları da bildirilmektedir (4,8,9). Bizim olgularımızın 3'ünde oksipital ensefalosel, bu olguların birinde ek olarak Arnold Chiari malformasyonu görülmüş, bir olguda ise posterior fossada kistik yapı, serebellar vermis ve korpus kallosum agenezisi ile karakterize Dandy-Walker malformasyonu saptanmıştır.

Bu sendromda iskelet anomalilerinden en sık görüleni ise polidaktilidir. Kısa ekstremiteler, sindaktili, klinodaktili ve simian çizgisi daha az bulunan anomalilerdir. Bir olgumuzda hem el hem de ayaklarda bilateral, birinde bilateral ayaklarda, ikisinde ise tek ellerinde polidaktili görüldü, ayrıca ikisinde simian çizgisi tespit edildi.

Duktal plate malformasyonu (bilier disgenezi), MGS'de sıklıkla görülmektedir. Safra kanallıkları mezenkimal dokunun aşırı artması nedeniyle lümeneye doğru polipoid projeksiyonlar oluştururlar ve kıvrıntılı yapıdadırlar. Ayrıca safra kanallıkları sayıca artmıştır (1). Sergi ve arkadaşları (2), 30 MGS olgusundan 7'sinde portal fibrozis, 23'ünde safra duktuslarında dilatasyon olmak üzere iki tip duktal plate malformasyonu saptamışlardır.

Her iki tip lezyonda da olguların gestasyonel yaşları 17-30 hafta arasında olup, lezyonun tipi ile gestasyonel yaş arasında ilişki bulunamamıştır. Bizim olgularımızda ise belirgin dilatasyon izlenmeyen safra kanaliküllerinde, fibröz doku artımı nedeniyle polipoid projeksiyonlar saptandı. Kıvrıntılı yapıdaki kanaliküllerin portal plate yakınında yerleştiği ve yer yer parankim içinde oldukları görüldü.

Kongenital kalp anomalileri de MGS'de görülebilmektedir (1). Bir olgumuzda atrio-ventriküler kanal defekti, trunkus arteriozus, pulmoner arter agenezisi saptanmıştır.

Mesane agenezisi ve hipoplazisi, üreterde agenezi ve hipoplazi, erkek psödohermafroditizm, kriptorşidizm ile birlikte erkek genital organ hipoplazisi gibi ürogenital anomali MGS'de sıklıkla (1). Olgularımızın tamamında mesane hipoplazisi, iki erkek olguda prostat hipoplazisi, iki kız olguda ise bikornu uterus saptanmıştır.

Meckel-Gruber sendromu uzun süreli yaşamla bağdaşmaz. Olguların çoğu ölü fetüsdür veya doğumdan kısa bir süre sonra ölüme sonuçlanır. Prenatal dönemde tanı konulması oldukça önemlidir. İlk trimesterde, özellikle yüksek risk gruplarında 11-14. gestasyon haftasında USG ile tanı konulabilmektedir (10).

KAYNAKLAR

1. Gilbert-Barness EF, Opitz JM. Congenital anomalies: Malformation syndromes. In SS Wigglesworth, DB Singer (eds.), Textbook of fetal and perinatal pathology. 2nd Ed. Blackwell Science, England, 1998; 323-357.
2. 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(6): 568-83.
3. Kjaer KW, Hansen BF, Keeling JW, Kjaer I. Skeletal malformations in fetuses with Meckel Syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 84: 469-75.
4. Balci S, Önel B, Erçal D, Beksac S, Erzen C, Akhan O. Meckel Gruber syndrome: A case diagnosed in utero. *Turk J Pediatr* 1992; 34(3): 179-85.
5. Fraser FC, Lytwyn A. 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; 9: 67-73.
6. Rapola J. The kidneys and urinary tract. In SS Wigglesworth, DB Singer (eds.) Textbook of fetal and perinatal pathology. 2nd Ed, Blackwell Science, England, 1998; 982-1012.
7. Kural N, Tekin N, Koçak AK, Öner Ü. Meckel syndrome in twins. *Turk J Pediatr* 1989; 31: 79-82.
8. Al-Gazali LI, Abdel Raziq A, Al-Shather W, Shahzadi R, Azhar N. Meckel syndrome and Dandy Walker malformation. *Clin Dysmorphol* 1996; 5(1): 73-6.
9. Cincinnati P, Neri ME, Valentini A. Dandy Walker anomaly in Meckel-Gruber syndrome. *Clin Dysmorphol* 2000; 9(1): 35-8.
10. Sepulveda W, Sebire NJ, Souka A, Snijders RJM, Nicolaides KH. Diagnosis of the Meckel-Gruber syndrome at eleven to fourteen weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 316-9.