

Meckel Sendromu ve Dandy Walker Malformasyonu Birlikteliği (Bir Olgu)

Dr. Füsun Düzcan *, Dr. Ender Düzcan *, Dr. Meltem Başer ***,
Dr. Erdem Gümüşburun ****

ÖZET

Otozomal resesif kalıtılan ve subletal bir sendrom olan Meckel sendromunun üç ana bulgusu ensefalosel, polikistik böbrek ve polidaktilidir. Dandy-Walker malformasyonu ise hidrosefali, posterior fossa kisti ve serebellar hipoplazi veya aplazi bulguları ile karakterizedir. 37 haftalık gebelikten ölü doğan olgumuzun yapılan otopsi dış muayenesinde ensefalosel, hidrosefali, eller ve ayaklarda polidaktili, mikrognati, mikroftalmi, neonatal diş, kurbağa karın, ulnar deviasyon, pes ekinovarus deformitesi gözlemlendi. İç muayenede ise polikistik böbrekler, serebellar hipoplazi ve vermis agenezisi, posterior fossa kisti, karaciğer kistleri ve fibrozisi, sağ akciğer hipoplazisi, uterus bikornis, mesane hipoplazisi ve patent urakus saptandı. Bu bulgularla olgu Meckel sendromu ve Dandy-Walker malformasyonu birlikteliği olarak değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler : Meckel Sendromu, Dandy-Walker Malformasyonu

GİRİŞ

Meckel Sendromu (MS) ilk kez 1822'de Meckel tarafından tanımlanan, genellikle perinatal dönemde ölümlle sonlanan, otozomal resesif geçişli bir tek gen hastalığıdır. Bu sendromun ana bulguları oksipital ensefalosel, polikistik böbrek ve postaksiyal polidaktili olmakla birlikte belirgin bir fenotipik çeşitlilik dikkati çeker.^{1,2}

Dandy -Walker Malformasyonu (DWM) ise hidrosefali, 4. ventrikülle ilişkili posterior fossa kisti ve serebellar vermisin tam ya da kısmi agenezisi ile karakterlidir. Bunlar yanı sıra konjenital kalp defektleri, yarık dudak ve damak ile nöral tüb defektleri de bu bulgulara eşlik edebilir.^{1,3}

Literatürde MS ile DWM'nun birlikte görüldüğü olgu sayısının az olması nedeniyle tanı koyduğumuz bir olguyu sunmayı uygun bulduk.

OLGU SUNUMU

Eşiyle amca çocuğu olan ve bir sağlıklı çocuğu bulunan 25 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden ölü doğan bebeğin boyu 50 cm. ağırlığı 3000 gr. idi. Yapılan otopsi dış muayenesinde ensefalosel, tüm süturların açık olduğu, hidrosefali, frontal fissürün glabellaya kadar açık olması nedeniyle çıkıntılı ve yumuşak alın saptandı.

* Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Doktora

** Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Doç.

*** Sivas Doğumevi Hastanesi, Pratisyen

**** Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Doç.

SUMMARY

The three major anomalies of Meckel Syndrome, a sublethal syndrome with autosomal recessive inheritance, are encephalocele, polycystic kidneys and polydactyly. Dandy-Walker Malformation is characterized by hydrocephalus, posterior fossa cyst and cerebellar hypoplasia or aplasia. Our case was a stillborn infant delivered at the 37th gestational week. Postmortem morphologic examination showed encephalocele, hydrocephalus, polydactyly of the hands and feet, micrognathia, microphthalmia, neonatal teeth, frog-belly ulnar deviation and pes equinovarus. At autopsy visceral anomalies such as polycystic kidneys, cerebellar hypoplasia and agenesis of vermis, posterior fossa cyst, hepatic cysts and fibrosis, right lung hypoplasia, uterus 6 bicornis, hypoplasia of urinary bladder and patent urachus were detected. The patient was diagnosed as Meckel Syndrome in association with Dandy-Walker Malformation.

Key Words : Meckel Syndrome, Dandy-Walker Malformation

Ayrıca kısa boyun, mikrognati, mikroftalmi, içe çökük palpebral fissürler, arkaya düşük kulak yapısı, aşağı doğru uzamış burun ucu, neonatal diş, yüksek damak, kısa ve hipertrofik filtrum dikkati çekti (Resim 1). Göğüs kafesi dar olup, karın kurbağa karını görünümündeydi. Uzun kemikler kavisli olup özellikle



Resim 1 : Olgunun hidrosefali ve ensefalosel ile karakterli yüz görünümü.



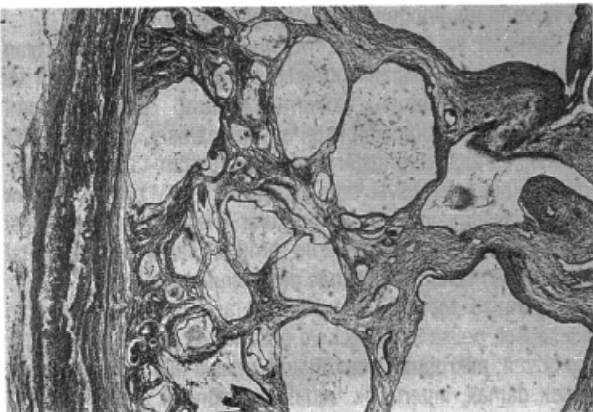
Resim 2 : Olgunun her iki el ve ayaklarında heksadaktili ve kurbağa karnı görünümü

sol tarafta belirgin olmak üzere ulnar deviasyon ve pes ekinovarus deformitesi gözlemlendi. Eller ve ayaklarda postaksiyal heksadaktili yanısıra sol el 6. parmakta distal falanks bifid şeklinde olup 7. parmak görünümü vermektedir (Resim 2).

Patolojik Bulgular

Serebral hemisferler doğum esnasındaki dekompresyona bağlı olarak ileri derecede zedelenmişti. Bununla birlikte giruslarda düzleşme ve koronal kesitlerde lateral ventriküller ve 3. ventrikülde belirgin genişleme gözlemlendi. Bunların yanısıra posterior fossada yaklaşık 5 cm çapında, translüsan bir membranla çevrili kistik oluşum ile cerebellar hemisferlerde hipoplazi ve vermis agenezisi saptandı.

Sağ böbrek 360 gr ağırlığında 12x8x6 cm boyutlarında, sol böbrek ise 330 gr ağırlığında ve 11x7.5x5,5 cm boyutlarındaydı. (Resim 3). Her iki böbreğin kesit yüzleri incelendiğinde korteks medulla hattının seçilemediği, tüm böbrek parankiminde en büyüğü 0.5 cm çapında çok sayıda kistler bulunduğu görüldü. Böbrek pelvisi ince bir yarık şeklinde izlenebilmekle birlikte kaliksler seçilemiyordu. Histopatolojik incelemede tüm alanlarda epitelle döşeli çok sayıda kistler ile bunların arasında kapsül altında çok az sayıda seçilebilen immatür glomerül yapıları gözlemlendi. Kıkırdak ve benzeri displastik mezenkimal elemanlara



Resim 4 : Kapsül altında az sayıda immatür glomerüller ve değişik çaplarda kistler içeren böbrek parankimi (HEx20)



Resim 3 : İleri derecede büyük ve kistik görünümde böbrekler.

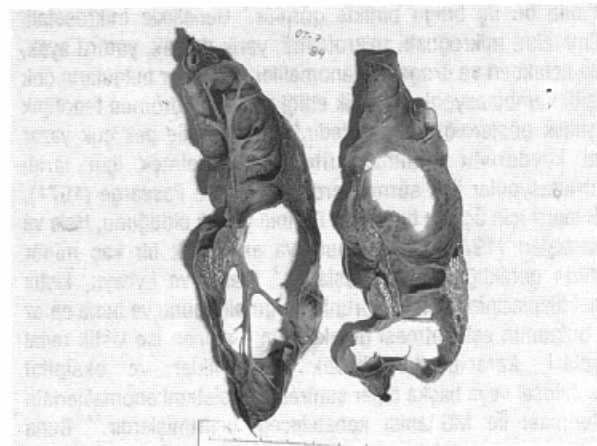
rastlanmadı (Resim 4). Böbrek bulguları yanısıra bilateral üreter aplazisi, mesane hipoplazisi ve yaklaşık 1 cm uzunluğunda patent urakus saptadığımız diğer üriner sistem anomalileriydi.

Olgumuzda gözlenen diğer bir önemli bulgu da karaciğerin çapları 0.5 cm-4 cm arasında değişen çok sayıda kistik boşluklar içeren süngersi bir yapı şeklini almış olmasıydı (Resim 5) ince fibröz köprüleşmeler gösteren bu kistlerin mikroskopik incelemede safra duktuslarını döşeyen tek sıralı alçak kübik epitelle döşeli olduğu görüldü (Resim 6). İleri derecede azalmış bulunan karaciğer parankiminden hazırlanan kesitlerin histopatolojik incelemesinde portal alanlarda belirgin bağ dokusu artışı ile bağ dokusu içinde genellikle ince yarıklar tarzında izlenen ve yer yer sirküler dizilenme gösteren proliferatif safra duktusları dikkati çekti (Resim 7a,b). Safra kesesi ve ekstrahepatik safra yolları normal görünümdeydi.

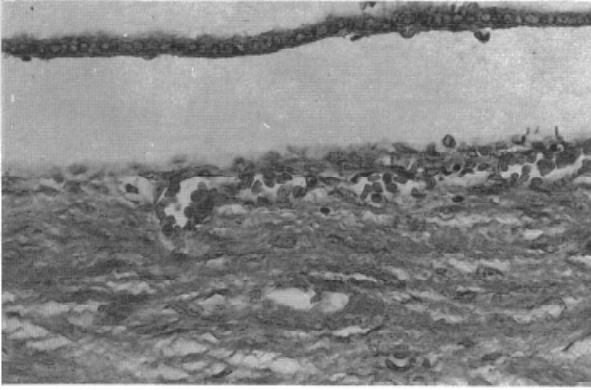
Solunum sistemi incelendiğinde sağ akciğer hipoplazisi dışında patolojik bir bulgu saptanmadı.

Olgumuzun dış genital organları normal yapıda olup, iç genital organlarda uterus bikornis dikkati çekti.

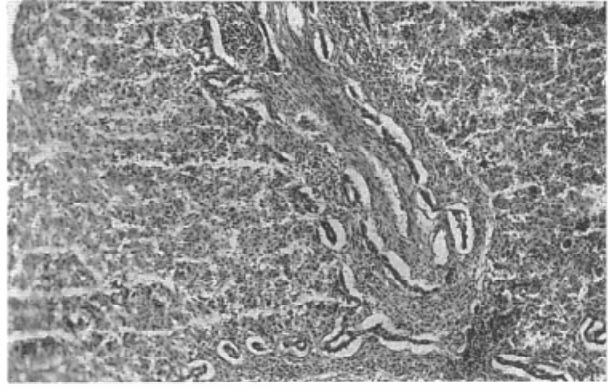
Barsaklarda malrotasyon izlenirken; kardiovasküler sistem, dalak ve adrenal bezlerde herhangi bir patolojik bulgu tespit edilmedi.



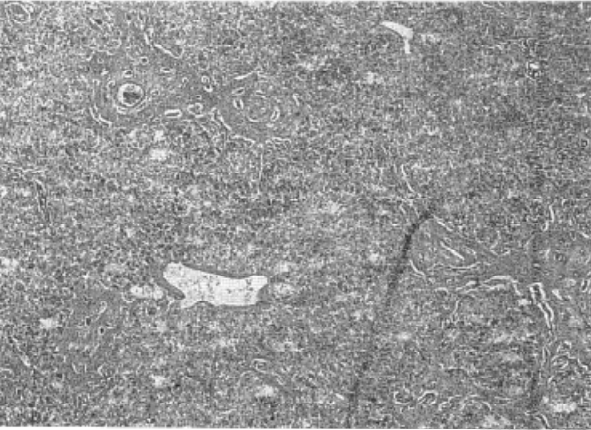
Resim 5 : İnce fibröz septalarla bölünmüş çok sayıda makroskopik kist içeren karaciğer.



Resim 6 : Karaciğerde tek sıralı kübik epitelle döşeli kist duvarı



Resim 7 b) Aynı lezyonun yakından görünümü (HE,x20)



Resim 7 : a) Portal alanlarda Fibrozis ve sirküler dizilim gösteren proliferatif safra duktuslarıyla karakterli karaciğer parankimi (HE,x20)

TARTIŞMA

MS klasik olarak oksipital ensefalosel, polikistik böbrek ve polidaktili bulgularıyla bilinmekle birlikte olguların ancak %50-60'ında bu üç bulgu birlikte görülür.⁴ Genellikle mikrosefali, eğimli alın, mikrognati, mikroftalmi, yarı damak, yumru ayak, kalp defektleri ve ürogenital anomaliler gibi diğer bulguların çok çeşitli kombinasyonlarda eşlik ettiği ve bu sendromun fenotipik çeşitlilik gösterdiği bilinmektedir.^{5,6} Bu nedenle pek çok yazar tanı koydurucu minimal kriterleri belirlemek için farklı permutasyonlar ileri sürmüşlerdir. Mecke ve Passarge (1971), MS tanısı için üç ana bulgudan ikisinin yeterli olduğunu, Hsia ve arkadaşları (1971) iki ana bulguya ek olarak bir kaç minör kriterin gerektiğini savunmuşlardır.⁷ Fraser ve Lytwyn, kistik renal displazinin sabit ve zorunlu bulgu olduğunu ve buna en az iki bulgunun eşlik etmesi gerektiğini; Salonen ise kistik renal displazi, karaciğerde fibrotik değişiklikler ve oksipital ensefalosel veya başka diğer santral sinir sistemi anomalilerinin bulunması ile MS tanısı konabileceği belirtmişlerdir.^{7,8} Buna karşın bazı araştırmacılar sabit ve zorunlu bir anomali belirlenmesinin daha az tipik olguların tanınmasında güçlüklerle

neden olacağından doğru olmadığını, çünkü doğru ve yeterli tanının aileye verilecek genetik danışma açısından çok önemli olduğunu vurgulamışlardır.⁷

DWM'nun genetik ve etiyolojik heterojenite gösterdiği vurgulayan Murray ve arkadaşları bu malformasyonun otozomal resesif kalıtılan Warburg ve Meckel-Gruber sendromu gibi tek gen hastalıklarıyla birlikte görüldüğü durumlarda kardeşler için tekrarlama riskinin artacağını belirtmişlerdir.³

Kudo ve arkadaşları iki olguda DWM ile birlikte hepatik fibrozis ve kistik displastik böbrek saptamışlar ve bu tip serebrohepatorenal malformasyonun farklı olduğunu savunmuşlardır. Aynı araştırmacılar bu durumun DWM varlığı ve polidaktili olmaması ile MS'dan ayrılabilirliğini belirtmişlerdir.⁹

Herriot ve arkadaşları 1991'de, MS ile DWM birlikteliğinin literatürde ilk kez kendi olgularında görüldüğünü belirtmişlerdir.⁷ Ancak bizim yaptığımız araştırmada, MS ile DWM birlikteliğinin ilk kez 1988'de Balci ve arkadaşları tarafından bildirildiği, ayrıca bu olgunun ülkemizde ilk kez in utero tanı konan MS'lu olgu olduğu belirlenmiştir.^{10,11}

Walpole ve arkadaşları, DWM ile birlikte kistik displastik böbrek ve hepatik fibrozis saptanan 3 erkek kardeşte MS'nun tanı koydurucu bulgularından olan polidaktili ve ensefalosel bulunmaması nedeniyle bu durumun farklı bir antite mi, yoksa MS varyantı mı olduğunu sorgulamışlardır.¹²

Genuardi ve arkadaşları, MS'nun ana bulgularından olan polikistik böbrek, hepatik fibrozis, postaksial heksadaktili ve genital anomalilerin yanısıra santral sinir sistemi malformasyonu olarak oksipital ensefalosel yerine DWM gözlenen bir olgu sunmuşlardır. Ancak olgunun 43 ay yaşaması, polidaktilinin interstisyel tipte olması ve DWM gibi bulguların MS için alışılmışın dışında bulgular olarak kabul edilmesi nedeniyle bu olguyu DWM ile birlikte serebro-reno-digital (Meckel-like) sendrom şeklinde değerlendirmişlerdir.⁴

Olgumuzu Meckel sendromunun ana bulgularından olan ensefalosel, polikistik böbrek ve postaksial polidaktili yanısıra kısa boyun, mikrognati, mikroftalmi, arkaya düşük kulak yapısı, yüksek damak, hipertrofik frenulum, neonatal dişler, kurbağa karnı, kavisli uzun kemikler, pes ekinovarus, kistik ve fibrotik karaciğer, hipoplastik akciğer, barsak malrotasyonu, uterus

bikornis, patent urakus ve mesane hipoplazisi gibi nadir bulguların pek çoğunun bulunması nedeniyle MS olarak değerlendirilmiştir. Olgumuzda gözlenen visceral organ anomalileri içinde en fazla dikkatimizi çeken karaciğerin makroskopik görünümü idi. Çapları 0.5-4 cm. arasında değişen çok sayıdaki makroskopik kistler nedeniyle süngersi bir görünüm kazanan karaciğerde parankim dokusu ileri derecede azalmıştı. Rapola ve Salonen 32 MS olgusu üzerinde yaptıkları bir çalışmada, karaciğerde mikroskopik fibrozis ve safra duktus proliferasyonu görülme oranını %100 olarak belirtirlerken olgumuzda rastladığımız türden makroskopik kistleri sadece 5 olguda gözlediklerini vurgulamışlardır.¹³ Bunlara ek olarak, DWM'nda görülen tüm kranial sutureların açık olması, hidrosefali, çıkıntılı alın, poterior fossa kisti, serebellar hipoplazi ve vermis agenezisinin bulunması MS ile DWM

birlikteliğini göstermektedir.

Sonuç olarak, son yıllarda MS'lu olgularda bildirilen değişik santral sinir sistemi malformasyonları arasında DWM'nun da bir kaç olguda saptanması bu malformasyonun ileride MS'nun ana bulguları arasında yer alabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, literatürde MS ve DWM birlikteliği bildirilen olguların hiçbirinde gözlenmeyen ancak olgumuzda dikkat çeken bulgulardan biri; MS'nun anain bulgularından olan ensefalosel ile DWM'nun birlikte bulunmasıdır. Bu anomiler için öne sürülen farklı oluşum teorilerine karşın ensefalosele eşlik eden malformasyonlar arasında DWM'nun da bulunduğu ileri sürülmektedir.¹⁴ Elimizdeki bulgular mevcut teorilere açıklık getirmeye yetmemekle birlikte konu ile ilgilenenlere ışık tutacağına inanıyoruz.

KAYNAKLAR

- McKusick VA: Mendelian Inheritance in Man. 10th ed. (Vol. 2) Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press, 1992; 1324, 1517-1518.
- Jones KL. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations, 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1988; 152-153.
- Murray JC, Johnson JA, Bird TD. Dandy-Walker malformation: etiologic heterogeneity and empiric recurrence risk. Clin Genet 1985; 28(4) : 272-283.
- Genuardi M, Dionisi-Vici C, Sabetta G, Mignozzi M, Rizzoni G, Cotugno G et al. Cerebro-reno-digital (Meckel-like) syndrome with Dandy-Walker malformation, cystic kidneys, hepatic fibrosis and polydactyly. Am J Med Genet 1993; 47: 50-53.
- Seller MJ. Phenotypic variation in Meckel syndrome. Clin Genet 1981; 20: 74-77.
- Ueda N, Sasaki N, Sugita A, Gotoh N, Yamamoto S, Yano T et al. Encephalocele, polycystic kidneys, and polydactyly with other defects. Acta Pathol Jpn 1987; 37(2) : 323-330.
- Herriot R, Hallam LA, Gray ES. Dandy - Walker malformation in the Meckel syndrome. Am J Med Genet 1991; 39: 207-210.
- Salonen R. The Meckel syndrome : Clinicopathologic findings in 67 patientts. Am J Med Genet 1984; 18(4) : 671-689.
- Kudo M, Tamura K, Fuse Y. Cystic dysplastic kidneys associated with Dandy-Walker malformation and congenital hepatic fibrosis. Report of two cases. Am J Clin Pathol 1985; 84(4) : 459-463.
- Balcı S, Önel B, Erçal MD, Beksaç S, Erzen C, Akhan O. Meckel Gruber syndrome: A case diagnosed in utero. In: Önel B, editor. VIII. Ulusal Patoloji Kongre Kitabı (ClitII) Ankara : Ankara Üniversitesi Basımevi, 1988; 744-751.
- Balcı S, Önel B, Erçal MD, Beksaç S, Erzen C, Akhan O. Meckel Gruber syndrome: A case diagnosed in utero. Turkish J Pediatrics 1992; 34: 179-185.
- Walpole IR, Goldblatt J, Hockey A, Knowles S. Dandy-Walker malformation (variant), cystic dysplastic kidneys, and hepatic fibrosis: A distinct entity or Meckel syndrome? Am J Med Genet 1991; 39: 294-298.
- Rapola J, Salonen R. Visceral anomalies in Meckel syndrome. Teratology 1985; 31: 193-201.
- Swaiman KF and Ashwal S. Developmental abnormalities of the central nervous system. In: Clinical Neurology (Vol. 4) Ed: Joynt RJ. Philadelphia. JB Lippincot Comp, 1992; Chapter 55, 39-40.