

## SÍNDROME DE MECKEL-GRUBER: REVISÃO DE LITERATURA

## MECKEL GRUBER SYNDROME: REVIEW OF LITERATURE

MIGUEL ANGEL DA COSTA AHUITE<sup>1</sup>, MARA SANDRA COELHO BEZERRA DO AMARAL<sup>2</sup>, WALDEMAR NAVES DO AMARAL<sup>3</sup>

**Palavras - chave:** Síndrome de Meckel-Guber, encefalocele occipital, pré-natal, polidactilia, anomalias fetais, rim policístico.  
**Keywords:** Meckel-Gruber syndrome, occipital encephalocele, prenatal, polydactyly, fetal abnormalities, polycystic kidney.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Síndrome de Meckel-Gruber é uma doença rara, letal, autossômica recessiva, pertence ao grupo de ciliopatias com características fenotípicas de encefalocele occipital, grandes rins policísticos e polidactilia pós-axial.

**OBJETIVO:** Descrever a avaliação fenotípica, diagnóstica, evolutiva e prognóstico em gestações com malformações na síndrome de Meckel-Gruber.

**METODOLOGIA:** Foi pesquisada a base de dados PUBMED com a seguinte palavra-chave: Meckel-Gruber syndrome. Dos 134 trabalhos recuperados, foram selecionados 29 para esta revisão descritiva.

**RESULTADOS:** Na atualidade são conhecidos dez tipos de genes diferentes localizados em diversos locus cromossômicos, cada um com potencial de alterar proteínas específicas e, por conseguinte levar à falha na indução de morfogênese fetal, o que leva a variedade de malformações fenotípicas na síndrome de Meckel-Gruber.

**COMENTÁRIOS FINAIS:** Com o aperfeiçoamento da ultrassonografia de alta resolução o diagnóstico da síndrome de Meckel-Gruber no primeiro trimestre da gestação foi facilitado. Uma análise cromossômica é realizada para excluir trissomia do 13. Estudo anatomopatológico em abortos e natimortos frequentes tem que ser realizados.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Meckel-Gruber syndrome is a rare, lethal, autosomal recessive disease, belonging to the group of ciliopathies with phenotypical characteristics of encephalocele, large polycystic kidneys and postaxial polydactyly.

**AIMS:** to describe the phenotypical evaluation, diagnosis, evolution and prognosis in pregnancies with malformations in the Meckel-Gruber syndrome.

**METHODOLOGY:** PUBMED database was searched with the following keywords: Meckel-Gruber syndrome. Of the 124 papers retrieved, 29 were selected for this descriptive review.

**RESULTS:** Ten different genes located on distinctive chromosomal loci were known, with the potential to alter specific proteins and, therefore, lead to failure in the induction of fetal morphogenesis, which leads to a variety of phenotypic abnormalities in the Meckel – Gruber syndrome.

**CONCLUSION:** With the improvement of high-resolution ultrasonography, the diagnosis of Meckel-Gruber syndrome in the first trimester of pregnancy has been facilitated. A chromosome analysis is performed to rule out trisomy 13. Pathological studies in abortions and stillbirths frequently have to be performed.

## INTRODUÇÃO

Os primeiros relatos da síndrome de Meckel-Gruber (MKS) foram publicados em 1822 por Johann Friedrich Meckel (1781-1833) (OPITZ et al., 2006), depois foi descrita por Willem Vrolick (1801-1863) em 1854, August Forster (1822-1865) em 1862 e finalmente Johann Ludwig Casper em 1864. George Benno Gruber também publicou relatos de pacientes com síndrome de

Meckel-Gruber em 1934 e lhe deu o nome Disencefalia Esplancocística; também conhecida como síndrome de Meckel-Gruber.

A síndrome de Meckel-Gruber (OMIM 24900) é uma condição letal, rara autossômica recessiva mapeada para o loci 6 nos diferentes cromossomos 17q21-24(MKS1) e 11q13(MKS2) e 8q213-q22.1(MKS3) (SMITH et al, 2006) e 12q21.31-q21.33 (MKS4) (BAALA et al, 2007), 16q12.2 (MKS5) (DELOUS et al,

1. Médico Ginecologista-Obstetra e pós-graduanda da Schola Fétilis.

2. Médica Especialista em Ginecologia e Obstetrícia.

3. Professor adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade Medicina da Universidade Federal de Goiás, mestre e doutor pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás.

2007) e 4p15.3 (MKS6) (TALLILA et al, 2008). Estes resultados sugerem heterogeneidade de locus na MKS, uma característica suspeitada anteriormente com base no fenótipo, e com apresentação clínica altamente variável (PAAVOLA et al, 1997). A tríade de encefalocele occipital, grandes rins policísticos e polidactilia pós-axial caracterizam a síndrome de Meckel-Gruber (ver figura 2,5,6).

As anomalias associadas incluem malformações do sistema nervoso central (SNC), anomalias genitais, fissuras orais, incluindo Dandy-Walker e Arnold-Chiari, e fibrose hepática. A hipoplasia pulmonar é a principal causa de morte.

Com o advento da ultrassonografia de alta resolução e da varredura transvaginal, uma quantidade significativa de informações tem permitido o diagnóstico pré-natal, tão cedo quanto na 10ª semana gestacional (CHAUMOITRE et al, 2006; SONEK, 2007).

## OBJETIVO

Descrever a avaliação fenotípica, diagnóstica, evolutiva e prognóstico em gestações com malformações na síndrome de Meckel-Gruber.

## METODOLOGIA

Foi pesquisada a base de dados PUBMED com a seguinte palavra-chave: Meckel-Gruber syndrome. Dos 134 trabalhos recuperados, foram selecionados 29 para esta revisão descritiva.

## REVISÃO DE LITERATURA

### 1. EPIDEMIOLOGIA

Mundialmente, a incidência de síndrome de Meckel-Gruber é de 1: 250 a 140.000 nascidos vivos (PANDURANGA et al, 2012). Os indivíduos de ascendência finlandesa têm uma incidência maior (1 para 9000 nascidos vivos). A incidência também é maior entre belgas e beduínos do Kuwait (taxa de portadores de 1 em 30).

A maior incidência é relatada em índios guzerate, com 1: 300. Casos de síndrome de Meckel-Gruber já foram relatados na América do Norte, América do Sul, Europa, Indonésia e no Japão.

Embora os indivíduos de ascendência finlandesa tenham uma maior incidência da doença, a MKS afeta todas as raças e etnias. A relação masculina e feminina é quase igual.

A taxa de mortalidade é de 100% com a maioria dos fetos sobrevivendo apenas alguns dias ou semanas (HORI et al, 1980). Estima-se também que a síndrome corresponda a 5% de todos os defeitos do tubo neural.

### 2. FISIOPATOLOGIA

A falha da indução mesodérmica tem sido sugerida como causa da síndrome de Meckel-Gruber. Quando há alteração nos fatores de crescimento, nos genes Homeobox e de genes de domínio

emparelhados, ela afeta a morfogênese. Por ser uma doença de transmissão autossômica recessiva, o risco de recorrência é de 25% (SHIN et al., 2007; SONNIER et al., 2011). O locus para a MKS encontra-se no cromossomo 17, braço longo, região 2, bandas 1-4; mas em função da variabilidade fenotípica e os casos em que não se tem confirmado essa alteração no cromossomo 17, sugere-se que exista algum grau de heterogeneidade quanto ao locus.

Os dados demonstram que o domínio contendo proteínas e MKS1 B9d1, e B9d2 podem interagir fisicamente; a mutação p.ser101Ang anula a capacidade de interagir com B9d2 MKS1, o que sugere que esta mutação da função B9d2 está comprometida. B9d1 e B9d2 são componentes essenciais de um complexo de proteínas B9 e, quando este é interrompido, os resultados são a síndrome de Meckel (CHENG et al, 2011; VALESKA et al, 2008).

### 3. CAUSAS

(1) A MKS é uma doença autossômica recessiva. Pertence às ciliopatias, uma categoria de doenças caracterizada por uma disfunção dos cílios e flagelos (VALESKA et al, 2008). Doença policística e insuficiência renal, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Alstrom e síndrome de Joubert também pertencem ao mesmo grupo (BADANIO et al, 2006; COPPIETERS et al, 2010).

(2) Devido à sobreposição fenotípica com a trissomia do 13 ser considerável, foi postulado que o gene para a MKS também encontrava-se no cromossomo 13. No entanto, a análise de marcadores de ADN polimórficos de 5 famílias finlandesas revelou o locus síndrome de Meckel-Gruber ser nas bandas cromossômicas 17q21 – 24, teloméricas à caixa Homeo-B (HOXB região) em 17q21 – 22. A interrupção dos mesmos genes HOXB em camundongos leva a malformações que se assemelham à MKS, no entanto, este locus foi excluído como um locus causador da MKS (ICKOWICZ et al, 2006).

(3) Um subconjunto de famílias do Oriente Médio e do Norte Africano com MKS não mostraram ligação com o braço 17q do cromossomo. Um segundo locus (MKS2) foi mapeado na banda 11q13, demonstrando a heterogeneidade clínica e genética da MKS. Outro estudo investigou a base genética da síndrome de Meckel em 8 famílias consanguíneas originárias da Índia. Os resultados não mostram qualquer ligação com a MKS1 ou MKS2 (MORGAN et al, 2002).

(4) Um terceiro MKS locus (MKS3) foi localizado no cromossomo 8q21.3-q22.1 em um estudo de coorte que buscava a ligação de todo o genoma utilizando o mapeamento autozigótico. A comparação das características clínicas ligadas à MKS3 e com casos relatados de MKS1 e MKS2 em algumas famílias sugere que a polidactilia (e possivelmente a encefalocele) é menos comum em famílias com MKS3 (CONSUGAR et al, 2007).

(5) Um relatório recente de uma família albanesa do Kosovo com 2 fetos afetados do sexo masculino com características ultrassonográficas da MKS encontrou uma ligação em uma região

de 3.2 MB no cromossomo 12q21.31-q21.33 (MKS4) (den HOLLANDER et al, 2008).

(6) Mutações no gene RPGRIP1L no cromossomo 16q12.2 (MKS5) também foram identificadas em pacientes com características clínicas compatíveis com MKS (SMITH et al, 2006).

(7) Além disso, um gene no cromossomo 4p15 (CC2D2A) foi recentemente considerado como o candidato mais provável relacionado com as características clínicas de MKS em 11 famílias finlandesas (MKS6) (TALLILA et al, 2008). As mutações na mesma região foram identificadas em pacientes com síndrome de Joubert.

#### 4. DIAGNÓSTICO

##### (1) Estudos de Imagem

##### (1.1) Ultrassonografia pré-natal:

- O ultrassom pré-natal é atualmente o melhor método disponível para diagnosticar a MKS e está disponível nas modalidades 2D, 3D, e 4D. A técnica 4D é particularmente útil na avaliação de características faciais e deformidades músculo – esqueléticas, malformações e limitação de movimento (SONEK et al, 2007; SONNIER et al, 2011; BEHAIRY et al, 2009).

- O segundo trimestre é o tempo habitual do diagnóstico, no entanto, com um operador qualificado, o diagnóstico no primeiro trimestre pode ser possível para ambas as famílias de alto e baixo risco (RASIDAKI et al, 2006; BRAITHWAITE et al, 1995) (ver figura 1a, 1b).

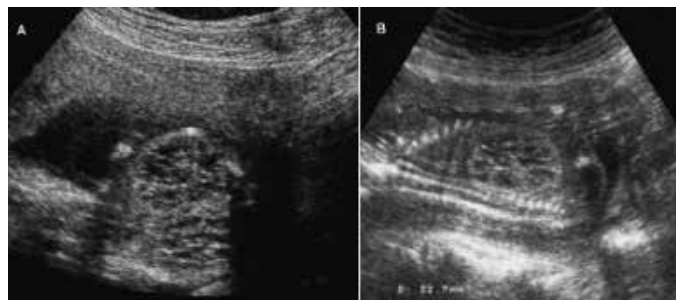


Figura 101  
(A) Meckel-Gruber syndrome at 14 gestational weeks (Case 4). Transverse view of the fetal abdomen. The kidneys are markedly enlarged and heterogeneous. There are multiple diffuse cystic lesions, surrounded by a more homogeneous echogenic rim corresponding to the cortex.  
(B) Meckel-Gruber syndrome at 18 gestational weeks (Case 6). Sagittal section of the left kidney showing the thickened appearance of the cortex, surrounded by the hyperechoic cortex.

(Fonte: ICKOWIC et al, 2006).

- O Color Doppler pode ser usado para avaliar a perfusão do pulmão no último trimestre, para pesquisar a presença de artérias renais em casos de oligoidramnio (na suspeita de agenesia renal ou hipoplasia), e também para avaliar o fluxo nas artérias umbilicais.

- A encefalocele occipital é facilmente visualizada no final do primeiro trimestre. Parte do cérebro e meninges sobressai através do defeito do crânio (ver figura 2c).

- Rins grandes e císticos, ecogênicos, são um achado ultrassono-gráfico consistente, embora oligoidramnio possa obscurecer a detecção

da displasia renal (CHAUMOITRE et al, 2006; ICKOWICZ et al, 2006). Ultrassonografistas experientes podem ser capazes de detectar polidactilia no segundo trimestre se oligoidramnio não estiver presente (ver figura 2b).

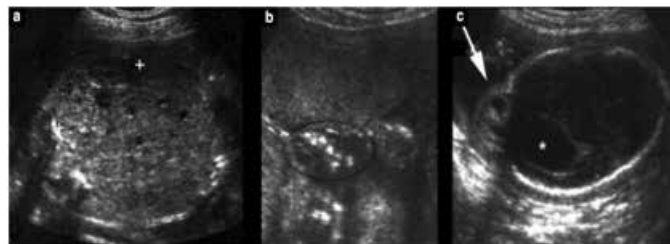


Figure 2: Ultrasound examination of a 24-week fetus presenting with large cystic kidneys (a, calipers) associated with polydactyly (b, ellipse) and encephalocele (c, arrow) with ventriculomegaly (e, star). The kidney is markedly enlarged (+4.5 SD) and there is no corticomedullary differentiation. Sonographic diagnosis of Meckel-Gruber syndrome was confirmed after termination of the pregnancy.

(Fonte: CHAUMOITRE et al, 2006).

- É muito grande a constelação de possíveis anomalias associadas com essa síndrome, e essa ampla variação fenotípica torna o diagnóstico muitas vezes difícil (PAAVOLA et al, 1997; HSIA et al, 1971; DAR et al, 2006) (ver tabela 1).

<b>Sistema Nervoso central</b> Encefalocele occipital(60 – 80%) Microcefalia (44-63%) Holoprosencefalia Hidrocefalia Esquizencefalia Hipoplasia cerebral e cerebelar Hipoplasia hipofisária Malformações de Dandy-Walker Malformação de Arnold-Chiari	<b>Fígado</b> Fibrose hepática Agenesia ductal Fibrose portal  <b>Genitália</b> Hipoplasia Genitália ambígua Hermafroditismo Criptorquidia	<b>Esqueleto</b> Polidactilia(55-75%) Membros curtos Sindactilia Clinodactilia Tórax em forma de sino  <b>Renal</b> Rins policísticos(95-100%) Agenesia renal Hipoplasia renal Rins em ferradura Ureter duplo  <b>Outros</b> Crescimento restringido Má rotação intestinal Baços acessórios Agenesia renal Onfalocelê Hipoplasia ou ausência de bexiga Anus imperfurado Artéria umbilical única
<b>Face</b> Fenda lábio palatina Micrognatia Microftalmia Anomalias nasais Hipo ou hipertelorismo	<b>Coração</b> Defeitos atriais ou ventriculares Hipoplasia ou coarctação de aorta Estenose de válvula aórtica Estenose pulmonar	
<b>Boca</b> Língua lobulada Fenda de epiglote Dentes no período neonatal	<b>Pulmões</b> Hipoplasia	

##### (1.2) Ressonância Magnética(RM) (JAYAKAR, 2011):

- A ressonância magnética é um complemento valioso para a ultrassonografia na avaliação de anomalias fetais em presença de oligoidramnio acentuado.

- É usada principalmente quando os resultados da ultrassonografia não são conclusivos ou são insuficientes para orientar as escolhas de tratamento.

- É útil na detecção da origem e da extensão de uma anomalia, mas deve ser realizada após a 18ª semana gestacional.

• É superior à ultrassonografia na detecção de anormalidades do SNC que são normalmente encontradas na MKS, mas é limitada na medida em que não pode ser usada para avaliar o movimento fetal. Ela pode revelar o tamanho renal e defeitos occipitais, como a encefalocele (figura 03).



(Fonte: MARTINS et al, 2007).

(2) Estudos de Laboratório (JAYAKAR, 2011):

• O nível de alfa-fetoproteína (AFP) analisado a partir do sangue materno ou do líquido amniótico pode ajudar a detectar uma encefalocele em pacientes com MKS, embora a maioria das encefaloceles esteja fechada, e não elevem os níveis de AFP.

• A AFP pode ser medida em líquido amniótico acima de 12 semanas de gestação e no sangue materno acima de 15 semanas.

(2.1) Análise Cromossômica (JAYAKAR, 2011):

• A análise de cromossomos é essencial para excluir trissomia do 13, que imita a MKS. A trissomia do 13 acarreta um risco de recorrência de 1% em oposição à taxa de recorrência de 25% para a síndrome de Meckel-Gruber. A análise da ligação ou mutação ainda não está disponível.

• Se forem detectadas anomalias no início do primeiro trimestre, a biópsia do viló corial (BVC) pode ser realizada em uma gestação de 10-12 semanas ou mais tarde na gravidez, se oligoidramnio não permitir a amniocentese.

• Os testes podem ser feitos para avaliar o diagnóstico pré-natal, de ligação, bem como testes de transportador (ver tabela 2).

**Tabela 02: Marcadores cromossômicos da síndrome de Meckel-Gruber**

Nome de proteína	Nome Lócus	Gene	Lócus cromossômico
Síndrome Meckel proteína tipo 1	MKS 1	<i>MKS1</i>	17q22
Síndrome Meckel proteína tipo 2	MKS 2	<i>TMEM216</i>	11q12.2
Síndrome Meckel proteína tipo 3	MKS 3	<i>TMEM67</i>	8q22.1
Síndrome Meckel proteína tipo 4	MKS 4	<i>CEP290</i>	12q21.32
Síndrome Meckel proteína tipo 5	MKS 5	<i>RPGRIP1L</i>	16q12.2
Síndrome Meckel proteína tipo 6	MKS 6	<i>CC2D2A</i>	4p15.32
Síndrome Meckel proteína tipo 7	MKS 7	<i>NPHP3</i>	3q22.1
Síndrome Meckel proteína tipo 8	MKS 8	<i>TCTN2</i>	12q24.31
Síndrome Meckel proteína tipo 9	MKS 9	<i>B9D1</i>	17p11.2
Síndrome Meckel proteína tipo 10	MKS 10	<i>B9D2</i>	19q13.2

(3) Achados Histológicos (JAYAKAR, 2011):

• A principal anormalidade renal parece ser devido a uma interação com a falha do duto metanéfrico e blastema renal. Os rins, por conseguinte, mostram pouca diferenciação córtico-medular, e os néfrons são severamente deficientes, causando a hipertrofia dos rins. Os cistos de paredes finas aparecem por todo o parênquima (DUMEZ et al., 1994) (ver figura 05, 6.1,6.3).

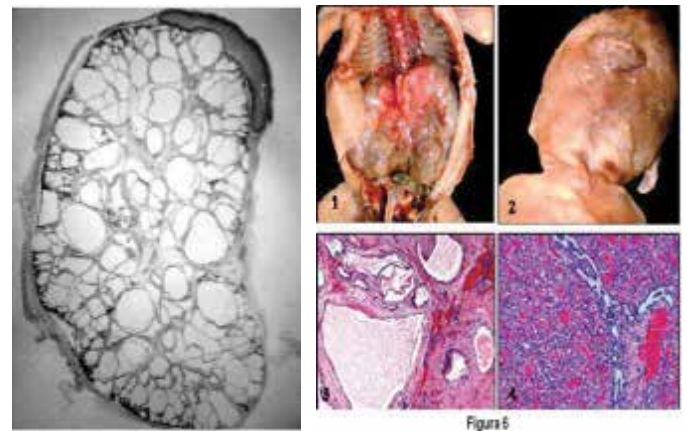


Figura 1: preparação histológica de um rim (Cor: H, eos: 10x). Figura 2: decalcificação occipital. Figura 3: infarção placentária múltipla (hematrina-ectas, aumento original x 100). Figura 4: infarção de placa placentária (hematrina-ectas, aumento original x 100).

• Lesões hepáticas podem ser consideradas uma das anormalidades ocultas da MKS, porque elas só são visíveis durante o exame post-mortem. As placas bilaminares se tornam atróficas durante o desenvolvimento normal, as que não se atrofiaram impedem a reorganização pelas células biliares restantes para formar os condutos tubulares. A fibrose resultante pode ser grave o suficiente para ocluir as veias portais (KURODA et al., 2004). Os canalículos biliares são menores e menos desenvolvidos, com bÍlis espessadas dentro dos ductos anormais (ver figura 6.4).

## 5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (JAYAKAR, 2011)

- Trissomia 13
- Síndrome de Joubert
- Síndrome de Bardet-Biedl
- Síndrome de Larsen
- Síndrome Smith-Lemli-Opitz
- Síndrome da glicoproteína carboidrato-deficiente

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ultrassonografia fetal pode ser usada para detectar uma encefalocele occipital e rins displásicos em fetos com MKS se oligoidramnio não estiver presente.

Os recém-nascidos morrem logo após o nascimento de hipoplasia pulmonar. A característica mais marcante é uma encefalocele occipital. Além disso, a polidactilia é facilmente vista. O exame anatomopatológico dos rins revela marcada displasia cística.

A história da gravidez deve ser revista para os natimortos ou mortes neonatais precoces, com quadro de rins policísticos, encefalocele occipital e polidactilia. Além disso, a possibilidade de consanguinidade deve ser abordada.

Embora que ainda não esteja disponível a análise de ligação ou mutação para a síndrome de Meckel-Gruber, a análise cromossômica tem que ser realizada para excluir a trissomia do 13.

## REFERÊNCIAS

1. ALEXIEV, BA; LIN, X; SUN, CC; BRENNER, DS. Pathologic manifestations, minimal diagnostic criteria, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*, 130: 1236-1238, 2006.
2. BAALA, L; AUDOLLENT, S; MARTINOVIC, J; OZIOU, C et al. Pleiotropic effects of CEP290 (NPHP6) mutations extend to Meckel syndrome. *Am J Hum Genet*, 81 (1): 170-9, 2007.
3. BADANO, JL; MITSUMA, N; BEALES, PL et al. The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet*; 7:125-48, 2006.
4. BRAITHWAITE, JM; ECONOMIDES, DL. First-trimester diagnosis of Meckel-Gruber syndrome by transabdominal sonography in a low-risk case. *Prenat Diagn*; 15(12): 1168-70, 1995.
5. BEHAIRY, NH; TALAAT, S; SALEEM, SN et al. Magnetic resonance imaging in fetal anomalies: What does it add to 3D and 4D US? *Eur J Radiol*; 74(1): 250-5, 2010.
6. CHAUMOITRE, K; BRUN, M; CASSART, M; MAUGEY-LAULOM, B et al. Differential diagnosis of fetal hyperechogenic cystic kidneys unrelated to renal tract anomalies: a multicenter study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 28(7): 911-917, 2006.
7. CHENG, C; BISHWANATH, C; DEANNE, F; QING, Y et al. Disruption of Mks1 localization to the mother centriole causes cilia defects and developmental malformations in Meckel-Gruber syndrome. *Dis Model Mech*; 4(1): 43-56, 2011.
8. CONSUGAR, MB; KUBLY, VJ; LAGER, DJ; HOMMERDING, CJ et al. Molecular diagnostics of Meckel-Gruber syndrome highlights phenotypic differences between MKS1 and MKS3. *Hum Genet*, 121 (5):591-9, 2007.
9. COPPIETERS, F; LEFEVER, S; LEROY, BP et al. CEP290, a gene with many faces: mutation overview and presentation of CEP290base. *Human Mutation*, 31 (10): 1097-1108, 2010.
10. DAR, P; DELGADO, S; WAGNER, B; KLUGMAN, S. P02.70: Variation in phenotypic expression of Meckel-Gruber syndrome within a single family complicating counseling and management. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 28 (4): 539-540, 2006.
11. DELOUS, M; BAALA, L; SALOMON, R; LACLEF, C et al. The ciliary gene RPGRIP1L is mutated in cerebello-oculo-renal syndrome (Joubert syndrome type B) and Meckel syndrome. *Nat Genet*, 39 (7): 875-81, 2007.
12. DUMEZ, Y; DOMINGUES, M; GUBLER, MC; BUNDUKI, V et al. Meckel-Gruber Syndrome: Prenatal diagnosis at 10 menstrual weeks using embryology. *Prenatal Diagnosis*, 14: 141-144, 1994.
13. FRANK, V; den HOLLANDER, AI; BRÜCHLE, NO; ZONNEVELD, MN et al. Mutations of the CEP290 Gene Encoding a Centrosomal Protein Cause Meckel-Gruber Syndrome. *Human Mutation*, 29(1): 45-52, 2008.
14. FRANK, V; den HOLLANDER, AI; BRÜCHLE, NO; ZONNEVELD, MN et al. Mutations of the CEP290 gene encoding a centrosomal protein cause Meckel-Gruber syndrome. *Hum Mutat*, 29(1):45-52, 2008.
15. HORI, A; ORTHNER, H; KOHLSCHÜTTER, A; SCHOTT, KM et al. CNS dysplasia in dysencephalia splanchnocystica (Gruber's syndrome). A case report. *Acta Neuropathol*; 51(2):93-7, 1980.
16. HSIA, Y; BRATU, M; HERBORDT, A. Genetics of the Meckel syndrome (dysencephalia splanchnocystica). *Pediatrics*, 48(2):237-47, 1971.
17. ICKOWICZ, V; EURIN, D; MAUGEY-LAULOM, B; DIDIER, F et al. Meckel-Gruber syndrome: sonography and pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 27: 296-300, 2006.
18. JAYAKAR, PB. Meckel-Gruber Syndrome. 2011. Disponível em <emedicine.medscape.com/article/946672-overview> Acessado em 03/06/2012.
19. KURODA, N; ISHIURA, Y; KAWASHIMA, M; MIYAZAKI, E et al. Distribution of myofibroblastic cells in the liver and kidney of Meckel-Gruber syndrome. *Pathology International*, 54 (1): 57-62, 2004.
20. MARTINS, EML; WERNER, H; POZES, AS. Síndrome de Meckel-Gruber: relato de caso. *Rev Imagem*, 29 (1): 9-12, 2007.
21. MORGAN, NV; GISSEN, P; SHARIF, SM; BAUMBER, L et al. A novel locus for Meckel-Gruber syndrome, MKS3, maps to chromosome 8q24. *Hum Genet*, 111(4-5): 456-61, 2002.
22. OPITZ, JM; SCHULTKA, R; GÖBBEL L. Meckel on developmental pathology. *Pediatrics (Medical Genetics)*. *Am J Med Genet (A)*, 140(2):115-28, 2006.
23. PAAVOLA, P; SALONEN, R; BAUMER, A; SCHINZEL, A et al. Clinical and genetic heterogeneity in Meckel Syndrome. *Hum Genet*, 101(1):88-92, 1997.
24. PANDURANGA, C; KANGLE, R; BADAMI, R; PATIL, PV. Gruber syndrome: Report of two cases. *J Neurosci Rural Pract*; 3(1): 56-59, 2012.
25. RASIDAKI, M; PAPADAK, M; MITAS, S; PAIKOPOULOS, N, J et al. Prenatal diagnosis of Meckel-Gruber Syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 28(4): 540, 2006.
26. SHIN, SJ; AHN, EH; MOON, MJ; KANG, SH et al. A case of Meckel-Gruber syndrome diagnosed by ultrasonography at 14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 30(4): 595, 2007.
27. SMITH, UM; CONSUGAR, M; T L J, MCKEE BM, MAINA PT, WHELAN S. The transmembrane protein meckelin (MKS3) is mutated in Meckel-Gruber syndrome and the wpk rat. *Nature Genetics* 38: 191 - 196, 2006.
28. SONEK, J. First trimester ultrasonography in screening and detection of fetal anomalies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 145C(1): 45-61, 2007.
29. SONNIER, L; BOUHANNA, P; LOEUILLET, B; LEROY, J et al. Recurrence of Meckel-Gruber syndrome at first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38 (S1): 191, 2011.
30. TALLILA, J; JAKKULA, E; PELTONEN, L; SALONEN, R et al. Identification of CC2D2A as a Meckel syndrome gene adds an important piece to the ciliopathy puzzle. *Am J Hum Genet*, 82(6):1361-7, 2008.