

İzole Oligohidramnios ve Maternal Serum AFP Yüksekliği ile Prezente Olan Nadir Bir Harlequin İktiyozis Olgusu

A Rare Case of Harlequin Ichthyosis with Isolated Oligohydramnios and Elevated Serum AFP Level

Vedat UĞUREL*, Emrah TURHAN*, Mehmet Musa ASLAN*

*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZ

Harlequin iktiyozis, konjenital iktiyozisin en ağır formu olup, doğumda 1: 300.000 sıklıkta görülen genetik geçişli nadir bir hastalıktır. Yenidoğan yoğun bakım koşullarında ve hastalığın tedavisinde ilerlemelere rağmen, çoğu olgu erken neonatal dönemde kaybedilir. Prenatal dönemde tanı konulamayan izole oligohidramnios ve maternal serum AFP düzeyi yüksekliği dışında bulgusu olmayan 22 yaşında sağlıklı çocuğu olan bir hastanın 36 hafta 5 günlük gebeliği akut fetal geç deselerasyonlar nedeniyle sezaryen ile doğurtularak yenidoğanda HI saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Harlequin fetus, lamellar/tanı, fetus kolloidon, konjenital, iktiyozis

ABSTRACT

Harlequin ichthyosis, the most severe form of congenital ichthyosis, is a genetically transmitted rare disorder with a prevalence of 1: 300.000 at birth. Although there has been a dramatic improvement in neonatal intensive care and recent advancements in the treatment of this disease, most cases are lost during early neonatal period. We present a case of Harlequin ichthyosis in the newborn of a 22 year-old otherwise healthy woman who gave birth due to acute fetal distress. There was no specific findings prenatally other than the isolated oligohydramnios and elevated maternal serum AFP levels. The patient gave birth to a newborn with the diagnosis of HI via cesarean section at gestational age of 36 weeks, and 5 days because of the development of acute fetal late-decelerations.

Keywords: Harlequin fetus, lamellar/diagnosis, fetus colloid, congenita, ichthyosis

GİRİŞ

Harlequin iktiyozis (HI) çok nadir görülen bir hastalık olup, konjenital iktiyozisin oldukça ağır bir formudur. Otozomal resesif genetik kalıtımı olduğu bilinmektedir. Epidermal lipid transportundaki eksikliğe bağlı hiperkeratoz ve anormal bariyer fonksiyonuna neden olan ABCA12 geninde homozigot mutasyon sonucu oluştuğu gösterilmiştir. Prenatal tanı amniyotik sıvı hücrelerinin mikroskopik incelemesi ile olasıdır. Bu olguda aile öyküsünde HI bulunmayan, kombine testi olmayan, triple testte yalnızca AFP yüksekliği saptanan, izole oligohidramniyos ile prezente olan nadir görülen HI olgusu literatür eşliğinde sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Önceki doğumu normal spontan yolla gerçekleşen ikinci gebeliği olan 22 yaşındaki hasta dış merkezden takipli olup, tarafımıza oligohidramniyos nedeniyle sevk edildi. Değerlendirmemizde son âdet tarihini anımsamayan ve 16 hafta 5 günlük ilk ultrasonografiye göre 36 hafta 5 gün, fetal biyometri 36 hafta ile uyumlu olan, intrauterin gelişme kısıtlılığı saptanmayan, amniyotik sıvı indeksi 3 cm olup, izole oligohidramniyos gözlenen, makat prezantasyonunda tekiz gebelik saptadık. Hastanın önceki gebeliğinde veya birinci derece yakınlarında anomali bulunan doğum öyküsü yoktu. Ultrasonografik ölçümleri: BPD: 38+4, HC: 37+5, AC: 33+3 ve FL: 34+2 olup, umbilikal arter doppler PI 1,05, RI 0,65 idi. Hastanın kombi-

Alındığı tarih: 23.12.2015

Kabul tarihi: 18.04.2016

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Vedat Uğurel, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastanesi ve Doğum Anabilim Dalı, Balkan Yerleşkesi 22030 Edirne

e-posta: ugurel.vedat@gmail.com

ne testi yapılmamış olup, triple testte maternal serum AFP değeri 2,41 MOM olup nöral tüp defekti riski 1:122 olarak saptanmıştır. Hastanın kardiyotokografi takibinde ardışık derin geç deselerasyonlar saptanması üzerine akut fetal distress endikasyonu ile acil sezaryen operasyonu gerçekleştirildi. İki bin dört yüz yirmi g APGAR 1. dk. 3, 5. dk. 5 ve 10. dk. 8 olan erkek bebek doğurtuldu. Hazır bekleyen yenidoğan ekibinin değerlendirdiği bebekte Hİ ile uyumlu tüm vücut derisinde derin ve geniş fissürler, göz kapaklarında ödem ve ektropiyon ayrıca eklabiyum, kulaklar küçük ve gelişmemiş olarak izlendi (Resim 1).



Resim 1.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takibe alındı. Postpartum 1 hafta sonra sepsis nedeniyle bebek kaybedildi.

TARTIŞMA

Konjenital iktyozisler; en ağır formu Hİ olup, “Lamellar iktyozis” ve “Konjenital iktyoziform Eritroderma” olarak adlandırılan daha hafif formları da bulunan fenotipik olarak geniş spektrumda geçiş gösteren bir grup hastalıktır. Hİ çok nadir görülmekte, insidansı 300,000 doğumda 1 olup, her iki cinsiyette ve farklı etnik gruplarda görülebilmektedir ⁽¹⁾. Hastalığın geçişi otozomal resesif olarak saptanmıştır ⁽²⁾. Bu nedenle aile öyküsü olan hastaların genetik danışmaya yönlendirilmesi ve sonraki gebeliklerde perinatal invazif tanı önerilmektedir ⁽³⁾. Otozomal resesif geçişli konjenital iktyozisler ile ilişkili dokuz gen saptanmış olup, Tablo 1’de verilmiştir ⁽⁴⁾. Bunların arasında klasik Hİ bulguları olan yenidoğanlarda en çok saptanan 2. kromozom üzerinde bulunan ABCA12 geninde mutasyon olup, ilk olarak değerlendirilmesi gerektir ⁽⁵⁾. Gebeliğin 17. haftasında yapılan amniyosentez ile keratinosit yığımlarında intrasellüler lipid kesecikleri görülerek veya 16. haftada DNA-bazlı direkt sıralama testi ile prenatal tanı konulabilir. Fetoskop veya ultrasonografi eşliğinde yapılan fetal deri biyopsisinin ışık veya elektron mikroskobu ile değerlendirilmesi diğer bir invaziv prenatal tanı yöntemidir ⁽⁶⁾. Yakın gelecekte, maternal sirkülasyonda bulunan serbest fetal DNA izolasyonu ile prenatal noninvazif HI tanısı 10. gebelik haftasından itibaren konulabilecektir ⁽⁷⁾.

Fetal bulgular genellikle gebeliğin üçüncü trimesterinde gözlenebilir de ikinci trimesterde fetal ayak uzunluğu-

Tablo 1. Otozomal resesif geçişli konjenital iktyozis olgularının genetik dağılımı ve yüzdeleri.

Gen ve kromozom	Kodladığı protein	Gen mutasyonu ile ilişkili otozomal resesif konjenital İktiyozis olgularının yüzdesi
TGM1 (14q12)	Protein-glutamine gamma-glutamyltransferase K	%38-%55 (*LI olgularının %90’ında)
ALOX12B (17p13,1)	Epidermis-type lipoxigenase 3	%6.8-%12
ALOXE3 (17p13,1)	Arachidonate 12-lipoxigenase, 12R type	%4-%6.8
ABCA12 (2q35)	ATP-binding cassette sub-family A member 12	%5 (**HI olgularının >%93)
NIPAL4 (5q33.3) (ICHTHYIN)	Magnesium transporter NIPA4	%1-2
CYP4F22 (19p13.12)	Cytochrome P450 4F22	%8
PNPLA1 (6p21,31)	Patatin-like phospholipase domain-containing protein 1	Nadir
LIPN (10q23,31)	Lipase member N	%5’e kadar
CERS3 (15q26,3)	Ceramide synthase 3	Nadir

*LI Lamellar İktiyozis, **HI Harlequin İktiyozis

nun femur uzunluğuna göre kısa kalması tespit edilebilir ilk sonografik bulgu olarak öne sürülmüştür⁽⁸⁾. Prenatal 2-D /3-D ultrasonografide intraamniyotik deri döküntülerinin neden olduğu “kar taneciği” görünümü izlenmesi son trimesterde gözlenebilir⁽⁹⁾. Göz ve basık kulak bulguları, açık ağız ile sarkık kommissürlü dudaklar, kısa nazal kemik, kısa filtrum, dengesiz devam eden cilt yüzeyi, hiperekojenik amniyotik sıvı, ekojenik deri artıklarıyla dolu fetal midenin görülmesi diğer yardımcı ultrasonografik bulgulardır⁽¹⁰⁾. Harlequin iktiyozisinde prenatal dönemde, oligohidramios ve intrauterin gelişme kısıtlılığının eşlik edebileceği ile ilgili olgu takdimleri bulunmaktadır^(11,12). Oligohidramnios’un erken membran rüptürü ile ilişkili olduğu bildirilse de olgumuzda membranlar salimdir. Hastamız dış merkezde takipli olduğu için prenatal tanı tarafımızca konulamamıştır.

Doğum sonrası el ve ayak deformitesi olan parşöme-ne benzer membranla kaplı kolloidon bebekler sıvı elektrolit dengesizliği ve vücut ısısının regülasyon bozukluğu ve enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilirler⁽¹³⁾. Erken başlanan isotretinoin tedavisinin etkili olduğu ve yaşam süresini anlamlı oranda artırdığı bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. İkinci trimester triple testte, konjuge olmamış Estriol seviyelerinin X kromozomu ile ilişkili iktiyozisde düşük seviyede saptanabileceği bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Maternal serum AFP seviyesi, Fetal cilt bütünlüğünün bozulduğu, açık nöral tüp defektleri ve cilt hastalıklarında, amniyotik sıvıya ulaşan AFP’nin maternal sirkülasyona ulaşması ile triple testte artmış değerler görülebilir⁽¹⁶⁾. Bizim olgumuzda da artmış maternal serum AFP değeri olup, kolloidon bebeğin ağır formu HI nedeniyle yüksek saptanmış olabilir.

Sonuç olarak, nadir görülen, çoğu olguda yenidoğan döneminde ölümcül genetik bir hastalık olan HI, nedeni saptanamayan intrauterin gelişme kısıtlılığı, artmış maternal serum AFP seviyesi ile görülebileceği akılda tutulmalı, ikinci trimesterde ultrasonografik bulgular açısından taranmalı ve aileye sonraki gebelikleri hakkında genetik danışmanlık almaları öneril-medir.

KAYNAKLAR

1. **Bale SJ, Doyle SZ.** The genetics of ichthyosis: a primer for epidemiologists. *J Invest Dermatol* 1994;102: 49s-50s.
2. **Zapalowicz K, Wygledowska G, Roszkowski T, Bednarowska A.** Harlequin ichthyosis--difficulties in prenatal diagnosis. *J Appl Genet* 2006;47:195-7. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03194622>
3. **Ahmed H, O'Toole EA.** Recent advances in the genetics and management of harlequin ichthyosis. *Pediatr Dermatol* 2014;31:539-46. <http://dx.doi.org/10.1111/pde.12383>
4. **Akiyama M.** ABCA12 mutations and autosomal recessive congenital ichthyosis: a review of genotype/phenotype correlations and of pathogenetic concepts. *Hum Mutat* 2010;31:1090-6. <http://dx.doi.org/10.1002/humu.21326>
5. **Dahlqvist J, Klar J, Hausser I, Anton-Lamprecht I, Pigg MH, et al.** Congenital ichthyosis: mutations in ichthyin are associated with specific structural abnormalities in the granular layer of epidermis. *J Med Genet* 2007;44:615-20. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2007.050542>
6. **Bakharev VA, Aivazyan AA, Karetnikova NA, Mordovtsev VN, Yantovsky Yu R.** Fetal skin biopsy in prenatal diagnosis of some genodermatoses. *Prenat Diagn* 1990;10:1-12. <http://dx.doi.org/10.1002/pd.1970100102>
7. **Ma Y, Gong H, Wen Y.** Nucleic acid-based non-invasive prenatal diagnosis of genetic skin diseases: are we ready? *Experimental Dermatology* 2013;22:392-5. <http://dx.doi.org/10.1111/exd.12156>
8. **Suresh S, Vijayalakshmi R, Indrani S, Lata M.** Short foot length: a diagnostic pointer for harlequin ichthyosis. *J Ultrasound Med* 2004;23:1653-7.
9. **Meizner I, Carmi R.** The snowflake sign. A sonographic marker for prenatal detection of fetal skin denudation. *J Ultrasound Med* 1990;9:607-9.
10. **Vohra N, Rochelson B, Smith-Levitin M.** Three-dimensional sonographic findings in congenital (harlequin) ichthyosis. *J Ultrasound Med* 2003;22:737-9.
11. **Berg C, Geipel A, Kohl M, Krokowski M, Baschat AA, Germer U, Gembruch U.** Prenatal sonographic features of Harlequin ichthyosis. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268:48-51.
12. **Castiglia D, Castori M, Pisaneschi E, Sommi M, Covaciu C, et al.** Trisomic rescue causing reduction to homozygosity for a novel ABCA12 mutation in harlequin ichthyosis. *Clinical Genetics* 2009;76:392-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01198.x>
13. **Habib A, Pasha W, Raza N, Hameed A.** Harlequin ichthyosis in two siblings. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011;21:503-5.
14. **Chang LM, Reyes M.** A case of harlequin ichthyosis treated with isotretinoin. *Dermatol Online J* 2014;20.
15. **Luu M, Cantatore-Francis JL, Glick SA.** Prenatal diagnosis of genodermatoses: current scope and future capabilities. *International Journal of Dermatology* 2010;49:353-361. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04344.x>
16. **Gerber M, de Veciana M, Towers CV, Devore GR.** Aplasia cutis congenita: a rare cause of elevated alpha-fetoprotein levels. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172: 1040-1. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90041-1](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(95)90041-1)