



Nadir bir immün olmayan hidrops fetalis nedeni: doğumsal siyalidoz

A rare cause of non-immune hydrops fetalis: congenital sialidosis

Ercan Tutak, Ayla Eker Sarıboyacı*, Altuğ Semiz**, Necip Cihangir Yılanlıoğlu**, Cem Kara***

Memorial Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Birimi, İstanbul, Türkiye

**Memorial Hastanesi Tüp Bebek Merkezi, Histoloji-Embriyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye*

***Memorial Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, İstanbul, Türkiye*

****Memorial Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Bölümü, İstanbul, Türkiye*

Özet

Siyalidoz; alpha-N-asetil-nöraminidaz (siyalidaz) enziminin eksikliği nedeniyle oluşan otozomal çekinik geçişli nadir bir kalıtsal lizozomal depo hastalığıdır. Doğumsal siyalidozda bulgular doğum öncesinde başlar ve olgular hidrops fetalis ile doğum sonrası dönemde çoklu organ yetersizliği sonucu kaybedilir. Burada akraba evliliği olan bir aileden hidrops fetalis ile doğan ve siyalidoz tanısı konulan bir erken doğmuş bebek olgusu sunuldu. Annenin birinci gebeliğinin ilk üç ayında düşükle, ikinci gebeliğinin hidrops fetalis nedeni ile 28. gestasyonel haftada anne karnında ölüm ile sonuçlandığı öğrenildi. Olgunun yapılan ilk fizik muayenesinde anazarka tarzında ödem, yaygın asit ve karaciğer büyüklüğüne bağlı karın gerginliği gözlemlendi. Direkt hiperbilirubinemi, kemik iliğinde ve periferik yaymada lenfomonositer seri hücrelerin sitoplazmalarında vaküoller görüldü. Benzer vaküoller karaciğer biyopsi örneğinde hepatositlerde de gözlemlendi. Fibroblast kültüründe siyalidaz enzim aktivitesinin hiç olmadığı gösterilerek siyalidoz tanısı konuldu. Olgu 53. gününde dolaşım ve solunum yetersizliği nedeni ile kaybedildi. Etiolojisinde yüzlerce hastalığın yer aldığı hidrops fetalisli olgularda dikkatli öykü, fizik muayene yanında periferik yaymanın dikkatli incelenmesi ayrırcı tanıda çok önemlidir. (*Türk Ped Arş 2012; 47: 290-3*)

Anahtar sözcükler: Hidrops fetalis, siyalidoz

Summary

Sialidosis is a rare congenital lysosomal storage disease with autosomal recessive transmission caused by a deficiency of alpha-N-acetylneuraminidase (sialidase). The findings begin in the intrauterine period in congenital type of sialidosis and the cases die in the postnatal period due to hydrops fetalis with multiorgan failure. Here, a case of premature baby born to a consanguineous parents and diagnosed as sialidosis with hydrops fetalis is presented. It was learned that the first pregnancy of the mother ended in spontaneous abortion and the second pregnancy was ended up with intrauterine exitus due to hydrops fetalis in the 28th gestational age. On the first physical examination, generalized edema, abdominal distention due to hepatomegaly and generalized ascites was observed. Direct hyperbilirubinemia and cytoplasmic vacuoli in the lymphomonocyte series in both the bone marrow and peripheral blood smear were detected. The same vacuoli were also observed in hepatocytes in the histopathological sections of the liver biopsy. Sialidosis was diagnosed by showing that there was no activity of sialidase enzyme in the fibroblast culture. The case died due to cardiorespiratory insufficiency on the 53rd day of admission. In cases with hydrops fetalis which can have various etiologies, careful examination of the peripheral smear is very important in the differential diagnosis in addition to detailed familial history and physical examination. (*Turk Arch Ped 2012; 47: 290-3*)

Key words: Hydrops fetalis, sialidosis

Giriş

Siyalidoz; altıncı kromozomun kısa kolunda yer alan lizozomal siyalidaz (nöraminidaz) enzimini kodlayan genin mutasyonu sonucu ortaya çıkan; kan, doku ve idrarda siyalil

oligosakkaritlerin birikmesi ile belirgin otozomal çekinik geçişli bir lizozomal depo hastalığıdır (1,2). Hastalığı ilk olarak Spranger ve ark. (3) 1968 yılında lipomukopolisakkaridoz olarak tanımlamışlardır. Başlangıç yaşı ve bulguların şiddetine göre hastalık tip I ve tip II olarak başlıca iki gruba ayrılmıştır. Tip I daha

hafif şeklindedir ve 'normosomatik' tip veya "cherry red spot-myoclonus" sendromu olarak da adlandırılır. Yaşamın ikinci 10. yılında belirtileri başlar ve tip II'ye göre daha hafif seyirlidir. Belirgin bulguları ilerleyici ve nistagmusa eşlik eden görme kaybı, ataksi ve konvülsiyondur. Somatik ve kemik anormallikleri yoktur. Zeka normaldir (4,5). Siyalidoz tip II ise erken başlangıçlı ve daha ağır şeklindedir. 'Dismorfik' tip, mukopolisakkarid I veya lipomukopolisakkarid olarak da bilinir. Tip II siyalidoz hastalığının başlama yaşına göre kendi arasında doğuştan, infantil ve juvenil olmak üzere üçe ayrılır. Başlıca belirtileri kaba yüz, dizostoz mültepleks (yetersiz kemikleşme), karaciğer ve dalak büyüklüğü, gelişme geriliği ve zeka geriliğidir. Doğuştan şekli anne karnında ölüme veya hidrops fetalisine neden olur (6,7).

Burada immün olmayan hidrops fetalis ile doğan ve erken dönemde kaybedilen nadir rastlanan doğumsal siyalidozlu, erken doğmuş bir bebek olgusu sunulmuştur.

Olgu

Otuz haftalık bir kız bebek immün olmayan hidrops fetalis nedeniyle sezaryen ile doğurtuldu. Aralarında üçüncü dereceden akrabalık olan ebeveynin üçüncü gebeliğinden yaşayan tek bebekleri idi. İlk gebeliğin düşükle sonuçlandığı, ikinci bebeklerinin 27 haftalık iken immün olmayan hidrops fetalis nedeniyle anne karnında öldüğü, ancak otopsi yapılmadığı ve cinsiyetinin erkek olduğu öğrenildi.

Doğum öncesi izleminde bebeğin normal dişi karyotipte olduğu, fenotipi etkilemeyen inversiyon (9) (p11;q13) saptandığı, direkt, indirekt Coombs testleri ile TORCH ve parvovirüs serolojisinin negatif olduğu ve doğumundan bir hafta önce kordosentezle eritrosit transfüzyonu yapıldığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde; ağırlık: 1 340 g, boy: 37 cm, baş çevresi: 27,5 cm ile gebelik yaşına uygun persantillerde idi. Genel durumu kötü, karında belirgin asit, ekstremitelerde ve labiyumlarda belirgin olmak üzere yaygın vücut ödemi vardı. Karın çevresi: 34

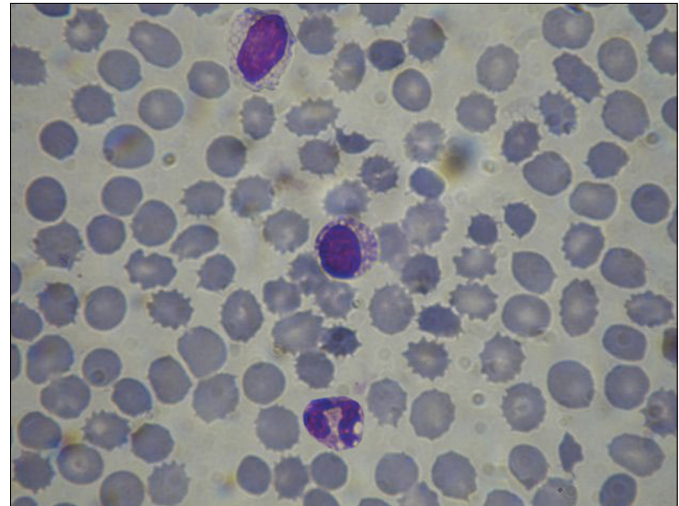


Resim 1. Öne dönük burun delikleri, büyük ve düşük yerleşimli kulak sayvanı, artmış alın çizgileri ile olgunun kaba yüz görünümü. Karında yaygın asit, karaciğer büyüklüğü, karın cildinde telanjiektaziler ve belirginleşmiş yüzeyel venler

cm idi. Ön fontaneli 3x2 cm genişlikte ve normal bombelikle idi. Karaciğer orta klaviküler hattın kot kavsinin 4 cm geçiyor ve kenarı sert olarak ele geliyordu. Karın cildinde telanjiektaziler gözlemlendi, yüzeyel venleri de belirgindi. Öne dönük burun delikleri, büyük ve düşük yerleşimli kulak sayvanı, artmış alın çizgileri ile kaba bir yüz görünümü vardı (Resim 1).

Doğar doğmaz solunum sıkıntısı nedeniyle entübe edilerek ventilasyon desteğine başlandı. Asit sıvısının diyafragmayı sıkıştırması nedeniyle doğum salonunda 200 mL kadar boşaltıldı. Asit sıvısı açık berrak saman sarısı renginde, hücre içermiyordu. Asit sıvısında kreatinin, amilaz ve bilirübin düzeyleri normal düzeylerde idi. Asit sıvı proteini 2,05 g/dL, serum total proteini 2,8 g/dL, albümini 1,6 g/dL idi. Başlangıç hemoglobini 20,3 g/dL, hematokrit %59, beyaz küre 9 500/mm³, trombosit 130 000/mm³, anne ve bebek kan grupları O Rh (+) ve direkt Coombs testi negatif idi. Serum kreatinini 0,8 mg/dL, SGOT 480 U/L, SGPT 104 U/L, GGT 1168 U/L, PT 17sn, PTT 40,6 sn, INR 1,4, fibrinojen 299 mg/dL, amonyak normal sınırlarda, total bilirübin 7,7 mg/dL, direkt bilirübin 0,6 mg/dL idi. İdrarda protein yoktu. Total IgM 40 mg/dL (N <145 mg/dL), Toksoplazma, CMV, Rubella, HSV tip 1 ve 2 IgM negatif bulundu. Karın ultrasonografisinde karaciğer ve portal venlerin açık olduğu, karaciğerin heterojen kaba granüle bir yapıda olduğu ve yer yer nekroz ya da apseyi düşündürülen hipoeoik alanların olduğu gözlemlendi. Dalak ve böbrekler normal yapıda idi.

Olguda öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirildiğinde otozomal çekinik geçişli bir depo hastalığı düşünülerek kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Lenfoid seri hücrelerinde sitoplazmada çok sayıda vaküoller içeren depo hücreleri gözlemlendi. Benzer vaküoller periferik yaymadaki lökositlerde de gözlemlendi (Resim 2). Göz dibinde anormal bir bulguya rastlanmadı. İskelet grafilerinde dizostoz gözlenmedi. Lökositlerde lizozomal enzim taraması ile bakılan 16 lizozomal enzimin normal düzeylerde olduğu öğrenildi. Dokuzuncu gününde ekstübe edilen ve enteral beslenmesini tolere edebilen



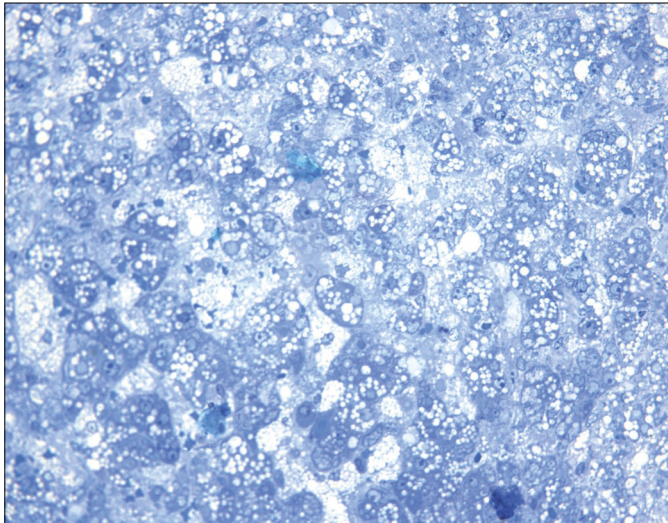
Resim 2. Periferik yaymada çok sayıda lizozomal vaküol içeren lökositler. Wright Giemsa, x100

bebeğin transaminazları normale gelirken direkt bilirübinde artış görüldü. Üfürümü ve depo hastalığından şüphe edilmesi nedeniyle kalp tutulumu açısından değerlendirilmesi amacıyla yapılan ekokardiografik inceleme normal bulundu. On dördüncü gününde tamamen enteral beslenirken genel durumunun bozulması safıralı rezidülerinin olması üzerine tekrar entübe edildi, kapalı bağırsak perforasyonu geliştiği düşünülerek karın eksplorasyonu ve kolostomi ile birlikte karaciğer biyopsisi yapıldı. Karaciğer biyopsi örneğinde de hepatositlerde yaygın şiş ve vaküollü görünüm, hepatositlerin arasında daha büyük, köpüksü sitoplazmalı depo hücreleri gözlemlendi (Resim 3). Karaciğer elektron mikroskopisinde sitoplazma içinde inklüzyon cisimleri gözlemlendi (Resim 4). İdrarda bakılan total siyalik asit düzeyi yüksek bulundu (Normal değeri 17-243 $\mu\text{mol/nmol Cr}$ iken sonuç 6504 $\mu\text{mol/nmol Cr}$).

Siyalidoz veya galaktosiyalidoz ön tanıları ile fibroblast kültürü yapılarak enzim analizi için gönderilen örnekte β -galaktozidaz aktivitesi normal iken nöraminidaz aktivitesinin hiç olmadığı saptandı (Johannes-Gutenberg Universitat Mainz Kinderklinik Biochemical Laboratory). Olguya infantil tip II siyalidoz tanısı konuldu. Elli üçüncü gününde dolaşım ve solunum yetersizliği nedeniyle olgu kaybedildi. Otopsi yapıldı. Olgunun saklanan DNA örneğinin St. Jude Children's Research Hospital Memphis'te yaptırılan mutasyon analizinde nöraminidaz geninin ilk ekzonunda nokta mutasyonu olduğu gösterildi.

Tartışma

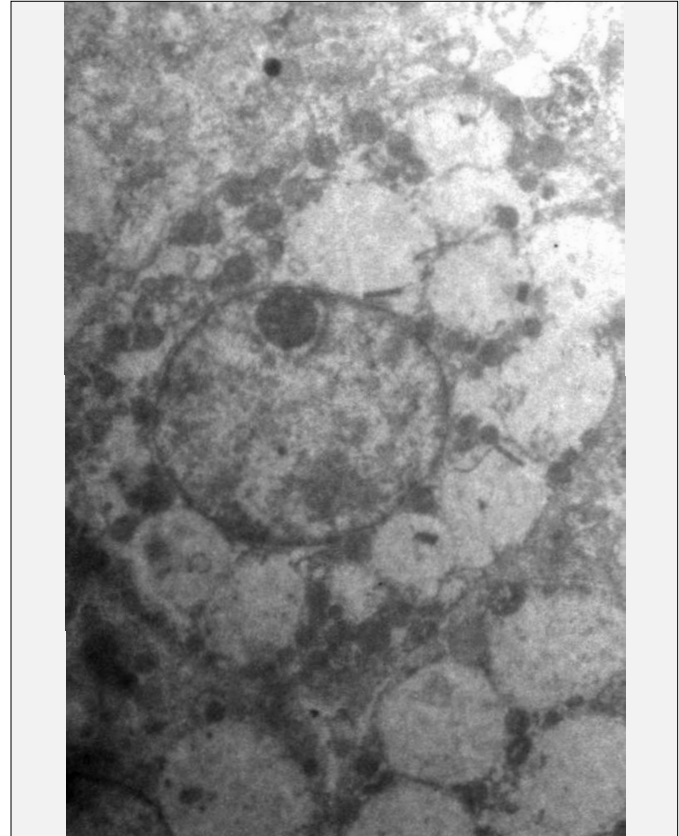
İmmün olmayan hidrops fetalis; etiolojisinde hematolojik, akciğer, metabolik ve kalp sorunları ile intraüterin enfeksiyonlar, tümörler ve iskelet displazilerinin yer aldığı yaygın ödem ile seyreden klinik bir tablodur. GM1-gangliozidoz, mukopolisakkaridoz tip VII, Gaucher hastalığı, siyalidoz ve Salla hastalığı immün olmayan hidrops fetalis tablosu ile seyreden lizozomal depo hastalıklarındandır (8).



Resim 3 . Yarı ince resin kesitlerde sitoplazmasında çok sayıda lizozomal vaküol içeren karaciğer hücresi ışık mikroskopik görünümü. Toluidin mavisi x100

Altıncı kromozomun kısa kolunda yer alan (6p21,3) bir gen tarafından kodlanan lizozomal siyalidaz (nöraminidaz), gangliozidlerin, oligosakkaritlerin ve glikoproteinlerin son kısmında yer alan siyalik asit artıklarını temizler. Bilinen üç nöraminidaz enzimi vardır. Bu üç enzim birbirinden hücre içi yerleşimi, enzim özgünlüğü ve en uygun pH değerlerinin farklı olması ile ayırt edilebilir. Siyalidoz hastalığında eksik olan lizozomal nöraminidazdır (N-asetil- α -nöraminidaz). Enzimin doğuştan yokluğu lizozomlarda ilerleyici olarak siyalil-oligosakkarit ve siyalil-glikopeptitlerin birikmesi ile seyreden siyalidoz hastalığına yol açar. Kemik iliği, karaciğer, deri fibroblastı, sinir hücreleri ve periferik lenfositlerde gözlenen vaküoller bu anormal birikimi yansıtır. Hastalık tablosu bu birikimlerin sonucunda oluşur (9). Siyalidoz 1/250 000-2 000 000 canlı doğumda bir karşılaşılan nadir bir lizozomal depo hastalığıdır. Yaklaşık olarak 40 farklı mutasyonu tanımlanmıştır (10).

Lizozomal siyalidaz ancak katepsin (Protective Protein Cathepsin A: PPCA) denilen diğer bir enzime bağlı olduğu zaman aktif işlev görür. β -galaktozidaz ve sülfataz da bu enzim topluluğunun birer bileşenidir. Galaktosiyalidoz hastalığında katepsin yapısında bozukluk vardır. Dolayısıyla hem nöraminidaz, hem β -galaktozidaz enzimi inaktiftir. Klinik olarak siyalidoza çok benzese de tamamen farklı genetik hastalıklardır (11,12).



Resim 4. Sitoplazmasında çok sayıda lizozomal vaküoller içeren karaciğer hücresi elektron mikroskopik görünümü. Uranil-Kurşun boyası x1250

Bu olguda daha en başından araştırmaların depo hastalıkları üzerinde yoğunlaştırılmasının nedeni otozomal çekinik geçişi destekleyecek benzer kardeş ölüm öyküsünün olması ve doğum öncesi izlemlerinde immün olmayan hidrops fetalse yola açabilecek kromozomal, enfeksiyon ve kalp nedenlerinin dışlanmış olması idi. Karaciğer büyüklüğü, yaygın asit ile birlikte hem kemik iliğinde hem karaciğer biyopsisinde gözlenen depo hücreleri bu olguda lizozomal depo hastalığı şüphesini kuvvetlendirmiştir. Ancak bu amaçla taranan lökositlerde lizozomal enzim düzeylerinin normal olması lizozomal depo hastalığını dışlamaz. Çünkü taranan bu enzimler lizozomların sitoplazmasında yer almaktadır. Bu durumda lizozom zarında yer alan enzim eksikliklerinin araştırılmasına yönelmiştir. Lizozom zarında yer alan ve eksikliğinde dokularda ve idrarda siyalik asit birikimi ile klinik bulgularını gösteren siyalidaz enziminin eksikliği düşünülerek idrarda serbest ve total siyalik asit bakıldı. Total siyalik asit düzeyinin çok yüksek olduğu görülünce cilt biyopsisi ile elde edilen fibroblast kültüründe β -galaktozidaz enzim aktivitesi normal iken nöraminidaz enzim aktivasyonunun hiç olmadığı gözlenerek siyalidoz tanısı konuldu.

Hücre içi biriken siyalik asit Salla hastalığı ve infantil siyalik asit depo hastalığında olduğu gibi ya serbest siyalik asit şeklinde depolanır veya siyalidozdaki gibi diğer glikopeptit veya oligosakkaritlere bağlı halde birikir. Salla ve infantil siyalik asit depo hastalıklarında lizozomal zar proteini olan siyalin eksikliği söz konusudur. Siyalidoz ile genetik özellikleri tamamen farklıdır ve karıştırılmaması gerekir (11,13).

Bu olgudan elde edilen DNA örneğinde yapılan mutasyon analizinde nöraminidaz geninin ilk ekzonunda nokta mutasyonu olduğu gösterildi. Daha önce immün olmayan hidrops fetalis tanısı konmuş ve moleküler analizi yapılmış bir kardeşin olması doğum öncesi tanıyı kolaylaştırır. Ancak çoğu kez indeks olgu olarak tanımlanan bu olgular kesin tanı almadan kaybedilmektedir. Bu durumda koriyon villüs örneği veya amnion hücre kültürlerinde enzim analizleri yapılabilir. Bunun yanı sıra alınan amniyon sıvısında glikolipit ve oligosakkaritlerin "elektrospray ion tandem mass spectrometry" denilen bir yöntemle analizi ile lizozomal depo hastalıklarının doğum öncesi tanısı konabilir (14).

Etiolojisinde birçok hastalığın yer aldığı hidrops fetalisli olgularda dikkatli öykü, fizik muayene yanında periferik yaymanın da dikkatli incelenmesi, doğuştan siyalidoz gibi nadir görülen nedenlerin tanısının erken konulmasını sağlamada önemlidir.

Kaynaklar

1. Lowden JA, O'Brien JS. Sialidosis: a review of human neuraminidase deficiency. *Am J Hum Genet* 1979; 31: 1-18.
2. Pshezhetsky AV, Richard C, Michaud L, et al. Cloning, expression and chromosomal mapping of human lysosomal sialidase and characterization of mutations in sialidosis. *Nature Genet* 1997; 15: 316-20.
3. Spranger JW, Wiedemann HR, Tolksdorf M, Graucob E, Caesar R. Lipomucopolysaccharidose: eine neue Speicherkrankheit. *Z Kinderheilk* 1968; 103: 285-306.
4. Federico A, Battistini S, Ciacci G, et al. Cherry-red spot myoclonus syndrome (type I sialidosis). *Dev Neurosci* 1991; 13(4-5): 320-6.
5. Thomas GH, Beaudet AL. Disorders of glycoprotein degradation and structure: α -mannosidosis, β -mannosidosis, fucosidosis, sialidosis, aspartylglucosaminuria and carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th ed. New York: McGraw Hill, 1995: 2529-61.
6. Ovalı F, Samancı N, Güray A, et al. Congenital sialidosis. *Turk J Pediatr* 1998; 40:447-51.
7. Beck M, Bender SW, Reiter HL, et al. Neuraminidase deficiency presenting as non-immune hydrops fetalis. *Eur J Pediatr* 1984; 143(2): 135-9.
8. Timo R, de Haan, Dick Oepkes, Matthias FC, Beersma, Frans J, Walther. Aetiology, diagnosis and treatment of hydrops foetalis. *Curr Pediatr Rev* 2005; 1: 63-72.
9. Traving C, Schauer R. Structure, function and metabolism of sialic acids. *Cell Mol Life Sci* 1998; 54: 1330-49.
10. Loren DJ, Campos Y, d'Azzo A, et al. Sialidosis presenting as severe nonimmune fetal hydrops is associated with two novel mutations in lysosomal alpha-neuraminidase. *J Perinatol* 2005; 25(7): 491-4.
11. Strehle EM. Sialic acid storage disease and related disorders. *Genet Test* 2003; 7: 113-21.
12. D'Azzo A, Andria G, Strisciuglio P, Galjaard H. Galactosialidosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D (eds). *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 3811-26.
13. Gahl WA, Renlund MT. Lysosomal transport disorders: cystinosis and sialic acid storage disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WF, (eds). *The metabolic basis of inherited disease*. 6th ed. New York: McGraw Hill, 1989: 2619.
14. Ramsay SL, Maire I, Bindloss C, et al. Determination of oligosaccharides and glycolipids in amniotic fluid by electrospray ionisation tandem mass spectrometry: in utero indicators of lysosomal storage diseases. *Mol Genet Metab* 2004; 83(3): 231-8.