

## Antenatal tanıli hidrops fetalisli yenidoğan

### A newborn with hydrops fetalis diagnosed antenatally

Esin Yıldız Aldemir, Emel Altuncu, Muhammed Karabulut, Sultan Kavuncuoğlu, Fahrettin Uysal, Hilal Serap Arslan\*

*İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul*  
\**İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

#### Olgu

İmmün nedenli olmayan hidrops fetalis tanısıyla antenatal perinatoloji polikliniğinden takipli kız hasta 38. haftada 3500 gr ağırlığında normal vajinal doğumla 7/9 APGAR ile doğdu. Boyu 49 cm, baş çevresi 35 cm idi. Anne ve bebek kan grubu A (-) olan hastanın annenin viral seroloji taramasında özellik yoktu. Antenatal karyotip analizi normaldi. Anne ile babanın birinci dereceden kuzen olduğu, ilk bebeğin sağlıklı doğduğu, ancak 1,5 aylık iken hepatomegali, anemi, trombositopeni nedeniyle bir üniversite hastanesinde takip ve tedavi altına alındığı ve iki aylıkken karaciğer yetersizliği, hemolitik anemi, sepsis tanılarıyla kaybedildiği, bunu izleyen iki gebeliğin düşükle, 4. gebeliğin ise ölü doğumla sonuçlandığı öğrenildi. Ölü doğan bebek zamanında doğmuş olup immün olmayan hidrops ön tanısı almıştı.

Hastanın yapılan ilk fizik muayenesinde yenidoğan refleksleri azalmıştı ve hipotonikti. Solunumu takipneik ve dispneik olup kalpte 1/6 sistolik üfürümü mevcuttu. Gingival hipertrofi, karın gerginliği, belirgin karaciğer-dalak büyüklüğü olan bebeğin tüm vücudunda yaygın ödem ve belirgin eklem sertliği vardı (Resim 1-3).

İlk yapılan laboratuvar incelemelerinde Hct: %40, lökosit: 81 050/mm<sup>3</sup>, trombosit: 100 000/mm<sup>3</sup> idi. Periferik kan

yaymasında normolökoeritroblast dışında özellik saptanmadı. İlk kan sayımında 80 000/mm<sup>3</sup> olan lökosit sayısı doğum sonrası dördüncü günde 15 000/mm<sup>3</sup>'e kadar geriledi. Biyokimyasal değişkenlerden serum glukoz: 90 mg/dL, AST: 103 mg/dL, ALT: 27 mg/dL, üre: 15 mg/dL, kreatinin: 0,53 mg/dL, total protein: 4,3 mg/dL, albumin: 2,8 mg/dL, t.bil: 2,48 mg/dL, D.bil: 0,74 mg/dL, indirekt bilirubin: 1,74 mg/dL idi. Hastanın direkt Coombs incelemesi ve CRP'si negatif olarak bulundu. T-Kolesterol 213 mg/dL, trigliserid 324 mg/dL, fibrinojen 312 mg/dL, ferritin 737,9 ng/ml olarak ölçüldü. Karın ultrasonografi (USG) incelemesinde homojen belirgin karaciğer büyüklüğü ve az miktarda perihepatik asit saptandı. Kranial USG ve ekokardiyografik incelemede patoloji saptanmadı. TORCH-S ve parvovirus viral serolojileri, idrar ve kanda metabolik hastalık tarama testleri, amonyak ve laktat düzeyleri normaldi. Kan, idrar ve beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürlerinde üreme olmadı. Kemik iliği aspirasyonu normaldi. Sitopatolojik inceleme için BOS örneği alındı. Klinik izlemde gelişen anemi ve trombositopeni nedeni ile gerekli destek tedavisi verilmesine rağmen hastanın trombositopenisi düzelmedi. Takiplerinde organomegalisi ve yaygın ödemi artarak devam eden hasta doğum sonrası 29. günde sepsis ve solunum yetersizliği tablosuyla kaybedildi.



Resim 1. Kaba görünüm



Resim 2. Yaygın ödem



Resim 3. Belirgin organomegali

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Esin Yıldız Aldemir, Barış Mah. Gazi Sk. No: 3/54 Adakent-Beylikdüzü, İstanbul, Türkiye  
Gsm: 0532 485 95 56 E-posta: esinyildizal@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 09.01.2009 **Kabul Tarihi/Accepted:** 12.02.2009

*Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing. All rights reserved.*

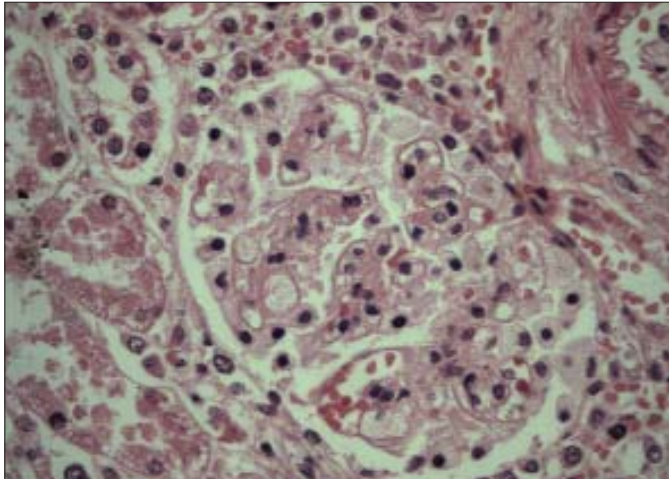
## Tanı-Tartışma

### İkincil hemofagositozun eşlik ettiği mukolipidoz

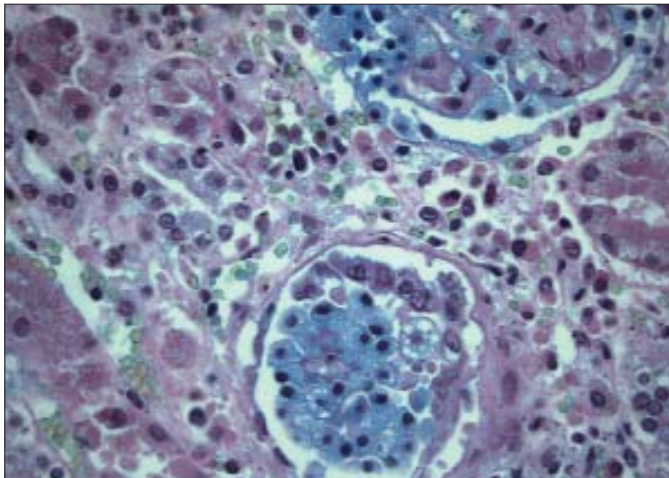
Sitopatolojik inceleme için alınan BOS örneğinde vaküollü, hemofagositoz yapmış makrofajlar gözlemlendi.

Otopsi sonucunda böbrek, karaciğer ve beyin dokusundaki hücreler ile bu dokularda yaygın köpüksü ve vaküollü görünümüne makrofaj ve histiyositlerde koloidal demir pozitif depo madde birikimi gösterildi (Resim 4-6). Bu bulgular lizozomal depo hastalıklarından mukolipidoz ile uyumlu bulundu.

Yenidoğan döneminde immün olmayan hidrops fetalis (NİHF) 1/600-14000 sıklıkta görülür ve en sık nedenleri, idrar yolu, sindirim sistemi ve kalp anomalileridir (1-4). Hastaların %15'inde ise neden ortaya konulamaz ve ölüm oranı yüksektir (2,5). Nadir nedenler arasında doğumsal metabolik hastalıklar bulunur, lizozomal depo hastalıkları (LDH) bunlardan biridir (2). Lizozomal depo hastalıkları fetal dönemde başlayabilir. Bu olgular in utero ölümle sonuçlanabileceği gibi yenidoğan döneminde immün olmayan hidrops fetalis ile de doğabilir. Bulguları daha geç başlayan olgularda, belirtiler geç çocukluk dönemlerinde özellikle altıncı aydan sonra ortaya çıkar.



Resim 4. Böbrek glomerüllerinde köpüksü sitoplazmalı makrofajlar

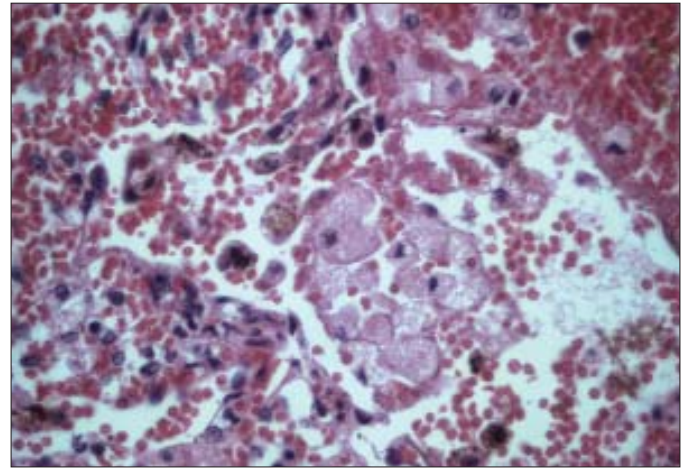


Resim 5. Böbrekte glomerüllerde koloidal Fe ile pozitiflik gösteren köpüksü sitoplazmalı makrofajlar

Lizozomal depo hastalıklarında yenidoğan döneminde en sık görülen klinik bulgular, asit/plevral sıvı, hidrops fetalis, kaba yüz görünümü, karaciğer-dalac büyüklüğü, iskelet anomalileri, kardiyomyopati, hipo/hipertoni, konvülsiyon ve göz anomalileridir (6).

Hemafagositik lenfositosis (HLH), histiositlerin çoklu organ yetersizliğine neden olacak şekilde anormal çoğalarak organları etkilemesidir. Birincil (familiyal) veya ikincil (reaktif) olarak tüm çocukluk dönemlerinde görülebilir. Birincil HLH, genellikle ilk yaşta bulgu verir. İkincil HLH daha çok viral hastalıkların, bakteriyel enfeksiyonların ve malignitelerin seyri sırasında gelişir (7,8). İmmün olmayan hidrops fetalisli olgularda genetik veya immünolojik nedenlerle hemofagositoz birlikteliği bildirilmiştir (9). Ancak, lizozomal depo hastalığına bağlı immün olmayan hidrops fetalisin hemofagositoz ile seyrettiği olguya literatürde rastlanmamıştır. Araştırdığımız kadarıyla olgumuz bu tanıları alan literatürdeki ilk olgudur.

Lizozomal depo hastalıkları nadir olup, canlı doğumlar içinde sıklığı 14/100 000 olarak bildirilmiştir (11). Lizozomal enzimlerdeki eksiklik sonucu normalde lizozomlarda yıkılan maddeler beyin, karaciğer, dalak, kemik iliği gibi organlarda ilerleyici olarak birikir. Bunların sonucu olarak hematopoezde azalma, hipoalbuminemi, organomegali, miyokard hasarı, asit ve portal hipertansiyon gelişebilir (4,10). Yenidoğan



Resim 6. Akciğer alveol ve septumlarında köpüksü stoplazmalı makrofajlar

Tablo 1. 1991 Hemafagositik lenfositosis tanı ölçütleri (13)
<b>Başlangıç tanı ölçütleri ( HLH'li tüm hastalar değerlendirildiğinde)</b>
<b>Klinik ölçütler</b>
1. Ateş
2. Dalak büyüklüğü
<b>Laboratuvar ölçütleri</b>
3. Sitopeni (üç seriden ikisinin düşük olması yeterli) hemoglobin (<9 gr/dl), trombosit (<100x10 <sup>9</sup> /L), nötrofiller (<1,0x10 <sup>9</sup> /L) (<4 hafta süt çocuklarında: hemoglobin<10 gr/dl)
4. Hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi (trigliseritler≥3,0 mmol/L, fibrinojen≤1,5 gr/L)
<b>Histopatolojik ölçütler</b>
5. Kemik iliği veya dalak veya lenf nodlarında hemofagositoz Malinite bulguları yok

**Tablo 2. 2004 Hemafagositik lenfositosis tanı ölçütleri (14)**

<b>A) Başlangıç tanı ölçütleri (HLH'li tüm hastalar değerlendirildiğinde)</b>	
<b>Klinik ölçütler</b>	
1. Ateş	
2. Dalak büyüklüğü	
<b>Laboratuvar ölçütleri</b>	
3. Sitopeni hemoglobin (<9 gr/dl), trombosit (<100x10 <sup>9</sup> /L), nötrofiller (<1,0x10 <sup>9</sup> /L) (<4 hafta süt çocuklarında: hemoglobin<10 gr/dl)	
4. Hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi (trigliseritler≥3,0 mmol/L, fibrinojen≤1,5 gr/L)	
<b>Histopatolojik ölçütler</b>	
5. Kemik iliği veya dalak veya lenf nodlarında hemofagositoz Malinite bulguları yok	
<b>B) Yeni tanı ölçütleri</b>	
6. Doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesi düşük ya da yok (laboratuvar kaynak değerlerine göre)	
7. Ferritin ≥500 µgr/L	
8. Soluble CD25 (i.e. soluble IL-2 reseptör) ≥2400 U/ml	

döneminde immün olmayan hidrops fetalis olarak ortaya çıkabilir. İmmün olmayan hidrops fetalis olguları içinde ise LDH sıklığı farklı çalışmalarda %1-15 olarak bildirilmiştir (10,11). Kooper ve ark.'larının (3) 75 immün olmayan hidrops fetalisli gebeyi doğum öncesi dönemde inceledikleri çalışmada dört hastaya kesin, iki hastaya olası LDH tanısı konulmuş ve sıklığı %5,3-8 olarak bildirilmiştir.

İmmün olmayan hidrops fetalisli hastaların ayırıcı tanısında idrar yolu, sindirim sistemi ve kalp hastalıkları sıklıkla bildirilmektedir (1-4). Hemafagositik lenfositosis ile birlikte olan immün olmayan hidrops fetalise literatürde iki olgu ile rastlanmıştır (9,12). Hemafagositik sendrom; histiositlerin çoklu organ yetersizliğine neden olacak şekilde anormal çoğalarak organları etkilemesidir. Ateş, karaciğer-dalac büyüklüğü ve sitopeni HLH'nin tipik bulgularıdır. Diğer sık görülen bulgular ise hipertrigliseridemi, koagülopati, hipofibrinojenemi ve hiperferritinemidir. Hastalar, ilerleyici sitopeninin bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara yol açması, kanama ve beyin disfonksiyonu nedeniyle kaybedilirler. Erken dönemlerde genellikle tanınmaz. Hemafagositik lenfositosisin tanı ölçütleri 1991 yılında HLH grubu tarafından sunulmuştur (Tablo 1) (13). Kesin tanı için sekiz ölçütten en az beşini taşıması gerekmektedir. Bazı hastaların bir veya daha fazla ölçütü zaman içinde geliştirmesi ve moleküler tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ile HLH grubu 2004 yılında tanı ölçütlerini yeniden gözden geçirmiştir (Tablo 2) (14). Eklenen üç ölçütle beraber tanı HLH ile uyumlu moleküler tanının olması veya bu sekiz ölçütten beşini taşıması olarak bildirilmiştir. Artmış transaminazlar, bilirübin, LDH>1000 IU/L ve BOS'da pleositoz ve/veya artmış protein tanıyı destekleyen bulgulardır (15). Beyin omurilik sıvısında hemafagositozu destekleyen bulguların tanısallığı yoktur.

Olgumuzun ailesinde ölüm doğum, düşükler ve bir kardeşin karaciğer büyüklüğü, anemi, trombositopeni nedeniyle 1,5 aylıkken kaybedilme öyküsü vardı. İmmün olmayan hidrops fetalis ile doğan olgumuzda karaciğer-dalac büyüklüğü, sitopeni, trigliserit ve ferritin yüksekliği ile BOS'ta hemofagositoz yapmış hücrelerin görülmesi ilk olarak ailevi hemofagositik lenfositosis tanısını düşündürdü; ancak hemafagositik lenfositosisin ölçütlerini tamamlamayan hastamıza moleküler tanımlama yapılamadı. Ayırıcı tanıda

düşünülmeye gereken lizozomal depo hastalıklarının klinik bulgularından kaba yüz görünümü, hipoalbuminemi, karaciğer-dalac büyüklüğü olgumuzda mevcuttu, kesin tanı için lökosit ve fibroblast kültürü yapmak gerekli idi (6,7), ancak olgu kaybedildiği için otopsi yapıldı. Otopside böbrek, karaciğer ve beyin dokusundaki hücreler ile bu dokuları infiltre eden köpüksü ve vakuollü görünümlü makrofaq ve histiositlerde kolloidal demir pozitif depo madde birikiminin gösterilmesi LDH'lar içinde bir grup hastalık olan mukopolidoz tanısını destekliyordu. Benzer olarak Lemyre ve ark.'larının (16) bildirdiği İnfantil Sialidosisi üç olgunun otopsi bulgularında da kolloidal demir pozitif depo madde birikimi gösterilmiştir.

Mukopolidozlar kendi arasında 'Sialidoz', 'I cell disease', 'Mannosidoz', 'Fukosidoz', 'Salla disease' gibi gruplara ayrılır (17). Bu hastalıkların ayırıcı tanısını koyabilmek için hücre kültürlerinde enzim defektlerinin gösterilmesi gerekir (7). Hastanın bu dönemde kaybedilmiş olması mukopolidozların hangi tipi olduğunu belirlememizi engellemiştir.

Sonuç olarak biz bu sunumda mukopolidozun hidrops fetalisin nedeni olabileceğini ve mukopolidozu ikincil hemofagositoz gelişebileceğini vurgulamak istedik.

## Kaynaklar

1. Walkinshaw S. Non-immune hydrops fetalis (chapter 17). In: Twining P, McHugo JM, Pilling DW, (eds). Textbook of fetal abnormalities. London: Churchill Livingstone, 2000: 422-7.
2. Cassidy G. Hydrops fetalis. E-medicine 2004 (www.emedicine.com).
3. Kooper AJA, Janssens PMW, Groot ANJA, et al. Lysosomal storage diseases in non-immune hydrops fetalis pregnancies. Clin Chim Acta 2006; 371: 176-82.
4. Norton ME. Non-immune hydrops fetalis. Semin Perinatol 1994; 18: 321-32.
5. Jones DC. Non-immune hydrops: diagnosis and obstetrical management. Semin Perinatol 1995; 19: 447-61.
6. Enns GM, Steiner RD. (Çev. Akça T). Lizozomal depo hastalıkları. In: Osborn LM, DeWitt TG, First LR, Zenel JA, (eds). Pediatri. (Çev. ed. Yurdakök M). İstanbul: Güneş Kitapevi, 2007: 1007-12.
7. Nair PCM, Wali Y, Zechariah M, Al-Lamki Z. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) presenting on 3rd day of life. Indian J Pediatr, 2001; 68: 995-7.
8. Step SE, Lagelouse RD, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Science 1999; 286: 1957-9.
9. Malloy CA, Polinski C, Alkan S, Manera R, Challapalli M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis presenting with nonimmune hydrops fetalis. J Perinatol 2004; 24: 458-60.
10. Machin GA. Hydrops revisited: literature review of 1414 cases published in the 1980s. Am J Med Genet 1989; 34: 366-90.
11. Groener JE, de Graff FL, Poorthuis BJ, Kanhai HH. Prenatal diagnosis of lysosomal storage diseases in non-immune hydrops fetalis. J Inher Metab Dis 1999; 19: 930-3.
12. Levendoglu-Tugal O, Ozkaynak MF, LaGamma E, Sherbany A, Sandoval C, Jayabose S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis presenting with thrombocytopenia in the newborn. J Pediatr Hematol Oncol 2002; 24: 405-9.
13. Henter JL, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL study group of the Histiocyte Society. Semin Oncol 1991; 18: 29-33.
14. Hemophagocytic lymphohistiocytosis study group. Histiocyte Society. Treatment protocol of the Second International HLH Study 2004 (HLH-2004).
15. Hui WH, Ng DKK, Kwok KL, Lam YY. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in an infant: Important aspects in management. HK J Paediatr 2007; 12: 205-11.
16. Lemyre E, Russo P, Melançon SB, et al. Clinical spectrum of infantile free sialic acid storage disease. Am J Med Genet 1999; 82: 385-91.
17. Lowden JA. Approaches to the diagnosis and management of infants and children with lysosomal storage disease. In: Kaback MM (ed). Genetic issues in pediatrics and perinatology. Chicago: Medical Year Book Publishers, 1981: 267-305.