

İkizlerin birinde Harlequin tipi fetüs: Nadir bir olgu sunumu

Rabia Merve Palaloğlu¹ , Halil İbrahim Erbiyik² , Aytakin Mahammadaliyeva¹ ,
Batuhan Palaloğlu³ , Rojda Bayar⁴ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

²Üsküdar Üniversitesi Ameliyathane Hizmetleri, İstanbul

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul

⁴Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Aydın

Özet

Amaç: İktiyozis, cildin kalıtsal keratinizasyonu ile karakterize olan heterojen bir bozukluk grubudur. En az 20 farklı iktiyozis türü bulunmaktadır. Bunlar arasında, Harlequin tipi iktiyozis nadir fakat sıklıkla ölümcül olan özel bir konjenital iktiyozis formudur. Harlequin tipi iktiyozis olgumuzu sunmaktaki ana amaçlarımız, antenatal tanı konulabilirliği vurgulamak, hastalıkla ilişkili komplikasyonlardan kaçınmak, bu komplikasyonlarla mücadele etmek amacıyla zamanında ve uygun tedaviyi başlatma ihtiyacını ortaya koymak ve iktiyozisin ikiz gebeliklerde nadir olduğunu belirtmektir.

Olgu: Çalışmamızda, Türkiye’de yaşayan Suriyeli bir mülteci kadının dizigotik gebeliğinden doğan bir iktiyozis olgusunu sunduk. Neonatal yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirilen tüm tıbbi müdahalelere rağmen, Harlequin tipi iktiyozis tanısı alan bebek ikinci postpartum günde kaybedildi.

Sonuç: İkizlerde az sayıda iktiyozis olgusu bildirilmiştir. Bu tür kalıtsal, nadir ve ölümcül hastaların erken tanısında prenatal tarama ve genetik danışmanlıktan faydalanmak çok önemlidir.

Anahtar sözcükler: ABCA12 geni, otozomal resesif, konjenital iktiyozis, eklebiyum, ektropion, Harlequin tipi iktiyozis, keratinizasyon bozuklukları, ikiz gebelik.

Abstract: Harlequin fetus in a twin sibling: a rare case report

Objective: Ichthyosis is a heterogeneous group of disorders characterized by hereditary keratinization of the skin. There are at least 20 different types of ichthyosis. Among these, Harlequin-type ichthyosis is a rare, but often fatal, special form of congenital ichthyosis. Our main goals in presenting this Harlequin-type ichthyosis case are to emphasize the antenatal diagnosability, avoid complications associated with the disease, indicate the need to initiate timely and appropriate treatment to combat these complications, and emphasize that ichthyosis is rare in twin pregnancies.

Case: We presented an ichthyosis case born from a dizygotic pregnancy of a Syrian woman living as a refugee in Turkey. Despite all the medical procedures performed in the neonatal intensive care unit, the baby who was diagnosed with Harlequin type ichthyosis died on the second postpartum day.

Conclusion: Few cases of ichthyosis in twins have been reported. It is very important to benefit from prenatal screening and genetic counseling in the early diagnosis of such inherited, rare and fatal diseases.

Keywords: ABCA12 gene, autosomal recessive, congenital ichthyosis, eklebiyum, ectropion, Harlequin-type ichthyosis, keratinization disorders, twin pregnancy.

Giriş

Harlequin tipi iktiyozis (Hİ), konjenital iktiyozisin ciddi ve ölümcül bir formudur. İkinci kromozomda deskuamasyon sürecini kontrol eden, lipit naklinde defekte yol açan ve adenosin trifosfat (ATP) bağlayıcı ka-

seti A12 (ABCA12) geninde mutasyon ile sonuçlanan otozomal resesif genetik bir bozukluktur.^[1] Genel insidansı 1/300.000’dir.^[2] Yaygın fissür ve çeşitli derecelerde kütanöz malformasyon ile karakterize olan konjenital iktiyozisin en şiddetli formudur. Vücut yüzeyi yo-

Yazışma adresi: Dr. Rabia Merve Palaloğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul. **e-posta:** drmerbiyik@gmail.com / **Geliş tarihi:** 21 Haziran 2021; **Kabul tarihi:** 7 Ağustos 2021

Bu yazının atf künyesi: Palaloğlu RM, Erbiyik Hİ, Mahammadaliyeva A, Palaloğlu B, Bayar R. Harlequin fetus in a twin sibling: a rare case report. Perinatal Journal 2021;29(3):266-269. doi:10.2399/prn.21.0293012

Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210293012

ORCID ID: R. M. Palaloğlu 0000-0003-2717-7925; H. İ. Erbiyik 0000-0001-5526-2663; A. Mahammadaliyeva 0000-0002-8801-5607;

B. Palaloğlu 0000-0002-0106-5450; R. Bayar 0000-0001-8251-5558

ğün keratinize deri ile kaplı olduğundan, derinin koruyucu özelliği zarar görür ve enfeksiyon eğilimi artar. Solunum kısıtlaması hipoventilasyona ve respiratuvar yetmezliğe yol açar. Ektropion, eklabium, kulakların düzleşmesi, parmaklarda deformasyon ve oto amputasyon, hipotermi veya hipertermi, elektrolit dengesizliği, şiddetli cilt ve akciğer enfeksiyonları yaşamın ilk günlerindeki ölüm sebepleri arasındadır.^[1,3] Sağkalım oranı, hastalık şiddeti ile ters orantılıdır.^[4] Günümüzde, bu tür bebeklerin yaşam beklentisi ve kalitesi, özellikle retinoid tedavilerle neonatal yoğun bakım ünitelerinde uzatılmaktadır.^[5] Bu olgu sunumundaki ana amaçlarımız, antenatal tanı konulabilirliği vurgulamak, hastalıkla ilişkili komplikasyonlardan kaçınmak, bu komplikasyonlarla mücadele etmek amacıyla zamanında ve uygun tedaviyi başlatma ihtiyacını ortaya koymak ve iktiyozisin ikiz gebeliklerde nadir olduğunu belirtmektir. Bu olgu sunumunda kullanılmak üzere anne ve bebeğe ait tüm sonuçlar için hastanın yazılı onamı alınmıştır.

Olgu Sunumu

Gravida ve para değerleri sırasıyla 5 ve 3 olan, hamileliğin 33. haftasında olan ikiz gebelikli 27 yaşındaki hasta 28 Mayıs 2020 tarihinde saat 10:10'da Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Kadın Doğum Ünitesine "ağrı" şikayeti ile başvurdu. Hastanın antenatal takibinin ve hiçbir ultrasonografi muayenesinin yapılmadığı öğrenildi. Daha önceki doğumları normal vajinal yol ile yapılmıştı. Vajinal muayenesinde serviks genişlemesi 7–8 cm, silinme %60 olarak bulundu, kese ise sağlamdı. Ultrason taramasında 1. fetüsün kafanın önde olduğu, 2. fetüsün ise anüsün önde olduğu pozisyonda buldukları tespit edildi. Doğumhaneye alınan hastada kontraksiyonlarla simültane kasılmalar başladı. Yedi dakika içerisinde saat 10:20'de spontan vajinal doğum gerçekleştirildi. İlk bebek baş prezentasyonu ile doğdu. Prematüre bebek görünüm, nabız, refleksler, kas tonusu ve solunum için 4–5 puanlık Apgar skoruna sahipti; cinsiyeti dişi, ağırlığı ise 1430 gramdı. Doğumda hemen ağlamadı ve spontane solunum gerçekleşmedi. Fiziksel muayenede, bebeğin yüzünde, kulaklarında ve boynunda yapışık verniks ve tüm vücudu kaplayan yaygın kolodyon benzeri büyük bir deri kalınlaşması tespit edildi. Bu kalınlaşma, derin fissürlere ve cilt peelingine ayrılmıştı (**Şekil 1**). Yüzde palyaço gülümsemesini andıran tipik bir görünüm (**Şekil 2**), nazal kartilajda erozyon, nazal hipoplazi ve açık ağız bulguları mevcuttu. Hiperkeratoz paterni, hipoplastik kulak, el ve ayak parmaklarında kontraktür ve deformasyon

bulguları ve ürogenital bölgede basit görünüm izlendi. Bu bulgular ile hastaya Harlequin tipi iktiyozis tanısı konuldu ve doğum odasında entübe edildi. İkinci bebek, baş prezentasyonu ile ve 4–6 APGAR skoruyla saat 10:23'te doğdu; cinsiyeti erkek, ağırlığı ise 1620 gramdı. İkinci bebekte (birinci bebekte gözlemlenen) herhangi bir konjenital anomali bulunmadı. Her iki bebek de neonatal yoğun bakım ünitesine yatırıldı.

Yoğun bakım ünitesinde yatış süresince Hİ'li bebeğe dehidrasyonu önlemek için intravenöz sıvı başlandı ve bebek parenteral beslenme ile beslendi. Enfeksiyonu önlemek amacıyla bebek steril örtülerle sarıldı. Cilde nemlendirici ve antibiyotik merhemler uygulandı ve debridman uygulandı.

Ancak, tedaviye rağmen genel durumu kötüleşen birinci bebek, doğduktan 2 gün sonra sepsis ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Annenin doğum sonrası muayenesinde genel durumu iyiydi, hayati bulguları stabildi ve uterusu kontrakteydi. Ayrıca, kontrol amaçlı ultrasonografi muayenesinde endometriyal kavite normal izlendi. Vajinal muayenesinde epizyotomi veya açılma gözlemlenmedi. Loşia rubra görünümü doğaldı. Annenin takibi serviste sürdürüldü ve bakım süreci devam etti. Doğumdan 24 saat sonra doktorlar ve ebeler tarafından postpartum taburcu eğitimi verildi. Jinekolojik acil durumlar açıklandı ve anne taburcu edildi. Çalışmanın yapısı gereği çalışmanın kaydı / etik kurulu onayı gerekli değildi.

Tartışma

Konjenital iktiyozis veya *keratosis diffusa fetalis* olarak da bilinen Harlequin tipi iktiyozis, ABCA12 genindeki bir mutasyon sonucu gelişen ve lipid naklinde defekte neden olarak cildin keratin katmanında kalınlaşmaya yol açan (hiperkeratozis A), oldukça nadir bir genetik bozukluktur.^[1] İlk Harlequin olgusu 1750 yılında bildirildi ve 1983'te antenatal olarak tanı almaya başladı.^[6,7] Dünya çapında yaklaşık 200 olgu bildirilmiştir.^[8] Ebeveynler arasında akrabalık rolüne işaret eden otozomal resesif kalıtım paterni, bu bozukluğa katkıda bulunan bir faktördür. Perinatal tanı, hastalığın erken tanısı için önemlidir. Harlequin iktiyozisinin prenatal tanısında kullanılan sonografik bulgular arasında göz kapaklarında şiddetli deformite ve konjunktivada protürzyon, ekstremitelerde yoğun ödem, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), polihidramniyoz, ciltte çatlak ve yarıklar, kısa parmaklar, düz burun, sürekli açık ağız ve gelişmemiş düz dış kulaklar yer almaktadır. Ancak ol-



Şekil 1. Fiziksel muayenede, bebeğin yüzünde, kulaklarında ve boy-nunda yapışık verniks ve tüm vücudu kaplayan yaygın kodoyon benzeri büyük bir deri kalınlaşması tespit edildi. Bu kalınlaşma, derin fissürlere ve cilt peelingine ayrılmıştı.



Şekil 2. Yüzde palyaço gülümsemesini andıran tipik bir görünüm, nazal kartilajda erozyon, nazal hipoplazi ve açık ağız bulguları mevcuttu.

gumuzda sonografik görüntüleme elde edilemedi, çünkü antenatal takibi yapılmamıştı.^[7] Muayenelerde şüpheli olgular ve ayrıca daha önce etkilenmiş bebekleri olan kadınlar için koryonik villus örnekleme veya amniyosentez (fetal DNA) önerilmektedir. Prenatal tanı için cilt biyopsisi şu an için önerilmemektedir.^[9] Bunlara ek olarak, aile geçmişine yönelik detayları, ebeveynler arasındaki akrabalık durumunu, geçmiş gebelikler hakkındaki bilgileri ve diğer çocuklarda kalıtsal dermatolojik bozukluklar olup olmadığını sormak da önemlidir. Olgumuzu perinatal dönemdeki tanı yönünden değerlendiremedik, çünkü hastamız takibi ve herhangi bir antenatal taraması yapılmamış Suriyeli bir gebeydi. Tanı, doğumundan sonra bebeğin genel fiziksel özelliklerine göre konuldu. Hİ'li bebekler genellikle prematüre olarak doğar. Bu, prematürite komplikasyonlarının da gelişebileceği anlamına gelmektedir. Hİ'li hastalar, multidisipliner bir yaklaşımla tamamen donanımlı yoğun bakım ünitelerinde takip edilmelidir. Sıvı kaybını önlemek için cildin sıklıkla nemlendirilmesi, nem ayarlamaları yapılabilen inkübatörlerin kullanılması, hijyen standartlarına uyum, uygun sıvı tedavisi, ısı dengesinin

korunması ve enfeksiyondan korunma, tedavide dikkate alınması gereken ana faktörlerdir. Yapısı nedeniyle cildin yumuşatılması gerekmektedir. Bu hastalığa sahip olgularda gerçekleşen yüksek su kaybı sebebiyle, kuruluk cildin gerilmesine ve bir zırh gibi sertleşmesine neden olur. Mukozal yüzey ve iç organlar genellikle korunur.^[10] Bizim olgumuzda, hastalıktan etkilenen bebek prematüre olarak doğdu ve tipik Hİ semptomlarına sahipti. Hİ mortalite oranı %75'tir^[4] ve bu bebeklerin çoğu, ciddi sıvı kaybı, ısı dengesinde bozulma, enfeksiyon ve dehidrasyon gibi ikincil komplikasyonlar nedeniyle yaşamlarının ilk birkaç gününde kaybedilmektedir.^[11] Mevcut olguda, bebek benzer sebeplerle eks oldu. İkiz gebeliklerde gelişen iktiyozis olguları ile literatürde nadiren karşılaşılmaktadır ve bir bebek tamamen sağlıklı iken diğerinde iktiyozis olması da nadir görülmektedir. Olgumuza benzer sonucu olan çok az olgu bildirilmiştir.^[12] Ancak, bu bozukluğa sahip fetüslerin sağkalım oranlarının mutasyon türüne bağlı olduğu bilinmektedir. Karma heterozigot mutasyonlara sahip bebekler, homozigot mutasyonlara sahip bebeklerden daha fazla hayatta kalmaktadır.^[11,13] Postpartum tedaviler ve ba-

kım, hastalığın prognozunu iyileştirmektedir. Olgumuzda, ailenin iznini alamadığımızdan bebeğin patolojik muayenesini yapamadık. Destekleyici bakım bebeğin yaşam kalitesini artırmaktadır ve sağkalım oranı %50'nin üzerine çıkmaktadır. Hayati bulguları kontrol etmek gibi rutin bakıma ek olarak, Hİ'li bebekler ılık ve nemli bir inkübatör içinde tutulmalıdır ve hidrasyon seviyeleri korunmalıdır. Ebeveynler, genetik danışmanlık aracılığıyla akraba evliliklerinin olası hasarları yönünden bilgilendirilmelidir. Verilecek danışmanlık, erken prenatal değerlendirmeyi ve tanıyı da mümkün kılmaktadır. Ailelere terminasyon seçeneği sunulabilir. Sorunları azaltma ve bakım kalitesini koruma bakımından birincil bakım alanında çalışan hekimlerin ve ebeveynlerin ailelere gerekli evlilik öncesi danışmanlığı vermesi önemlidir.^[14,15] Olgumuzda, hastanın takip edilmemiş ve herhangi bir danışmanlık hizmetinden faydalanmamış olması, bu olgunun sonuçlarını desteklemektedir.

Sonuç

Prenatal tanı, genetik olarak aktarılan ölümcül hastalıklarda önemlidir. Prenatal dönemde Hİ tanısı, ultrason muayenesi ve ABCA12 gen mutasyonu taraması ile kolaydır. Bu nedenle terminasyon seçeneği olası olacaktır. Önlenemeyen ve kesin tedavisi olmayan bu ciddi hastalık için Hİ'li bebek öyküsü veren akraba evliliği yapmış aileler için genetik danışmanlık çok önemlidir.

Fon Desteği: Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

Etik Standartlara Uygunluk: Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kaldığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çakışması bulunmadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

1. Hovnanian A. Harlequin ichthyosis unmasked: a defect of lipid transport. *J Clin Invest* 2005;115:1708–10. [PubMed] [CrossRef]
2. Glick JB, Craiglow BG, Choate KA, Kato H, Fleming RE, Siegfried E, et al. Improved management of Harlequin

ichthyosis with advances in neonatal intensive care. *Pediatrics* 2017;139:e20161003. [PubMed] [CrossRef]

3. Kelsell DP, Norgett EE, Unsworth H, Teh MT, Cullup T, Mein CA, et al. Mutations in ABCA12 underlie the severe congenital skin disease Harlequin ichthyosis. *Am J Hum Genet* 2005;76:794–803. [PubMed] [CrossRef]
4. Rajpopat S, Moss C, Mellerio J, Vahlquist A, Gånemo A, Hellstrom-Pigg M, et al. Harlequin ichthyosis: a review of clinical and molecular findings in 45 cases. *Arch Dermatol* 2011;147:681–6. [PubMed] [CrossRef]
5. Chang LM, Reyes M. A case of harlequin ichthyosis treated with isotretinoin. *Dermatol Online J* 2014;20(2):doj_21540. [PubMed] [CrossRef]
6. Ukkali S, Patil V, Rajgoli EA, Kutty JM, Desai MZ. Harlequin ichthyosis: a case report. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences* 2015;4(91):15700–2. [CrossRef]
7. Bongain A, Benoit B, Ejnes L, Lambert JC, Gillet JY. Harlequin fetus: three-dimensional sonographic findings and new diagnostic approach. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:82–5. [PubMed] [CrossRef]
8. Baby C. Harlequin ichthyosis: a disease chronic rather than fatal. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2016;5:1957–66. [CrossRef]
9. Aggarwal S, Kar A, Bland P, Kelsell D, Dalal A. Novel ABCA12 mutations in harlequin ichthyosis: a journey from photo diagnosis to prenatal diagnosis. *Gene* 2015;556:254–6. [PubMed] [CrossRef]
10. Pandey R. Congenital ichthyosis: a case report. *Clin Res Trials* 2017;3:1–3. [CrossRef]
11. Akiyama M. The pathogenesis of severe congenital ichthyosis of the neonate. *J Dermatol Sci* 1999;21:96–104. [PubMed] [CrossRef]
12. Bari AU, Najmi S. Harlequin fetus in a twin pregnancy: an extremely rare presentation. *J Coll Physicians Surg Pak* 2020;30:652–4. [PubMed] [CrossRef]
13. Akiyama M, Sugiyama-Nakagiri Y, Sakai K, McMillan JR, Goto M, Arita K, et al. Mutations in lipid transporter ABCA12 in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer. *J Clin Invest* 2005;115:1777–84. [PubMed] [CrossRef]
14. Novick G. Women's experience of prenatal care: an integrative review. *J Midwifery Womens Health* 2009;54:226–37. [PubMed] [CrossRef]
15. Gonzalez-Guarda RM, McCabe BE, Mathurin E, DeBastiani SD, Peragallo Montano N. The influence of relationship power and partner communication on the syndemic factor among Hispanic Women. *Women's Health Issues* 2017;27:478–84. [PubMed] [CrossRef]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.

Yayıncı Notu: Yayıncı, bu makalede ortaya konan görüşlere katılmak zorunda değildir; olası ticari ürün, marka ya da kurum/kuruluşlarla ilgili ifadelerin içerikte bulunması yayıncının onayladığı ve güvence verdiği anlamına gelmez. Yayıncının bilimsel ve yasal sorumlulukları yazar(lar)ına aittir. Yayıncı, yayınlanan haritalar ve yazarların kurumsal bağlantıları ile ilgili yargı yetkisine ilişkin iddialar konusunda tarafsızdır.