

Nichtimmunologischer Hydrops fetalis mit seltener Ursache – ein Fallbericht

GGG in Berlin, 18. Februar 2015

C. Ostapowicz, V. Belzer, M. Untch, E. Harps, L. Schweigerer

Anamnese

23 j. Patientin, II. Gravida, 0 Para

Z.n. 1 x IR 2009, Z.n. LSK wegen Endometriose, Z.n. Adnexitis

22+2 SSW: Feindiagnostik in Schwerpunktpraxis der Pränataldiagnostik:

- V.a. Balkendysgenese, milde Ventrikulomegalie, Polyhydramnion
- keine invasive Diagnostik gewünscht

23+4 SSW: fetales MRT:

- moderate Dysgenese des Corpus callosum, milde Ventrikulomegalie
- keine weiteren Anomalien

Stat. Aufnahme, 27+6 SSW

vorzeitiger Blasensprung, Cervixinsuffizienz 10 mm

- neu aufgetretener ausgeprägter fetaler Aszites, Hautödem, milde Ventrikulomegalie
- Unauffällige Flow-Werte, unauffällige fetale Echokardiographie
- kein Hinweis für fetale Anämie



Stat. Aufnahme, 27+6 SSW

Thorax/Abdomen-Diskrepanz

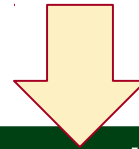


Hautödem



Hydrops fetalis

- **Definition:** fetale Wassereinlagerungen in mindestens 2 fetalen Kompartimenten (Aszites, Hydrothorax, Perikarderguss, Hautödem)
- **Einteilung:**



<i>Immunologischer Hydrops fetalis (IHF 20 %)</i>	Nichtimmunologischer Hydrops fetalis NIHF (80 %)
<i>infolge maternalen Blutgruppenantikörper und konsekutiver Alloimmunhämolyse und – Anämie</i>	Hydrops ohne Nachweis von Erythrozytenantikörpern

Diagnostik Hydrops fetalis

- **Maternal:**

Labordiagnostik einschließlich Blutgruppe, indirekter Coombs-Test, Blutausstrich, fetale HbF-Zellen, TORCH-Serologie

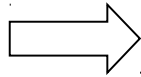
- **Fetal:**

Sonomorphologie, fetale Echokardiographie, arterieller/venöser Doppler, CTG

falls invasive Diagnostik (Chorionzottenbiopsie/Amniozentese) möglich:

- Karyotyp
- molekulargenetische und biochemische Untersuchungen für metabolische Erkrankungen
- Amnionzellmorphologie und Kultur zum Nachweis angeborener Stoffwechselstörungen
- Fetalblut mit Blutausstrich, Blutbild, direkter Coombs-Test, Leukozytendiff. etc.

Nichtimmunologischer Hydrops fetalis (NIHF)



Inzidenz NIHF 1:1500 bis 1:4000 Geburten

Kardiovaskulär (Arrhythmien, strukturell, Tumore)	30%
Extrakardiale Anomalien (Thorax, Urogenitaltrakt, GI-Trakt, skelettale Dysplasien)	20%
Chromosomenstörungen (45x, Trisomien 13, 18, 21, Triploidie)	20%
Infektionen (CMV, Toxoplasmose, Parvovirus, Röteln)	10%
Hämatologisch (Anämien, α -Thalassämie, etc.)	5-10%
Monochoriale Geminigravidität	5%
Metabolische/genetische Syndrome	2-6%

modifiziert nach Gimovsky et al, 2014

Verlauf 27+6 bis 32+1 SSW

- Lungenreifeinduktion mit Celestan 2 x 12 mg i.m.
- i.v. Bolustokolyse mit Partusisten über 48 h
- Antibiose mit Ampicillin 3 x 2 g i.v. für 12 Tage
- **Interdisziplinäre Fallbesprechung:**
 - Genese des Hydrops nach Abschluß der Diagnostik weiter unklar
 - Verzicht auf invasive Maßnahmen bei mangelndem Benefit
 - Prolongation der Schwangerschaft unter mindestens 2-tägigen Sono- und Dopplerkontrollen, CTG- und Laborkontrollen
 - Ziel 34/0 SSW

Verdachtsdiagnosen

1. Angeborene Stoffwechselerkrankungen, die NIHF verursachen oder damit assoziiert sind:

Lysosomale Speicherkrankheiten (lysosomal storage diseases)

Mukopolysaccharidosen, Oligosaccharidosen, Lipidspeicherkrankheiten

Transportdefekte

z.B. Glykogenspeicherkrankheit

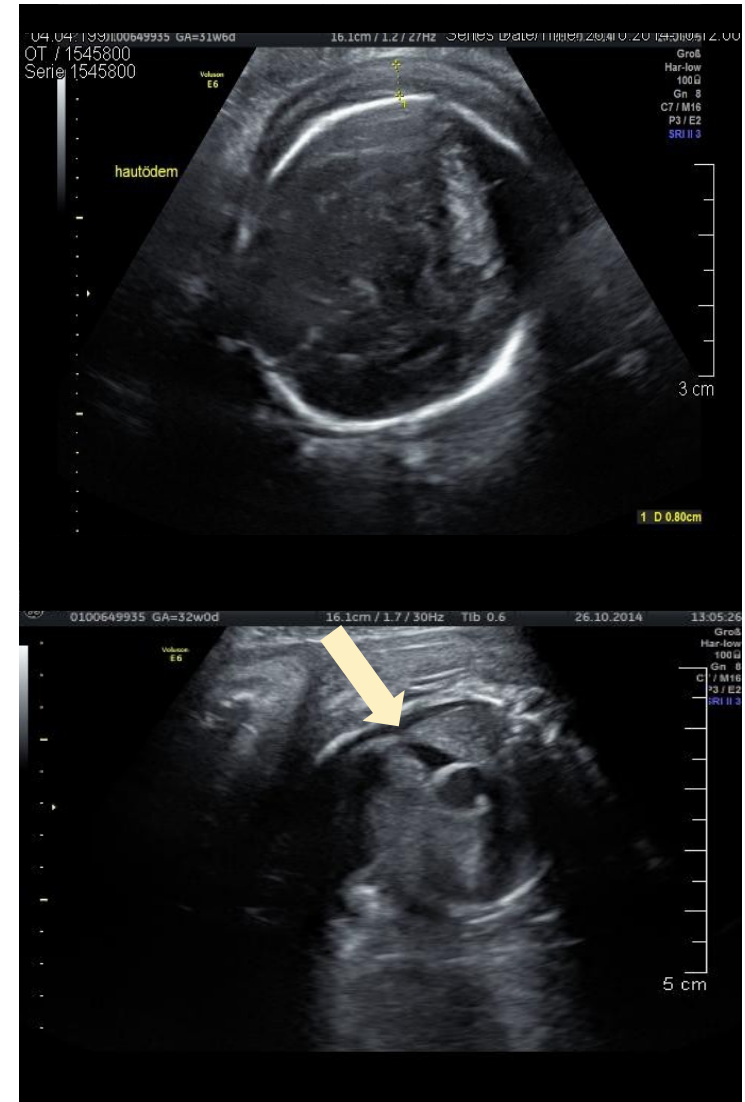
2. Syndrome und andere seltene Erkrankungen:

z.B. kongenitale myotone Dystrophie, Beckwith-Wiedemann-Syndrom

(3. Perforation im Magen-Darm-Trakt nicht sicher auszuschließen)

Entbindungsindikation in 32+1 SSW

- In 32+1 SSW neu:
Pleuraergüsse und
wehenbereiter Uterus
- planmäßige Entbindung per
Sectio in Spinalanästhesie in
32+2 SSW unter optimalem
neonatologischen Standby
- Problemlose Entwicklung des
weiblichen Frühgeborenen per
Sectio, Spätabnabelung, massiv
aufgetriebenes Abdomen



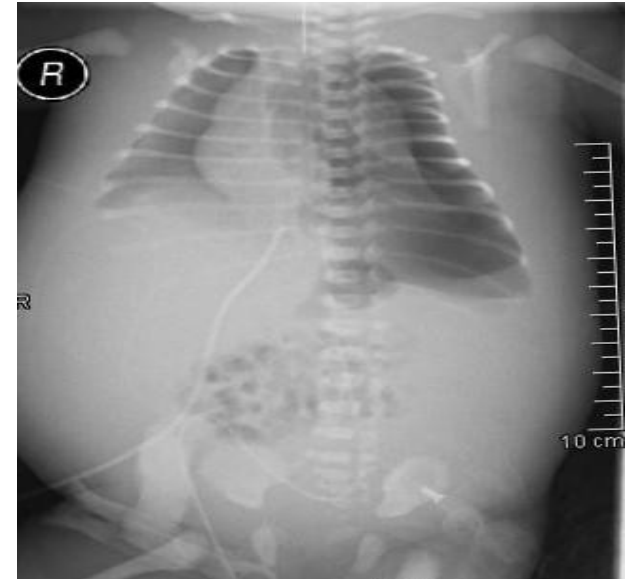
Erstversorgung

- p.n. zunächst kräftig geschrien, rasche respiratorische Insuffizienz, zyanotisches Hautkolorit, Apgar 7/7/7, NapH 7,12
- klinisch massive Gewebsödeme sichtbar
- Geburtsgewicht: 2830g (>99.Pz)
- Versorgung:
 1. primäre Intubation und Surfactantgabe,
 2. Zugang: NAK/NVK, Gabe von Volumenbolus und Fresh Frozen Plasma
 3. Aszitespunktion mit Abnahme von 150ml Aszites



Erstversorgung

- **Röntgen-Thorax am Ende der Erstversorgung:**
 - 1.korrekte Tubus- und Katheterlage
 - 2.massive Flüssigkeitseinlagerung
 - 3.linksseitiger Pneumothorax mit Mediastinalshift und kleiner rechtsseitiger Mantelpneumothorax
links Anlage Pleuradrainage
- **Postnatale Abdomensonographie:**
massiver Aszites, Leber, Milz, Gallenblase und Nieren unauffällig
- **Postnatale Schädelsonografie:**
Kein Hinweis auf intracranielle Fehlbildung, insbesondere Balken regelrecht angelegt. Ventrikel plump. Keine GMH



Mikrobiologie	Kein Keimnachweis in Blutkultur, Magenaspirat, Rachen-, Ohr- und Analabstrich
Infektionsserologie	negative Befunde für HSV1,2, HHV6, CMV, Treponema pallidum, Parvovirus B19, Röteln, Toxoplasmose, EBV, VZV, Hepatitis A, B und C
Immunologie	IgG, IgM und IgA normwertig
Neugeborenen-Stoffwechsel Screening	Zweimalig termingerecht abgenommen und unauffällig
Aszites Punktion	Kein Chylus, wenig Zellen
Urinstatus	unauffällig

Klinischer Verlauf

Gewebsödeme	unter diuretischer Therapie (Furosemid und Spironolacton) rückläufige Gewebsödeme, Aszites und Pleuraergüsse minimales Gewicht am 8.LT 1770g
Respirationstrakt	Extubation am 3. Lebenstag gegen CPAP Atemhilfe, ab 7. Lebenstag keine Atemhilfe mehr notwendig
HerzKreislaufsystem	stets kreislaufstabil, keine blutdruckunterstützenden Medikamente notwendig
Gastrointestinaltrakt	unauffälliger Nahrungsaufbau
Neurologie	seitengleiche Spontanmotorik, guter Tonus, Sono ZNS: leichte SV- Asymmetrie, sonst regelrecht Hörtest: bds. negativ

Diagnose

- wegweisender metabolischer Befund (Villa Metabolica/ Uniklinikum Mainz, Prof. Dr. J.B. Hennermann):

Leukozyten: β -Glucuronidase 0,00006 nmol/mg/min (Aktivität 0,0%)
 α -Iduronidase 0,27 nmol/mg/min (Aktivität 69,4%)

Serum: β -Glucuronidase 0,067 nmol/mg/min (Aktivität 6,4%)
 β -Glucuronidase 0,21 nmol/mg/min (Aktivität 20%)

Beurteilung: Defizienz der β -Glucuronidase

Diagnose: Mukopolysaccharidose Typ VII (M. Sly)

Lysosomale Speicherkrankheiten

- Lysosome: zerlegen komplexe Makromoleküle in einfache Bausteine, der Abbau erfolgt mittels Hydrolasen
- bei genetisch bedingtem Defekt eines lysosomalen Enzyms Anreicherung der Substanz

Funktionseinschränkung verschiedener Organsysteme

Mukopolysaccharidosen	Störung des Abbaus von Glykosaminoglykanen
Oligosaccharidosen	Störung des Abbaus von Glykoproteinen
Lipidspeicherkrankheiten	Störung des Abbaus von Glykolipiden

Mukopolysaccharidosen

Formen der Mukopolysaccharidosen

MPS I Morbus Hurler

MPS II Morbus Hunter

MPS III Morbus Sanfilippo (A-D)

MPS IV Morbus Morquio

MPS VI Morbus Maroteaux-Lamy

MPS VII Morbus Sly

MPS IX

- Prävalenz aller Mukopolysaccharidosen: 3-4 Fälle/100.000 Neugeborene
- Typ III häufigste Form
- autosomal rezessiv
- Morbus Hunter X-chromosomal
- der Abbau der Glykosaminoglykane benötigt 11 verschiedene Enzyme, deren Störung zu sieben verschiedenen MPS führen

Mucopolysaccharidose Typ VII (Morbus Sly)

- Wenige Fälle beschrieben, Erstbeschreibung 1973 durch William Sly (Biochemiker)
- Defekt des lysosomalen Enzyms β -Glukuronidase, Anreicherung von Heparan-, Dermatan- und Chondroitin Sulfat, diese sind auch vermehrt im Urin nachweisbar
- Gen liegt auf Chromosom 7q21.2-22
- Biochemische Nachweis aus Serum, Leukozyten und Hautfibroblasten (auch nachweisbar in Amniozyten und Chorionzyten)
- **Klinik:**
 - Große genetische und klinische Heterogenität
 - Postnatal verzögertes Wachstum
 - Faziale Auffälligkeiten: langes Philtrum, dünne Oberlippe, flacher Nasenrücken, Hypertelorismus, tiefsitzende Ohren
 - Hepatosplenomegalie
 - Klappenauffälligkeiten, Mitralinsuffizienz/-stenose
 - Hornhauttrübung
 - Muskuläre Hypotonie
 - Mentale Retardierung
 - Hydrocephalus
 - Kontrakturen

Therapie

- Verlegung in die Klinik für Neonatologie der Charité
- dort Absetzen der Diuretika, erneute Zunahme der Gewebsödeme
- symptomatische Therapie
- Mögliche Therapie:
Enzymersatztherapie, zur Zeit möglich bei MPS Typ I, II und VI
- Transplantation allogenes Knochenmark bei M. Hurler vor dem 2. LJ, bei bestehender Manifestation des ZNS unwirksam



Fazit

Hydrops fetalis durch Mukopolysaccharidose Typ VII ist sehr selten, 30 Fälle weltweit beschrieben (Venkat-Raman et al, 2006)

Antenatale Form endet meist im IUFT, die neonatale/infantile Form hat begrenzte Lebenserwartung

Planung Folge-Schwangerschaft:

Ausführliche genetische Tests und Beratung der Eltern im Intervall

Risiko in Folge-SS für ein erkranktes Kind liegt bei 25% bei autosomal-rezessivem Erbgang der MPS VII

pränatale Diagnostik durch molekulare Diagnostik oder durch eine Bestimmung der Enzymaktivität in Trophoblast- oder Amnionzellen anbieten

Quellenverzeichnis

- Cheng et al 2003 Mucopolysaccharidoses VII as a cause of recurrent non-immune hydrops fetalis. *J Perinat Med.* 2003;31(6):535-7
- Stangenberg et al 1992 Brief clinical report: Mucopolysaccharidoses VII as cause of fetal hydrops in warly pregnancy. *Am J mEd Gen* 44 (1992) 142
- denHollander et al 2000 In-utero diagnosis of Mucopolysaccharidosis Type VII in a fetus with an enlarged nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:87-90
- Nampoothiri et al 2007 Sly disease: Mucopolysaccharidosis Typ VII. *Indian Pediatr.* 2008 Oct;45(10):859-61
- Sly et al 1973 Beta glucuronidase deficiency: report of clinical, radiologic and biochemical features of a new mucopolysaccharidose. *J Pediatr* 1973;82:249-57
- Gimovsky et al 2014 Lysosomal storage diseases as an etiology of nonimmune hydrops: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Oct 8. pii: S0002-9378(14)01049-7
- Gort et al 2012 Fast protocol for the diagnosis of lysosomal storage diseases in nonimmune hydrops fetalis. *Prenat Diagn.* 2012 Dec;32(12):1139-42
- Venkat-Raman et al 2006 Recurrent fetal hydrops due to mucopolysaccharidoses type VII. *Fetal Diagn Ther.* 2006;21(3):250-4
- Fox et al 2014 First human treatment with investigational rhGUS enzyme replacement therapy in an advanced stage MPS VII patient. *Mol Genet Metab.* 2015 Feb;114(2):203-8
- Sands et al 2014 Mucopolysaccharidoses Type VII: A Powerful Experimental System and Therapeutic Challenge. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014 Sep;12 Suppl 1:159-65



Vielen Dank!
HELIOS Berlin Buch

www.helios-kliniken.de

Jeder Moment ist Medizin

Nichtinflammatorischer Hydrops fetalis mit seltener Ursache

Perinatalzentrum HIKB