

Fetal Valproat Sendromu ve Hipotiroidi

Fetal Valproate Syndrome and Hypothyroidism: Case Report

Dr. Belma SAYGILI KARAGÖL,^a
Dr. Nurullah OKUMUŞ,^a
Dr. Neslihan KARACABEY,^b
Dr. Ayşegül ZENCİROĞLU^a

^aNeonatoloji Kliniği,
^bGenel Pediatri,
Dr. Sami Ulus Kadın-Doğum,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 07.10.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 01.12.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Belma SAYGILI KARAGÖL
Dr. Sami Ulus Kadın-Doğum,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Neonatoloji Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
belmakaragol@yahoo.com

ÖZET Fetal valproat sendromu prenatal dönemde valproik asit maruziyeti sonucu gelişen tipik yüz görünümüne, intrauterin gelişim yetersizliği, santral sinir sistemi anomalileri, kardiyak defektler ve iskelet sistemi anomalilerinin eşlik ettiği bir sendromdur. Bu çalışmada epikantus, basık burun kökü, düşük ve retrovert kulaklar ve hipertelorizmi içeren yüz bulguları, intrauterin gelişme geriliği, mikrosefali, atriyal septal defekt, parsiyel pulmoner venöz dönüş anomalisi, çift vena kava superior, duktus açıklığı gibi konjenital kalp anomalileri, bilateral radius aplazisi ve el parmaklarında birinci metakarp ve falanks eksikliği ile birlikte hipotiroidisi saptanan bir yenidoğan olgusu sunulmuştur. Olgudaki hipotiroidinin rastlantısal olma ihtimaline karşılık organogenez döneminde yüksek düzeyde valproik asit maruziyetine bağlı fetal valproat sendromunun bir parçası da olabileceği düşünülerek, valproik asidin teratojenik etkisinin literatürde bildirilenden daha geniş olabileceği vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Valproik asit; hipotiroidizm

ABSTRACT Fetal valproate syndrome results from prenatal exposure to valproic acid and is characterized by typical facial appearance, intrauterin growth retardation, central nervous system abnormalities, cardiac and musculoskeletal anomalies. A case with facial features including epicanthal folds, depressed nasal bridge, low set and retrovert ears, hypertelorism and intrauterine growth retardation, microcephaly, congenital cardiovascular anomalies including atrial septal defect, partial anomalous pulmonary venous return, double superior vena cava and patent ductus arteriosus, agenesis of bilateral radii and absence of first metacarp and phalanges on hand fingers and hypothyroidism is presented. Here, we report a case of hypothyroidism, which might have been occurred incidentally, with fetal valproate syndrome resulted from prenatal exposure to high dose valproic acid in organogenesis period in order to draw attention to expanded teratogenic spectrum of valproic acid that has been reported on literature.

Key Words: Valproic acid; hypothyroidism

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2011;20(1):66-9

Fetal valproat sendromu, prenatal dönemde valproik asit maruziyeti sonucu gelişen tipik yüz görünümüne, intrauterin gelişim yetersizliği, santral sinir sistemi anomalileri, kardiyak defektler ve iskelet sistemi anomalilerinin eşlik ettiği bir sendromdur. Konuşma bozuklukları, zekâ geriliği ve otizm gibi psikomotor gerilikler de bildirilmiştir.¹⁻³ Kullanılan valproik asitin dozuna bağlı olarak teratojenik etki spektrumu değişmektedir.²

Fetal valproat sendromu ve hipotiroidi tanısı almış bir yenidoğan olgusu, valproik asidin teratojenik etkisinin literatürde bildirilenden daha

geniş olabileceğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yirmi altı yaşındaki annenin dördüncü gebeliğinden ikinci yaşayan olarak 2.200 g ağırlığında sezaryen ile 38 haftalık olarak düşük Apgar skoru (1. dakika 6, 5. dakika 7) ile dış merkezde doğan erkek bebek yaşamının ikinci gününde solunum sıkıntısı ve doğumsal anomalileri nedeni ile yenidoğan ünitemize kabul edildi. Prenatal öyküden annenin ilk iki gebeliğinin abortus ile sonuçlandığı, üçüncü gebeliğinden 7 yaşında sağlıklı bir kız çocuğunun olduğu ve 2 yıl önce de kendisine kompleks parsiyel epilepsi tanısı konularak sodyum valproat tedavisi başlanıldığı, gebelik süresi boyunca da sodyum valproat tedavisine 1.000 mg/gün dozunda devam ettiği öğrenildi. Akraba evliliği yoktu. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 1.860 g (< %10 p), baş çevresi 30.5 cm (< %10 p) idi. Basık ve geniş burun kökü, retrognati, düşük kulak, hipertelorizm, epikantus, ince üst-kalın alt dudak, uzun filtrum, alında belirginleşmeyi içeren yüz bulguları mevcuttu (Resim 1a). Hastada solunum sayısı 76/dakika, subkostal ve interkostal çekilmeler ve II/VI° dereceden sistolik üfürüm vardı. Her iki üst ekstremitede el bileklerinde yapısal deformasyon, ön kollarda kısalık mevcuttu. El bileklerinde 180 derece fleksiyon ve dış rotasyon pozisyonu, her iki elde dört

adet parmak ve bilateral baş parmak yokluğu saptandı (Resim 1b). Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı, biyokimya ve idrar tetkiki normaldi. Direkt iskelet sistemi grafilerinde bilateral radial aplazisi, 1. metakarp ve falanks eksikliği olduğu rapor edildi (Resim 2). Diğer uzun kemik yapıları ve vertebral kolon radyolojik incelemelerinde patolojik bulgu saptanmadı. Ekokardiyografisinde atriyal septal defekt, parsiyel pulmoner venöz dönüş anomalisi, çift superior vena kava, duktus açıklığı olduğu tespit edildi. Hastanın yedi günlükken bakılan tiroid fonksiyon testlerinde hipotiroidisi saptandı (tiroid stimulan hormon (TSH): 44 μ IU/mL (N: 5-20), total T4 hormonu (TT4): 2.6 μ g/dL (N: 8-24), total T3 hormonu (TT3): 1.1 ng/mL (N: 1.1-3.5), serbest T4 hormonu (sT4): 0.9 ng/dL (N: 0.8-1.7), serbest T3 hormonu (sT3): 3.2 pg/mL (N: 1.5-4.7). İdrar iyotu ölçülemeyecek kadar azdı. Tiroid ultrasonografisinde, tiroid bez boyutu normal, parankim ekojenitesi homojen olarak değerlendirildi. Tiroid sintigrafisinde homojen aktivite tutulumu izlenen, normal boyutlarda tiroid bezi olduğu rapor edildi. Hastaya levotiron tedavisi (10 mg/kg/gün) başlandı. Annede bakılan tiroid hormon düzeyleri normal değerlerde saptandı (TSH: 5.5 μ IU/mL, TT4: 9.8 μ g/dL, TT3: 0.9 ng/mL, sT4: 1.49 ng/dL, sT3: 2.6 pg/mL). İşitme ve göz muayene bulguları normal-



a

RESİM 1: Tipik yüz görünümü (a) ve el-bilek ve parmak anomalileri (b).



b



RESİM 2: İskelet grafisi görüntüsü, radial agenezi ve dört adet parmak.



di. Kromozom analizinde 46XY karyotipi tespit edildi. Genel durumu düzelen olan olgu, yaşamının 10. gününde çocuk kardiyoloji, ortopedi, el cerrahisi ve çocuk endokrinoloji bölümlerinin izlemi altında taburcu edildi. Üç aylık kontrol muayenesinde, tiroid hormon düzeylerinin levotiron tedavisi ile normal sınırlar içerisinde olduğu görüldü (TSH: 2.4 μ IU/mL (N: 0.5-6.5), sT4: 1.7 ng/dL (N: 0.9-2.3), sT3: 6.5 pg/mL (N: 2-7).

TARTIŞMA

Sodyum valproat, epilepsi ve bipolar bozukluklarda sık kullanılan antiepileptik ilaçlardan biri olup, multisistemik teratojen etkileri fetal valproat sendromu olarak adlandırılmaktadır. İlk kez, 1980 yılında gebeliğinde 1.000 mg/gün sodyum valproat kullanan bir annenin bebeğinde doğumsal malformasyonlar bildirilmiştir.^{4,5} Esas hedef organı nöroepitelyum olup, çeşitli kraniyofasiyal anomaliler (epikantal katlantı, küçük geniş burun, antevert burun deliği, uzun filtrum, ince üst-kalın alt dudak, retrovert kulaklar), ekstremitte anomalileri (polidaktili, araknodaktili, rudimenter parmaklar), omurga anomalileri (nöral tüp defektleri, spina bifida), kardiyovasküler sistem anomalileri (VSD, PDA, aort koarktasyonu), solunum sistemi anomalileri (trakeomalazi) ve ürogenital sistem anomalileri (inguinal herni, hipospadias, mikroskrotum, kriptorşidizm, Müllerian kanal inkomplet füzyonu), gelişim ve zekâ gerilikleri (otizm) literatürde tanımlanmış teratojenik etkilerdir.⁶

Olgumuzda bu bulgulardan basık ve geniş burun kökü, retrognati, düşük kulak, hipertelorizm, epikantus, ince üst-kalın alt dudak, uzun filtrum vardı. Belirgin yüz anomalilerine ek olarak atriyal septal defekt, parsiyel pulmoner venöz dönüş anomalisi, çift süperior vena kava, duktus açıklığı şeklinde kompleks kardiyak anomalisi de mevcuttu. Fetal valproat sendromunda doğumsal kalp hastalıklarının görülme sıklığının normal topluma oranla dört kat daha sık olduğu ve bu anomalilerin oluşum mekanizmasının embriyolojik gelişim sürecindeki anormal kan akımına bağlı olduğu bildirilmiştir.⁵

Sodyum valproat, gebelikte kullanıldığında plasentadan geçerek fetus kanında anne kanından daha yüksek düzeyde bulunmaktadır.⁵ Valproik asite maruziyet yenidoğan bebeklerde doğumsal malformasyon görülme sıklığını da 6-7 kat arttırmaktadır. Majör malformasyon ve minör anomali oluşumunun doz bağımlı olduğu da vurgulanmıştır.⁵ Bu bebeklerde %15 oranında intrauterin gelişme geriliği olduğu, düşük Apgar skoru ile doğdukları ve yenidoğan döneminde çekilme semptomlarının sıklıkla görülebildiği bildirilmiştir.^{5,7} Olgumuzda da doğumsal anomalilerine ek olarak intrauterin gelişme geriliği ve düşük Apgar skoru ile doğum öyküsü mevcuttu.

Literatür incelendiğinde, valproik asidin epileptik hastalarda serum tiroid hormon düzeylerine etkisi tam olarak açıklanamamıştır.⁸⁻¹¹ Tiroid

hormonlarına etkisi değişkendir, hormonların düzeyini düşürebilir, değiştirebilir veya arttırabilir şeklinde yayınlar vardır.⁸⁻¹⁴ Valproik asidin tiroid hormonları üzerindeki etkisinin, ilacın karaciğerde mikrozomal enzimleri indüklemeye etkisinden çok, enzimatik inhibitör etkisinden dolayı olabileceği rapor edilmiştir.¹³ Ayrıca, valproik asit tedavisinin TSH düzeylerini GABAminerjik özelliğinden dolayı da arttırabileceği vurgulanmıştır.¹⁴ Çünkü GABA somatostatin salınım inhibitörüdür ve somatostatin TSH sekresyonunu inhibe eder. Literatürde valproik asidin tiroid hormonlarına in utero etkisi ile ilgili olarak ise herhangi bir bilgi bulunamamıştır. Fetus kanındaki yüksek valproik asit düzeyinin fetal tiroid hormon düzeyleri üzerine in utero etkisinin ola-

bileceği ve olgumuzdaki hipotiroidinin organogenez döneminde yüksek düzeyde valproik asit maruziyetine bağlı gelişmiş olabileceği düşünülmüştür. Buna karşılık, olgudaki hipotiroidi nedenlerine yönelik olarak yapılan laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri normal olarak değerlendirilmiştir. Annede doğum sonrası bakılan tiroid fonksiyon testlerinin de normal olmasına karşın, gebeliği dönemindeki tiroid hormon düzeyleri bilinmemektedir. Olgumuzdaki hipotiroidinin valproik asidin in utero etkisine bağlı olma ihtimalinin, rastlantısal olma ihtimalinden daha yüksek olup olmadığının araştırılması ancak seri çalışmalarla anlam kazanabilir. Bu olgu çalışması literatüre katkı sağlayabilme olasılığı nedeni ile bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Kozma C. Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature. *Am J Med Genet* 2001;98(15): 168-75.
2. Di Liberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJ. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet* 1984;19(3):473-81.
3. Malm H, Kajantie E, Kivirikko S, Kääriäinen H, Peippo M, Somer M. Valproate embryopathy in three sets of siblings: further proof of hereditary susceptibility. *Neurology* 2002;59(4):630-3.
4. Dalens B, Raynaud EJ, Gaulme J. Teratogenicity of valproic acid. *J Pediatr* 1980;97(2): 332-3.
5. Clayton-Smith J, Donnai D. Fetal valproat syndrome. *J Med Genet* 1995;32(9):724-27.
6. Jones KL, Smith DW. Environmental Agents. In: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 5th ed Philadelphia: WB Saunders Company; 2007. p.566-67.
7. Thisted E, Ebbesen F. Malformation withdrawal manifestations and hypoglycemia after exposure to valproate in utero. *Arch Dis Child* 1993;69(3):288-91.
8. Eiris-Puñal J, Del Río-Garma M, Del Río-Garma MC, Lojo-Rocamonde S, Novo-Rodríguez I, Castro-Gago M. Long-term treatment of children with epilepsy with valproate or carbamazepine may cause subclinical hypothyroidism. *Epilepsia* 1999;40(12): 1761-6.
9. Verotti A, Basciani F, Morresi S. Thyroid hormones in epileptic children receiving carbamazepine and valproic acid. *Pediatr Neurol* 2001;25(1):43-6.
10. Ericsson UB, Bjerre I, Forsgren M, Ivarsson SA. Thyroglobulin and thyroid hormones in patients on long-term treatment with phenytoin, carbamazepine and valproic acid. *Epilepsia* 1985;26(6):594-6.
11. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Ylipalosaari PJ, Myllylä VV. Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. *Arch Neurol* 1990;47(6):670-6.
12. Mikati MA, Tarabay H, Khaul A, Rahi AC, El Banna D, Najjar S. Risk Factors for Development of Subclinical Hypothyroidism during valproic acid therapy. *J Pediatr* 2007; 151(2): 178-81.
13. Perucca E, Hedges A, Makki KA, Ruprah M, Wilson JF, Richens A. A comparative study of the relative enzyme inducing properties of anticonvulsant drugs in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18(3):401-10.
14. Loscher W, Schmidt D. Increase of human plasma GABA by sodium valproate. *Epilepsia* 1980;21(6):611-5.