

Valproik Asit Kullanımına Bağlı Fetal Quadrigebral Araknoid Kist*

Fetal Quadrigebral Arachnoid Cyst Secondary to Usage of Valproic Acid

Gülşah BAYRAM KABAÇAM¹, Z. Nilgün YILDIRIM ÖZBAY¹, Bige SAYIN¹, Perihan SOYDİNÇ¹, Doğan DEDE¹

¹ SB Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. Radyoloji Kliniği, ANKARA

* Bu olgu sunumu 2005 yılı 26. Türkiye Ulusal Radyoloji Kongresinde e-poster olarak yayınlanmıştır.

ÖZET

Valproik asit (VPA), sıkça kullanılan, oldukça teratojen olduğu bilinen bir antiepileptik ilaçtır. Özellikle gebeliğin ilk 8 haftasında kullanımıyla teratojenik etkisinin arttığı bilinmektedir. Fetusta oluşan anomaliler arasında birçok sistemik tutulum ve kraniyofasial anomaliler bildirilmiş olmakla beraber daha önce literatürde bildirilen kraniyofasial anomaliler arasında araknoid kiste rastlanmamaktadır. Gebeliğinin ilk 8 haftasında VPA kullanmış olan epileptik gebede izlediğimiz fetal araknoid kistin bu antiepileptiğin kullanımına bağlı olabileceğini düşünerek, VPA'nın teratojenik spektrumunun bilinenden daha geniş olabileceğini tartışmak amacıyla vakayı sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Timoma, İkincil malignite.

SUMMARY

Valproic acid (VPA) is a commonly used antiepileptic drug, that is well known to be a potent teratogen. Especially, its use in the 8 weeks of pregnancy increases this teratogenic potential. Among these anomalies caused by VPA are many forms of systemic involvement and craniofacial anomalies, however there was no case of arachnoid cyst. Here, we present a case of fetal arachnoid cyst in an epileptic pregnant women who used VPA which is the most probable reason for this teratogenic effect, to draw attention to teratogenic spectrum of VPA.

Key Words: Thymoma, Second malignancy.

GİRİŞ

Epilepsi tanısı ile 3 yıldır valproik asit (VPA) kullanan gebede, takipsizlik nedeniyle fetusta geç dönemde tesbit edilen izole intrakranial quadrigebral sistem yerleşimli araknoid kist ultrasonografi (USG) bulguları eşliğinde sunulmuştur.

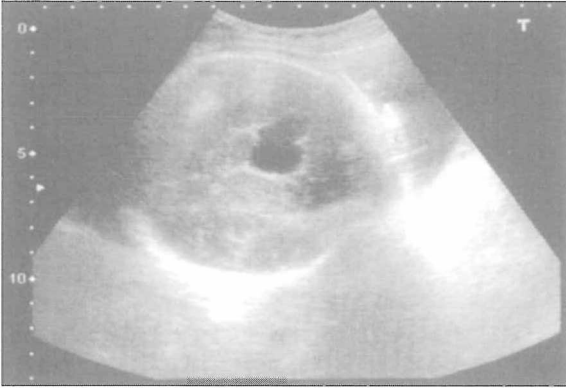
OLGU

Gebelik takibi için daha önce doktora başvurmuş, son adet tarihine göre 37 hafta ile uyumlu gebeliği bulunan 24 yaşında hasta kliniğimize obstetrik

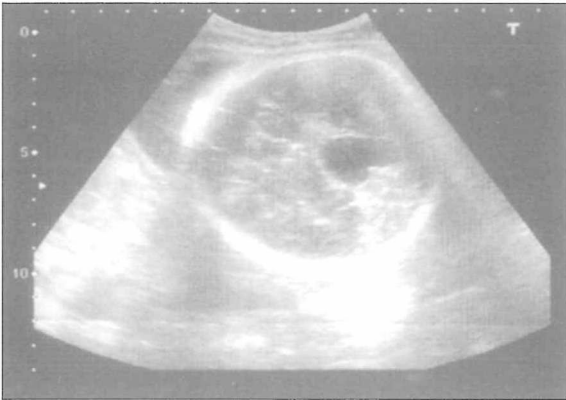
USG tetkiki için başvurdu. Altı yaşında sağlıklı bir erkek çocuğu olan gebenin öyküsünden, 3 yıldır idiyopatik epilepsi tanısı ile günde 100 mg Depakin (VPA) kullandığı ve gebeliğini öğrendiği 8. haftanın sonunda ilacı kullanmayı bıraktığını öğrendik. Toshiba marka Nemio-10 model USG cihazı ile yaptığımız obstetrik USG incelemesinde; fetal kranium içerisinde, ambient sistem sağ quadrigebral plate lokalizasyonunda, 17 x 24 mm boyutlarda, iyi sınırlı, kitle etkisi olmayan, hidrosefaliye yol açmayan aneikoik kistik oluşum izlendi (Resim 1-3). GE marka Logic-9 model Doppler US cihazı ile yapılan renkli Doppler incelemede kistik



Resim 1. Sagittal planda; ambient sistren sağ quadrigeminal plate lokalizasyonunda, kitle etkisi olmayan, iyi sınırlı, lobule konturlu, anekoik kistik oluşum.



Resim 2. Tariflenen kistik oluşumun koronal planda görünümü.



Resim 3. Tariflenen kistik oluşumun transvers planda görünümü.

oluşumda kanlanma saptanmadı ve araknoid kist olarak tanımlandı. Fetusta başka patolojik bulgu yoktu.

TARTIŞMA

Tüm antiepileptik ilaçlar teratojen olarak bilinmektedir (1). Teratojenite, ilaç dozu ve süresiyle yakından ilişkilidir (2). İmplantasyondan sonraki 4.-16. haftalar

organogenez dönemi olarak bilinmekte olup, olgumuzda olduğu gibi, gebeliğin bu döneminde teratojenlere maruz kalınması durumunda teratojenik potansiyel belirgin olarak artmaktadır. VPA, sık kullanılan antiepileptik ilaçlardan biri olup, teratojenik etki mekanizması halen netleşmemekle beraber, yapılan hayvan deneylerinde, nöral gelişimde gerekli olan histon deasetilaz enziminin inhibisyonu ile olabileceği öne sürülmektedir (3). VPA'nın multisistemik teratojen etkileri Fetal Valproat Sendromu olarak adlandırılmaktadır. Esas hedef organı nöroepitelyum olup çeşitli kraniyofasial anomaliler (epikantal katlantı, küçük geniş burun, antevert burun deliği, sığ filtrum, ince üst-kalın alt dudak, arkaya dönük kulaklar), ekstremitte anomalileri (polidaktili, rudimenter parmaklar), omurga anomalileri (nöral tüp defektleri, spina bifida), kardiyovaskuler sistem anomalileri (VSD, PDA, aort koarktasyonu), respiratuvar sistem anomalileri (traheomalazi) ve ürogenital sistem anomalileri (hipospadias, mikroskrotum, kriptorşidizm, müllerian kanal inkomplet füzyonu), gelişim ve zeka gerilikleri bugüne dek literatürde tanımlanmış teratojenik etkililerdir (4). Kranial anomaliler arasında trigonosefali, kalvarium defekti, metopik suture kraniosinostozisi, mikrognati, midfasial hipoplazi, dar alın yer almakla beraber literatür taramasında araknoid kiste rastlanmamıştır (5). Araknoid kistin VPA kullanımına bağlı olma ihtimalinin, insidental olma ihtimalinden daha yüksek olup olmadığının araştırılması ancak seri çalışmalarda anlam kazanabilir fakat, literatüre katkı sağlayabilme olasılığı nedeniyle olgu bildirilmiştir.

Araknoid kistler, primer (konjenital) ve sekonder (edinsel) olarak iki grupta incelenir. Edinsel kistler hemoraji ya da infeksiyon sonrası oluşabilir. Konjenital kistler ise araknoid membranlardaki gelişim bozukluğu sonucu ortaya çıkmaktadır ve etyolojisinde gelişim bozukluğuna yol açan etkenler rol oynamaktadır. VPA'nın gelişim anomalilerine yol açması nedeniyle olgumuzda izlenen konjenital araknoid kistin VPA kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Araknoid kistler, araknoid membranlarla çevrili, içi beyin omurilik sıvısı ile dolu pür kistik oluşumlardır. Patofizyolojisinde iki araknoid membran yaprağı arasına çek-valv mekanizması ile beyin omurilik sıvısı doluşunun rol aldığı düşünülmektedir. Tüm intrakranial kitlelerin %1'ini oluşturur (6). Yenidoğanlardaki insidans ise daha düşüktür (7). Herhangi bir yaşta izlenebilmekle beraber %75'i çocukluk çağında tanı alır. Araknoid kistler %50 orta kranial fossada (en sık), %10 suprasellar bölgede, %5-10 serebellopontin

açıda ve nadiren serebral konveksite ile quadrigeminal sinternde (%5-10) izlenir (8). Tahsin E'nin çalışmasında ise %62.9 orta kranial fossada, %11.4 serebellopontin açıda, %8.6 serebral konveksitede, % 5.7 suprasellar lokalizasyonda, %5.7 quadrigeminal sinternde, %5.7 retroserebellar bölgede yerleşimli olarak tanımlanmıştır (9).

Araknoid kistlerin antenatal tanısında major görüntüleme yöntemi USG'dir (10). Literatüre baktığımızda, antenatal dönemde genellikle 30. haftadan sonra tanımlanmakla beraber, bildirilmiş en erken tanı konan fetal araknoid kist olgusu 13 haftalık gebeliktedir ve transvaginal yolla saptanmıştır (11,12). Sonografik olarak genellikle kranium orta hatta, ince duvarlı, pür kistik lezyon olarak izlenir.

Araknoid kistlerin tanısı ve diğer kistik lezyonlardan ayırıcı tanısı oldukça güç olabilir (13). Ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken lezyonlar; porensifali (ventriküllerle ilişkilidir, vasküler dağılımı takip eder), beyin tümörleri (nadiren kistik, genelde mikst eko yapısına sahiptirler, beyin parankimi içinde yer alırlar), Dandy-Walker malformasyonu (posterior fossa araknoid kistleri ile karışır ancak araknoid kistte serebellar vermisler bütünlüğünü korumaktadır), dilate 3. ventrikül (suprasellar araknoid kist ile karışabilir; ancak, araknoid kist yuvarlak, dilate ventrikül oval şekillidir), interhemisferik kistle birliktelik gösteren korpus kallozum agenezisi (3. ventrikül genişlemiş ve yüksek yerleşimlidir), anaplastik astrositoma ve neonatal izoimmün trombositopenideki kistik lezyonlar (her ikisi de multikistik olur), Galen veni anevrizması (karakteristik Doppler akımı izlenir), subdural higroma ve subdural hematomdur (supratentorial araknoid kistler ile karışır, ancak bu kistik lezyonların medial kenarları düz, lateral kenarları konvektir, araknoid kistler ise bikonkav ya da semisirküler olarak izlenir) (11). Olgumuzda tanımlanan kistik lezyon pürkistik ve yuvarlak görünümde idi, multikistik değildi, kan akımı ve ventrikül ilişkisi yoktu, 3. ventrikül normal konum ve genişlikte, serebellar vermis bütünlüğü tamdı.

Antenatal tanıda lezyonun araknoid kist olduğu kuvvetle düşünülüyorsa, benign lezyon olarak takip edilmeli, gebelik 24 haftadan küçük ve porensifali ya da tümör gibi ciddi lezyonlardan ayırıcı tanı tam olarak yapılamıyorsa gebelik sonlandırılmalı, son trimesterde ve hidrosefali yoksa gebeliğe devam edilmelidir (2,14,15).

KAYNAKLAR

1. Wide K, Winbladh B, Kallen B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: A nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr* 2004;93:174-6.
2. Iqbal MM. The effects of lithium, valproic acid, and carbamazepine during pregnancy and lactation. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001;39:381-92.
3. Gurvich N. Association of valproate-induced teratogenesis with histone deacetylase inhibition in vivo. *FASEB J* 2005;19:1166-8.
4. Ceylan S, Duru S, Ceylan S. Valproic acid sodium-induced spina bifida occulta in the rat. *Neuro Surg Rev* 2001;24:31-4.
5. Alsdorf R, Wyszynski DF. Teratogenicity of sodium valproate. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:354-53.
6. Robinson RG. Congenital cysts of the brain: Arachnoid malformations. *Prog Neurol Surg* 1971;4:133.
7. Russell DS, Rubinstein LJ. Pathology of tumors of the nervous system, 5th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1989.
8. Wester K. Peculiarities of intracranial arachnoid cysts: Location, sidedness and sex distribution in 126 consecutive patients. *Neuro Surg* 1999;45:775-9.
9. Tahsin E. Intracranial arachnoid cysts: Clinical features and management of 35 cases and review of the literature. *Neuro Surgery Quarterly* 2004;14:84-9.
10. Hidalgo H, Bowie J, Rosenberg ER, et al. In utero sonographic diagnosis of fetal cerebral anomalies. *AJR* 1982;139:143-8.
11. Tae-Hee Kwon, Philippe Jeanty. Supratentorial arachnoid cyst. 1991-01-08-17 © Kwon
12. F. Bretelle, Senat MV, Bernard JP. First-trimester diagnosis of fetal arachnoid cyst: Prenatal implication. *Ultrasound in Obstet & Gynecol* 2002;20:400-2.
13. Pilu G, Rizzo N, Orsini LF, et al: Antenatal detection of cerebral anomalies. *Ultrasound Med Biol* 1986;12:319.
14. Nyberg DA, Pretorius DH: Cerebral malformations. in *Ultrasound of fetal anomalies*. Nyberg DA, Pretorius DH, Mahony B (eds.) Year Book, Chicago 1990;83-145.
15. Romero R, Pilu G, Jeanty P, et al. Prenatal diagnosis of congenital anomalies. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, 1988.