

Fetal valproat sendromu

Fetal valproate syndrome

Derya Kalyoncu, Ümran Çetinçelik*, Feyzullah Çetinkaya**

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, *Tıbbi Genetik Kliniği ve **3. Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Fetal valproat sendromu, gebeliklerinde sodyum valproat kullanan epilepsili annelerin çocuklarında görülen tipik yüz görünümü, önemli veya hafif malformasyonlar ve nöromotor gelişme geriliği ile beliren sendromdur. Epikantus, basık burun kökü, retrognati, düşük kulak ve hipertelorizmi içeren yüz bulguları, periferik pulmoner arter darlığı, patent duktus arteriyozus ve ayak parmaklarında anomali saptanan bir olgu sunulmuştur. (*Türk Ped Arş 2009; 44: 106-8*)

Anahtar kelimeler: Doğumsal malformasyonlar, fetal valproat sendromu, sodyum valproat

Summary

Fetal valproate syndrome, which is seen in children of epileptic mothers who have taken sodium valproate during their pregnancy, is characterized by typical facial appearance, major and minor malformations and neurodevelopmental delay. A case with facial features including epicanthal folds, depressed nasal bridge, hypertelorism, retrognathia, low set ears and peripheral pulmonary artery stenosis, patent ductus arteriosus and overlapping toes is presented for reminding this syndrome. (*Turk Arch Ped 2009; 44: 106-8*)

Key words: Congenital malformations, fetal valproate syndrome, sodium valproate

Giriş

Fetal valproat sendromu (FVS), fetüste sodyum valproat alınması sonucu gelişen tipik yüz görünümü, önemli veya hafif malformasyonlarla beliren bir sendromdur (1-5). Sıklıkla nöral tüp defektleri, kalp ile ilgili anomaliler, genitoüriner sistem anomalileri ve ekstremitte defektleri sendroma eşlik eder (4,5). Konuşma bozuklukları, zeka geriliği ve otizm gibi psikomotor gerilikler de bildirilmiştir (1,3).

Olgu sunumu

Yirmi altı yaşında epileptik annenin ikinci gebeliğinden sezaryen ile zamanında 2 900 gr ağırlığında, 51 cm boyunda doğmuş olan 5 aylık erkek hasta kliniğimize sepsis ön tanısı ile yatırıldı. Özgeçmişinde annenin gebeliğinde epilepsi tedavisi nedeni ile 1000 mg/gün sodyum valproat kullanım öyküsü mevcuttu. Akraba evliliği yok-

tu. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 7 900 gr (%90. per), boyu 66 cm (%90. per), baş çevresi 41 cm (%50 p) idi. Basık ve geniş burun kökü, retrognati, düşük kulak, hipertelorizm, epikantus, yukarı dönük burun ve burun delikleri, üst dudak dermo-mukozal bileşke (vermillion) sınırında incelme, üst dudakta uzama ve alında belirginleşmeyi içeren yüz bulguları mevcuttu. Geniş aralıklı ve içe dönük meme başları, ayakların 2. ve 3. parmaklarında birbirinin üstüne binme saptandı. Göz muayenesinde optokinetik nistagmus saptandı. Motor ve zeka gelişiminde gerilik yoktu. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Laboratuvar tetkiklerinde kan sayımı, biyokimya, idrar tetkiki, immünglobulin değerleri, beyin omurilik sıvısı incelemesi normaldi. CRP (+) saptandı. Hastanın radyolojik incelemelerinde iskelet sisteminde patolojik bulgu saptanmadı. Karın ultrasonografisi normaldi. Ekokardiyografisinde periferik pulmoner arter darlığı ve patent duktus arteriyozus saptandı. Kromozom analizinde 46 XY, normal erkek karyotipi tespit edildi.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr.Derya Kalyoncu. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri, Şişli, İstanbul, Türkiye. Tel.: +90 212 231 22 09/1661/-655 Faks: +90 212 231 22 09 Gsm: +90 505 478 55 62 E-posta: deryakaly@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 24.03.2008 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.08.2008

Tartışma

Doğum öncesi antiepileptiklere maruz kalan fetüslerde doğumsal malformasyon riski genel topluma kıyasla 2-3 kat daha fazladır (6). Sodyum valproat, gebelikte kullanıldığında plasentadan geçerek fetüs kanında anne kanından daha yüksek düzeyde bulunur (4,5,9). İlk kez 1980 yılında, gebeliğinde 1000 mg/gün sodyum valproat kullanan bir annenin bebeğinde doğumsal malformas-



Resim 1. Tipik yüz görünümü



Resim 2. Ayak 2-3. parmaklarında birbiri üstüne binme

yonlar bildirilmiştir (4,7). En sık görülen doğumsal malformasyonlar nöral tüp defektleri, kalp ile ilgili anomaliler, yarı dudak, genital anomaliler ve iskelet defektleridir (4). Epikantus, küçük yukarı dönük burun, uzun üst dudak, üst dudak dermo-mukozal sınırında incelleme, basık burun kökü, ağız köşelerinin aşağı dönüklüğü gibi tipik yüz bulguları ilk kez Di Liberti ve ark.'ları (3) tarafından bildirilmiştir (8).

Olgumuzda bu bulgulardan epikantus, basık burun kökü, üst dudak dermo-mukozal sınırında incelleme vardı. Ayrıca retrognati (1,5), düşük kulak (5,8), hipertelorizm (8, 9), alında belirginleşme (4,5,8) ve nistagmus (5,9) saptandı (Resim 1). Sık bildirilen metopik sütürün erken kapanması ve trigonosefali (2) olgumuzda saptanmadı. Kalp ile ilgili anomaliler, yarı dudak ve damak diğer antiepileptikler ile de görülebilmekte iken belirgin hafif yüz anomalileri valproata bağlanmıştır (9).

Yenidoğanların %10'unun doğum ağırlığı gestasyon yaşına göre düşüktür (4). Huzursuzluk, hipotoni, beslenme güçlükleri, konvülsiyon gibi yoksunluk bulguları tipik olarak 12-48. saatler arasında görülmektedir ve doza bağımlıdır (4,5). Olgumuzda böyle bir öykü alınmadı.

Nöral tüp defektlerinin, özellikle sakral ve lumbosakral spina bifidanın sıklığı normalin 10 katı (%1-2) olarak bildirilmiştir (2,5,9). Meningomiyeloseller deri ile örtülü olduklarında Alfa fetoprotein düzeyleri normal saptanır bu nedenle gebelik öncesi ultrasonografi önem kazanmıştır (4,5).

Fetal valproat sendromunda doğumsal kalp hastalıkları normal topluma oranla dört kat daha sık görülmektedir (4). Oluşum mekanizması embriyolojik gelişme sürecinde anormal kan akımına bağlanmıştır (4). Olgumuzda periferik pulmoner arter darlığı ve patent duktus arteriyozus saptanmıştır.

En sık görülen iskelet anomalileri, araknodaktili ve parmakların birbiri üstüne binmesidir (4). Olgumuzda da ayakların 2 ve 3. parmaklarında birbiri üstüne binme saptanmıştır (Resim 2).

Ürogenital sistem anomalileri arasında inguinal herni, hipospadias, inmemiş testis, küçük penis, bifid skrotum gibi anomaliler bildirilmiştir (5). Olgumuzda ürogenital sistem muayenesi normaldi.

Literatür incelendiğinde (1978-2007), birleşik tedaviler haricinde sadece sodyum valproat kullanımına bağlı 71 olgu bildirilmiştir (1,10,11). Gebeliğinde valproat kullanan annelerin çocukları çeşitli malformasyonlar, nöral tüp defektleri, doğumsal kalp ve akciğer ile ilgili anomaliler, genitoüriner sistem anomalileri ve nöromotor gelişim geriliği, otizm risklerini taşımaktadır (1-13). Bu nedenle gebeliğinde valproat kullanması gereken epilepsisi olan annelerin ilaç dozlarının dikkatli ayarlanması, fetal ultrasonografi ile yakın takipleri önerilmektedir (13,14). Fetal valproat sendromu tanısı alan çocukların nöromotor gelişimlerinin değerlendirilmesi ve izlenmesi önem taşımaktadır. Olgumuz da bu amaçla çocuk nöroloji polikliniği olan bir merkeze yönlendirilmiştir.

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;15; 98: 168-75. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
2. Malm H, Kajantie E, Kivirikko S, Kääriäinen H, Peippo M, Sommer M. Valproate embryopathy in three sets of siblings: further proof of hereditary susceptibility. *Neurology* 2002; 59: 630-3. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
3. Di Liberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJ. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet* 1984; 19: 473-81. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#))
4. Clayton-Smith J, Donnai D. Fetal valproate syndrome. *J Med Genet* 1995; 32: 724-7. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#))
5. Ardinger Holly H, Atkin Joan F, Blackston Dwain R , et al. Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. *Am J Med Genet* 1988; 29: 171-8. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#))
6. Kini U, Adab N, Vinten J, Fryer A, Clayton-Smith J. Dysmorphic features: an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: F90-5. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
7. Dalens B, Raynaud EJ, Gaulme J. Teratogenicity of valproic acid. *J Pediatr* 1980; 97: 332-3. ([Full Text](#))
8. Winter RM, Donnai D, Burn J, Tucker SM. Fetal valproate syndrome: is there a recognisable phenotype? *J Med Genet* 1987; 24: 692-5. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#))
9. Briggs Gerald G, Freeman Roger K, Yaffe Sumner J. *Drugs in Pregnancy and Lactation* . 7th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins 2005: 1689-96. ([Abstract](#))
10. Kulkarni ML, Zaheeruddin M, Shenoy N, Vani HN. Fetal valproate syndrome. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 937-9. ([Abstract](#)) / ([PDF](#))
11. Carrim ZI, Mckay L, Sidiki SS, Lavy TE. Early intervention for the ocular and neurodevelopmental sequelae of fetal valproate syndrome. *J Paediatr Child Health* 2007; 43: 643-5. ([Abstract](#))
12. Williams G, King J, Cunningham M, Stephan M, Kerr B, Hersh JH. Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43:202-6. ([Abstract](#))
13. Diav-Citrin O, Shechtman S, Bar-Oz B, Cantrell D, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after in utero exposure to valproate : evidence of dose relationship in teratogenic effect. *CNS Drugs* 2008; 22: 325-34. ([Abstract](#))
14. Guven MA, Batukan C, Ceylaner S, Ceylaner G, Uzel M. A case of fetal anticonvulsant syndrome with severe bilateral upper limb defect. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19: 115-7. ([Abstract](#))