

FETAL HİDANTOİN SENDROMU

FETAL HYDANTOIN SYNDROME

Fatih Hilmi ÇETİN¹, Ebru ARHAN², Ayşegül Neşe KURT², Şebnem SOYSAL²,
Tuğba HİRFANOĞLU², Ayşe SERDAROĞLU²

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

ÖZET

Gebelikte hidantoin kullanımı ve konjenital anomali birlikteliği “Fetal hidantoin sendromu” olarak tanımlanmıştır. Eşlik eden minör konjenital anomaliler; parmak ve tırnak hipoplazisi, büyüme geriliği, tipik yüz görünümü, kosta anomalileri, anormal palmar çizgiler, hirsütizm ve saç çizgisinde düşüklük olabilir. Kardiyovasküler malformasyonlar, yarı damak veya dudak ve inguinal herni bu sendromla ilişkili olabilir.

Bu olgu takdiminde annesi gebeliği süresince hidantoin kullanmış, 13 aylık fetal hidantoin sendromlu bir kız hasta sunulmaktadır. Hastanın fizik muayene bulguları; genel gelişme geriliği, kraniyofasiyal dismorfizm ve pes ekino varusu içermektedir. Olgunun sendrom ile ilişkili bir bulgu olan kardiyovasküler anomalisi yoktur.

Bu olgu sunumu ile, pediatri uzmanlarının konjenital anomalili bebeklerde fetal hidantoin sendromunu akla getirmesi gerektiğini vurgulamayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Antikonvülzanlar, bebek

Yazışma Adresi:

Dr. Ebru ARHAN

Yunus Emre Cad. Yiğitler Sok.

No:9/3 06010

İncirli-Etilik/ ANKARA

e-posta: petekarhan@yahoo.com.tr

ABSTRACT

An association between hydantoin taken during pregnancy and congenital abnormalities was defined as “fetal hydantoin syndrome”(FHS). Associated minor congenital abnormalities include digit and nail hypoplasia, developmental delay, typical facial appearance, rib anomalies, abnormal palmar creases, hirsutism, and low hairlines. Serious defects such as cardiovascular malformations, cleft lip or palate, and inguinal hernia may also be associated with this syndrome.

In this case report, a 13-month-old girl with fetal hydantoin syndrome whose mother had received phenytoin throughout pregnancy has been presented. Her physical examination revealed global developmental delay, craniofacial dysmorphism, and pes equino varus. The patient did not have the cardiovascular malformations associated with FHS.

The aim of this case report is to promote awareness among pediatricians regarding the importance of recognizing FHS in infants with congenital abnormalities.

Key words: Anticonvulsants, infant

GİRİŞ

Fetal hidantoin sendromu, fetüste hidantoin alınması sonucunda gelişen minör konjenital anomalilere eşlik eden mikrosefali, büyüme geriliği ve mental retardasyon birlikteliği olarak tanımlanmaktadır. Hipoplastik tırnaklar, distal falangeal hipoplazi, epikantus, hipertelorizm, uzun filtrum sık görülen minör konjenital anomalilerdir. Bu anomalilere ek olarak bazen kardiyovasküler malformasyonlar, yarık damak dudak ve inguinal herni gibi ağır defektlere de neden olabilmektedir (1-7).

Bu olgu sunumunda çeşitli minör doğumsal anomaliler ve gelişme geriliği nedeniyle fetal hidantoin sendromu tanısı düşündüğümüz olguyu sunmayı, anti epileptik ilaçların teratojenite mekanizmalarını gözden geçirmeyi amaçladık.

OLGU SUNUMU

Yirmi altı yaşındaki annenin beşinci gebeliğinden zaryen ile zamanında 4000 gr ağırlığında, 50 cm boyunda sorunsuz olarak doğmuş olan 13 aylık kız olgu desteksiz oturamama şikayeti ile polikliniğimize getirildi. Özgeçmişinde annenin gebeliğinde epilepsi tedavisi nedeni ile 300 mg/gün fenitoin kullanım öyküsü mevcuttu. Annenin ilk üç gebeliği ilk trimesterde düşükle sonuçlanmıştı. Soygeçmişinde anne baba arasında akrabalık yoktu ve ailede benzer hastalık öyküsü olmadığı öğrenildi. Başını 4 aylıkken dik tutmuş, 10 aylık iken destekle oturmaya başlamıştı.

Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 8200 gr (%25-50), boyu 73 cm (%50-75), baş çevresi 42 cm (<%3) idi. Yüz bulguları; basık ve geniş burun kökü, retrog-



Resim 1: Olgunun kranioofasiyal görünümü; basık ve geniş burun kökü, retrognati, düşük ve kepçe kulak, ince üst dudak, hipertelorizm, uzun filtrum, geniş ve kalkık burun delikleri (Fotoğraflar için aileden yazılı izin belgesi alınmıştır)

nati, yüksek damak, düşük ve kepçe kulak, ince üst dudak, hipertelorizm, epikantus, uzun filtrum, geniş ve kalkık burun delikleri olarak bulundu (Resim 1). Diğer sistem muayeneleri normaldi. Pes ekinovarus, el parmakları ve tırnaklarında hipoplazi vardı (Resim 2). Laboratuvar tetkiklerinde kan sayımı, biyokimya, idrar tetkiki, tiroid fonksiyon testleri normaldi. Ekokardiyografisinde anormallik saptanmadı. Denver Gelişimsel Ta-



Resim 2: Olgunun ayak parmaklarında kısalık ve üstüste gelme

rama Testi ile yapılan psikometrik değerlendirmesinde kaba motor gelişimi; 6 ay, ince motor gelişimi 4 ay, kişisel sosyal gelişimi 9 ay, dil gelişimi 6 ay ile uyumlu idi. Olgü; öyküsünde prenatal dönemde annenin fenitoin kullanmış olması ve fizik muayene bulguları ile fetal hidantoin sendromu olarak değerlendirildi ve takibe alındı.

TARTIŞMA

Bir çok antiepileptik ilacın teratojenik etkisi olduğu bilinmektedir. Teratojenite, ilaç dozu ve süresiyle yakından ilişkilidir (6). 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. Antiepileptik ilaçların gelişen beyin üzerine direkt toksik etkileri vardır. Aspartat ve glutamat antagonizması olan antiepileptikler bu iki nö-

rotransmitteri bloke ederek nöral migrasyonu engeller (8). Fenitoin'in, teratojenik etki mekanizması halen netleşmemekle beraber, yapılan deneysel çalışmalar vasküler hasara yol açtığını göstermiştir (9). Bu çalışmalarda voltaj kanallarını inhibe ederek, membran stabilizatörü görevi görüp antikonvülzan etki gösteren fenitoinin, düzeltici potasyum kanallarını bloke ettiği saptanmıştır. Yapılan deneysel çalışmalarda antiepileptiklerin apoptotik nörodejenerasyona sebep oldukları da gösterilmiştir. Fenitoin, Na ve Ca kanallarını inhibe ederek membran stabilizatörü görevi yapmakta ve bu mekanizma ile serbest radikal oluşumu ve endotel hasarı, bradikardiye sebep olarak fetal hipoksiye yol açmaktadır. Teratojeniteye neden olan serbest radikallerin bir başka kaynağı ise karaciğerde başta fenitoin olmak üzere sitokrom p450 aktivasyonu ile ortaya çıkan epoksidler, folat ve K vitamini metabolizmasındaki değişikliklerdir (10,11). Hayvan deneyleri sonucu bu mekanizma ile fenitoinin serbest radikal oluşumu ile endotel hasarı ve bradikardiye, hipoksiye, genetik defektlere, çeşitli dismorfizmlere yol açtıkları sürülmüştür (12). Ayrıca fenitoin, valproik asit, vigabatrin gibi antiepileptiklerin fetusta karnitin eksikliğine yol açtığı, bunun da kardiyomyopati, ventrikül septum defektleri gibi malformasyonlarla sonuçlanabileceği deneysel olarak gösterilmiştir (6).

Gebeliğinde antiepileptik ilaç kullanan annelerin gebelikleri ilk 3 hafta içinde fetal kayıpla sonuçlanabilir. Nitekim bizim vakamızda da annenin ilk 3 gebeliği 1-2 aylık düşüklerle sonuçlanmıştır. Eğer gebelik fetal kayıpla sonuçlanmayıp devam ederse konjenital anomaliler meydana gelebilir. İlk kez 1975 yılında, gebeliğinde fenitoin kullanan bir annenin bebeğinde doğumsal malformasyonlar bildirilmiştir (4). Fetal hidantoin sendromunun karakteristik bulguları; mikrosefali, kraniofasial anomaliler, kardiyak defektler, ürogenital malformasyonlar, hipoplastik distal falanks ve tırnakları içermektedir. Ayrıca antiepileptik kullanımı folat seviyelerini düşürdüğünden özellikle nöral tüp defekti riskinde artış vardır. Bizim olgumuzda da kraniofasial dismorfizm mevcuttu. Son yıllarda yapılan çalışmalarda FHS'de gözlenen anomaliler ve olgumuzda mevcut olanlar Tablo -1'de verilmiştir.

Bu bebeklerde ayrıca IQ seviyelerinde düşüklük gibi geç nörogelişimsel etkilerde görülebilmekte ve bu oran

Tablo 1. Fetal hidantoin sendromunda (FHS) ve olgumuzda görülen anomaliler

FHS	Olgumuz
Büyüme gelişme geriliği	+
Mikrosefali/trigonsefali	+
Burun kökü basıklığı	+
Epikantus	-
Burun deliklerinin genişliği ve kalkık olması	+
Üst dudagın yay gibi olması	+
Dudak yarığı	-
Uzun filtrum	-
Mikrognati	+
Parmaklarda hipoplazi	+
Pes ekinovarus	+
Kardiyovasküler anomali	-
Genital defektler	-

eşlik eden fasial defekt, bunun yanında annenin kullandığı ilaç ve bu ilacın serum seviyeleri ile değişmektedir. Bizim olgumuzda kraniofasial anomali varlığı ve annenin yüksek dozda fenitoin kullanımı nedeni ile olgumuzun motor mental gelişim açısından yakın izlemde tutulması gerekmektedir.

Antiepileptik ilaçların ve olgumuzda olduğu gibi fenitoinin spesifik sendromlara sebep olma riski yüksek olsa da pek çok antiepileptik kullanan gebe sağlıklı bebek sahibi olabilmektedir. Dolayısıyla epilepsili hastalarda gebelik sakıncalı olmayabilir. Gebelik döneminde geçirilecek nöbetin kendisi de hipoksiye sebep olarak hem anneye hem fetusa zarar vereceğinden gebelikte ilaç kesimi genelde mümkün olmamaktadır. Anneyi takip eden hekim antiepileptik kullanan gebelerin serum ilaç seviyelerinin yakından izlemeli ve mümkün olan en düşük dozda ve yine mümkün ise tek ilaçla tedaviye devam etmelidir. Başta fenitoin olmak üzere bazı antiepileptikler, vit K eksikliğine sebep olduğundan gebeliğin son ayında anneye günlük oral olarak 10-20 mg vit K desteği ve doğumda infanta intramusküler 1mg vit K enjeksiyonu kanama profilaksisi açısından verilmelidir. Folat desteği ile NTD riskinin önemli ölçüde azaldığını gösteren pek çok önemli çalışma bulunduğundan yüksek doz (1-4 mg) folat desteği verilmelidir.

Fenitoin ve diğer antiepileptiklerin neden olduğu spesifik sendromların prevalansını azaltmak için gebelikte mümkün olduğunca antiepileptik kullanımından kaçınılmalı, mümkün değilse en düşük dozda en az teratojen olanlar seçilmelidir. Aile, sahip olabileceği bebek konusunda bilgilendirilmelidir.

Sonuç olarak, Fenitoinin de içinde yer aldığı antiepileptik ilaçların teratojenite mekanizmalarında ve bunların nasıl engellenebileceği konusunda bilinmeyen pek çok nokta vardır. Yeni yapılacak çok merkezli randomize çalışmalar ve laboratuvar çalışmaları cevap bekleyen pek çok konuyu aydınlatacak ve gebelikte kullanılacak daha güvenli ilaçlar geliştirilecektir.

KAYNAKLAR

1. Nicolai J, Vles JS, Aldenkamp AP. Neurodevelopmental delay in children exposed to antiepileptic drugs in utero: a critical review directed at structural study-bias. *J Neurol Sci* 2008;271(1-2):1-14.
2. Oguni M, Osawa M. Epilepsy and pregnancy. *Epilepsia* 2004;8:37-41.
3. Janz D. On major malformations and minor anomalies in the offspring of parents with epilepsy. In: Janz D, Dam M, Richens A, Boosi L, Helge HG, Schmidt D, eds. *Epilepsy, pregnancy and the child*. New York: Raven Press, 1982:211-22.
4. Oğuz A, Sezgin I, Gökalp A, Gültekin A. The fetal hydantoin syndrome. *Mater Med Pol* 1991;23(4):308-11.
5. Van Dyke DC, Hodge SE, Heide F, Hill LR. Family studies in fetal hydantoin exposure. *J Pediatr* 1988;113(2):301-6.
6. No authors listed. Teratogenic risks of antiepileptic drugs. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283(6290):515-6.
7. Tavlı V, Ağın H, Sarıtaş T, Çevik B. Fetal hidantoin sendromu. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2006;16(4):156-8.
8. Kelly TE, Edwards P, Rein M, Miller JQ, Dreifuss FE. Teratogenicity of anticonvulsant drugs. II: A prospective study. *Am J Med Genet* 1984;19(3):435-43.
9. Azarbayjani F, Danielsson BR. Pharmacologically induced embryonic dysrhythmia and episodes of hypoxia followed by reoxygenation: a common teratogenic mechanism for antiepileptic drugs? *Teratology* 1998;57(3):117-26.
10. D'Souza SW, Robertson IG, Donnai D, Mawer G. Fetal phenytoin exposure, hypoplastic nails, and jitteriness. *Arch Dis Child* 1991;66(3):320-4.
11. Buehler BA, Bick D, Delimont D. Prenatal prediction of risk of the fetal hydantoin syndrome. *N Engl J Med* 1993;329(22):1660-1.
12. Buehler BA, Rao V, Finnell RH. Biochemical and molecular teratology of fetal hydantoin syndrome. *Neurol Clin* 1994;12(4):741-8.