

# Fetal Hidantoin Sendromu

## FETAL HYDANTOIN SYNDROME: CASE REPORT

Dr. Vedide TAVLI,<sup>a</sup> Dr. Hasan AĞIN,<sup>a</sup> Dr. Türkay SARITAŞ,<sup>a</sup> Dr. Berna ÇEVİK<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Kardiyolojisi Kliniği, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İZMİR

### Özet

Fenitoin, karbamazepin gibi antiepileptik ilaçların hamilelikte kullanımı ile fetusta fetal hidantoin sendromu (FHS) olarak tanımlanan birtakım konjenital malformasyonlar gelişebilir. Fetal bradiaritmi, büyük arter transpozisyonu, atrioventriküler septal defekt, ayak ve ellerde sindaktili, hipoplazi, ekinovarus, kondrodisplazi, meningomyelosele, mikrocefali birlikte görülen anomalilerden birkaçıdır. Antiepileptiklerin teratojen etki mekanizmaları potasyum kanal inhibisyonu, kraniofasial gen ekspresyon değişikliği, maternal folat metabolitlerinin inhibisyonu, plasental karnitin transferinin inhibisyonu ve glukokortikoid reseptör etkileşimi gibi birçok hipotez ile açıklanmıştır.

Kırkaltı günlük erkek olgu, öksürük ve morarma şikayeti ile hastanemize başvurdu. Özgeçmişinde, hamileliğinde antiepileptik ilaç kullanan annenin ilk gebeliğinden olan olgunun, annede preeklampsi nedeniyle sezaryen ile miadında doğduğu, yapılan ilk fizik muayenesinde üfürümü saptandığı ve 2 ay sonra kontrolünün önerildiği öğrenildi. Soygeçmişinde bir özellik yoktu. Büyüme-gelişme geriliği olmayan olgunun fizik bakısında burun kökü basık, mikrognatisi mevcut, mukozaları siyanotik görünümde, ayak ve el parmakları dismorfik görünümde ve pes ekinovarus deformitesi mevcuttu. Üfürümü nedeni ile yapılan transtorasik ekokardiyografik incelemede perimembranöz ventriküler septal defekt saptandı.

Olgu öyküsünde, prenatal dönemde annenin antiepileptik kullanımının olması, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile fetal hidantoin sendromu olarak değerlendirildi.

Bu olgu, antiepileptiklerin hamilelikte kullanımının teratojenik sonuçlarına dikkat çekmek amacı ile sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Kalbin septal defektleri, ventriküler, antikonvülzanlar

### Abstract

Some antiepileptic drugs such as phenytoin and carbamazepine can cause congenital malformations defined as fetal hydantoin syndrome (FHS). Some of these abnormalities are; fetal bradyarrhythmias, dextro transposition of great arteries, atrioventricular septal defect, digital hypoplasia, syndactyly, equinovarus, chondrodysplasia, meningomyelitis and microcephaly. There are many hypotheses to explain the teratogenic mechanism of antiepileptics as in the following. Potassium channel inhibition, craniofacial genetic expression changes, inhibition of maternal folate metabolites and placental carnitine transfer and interaction with glucocorticoid receptors.

A 46 days-old-boy was hospitalized because of cough and cyanosis. The baby was born to primiparus mother who had used antiepileptics throughout pregnancy. The baby was delivered with cesarean section because of maternal preeclampsia. Cardiac murmur was heard initially. There was no growth retardation or developmental delay, except for a flattened nose bridge, micrognathia, cyanosis, dysmorphic digits and pes equinovarus. A perimembranous ventricular septal defect was detected by echocardiography.

Because that, his mother used antiepileptics in prenatal period and according to the results of physical and laboratory examinations, it was thought to be fetal hydantoin syndrome.

We presented this case to emphasize the teratogenic effects of antiepileptics when used during the first trimester.

**Key Words:** Heart septal defects, ventricular, anticonvulsants

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2006, 16:156-158

**F**enitoin, karbamazepin gibi antiepileptik ilaçların hamilelikte kullanımı ile ortaya çıkan fetal malformasyonlar, ilk olarak

1968'de tanımlanmıştır. Genetik veya kromozomal, ciddi ya da orta derecede malformasyon ya da deformiteler ile görülebilmektedir.<sup>1</sup> Fetal bradiaritmi, büyük arter transpozisyonu, atrioventriküler septal defekt, ayak ve ellerde sindaktili, hipoplazi, ekinovarus, kondrodisplazi, meningomyelosele, mikrocefali görülen anomalilerden birkaçıdır.<sup>2-4</sup> Antiepileptiklerin teratojen etki mekanizmalarını açıklayacak bir çok hipotez ileri sürülmektedir. Potasyum kanal inhibisyonu, kraniofasial gen ekspresyon değişikliği, maternal folat metabolitlerinin

**Geliş Tarihi/Received:** 22.03.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 18.05.2006

Bu makale 41. Türk Pediatri Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Vedide TAVLI  
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve  
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İZMİR  
vedidetavli@hotmail.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

inhibisyonu, plasental karnitin transferinin inhibisyonu ve glukokortikoid reseptör etkileşimi bunlardır.<sup>5,6</sup>

### Olgu Sunumu

Kırkaltı günlük erkek olgu, öksürük ve morarma şikayeti ile hastanemize başvurdu. Hamileliğinde anti epileptik ilaç (fenitoin) kullanan annenin ilk gebeliğinden olan olgunun, preeklampsi nedeniyle sezaryen ile miadında doğurtulduğu, ilk fizik bakısında üfürüm saptandığı ve 2 ay sonra kontrolünün önerildiği öğrenildi. Soygeçmişinde anne baba arasında akrabalık yoktu.

Fizik bakısında, ağırlık ve boyu %50 p, baş çevresi 25 p olan olgunun, burun kökü basık idi. Ayrıca yüksek damağı, mikrognatisi mevcut olup mukozaları siyanotik görünümdeydi. Kardiyovasküler sistem muayenesinde en belirgin mezokardiyak odakta duyulan 3/6° pansistolik, yayılımı olmayan üfürümü mevcuttu. Solunum sistemi muayenesinde subkostal, interkostal çekilmeleri bulunan hastanın oskültasyonunda bilateral alt zonlarda daha belirgin kreptan ralleri mevcuttu. Batın muayenesi 3-4 cm hepatomegali dışında olağan idi. Olgunun ayak ve el parmakları dismorfik görünümde, pes ekinovarus deformitesi mevcuttu. Bronkopnömoni, konjenital kalp hastalığı ön tanısı ile izleme alınan ve tedavisi başlanan hastada üfürüm nedeni ile yapılan transtorasik ekokardiyografik incelemede tepe anlık gradienti 35-40 mmHg olan, soldan sağa şant yapan, 5-6 mm çapında, non-restriktif, perimembranöz ventriküler septal defekt saptandı. Hemogram, idrar tetkiki, serum iyonları, karaciğer-böbrek fonksiyon testleri, Kranial USG ve batın USG incelemeleri normal bulundu. Olgu; öyküsünde prenatal dönemde annenin anti epileptik kullanımının olması ve fizik bakıdaki bulgular ile fetal hidantoin sendromu olarak değerlendirildi.

### Tartışma

FHS; büyüme-gelişme geriliği, mikrosefali/trigonsefali, konjenital kalp hastalığı ve hipoplastik parmak gibi birçok doğumsal defektlerle birliktedir. Orta hat hipoplazisi, kısa burun ve yukarı kalkık burun delikleri, basık burun kökü, epikantus,

uzun filtrum, yay gibi veya yarık üst dudak, yarık damak, pes ekinovarus görülen malformasyonlardır.<sup>1-4</sup> Son yıllarda yapılan kohort çalışmaları ışığı sonucunda belirlenen bu defektler ile olgumuzda gördüğümüz malformasyonlar Tablo 1'de verilmiştir.

Yapılan deneysel çalışmalar fenitoinin vasküler hasara yol açtığını göstermiştir.<sup>5</sup> Bu çalışmalarda voltaj kanallarını inhibe ederek, membran stabilizatörü görevi görüp antikonvülzan etki gösteren fenitoinin, düzeltici potasyum kanallarını bloke ettiği saptanmıştır. Hayvan deneyleri sonucu bu mekanizma ile fenitoinin serbest radikal oluşumu ile endotel hasarı ve bradikardiye, hipoksiye, genetik defektlere, çeşitli dismorfizmlere yol açtığı ileri sürülmüştür. Ayrıca fenitoin, valproik asit, vigabatrin gibi anti epileptiklerin fetusta karnitin eksikliğine yol açtığı, bunun da kardiyomyopati, ventrikül septum defektleri gibi malformasyonlarla sonuçlanabileceği deneysel olarak gösterilmiştir.<sup>3</sup> Olgumuzda da non-restriktif perimembranöz ventriküler septal defekt mevcut idi.

Antiepileptik ilaçların metabolizması sırasında sitokrom P450'nin biyoaktivasyonunda ortaya çıkan epoksidler, folat ve K vitamin metabolizmasındaki değişikliklerin teratojeniteden sorumlu olduğunu gösteren çalışmalar da vardır.<sup>6-8</sup>

**Tablo 1.** FHS'da ve olgumuzda görülen deformite ve defektler.

FHS	Olgu
Büyüme gelişme geriliği	-
Mikrosefali/trigonsefali	-
Burun kökü basıklığı	+
Epikantus	-
Burun deliklerinin genişliği ve kalkık olması	+
Üst dudağın yay gibi olması	+
Dudak yarığı	-
Uzun filtrum	-
Mikrognati	+
Parmaklarda hipoplazi	+
Pes ekinovarus	+
Fetusda kardiyak ileti defektleri	-
Kardiyomyopati	-
Kardiyak septum defektleri	+
Genital defektler (hipospadias gibi)	-

Sonuç olarak başta fenitoin olmak üzere antiepileptikler, membran hasarı ile teratojen etki göstermektedir. Bu nedenle gebelikte antiepileptik kullanımından kaçınılmalı, kullanılması gerektiğinde teratojenitesi en az olanlar seçilmeli, karnitin ve folat desteği verilmelidir. En önemlisi ise aile sahip olabileceği bebek konusunda bilinçlendirilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Ozkinay F, Yenigun A, Kantar M, Ozkinay C, Avanoglu A, Ulman I. Two siblings with fetal hydantoin syndrome. *Turk J Pediatr* 1998;40:273-8.
2. Yalcinkaya C, Tüysüz B, Somay G, Cenani A. Polydactyly and fetal hydantoin syndrome: An additional component of the syndrome. *Clin Genet* 1997;51:343-5.
3. Shu Pei Wu, Ming-Kwang Shyu, Horng-Huei Liou, Churn-Shiouh Gau, Chun-ung Lin. Interaction between anticonvulsants and Human Placental Carnitine Transporter. *Epilepsia* 2004;45:204-10.
4. Lyon HM, Holmes LB, Huang T. Multiple congenital anomalies associated with in utero exposure of phenitoin: Possible hypoxic ischemic mechanism. *Birth Defects Research Part A* 2003;67:993-6.
5. Azarbayjani F, Danielsson BR. Pharmacologically Induced embryonic dysrhythmia and episodes of hypoxia followed by reoxygenation: A common teratogenic mechanism for antiepileptic drugs? *Teratology* 1998;57:117-26.
6. Buehler BA, Delimont D, van Waes M, Finnell RH. Prenatal prediction of risk of the fetal hydantoin syndrome. *N Engl J Med* 1993;329:1660-1.
7. Danielsson BR, Danielson M, Rundqvist E, Reiland S. Identical phalangial defects induced by phenitoin and nifedipine suggest fetal hypoxia and vascular disruption behind phenitoin teratogenicity. *Teratology* 1992;45: 247-58.
8. Buehler BA, Rao V, Finnell RH. Biochemical and molecular teratology of fetal hydantoin syndrome. *Neurol Clin* 1994;12:741-8.