

موردنگاری

گزارش یک مورد سندرم وارفارین جنینی

غلامعلی معموری^۱ MD، *حسن بسکابادی^۲ MD، حجت ا... احتشام منش^۳ MD

^۱استاد (فوق تخصص نوزادان)، ^۲استادیار (فوق تخصص نوزادان)، ^۳دستیار تخصصی بیماریهای کودکان

بیمارستان قائم (عج)

تاریخ دریافت: ۸۴/۱۲/۶ - تاریخ پذیرش: ۸۵/۴/۱۸

خلاصه

مقدمه: وارفارین یک داروی ضد انعقاد خوراکی که در اختلالات قلبی - عروقی مصرف می شود. عمل آن کاهش سنتز فاکتورهای وابسته به ویتامین K است. اگر چه در حاملگی کم عارضه تر از هپارین است ولی براهتی از جفت رد میشود و اثرات نامطلوبی تحت عنوان سندرم وارفارین جنینی ایجاد می کند، که در مطالعات متعدد شایعترین آنها هیپوپلازی بینی، اختلالات اسکلتی و کلسیفیه شدن اپی فیزها گزارش شده است مواجه شدن جنین با وارفارین به ویژه در ۳ ماهه اول حاملگی خطر امبریوپاتی جنینی (هیپوپلازی بینی و اپی فیز منقوطی) را افزایش می دهد.

معرفی بیمار: یک نوزاد با علایم جدید که تاکنون گزارش نشده (آژنزی فمور، آژنزی کورپوس کالوزوم، دررفتگی رادیال و اولنار) که حاصل یک زایمان پست ترم، که در تمام طول حاملگی مادر روزانه ۲/۵ میلی گرم وارفارین مصرف می کرده است را گزارش گردیده است. علایم اصلی مشاهده شده در این نوزاد شامل (براکیوسفالی، هیدروسفالی، آژنزی کورپوس کالوزوم، اندامهای کوتاه، دفورمیته انگشتان، تأخیر رشد داخل رحمی، پل بینی فرو رفته و پهن، دررفتگی دو طرفه لگن و اولنار و رادیال) می باشد.

کلمات کلیدی: وارفارین، هیپوپلازی، آژنزی، امبریوپاتی، جنین

*مشهد، بیمارستان قائم (عج)، بخش نوزادان، تلفن: ۸۰۱۲۵۰۲ - ۸۴۱۲۰۶۹، نویسنده رابط

E- mail: h.boskabady.yahoo@.ic

مقدمه

مصرف داروها در حاملگی ممکن است سبب اثرات نامطلوبی در سلامت جنین شود. وارفارین به عنوان یک داروی ضد انعقادی که بیش از ۵۰ سال است در درمان اختلالات قلبی و پیشگیری از ترومبوز عروقی افرادی که دریچه مصنوعی قلب دارند مصرف می شود و به عنوان یک داروی مفید و کم عارضه تر نسبت به هپارین برای مادر شناخته شده است (۱، ۲، ۳). تغییر شکل انگشتان ۳ و ۴ دست چپ، براقیوسفالی، شکاف کام، پل بینی پهن و فرو رفته و کوتاهی محسوس ران راست مشهود بود. فاصله پوبیس تا پاشنه ۱۵ سانتی متر و از پوبیس تا ورتکس ۲۷ سانتیمتر بوده است (شکل ۱).



شکل ۱ - فاصله پوبیس تا پاشنه ۱۵ سانتی متر

ولی هنوز داروی آنتی ترومبوتیک کاملاً بی خطر برای مصرف در دوران بارداری وجود ندارد. مصرف این دارو در طی حاملگی به خصوص در ماههای اول ممکن است سبب بروز عوارض مشخصی در جنین، به صورت سندرم وارفارین جنینی بشود (۴) در گزارشات موردی شایعترین علائم این سندرم هایپوپلازی بینی و اختلالات اسکلتی و کلسیفیه شدن اپی فیزها بوده است. سایر عوارض مصرف وارفارین در حاملگی ناهنجاریهای مختلف عصبی، کلیوی، گوارشی، سقط، تولد نوزاد کم وزن و خونریزی بعد از تولد می باشد (۴، ۵، ۶). هدف این مقاله گزارش یک مورد نادر از سندرم وارفارین جنینی با آژنزی استخوان فمور که با هایپوپلازی استخوانهای لگن، دررفتگی رادیو اولنار، میکروگناسی، هیدروسفالی که تا به حال منتشر نشده است بوده است.

معرفی بیمار

نوزاد س-مقدم، بعد از ترم حاصل زایمان طبیعی با وزن ۲۴۰۰ گرم، دور سر ۳۶ سانتی متر و قد ۴۳ سانتی متر از مادری با بیماری قلبی زمینه ای (دریچه مصنوعی میترا) که در سن ۴۵ سالگی تحت درمان وارفارین روزانه نصف قرص بوده در تاریخ ۸۳/۹/۱۵ در زایشگاه بیمارستان قائم (عج) متولد شده است. در سونوگرافی حول و حوش تولد مشکل خاصی گزارش نشده است در معاینه اولیه نوزاد تاخیر رشد داخل رحمی (IUGR)^۱، قد کوتاه، کوتاهی واضح اندامهای تحتانی، تغییر در بررسی رادیوگرافی در رفتگی دو طرفه رادیال و اولنار آرنج راست، آژنزی فمور راست، هایپوپلازی استخوانهای لگن گزارش شده است. در سی تی اسکن مغز هیدروسفالی بطن ها و هولوپروزنسفالی، آژنزی کورپوس کالوزوم رویت گردید. (شکل ۲ - ۵).



شکل ۲ - آژنزی فمور راست

معاینه چشم ها در فوندوسکوپ طبیعی بوده، سونوگرافی کلیه ها واحشاء طبیعی بوده است در بررسی تست های انعقادی زمان پروترومبین ۱۳ ثانیه و زمان ترومبولاستین نسبی ۶۱ ثانیه بوده ولی نوزاد خونریزی واضح نداشت سایر آزمایشات اولیه طبیعی بوده است. کاریوتایپ طبیعی گزارش شده است، در پیگیری این کودک در یک سالگی تاخیر تکاملی واضحی داشته (با کمک قادر به ایستادن نبوده، کلمه نمی گوید و...، وزن بیمار ۶ کیلوگرم بوده، دور سر ۴۷ سانتی متر، قد ۶۴

¹ IUGR: Intra Uterine Growth Retard

۹،۱۰) از طریق توقف تولید شکل اپوکساید ویتامین K می باشد (۱، ۲). دارو وزن ملکولی پایین داشته و به سهولت از جفت عبور کرده و غلظت خیلی مناسبی در جنین ایجاد می کند شکل خاصی از ناهنجاریهای مادرزادی با عنوان سندرم وارفارین مادرزادی در نوزادان مادرانی که این دارو را در ۳ ماهه اول حاملگی دریافت کرده اند گزارش شده است (۴، ۵).

از اختلالات مادرزادی شایع در این سندرم هیپوپلازی بینی و کندرو دیسپلازی مفقوپی یا نقطه ای اپی فیزها و مهره ها و به طور کمتر شایع شکاف کام و لب و انسداد سوراخهای بینی می باشد (۱، ۲). سایر اختلالات مادرزادی نادر گزارش شده در ارتباط با مصرف وارفارین عبارتند از: (کیست دندی واکر، هولوپروزنسفالی، شیزونسفالی، آژنزی کلیه، گاسترو شزی، گوش غیر طبیعی، ریه راست دو لوبه، دندان پیشین فوقانی واحد خونریزی داخل بطنی، بد شکلی انگشتان، هیدروسفالی، میکروسفالی، عقب ماندگی ذهنی (MR)، آتروفی اپتیک و کوری) (۲، ۱، ۸، ۹، ۱۰). شیوع امبریوپاتی وارفارین بین ۴ تا ۱۰ درصد تخمین زده می شود (۱). زمان حساس برای بروز سه ماهه دوم سبب عوارض عصبی مرکزی و خونریزی در نوزاد می شود (میکروسفالی، عقب ماندگی ذهنی، آتروفی اپتیک، کوری) (۱، ۵) اثرات تراژوژنی فوق با دو مکانیسم ممکن است بروز نماید. مهار چرخه تولید ویتامین K یا کاهش تولید نوع احیاء شده ویتامین K، که ممکن است منجر به خونریزی در ارگانهای جنینی و علائم سندرم شود مکانیسم دوم تداخل با فعالیت آنزیم ویتامین K ردوکتاز بوده که منجر به کاهش تولید مهارکننده های مینرالیزاسیون غضروفها و متعاقباً رسوب غیر طبیعی کلسیم در اپی فیزها شده و به علاوه کوتاهی اندام ها و بسته نشدن شکاف کام را باعث می گردد (۱، ۲).

در سال ۱۹۶۶ اولین مورد این سندرم توسط دی سیا^۳ گزارش شده ناهنجاریهای مشاهده شده هیپوپلازی بینی، اترزی کوان، گردن کوتاه و اندامهای کوتاه و ناهنجاریهای حنجره بودند.

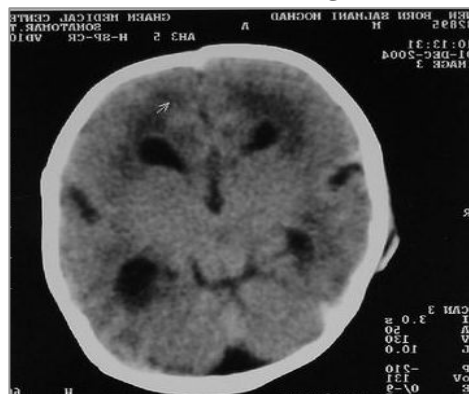
سانتیمتر و ۶۲CM = دور بازو، فاصله پویس تا پاشنه ۲۲ سانتیمتر، فاصله سر تا پویس ۴۲ سانتیمتر) در معاینه اسکولیوز، ناهنجاری ناخن و اسپاسیتی نداشته است. تشنج نداشته است معاینه قلب و اکو طبیعی بوده است.



شکل ۳ - هیدروسفالی بطن ها



شکل ۴ - هیدروسفالی بطن ها



شکل ۵ - آژنزی کورپوس کالوزوم

بحث و نتیجه گیری

وارفارین یک داروی ضدانعقاد خوراکی موثر در درمان اختلالات ترومبوآمبولیک و دریچه ای می باشد و بیش از چند دهه است که در طب بالینی مصرف می شود اثر دارو کاهش سنتز عوامل انعقادی وابسته به ویتامین K (فاکتورهای ۲، ۷،

² Mental Retardation

³ Di Saia

۵ میلی گرم وارفارین روزانه استفاده می کرده اند ملاحظه شد در مقایسه گروهی که میزان مصرف روزانه کمتر از ۵ میلی گرم وارفارین داشته اند میزان عوارض فوق ۱۵ درصد بوده است (۵ از ۳۳) (۱۲).

هر چند مصرف وارفارین علی رغم حقایق فوق هنوز هم در اروپا به عنوان داروی موثر در حاملگی توصیه می شود ولی در کانادا و آمریکا استفاده از هپارین را بین ۶ تا ۱۲ هفته حاملگی جایگزین مناسبی برای وارفارین توصیه نموده اند (۲، ۱۴). ارتباط قوی بین مصرف وارفارین و بروز عوارض در نوزاد ایجاب می کند که در صورت مصرف آن توسط خانم باردار در طی بارداری آن را به هپارین آن فراکشنال^۷ یا HMWH که در حاملگی کم خطر هستند تغییر داده شود و اگر قصد بارداری ندارد و تحت درمان وارفارین می باشد از روش جلوگیری مطمئن استفاده نماید و در صورت بروز حاملگی ناخواسته دارو را قطع نماید و در صورت وجود اجبار در مصرف آن به لحاظ اثر امبروپاتیک آن را در ۶ تا ۱۰ هفته اول مصرف ننمایند و ۲ تا ۴ هفته قبل از زایمان جهت جلوگیری از خطر خونریزی وارفارین را قطع نمایند و در موقع تولد نیز باید نوزاد معاینه کاملی از نظر عوارض وارفارین انجام شود (۲، ۳).

در یک مطالعه دیگر در بررسی ۴۱۸ مورد حاملگی که مادران از وارفارین استفاده می کردند شیوع سقط خود بخودی در ۸/۶٪، زایمان زودرس در ۴/۶٪ و اثرات تراتوژنی در ۴/۶٪ نوزادان متولد شده مشاهده شد (۵). در مطالعات دیگر هیپوپلازی بینی، آتروفی دو طرفه عصب اپتیک، کری، تشنج، منقوط بودن مهره های گردنی و ساکروم و فمور گزارش شده است (۵، ۶). در بررسی دیگر صورت گرفته توسط آی هان^۴ و همکاران عوارض نوزادی و جنینی در ۴۷ مادر حامله که تحت درمان وارفارین با ۱۱ مادر که هپارین گرفته بودند مقایسه شدند دو مورد ناهنجاری وابسته به وارفارین (کلیه واحد، شکاف کام، دفورمیته انگشتان) در نوزادان مادران فوق مشاهده شد. میزان بروز سقط خود به خودی و نوزاد مرده متولد شده به ترتیب برای وارفارین ۴۰ درصد و ۹ درصد ولی در گروه هپارین تنها یک مورد (۹ درصد) سقط خود بخودی ملاحظه شد (۱۲). هیچ موردی از ناهنجاری در گروه هپارین دیده نشد. بین میزان عوارض جنینی دارو و دوز استفاده شده ارتباط مستقیمی وجود دارد. در مطالعه صورت گرفته توسط ویتلا^۵ و همکاران عوارض جنینی شامل سقط، فوت جنین و VSD^۶ در ۸۸٪ (۲۲ از ۲۵) جنین هایی که مادرانشان بیش از

⁴ Ayhan

⁵ Vitale

⁶ VSD: Ventricle Septal Defect

⁷ Unfractional

References:

- 1- Finkelstein y, Chitayat D, Schechter T, et al. Warfarin embryopathy following Low dose maternal exposure. J Obstet Gynecol Can 2005; 27:702 – 206.
- 2- Sathien kijkanchai A, Wasant P. Fetal warfarin syndrome. J Mod Assoc Thai 2005; 88 (suppl 8): S 246-50.
- 3- Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agent during pregnancy. Chest 2004; 126: 627 S-644 S.
- 4- Zakzowk MS. The Congenital Warfarin syndrome. J Laryngol 1986; 100: 215 - 219.
- 5- Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. Am J Med 1980; 68: 122- 40.
- 6- Bony C, Zyka F, Tiran Rajaofera I , Attali T, De Napoli S , Alessandri JL . warfarin fetal pathology . Arch Pediatr 2002; 9: 705 – 8.
- 7- Van Driel D, Wesseling J , Rosendaal FR, Odink RJ , Van der Veer E, Gerver WJ , et al . Growth until puberty after in utero exposure to coumarins . Am J Med Genet 2000; 95: 438- 43.
- 8- Hall BD. Warfarin embryopathy and urinary tract anomalies. A J Mod Genet 1989; 34 /1 292-3.
- 9- Kaplan LC, Congenital Dandy. Walker malformation associated with first trimester warfarin: A case report and literature review. Teratology 1985; 32: 333.
- 10- Pati S, Helmbrecht GD. Congenital schizencephaly associated with in utero warfarin exposure . Reprod Toxicol 1994; 80: 115 –12.
- 11- Di Saiu Pj. Pre pregnancy and delivery of prosthesis. obstet Gynecol 1966 ; 28 : 496- 72 .
- 12- Ayhan A, Yapar EG, Yucek K, Kisnisci HA, Nazli N, Ozmen F. Pregnancy and its complications after cardiac valve replacement . Int J Gynaecol Obstet 1991; 35: 117-22.