

# CRANIOESTENOSE DA SUTURA METÓPICA

## EFEITO TERATOGÊNICO DO VALPROATO DE SÓDIO

### Relato de caso

Vicente José Assencio-Ferreira<sup>1</sup>, Ronaldo Abraham<sup>2</sup>,  
José Carlos Esteves Veiga<sup>3</sup>, Kécia Cristina dos Santos<sup>4</sup>

**RESUMO** - *Objetivo*: alertar que o uso de valproato de sódio durante a gravidez pode determinar cranioestenose no recém-nascido, em especial a trigonocefalia. *Método*: relato de um caso de trigonocefalia em menina de 6 meses, filha de pais jovens, não fumantes e cuja mãe fez uso de fenobarbital 100 mg/dia e valproato de sódio 500 mg duas vezes/dia durante toda a gravidez. Foi realizada revisão bibliográfica sobre o assunto. *Resultado*: no ato cirúrgico pôde-se confirmar a presença de esclerose óssea sobre a sutura metópica. A revisão bibliográfica permitiu o encontro de relatos prévios sobre a teratogenicidade do valproato de sódio, que determina principalmente cranioestenose da sutura metópica. *Conclusão*: o uso de valproato de sódio durante a gravidez pode determinar como ação teratogênica a cranioestenose, especialmente a trigonocefalia (fechamento precoce da sutura metópica).

**PALAVRAS-CHAVE**: valproato de sódio, efeito teratogênico, craniossinostose, suturas cranianas.

#### **Metopic suture craniosynostosis: sodium valproate teratogenic effect. Case report**

**ABSTRACT** - *Objective*: the aim of this report is to warn that sodium valproate used during pregnancy can produce craniosynostosis in the newborn, particularly trigonocephaly. *Method*: we describe a case of trigonocephaly in a six month-old girl, daughter of a young non-smoker couple, whose mother had used phenobarbital 100 mg daily and sodium valproate 500 mg twice daily during the whole pregnancy. We also review current literature about this topic. *Result*: bone sclerosis over the metopic suture was confirmed during surgery. Bibliographical review yields previous reports on valproate teratogenicity, mainly determining metopic suture craniosynostosis. *Conclusion*: sodium valproate used during pregnancy can produce craniosynostosis by teratogenic effect, specially trigonocephaly (premature fusion of metopic suture).

**KEY WORDS**: valproic acid, teratogenic effect; craniosynostoses, metopic suture.

A cranioestenose ou craniossinostose é a fusão prematura de uma ou mais suturas cranianas. A forma do crânio se modifica, obedecendo a regra de que o impedimento do crescimento normal no sentido perpendicular à sutura, determinará crescimento compensatório em sentido paralelo à sutura fechada. Não só os ossos da calota craniana se modificam, podendo ocorrer alterações em ossos da base e da porção média do crânio, resultando em hipotelorismo, fossa anterior pequena, órbitas rasas, deslocamento do osso petroso e diminuição do es-

paço nasofaríngeo<sup>1</sup>. A sua incidência é estimada em 1 por 2000 crianças, a prevalência em 14,1 por 10.000 nascidos vivos e existe leve predomínio de ocorrência nos meninos numa relação de 2:1<sup>2-5</sup>.

A cranioestenose pode ser classificada como primária/congênita (quando depende de um defeito próprio da sutura) ou secundária/adquirida (quando é devida a outras causas). A cranioestenose primária pode ser subdividida em *sindrômica*, quando faz parte de síndromes disgenéticas como Apert, Crouzon, Saethre-Chotzen, entre muitas outras *enão*

Faculdade de Medicina (FM) da Universidade de Taubaté (UNITAU) Taubaté SP, Brasil: <sup>1</sup>Doutor em Medicina (área de concentração Neurologia) pela Universidade de São Paulo (USP - SP). Professor Colaborador Titular da FM-UNITAU; <sup>2</sup>Professor Colaborador Assistente da FM-UNITAU; <sup>3</sup>Doutor em Medicina (área de concentração Neurologia) pela USP - SP, Professor Titular de Neurocirurgia da FM-UNITAU; <sup>4</sup>Residente de Neurocirurgia do Hospital Santa Isabel de Clínicas (HOSIC) de Taubaté.

Recebido 20 Novembro 2000, recebido na forma final 24 Janeiro 2001. Aceite 2 Fevereiro 2001.

Dr. Vicente José Assencio Ferreira - Avenida São João 1770 - 12242-000 São José dos Campos SP - Brasil. FAX 12 321 3277. E-mail: vicasfer@iconet.com.br

*sindrômica*, quando associada a anomalias gênicas ou a efeito teratogênico de algumas drogas (fenitoína, valproato de sódio, ácido retinóico, aminopteína, oximetazolina<sup>1, 4, 6, 7</sup>). Existem relatos de que a mãe que fuma e/ou que reside em locais de alta altitude estão mais propensas a ter crianças com cranioestenose primária devido a hipoxemia antenatal<sup>8, 9</sup>.

O diagnóstico das cranioestenoses deve incluir exames que permitam não só a constatação da sutura fechada mas também as possíveis alterações nos ossos faciais e/ou no parênquima nervoso, que também podem conter alterações malformativas. A radiografia simples de crânio pode mostrar com clareza a esclerose óssea no local da sutura, mas não permite avaliar de forma adequada a presença de palato aberto, obstrução orofaríngea ou compressão do tronco encefálico. É importante estender a avaliação por neuroimagem mediante tomografia computadorizada crânio-encefálica com reconstrução óssea tridimensional e ressonância magnética encefálica, investigando-se, também, possíveis alterações na migração neuronal, holoprosencefalia, atraso na mielinização, entre outras<sup>6, 10</sup>.

O objetivo deste relato de caso é chamar a atenção dos neurologistas para o fato que o uso de valproato de sódio (VS) como droga antiepiléptica durante a gravidez, pode determinar efeito teratogênico sobre as suturas cranianas do feto, resultando em cranioestenose. No presente caso observou-se trigonocefalia devido ao fechamento precoce da sutura metópica, em mãe utilizando VS associado a fenobarbital.

## CASO

Criança de 6 meses de idade, feminina, branca, procedente do Vale do Paraíba no estado de São Paulo, primeira filha de pai com 27 anos e mãe com 21 anos, não fumantes, não consanguíneos e sem alterações na conformação óssea craniana. A gestação transcorreu sem qualquer alteração, tendo a mãe utilizado, durante toda a gravidez, as drogas antiepiléticas fenobarbital (100mg/dia) e VS (500mg duas vezes/dia). Nasceu de parto cesárea, a termo, Apgar 9 e 10, perímetro cefálico de 33 cm e peso de 4.040g. Aos 6 meses de vida a criança foi encaminhada ao Serviço de Neurocirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de Taubaté (UNITAU) para avaliação e conduta, devido a abaulamento na região frontal. O exame do crânio demonstrou a presença de abaulamento frontal, em linha mediana, de consistência óssea, sem sinais flogísticos, com saliência da sutura metópica e importante depressão dos ângulos externos das órbitas, determinando hipotelorismo. A visão do crânio pelo ângulo superior tinha o aspecto de triângulo (Fig 1). O perímetro



Fig 1. Fotografia da paciente, com 6 meses de vida, demonstrando o fechamento precoce da sutura metópica e a conformação em triângulo que o crânio adquiriu. Foto reproduzida com autorização da mãe da criança.

cefálico era de 43cm (percentil 50), anteroposterior de 29cm e biauricular de 25cm. Sem outras alterações no exame físico-neurológico ou no desenvolvimento neuropsicomotor. O fechamento precoce da sutura metópica foi confirmado através de tomografia computadorizada craniana com reconstrução óssea tridimensional (Fig 2). O tratamento cirúrgico foi realizado mediante incisão bicoronariana e exposição ampla da calvária. Foi retirada proeminência óssea em local correspondente à sutura metópica, que se encontrava hipertrofiada e com esclerose óssea reacional. Promoveu-se a correção do hipotelorismo e obteve-se efeito estético satisfatório no intraoperatório. O pós-operatório transcorreu sem anormalidades, destacando-se apenas edema e hematoma supra-orbitário bilateral, que desapareceu após 15 dias.

## DISCUSSÃO

Filhos de mães epiléticas apresentam risco duas vezes maior para malformações, tanto para anomalias maiores (lábio leporino, fenda palatina, defeitos cardíacos, malformações urogenitais, defeitos do tubo neural), quanto menores (hipo ou hipertelorismo, epicanto, distúrbios do crescimento nasal ou

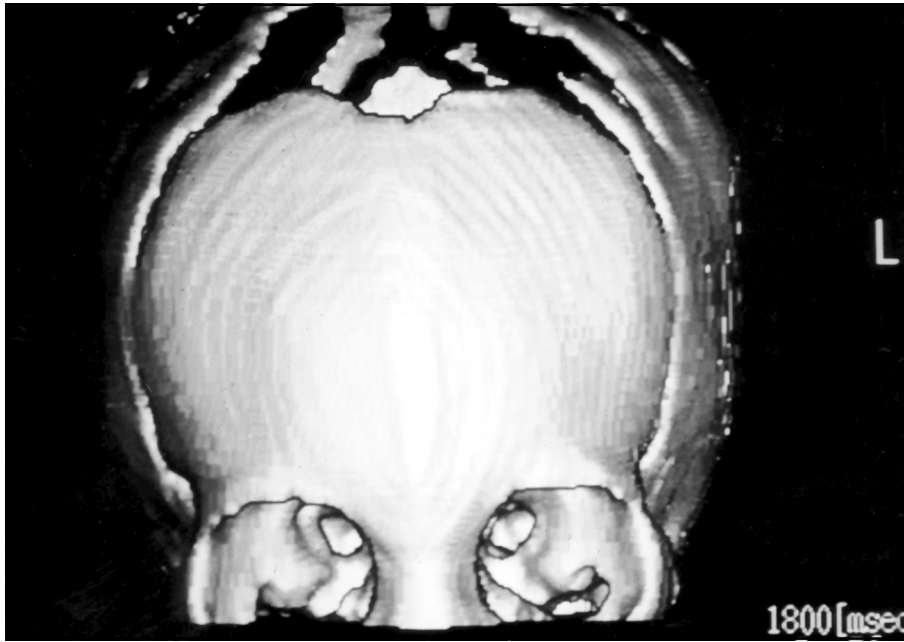


Fig 2. Tomografia computadorizada craniana, com reconstrução óssea tridimensional.

das orelhas, implantação baixa do cabelo, hipoplasia digital distal e das unhas)<sup>11-13</sup>. O traço genético materno para epilepsia pode contribuir para este aumento de incidência de malformações<sup>14</sup>.

Das drogas mais comumente utilizadas como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina e VS, sabe-se que todas possuem teratogenicidade, com especial atenção para esta última. Entre 1 e 2% dos recém-nascidos de mães que utilizaram o VS, apresentam malformações do fechamento do tubo neural. Existem controvérsias quanto ao poder teratogênico das outras três drogas citadas, embora frequentemente o fenobarbital seja referido como fracamente teratogênico e, as outras duas, sejam descritas como de moderado efeito teratogênico<sup>15</sup>.

O mecanismo de teratogenicidade das drogas antiepilépticas (DAE) está provavelmente relacionado a distúrbios do metabolismo do ácido fólico e o conhecimento deste fato abre uma janela importante para a prevenção destas malformações<sup>16, 17</sup>. O VS, sintetizado em 1882, era utilizado como solvente orgânico. Na França, no transcorrer da década de 60, determinou-se a propriedade antiepiléptica e o primeiro teste clínico foi realizado. Em 1967 iniciou-se a exploração comercial como antiepiléptico revolucionário devido a sua estrutura química extremamente simples e totalmente diferente das outras drogas utilizadas na ocasião. Foi aprovada sua comercialização nos Estados Unidos somente em 1978<sup>18</sup>.

Di Liberti et al<sup>19</sup>, em 1984, foram os primeiros a

descrever a síndrome fetal do valproato (*fetal valproate syndrome – FVS*) correlacionando as alterações disgenéticas observadas em 7 recém-nascidos, com o uso na gravidez do VS. Anteriormente, haviam sido relatados casos isolados de defeitos congênitos cardíacos, fendas palatais e, principalmente, alterações morfológicas faciais, demonstrando a possibilidade da existência de teratogenicidade da droga.

Em 1988, Ardinger et al.<sup>20</sup>, avaliaram 19 crianças expostas ao VS intra útero e verificaram que as alterações teratogênicas mais marcantes e constantes foram as anomalias craniofaciais como estreitamento bifrontal, trigonocefalia, pregas epicantais e hipoplasia de região malar. A trigonocefalia foi observada em cerca de 75% destas crianças. Na recuperação dos casos relatados na literatura até aquela data, foram encontrados 15 casos de trigonocefalia do total de 38 relatos de teratogenicidade do VS (cerca de 40%).

A associação de trigonocefalia e uso na gravidez de VS foi referida ainda por outros autores<sup>8, 21-23</sup>. Não existem relatos de que o uso de fenobarbital isoladamente possa ser associado a presença deste tipo de craniossinostose.

Em estudo prospectivo realizado em Estocolmo, entre 1985 e 1995, numa população de 71.727 mulheres grávidas, foram selecionadas 136 que faziam uso de drogas antiepilépticas isolada ou associadamente, e destas, apenas 7 faziam uso de VS. Não foi relatado nenhum caso de trigonocefalia<sup>24</sup>.

A trigonocefalia não sindrômica e isolada, apesar de ter curso benigno por não determinar aumento da pressão intracraniana<sup>25, 26</sup> e, portanto, exigir cirurgia com intuito único de estética, deve determinar preocupação ao neurologista que atende mulher epilética, em fase reprodutiva. É recomendável que o VS não seja utilizado em mulheres jovens, com potencial reprodutivo.

## CONCLUSÃO

A revisão de literatura permitiu concluir que o VS utilizado durante a gravidez pode determinar, como efeito teratogênico, alterações múltiplas, destacando-se o comprometimento dos ossos craniofaciais e, particularmente, a trigonocefalia. É recomendável evitar sua utilização e, na impossibilidade, administrá-la na menor dose possível.

## REFERÊNCIAS

- Griesemer DA. Craniosynostosis. In Neurobase Medlink. 2.Ed. [CD ROM] New York: Arbor, 2000.
- Shuper A, Merlob P, Grunebaum M, Reisner SH. The incidence of isolated craniosynostosis in the newborn infant. *Am J Dis Child* 1985;139:85-86.
- Marchac D, Renier D. Craniosynostosis. *World J Surg* 1989;13:358-365.
- Lajeunie E, Le Merrer M, Bonaïti-Pellie C, Marchac D, Renier D. Genetic study of nonsyndromic coronal craniosynostosis. *Am J Med Genet* 1995;55:500-504.
- Alderman BW, Fernbach SK, Grene C, Mangione EJ, Ferguson SW. Diagnostic practice and the estimated prevalence of craniosynostosis in Colorado. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:159-164.
- Benson ML, Oliverio PJ, Yue NC, Zinreich SJ. Primary craniosynostosis: imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:697-703.
- Lajeunie E, Le Merrer M, Arnaud E, Marchac D, Renier D. Trigonocéphalie: formes isolées, associées et syndromiques: étude génétique d'une série de 278 patients. *Arch Pédiatr* 1998;5:873-879.
- Alderman BW, Zamudio S, Barón AE, et al. Increased risk of craniosynostosis with higher antenatal maternal altitude. *Int J Epidemiol* 1995;24:420-426.
- Bradley CM, Alderman BW, Williams MA, et al. Parental occupations as risk factors for craniosynostosis in offspring. *Epidemiology* 1995;6:306-310.
- Vannier MW, Pilgram TK, Marsh JL, et al. Craniosynostosis: dianostic imaging with three-dimensional CT presentation. *Am J Neuroradiol* 1994;15:1861-1869.
- Costa ALC, Guerreiro CAM. Gravidez e epilepsia. In Guerreiro CAM, Guerreiro MM. *Epilepsia*. São Paulo: Lemos Editorial, 1993:103-110.
- Koch S, Lösche G, Román EJ, et al. Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs. *Neurology* 1992;42:83-88.
- Morrel MJ. Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology* 1998;51:21-27.
- Durner M, Greenberg DA, Delgado-Escueta AV. Is there a genetic relationship between epilepsy and birth defects? *Neurology* 1992;42:63-67.
- Delgado-Escueta AV, Janz D. Consensus guidelines: preconceptions counseling, management and care of the pregnant woman with epilepsy. *Neurology* 1992;42:149-160.
- Wegner C, Nau H. Alterations of embryonic folate metabolism by valproic acid during organogenesis: implications for mechanism of teratogenesis. *Neurology* 1992;42:17-24.
- Dansky LV, Rosenblatt DS, Andermann E. Mechanisms of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy. *Neurology* 1992;42:32-42.
- Jain KK. Valproic acid. In Neurobase Medlink. 2.Ed. [CD ROM]. New York: Arbor, 2000.
- Di Liberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJR. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet* 1984;19:473-481.
- Ardinger HH, Atkin JF, Blackston RD et al. Verification of the valproate syndrome phenotype. *Am J Med Genet* 1988;29:171-185.
- Cohen MM Jr. Etiopathogenesis of craniosynostosis. *Neurosurg Clin N Am* 1991;2:507-513.
- Gardner JS, Guyard-Boileau B, Alderman BW, Fernbach SK, Greene C, Mangione EJ. Maternal exposure to prescription and non-prescription pharmaceuticals or drugs of abuse and risk of craniosynostosis. *Int J Epidemiol* 1998;27:64-67.
- Lajeunie E, Le Merrer M, Marchac D, Renier D. Syndromal and nonsyndromal primary trigonocephaly: analysis of a series of 237 patients. *Am J Med Genet* 1998;75:211-215.
- Wide K, Winblad B, Tomson T, Sars-Zimmer K, Berggren E. Psychomotor development and minor anomalies in children exposed to antiepileptic drugs in utero: a prospective population-based study. *Dev Med Child Neur* 2000;42:87-92.
- Fok H, Jones BM, Gault G, Andar U, Hayward R. Relationship between intracranial pressure and intracranial volume in craniosynostosis. *Br J Plast Surg* 1992;45:394-397.
- Gault DT, Renier D, Narchac D, Jones BM. Intracranial pressure and intracranial volume in children with craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 1992;90:377-381.