

Case report

Perinatal intraventricular hemorrhage related to maternal warfarin use

Patcharee Komwilaisak¹, Pakaphan Kiatchoosakun¹, Junya Jirapradittha¹, Napat Laoaroon¹, Amnat Kitkhuandee² and Suda Vannaprasaht³

¹Department of Pediatrics; ²Department of Surgery; ³Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

Abstract:

Warfarin is an essential anticoagulant for long term prophylaxis of mechanical valve replacement. However, it can have harmful effects on the fetus including warfarin embryopathy and fetal hemorrhage. A 35-week-gestational age male infant was born to a mother with rheumatic heart disease presenting a history of mitral valve replacement requiring life-long warfarin therapy. The infant was delivered by emergency cesarean section due to fetal distress. He required initial resuscitation and respiratory assistance due to severe anemia. A computed tomography scan of the brain showed a 4.3x5.7x4.9 cm intraventricular hemorrhage, an intracerebral hemorrhage with subfalcine and descending transtentorial brain herniation. Multiple doses of blood products were transfused to correct the patient's coagulopathy. Genetic polymorphism analysis of the mother and infant revealed the CYP2C9 *1/*1 (wild-type) alleles and two polymorphisms on the VKORC1 gene (-1639 GG>AA and 1173 CC>TT). Individuals exhibiting these polymorphisms affect lower vitamin K epoxide reductase enzyme activity, resulting in lowering levels of active vitamin K and vitamin K-dependent coagulation factors. These findings possibly explain the cause of the infant's coagulopathy. To prevent serious bleeding consequences in the fetus, pregnant women requiring warfarin use should undergo pharmacogenomic studies testing both themselves and their fetus. This will yield recommended individualized dosing and monitoring of the fetus's well-being using sequential ultrasonography.

Keywords : ● Warfarin ● Pregnancy ● Intraventricular hemorrhage ● Pharmacogenomics

J Hematol Transfus Med. 2023;33:237-40.

Received 12 July 2023 Corrected 30 August 2023 Accepted 16 September 2023

Correspondence should be addressed to Asst. Prof. Patcharee Komwilaisak, MD., Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Khon Kaen University,

รายงานผู้ป่วย

ภาวะเลือดออกในโพรงน้ำสมองปริกำเนิดในทารกที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยารวาร์ฟารินในมารดา

พัชรี คำวิสัยศักดิ์¹ ผกาพรรณ เกียรติชูสกุล¹ จรรยา จิระประดิษฐา¹ ณิชพร เหล่าอรุณ¹ อำนาจ กิจควรดี²

และ สุดา วรรณประสาท³

¹สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์ ²สาขาวิชาศัลยศาสตร์ ³สาขาวิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

ราร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่มีความสำคัญในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ อย่างไรก็ตาม การใช้ยารวาร์ฟารินในสตรีตั้งครรภ์อาจส่งผลกระทบต่อทารกในครรภ์ ได้แก่ ความพิการของทารกตัวอ่อน และภาวะเลือดออกในทารก รายงานผู้ป่วยทารกแรกเกิดจากมารดาที่มีโรคหัวใจรูมาติกและได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจไม่ทรมองต้องรับประทานยารวาร์ฟารินตลอดชีวิต ที่อายุครรภ์ 35 สัปดาห์ ทารกในครรภ์มีภาวะเครียดและได้คลอดโดยการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้องฉุกเฉิน แรกเกิดทารกได้รับการกู้ชีพและใส่ท่อช่วยหายใจเนื่องจากมีอาการหายใจลำบากและมีภาวะโลหิตจางรุนแรง ภายหลังเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองพบมีเลือดออกในโพรงน้ำสมองขนาด 4.3x5.7x4.9 เซนติเมตร ร่วมกับเลือดออกในเนื้อสมองและมีภาวะสมองเคลื่อนที่ (brain herniation) ทารกได้รับส่วนประกอบของเลือดปริมาณมากเพื่อแก้ไขภาวะโลหิตจางและการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติ การตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ของยารวาร์ฟารินในมารดาและทารกพบว่า ทั้งมารดาและทารกมียีน CYP2C9 แบบ *1/*1 (ดั้งเดิม) และมีการกลายพันธุ์ของยีน VKORC1 ที่ตำแหน่ง -1639 GG>AA และ 1173 CC>TT การกลายพันธุ์ของยีนลักษณะนี้ทำให้การทำงานของเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase ลดลง ส่งผลให้วิตามินเคและปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่พึ่งพาวิตามินเคมีปริมาณลดลง ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่อธิบายภาวะเลือดออกผิดปกติในทารกแรกเกิดรายนี้ ในการป้องกันภาวะเลือดออกรุนแรงในทารกที่เกิดจากมารดาใช้ยารวาร์ฟาริน การศึกษาทางเภสัชพันธุศาสตร์มีประโยชน์ในการกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดเลือดออก และแนะนำให้ทำการตรวจคัดกรองความเสี่ยงที่สูงเพื่อประเมินสถานะของทารกในครรภ์ตลอดระยะเวลาที่ตั้งครรภ์

คำสำคัญ : ● ราร์ฟาริน ● สตรีตั้งครรภ์ ● เภสัชพันธุศาสตร์ ● เลือดออกในโพรงน้ำสมอง

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2566;33:237-40.

Background

Warfarin, a vitamin K antagonist, constitutes an essential anticoagulant for long term thromboprophylaxis of mechanical valve replacement. The drug's ability to cross the placental barrier can cause adverse effects in the fetus including warfarin embryopathy and fetal hemorrhage^{1,2}. According to an autopsy study of stillbirths of mothers using warfarin during pregnancy, the incidence of perinatal intraventricular hemorrhage (IVH) is 4.6 to 5.1%³. This report describes an interesting case of a premature infant developing IVH related to maternal warfarin use. *CYP2C9* and *VKORC1* genotyping testing for both mother and infant are performed to identify the cause of IVH.

Case report

A 35-week gestational age male infant was born to a 27-year-old mother by an emergency cesarean section due to fetal distress. The mother presented rheumatic heart disease with postmitral valve replacement and required lifelong warfarin anticoagulant. During pregnancy, the anticoagulant was briefly switched from warfarin to enoxaparin during 8 to 12 weeks of gestation to mitigate risk of warfarin embryopathy. Warfarin was then reintroduced and continued until 35 weeks of gestation. Her most recent international normalized ratio (INR) level two weeks before delivery was 2.58. She visited the hospital reporting decreased fetal movement. The external fetal monitoring showed abnormal variability, which was compatible with acute fetal hypoxia. The antenatal ultrasonography revealed a large hypoechoic lesion in the right lateral ventricle of the fetus. Thus, an emergency cesarean section was immediately performed.

The infant was born with a birth weight of 2,540 grams and Apgar scores of 1, 3 and 3 at 1, 5 and 10 minutes, respectively. He exhibited poor respiratory effort and required positive pressure ventilation via an endotracheal tube. His physical examination showed markedly pale skin, widened and tense anterior fontanelle,

enlarged head circumference and fixed, dilated pupils that did not respond to light. Initial laboratory results revealed a hematocrit of 16%, prolonged prothrombin time, activated partial thromboplastin time and normal platelet count and fibrinogen level. To restore his hematocrit and coagulation factors, he received a total of 30 mL/kg of red cells and 20 mL/kg of fresh frozen plasma. A bedside cranial ultrasonography showed a hyperechoic lesion in the right lateral ventricle, third ventricle, and right parietotemporal lobe with subthalamic herniation. A subsequent computed tomography of the brain revealed an intraventricular hemorrhage (IVH) that was 4.3x5.7x4.9 cm in size, along with an intraparenchymal hemorrhage in the right parietotemporal region with evidence of subfalcine and descending transtentorial brain herniation. At 4 hours of age, he developed seizures requiring anticonvulsant treatment. Due to the predictable poor neurodevelopmental outcome, a multidisciplinary team consisting of neonatologists, hematologists and neurosurgeons discussed further treatment options with the parent. The decision was made to treat the infant palliatively. He was later successfully extubated but still required orogastric tube feeding and suctioning due to spasticity and sucking-swallowing incoordination. Finally, he expired from respiratory failure due to devastating outcome of IVH at two months of age.

To identify the cause of severe hemorrhage, blood samples from both mother and infant were analyzed for *CYP2C9* and *VKORC1* genotyping. The results revealed that both the mother and infant had the wild-type *CYP2C9* *1/*1 genotype, while two genetic polymorphisms were found on the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (*VKORC1*) gene (-1639 GG>AA and 1173 CC>TT).

Discussion

Related pharmacogenomic studies have shown that several genetic polymorphisms can influence the dosage of warfarin needed to reach the target INR level. *CYP2C9*

is the key enzyme that metabolizes warfarin. Individuals with *CYP2C9* genetic polymorphisms have altered *CYP2C9* activity, which can lead to undermetabolized warfarin and leading to overdose.

The anticoagulation effects of warfarin stem from inhibiting vitamin K epoxide reductase, an important enzyme in the gamma-carboxylation pathway of the coagulation cascade. Recently, the *VKORC1* gene has been identified as responsible for vitamin K epoxide reductase activity. Patients with different *VKORC1* variants need different warfarin maintenance doses to achieve the same target INR level.

We constitute the first to report a case of perinatal IVH associated with genetic polymorphisms in warfarin and vitamin K metabolism. The *CYP2C9* genotype was wild-type in both the mother and infant, suggesting that the metabolism of *s*-warfarin was normal in this patient. However, both the mother and infant carried *VKORC1* gene polymorphisms at -1639 *GG>AA* and 1173 *CC>TT*. In related studies, these genotypes have been reported regarding that their carriers required lower doses of warfarin to reach target INR^{4,5}. We hypothesized that these genetic polymorphisms contributed to the serious fetal hemorrhage by allowing the average dose of maternal warfarin to have a full effect on the fetus's low physiological level of vitamin K.

Fetal hemorrhage related to warfarin occurs more commonly in the second and third trimesters of pregnancy³. Related studies have reported that the most common site of intracranial hemorrhage is subdural hematoma⁶⁻⁸, while IVH is relatively less common⁹. Perinatal IVH related to maternal warfarin use can cause mortality and adverse neurodevelopmental outcomes among infants⁹.

To date, no consensus has been reached concerning the prevention of fetal hemorrhage among women receiving warfarin during pregnancy. However, sequential ultrasonography to monitor fetal well-being throughout the gestation period is crucial for early detection and management of fetal hemorrhage. In addition, warfarin pharmacogenomics testing of the mother and fetus should be considered to justify the dosage and reduce bleeding risk.

References

1. Wong V, Cheng CH, Chan KC. Fetal and neonatal outcome of exposure to anticoagulants during pregnancy. *Am J Med Genet.* 1993;45:17-21.
2. McLintock C. Anticoagulant therapy in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves: no easy option. *Thromb Res.* 2011;127(Suppl 3):S56-60.
3. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med.* 1980;68:122-40.
4. Sangviroon A, Panomvana D, Tassaneeyakul W, Namchaisiri J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic variation associated with *VKORC1* and *CYP2C9* polymorphisms in Thai patients taking warfarin. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2010;25:531-8.
5. Yan X, Yang F, Zhou H, Zhang H, Liu J, Ma K, et al. Effects of *VKORC1* genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose requirement in a Chinese Han population. *Med Sci Monit.* 2015;21:3577-84.
6. Oswal K, Agarwal A. Warfarin-induced fetal intracranial subdural hematoma. *J Clin Ultrasound.* 2008;36:451-3.
7. Lee HC, Cho SY, Lee HJ, Kim CJ, Park JS, Chi JG. Warfarin-associated fetal intracranial hemorrhage: a case report. *J Korean Med Sci.* 2003;18:764.
8. Masamoto H, Uehara H, Mekaru K, Uezato T, Sakumoto K, Aoki Y. Warfarin-associated fetal intracranial hemorrhage in woman with mitral valve replacements: a case report. *Am J Perinatol.* 2009;26:597-600.
9. Ville Y, Jenkins E, Shearer MJ, Hemley H, Vasey DP, Layton M, et al. Fetal intraventricular haemorrhage and maternal warfarin. *Lancet.* 1993;341:1211.