

Hiperammonemi Olmaksızın Valproik Asit ile İlişkili Ensefalopati Olgusu

A Case of Valproic Acid-Associated Encephalopathy without Hyperammonemia

Mahmut Bilal ÇAMAN¹, Ayşe Özlem AKGÜN¹, Semai BEK¹, Gülnihal KUTLU¹

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Muğla

Öz

Valproik asit antiepileptik ajan olarak kullanılan dalılı zincirli karboksilik asit yapısında bir ajandır. Yan etkileri; bulantı, kusma, alopesi, kilo alımı, asemptomatik olarak karaciğer fonksiyon testlerinde artış, fulminan hepatit, sedasyon, ataksi, tremor, pankreatit, kardiyak aritmi, trombositopeni, hiperammonemi ve ensefalopati tablosu olarak sıralanabilir. Valproat ile ilişkili ensefalopati sıklıkla bilinç durumunda bozulma, apati, sinirlilik, konfüzyon, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ile karakterize bir tablodur. Bu tabloya kan amonyak düzeyinde yükseklik sıklıkla eşlik eder. Daha nadir olarak ise hiperammonemi görülmeden ve serum valproat düzeyine bağlı olmaksızın da ensefalopati tablosu ortaya çıkabilir. Bildirmiş olduğumuz bu olguda tipik klinik bulgular; EEG kayıtları ile desteklenmiş, hastamızda serum amonyak düzeyi normal bulunmuştur ve Hiperammonemi olmaksızın Valproat Ensefalopatisi tanısına ulaşılmıştır. Sonrasında valproat tedavisinin kesilmesinin ardından görülen klinik iyileşme, yine EEG bulgularıyla da ortaya konmuş, tanı desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ensefalopati, Epilepsi, Hiperammonemi Olmayan, Valproik Asit

Abstract

Valproic acid is a branched-chain carboxylic acid construct used as an antiepileptic agent. Side effects can be listed as nausea, vomiting, alopecia, weight gain, asymptomatic increase in liver function tests, fulminant hepatitis, sedation, ataxia, tremor, pancreatitis, cardiac arrhythmia, thrombocytopenia, hyperammonemia and encephalopathy. Valproate-associated encephalopathy is often characterized by impairment in change of consciousness, apathy, irritability, confusion, and impaired liver function. This table is accompanied with a high level of ammonia in the blood. Rarely, encephalopathy may occur without hyperammonemia and irrespective of serum valproate level. Typical clinical findings in this case report were supported by EEG records and serum ammonia level was found to be normal in our patient. Valproate Encephalopathy without Hyperammonemia was diagnosed. Clinical improvement after cessation of valproate treatment was also demonstrated by EEG findings and the diagnosis was supported.

Keywords: Encephalopathy, Epilepsy, Non-hyperammonemia, Valproic Acid

Giriş

Valproik asit bir antiepileptik ajan olup plazma pik konsantrasyonuna 1-4 saat içinde ulaşır ve %90'ı plazma proteinlerine bağlı olarak taşınır. Plazma yarılanma ömrü 9-18 saattir. Yan etkileri; bulantı, kusma, alopesi, kilo alımı, asemptomatik olarak karaciğer fonksiyon testlerinde artış, fulminan hepatit, sedasyon, ataksi, tremor, pankreatit, kardiyak aritmi, trombositopeni, hiperammonemi ve ensefalopati tablosudur. Valproik asit ile ilişkili ensefalopati sıklıkla bilinç durumunda bozulma, apati, sinirlilik, şaşkınlık hali, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ile karakterize bir tablodur. Bu tabloya kan amonyak düzeyinde yükseklik sıklıkla eşlik eder. Daha nadir olarak hiperammonemi görülmeden ve serum valproik asit düzeyine bağlı olmaksızın da ensefalopati tablosu ortaya çıkabilir. Bildirmiş olduğumuz bu olguda

serum amonyak düşüklüğü ve karaciğer fonksiyonlarında bozukluk ile birlikte seyreden tipik klinik bulguların; EEG kayıtları ile desteklenmiş olmasının, valproik asit tedavisinin kesilmesinin ardından görülen klinik iyileşmenin, yine EEG bulgularıyla ortaya konulduğunun gösterilmesi amaçlanmıştır.

Olgu

44 yaşında kadın hasta aynı kelimeleri tekrarlama, ellerinde titreme, çevresine anlamsız bir şekilde bakma, kendisine sorulan sorulara cevap verememe ve kusma şikayeti ile acil servise getirildi.

Tıbbi öyküsünde hafif derecede mental retardasyonu olan hastanın çocukluğundan bu yana olan; davranışsal duraksama sonrasında farkındalığın kaybolduğu bilateral tonik-klonik tarzda nöbetleri mevcuttu. Halen topiramet 600 mg/gün, primidon 625 mg/gün, valproik asit 500 mg/gün, sitalopram 20 mg/gün tedavisi ile yılda ortalama 2-3 nöbeti mevcuttu. Son nöbetinin 2 ay önce olduğu öğrenildi. Hastanın daha önceden zonisamid tedavisi aldığı, 2 ay önce zonisamid yerine valproik asit kullanmaya başladığı, valproik asit kullanmaya başladıktan sonra ellerinde titreme, sinirlilik, aynı sözleri tekrarlama, çeşitli kelimeler şeklinde şikayetlerinin ortaya çıktığı öğrenildi.

Fizik muayenesi nörolojik açıdan normaldi. Kas güçsüzlüğü yoktu, bilinç normaldi. Geçirilmiş eski

	ORCID No
Mahmut Bilal ÇAMAN	0000-0001-7956-5677
Ayşe Özlem AKGÜN	0000-0001-8328-3701
Semai BEK	0000-0003-4913-976X
Gülnihal KUTLU	0000-0002-9325-4151

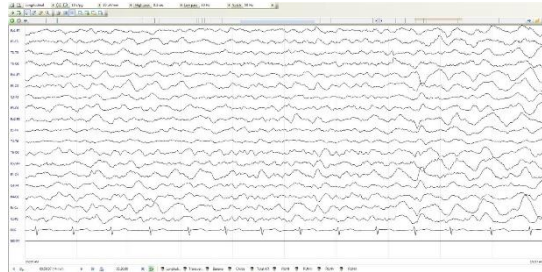
Başvuru Tarihi / Received: 22.02.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 05.03.2019

Adres / Correspondence : Mahmut Bilal ÇAMAN
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Muğla
e-posta / e-mail : mbilalcaman@gmail.com

nöbete bağlı sağ omuzda kırık sebebiyle hafif düzeyde hareket kısıtlılığı saptandı.

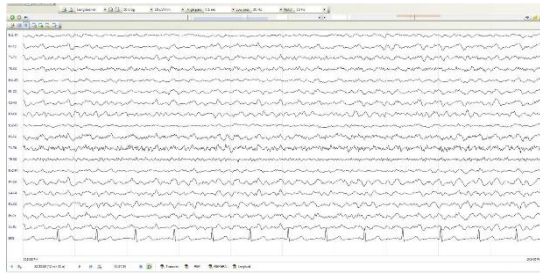
Laboratuvar testlerinde HGB:13,9 g/dL, WBC: 4.54 x 10³/µL, PLT:167000 x 10³/µL idi. Böbrek fonksiyon testleri normaldi. Karaciğer fonksiyon testleri yüksekti. ALT: 18 U/L, AST:16 U/L, LDH:226 U/L, GGT: 78 U/L, ALP: 154 U/L, Direk Bil: 0.11 mg/dl, Total Bil: 0.29 mg/dl. CRP: 11.4 mg/L idi. LDL: 135.2 mg/dl, Kolesterol: 207 mg/dl idi. Folik asit: 2.4 ng/mL, Vitamin B12: 230.2 pg/mL idi. Serum valproik asit düzeyi: 52.8 ug/ml idi. (Normal değerler: 50-100 ug/ml) Beyin tomografisi normaldi.

Hastanın yatışının birinci gününde EEG kaydı (Şekil 1) alındı. Belirgin bir epileptojenik odağı işaret etmekten ziyade toksik/metabolik nedenleri düşündüren düşük amplitüdü jeneralize delta aktivitesi saptandı. Bu EEG kaydı ile hastada valproat ensefalopatisi düşünüldü ve valproik asit tedavisi kesildi. Arter kanında amonyak düzeyi 68.2 idi (Normal değerler:18.7-86.9).



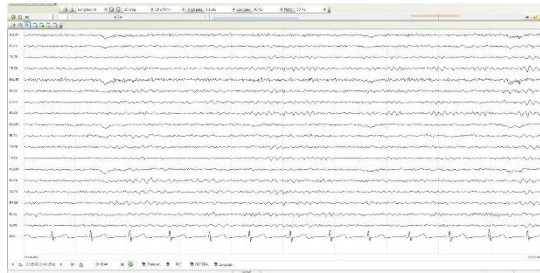
Şekil 1. Hastanın yatışının birinci gününde alınan EEG kaydı

Üçüncü gün alınan kontrol EEG kaydında (Şekil 2) zemin ritminde minimal düzelme olmakla birlikte jeneralize yavaş aktivitenin devam ettiği görüldü.



Şekil 2. Hastadan üçüncü gün alınan kontrol EEG kaydı

Yedinci gün görülen kontrol EEG (Şekil 3) kaydı ise normaldi.



Şekil 3. Hastadan yedinci gün alınan kontrol EEG kaydı

Hiperammonemi olmaksızın valproik asit ile ilişkili ensefalopati tanısı düşünülen hastanın valproik asit tedavisi durdurulduktan sonra başvurusunda mevcut olan sinirlilik, ellerinde titreme, aynı sözleri tekrarlama şeklinde ataklar ile seyreden şikayetinin de gerilediği görüldü.

Takiplerinde lakoamid başlanarak 2x150 mg/gün'e titre edilen hastada son 6 aydır tam nöbet kontrolü sağlanmıştır.

Tartışma

Valproik asit antiepileptik ajan olarak kullanılan dallı zincirli karboksilik asit yapısında bir ajandır. Oral alımını takiben plazma pik konsantrasyonuna 1-4 saat içinde ulaşılır ve %90'ı plazma proteinlerine bağlı olarak taşınır. Enterik kaplı olarak alınması plazma pik konsantrasyonuna ulaşma süresini uzatır. Plazma yarılanma ömrü 9-18 saattir ve bu süre kombine ajanlarla alınması halinde kısalmır (1). Valproik asitin büyük kısmı karaciğer enzimleri tarafından elimine edilir (1,2). Yan etkileri; bulantı, kusma, alopesi, kilo alımı, asemptomatik olarak karaciğer fonksiyon testlerinde artış, fulminan hepatit, sedasyon, ataksi, tremor, pankreatit, kardiyak aritmi, trombositopeni, hiperammonemi ve ensefalopati tablosu olarak sıralanabilir.

Valproik asit ile ilişkili ensefalopati sıklıkla bilinç durumunda bozulma, apati, sinirlilik, şaşkınlık hali, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ile karakterize bir tablodur. Bu tabloya kan amonyak düzeyinde yükseklik sıklıkla eşlik eder. Yapılan bir çalışmada valproik asit tedavisi alan hastaların %51.2'sinin yüksek kan amonyak düzeyi ile birlikte asemptomatik bir kliniğe sahip oldukları gösterilmiştir (3,4). Daha nadir olarak ise hiperammonemi görülmeden ve serum valproik asit düzeyine bağlı olmaksızın da ensefalopati tablosu ortaya çıkabilir. Sıklıkla valproik asit tedavisi başlanmasını ya da doz arttırımını takiben ortaya çıksa da yıllarca aynı dozda valproik asit tedavisi alan hastalarda da bu tablo gözlemlenir. Bu durum sıklıkla tedaviye eklenen yeni bir ilacın valproik asit metabolizmasını olumsuz yönde etkilemesi sonucu gelişir. Valproik asit ile ilişkili ensefalopati gelişmesinde etkili mekanizmalar olarak; mitokondriyal yağ asidi beta oksidasyonunun inhibe edilmesi, bazal ganglia içindeki GABA yıkımının inhibisyonu ve üre döngüsü üzerine etkileri suçlanmıştır. Bunun yanında karnitin düzeyinde valproik asit ile indüklenen bir azalma ve hücreler arası ortamda artan glutamat konsantrasyonu sonrasında gelişen serebral ödem suçlanan mekanizmalardır (5,4,2). Valproik asit tedavisinin durdurulması ile hemen hemen tüm vakalarda düzelmeye bildirilmiştir (1).

Bizim olgumuz ile benzerlik gösteren bir olgu; topiramet tedavisi almakta iken üzerine eklenen valproik asit sonrasında ensefalopati kliniği ile sunulan olguda bu kombinasyon tedavisi

ensefalopati gelişimi için suçlanmıştır (2). Yapılan birçok çalışmada topiramate ve valproik asit kombine tedavisinin tek başına valproik asit tedavisine göre ensefalopati gelişme olasılığını artırdığı gösterilmiştir. Yine yapılan bir çalışma kombinasyon tedavisinin; sadece valproik asit kullanan hastalardaki %0.13 olan ensefalopati gelişme riskini dört kat artırdığını göstermiştir (6,7). Bazı yazarlar valproik asit ve topiramatin benzer bir mekanizma ile kan amonyak düzeyini yükselttiğini ve ensefalopatiye sebep olduğunu iddia etmekte ise de ensefalopati tablosu serumda amonyak düzeyi yükselmeden de görülebilir (4,8,9). Bu durumda bu iki ilacın kombine kullanıldığı ve serum amonyak seviyesinin normal olduğu durumlarda da ensefalopati tablosu ile karşılaşılabilen akıldan çıkarılmamalıdır. Bizim sunmuş olduğumuz olguda da valproik asit ve topiramatin kombine kullanımı ve gelişen ensefalopati tablosu arasındaki ilişki Naranjo Advers İlaç Reaksiyon Olasılık Skalası'na göre değerlendirildiğinde 8 puan almış ve muhtemel ilaç yan etkisi olarak sınıflandırılmıştır (10).

Tedavide valproik asit tedavisinin durdurulmasının yanı sıra karnitin, laktuloz veya neomisin desteği ya da protein kısıtlamasının farklı mekanizmalarla klinik üzerine olumlu etkisinin olduğu iddia edilmiştir (3,11).

Sonuç olarak, bildirmiş olduğumuz bu olguda serum amonyak düşüklüğü ve karaciğer fonksiyonlarında bozukluk ile birlikte seyreden tipik klinik bulgular; EEG kayıtları ile desteklenmiş ve hastamızda Hiperammonemi Olmaksızın Valproik Asit Ensefalopatisi tanısına ulaşılmıştır. Sonrasında valproik asit tedavisinin kesilmesinin ardından görülen klinik iyileşme, yine EEG bulgularıyla da ortaya konmuş, tanı desteklenmiştir. Bu olgunun

sunulmasındaki diğer özellik ise hastanın klinik iyileşmesi ile birlikte elektrografik iyileşmesinin de dökümanite edilmiş olmasıdır.

Hasta Onamı: Hasta onamı 03.12.2017 tarihinde alınmıştır.

Kaynaklar

1. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate. *Cns Drugs*. 2002;16(10):695-714.
2. Blackford MG, Do ST, Enlow TC, Reed MD. Valproic acid and topiramate induced hyperammonemic encephalopathy in a patient with normal serum carnitine. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2013;18(2):128-36.
3. Twilla JD, Pierce AS. Hyperammonemic encephalopathy due to valproic acid and topiramate interaction. *Case Rep Psychiatry*. 2014;2014:410403.
4. Moore K, Dixit D, Wagner M. Topiramate-related hyperammonemia. *J Pharm Technol*. 2016;32(1):34-6.
5. Sin O, Batterink J. Encephalopathy induced by combination therapy with valproic acid and topiramate: challenging the utility of serum ammonia measurement. *Can J Hosp Pharm*. 2015;68(1):54-6.
6. Chopra A, Kolla BP, Mansukhani MP, Netzel P, Frye MA. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: an update on risk factors, clinical correlates and management. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012;34(3):290-8.
7. Raja M, Azzoni A. Valproate-induced hyperammonemia. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(6):631-3.
8. Hamer HM, Knake S, Schomburg U, Rosenow F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in the presence of topiramate. *Neurology*. 2000;54(1):230-2.
9. Deutsch SI, Burket JA, Rosse RB. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy and normal liver functions: possible synergism with topiramate. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(6):350-2.
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45.
11. Shapira Y, Gutman A. Muscle carnitine deficiency in patients using valproic acid. *J Pediatr*. 1991;118(4 pt 1):646-9.