

# Vigabatrin ile Akut Ensefalopati Gelişen Bir Non-Ketotik Hiperglisinemi Olgusu

## Development of Acute Encephalopathy Due to Vigabatrin Use in a Case of Nonketotic Hyperglycinemia

Elif YÜKSEL KARATOPRAK, Sema SALTİK

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

### Özet

Non-ketotik hiperglisinemiye (NKH) bağlı erken miyoklonik epilepsi gelişen 3 aylık erkek hastada vigabatrin kullanımı sonrası ortaya çıkan akut ensefalopati tablosunun sunulması amaçlandı. Vigabatrin kullanımı nedeniyle artmış gama-aminobütirik asit (GABA) düzeyinin santral sinir sisteminde artmış glisin düzeyleriyle birlikte ensefalopati tablosunu ağırlaştırabileceği ve bu nedenle NKH'de vigabatrin kullanımının riskli olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Ensefalopati; non-ketotik hiperglisinemi; vigabatrin.

### Summary

A 3-month-old boy with early myoclonic epilepsy owing to nonketotic hyperglycinemia developed acute encephalopathy after - vigabatrin was presented. Due to the use of vigabatrin, the elevated gamma-aminobutyric acid (GABA) concentration in the brain together with the elevated levels of glycine enhanced the encephalopathy. Our observations indicate the risk of using vigabatrin in patients with nonketotic hyperglycinemia.

Key words: Encephalopathy; non-ketotic hyperglycinemia; vigabatrin.

## Giriş

Non-ketotik hiperglisinemi (NKH) glisin metabolizmasında rol alan enzim sistemindeki eksiklik sonucu ortaya çıkan, otozomal resesif kalıtmı, serum, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve idrarda glisin artışı ile karakterize, 250.000 canlı yeni doğandan birinde görülen ender bir metabolik hastalıktır. [1] NKH'de tanı klinik ve laboratuvar bulguları, beyin veya karaciğerde enzim tayini veya enzimle ilgili mutasyonun gösterilmesi ile konulur. [2] Elektroensefalografik incelemede ise "burst-supresyon" veya multifokal keskin diken dalgalar görülür. [3]

Erken miyoklonik epilepsi, hayatın ilk üç ayında başlayan miyokloniler ve parsiyel nöbetler ile karakterize epileptik bir ensefalopatidir. NKH, glisin ensefalopatisi, propiyonik asidüri, metilmalonik asidemi, D-glisirik asidemi, sülfid ve ksantin oksidaz eksikliği, Menkes hastalığı ve Zellweger sendromu erken miyoklonik epilepsi ile birlikte olabilen metabolik hastalıklardır. En önemli interiktal EEG bulgusu özellikle derin uykuda görülen supresyon-burst paternidir. Uyanıklık döneminde ise yavaş zemin aktivitesi ile birlikte multifokal diken dalgalar görülmektedir. [4-6]

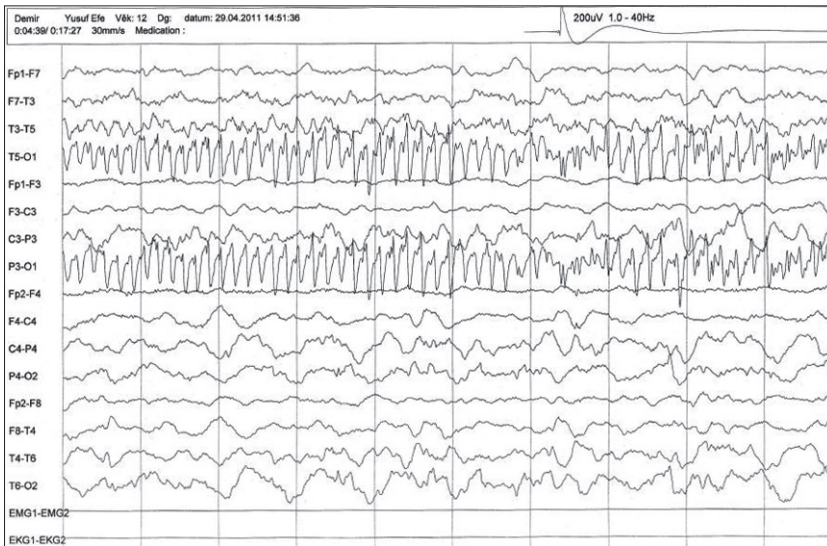
Vigabatrin parsiyel ve generalize epilepsilerde kullanılan bir antikonvülzan ilaçtır. Etki mekanizması, gama-amino-bütirik asit-transaminazın (GABA-T) doza bağlı enzim inhibisyonu ve dolayısıyla inhibe edici nörotransmitter olan

GABA düzeylerinde artışa bağlanmaktadır. Vigabatrin çocuklarda genellikle iyi tolere edilmektedir. [7-11]

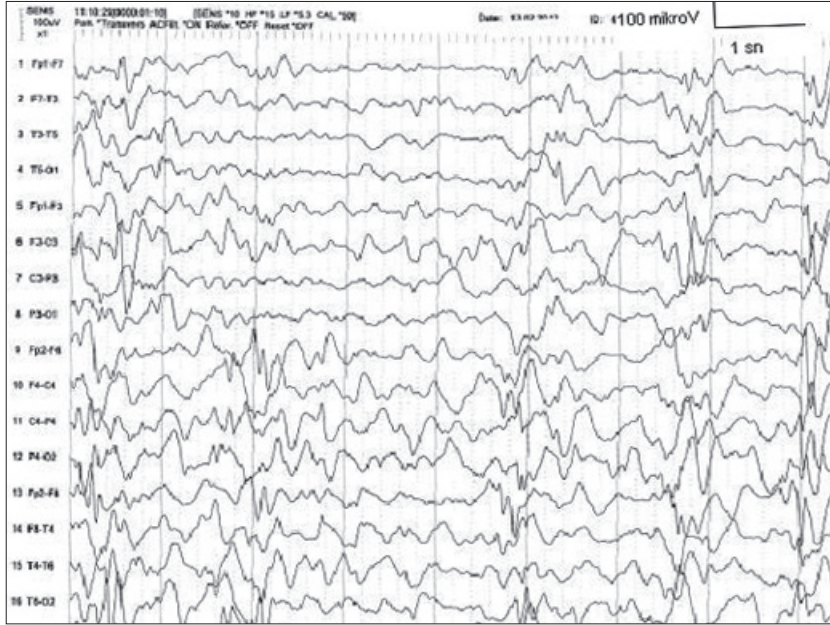
Bu yazıda, NKH'ye bağlı erken miyoklonik epilepsi gelişen 3 aylık erkek hastada vigabatrin kullanımı sonrası ortaya çıkan akut ensefalopati tablosunun sunulması amaçlandı.

## Olgu Sunumu

İki buçuk aylık erkek hasta miyokloni ve istemsiz hareketleri olması nedeniyle tarafımıza başvurdu. Sorunsuz gebeliği takiben 38 GH'da sezaryen ile doğum öyküsü olan hastanın postnatal öyküsünde postnatal 1. haftadan itibaren şikâyetlerinin başladığı fakat ailenin bu hareketleri normal olarak değerlendirdiği öğrenildi. Soy geçmişinde; anne baba arasında birinci derece kuzen evliliği (hala-dayı çocukları) bulunan bebeğin sağlıklı üç kardeşi mevcuttu. Fizik muayenede hastanın kilosu, boyu, baş çevresi 50. persantilde idi. Hastanın baş kontrolü, göz kontağı ve obje takibi yoktu. Yeni doğan refleksleri azalmıştı. Hastanın günde 8-10 kez olan 2-3 saniye süren miyoklonik nöbetleri mevcuttu. Hastanın hemogram, geniş biyokimya, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12, amonyak ve laktat düzeyleri normal saptandı. Hastanın kranial MR normal bulundu. Hastanın uyku elektroensefalografik incelemesinde (EEG) multipl nöronal hipereksitabilite ve sol hemisfer oksipital bölgede iktal aktivite gözlemlendi (Şekil 1). Günde 5 mg/kg dozunda fenobarbital tedavisi alan hastanın nöbetlerin devam et-



Şekil 1. Hastada multipl nöronal hipereksitabilite ve sol hemisfer oksipital bölgede iktal aktivite.



Şekil 2. Hastanın uyku EEG'sinde burst-supresyon paterni izleniyor.

mesi nedeniyle çekilen uyku EEG'sinde burst-supresyon paterni gözlemlendi (Şekil 2). Tedaviye vigabatrin 50 mg/kg/gün dozunda ilave edildi. Vigabatrin tedavisinin birinci gününde hastanın bilinç bulanıklığı, stupor şeklinde ensefalopati tablosunda olduğu gözlemlendi. Glaskow koma skalası 10 olarak hesaplandı. Vigabatrin tedavisinin 2. gününde kesilmesi ile hastanın ensefalopati tablosunun birkaç gün içinde gerilediği gözlemlendi. Doğumsal metabolik hastalık taramasına yönelik yapılan tandem mass spektrometre ile yapılan çalışmada serum glisin düzeyi üst sınırdadır ve idrarda organik asid sonucu normal saptandı. Hastanın HPLC (high performance liquid chromatography) tekniği ile BOS ve plazmadan eşzamanlı olarak çalışılan kantitatif aminoasid analizi sonucunda BOS/plazma glisin düzeyleri oranı 0.11 olarak hesaplandı. Hastaya klinik ve laboratuvar bulguları ile NKH tanısı kondu.

## Tartışma

Vigabatrin açıkça tanımlanmış etki mekanizması olan bir anti-epileptik ilaçtır. Bu etki mekanizması, GABA-transaminazın (GABA-T) doza bağlı enzim inhibisyonu ve dolayısıyla inhibe edici nörotransmitter olan GABA düzeylerinde artışa bağlanmaktadır. Kısa ve uzun süreli kontrollü klinik çalışmalar, vigabatrinin, konvansiyonel tedaviyle yeterince kontrol altına alınamayan epilepsi hastalarında ek tedavi olarak ya

da infantil spazmlarda mono terapi olarak verildiğinde nöbet sıklığını azalttığını göstermiştir. Etkinlik kompleks parsiyel nöbetleri olan hastalarda özellikle belirgindir.<sup>[7-11]</sup>

Vigabatrin tedavisine başlandıktan hemen sonra, elektroensefalogram üzerinde spesifik olmayan ağır dalga aktivitesi ile bağlantılı olarak, ender olmakla birlikte belirgin uyuşukluk, sersemlik, şaşkınlık gibi ensefalopatik semptomlar görülmüştür. Bu reaksiyonlara neden olan risk faktörleri arasında, başlangıç dozunun önerilen başlangıç dozundan daha yüksek olması, dozun önerilenden daha hızlı artırılması ve böbrek yetmezliği yer almaktadır. Bu etkiler, dozun azaltılmasıyla veya vigabatrinin kesilmesiyle ortadan kalkmıştır. Buna karşılık, çocuklarda eksitasyon veya ajitasyon olguları sık görülmektedir. Bu istenmeyen etkilerin sıklığı genellikle tedavinin başlangıcında daha fazladır ve sonraları azalır.<sup>[12-17]</sup>

Diğer antiepileptik ilaçlarda olduğu gibi, vigabatrin bazı hastalarda vigabatrin ile status epilepticus'u da içeren nöbet sıklığında artışa veya yeni nöbet şekillerinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Nadir vakalarda yeni başlayan miyoklonus ya da miyoklonusun alevlenmeleri görülebilir.

Hastamıza erken başlangıçlı miyoklonik nöbetler ve metabolik tetkikler sonucu NKH tanısı konuldu. Hastamıza

EEG'sinde burst-supresyon saptanması nedeniyle 50 mg/kg/gün dozunda vigabatrin tedavisi başlanmasının ardından akut bilinç bozukluğu, stupor hali başladı. Hastadaki stupor tablosu ciddi uyku hali ve hipotonisite ile karakterize idi ve Glaskow koma skalası 10 olarak saptandı. Hastanın akut gelişen ensefalopati tablosu ayırıcı tanısı için yapılan tetkikleri normal saptandı ve hastanın bu tablosu vigabatrine bağlandı. Vigabatrin tedavisi kesilen hastanın bilinci birkaç gün içinde normale döndü.

Literatürde NKH'de vigabatrin kullanımına bağlı akut ensefalopati tablosu gelişen iki olgunun bildirildiği görüldü. Her iki olguda da vigabatrin kullanımı sonrası uyku hali ve solunum yetmezliği şeklinde klinik belirti veren akut ensefalopati tablosu geliştiği bildirilmiş. Bir olgu vigabatrin tedavisinin kesilmesi ile düzelmesine rağmen diğer olgu vigabatrin tedavisinin kesilmesine rağmen solunum yetmezliğinden kaybedilmiş. Bizim olgumuzda vigabatrin tedavisinin erken dönemde kesilmesi ile kliniğinde birkaç gün içinde düzelmeye gözlemlendi.<sup>[18]</sup>

Non-ketotik hiperglisinemi metabolik lezyon glisin parçalayıcı enzim kompleksindedir. NKH'deki nörolojik bozukluğun yüksek glisin düzeyleri ile N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aşırı stimülasyonu sonucu olduğu ileri sürülmektedir.<sup>[19,20]</sup> NKH'de glisinin glutaminerjik NMDA reseptörünü aşırı uyarması, glutamatla indüklenen nörotoksistide önemli rol oynamaktadır. Vigabatrin GABA-transaminazı (GABA-T) inhibe ederek santral sinir sisteminde GABA düzeylerinde artışa yol açmaktadır. Bir inhibitör nörotransmitter olan GABA artmış glisin düzeyleriyle birlikte ensefalopati tablosunu ağırlaştırmaktadır.

Sonuç olarak, NKH erken infantil epileptik sendromların altta yatan bir nedeni olabilir. Bu nedenle erken infantil epileptik sendromların tedavisinde vigabatrin başlanırken dikkatli olunmalı ve NKH'de vigabatrin kullanımının riskli olabileceği akılda tutulmalıdır.

## Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

## Kaynaklar

1. Tada K, Hayasaka K. Non-ketotic hyperglycinaemia: clinical and biochemical aspects. *Eur J Pediatr* 1987;146(3):221-7.
2. Rezvani I. Defects in metabolism of aminoacids. In: Kliegman

- RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson text-book of pediatrics*. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 549-50.
3. Chung BHY, Wong KY, Lee JSK, Lam BCC. Non-ketotic Hyperglycinaemia: A Case Report and Review on Treatment. *HK J Paediatr (New Series)* 2002;7:152-6.
4. Aicardi J. Early myoclonic encephalopathy (neonatal myoclonic encephalopathy). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss F, Perret A, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. London/Paris: John Libbey; 1992. p. 13-23.
5. Murakami N, Ohtsuka Y, Ohtahara S. Early infantile epileptic syndromes with suppression-bursts: early myoclonic encephalopathy vs. Ohtahara syndrome. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1993;47(2):197-200.
6. Lombroso CT. Early myoclonic encephalopathy, early infantile epileptic encephalopathy, and benign and severe infantile myoclonic epilepsies: a critical review and personal contributions. *J Clin Neurophysiol* 1990;7(3):380-408.
7. Sheean G, Schramm T, Anderson DS, Eadie MJ. Vigabatrin-plasma enantiomer concentrations and clinical effects. *Clin Exp Neurol* 1992;29:107-16.
8. Gram L, Larsson OM, Johnsen A, Schousboe A. Experimental studies of the influence of vigabatrin on the GABA system. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:135-175.
9. Baxter PS, Gardner-Medwin D, Barwick DD, Ince P, Livingston J, Murdoch-Eaton D. Vigabatrin monotherapy in resistant neonatal seizures. *Seizure* 1995;4(1):57-9.
10. Meldrum BS. GABAergic mechanisms in the pathogenesis and treatment of epilepsy. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27Suppl 1:3-11.
11. Mumford J, Dulac O. Vigabatrin: a new antiepileptic medication. *J Child Neurol* 1991;Suppl 2:S3-6.
12. Wong IC, Lhatoo SD. Adverse reactions to new anticonvulsant drugs. *Drug Saf* 2000;23(1):35-56.
13. Haas-Lude K, Wolff M, Riethmüller J, Niemann G, Krägeloh-Mann I. Acute encephalopathy associated with vigabatrin in a six-month-old girl. *Epilepsia* 2000;41(5):628-30.
14. Sharief MK, Sander JW, Shorvon SD. Acute encephalopathy with vigabatrin. *Lancet* 1993;342(8871):619.
15. Sälke-Kellermann A, Baier H, Rambeck B, Boenigk HE, Wolf P. Acute encephalopathy with vigabatrin. *Lancet* 1993;342(8864):185.
16. García Pastor A, García-Zarza E, Peraita Adrados R. Acute encephalopathy and myoclonic status induced by vigabatrin monotherapy. [Article in Spanish] *Neurologia* 2000;15(8):370-4. [Abstract]

17. Lortie A, Chiron C, Dumas C, Mumford JP, Dulac O. Optimizing the indication of vigabatrin in children with refractory epilepsy. *J Child Neurol* 1997;12(4):253-9.
18. Tekgul H, Serdaroğlu G, Karapinar B, Polat M, Yurtsever S, Tosun A, et al. Vigabatrin caused rapidly progressive deterioration in two cases with early myoclonic encephalopathy associated with nonketotic hyperglycinemia. *J Child Neurol* 2006;21(1):82-4.
19. Boneh A, Degani Y, Harari M. Prognostic clues and outcome of early treatment of nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol* 1996;15(2):137-41.
20. Kure S, Tada K, Narisawa K. Nonketotic hyperglycinemia: biochemical, molecular, and neurological aspects. *Jpn J Hum Genet* 1997;42(1):13-22.