

# Serebral Tüberküloza Bağlı Nonkonvülfik Status Epileptikusta Lakozamidin Etkisi: Olgu Sunumu

## Effects of Lacosamide in Cerebral Tuberculoma-Induced Nonconvulsive Status Epilepticus: Case Report



Dr. Gönül AKDAĞ

Gönül AKDAĞ, Demet İLHAN ALGIN, Demet ÖZBABALIK ADAPINAR, Oğuz Osman ERDİNÇ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

### Özet

Nonkonvülfik status epileptikus (NKSE) davranışlar ve mental durumda açıklanamayan değişiklik, elektroensefalografide (EEG) devamlı nöbet aktivitesinin eşlik ettiği tablodur. Tedavide status epileptikus tedavisi uygulanmaktadır. Lakozamid, voltaja bağımlı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonu ile etki eden, oral biyoyararlanımı yüksek, proteine düşük oranda bağlanan, karaciğerde başlıca CYP2C19 ile metabolize olan yeni antiepileptik ilaçlardan biridir. Merkezi sinir sistemi (MSS) tüberkülozu karşımıza menenjit şeklinde değil de parenkim lezyonları şeklinde çıkabilir. Bu yazıda, bir yıl önce MSS tüberkülozu nedeniyle tanı almış ve tedavi başlanmış olmasına rağmen yeni gelişen nonkonvülfik status kliniği ile başvuran, levetirasetam tedavisine yanıt vermeyen, lakozamid tedavisi altında tam nöbetsizlik sağlanan hasta literatür verileri eşliğinde sunuldu.

Anahtar sözcükler: Lakozamid; MSS tüberkülozu; nonkonvülfik status epileptikus.

### Summary

Nonconvulsive status epilepticus (NCSE) is characterized by unexplained changes in behavior and mental status accompanied with continuous seizure activity seen on electroencephalography (EEG). Treatment is similar to treatment of status epilepticus. Lacosamide is one of the newer antiepileptic drugs (AEDs) that slow inactivation of voltage-dependent sodium channels. It has high oral bioavailability, is low protein binding and is primarily metabolized by the liver enzyme CYP2C19. Central nervous system (CNS) tuberculosis may present with signs of parenchymal lesions instead of meningitis. Presently described is a patient who was diagnosed as CNS tuberculosis a year ago with nonconvulsive status epilepticus. Status could not be controlled with levetiracetam; however, use of lacosamide successfully resolved nonconvulsive status epilepticus.

Keywords: Lacosamide; CNS tuberculoma; nonconvulsive status epilepticus.

### Giriş

Nonkonvülfik status epileptikus (NKSE) davranış, mental durum ve bilinç düzeyindeki açıklanamayan değişimlerle kendini gösterir.<sup>[1]</sup> Bu durumun beş dakikadan fazla sürmesi ve beraberinde elektroensefalografide (EEG) sürekli nöbet aktivitesinin izlenmesiyle tanı kesinleşir.<sup>[2]</sup> Nonkonvülfik

status epileptikus sınıflaması için farklı öneriler olmakla beraber öncelikle iki ana bölümde incelenir.<sup>[3]</sup> Birincisi, jeneralize form (absans status epileptikus [ASE]), ikincisi parsiyel-fokal form (kompleks parsiyel status epileptikus [KPSE]).<sup>[3]</sup> Krumholz'un sınıflamasında, NKSE farklı klinik tablolarla ilişkilendirilmekte ve tümü epileptiform ensefalopatiler baş-



liği altında değerlendirilmektedir.<sup>[4]</sup> Kaplan, NKSE olgularını genelize NKSE, lokalizasyonla ilişkili NKSE ve belirsiz NKSE olarak alt tiplere ayırdıktan sonra, her alt tipin hafif, orta ve koma düzeyi olarak değerlendirilebileceğini bildirmiştir.<sup>[5]</sup>

Lakozamid, Acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide yapısında bir aminoasit olup etkisini voltaj-kapılı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu selektif olarak artırarak gösterir ve nöronların fizyolojik aktivitesinde değişiklik yapmadan patolojik hipereksitabilitesini azaltır.<sup>[6-9]</sup>

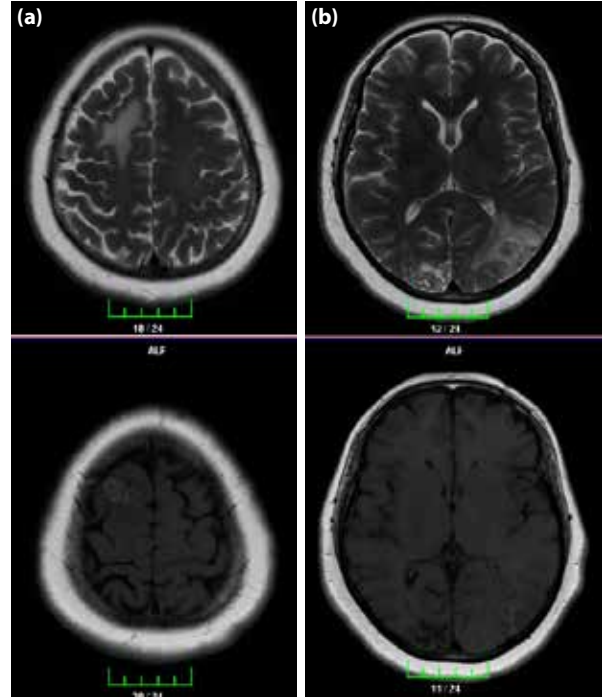
Lineer farmakokinetik özelliği ile %100 oral biyoyararlanıma sahip, proteinlere düşük oranda bağlanan (<%15) fonksiyonelleştirilmiş bir aminoasit bileşimidir. Yarı ömrü 13 saat olup bir-iki saat içerisinde pik kan konsantrasyonuna ulaşır. Yüksek oranda böbrekten atılır ve bilinen bir ilaç-ilaç etkileşimi yoktur.<sup>[10]</sup>

Tüberküloz gelişmekte olan ülkelerde sık görülen bir hastalık olmakla beraber, HIV epidemisi ve göç nedeniyle, gelişmiş ülkelerde de toplum sağlığını tehdit etmeye devam eden, *Mycobacterium tuberculosis*'in neden olduğu bir enfeksiyon hastalığıdır.<sup>[11-14]</sup> Tüberküloz olgularının yaklaşık %5-10'unda merkezi sinir sisteminin (MSS) tutulumu görülür ve karşımıza menenjit, soliter tüberküloz, apse, infarkt veya milier parankimal hastalık olarak çıkabilir. Lokal basıya bağlı nörolojik bulgulara sebep olabilen tüberkülozlar daha seyrek rastlanır. Tüberkülozlar anti tüberküloz tedavisi genellikle iki-üç ay içinde cevap verirler.<sup>[15]</sup>

## Olgu Sunumu

Elli üç yaşında kadın hasta iki haftadır gün içinde birçok kez boş bakma, cevapsızlık şeklinde şikayetlerinin olması nedeniyle polikliniğe başvurdu. Hastaya bir hafta önce bu nedenlerle başvurduğu merkez tarafından levitirasetam 750 mg 2x1 (oral) başlandığı ama şikayetlerinde değişiklik olmadığı öğrenildi. Nörolojik muayenesinde göz kırpmaya başlayan boş boş bakma, sorulara yanıt vermeme halinin saatte 10-20 kez olduğu, 30-40 sn sürdüğü gözlemlendi. İki nöbet arasında bilinç açılıyor, koopere oluyordu, belirgin motor defisit yoktu.

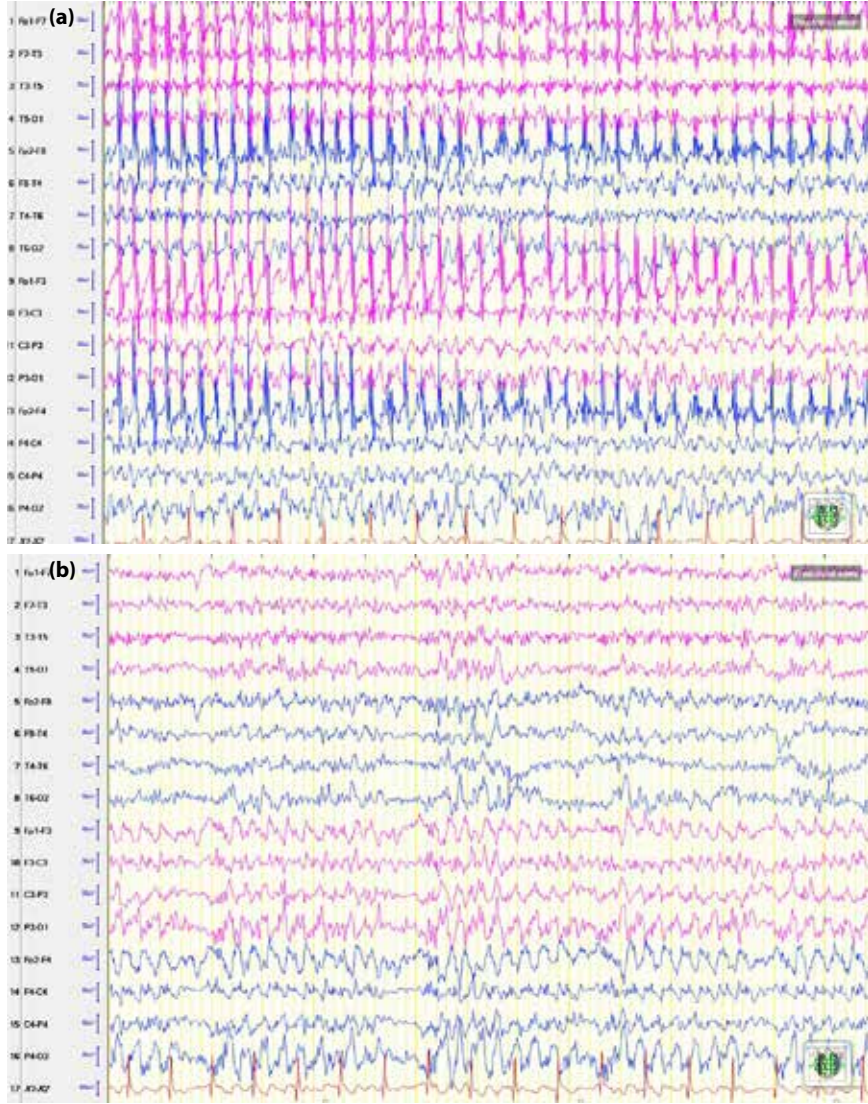
Özgeçmişinde üç yıl önce serebrovasküler hastalık geçirdiği ve bir yıl kadar önce baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı ve kusma nedeniyle yapılan beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kontrast tutan multipl lezyonlar (Şekil 1a, b) saptandığı öğrenildi. O dönemde hastanın paraneoplazi



**Şekil 1.** (a, b) Sağ frontal ve sol parietookspital bölgede kısmen birbiri ile birleşme eğilimi gösteren, birkaç adet, T1'de hipointens, T2'de hiperintens olarak izlenen çevresel kontrast tutulumunun ve vazojenik ödemin eşlik ettiği en büyüğü 1.5 cm çapında multipl lezyonlar.

ve vaskülitik süreçler açısından istenen belirteçleri normal olarak sonuçlanmıştı. Primeri belli olmayan metastatik kitleneden dolayı toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) istenmişti. Karın BT'sinde karaciğerde kitlesel ekspansiyona yol açmayan 12x13 mm boyutunda hipodens lezyon saptanmıştı. Etiyolojiye yönelik yapılan PET incelemesinde özellik saptanmamıştı. Karaciğerde saptanan hipodens lezyondan alınan biyopsi ile tüberküloz tanısı konularak hastaya antitüberküloz (antitbc) tedavi başlanmıştı. Hasta antitbc tedavisi altında iken mevcut şikayetlerin gelişmesi üzerine tarafımıza başvurdu. Başvurusu sırasında levitirasetam 1500 mg/gün, isoniazid (INH) 300 mg/gün, etambutol 1500 mg/gün, rifampisin 600 mg/gün, morfozinamid 2000 mg/gün, klopidogrel 75 mg/gün kullanılmaktaydı. Hastanın rutin kan incelemelerinde Hgb: 10.1 mg/dL, eritrosit sedimentasyon hızı: 80 mm/saat, CRP: 26 mg/dL (diğer biyokimyasal incelemeleri, tiroid fonksiyon testleri, antikorları, tümör belirteçleri normal) dışında özellik yoktu.

Elektroensefalografisinde (EEG) (Şekil 2a, b) çok sık olarak ortaya çıkan, frontal bölgelerde daha yüksek amplitüdü, genelize, multipl diken yavaş dalga aktiviteleri saptandı.



**Şekil 2.** (a, b) Her iki hemisfer bütününde jeneralize olarak izlenen, bazen frontal bölgelerde daha yüksek amplitüdü, diken, multipl-diken yavaş dalga aktiviteleri.

Beyin MR'ında sol oksipital bölgede ve sağ frontal bölgede kontrast tutan lezyonlar gözlemlendi. Hastanın levitirasetam dozu 3000 mg/güne kadar çıktı. Nöbetlerinin devam etmesi üzerine oral olarak lakozamid 50 mg 2x1 eklendi. Tedavinin ikinci gününde hastanın iki-üç kez nöbeti oldu, sonra tekrarlamadı. Kontrol EEG'si normal olan hasta hala nöbetsiz olarak takip edilmektedir.

## Tartışma

Ülkemizde olduğu gibi tüberküloz için endemik olan bölgelerde yaşayan ve MSS'de yer kaplayıcı lezyon bulunan hastalarda, ayırıcı tanıda tüberküloz da düşünülmelidir. İntrak-

raniyal tüberkülomlar, tüberküloz granülasyon dokusunun beyin parenkiminde oluşturduğu tümöre benzer kitlelerdir. Genellikle birden fazla sayıda olan, nadiren soliter olarak bulunan tüberkülomlar çok büyük oldukları zaman kitle etkisi yapabilmektedir. Mortalitenin önlenmesi ve morbiditenin azaltılması için erken tanı ve uygun tıbbi tedavi önemlidir. <sup>[12]</sup> Tanıyı ve tedaviye yanıtı takip etmede radyolojik görüntüleme yöntemleri önemli rol oynamaktadır. Ancak, kesin tanı koydurucu bir radyolojik inceleme yöntemi bulunmamaktadır. Primer odağın bulunmadığı izole MSS tüberkülomlarında klinik tablo, milier tüberküloza eşlik eden MSS tüberkülozuna göre daha iyidir. Çok nadir olgularda sessiz klinik ve spontan remisyonlar bildirilmiştir. Tüberkülomlar

MRG'de patolojik evrelere göre değişkenlik göstermektedir.<sup>[14-18]</sup> İntrakraniyal tüberkülomların belirti ve bulguları genellikle semptomsuz olmakla beraber kafa içi basınç arttığı zaman ve lokalizasyona bağlı olarak yer kaplayıcı lezyonları da taklit edebilirler.<sup>[19-21]</sup>

En sık karşılaşılan belirtiler fokal veya jeneralize nöbetler, kraniyal sinir felçleri, papil ödem ve baş ağrısıdır.<sup>[21-24]</sup> Olgumuza bir yıl önce MSS tüberküloму tanısı konularak dörtlü antitbc tedavisi başlanmıştı. Tedavi altındayken boş bakma, cevapsızlık şikayetlerinin başlaması nedeniyle tekrar değerlendirildi. Hastanın kliniği ve EEG bulguları ile beraber jeneralize NKSE düşünüldü. Literatürde tüberküloム ve konvülfif status epileptikus birlikteliği bildirilmekle beraber NKSE birlikteliği nadirdir.<sup>[25]</sup> Yine bir olguda NKSE'nin tüberküloМ menenjitisi ile beraber görüldüğü bildirilmiştir.<sup>[26]</sup> Olgumuzda NKSE etiyojisine yönelik yapılan incelemelerde özellik saptanmamış olup, beyin MR'ında eski lezyonların küçüldüğü, atrofik değişikliklerin eklendiği izlenmiştir. İsoniazid toksisiteye bağlı status epileptikus olguları bildirilmekle beraber terapötik dozlarda çok nadiren nöbete sebep olmaktadır.<sup>[27]</sup> Olgumuzda NKSE etiyojisinde de tüberkülomların etken olduğunu düşünmüştür.

Hastanın EEG çekimi sırasında da sık olarak ortaya çıkan, gözlerini kırıştırma ile başlayan, cevapsızlık ve boş bakma durumunun 30-50 sn sürdüğü bu sırada kliniğe EEG'de hemisfer ön bölgelerden başlayıp hızla jeneralize olan multipl-diken yavaş dalga aktivitelerinin eşlik ettiği izlenmiştir. Olgumuzun 1500 mg/gün levetirasetamdan fayda görmemesi nedeniyle doz 3000 mg'a artırılmış, ancak kliniğinde ve EEG'sinde değişiklik olmamıştır. Tedavisine lakozamid 50 mg 2x1 (oral) eklenmesi ile birinci gününde kliniği ve EEG'si düzelmiştir. Status epileptikus ve NKSE tedavisinde standart tedavilere yanıt vermeyen veya diğer hastalıklar ve ilaç etkileşimi nedeniyle standart tedavi basamaklarının atlandığı durumlarda lakozamid tedavisi uygulanabilmektedir.<sup>[28,29]</sup> Olgunun MSS tüberküloму tanısı aldıktan bir yıl sonra jeneralize NKSE kliniği ile başvurması ve lakozamid tedavisine yanıtının dramatik olması nedeniyle bildirilmesi uygun bulunmuştur.

## Kaynaklar

- López Arteaga T, Amo C, Serrano González C, Huertas Sánchez D. Nonconvulsive status epilepticus and psychotic symptoms: case report. Riv Psichiatr 2013;48(3):268-70.
- Baykan B. NKSE'de klinik bulgular ve tedavi. In: Baykan B. Nonkonvulsif status epileptikus. İstanbul: Argos İletişim; 2004.
- Cascino GD. Nonconvulsive status epilepticus in adults and children. Epilepsia 1993;34 Suppl 1:21-8. [Crossref](#)
- Krumholz A. Epidemiology and evidence for morbidity of nonconvulsive status epilepticus. J Clin Neurophysiol 1999;16(4):314-22; discussion 353. [Crossref](#)
- Kaplan PW. Assessing the outcomes in patients with nonconvulsive status epilepticus: nonconvulsive status epilepticus is underdiagnosed, potentially overtreated, and confounded by comorbidity. J Clin Neurophysiol 1999;16(4):341-53. [Crossref](#)
- Doty P, Hebert D, Mathy FX, Byrnes W, Zackheim J, Simontacchi K. Development of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures. Ann N Y Acad Sci 2013;1291:56-68. [Crossref](#)
- Kelemen A, Halász P. Lacosamide for the prevention of partial onset seizures in epileptic adults. Neuropsychiatr Dis Treat 2010;6:465-71. [Crossref](#)
- Krauss GL, Edwards HB, Lin B. Lacosamide for the treatment of epilepsy. Ann Med 2012;44(7):674-9. [Crossref](#)
- Casas-Fernández C, Martínez-Bermejo A, Rufo-Campos M, Smeyers-Durá P, Herranz-Fernández JL, Ibáñez-Micó S, et al. Efficacy and tolerability of lacosamide in the concomitant treatment of 130 patients under 16 years of age with refractory epilepsy: a prospective, open-label, observational, multicenter study in Spain. Drugs R D 2012;12(4):187-97. [Crossref](#)
- Chu-Shore CJ, Thiele EA. New drugs for pediatric epilepsy. Semin Pediatr Neurol 2010;17(4):214-23. [Crossref](#)
- Gropper MR, Schulder M, Duran HL, Wolansky L. Cerebral tuberculosis with expansion into brainstem tuberculoma. Report of two cases. J Neurosurg 1994;81(6):927-31. [Crossref](#)
- Talamás O, Del Brutto OH, García-Ramos G. Brain-stem tuberculoma. An analysis of 11 patients. Arch Neurol 1989;46(5):529-35. [Crossref](#)
- Menon V, Gogoi M, Saxena R, Singh S, Kumar A. Isolated "one and a half syndrome" with brainstem tuberculoma. Indian J Pediatr 2004;71(5):469-71. [Crossref](#)
- Sonmez G, Ozturk E, Sildiroglu HO, Mutlu H, Cuce F, Senol MG, et al. MRI findings of intracranial tuberculomas. Clin Imaging 2008;32(2):88-92. [Crossref](#)
- Solbrig MV, Healy JF, Jay CA. Infections of the nervous system. In: Bradley WG, Daroff RB, Marsden CD, Fenichel GM, editors. Neurology in clinical practice. 3rd ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000. pp. 1329-32.
- Özge A, Mısırlı H, Erenoğlu NY. Serebral TüberküloМ (Bir olgu nedeniyle). Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi 1998;11(1):58-61.
- Eide FF, Gean AD, So YT. Clinical and radiographic findings in disseminated tuberculosis of the brain. Neurology 1993;43(7):1427-9. [Crossref](#)

18. Sasaki Y, Yamagishi F, Suzuki K, Sugito K, Sugimoto N, Ihara S. Asymptomatic multiple intracranial tuberculous nodules detected in a case of miliary tuberculosis. *Kekkaku* 1994;69(6):425–9.
19. Iseman MD. Extrapulmonary tuberculosis in adults. In: Iseman MD, editor. *A clinician's guide to tuberculosis*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2000. pp. 176–92.
20. Catena E, De Simone G, Caramoni G, Ciaccia G. Extrapulmonary tuberculosis. *Eur Respir Mon* 1997;4:175–94
21. Kasik JE. Central nervous system tuberculosis. In: Schlossberg D, editor. *Tuberculosis and nontuberculosis mycobacterial infections*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999. pp. 175–85.
22. Tahaoğlu K, Ögmeğül A, Tavlı L, Balcı K. Pons tüberkülozu. *Tüberküloz ve Toraks* 1990;38:129–32.
23. Afghani B, Lieberman JM. Paradoxical enlargement or development of intracranial tuberculomas during therapy: case report and review. *Clin Infect Dis* 1994;19(6):1092–9. [Crossref](#)
24. Nadirler F, Canbakan Öncül S, Göktay I, Altınbaş H, Başer Y, et al. Progression of Multiple Intracranial Tuberculomas During Tuberculosis Treatment. *Türkiye Tıp Dergisi* 1997;5:319–23.
25. Bahemuka M, Murungi JH. Tuberculosis of the nervous system. A clinical, radiological and pathological study of 39 consecutive cases in Riyadh, Saudi Arabia. *J Neurol Sci* 1989;90(1):67–76.
26. Arman F, Kaya D, Akgün Y, Kocagöz S. Tuberculous meningitis presenting with nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2011;20(1):111–5. [Crossref](#)
27. Tajender V, Saluja J. INH induced status epilepticus: response to pyridoxine. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006;48(3):205–6.
28. Mnatsakanyan L, Chung JM, Tsimerinov EI, Eliashiv DS. Intravenous Lacosamide in refractory nonconvulsive status epilepticus. *Seizure* 2012;21(3):198–201. [Crossref](#)
29. Moreno Morales EY, Fernandez Peleteiro M, Bondy Peña EC, Domínguez Lorenzo JM, Pardellas Santiago E, et al. Observational study of intravenous lacosamide in patients with convulsive versus non-convulsive status epilepticus. *Clin Drug Investig* 2015;35(7):463–9. [Crossref](#)