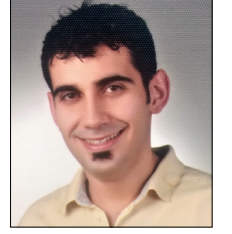


Nöropsikiyatrik Sistemik Lupus Eritematozus İle İlişkili Süper Refrakter Status Epileptikus: Nadir Görülen Bir Olgu



Dr. Mehmet Fatih GÖL

Super Refractory Status Epilepticus in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A Rare Case

✉ Mehmet Fatih GÖL, ✉ Mehmet Fatih YETKİN, ✉ Elif Gülşen KÖSE, ✉ Füsün Ferda ERDOĞAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kayseri

Özet

Sistemik lupus eritematozus (SLE) yaygın organ tutulumu ile giden, otoimmün bir hastalıktır. Merkezi sinir sistemi tutulumuna nöropsikiyatrik SLE (NP-SLE) adı verilmekte olup, NP-SLE'de %6.7–14.4 arasında epileptik nöbet görülmektedir. NP-SLE hastalarında epilepsinin prognozu oldukça iyidir, genellikle uzun süreli antiepileptik tedaviye ihtiyaç duyulmaz ve hastaların sadece %24'ünde politerapi gerekmektedir. Nöbetlerin yarısından azı fokal başlangıçlı nöbet şeklinde olup, nöropsikiyatrik-SLE de fokal başlangıçlı nöbete sekonder status epileptikus nadir görülmektedir. On yedi yaşında SLE tanısı konulan sağ alt ekstremitede güçsüzlük ile başvuran takiplerinde farkındalığın bozulduğu fokal başlangıçlı nöbet gözlenen, antiepileptik tedaviye rağmen nöbetleri kontrol altına alınamayan hasta, süper refrakter status epileptikusun tedavi yönetimine dikkat çekmek ve nöropsikiyatrik-SLE'yi gözden geçirmek için sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Fokal nöbetler; sistemik lupus eritematozus; süper refrakter status epileptikus.

Summary

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease with extensive organ involvement. Neuropsychiatric-SLE (NP-SLE) includes the involvement of the central nervous system, and has an epileptic seizure rate of 6.7% to 14.4%. The prognosis of epilepsy in NP-SLE patients is fairly good, usually long-term antiepileptic treatment is not needed and only 24% of patients require polytherapy. Less than half of seizures are focal onset seizures and focal onset seizure secondary status epilepticus is rarely seen in NP-SLE. Presently described is the case of a 17-year-old woman with focal onset seizures and impaired awareness with right lower extremity weakness who had been diagnosed with SLE and whose seizures were not controlled despite antiepileptic treatment. This report was presented to draw attention to the management of super refractory status epilepticus and to review neuropsychiatric-SLE.

Key words: Focal seizures; systemic lupus erythematosus; super refractory status epilepticus.

Giriş

Sistemik lupus eritematozus (SLE); renal, nörolojik, kardiyovasküler, gastrointestinal ve oftalmolojik tutulumun morbiditeden sorumlu olduğu, yaygın organ tutulumu ile giden otoimmün bir hastalıktır.^[1] SLE'nin merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu nöropsikiyatrik (NP)-SLE olarak adlandırılmaktadır. NP-SLE'nin belirtileri içinde epileptik nöbetler de

yer almaktadır ve nadiren status epileptikus olarak prezentasyon gösterebilir.^[2]

Beş dakikadan uzun süren nöbet veya nöbetler arasında hastanın nörolojik durumunun bazal düzeye geri gelmemesi durumunda status epileptikus'tan (SE) bahsedilir. Birisi benzodiazepin grubundan olmak üzere uygun seçilen iki antiepileptik ilaca rağmen SE devam ediyor ise refrakter sta-



tus epileptikus (RSE) olarak adlandırılır.^[3] Nöbetler, eklenen diğer antiepileptik (AE) ilaçlar ve/veya genel anestetik ajanlara karşın 24 saatten fazla süre ile devam ediyor ise süper refrakter status epileptikus (SRSE) olarak tanımlanır.^[4]

Bu olgu süper refrakter status epileptikusun tedavi yönetimine dikkat çekmek ve NP-SLE'yi gözden geçirmek için sunulmuştur.

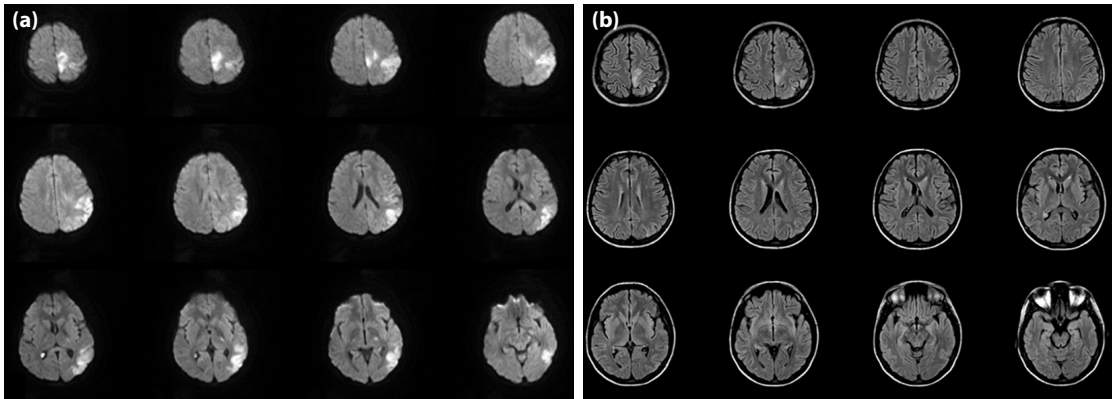
Olgu Sunumu

On sekiz yaşında kadın hasta birkaç gün önce başlayıp ilerleyen sol bacağına güçsüzlük şikâyeti ile acil servise başvurdu. Özgeçmişinde yedi ay önce vücudunda morarma olması üzerine başvurduğu hastanede idiyopatik trombositopenik purpura (ITP) tanısı konulduğu ve sonrasında plevral efüzyon ve artrit gelişmesi üzerine SLE tanısı konulup oral hidroksiklorokin ve prednizolon başlandığı öğrenildi. Hastanın muayenesinde sağ alt ekstremitede hipoestezi ve 2/5 kuvvet kaybı saptandı. Beyin MRG incelemesinde sol parietal bölgede parasagittal alanda T2, FLAIR ve difüzyon ağırlıklı görüntülerde hiperintens, ADC görüntülerde hipointens, kontrast tutulumu göstermeyen akut infarkt ile uyumlu görünüm izlendi (Şekil 1a, b). Hastaya SLE öyküsü olmasından dolayı düşük molekül ağırlıklı heparin başlandı. Beyin manyetik rezonans (MR) anjiyografi ve venografi normal sınırlardaydı. Yirmi dört saatlik Holter ekokardiyografide (EKG) aritmi saptanmadı. Plevral efüzyon öyküsü olan ve nefes darlığı tarif eden hastanın toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ile solunum fonksiyon testi normal sınırlarda bulundu. Hastaya servis takiplerinde sağ kolunda atmaların olduğu, başını sağa çevirdiği, farkındalığın bozulduğu fokal motor nöbeti olması üzerine intravenöz (IV) yolla 10 mg diazepam

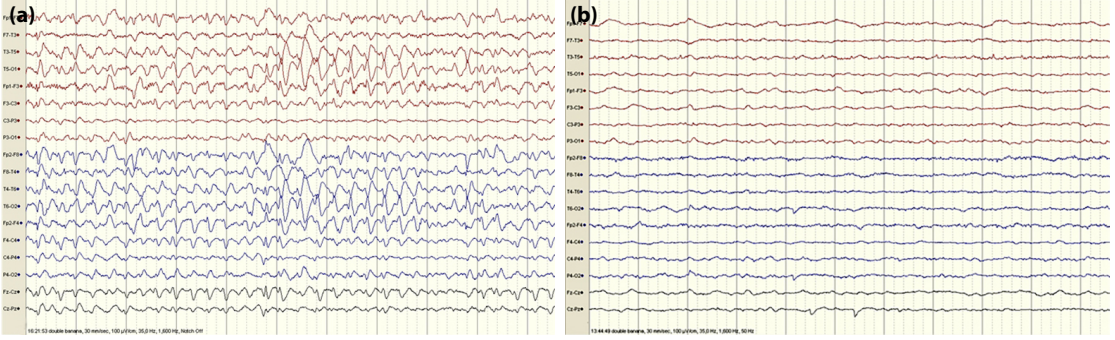
yapıldıktan sonra IV levetirasetam (LEV) 1500 mg yüklendi ve idame olarak 2000 mg/gün LEV başlandı.

Sonrasında nöbetin tekrarlaması üzerine yoğun bakım şartlarında 10 mg diazepam ve 2000 mg valproik asit IV olarak yüklendi ve sürekli elektroensefalografi (EEG) ile monitörizasyonuna başlandı. EEG'de her iki frontotemporal bölgelerde keskin-yavaş dalgalardan oluşan sürekli epileptiform deşarjlar izlendi (Şekil 2a). Nöbetlerin durmaması üzerine fenitoin 1200 mg ve lakozamid 400 mg iv olarak yüklendi. Nöbetlerin tekrarlaması ve hastanın nöbet aralarında şuurunun açılmaması nedeniyle hasta elektif şartlarda entübe edildi ve mekanik ventilatöre bağlandı. Propofol infüzyonu 2 mg/kg/saat dozunda başlandı. Nöbetlerin ve EEG'de epileptiform deşarjların devam etmesi üzerine propofol dozu 3 mg/kg/saat dozuna çıkıldı. Topiramamat 600 mg nazogastrik sonda yolu ile yüklendi. Topiramamat 600 mg/gün ve valproik asit 2000 mg/gün tedavilerine devam edildi. Klobazam 3x20 mg başlandı. Nöbetlerin devam etmesi nedeniyle 1000 mg metilprednizolon IV yolla yedi gün süre ile verildi ve tedaviye hidroksiklorokin eklendi. Propofol infüzyon dozu 4 mg/kg/saate çıkıldı ve midazolam başlandı. Nöbetlerin halen devam etmesi üzerine midazolam dozu 0.5 mg/kg/saat'e çıkarıldı ve karbamazepin 1200 mg başlandı.

Bu tedavi ile nöbet kontrolü sağlandı, EEG'de ise epileptik deşarjlarda baskılanma izlendi (Şekil 2b). Nöbet kontrolü sağlandığı için sırasıyla ve yavaş bir şekilde propofol ve midazolam kesildi. Hastanın ateşi çıkması üzerine beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi yapıldı, BOS mikroskopik incelemesi ve kültürü normal saptandı. Hastaya idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle antibiyoterapi başlandı. Takiplerinde kademeli olarak mekanik ventilatörden ayrıldı. Nöbet



Şekil 1. (a, b) Beyin MR incelemesinde sol parietal bölgede parasagittal alanda T2, FLAIR ve difüzyon ağırlıklı görüntülerde hiperintens, ADC görüntülerde hipointens, kontrast tutulumu göstermeyen akut infarkt ile uyumlu görünüm izlenmektedir.



Şekil 2. (a) Elektroensefalografide her iki frontotemporal bölgelerde keskin-yavaş dalgalardan oluşan sürekli epileptiform deşarjlar izlenmektedir. (b) Elektroensefalografide epileptiform deşarjların baskılandığı izlenmektedir.

rekürrensi olmaması üzerine klobazam ve topiramate tedavisi kademeli olarak kesildi. Antinükleer antikor (ANA) ve antifosfolipid antikorları pozitif saptanan hastaya enfeksiyon tedavisini takiben NP-SLE tanısıyla oral prednisolon 16 mg/gün ve azotiyopürin 150 mg/gün başlandı. Nöbet rekürrensi olmayan hastanın kontrol MRG'de lezyonlarında ve muayene bulgularında kısmi düzelme izlendi.

Tartışma

Olgumuz, SLE ile ilişkili bildirilen ilk SRSE olgusudur. SLE hastalarının yaklaşık %14–57'sinde MSS tutulumu mevcuttur.^[5] MSS tutulumuna ait bulgular çoğu hastada ilk yıllarda ortaya çıkmaktadır. Baş ağrısı ve psikiyatrik belirtiler en sık izlenen nörolojik yakınmalardır.^[5] SLE'de izlenen nöropsikiyatrik belirtiler aseptik menenjitten miyastenia gravis'e kadar değişen geniş bir yelpaze içerisinde bulunurlar.^[6]

Anti-nöronal antikorların pozitifliği nörolojik tutulumu olan hastalarda nörolojik tutulumu olmayan SLE hastalarından iki kat daha fazladır.^[7] MSS'de ana ekstrasitöl rol üstlenen glutamatin, ortamda fazla miktarda bulunmasının ekzitoksikite ile hücre hasarına yol açtığı bilinmektedir. Anti-NMDANR2A/B antikorunun glutamaterjik reseptörlerden zengin olan hipokampal nöronlarda disfonksiyona neden olmasının altında yatan sebep bu olabilir.^[8] Bizim olgumuzda da dirençli nöbetlerin ortaya çıkmasının sebebi anti-nöronal antikor pozitifliği olabilir.

Nöropsikiyatrik-SLE'li bireylerde aseptik menenjit ve vaskülitte sekonder iskemik ve demiyelinizan değişiklikler izlenebilir. Beyinde yapısal lezyonu olan hastalarda parenkimal iritasyon zemininde semptomatik epilepsi ortaya çıkabilmekle birlikte, lezyon olmadan da nöbet izlenebilir.^[9] Olgumuzda beyin MRG incelemesinde, nöbet tipi ve EEG'deki

odak ile uyumlu olacak şekilde, sol pariyetal bölgede parasagittal alanda akut arteriyel infarkt ile uyumlu görünüm mevcuttu.

Sistemik lupus eritematozus hastalarında epileptik nöbetler hastaların %6.7–14.4'ünde, hastalığın ilk yıllarında ortaya çıkmaktadır.^[10] Bir çalışmada SLE'nin epilepsi insidansını, genç nüfusta daha belirgin olmak üzere yaklaşık 2.9 kat artırdığı gösterilmiştir.^[8] Bizim olgumuzun da yeni tanı almış olması literatür ile uyumludur.

Yüz kırk iki hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların eski sınıflamaya göre, görülme sıklığı açısından sırasıyla tonik-klonik, kompleks parsiyel, basit parsiyel, sekonder tonik-klonik nöbet geçirdiği bildirilmiştir. Yaklaşık hastaların yarısında, genellikle ilk yıl içinde (%85 hastada) nöbet tekrarlamış olup ve serebrovasküler hastalığı olan veya parsiyel nöbeti olan hastalar, bu nöbet rekürrensi olan hastaların çoğunluğunu oluşturmuştur.^[11]

Epileptik NP-SLE'li hastaların çoğunda EEG normal olarak izlenir. Anormal olan hastalarda da sıklıkla asimetrik serebral aktivite, yaygın organizasyon bozukluğu gibi nonspesifik bulgular izlenmektedir.^[12] Anti-fosfolipid antikorları pozitif olan hastaların EEG'lerinin patolojik olma ihtimali daha fazladır.^[13] Anti-fosfolipid antikorları pozitif olan olgumuzun EEG monitörizasyonunda her iki frontotemporal bölgelerde keskin-yavaş dalgalardan oluşan sürekli epileptiform deşarjlar izlendi.

Nöropsikiyatrik-SLE'nin tedavisinde yüksek doz metilprednisolon kullanılmaktadır. Pulse steroid tedavisi sonrası remisyona giren hastalarda relapsların önlenmesi için mutlaka immünsupresan tedaviler uygulanmalıdır. Bu tedaviler içinde en sık kullanılanı aylık intravenöz siklofosfamid'dir.^[8]

Siklofosamid tedavisi sonrası hastaların bir oral immünsupresan ile tedavileri düzenlenmelidir. Olgu bazında SLE tedavisinde rituksimab kullanımı etkin olarak gösterilebile, oral immünsupresanlar olarak azatioprin ve mikofenolat mofetil sıklıkla tercih edilir. Nörolojik tutulumlu SLE hastalarına en az beş yıl immünsupresan tedavi önerilmektedir.^[8] Etki mekanizması net olarak bilinmese de birçok çalışmada antimalaryal ilaçların SLE'li hastalarda kısa ve uzun vadede nöbetler üzerine olumlu etkisini göstermiştir.^[14,15] Olgumuzda pulse steroid tedavisi ile remisyon sağladıktan sonra hidroklorokin ile birlikte oral prednisolon 16 mg/gün ve azotiopürin 150 mg/gün başlandı. Nöbet kontrolünün sağlanmasında antiepileptik ilaçlar ve genel anestetik ajanlar ile yüksek doz steroid ve hidroklorokin de etkili olduğu düşünülmektedir.

Nöropsikiyatrik-SLE' de epilepsi genellikle selim seyirlidir ve çoğunlukla uzun süreli antiepileptik tedavi gerekmez.^[14] Epileptik hastaların %24 gibi küçük bir kısmında politerapi gerekmesine karşın,^[16] nadiren status epileptikus gibi ağır kliniklerle prezentasyon görülebilir.^[2] Bizim olgumuzda farkındalığın bozulduğu fokal motor nöbetler antiepileptik tedaviye rağmen devam etmiş, hastamız süper refrakter status epileptikus tanısıyla nöroloji yoğun bakım ünitesinde takip edilmisti. Status epileptikus süresi uzadıkça tedaviye direnç, morbidite ve mortalite artar.^[17] Refrakter status epileptikus tedavisinde verilecek genel anestetik ajanların GABA-A reseptörleri üzerinden etki etmeleri önemlidir.^[18] Steroidler özellikle ilk hafta içinde verildiğinde SE sırasında ortaya çıkan enflamatuvar kaskadı baskılar.^[19] Refrakter status epileptikus tedavisinde midazolam 0.2 mg/kg yükleme dozunun ardından 0.2–0.6 mg/kg/saat idame dozunda verilebilirken, propofol ise 2 mg/kg yükleme dozunun ardından 2–5 mg/kg/saat (maksimum 10 mg/kg/saat) idame dozunda verilebilir. Propofol ve midazolam dışında barbitüratlar ve ketamin de tedavide kullanılabilir. Propofol infüzyon sendromundan korunmak için propofol dozunun 5 mg/kg/saat'ten daha az verilmesi ve propofol doz artışından ziyade tedaviye midazolam eklenmesi önerilmektedir.^[20] Olgumuzda tek başına propofol infüzyonu ile nöbetler devam ettiği için, midazolam ve yedi gün boyunca pulse steroid tedavi uygulanarak nöbet kontrolü sağlandı.

Sonuç olarak NP-SLE, SRSE gibi yönetimi zor bir klinikle karşımıza çıkabilir. Zamanında ve doğru müdahale mortalitenin azaltılmasında önemli rol oynar. NP-SLE ile ilişkili dirençli nöbetlerin yönetiminde status epileptikus protokolüne ek

olarak intravenöz yüksek doz steroid ve antimalaryal ilaçların nöbet kontrolüne katkı sağlayabileceği akılda tutulmalıdır.

Hasta Onayı

Hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yoktur.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.F.G., F.F.E.; Hasta Takibi: M.F.G., F.F.E., M.F.Y., E.G.K.; Veri toplama: M.F.G., M.F.Y., E.G.K.; Literatür Tarama: M.F.G.; Yorumlama: M.F.G., F.F.E., M.F.Y., E.G.K.; Yazan: M.F.G.

Kaynaklar

1. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(9):1725. [\[CrossRef\]](#)
2. Benavente E, Paire S, Roverano S, Saredo G. Encephalitis and status epilepticus in a patient with systemic lupus erythematosus. [Article in English, Spanish]. *Reumatol Clin* 2013;9(2):123–7. [\[CrossRef\]](#)
3. Hocker S, Tatum WO, LaRoche S, Freeman WD. Refractory and super-refractory status epilepticus--an update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14(6):452. [\[CrossRef\]](#)
4. Holtkamp M. Treatment strategies for refractory status epilepticus. *Curr Opin Crit Care* 2011;17(2):94–100. [\[CrossRef\]](#)
5. Xuan Z, Yi D, Fu-Lin T, Fen-Chun Z. Central Nervous System Involvement in Systemic Lupus Erythematosus in a Hospital-Based Study of 171 Cases The Possible Therapeutic Role of Intrathecal Therapy. *J Clin Rheumatol* 1999;5(6):314–9. [\[CrossRef\]](#)
6. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42(4):599–608. [\[CrossRef\]](#)
7. Kang E, Shen G, Morris R, Metzger A, Lee E, Lee Y, et al. Flow cytometric assessment of anti-neuronal antibodies in central nervous system involvement of systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Lupus* 2008;17(1):21–5. [\[CrossRef\]](#)
8. Kürtüncü M, Altunrende B, Akman Demir G. Autoimmune Diseases Associated with Epilepsy. *Journal of the Turkish Chapter of International League Against Epilepsy* 2016;22(Suppl 1):53–66.
9. Pan M, Tang H, Zhu H, Dong J, Gill J, Zheng J. Partial epilepsy as an initial manifestation in bullous systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20(8):886–90.
10. Honczarenko K, Budzianowska A, Ostanek L. Neurological syndromes in systemic lupus erythematosus and their associ-

- ation with antiphospholipid syndrome. *Neurol Neurochir Pol* 2008;42(6):513–7.
11. González-Duarte A, Cantú-Brito CG, Ruano-Calderón L, García-Ramos G. Clinical description of seizures in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur Neurol* 2008;59(6):320–3. [\[CrossRef\]](#)
 12. Vieira-Karuta SC, Silva ICB, Liberalesso PBN, Bandeira M, Janz Jr L, Löhr Jr A. Epileptic seizures and EEG features in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arq Neuropsiquiat* 2008;66(3A):468–70.
 13. Lampropoulos CE, Koutroumanidis M, Reynolds PP, Manidakis I, Hughes GR, D’cruz DP. Electroencephalography in the assessment of neuropsychiatric manifestations in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52(3):841–6. [\[CrossRef\]](#)
 14. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Gordon C, Bae S-C, Sanchez-Guerrero J, et al. Seizure disorders in systemic lupus erythematosus results from an international, prospective, inception cohort study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(9):1502–9. [\[CrossRef\]](#)
 15. Andrade RM, Alarcón GS, Gonzalez LA, Fernandez M, Apte M, Vila LM, et al. Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA LIV). *Ann Rheum Dis* 2008;67(6):829–34. [\[CrossRef\]](#)
 16. Antonov D, Kazandjieva J, Etugov D, Gospodinov D, Tsankov N. Drug-induced lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 2004;22(2):157–66. [\[CrossRef\]](#)
 17. Agan K, Afsar N, Midi I, Us O, Aktan S, Aykut-Bingol C. Predictors of refractoriness in a Turkish status epilepticus data bank. *Epilepsy Behav* 2009;14(4):651–4. [\[CrossRef\]](#)
 18. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurol* 2011;10(10):922–30. [\[CrossRef\]](#)
 19. Davis R, Dalmau J. Autoimmunity, seizures, and status epilepticus. *Epilepsia* 2013;54(Suppl 6):46–9. [\[CrossRef\]](#)
 20. Ağan Yıldırım K, Sünter G. Refrakter Status Epileptikus. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2016;9(3):102–7.