

Lennox-Gastaut Sendromunda İntravenöz Diazepam ile Tetiklenen Tonik Status Epileptikus

A Case of Lennox-Gastaut Syndrome Who Developed Tonic Status Epilepticus Induced by Intravenous Diazepam

Murat Mert ATMACA, Betül BAYKAN, Nerses BEBEK, Candan GÜRSES, Ayşen GÖKYİĞİT

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Lennox-Gastaut sendromu (LGS) çok sayıda nöbet tipinin birlikte görüldüğü, özel EEG paternlerine sahip, kognitif etkilenmenin de olduğu, tedaviye dirençli ve kötü prognozlu bir epileptik ensefalopatidir. Bazı antiepileptik ilaçların (AEİ), özellikle çocukluk çağıının jeneralize epilepsilerinde, bazı nöbet tiplerini kötüleştirici etkisi iyi bilinen bir fenomendir; ancak bunun altında yatan patogenetik mekanizmalar tam olarak anlaşılmış değildir. Bu yazıda, LGS tanısı ile izlenen, intravenöz diazepam ile tonik status epileptikusa giren bir olgu bildirilmiş, LGS ve AEİ'lere bağlı nöbet kötüleşmesi konusu tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Diazepam; Lennox-Gastaut sendromu; nöbet kötüleşmesi.

Summary

Lennox-Gastaut syndrome (LGS) is an epileptic encephalopathy characterized by several types of seizures, special EEG patterns, and cognitive deterioration with resistance to therapy and poor prognosis. It is a well known phenomenon that some antiepileptic drugs (AED) have a worsening effect on some seizure types, especially in the generalized epilepsies of childhood. However, its underlying pathogenetic mechanisms are not fully understood. In this paper, a case with LGS who developed tonic status epilepticus induced by diazepam given intravenously is reported and the topic of seizure aggravation caused by AED and LGS is discussed.

Key words: Diazepam; Lennox-Gastaut sendrom; seizure exacerbation.

Giriş

Lennox-Gastaut sendromu (LGS), 1-7 yaş arasında başlayan, %67-75 oranında semptomatik etyolojiye sahip, sık düşmelere yol açan tonik ve atonik nöbetler ile uyku sırasında görülen tonik nöbetlerin ve atipik absans tipi nöbetlerin karakteristik olduğu ve başka bir çok nöbet tipinin ve status epileptikusun da olabildiği epileptik bir ensefalopati-dir.^[1] Uyanıklık sırasında interiktal, diffüz, 2-2.5 Hz yavaş diken-dalga kompleksleri ve non-REM uyku sırasında ortaya çıkan 10-20 Hz paroksizmal hızlı ritimler tanıda önemlidir.^[2] LGS kognitif yıkıma yol açan, kötü prognozlu, tedaviye dirençli bir sendromdur.^[3]

Antiepileptik ilaçların (AEİ) bazen nöbetlerin artmasına ya da ortaya çıkmasına yol açabildiği iyi bilinir ancak; bu ters etkinin altında yatan patogenetik mekanizmalar tam olarak anlaşılmış değildir. AEİ'lere bağlı olarak nöbetler iki nedenle kötüleşir: 1) İntoksikasyona bağlı olarak nöbetlerin kötüleşmesi, 2) İlacın yol açtığı özel bir etkiye bağlı olarak nöbetlerin kötüleşmesi.^[4]

Bu yazıda, LGS tanısı ile izlenen ve intravenöz diazepam ile tonik status epileptikusa giren bir olgu bildirilmiş ve LGS'de AEİ'lara bağlı nöbet kötüleşmesi konusunun tartışılması amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Epilepsi polikliniğimizden LGS tanısı ile 2003 yılından beri izlenen 30 yaşında kadın hasta, son 1-2 gündür sürekli olarak saniyeler süren dalma ve başında düşme şeklinde nöbetler geçirme yakınmasıyla acil nöroloji birimine getirildi. 3.5 yaşına kadar gelişiminin normal olduğu öğrenilen hasta 3 yaşındayken uykuda gözlerini tavana dikerek, başında sağa deviasyon, önce sağ kol ve bacakta takiben tüm vücudunda kasılma- atma şeklinde jeneralize konvülfif nöbetler geçirmeye başlamış. Gece uykudayken olan tonik nöbetleri ve kollarda sıçrama ve elindekileri düşürme, saniyeler süren dalma ve başında düşme, bazen ayakta yere düşme şeklinde nöbetleri de eklenmiş.

Doğum travması, menenjit, ailede epilepsi öyküsü yoktu. Kranyal MRG incelemesi normaldi. 1987 yılında başlanan ACTH tedavisinden kısmen faydalanmış. Fenobarbital, karbamazepin, valproat tedavilerinden de kısmen yarar görmüş ve jeneralize tonik klonik nöbetleri ayda 1-2 sıklığında devam etmiş. Sıçrama, dalma ve geceleri olan tonik nö-

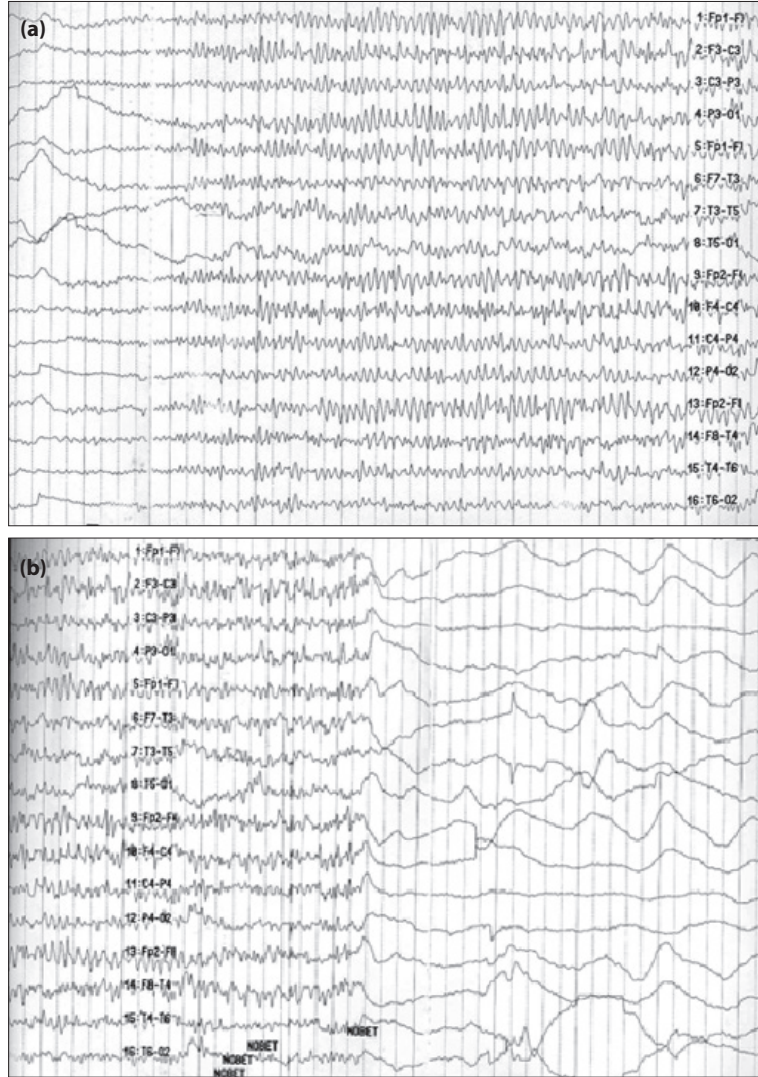
betleri günde 10-15 kere oluyormuş. 1986'da nöbetlerinin başlamasından 1 yıl sonra, çok sık jeneralize konvülfyonlar geçirmesi nedeniyle 15 gün kadar yatırılmış. 2003 Ocak ayında 20 gün kadar hemen her gün çok sayıda jeneralize konvülfyonları olmuş ve valproat dozunun arttırılması ile kontrol altına alınmış. En son valproat 2000 mg/gün ve karbamazepin 1200 mg/gün tedavisi altında jeneralize tonik klonik nöbet geçirmiyormuş fakat gün içinde dalma ve geceleri 'başını enseden yukarı doğru kaldırma veya yatakta doğrulma' şeklinde olan tonik nöbetleri süregelmekteymiş.

Nörolojik muayenesinde hasta uyanıktı, mental retardasyonu vardı. (Gessell gelişim testinde zeka yaşı 5 yaş düzeyinde, IQ:31), kooperasyonu kısıtlıydı, sık aralıklarla gözleri dalıyor ve o sırada başı yavaşça düşüyordu. Ense sertliği ve meningeal iritasyon bulguları yoktu, derin tendon refleksleri polikinetikti. Hafif spastik tonus artışı vardı. Sürekli olarak saniyeler süren dalma ve başında düşme şeklinde nöbetleri olan hastanın atipik absans status epileptikus tablosunda olduğu düşünüldü; EEG incelemesi sırasında 1 ampül intravenöz diazepam yapıldı. Sonraki 15 dakika içinde hasta 7 kez ardı ardına gözlerin yukarı kaydığı ve başın geriye doğru gittiği tonik nöbet geçirdi (Şekil 1a, b). Tonik status epileptikus olarak değerlendirilerek 1600 mg intravenöz levetirasetam yüklendi. Aynı gün bakılan serum karbamazepin düzeyi 6.20 mg/L (4-12), valproik asit düzeyi 83.39 mg/L (50-100) bulundu. Hasta üç gün içerisinde status epileptikus tablosundan çıkarak iletişim kurulabilir duruma geldi, rufinamid başlanması planlanarak taburcu edildi.

Tartışma

Lennox-Gastaut sendromu prevalansı epilepsisi olan çocukların %3-10'u kadardır.^[5] 10 yıllık mortalitesi %3-7 olan, ölümlerin en sık nöbetlere bağlı kazalardan ötürü olduğu kötü prognozlu bir hastalıktır.^[6] Çok sayıda nöbet tipinin görülmesi, EEG bulguları ve kognitif tutulum tanı kriterlerini oluşturur.^[3] Hastaların %50-75'inde hastamızda da öyküde yer aldığı şekilde non-konvülfif status epileptikus görülür.

LGS tedavisinde çok sayıdaki nöbet tipine yönelik çeşitli AEİ kombinasyonları kullanılır. Ancak bir nöbet tipine tedavide etkin olan bir AEİ, başka bir nöbet tipini kötüleştirilebilir; politerapi ilaç yan etkilerini artırabilir, var olan komorbiditeyi artırabilir. LGS tedavisinde valproat,^[7] lamotrijin,^[8] topiramet^[9] ve felbamat^[10] kullanılır ancak birçok LGS'li has-



Şekil 1. (a, b) İntravenöz diazepam enjeksiyonu sonrası ortaya çıkan tonik nöbetlere eşlik eden iktal EEG paterni: Yaklaşık 10 saniye süren jeneralize paroksizmal hızlı (11-12 Hz) ritmik aktivite.

ta bu tedavilere dirençlidir.^[11] Rufinamid LGS tedavisinde son yıllarda kullanılan ve başarılı sonuçlar alınan, 4 yaşından büyük LGS'li hastalarda ek tedavi kullanılmak üzere 2004'te "orphan drug" statüsü kazanmış olan, Avrupa'da ocak 2007'de, Amerika'da kasım 2008'de aynı endikasyonda kullanımına izin verilmiş olan bir AE'dir.^[11] Bu nedenle olgumuzda rufinamid tedavisi planladık.

Lennox-Gastaut sendromu tanısı koymak zordur, ayırıcı tanıda Dravet sendromu, miyoklonik-astatik epilepsi (Doose sendromu) ve fokal kriptojenik epilepsi yer alır. Sendroma özgü biyolojik bir işaretleyici bulunmamaktadır. Hasta-

larda özellikle başlangıçta karakteristik özelliklerin hepsi bulunmayabilir. Örneğin tonik nöbetler %17-95 oranında görülür.^[12] LGS için karakteristik olan yavaş diken-dalga kompleksleri paterni gelip geçici olabilir.^[13] Beyin hasarı gibi semptomatik etyoloji olmadığına, başlangıçta davranışsal ve bilişsel bozukluklar da olmayabilir. Sendromun hiçbir özelliği patognomonik değildir. Bizim olgumuz tanısı uzun yıllar önce konmuş bir hasta idi.

AE'lerin nöbetleri kötüleştirici etkisi iyi bilinen bir fenomendir ancak altta yatan patogenetik mekanizmalar tam olarak anlaşılmış değildir. Nöbet sıklığında artış veya yeni

nöbet tiplerinin ortaya çıkışı hastalığın doğal seyri olabilir ya da yeni AEİ plazmada etkin düzeye ulaşmadan diğer AEİ kesilmeye başlanmışsa da nöbet sıklığı artabilir.^[4]

İntoksikasyona bağlı nöbetlerin kötüleşmesi: Tanı, doz azaltılması ile nöbet sayısının azalmasıyla konur.^[4] Nöbetlerin artması bazen AEİ intoksikasyonunun tek bulgusudur.^[14] Yalnızca tek bir AEİ dozunun çok yüksek olmasından değil, tek tek AEİ'lerin plazma düzeylerinden bağımsız olarak "agresif politerapi" nedeni de ortaya çıkabilir.^[15] Ancak tabii ki bazı hastalarda nöbet kontrolü yüksek dozlarda monoterapi veya agresif politerapi ile sağlanabilir.^[16] Bizim olgumuz uzun yıllardır aynı dozda tedavi almaktaydı; zaten serum karbamazepin ve valproat düzeyleri normal sınırlar içerisindeydi, bu nedenle intoksikasyon düşünülmedi. İntoksikasyona bağlı nöbetlerin kötüleşmesinde AEİ'nin yüksek dozlarında sekonder farmakodinamik etkilerin ortaya çıkmasının, AEİ'nin primer etkisinin istenmedik şekilde başka hücreler üzerine yayılmasının ve AEİ'nin yol açtığı indirekt etkilerin etkili olduğu hipotez edilmektedir.^[17] Valproik asit, serum düzeyi yükselmeden de hiperamonyemiye yol açarak stupor, epileptik nöbetler ve miyoklonus ile karakterize toksik ensefalopati tablosuna yol açabilir. Karbamazepinin yol açtığı hiponatremi de nöbet sıklığını arttırabilir.^[4] Bizim hastamızda bu ilaçlar kullanılmakla birlikte bu tablolar söz konusu değildi.

İlacın yol açtığı özel bir etkiye bağlı nöbetlerin kötüleşmesi: Spesifik nöbet tipleri veya epilepsi sendromlarının altında yatan patogenetik mekanizmalar ile ilacın etki etme biçimi arasındaki ters etkileşimin sonucudur. Hastaların çoğunda AEİ serum düzeyi toksik düzeyin altındadır ve durum AEİ dozunun azaltılmasından ziyade AEİ'nin kesilmesi ile düzeler. Örneğin, GABA aracılı inhibisyonun antikonvülzan etkiye sahip olduğu bilinmektedir; ancak eğer bu inhibisyon inhibitör nöronların ateşlemesi üzerinde olursa prokonvülzan etki ortaya çıkabilir. Talamik nöronların GABA-aracılı inhibisyonu (özellikle GABA-B reseptörleri üzerinden) osilatuar talamokortikal aktiviteyi arttırarak daha belirgin ve uzun diken-dalga deşarjlarının ortaya çıkmasına ve jeneralize nöbetlerin artmasına yol açabilir. Bu mekanizma tiagabin, vigabatrin ve muhtemelen gabapentin gibi GABAerjik ilaçların jeneralize epilepsileri nasıl kötüleştirdiğini açıklamaktadır.^[4] Karbamazepin ve fenitoin gibi sodyum kanal blokerlerinin jeneralize epilepsileri kötüleştirdiği de bilinmektedir.^[17] Karbamazepin hastamızda 9 yıldır tedavide yararlı olduğundan ve yeni

bir doz değişikliği olmadığından, bu durumdan sorumlu olmadığı düşünölmüştür.

İntravenöz diazepam uygulanması ile LGS'li hastalarda tonik status epileptikusun ortaya çıkışı daha önce de gösterilmiştir.^[18-22] Benzodiazepinler GABA-A reseptörleri üzerinden etki ederler, GABA-B reseptörleri üzerinden etkileri yoktur o yüzden benzodiazepinlere bağlı LGS'de tonik status epileptikusun ortaya çıkması, yukarıda tartışılan talamik mekanizmalarla tam olarak açıklanamamaktadır.^[4] Altta yatan ciddi beyin patolojisi^[4] veya benzodiazepinlere bağlı somnolansın^[23] artmış nöbet aktivitesine yol açtığı düşünölmektedir. Bu hastaların çoğu daha önce benzodiazepin almasına rağmen tonik nöbetler tetiklenmemiştir.^[18,19]

Sonuç olarak, LGS'li bir hastada nöbet geçirmesi nedeniyle intravenöz benzodiazepin uygulaması ile, daha önce benzodiazepin kullanılmış ve böyle bir durum ortaya çıkmamış bile olsa tonik status epileptikus tetiklenebilir. Bu durumun iyi tanınması intravenöz benzodiazepin tedavisinin sonlandırılması bakımından önem taşımaktadır; aksi takdirde hastanın nöbetleri devam ediyor diye düşünölerek daha fazla benzodiazepin yapılabilir ve ciddi olumsuz sonuçlara yol açılabilir.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006;367(9509):499-524.
2. Archila R, Papazian O. Lennox-Gastaut syndrome. [Article in Spanish] *Rev Neurol* 1999;29(4):346-9. [Abstract]
3. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst JP, Feucht M, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009;8(1):82-93.
4. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998;39(1):5-17.
5. Markand ON. Lennox-Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *J Clin Neurophysiol* 2003;20(6):426-41.
6. Cherian KA, Glauser TA, Morita DA, Stannard KM, Kao A, Griese DA, Talavera F. Lennox-Gastaut syndrome. *eMedicine* website 2012. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1176735-overview>.

7. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 2007;9(4):353-412.
8. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, Barrera MN, Mullens EL, Manasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. *N Engl J Med* 1997;337(25):1807-12.
9. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology* 1999;52(9):1882-7.
10. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). The Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med* 1993;328(1):29-33.
11. Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008;70(21):1950-8.
12. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Lennox-Gastaut syndrome. In: Aicardi's *Epilepsy in Children*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 38-50.
13. Hughes JR, Patil VK. Long-term electro-clinical changes in the Lennox-Gastaut syndrome before, during, and after the slow spike-wave pattern. *Clin Electroencephalogr* 2002;33(1):1-7.
14. Troupin AS, Ojemann LM. Paradoxical intoxication—a complication of anticonvulsant administration. *Epilepsia* 1975;16(5):753-8.
15. Bauer J. Seizure-inducing effects of antiepileptic drugs: a review. *Acta Neurol Scand* 1996;94(6):367-77.
16. White PT, Plott D, Norton J. Relative anticonvulsant potency of primidone; a double blind comparison. *Arch Neurol* 1966;14(1):31-5.
17. Pryse-Phillips WE, Jeavons PM. Effect of carbamazepine (Tegretol) on the electroencephalograph and ward behaviour of patients with chronic epilepsy. *Epilepsia* 1970;11(3):263-73.
18. Tassinari CA, Dravet C, Roger J, Cano JP, Gastaut H. Tonic status epilepticus precipitated by intravenous benzodiazepine in five patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1972;13(3):421-35.
19. Tassinari CA, Gastaut H, Dravet C, Roger J. A paradoxical effect: Status epilepticus induced by benzodiazepines (Valium and Mogadon). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1971;31:182.
20. Prior PF, MacLaine GN, Scott DF, Laurance BM. Tonic status epilepticus precipitated by intravenous diazepam in a child with petit mal status. *Epilepsia* 1972;13(3):467-72.
21. Bittencourt PR, Richens A. Anticonvulsant-induced status epilepticus in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1981;22(1):129-34.
22. DiMario FJ Jr, Clancy RR. Paradoxical precipitation of tonic seizures by lorazepam in a child with atypical absence seizures. *Pediatr Neurol* 1988;4(4):249-51.
23. Papini M, Pasquinelli A, Armellini M, Orlandi D. Alertness and incidence of seizures in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1984;25(2):161-7.