

# Valproik Aside Bağlı Üç Ensefalopati Olgusu

## Valproate-Induced Encephalopathy in Three Cases

Fatma Polat<sup>1</sup>, Aslı Köşkerelioğlu<sup>1</sup>, Sezin Alpaydın<sup>1</sup>, Nesli Keskinöz<sup>2</sup>, Nilgün Araç<sup>1</sup>,  
Ali Saffet Gönül<sup>2</sup>, Ayşe Kocaman<sup>1</sup>, Hadiye Şirin<sup>1</sup>

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
<sup>1</sup>Nöroloji Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Türk Norol Derg 2010;16:203-207

### ÖZET

Valproik aside (VPA) bağlı ensefalopati, VPA'nın nadir bir komplikasyonudur. Valproata bağlı ensefalopatinin erken tanınması, ölümlerle sonuçlanabilecek bu ağır tablonun geri dönüşümünü sağlayabilmesi açısından çok değerlidir. Uykululuk halinden letarji ve komaya kadar uzanan bilinç değişikliği, fokal veya bilateral nörolojik bulgular, nöbet, kusma, elektroensefalografi (EEG)'de yavaşlama valproata bağlı ensefalopatide görülebilmekte ve valproatın kesilmesi ile düzelebilmektedir. Hiperamonemi bu tabloya eşlik edebilir. Bazen de ensefalopati hiperamonemi olmadan ortaya çıkar. Bu yazıda valproata bağlı üç ensefalopati olgusu sunulmuştur. Olgularımızda, bulantı, kusma, bilinç bulanıklığı, EEG'de zemin ritmi yavaşlaması, iki olguda serum amonyum seviyesinde yükselme gözlenmiştir. Olguların karaciğer enzim seviyeleri ve serum VPA seviyeleri normal sınırlarda tespit edilmiştir. Bütün semptomlar VPA kesimi sonrası düzelmiştir. Serum amonyum seviyesi bu nadir yan etkinin erken teşhisinde önemli bir parametredir. Serum amonyum seviyesinin normal olması durumunda klinik bulgular ve EEG bulguları teşhis için büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Valproik asit, yan etki, ensefalopati.

### ABSTRACT

#### Valproate-Induced Encephalopathy in Three Cases

Fatma Polat<sup>1</sup>, Aslı Köşkerelioğlu<sup>1</sup>, Sezin Alpaydın<sup>1</sup>, Nesli Keskinöz<sup>2</sup>, Nilgün Araç<sup>1</sup>,  
Ali Saffet Gönül<sup>2</sup>, Ayşe Kocaman<sup>1</sup>, Hadiye Şirin<sup>1</sup>

Faculty of Medicine, University of Ege,  
<sup>1</sup>Department of Neurology, <sup>2</sup>Department of Psychiatry, İzmir, Turkey

Valproic acid-induced encephalopathy is a serious complication of valproate, rarely observed, and can lead to death if early diagnosis is not made. It is clinically presented as mental status changes that range from drowsiness to lethargy and coma, focal or bilate-

ral neurological deficits, seizure, vomiting, and marked electroencephalography (EEG) background slowing, with or without hyperammonemia. It can also be properly managed by discontinuation of the drug. We present three cases who developed vomiting, disturbance in consciousness, EEG-slowing, and elevated serum ammonia levels. In all cases, symptoms resolved after termination of valproate. Most notably, these side effects occurred in the presence of normal liver enzymes and normal valproate concentrations. Development of unconsciousness and associated EEG slow waves are observed rarely in VPA-induced encephalopathy, and this is discussed together with a review of the literature. Serum ammonia level is an important parameter in the early diagnosis of this rare adverse event. The clinical symptomatology and EEG findings have significant importance in the differential diagnosis when encephalopathy occurs without hyperammonemia and with normal or slight increase in serum ammonia level.

**Key Words:** Valproic acid, adverse effects, encephalopathy.

## GİRİŞ

Sodyum valproat (VPA), nöroloji ve psikiyatride sıklıkla kullanılan, iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Hemorajik pankreatit, kemik iliği baskılanması, hepatotoksisite ve ensefalopati valproatın nadir ancak ciddi sonuçlara yol açabilecek yan etkileridir (1-4). Valproata bağlı ensefalopatinin erken tanınması, ölümle sonuçlanabilecek bu ağır tablonun geri dönüşümünü sağlayabilmesi açısından çok değerlidir (5). Uyukuluk halinden letarji ve komaya kadar uzanan bilinç değişikliği, fokal veya bilateral nörolojik bulgular, nöbet, kusma, elektroensefalografi (EEG)'de yavaşlama valproata bağlı ensefalopatide görülebilmekte ve valproatın kesilmesiyle düzelebilmektedir. Hiperamonemi bu tabloya eşlik edebilir. Bazen de ensefalopati hiperamonemi olmadan ortaya çıkar (6). Bu yazıda valproata bağlı üç ensefalopati olgusu sunulmuştur.

Valproata bağlı ensefalopatinin erken tanınması, özellikle acil koşullarda akılda tutulması, ölümle sonuçlanabilecek bu ağır tablonun geri dönüşümünü sağlayabilmesi açısından çok değerlidir.

## OLGULAR

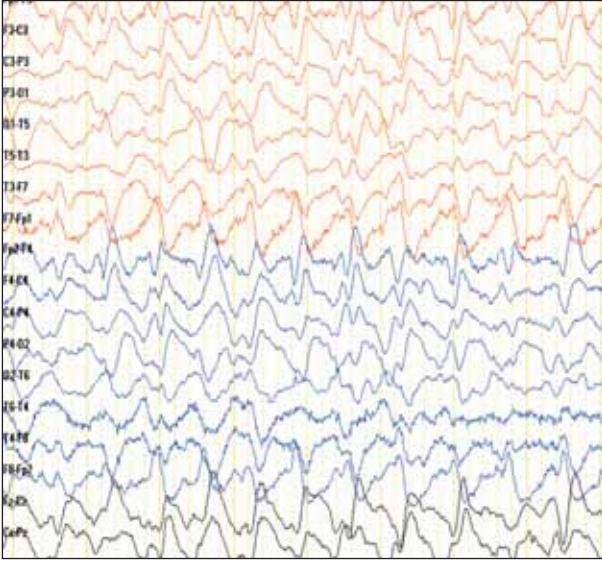
### Olgu 1

On dokuz yıldır bipolar bozukluk tanısı ile izlenen 42 yaşında erkek hasta, manik epizodu sırasında psikiyatri kliniğine yatırıldı, 1500 mg/gün lityum ve 800 mg/gün ketiapin kullanmaktaydı. Sistemik muayene bulguları normal ve herhangi bir nörolojik ve metabolik hastalığı yoktu. Lityum ve ketiapin tedavisine VPA eklenmesi ve dozunun iki hafta içinde 1500 mg/güne çıkarılması ile hastanın kusmaları başladı. VPA 1500 mg/gün alımından iki gün sonra irregüler miyoklonik kasılmalar ve bilinç bulanıklığı eklendi. Nörolojik muayenesi bu bulgular dışında normaldi. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde; lityum (0.78 mEq/L, N: 0.6-1.2 mEq/L) ve valproat (88.9 µg/mL N: 50-100 µg/mL) normal sınırlarda saptandı. Vital bulguları normal, rutin biyokimya tetkikleri, tiroid fonksiyon testleri, arteryel kan gazı normal sınırlardaydı. Venöz amonyum konsantrasyonunda (89 µg/dL, N: 27-70 µg/dL) anlamlı olmayan bir yükselik ve serum karnitin düzeyi normal saptandı. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) normal olarak tespit edildi. Bilinç bulanıklığının geliştiği gün çeki-

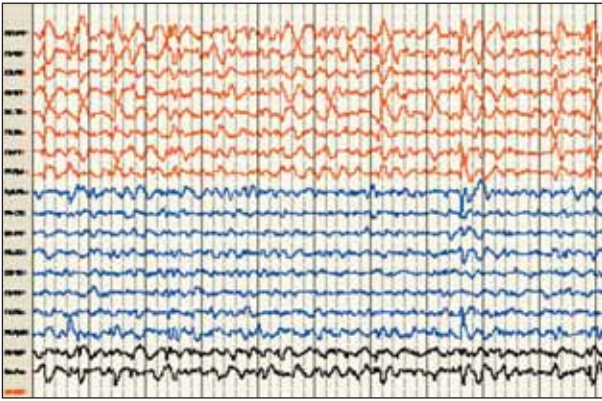
len EEG'de herhangi bir lokalizasyon ve lateralizasyon göstermeyen orta amplitüdü, zaman zaman trifazik özellikle jeneralize dalgalar ve difüz yavaşlama tespit edildi (Şekil 1). Bu bulgularla hastada valproat kullanımına bağlı ensefalopati geliştiği düşünülerek tüm ilaçları ve valproat tedavisi kesildi. Birkaç gün sonra bilinç düzelmesi ile birlikte kontrol EEG'de düzleşme olduğu görüldü. Serum amonyum konsantrasyonu valproat kesiminin dördüncü gününde 50 µg/dL olarak saptandı ve yine aynı gün hastanın tüm semptomlarının (kusma, bilinç bulanıklığı, miyokloni, EEG'de bozulma) geçmiş olduğu gözlemlendi.

### Olgu 2

On bir aylıkken ilk nöbetini geçiren, epilepsi tanısıyla izlenerek çoklu anti epileptik ilaç tedavisi alan, mental motor retarde 34 yaşında kadın hasta bilinç bulanıklığı nedeniyle acil servisten kliniğimize yatırıldı. Hastanın öz geçmişi 10 yaşında epilepsi cerrahisi öyküsü vardı. Hastanın çoklu anti epileptik ilaç tedavisi (okskarbazepin 1800 mg/gün; barbeksaklon 200 mg/gün; topiramet 200 mg/gün) altında olmasına rağmen epileptik nöbetlerinin [günde dört-beş defa jeneralize tonik-klonik (JTK)] devam ettiği öğrenildi. Nöbetlerinin kontrol altına alınması amacıyla anti epileptik tedavisine VPA 250 mg/gün eklenen hastada iki gün sonra uykuya eğiliminde artış ve bilinç bulanıklığı gelişmiş. İlk nörolojik muayenesinde bilinci uykulu, ağrılı uyurana her iki üst ekstremitede fleksör yanıt vardı, ağrılı uyurana göz açmıyordu, patolojik refleksler ve meninks irritasyon kanıtları negatif saptandı. Rutin biyokimya, hemogram incelemesi normal olarak tespit edildi. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi normal olarak değerlendirildi. Kan amonyak düzeyi 298 µg/dL (N: 17-80) olarak izlendi. EEG incelemesinde zemin ritmi yavaşlığı yanında sol hemisferde baskın bilateral jeneralize epileptiform deşarjlar gözlemlendi (Şekil 2). Kraniyal MRG'sinde sol parietal lobda sekel gliozis ile kendini gösteren kortikal displazi bulguları, sağ frontal bölgede operasyona sekonder kavite saptandı. Hastada VPA'nın neden olduğu ensefalopati düşünülerek VPA tedavisi kesildi, L-karnitin tedavisi başlandı. Kan VPA ilaç düzeyi 33.23 µg/mL olarak görüldü. Takibinde bakılan kan amonyak düzeyleri 353 µg/dL, daha sonra 133 µg/dL olarak izlendi. Amonyak seviyesinin düşmesini takiben hastanın bilinci açıldı. Takip EEG'lerinde zemin ritminin düzeldiği izlendi.



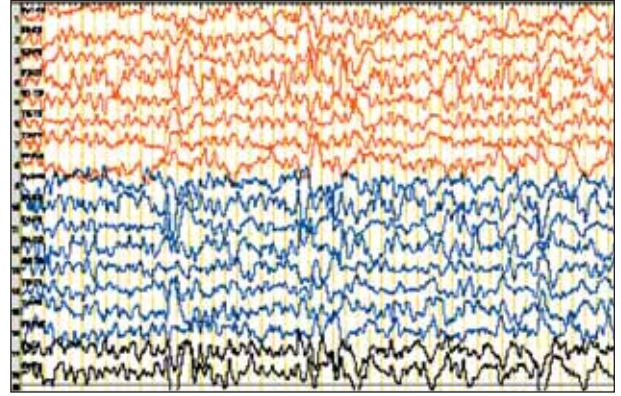
Şekil 1. Jeneralize trifazik dalgalar ve difüz yavaşlama.



Şekil 2. Solda belirgin bilateral jeneralize epileptiform deşarjlar.

### Olgu 3

İlk kez altı ay kadar önce uykusuzluk sonrası ortaya çıkan, şüpheli nöbet öyküsü jeneralize tonik-klonik? olan 18 yaşında erkek hastaya VPA 1000 mg/gün tedricen artırılarak başlanmış. Birkaç gün sonra başını tutmakta güçlük, uykuya eğilimde artma, bulantı-kusma şikayetlerinin gelişmesi üzerine kliniğimize yatırıldı. İlk nörolojik muayenesinde bilinç uykulu, nonkoopere, Babinski bilateral pozitif olarak tespit edildi. VPA kan düzeyi 113.41 µg/mL (50-100), rutin biyokimya, hemogram ve beyin tomografi incelemesi normal olarak tespit edildi. EEG'sinde ılımlı zemin ritmi yavaşlaması izlendi (Şekil 3). VPA'ya bağlı ensefalopati düşünülerek kan amonyak seviyesine bakıldı. Amonyak kan düzeyi: 671 µg/dL olarak izlendi. Klinik ve laboratuvar bulgularının eşliğinde VPA bağımlı hiperamonemik ensefalopati tanısı düşünüldü. VPA tedavisi kesilerek, L-karnitin tedavisi başlandı. İki gün sonra yapılan nörolojik muayenesi normal olarak tespit edildi. Hastanın izleminde nöbeti ol-



Şekil 3. İlimli zemin ritmi yavaşlaması.

madı. Yapılan kan amonyak seviyesi takiplerinde gerileme izlendi (671, 127, 107, 88). Kontrol EEG'si normal olarak değerlendirildi.

### TARTIŞMA

Valproata bağlı ensefalopati erken tanınmazsa ölümcül sonuçlara yol açabilecek nadir görülen ciddi bir komplikasyondur (5). Bu yazıda VPA kullanımı sonrası bilinç bulanıklığı gelişen üç ensefalopati olgusu sunulmuştur. İki olgunun kan amonyak seviyesi yüksek tespit edilmiş, VPA kesimi sonrası bilinç ve EEG bulguları üç olguda da düzelmiştir.

EEG'de yavaşlama ve bilinç bulanıklığının ayırıcı tanısında entoksikasyon düşünülerek lityum ve valproat serum seviyelerine bakılmış ve normal saptanmıştır. Valproatın kan-beyin bariyerinde bozulmaya yol açarak, ilaçların beyinde konsantrasyonlarını artırabileceği bir hayvan çalışmasında işaret edilmiş ve bu bilgidен yola çıkarak birinci olgunun kullanmış olduğu psikotropoların normal serum seviyelerinde dinamik etkileşim ile semptomları oluşturabileceği göz önünde bulundurulmuş ancak, hastada ne lityum ne de ketiapin yan etki profilinden herhangi bir bulguya rastlanmamıştır (7).

Kusma ve bilinç bulanıklığı; elektrolit dengesizliğinin, karaciğer ya da böbrek yetmezliğinin, metabolik bir hastalığın ya da herhangi bir tıbbi hastalığın semptomları olabilirler açısından ayrıntılı fizik muayene, biyokimyasal tetkikler, arteryel kan gazı ölçümü, görüntüleme yöntemleri uygulanmış ve bu nedenler dışlanmıştır. Laboratuvar verilerinde ilk olguda ılımlı serum amonyum yüksekliği (89 µg/dL), ikinci ve üçüncü olgularda belirgin serum amonyum yüksekliği (298-671 µg/dL) tespit edildi. Valproatın kesimi ile hızlı ve belirgin düzelleme görülmesi, hastalarda ateş yüksekliği, lökositoz olmaması, meningeal irritasyon kanıtlarının olmaması ile ensefalit tanısından uzaklaştırdı.

Valproata bağlı ensefalopatinin patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Karaciğer ya da böbrek yetmezliğine bağlı hiperamoneminin ana neden olabileceğine vurgu yapı-



miş olsa da serum amonyum yüksekliğinin görülmediği olguların fazlalığı, temel mekanizmanın ilacın nörotransmitterlerle direkt etkisi olabileceği üzerine yoğunlaşmıştır (8-14).

Valproata bağlı ensefalopatinin dört alt tipi tanımlanmıştır:

1. Karaciğer enzimlerinin ve serum amonyumunun ciddi yüksekliği ile seyredir. Hiperamonemi astrositler tarafından glutamat alımını inhibe ederek, nöronal hasar, beyin ödemi, nöbet ve ensefalopati gelişmesine neden olur (15).

2. Karaciğer yetmezliği ve hiperamonemi olmadan normal ya da ılımlı amonyum yüksekliği ile gidebilen, ilk olgumuzda da görülen ensefalopati şeklindedir. Olası mekanizmanın valproatın santral sinir sistemindeki gama amino bütirik asidin (GABA) yıkımını inhibe ederek post sinaptik yanıtın artması olabileceği belirtilmiştir (16).

3. Karaciğer yetmezliği olmadan serum amonyum yüksekliği ile giden ve üre döngüsündeki inhibisyonlarla açıklanan tipidir (17). İkinci ve üçüncü olgularda görülen ensefalopati şeklindedir.

4. Karaciğer enzimlerinde yükseklik vardır ancak hiperamonemi yoktur (13).

Ensefalopati tablosunun ağırlığı ile serum amonyum düzeyi arasında bir ilişki saptanmamıştır (18). Bu durum; birinci olguda semptomlarının gerilediği, bilinç durumunun düzeldiği bir dönemde yeniden kan amonyum seviyesindeki artışla, bilinç bulanıklığı ve semptomların gözlenmemesi ile örtüşmüş, serum amonyum düzeyi ile ensefalopati kliniği arasında ilişki gözlenmemiştir.

Valproata bağlı ensefalopati klinik görünümünde miyokloni ender bir durumdur çünkü valproatın kendisi anti-miyoklonik bir ajandır (19). Bu konuda literatürde yalnızca valproat kullanımına bağlı ensefalopati ve miyokloni görülen bir olgu ve valproatın neden olduğu stuporda negatif miyoklonus üç olgu üzerinden bildirilmiş ancak bu hastalarda yüksek serum amonyum seviyesi tespit edilmiştir (19,20). Serum valproat ve amonyum yüksekliği olmadan miyokloni gelişmesi enderdir (19). İlk olgumuz literatürdeki ikinci olgudur.

Valproata bağlı ensefalopatide EEG’de sıklıkla yüksek amplitüdümlü delta dalgaları görülmektedir (8,21-23). İkinci ve üçüncü olguların EEG’lerinde zemin ritmi yavaşlaması izlenmiştir. Valproatın indüklediği hiperamonemi ile giden 61 yaşındaki bir ensefalopati olgusunda ilk kez EEG’de yavaş dalgalar dışında trifazik dalgaların varlığı gösterilmiştir (24). Kırk iki yaşında bipolar bozukluk tanılı hastamız, serum amonyum ve karaciğer enzim yüksekliği olmadan EEG’de yavaş dalgalar ile birlikte trifazik dalgaların da görüldüğü literatürdeki bildiğimiz ilk valproata bağlı ensefalopati olgusu olması açısından önem taşımaktadır.

Valproata bağlı ensefalopati tedavisinde ilk aşama valproatın kesilmesidir. Gerstner ve arkadaşlarının bildirdiği olgu serilerinde tüm hastaların valproatın kesilmesi ile düzelmiş olduğu gözlenmiştir. Ensefalopatiye hiperamonemi eşlik ediyorsa sık serum amonyum düzeyi takibi, nitrojen alımını kısıtlayan proteinden fakir diyet, amonyum üreten bağırsak bakterilerinin azaltılması için metronidazol ya da neomisin gibi antibiyotikler, laktuloz, kan amonyum seviyesinde yükselmeye neden olabilecek karnitin eksikliğine karşın 50-100 mg/kg/gün L-karnitin verilmesi önerilmektedir (17). Üç olgunun da VPA tedavisi kesilmiş, L-karnitin tedavisi başlanmıştır. Hastaların valproat kesimini takiben birkaç gün içinde bilinç ve EEG bulgularında düzelme gözlenmiştir.

Valproata bağlı ensefalopati ölümcül sonuçlara yol açabilen valproatın ender bir komplikasyonudur. Erken tanınması önemlidir. Serum amonyum düzeyi ilk araştırılan parametrelerden olsa da hiperamonemimin eşlik etmediği, normal ya da ılımlı yüksek kan amonyum seviyesinin olduğu ensefalopatiler görülebilmesi nedeniyle klinik semptomatoloji ve EEG bulguları tanının netleştirilmesinde büyük öneme sahiptir.

## KAYNAKLAR

1. Batalden PB, Van Dyne BJ, Cloyd J. Pancreatitis associated with valproic acid therapy. *Pediatrics* 1979;64:520-2.
2. Acharya S, Bussel JB. Hematologic toxicity of sodium valproate. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:62-5.
3. Koenig SA. Fatal liver failure associated with valproate therapy in a patient with Friedreich’s disease: review of valproate hepatotoxicity in adults. *Epilepsia* 1999;40:1036-40.
4. Kay JD, Hilton-Jhones D, Hyman N. Valproate toxicity and ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Lancet* 1986;2:1283-4.
5. Hawkes ND, Thomas GA, Jurewicz A, Williams OM, Hillier CE, McQueen IN, et al. Non-hepatic hyperammonaemia: an important, potentially reversible cause of encephalopathy. *Postgrad Med J* 2001;77:717-22.
6. Segura-Buruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V, Roquer J. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurologica Scandinavica* 2006;114:1-7.
7. Sobaniec-Lotowska M, Sobaniec W. Morphological features of encephalopathy after chronic treatment of the antiepileptic drug valproate to rats. A transmission electron microscopic study of capillaries in the cerebellar cortex. *Exp Toxicol Pathol* 1996;48:65-75.
8. Zaccara G, Paganini M, Camprostrini R, Arnetoli G, Zappoli R, Moroni F, et al. Hyperammonemia and valproic-induced alteration of the state of consciousness. *Eur Neurol* 1984;23:104-12.
9. Rawat S, Borkowsky W, Swick H. Valproic acid and secondary hyperammonemia. *Neurology* 1981;31:1973-4.
10. Marescaux C, Warter JM, Laroye M, Rumbach L, Micheletti G, Koehl C, et al. Sodium valproate: a hyperammonemic drug. Study in the epileptic and healthy volunteer. *J Neurol Sci* 1983;58:195-209.

11. Warter JM, Marescaux CH, Brandt CH, Rumbach L, Micheletti G, Chabrier G, et al. Sodium valproate associated with phenobarbital: effects of ammonia metabolism in humans. *Epilepsia* 1983;24:628-33.
12. Schmidt D. Adverse effects of valproate. *Epilepsia* 1984;25:544-9.
13. Gerstner T, Buesing D, Longin E, Bendl C, Wenzel D, Scheid B, et al. Valproic acid induced encephalopathy-19 new cases in Germany from 1994 to 2003- A side effect associated to VPA-therapy not only in young children. *Seizure* 2006;15:443-8.
14. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001;357:216-22.
15. Vossler DG, Wilensky AJ, Cawthon DF, Kraemer DL, Ojemann LM, Caylor LM, et al. Serum and CSF glutamine levels in valproate-related hyperammonemic encephalopathy. *Epilepsia* 2002;43:154-9.
16. Mac Donald RL, and McLean MJ. Anticonvulsant drugs: mechanisms of action. In: Delgado-Escueta AV, et al (eds). *Basic Mechanisms of the Epilepsies: Molecular and Cellular Approaches*. New York: Raven Press, 1986:186-90.
17. McCall M, Bourgeois JA. Valproic acid-induced hyperammonemia: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:521-6.
18. Verrotti A, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Valproate induced hyperammonemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002;17:367-73.
19. Reif A, Leonhard C, Möbner R, Mössner R, Lesch KP, Fallgatter AJ. Encephalopathy and myoclonus triggered by valproic acid. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2004;28:1061-3.
20. Aguglia U, Gambardella A, Zappia M, Valentino P, Quattrone A. Negative myoclonus during valproate-related stupor. Neurophysiological evidence of a cortical non-epileptic origin. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol* 1995;94:103-8.
21. Sackellares JC, Lee SI, Dreifuss FE. Stupor following administration of valproic acid to patients receiving other antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1979;20:697-703.
22. Uchida S, Watabe M, Fukuda K. A case of valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Jpn J Clin Psychiat* 1985;14:1247-53.
23. Sueyoshi T, Miyazato Y, Ogura C, et al. A case of epilepsy accompanied by hyperammonemia and coma during antiepileptic therapy. *Clin Psychiat* 1986;28:1067-70.
24. Kifune A, Kubota F, Shibata N, Akata T, Kikuchi S. Valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy with triphasic waves. *Epilepsia* 2000;41:909-12.

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Fatma Polat

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroloji Anabilim Dalı 35100  
İzmir/Türkiye

**E-posta:** drfpolat@hotmail.com

geliş tarihi/received 01/06/2010

kabul edilmiş tarihi/accepted for publication 28/06/2010