

# Stiripentol ve Valproat Arasındaki Etkileşimin Yol Açtığı Hiperamonyemik Ensefalopati: Dravet Sendromlu Bir Olgu

A Case of Dravet Syndrome Who Developed Acute Reversible Encephalopathy That May Have Been Caused by Hyperammonemia Due to Pharmacokinetic Interaction Between Valproate and Stiripentol

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

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

## Özet

Stiripentol (STP), Dravet sendromunda valproat (VPA) ve klobazama ek olarak kullanılmak üzere onay almış yeni bir antiepileptik ilaç (AEİ)'dir. Diğer taraftan özellikle tedaviye dirençli epilepsilerde sık görülen ani beklenmedik ölüm ("sudden unexpected death in epilepsy" SUDEP) riski Dravet sendromunda da yüksektir. Kullanmakta olduğu çeşitli AEİ'lere karşın nöbetleri devam etmekte olan, birkaç kez status epileptikus (SE) veya yapılan intravenöz diazepam sonrası 'kardiyopulmoner arrest'ten geçmiş olan olgumuzda da tedaviye STP eklenmiş, tedaviye başladıktan altı ay sonra akut geçici ensefalopati tablosu oluşmuştur. Bu tabloya STP'nin VPA ile etkileşimi sonucu ortaya çıkan hiperamonyeminin neden olabileceği üzerinde durulmuştur. Dravet sendromu, SUDEP ve STP hakkında son literatür eşliğinde tedavi seçenekleri ve koruyucu önlemler tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Dravet sendromu; hiperamonyemi; stiripentol; SUDEP; valproat.

## Summary

Stiripentol (STP), a recent antiepileptic drug, has been approved for use in addition to valproat (VPA) and clobazam in Dravet syndrome. On the other hand, the incidence of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) commonly seen in patients with intractable epilepsy, is high in patients with Dravet syndrome. In our case, who was resistant to polytherapy and had multiple cardiopulmonary arrest due to status epilepticus (SE) or intravenous diazepam; STP was used in combination with other antiepileptic drugs (AED). However, acute reversible encephalopathy developed after six months of therapy. It is argued that the condition may have been caused by hyperammonemia due to pharmacokinetic interaction between VPA and STP. Treatment options and protective measures are discussed using recent literature on Dravet syndrome, SUDEP and STP.

Key words: Dravet syndrome; hyperammonemia; stiripentol; SUDEP; valproat.

## Giriş

Dravet sendromu, öncesinde sağlıklı olan süt çocuklarında yaşamın ilk bir yılı içinde ortaya çıkan, uzamış, febril veya afebril, klonik ve tonik klonik, jeneralize ve unilateral nöbetler ile sonradan eklenen miyoklonik, atipik absans ve fokal nöbetlerle karakterize, gelişimin ve kognitif fonksiyonların bozulduğu, davranış problemlerinin eklendiği nadir görülen epileptik bir ensefalopatidir.<sup>[1]</sup> Dravet sendromlu hastalarda önce SCN1A (Voltaj kapılı sodyum kanalı tip 1'in alfa subünitini kodlayan gen),<sup>[2]</sup> sonra da PCDH19 geninde (X kromozomunda protocadherin 19 proteinini kodlayan gen)<sup>[3]</sup> mutasyon saptanmıştır. Şu an hastaların %80'inde SCN1A, %5'inde PCDH19 geninde mutasyon olduğu bilinmektedir ve Dravet sendromunun bir kanalopati olduğu anlaşılmıştır. Dravet sendromunda nöbet kontrolü kısmi ve geçici olarak sağlanabilmektedir. VPA, benzodiazepinler, STP, topiramet (TPM), bromidler, zonisamid ve bir miktar da levetirasetam (LVT) tedavide faydalı olabilmektedir.<sup>[4,5]</sup> Kontrollü çalışma olmasa da, TPM hastaların yarısında nöbet sıklığında %50'den fazla azalmaya yol açmaktadır. Hastaların %22.2'sinde hafif-orta derecede yan etkilere yol açsa da, tedavide ilk basamak ilaç olarak kullanılabilir.<sup>[6]</sup> Son zamanlarda bu hastalığın tedavisinde kullanılan stiripentol (STP) umut vaat etmektedir.<sup>[7]</sup> Bu yazıda, STP ve VPA arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkan hiperamonyeminin neden olduğu akut geçici ensefalopati tablosu gösteren Dravet sendromu tanılı bir hasta sunuldu.

## Olgu Sunumu

Dravet sendromu tanısı ile İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi-EEG Birimi tarafından izlenen 19 yaşındaki erkek hasta uyandırılmama, iletişim kurulamama yakınmaları ile nöroloji acil birimine başvurdu. Annesinden alınan anamneze göre hasta 1-2 gündür uykuya meyilliymiş ve acil birime başvurduğu gün iletişim kurulamamaya başlamış; yakın zamanda febril hastalık ya da nöbet geçirmemiş. LVT 2000 mg/gün, VPA 1250 mg/gün, TPM 300 mg/gün, STP 2250 mg/gün tedavisi altında olan, tedavisine 6 ay önce STP eklenen ve 6 aydır nöbetsiz olan hasta son 2 ayda 11 kilo kaybetmiş.

Perinatal asfiksi nedeni ile 3 hafta erken sezaryenle doğmuş. Beş aylıkken ateş ve ishal ile birlikte febril nöbet geçirmiş. Daha sonra 7. ve 8. aylarında ateşle birlikte sol fokal ve jeneralize tonik klonik nöbetler, dokuz aylıktan sonra ateşsiz nöbetler geçirmeye başlamış. Üç yaşına kadar motor ve

mental gelişimi normal iken sonra geri kalmış. On beş yıl önce 6 ay süre ile ketojenik diyet uygulanmış ancak fayda görmemiş. ACTH enjeksiyon tedavisi 1-2 kere uygulanmış fakat yan etkileri nedeniyle bırakılmış. Yedi aylıktan beri nöbetleri olan hasta yedi yaşından beri ayda 1-2 kere olan 1-2 dakika süren, başında ve gözlerinde sağa dönme, sağ tarafından başlayıp sol tarafına da yayılan klonik atmalar şeklinde nöbetler geçiriyormuş. On iki yaşında iken SCN1A geninde Asp1497Gly mutasyonunun heterozigot taşıyıcısı olduğu anlaşılmış ve Dravet sendromu tanısı konmuş. Hastalığı boyunca, 8 kere nöbet sonrası diazepam yapılması sonucunda, 2 kere de SE sırasında "kardiyopulmoner arrest" gelişmesi nedeniyle entübe edilmiş. Hastada diazepam aşırı duyarlılığı düşünülmüş, kardiyak incelemeleri yapılmış ve herhangi bir patolojiye rastlanmamış. Hem sık nöbet geçirdiğinden SUDEP riski yüksek olduğu için, hem de nöbet veya nöbete yönelik tedavi nedeni sık "kardiyopulmoner arrest" geliştiğinden tedavisine STP'nin eklenmesine karar verilmiş.

Giriş nörolojik muayenesinde hasta uykuya meyilliydi, gözleri spontan açıktı, koopere ve oryante değildi, kelime çıkışı yoktu. Pupillalar izokorikti ve ışık refleksi iki yanlı alınıyordu. Ense sertliği ve meningeal irritasyon bulguları yoktu. Parezi saptanmadı ve taban cildi refleksi iki yanlı fleksördü. EEG'sinde hemisferlerin arka yarılarında belirgin olan yaygın yavaş dalga aktivitesi vardı. Laboratuvar tetkiklerinde herhangi bir elektrolit bozukluğu saptanmadı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi, enfeksiyon parametreleri normaldi, serum amonyak düzeyi hafifçe yüksekti [76 mmol/L (N:11-60)].

Servise yatırılan hastada hiperamonyemiye yönelik tedavi (l-ornitin l-aspartat, lavman, laktüloz, rifaksimim) başlandı. Ensefalopati tablosu sekiz gün boyunca devam etti. Bazen sadece ağırlı uyarana tepki gösterecek kadar bilinç durumu gerileyen hastanın bu süre boyunca kan amonyak değerleri de dalgalanma gösterdi (76, 88, 102, 147, 86, 118, 136, 102, 113 mmol/L). İlaçlara bağlı hiperamonyemik ensefalopati düşünülerek tedavisi yeniden düzenlendi. Serum VPA düzeyi 94.99 mg/L (50-100) bulundu. VPA 1250 mg/gün'den 750 mg/gün'e düşürüldü, STP 2250 mg/gün'den 1500 mg/gün'e düşürüldü. Yatışından 1 hafta sonra miyoklonilerinde artış oldu, tekrar bakılan serum VPA düzeyi 88.45 mg/L bulundu. Miyoklonileri nedeniyle VPA dozu 1000 mg/gün'e yükseltildi. Sekizinci gün hasta gözlerini açtı ve tek tük kelime söylemeye başladı, 9. gün ise eski

haline döndü, konuşuyordu, yemek yiyordu, cep telefonu ile oyun oynuyordu. Hastanın bilinç durumu düzeldikten sonra bakılan kan amonyak düzeyi 54.6 mmol/L olarak ölçüldü ve hiperamonyemi tedavisi sonlandırıldı. Ancak hasta kendine geldikten sonra, öncesinde 6 aydır nöbetsizken haftada 1-2 kez nöbet geçirmeye başladı. Nöbetlerinde önce göz kırpmaları sonra sağ kol ve bacakta klonik atmalar başlıyordu, ardından klonik atmalar sol kol ve bacağı da yayılıyordu, 10 dakika kadar sürüyordu. Nöbet sonrası 15-20 dakika süren konfüzyonu oluyordu. Bu nedenle 2 hafta içerisinde STP dozu 2000 mg/gün'e yükseltildi. LVT 2500 mg/gün'e yükseltildi. Birer hafta aryla bakılan kontrol amonyak ölçümleri 94 ve 101 mmol/L bulundu ancak hastada bilinç bozukluğu gelişmedi. Amonyak yükselme eğiliminde olduğundan VPA 750 mg/gün'e düşürüldü. Altta yatan üre siklus defekti gibi metabolik bir hastalık açısından doğumsal metabolik hastalık taraması yapıldı, kanda kantitatif aminoasit tayini ve idrarda organik asit düzeyleri bakıldı. Elde edilen sonuçlar ile çocuk metabolizması birimine danışılan hastada üre siklus defekti düşünülmüdü.

## Tartışma

STP, Fransa'da geliştirilmiş, European Medicines Agency tarafından Dravet sendromunda VPA ve klobazama ek olarak kullanılmak üzere onay almış "Orphan Drug" statüsünde yeni bir antiepileptik ilaçtır. 2009'da Japonya'da yayınlanan, 112 Dravet sendromu tanılı, en az bir AEİ alan hastaların 25'ine en az 3 ay süreyle STP'nin eklendiği retrospektif bir çalışmada, STP almayan diğer AEİ'leri alan hastaların %15'inde nöbet sıklığı %50'den fazla azalmışken, STP alan hastaların %61'inde nöbet sıklığının %50'den fazla azaldığı, iki hastanın erken dönemde nöbetsiz hale geldiği, 10 hastada nöbet süresinin kısaldığı, 6 tanesinin SE sayısında azalma olduğu belirtilmektedir.<sup>[7]</sup>

STP, GABA'nın sinaptosomal alımını inhibe eder.<sup>[8]</sup> GABA'nın salınımını artırır, GABA-A reseptörlerindeki alfa-3 ve beta subünitleri üzerine direkt allosterik modülasyon ile GABA-A reseptörlerinin aktivasyon süresini artırır.<sup>[9,10]</sup> STP oral olarak alındıktan sonra 1.5 saatte plazma pik konsantrasyonuna ulaşır.<sup>[11]</sup> Suda iyi çözünür, karaciğerde ilk geçiş etkisine maruz kalır, biyoyararlanımı nispeten düşüktür. %99 plazma proteinlerine bağlanır. Doz artımı ile klirensinde azalma şeklinde non-linear Michaelis-Menten farmakokinetiği vardır. Verilen dozun 12 saat sonra %18'i feçesten, %73'ü idrardan geri alınır.<sup>[11-13]</sup> Bilinen 5 metabolizma yolu vardır: 1) Glukuronik asit ile konjugasyon, 2) Metilendioksi

halka sisteminin oksidatif olarak kırılması, 3) Katekol metabolitlerinin o-metilasyonu 4) t-butil grubunun hidroksilasyonu, 5) Alil aklol zincirinin isomerik 3-pentaton yapısına çevrilmesi.<sup>[14-16]</sup> STP transformasyonunda en önemli basamak metilendioksi halkasının katekol derivelerini oluşturmak üzere açılmasıdır.<sup>[16]</sup> STP mikrozomal sitokrom izoenzimlerinden CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19'u inhibe eder.<sup>[17]</sup> STP birçok ilaçla etkileşime girer. STP'nin metabolizması enzim indükleyen AEİ'ler tarafından artırılırken STP diğer AEİ'lerin metabolizmasını güçlü bir şekilde inhibe eder. Bu yüzden STP ile birlikte kullanılan karbamazepin, fenitoin, klobazam, fenobarbital ve primidon gibi AEİ'lerin dozları azaltılmalıdır. STP'in VPA'nın metabolizmasını inhibe ettiği de, etkileşimlerinin bulunmadığı da rapor edilmiştir.<sup>[18,19]</sup> STP'nin en sık görülen yan etkileri uyku hali, ataksi, hiperreksitabilite, insomnia, bulantı, kilo kaybı ve kusma diğer AEİ'lerin toksik etkilerine bağlıdır ve dozların azaltılması ile ortadan kalkar.<sup>[20]</sup> 2009 yılında yapılan bir çalışmada STP kullanan hastaların hemen hepsinde erken dönemde yan etkilerin görüldüğü ve diğer AEİ'lerin dozlarının azaltılması ile geç dönemde yan etkilerin ortadan kalktığı görülmüştür. STP'nin önerilen başlama dozu olan 50 mg/kg'den daha düşük dozlarda da etkili olduğu gösterilmiş ve yan etkiler açısından 30 mg/kg/gün dozunda tedaviye başlanabileceği önerilmiştir.<sup>[7]</sup>

Sakauchi ve ark.,<sup>[21]</sup> ülkesindeki 91 hasteneden 623 Dravet sendromlu hastanın bilgilerini retrospektif olarak toplamış ve mortalite oranını %10.1 olarak hesaplamıştır. Ölenlerin %53'ünde sebep SUDEP iken, %36'sında SE ile birlikte olan akut ensefalopati bulunmuş, nöbet ile ilişkili kazalar diğer bir ölüm sebebi olarak belirtilmiştir. SUDEP'in mekanizmasını daha iyi anlamak için Delogu ve ark.<sup>[22]</sup> Dravet sendromlu ve başka epilepsi tanılı hastalar ile sağlıklı bireylerin kalp atım değişkenliğini karşılaştırmış ve Dravet sendromlu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklı bulmuşlardır. Hastamızda da SUDEP riski, nöbete ve diazepam bağlı sık 'kardiyopulmoner arrest' gelişmesi nedeniyle STP tedavisi başlanmıştı.

VPA'nın üre siklusunun ilk basamağındaki enzim olan karbamoil fosfat sentetaz-1'i inhibe ederek, oksidasyon için yağ asitlerini mitokondriye taşıyan karnitin ile kompleks oluşturup karnitinin renal atılımını artırarak, karnitin kaybına bağlı enerji üretiminde yağ asitlerinin yerine aminoasitlerin oksidasyonuna yol açarak, karbamoil fosfat sentetaz-1'in aktivatörü olan N-asetilglutamatın oluşu-

munu koenzim-A ile kompleks oluşturup azaltarak hiperamonyemiye yol açtığı bilinmektedir.<sup>[23,24]</sup> STP'nin de VPA metabolizmasını inhibe ederek, VPA'nın kandaki miktarını arttırdığından yukarıda bahsedilmişti. Hastanın 1 hafta süre ile yaşadığı bilinç bulanıklığı ve uyku halinin ilaçlara bağlı hiperamonyemik ensefalopati olabileceği düşünülse de bu bir hafta boyunca, hasta düzeldikten sonra ve 2 sene önce asemptomatik iken bakılan kan amonyak değerlerinin de hafifçe yüksek (100 mmol/L civarında) olması ve ensefalopati için daha yüksek (200-300) amonyak değerlerinin beklendiği bilgisi, ilaçlara bağlı hiperamonyemik ensefalopati tanısını tekrar gözden geçirmemize neden olmuş, ancak hastanın kliniğini açıklayabilecek başka bir neden bulunamamıştır.

2012'de yayınlanan bir çalışmada akut ensefalopati ile başvuran 15 Dravet sendromlu hastanın özellikleri ve prognozları tartışılmıştır. Bütün hastalarda akut ensefalopatinin öncesinde febril bir hastalık geçirme öyküsü olduğu vurgulanmış ve tümünde SE'yi takiben ortaya çıkan koma halinin ensefalopatinin başlangıç belirtisi olduğu düşünülmüştür. Bu çalışmada hastaların dördü ölmüş, dokuzunda ciddi, ikisinde orta düzeyde sekel kalmıştır.<sup>[25]</sup> Hastamız hastaneye yatış öncesi febril bir hastalık geçirmemiş, SE tespit edilmiş ve 9 günün sonunda ilaçlarını hemen hemen ensefalopati tablosu öncesindeki dozlarda kullanırken eski haline dönmüştür.

Burada sunulan hasta ilaca bağlı hiperamonyemik ensefalopati olarak değerlendirilmiştir. Yıllardır VPA kullanmasına rağmen daha önce böyle bir tabloya girmemiş olan hastamız tedavisine STP eklendikten 6 ay sonra, serum amonyak değerlerinin hafif-orta derecede yükseldiği bir ensefalopati tablosuna girmiştir. STP ve VPA birlikte kullanılıyorken ortaya çıkan, nedeni belirlenemeyen bir ensefalopati tablosunda ilaç etkileşimi ve hiperamonyemi akla getirilmelidir. Ayrıca Dravet sendromunda SUDEP riskinin yüksek olduğu akıld tutulmalıdır.

## Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

## Kaynaklar

1. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 2:3-9.
2. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven

- C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001;68(6):1327-32.
3. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, Cheuret E, Poirier K, Trouillard O, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet* 2009;5(2):e1000381.
4. Chiron C, Dulac O. The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011;52(2):72-5.
5. Tanabe T, Awaya Y, Matsuishi T, Iyoda K, Nagai T, Kurihara M, et al. Management of and prophylaxis against status epilepticus in children with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI; Dravet syndrome)--a nationwide questionnaire survey in Japan. *Brain Dev* 2008;30(10):629-35.
6. Coppola G, Capovilla G, Montagnini A, Romeo A, Spanò M, Tortorella G, et al. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: an Italian multicenter open trial. *Epilepsy Res* 2002;49(1):45-8.
7. Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, Tohyama J, Baba H, Fukushima K, et al. Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2009;50(11):2362-8.
8. Poisson M, Hugué F, Savattier A, Bakri-Logeais F, Narcisse G. A new type of anticonvulsant, stiripentol. Pharmacological profile and neurochemical study. *Arzneimittelforschung* 1984;34(2):199-204.
9. Chiron C. Stiripentol. *Neurotherapeutics* 2007;4(1):123-5.
10. Fisher JL. The anti-convulsant stiripentol acts directly on the GABA(A) receptor as a positive allosteric modulator. *Neuropharmacology* 2009;56(1):190-7.
11. Levy RH, Lin HS, Blehaut HM, Tor JA. Pharmacokinetics of stiripentol in normal man: evidence of nonlinearity. *J Clin Pharmacol* 1983;23(11-12):523-33.
12. Levy RH, Loiseau P, Guyot M, Blehaut HM, Tor J, Moreland TA. Michaelis-Menten kinetics of stiripentol in normal humans. *Epilepsia* 1984;25(4):486-91.
13. Levy RH, Loiseau P, Guyot M, Blehaut HM, Tor J, Moreland TA. Stiripentol kinetics in epilepsy: nonlinearity and interactions. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36(5):661-9.
14. Arends RH, Zhang K, Levy RH, Baillie TA, Shen DD. Stereoselective pharmacokinetics of stiripentol: an explanation for the development of tolerance to anticonvulsant effect. *Epilepsy Res* 1994;18(2):91-6.
15. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Perucca E, Tomson T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eighth Eilat Conference (EILAT VIII). *Epilepsy Res*

- 2007;73(1):1-52.
16. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Perucca E, Tomson T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII). *Epilepsy Res* 2004;61(1-3):1-48.
  17. Tran A, Rey E, Pons G, Rousseau M, d'Athis P, Olive G, et al. Influence of stiripentol on cytochrome P450-mediated metabolic pathways in humans: in vitro and in vivo comparison and calculation of in vivo inhibition constants. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62(5):490-504.
  18. Levy RH, Rettenmeier AW, Anderson GD, Wilensky AJ, Friel PN, Baillie TA, et al. Effects of polytherapy with phenytoin, carbamazepine, and stiripentol on formation of 4-ene-valproate, a hepatotoxic metabolite of valproic acid. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48(3):225-35.
  19. Farwell JR, Anderson GD, Kerr BM, Tor JA, Levy RH. Stiripentol in atypical absence seizures in children: an open trial. *Epilepsia* 1993;34(2):305-11.
  20. Trojnar MK, Wojtal K, Trojnar MP, Czuczwar SJ. Stiripentol. A novel antiepileptic drug. *Pharmacol Rep* 2005;57(2):154-60.
  21. Sakauchi M, Oguni H, Kato I, Osawa M, Hirose S, Kaneko S, et al. Mortality in Dravet syndrome: search for risk factors in Japanese patients. *Epilepsia* 2011;52:50-4.
  22. Delogu AB, Spinelli A, Battaglia D, Dravet C, De Nisco A, Saracino A, et al. Electrical and autonomic cardiac function in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 2:55-8.
  23. Camiña MF, Rozas I, Castro-Gago M, Paz JM, Alonso C, Rodriguez-Segade S. Alteration of renal carnitine metabolism by anticonvulsant treatment. *Neurology* 1991;41(9):1444-8.
  24. Coude FX, Grimber G, Parvy P, Rabier D, Petit F. Inhibition of ureagenesis by valproate in rat hepatocytes. Role of N-acetylglutamate and acetyl-CoA. *Biochem J* 1983;216(1):233-6.
  25. Okumura A, Uematsu M, Imataka G, Tanaka M, Okanishi T, Kubota T, et al. Acute encephalopathy in children with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2012;53(1):79-86.