

DÜŞÜNEN ADAM

The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences



Author's Accepted Manuscript

Valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy

Naciye Dursun Hocaoglu, Saliha Ozsoy, Kadir Bulut, Sevda Ismailogullari, Mustafa Erdogan

To appear in: *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*

DOI: 10.14744/DAJPNS.2020.00083

Cite this article as: Dursun Hocaoglu N, Ozsoy S, Bulut K, Ismailogullari S, Erdogan M. Valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy, *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, DOI: 10.14744/DAJPNS.2020.00083

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted by the *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* editor for publication. As a service to our researchers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting galley proof before it is published in its final citable version. Please note that during the production process, typos or errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers pertaining to the manuscript.

Naciye Dursun Hocaoglu¹, Saliha Ozsoy¹, Kadir Bulut², Sevda Ismailogullari³, Mustafa Erdogan⁴

¹Erciyes University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Kayseri – Turkey

²Erciyes University, Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, Kayseri – Turkey

³Erciyes University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Kayseri – Turkey

⁴Kayseri City Training and Research Hospital, Clinic of Psychiatry, Kayseri – Turkey

Sorumlu Yazar:

Saliha Ozsoy, Erciyes University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Kayseri – Turkey

E-mail: sozsoy@erciyes.edu.tr

Tel:+90-352-437-25-83

Valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy**ABSTRACT**

Valproic acid (VA) is a broad-spectrum drug which is used in the treatment of many neurological and psychiatric disorders, especially in epilepsy and bipolar disorder. Valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy (VHE) is a rarely observed yet serious complication of valproate, that can be fatal. Early diagnosis is vital to reverse the course of this clinical picture that could otherwise cause death. Clinical findings are not specific. It generally may present as drowsiness, lethargy, agitation, confusion or coma with an acute or subacute onset. Other features include ataxia, vomiting, focal neurological signs, low-grade fever, and seizures. Epileptic seizures may increase paradoxically in patients with epilepsy. Diagnosis of VHE can be difficult as clinical presentation is nonspecific and correlates poorly with dosage, blood levels, or duration of VPA treatment. Serum ammonia levels and diffuse slowing in electroencephalography are important for the diagnosis. Underlying deficiency of urea cycle enzymes, concurrent use of additional drugs such as antiepileptics or antipsychotics and concomitant liver diseases are known risk factors for occurrence of VHE. One should pay close attention to follow-up of patients who are on VPA in terms of risk factors. Especially in patients with multiple-drug use, clinicians should keep in mind that VHE risk may increase even though VPA levels are in normal range. In this case report, we present a valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy in a patient diagnosed with affective disorder and epilepsy and on multiple medication.

Keywords: Valproic acid, hyperammonemia, encephalopathy

Valproik asit kullanımının neden olduğu hiperamonyemik ensefalopati**ÖZ**

Valproik asit (VPA) epilepsi ve bipolar bozukluk başta olmak üzere birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalıkta kullanım alanına sahip bir ilaçtır. VPA kullanımına bağlı gelişen hiperamonyemik ensefalopati (VHE) VPA'nın nadir görülen ancak fatal seyredebilen bir yan etkisidir. Erken tanı konulması ölümle sonuçlanabilecek bu ağır tablonun geri dönüşümünü sağlayabilmesi açısından önemlidir. Klinik bulguları genellikle spesifik bulgular değildir. Genellikle akut ya da subakut olarak başlayan uyku hali, letarji, ajitasyon, konfüzyon ya da koma şeklinde ortaya çıkabilir. Ayrıca ataksi, kusma, düşük dereceli ateş, fokal nörolojik bulgular ve nöbetler görülebilir. Epilepsi hastalarında paradoksal olarak nöbetlerde artış gözlenebilir. VHE tanısının konulması; bulguların spesifik olmaması, bulguların ortaya çıkışı ile ilaç dozunun, ilacın kan seviyesinin ya da ilacın kullanım süresinin zayıf ilgisi olması nedeniyle zor olmaktadır. Tanıda kan amonyak düzeyi ve elektroensefalografide yaygın yavaşlama görülmesi önemlidir. Altta yatan üre siklus enzim eksiklikleri, antiepileptik ve antipsikotik gibi ek ilaçların kullanılıyor oluşu, karaciğer hastalıklarının eşlik ediyor oluşu VHE gelişmesi için bilinen risk faktörleridir. VPA kullanan hastalarda risk faktörleri açısından dikkatli olunmalıdır. Özellikle çoklu ilaç kullanan olgularda serum VPA düzeyleri normal olsa bile VHE riskinin artabileceği akılda tutulmalıdır. Bu olgu sunumunda, duyu durumu bozukluğu ve epilepsi tanılarıyla takip edilen, çoklu ilaç kullanımı olan bir hastada, VPA kullanımına bağlı gelişen hiperamonyemik ensefalopati bildirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Valproik asit, hiperamonyemi, ensefalopati

Sayın Editör,

Valproik asit (VPA) epilepsi ve bipolar bozukluk başta olmak üzere birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalıkta kullanım alanına sahip, genellikle iyi tolere edilebilen antiepileptik ve duygudurum

dengeleyici bir ilaçtır. Yan etkilerinden biri olan asemptomatik hiperamonyeminin (kanda amonyak düzeyinin yükselmesinin) sıklığı %16.2-52.3 olarak bildirilmiştir (1). VPA'nın neden olduğu hiperamonyemik ensefalopati (VHE) ise nadir görülen bir yan etkidir. Koma ve ölüme dahi yol açabilen bu yan etkinin patogenezi halen araştırma konusudur. Altta yatan üre siklus enzim eksiklikleri, antiepileptik ve antipsikotik gibi ek ilaçların kullanılıyor oluşu, karaciğer hastalıklarının eşlik ediyor oluşu VHE gelişmesi için bilinen risk faktörleridir (2).

Üre döngüsü enzim eksiklikleri, karaciğer ve böbrek hastalıkları, salisilat ve valproik asit gibi ilaçlar hiperamonyeminin bilinen nedenleri arasındadır. VPA, serum amonyak düzeylerini hem renal hem de hepatik yollarla artırmaktadır. Amonyak düzeylerindeki artışın %25'i renal korteksteki glutaminaz aktivitesinin stimüle olmasına bağlıdır. Buna bağlı olarak böbreklerde mitokondri membranından glutamin geçişini artırdığı ve kanda amonyak birikmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (3). Kalan daha büyük yüzdelik ise karaciğer kaynaklıdır. VPA amonyak seviyesini, karaciğerde üre siklusunun ilk enzimi olan karbamoil fosfat sentetaz-1 (CPS-1) enzimini inhibe ederek direkt ve karnitini azaltarak indirekt şekilde artırır. Yüksek doz ya da uzun süreli VPA tedavisi sonrası toksik metabolitlerin üretimi artar. Oluşan bu metabolitler hepatotoksisiteye ve yüksek amonyak seviyelerine neden olurlar (4).

VPA pek çok mekanizma ile karnitin seviyesinin azalmasına neden olur. Öncelikle VPA karnitinle birleşerek valproilkarnitin oluşturur. Valproilkarnitin suda çözünebilir olup idrarla atılır. VPA ayrıca karnitin ve açilkarnitin tübüler reabsorpsiyonunu inhibe eder. VPA membran karnitin taşıyıcısını bloke ederek ve bütirobetaïnhidroksilazı inhibe ederek karnitin sentezini azaltır. Karnitin, yağ asitlerinin ve VPA'nın beta oksidasyonunda rol alan bir kofaktördür. Karnitin biyosentezinde azalma, VPA'nın beta oksidasyonla mitokondride yıkılmasını azaltmakta ve bazı toksik maddelerin oluşma riskini arttırmaktadır (1, 4).

Hiperamonyemiye bağlı santral sinir sistemi toksisitesi glutamat NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonuna ve hücre ödemine bağlı oluşmaktadır. Amonyak kan beyin bariyerini hızlıca geçer. Ekstraselüler alanda artan amonyak glutamatın hücre içine girişini inhibe eder. Buna bağlı olarak ekstraselüler alanda artmış glutamat ile NMDA reseptör aktivitesi tetiklenir ve ensefalopati, nöbet eşliğinde düşme gözlenir. İntraselüler alanda ise glutamin artışına bağlı olarak intraselüler osmolaritede artış meydana gelir. Buna bağlı olarak hücre içi ödem oluşur (2, 5).

Bu yazıda, duygudurum bozukluğu ve epilepsi tanılarıyla takip edilen, çoklu ilaç kullanımı olan bir hastada, VPA kullanımına bağlı geliştiği düşünülen hiperamonyemik ensefalopati bildirilmiştir. Hasta bilgilendirilmiş ve yazılı onamı alınmıştır.

Yirmi yaşında kadın hasta, evli, 1 çocuk sahibi, ortaokul mezunu idi ve herhangi bir işte çalışmıyordu. Mutsuzluk, hayattan zevk alamama, ölme isteği şikayetleri ile ayaktan takip edilen ve sertralin 100 mg/gün kullanmakta olan hasta, poliklinik kontrolünde aktif intihar düşünceleri olması nedeniyle

kliniğimize yatırıldı. Hastanın öyküsünde, depresif semptomlarına ek olarak evden kaçma, yalan söyleme, para çalma, kendisine ve diğer insanlara zarar verme davranışlarının da olduğu öğrenildi. Mevcut şikayetleri yaklaşık 4 yıldır olan hasta son 2 aydır psikiyatrik tedavi almaktaydı. Hastanın özgeçmişinde; portal ven trombozu, ailevi akdeniz ateşi (FMF), metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) homozigot gen mutasyonu, beyinde fibröz displazi nedeniyle 1 yıl önce operasyon ve operasyon sonrası başlayan epilepsi öyküsü mevcuttu. Hasta epilepsiye yönelik levatirasetam 3000 mg/gün kullanmakta idi. Hastanın yatışı sırasında bakılan tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikleri (alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kan üre azotu (BUN), kreatinin, serum elektrolitleri vb.), tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri normaldi. Hastanın sertralinden fayda görmediği düşünülerek kesildi. Düşük dozlardan başlanıp venlafaksin 300 mg/gün, risperidon 3 mg/gün ve ketiapin 450 mg/gün dozlarına çıkılacak şekilde tedavisi düzenlendi. Hastanın kliniğinde belirgin değişiklik gözlenmedi. Hastada hem epilepsi hem de atipik afektif özelliklerin bir arada bulunması nedeniyle, nöroloji bölümü ile konsülte edilerek valproik asit 1000 mg/g başlandı. Hastaya valproik asit başlandıktan 3 gün sonra hastanın epileptik nöbeti oldu. Serum VPA düzeyi 98 ug/ml (normal aralık: 50-100ug/ml) olarak ölçülen hastanın izleyen 3 gün içerisinde 2 epileptik nöbeti daha oldu. Bakılan tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkikleri normaldi. Öyküsünde yaklaşık 2 ayda bir epileptik nöbeti olan hastaya nöbetlerinin sıklaşması nedeniyle elektroensefalografi (EEG) çekildi. Hastanın EEG'sinde "zemin ritmi yüksek amplitüdü 2 Hz delta aktivitesinden oluşmuş, ağır yaygın yavaşlama" bildirildi. EEG'si ensefalopati lehine yorumlanan hastanın amonyak düzeyi ölçüldü ve serum amonyak düzeyi 461 mikromol/L (normal aralık: 18.2-72.2 mikromol/L) olarak tespit edildi. Hasta dahiliye bölümü ile konsülte edildi. Bu esnada hastanın idrar kaçırması, bilinç bulanıklığı başladı; pupiller bilateral dilate olarak gözlendi. Glaskow Koma Skalası (GKS):4 olan hasta Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'ne devredildi. Levatirasetam haricindeki tüm ilaçları kesildi. Hemodiyaliz ve L-karnitin tedavisine başlanan hastanın ilk hemodiyalizden sonra serum amonyak düzeyi 56 mikromol/L'e geriledi. Hastanın bir sonraki gün ölçülen serum amonyak düzeyinin 150 mikromol/L olması üzerine ikinci hemodiyaliz yapıldı. İlk hemodiyalizden sonra bilinci açılan, GKS:15 olarak gözlenen hastanın herhangi bir semptomu kalmadı. Kontrol serum amonyak düzeylerinin de normal olması üzerine 2 hemodiyaliz ve 3 günlük L-karnitin (2 gr/gün) tedavisi sonrası hasta tekrardan kliniğimize devralındı.

Hiperamonyemi VPA tedavisi sırasında yüksek oranlarda görülebilmektedir. Genelde hiperamonyemi asemptomatik seyir gösterirken; yetersiz beslenme, üre döngüsü bozuklukları, karnitin eksikliği, ek tıbbi hastalıkların varlığı ve ilaç etkileşimleri gibi durumlarda VPA'ya bağlı gelişen hiperamonyemik ensefalopati görülebileceği bildirilmektedir (5). Fatal seyredabilen bu tablonun tanısında klinik ve laboratuvar izlemi yol göstericidir. VPA'ya bağlı gelişen hiperamonyemik ensefalopatinin klinik bulguları genellikle spesifik bulgular değildir. Genellikle akut ya da subakut olarak başlayan uyku hali, letarji, ajitasyon, konfüzyon ya da koma şeklinde ortaya çıkabilir. Ayrıca ataksi, kusma, düşük

dereceli ateş, fokal nörolojik bulgular, nöbetler görülebilir. Epilepsisi olan hastalarda epileptik nöbetlerin sıklaşması da akla bu klinik tanıyı getirmelidir (6). Veliöglü ve Gazioğlu (2007), VPA başlandıktan sonra VHE'ye bağlı paradoksal olarak epileptik nöbetlerin sıklaştığı ve hastanın non-konvülf status epileptikus geçirdiği bir vaka bildirmişlerdir (7). EEG'de delta ve teta ritimlerinin baskın olduğu yaygın yavaşlama görülmesi VHE için ana laboratuvar bulgulardan biridir (3). Nitekim bizim hastamızda da tablo, nöbetlerin sıklaşması şeklinde kendini belli etmiş ve benzer EEG bulguları tespit edilmiştir. VHE tanısının konulması; bulguların spesifik olmaması, bulguların ortaya çıkışı ile ilaç dozu, ilacın kan seviyesi ya da ilacın kullanım süresi arasındaki ilişkinin zayıf olması nedeniyle zor olmaktadır (6). Çoğu vakada kandaki VPA düzeyi ile amonyak düzeyi arasında herhangi bir ilişki bulunamamış, VPA terapötik dozda ve normal kan düzeyi sınırlarında iken VHE görülmüştür (2). Ülkemizden yapılmış iki olgu sunumunda da VPA kan düzeyi normal sınırlarda iken (8) hatta birinde tek doz VPA kullanımından sonra gelişen (9) VHE bildirilmiştir. Bizim olgumuzda da akut dönemde, VPA kan düzeyi normal sınırlarda iken amonyak düzeyi dramatik şekilde yükselmiştir.

VPA'nın topiramet, ketiapin, risperidon gibi ilaçlarla birlikte kullanıldığı durumlarda gelişen VHE olguları bildirilmiştir (10, 11, 12). Birlikte kullanılan ilacın VPA ile yarışarak serbest ilaç düzeyinin artmasına neden olabileceği bildirilmektedir (11). Bizim olgumuzda da ilacın kan düzeyi normal olmasına rağmen hastanın ketiapin ve risperidon da kullanıyor olması nedeniyle ilacın serbest düzeyinin artmasına bağlı ensefalopati gelişmiş olabilir. Yapılan bir çalışmada hiperamonyemi, VPA monoterapisi alan hastalarda %6.4 olarak görülürken, kombinasyon terapisi alan hastalarda %33.1 olarak gözlenmiştir (13). Diğer antiepileptik ilaçlar ve antipsikotikler ile VPA'nın birlikte kullanılmasının ensefalopati riskini artırdığı bildirilmiştir (13). Ancak yeni antiepileptik ilaçlar; özellikle lamotrijin ve levatirasetam ile hiperamonyemi riskinin düştüğü de bulunmuştur (14). Hastamızda da hiperamonyemik ensefalopatinin levatirasetamdan ziyade antipsikotiklerle ilgili olabileceği düşünülmüştür.

VHE tedavisinde birinci basamak VPA'nın kesilmesidir. Mental durumun normale dönmesi genellikle 4-14 gün arasında sürmektedir (15). Hemodiyalizin tedavide önemli bir yeri vardır. Tedavi sırasında serum amonyak seviyesi takip edilmelidir. Bizim hastamızda da olduğu gibi, amonyak düzeyi 680 mikrogram/dL (400 mikromol/L)'nin üzerinde ise veya ciddi klinik belirtiler varsa agresif müdahaleler özellikle de hemodiyaliz önerilmektedir (16). Karnitin tedavide olduğu kadar VHE'den korunmada da önemlidir (2). Hastamızda karnitin ve hemodiyaliz tedavisi sonrası hastanın kliniği ve serum amonyak düzeyi hızla düzelmiştir. Ensefalopatinin temel nedeninin VPA'nın neden olduğu amonyak artışı ve/veya karnitin eksikliği olduğu düşünülebilir. Ayrıca amonyak toksisitesi glutamat aktivitesini artırarak nöbet sıklığını artırmış gibi görünmektedir. Elbette ki glutamat, karnitin ve VPA metabolitlerinin kan düzeyini ölçememiş olmamız bu yazının kısıtlılıkları olarak patofizyolojiye yönelik yorumlar yapmamızı zorlaştırmaktadır.

Sonuç olarak, VPA alan hastada epileptik nöbetler, uyku hali, konfüzyon gibi klinik bulguların ortaya çıkması durumunda VHE akla gelmelidir. VPA kullanan hastalarda risk faktörleri açısından dikkatli olunmalıdır. Özellikle çoklu ilaç kullanan olgularda serum VPA düzeyleri normal olsa bile hiperamonyemik ensefalopati riskinin artabileceği akılda tutulmalıdır. Nadir olmakla birlikte önemli bir komplikasyon olan VHE'nin tanı ve tedavi sürecinin yönetimi konusunda olgumuz yol gösterici olabilir.

Çıkar çatışması ya da finansal destek:

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması ya da finansal destek bildirmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Verrotti A, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002; 17:367–373.
2. Chopra A, Kolla BP, Mansukhani MP, Netzel P, Frye MA. Valproate induced hyperammonemic encephalopathy: an update on risk factors, clinical correlates and management. *Gen Hosp Psychiatry* 2012; 34: 290–298.
3. Segura-Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V, Roquer J. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2006; 114:1–7.
4. Lewis C, Deshpande A, Tesar GE, Dale R. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: a brief review. *Curr Med Res Opin* 2012; 28:1039-1042.
5. Raskind JY, El-Chaar GM. The role of carnitine supplementation during valproic acid therapy. *Ann Pharmacother* 2000; 34:630-638.
6. Lewis C, Tesar GE, Dale R. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in general hospital patients with one or more psychiatric disorders. *Psychosomatics* 2017; 58:415-420.
7. Velioğlu SK, Gazioğlu S. Non-convulsive status epilepticus secondary to valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2007; 116:128-132.
8. Eryılmaz G, Gül IG, Ünsalver BÖ, Salçini C, Sağlam E. Valproic acid induced hyperammonemic encephalopathy: case report. *Journal of Mood Disorders* 2014; 4:182-185.
9. Ciftci S, Guler A, Devenci E, Celebisoy N, Yuceyar N. A case with hyperammonemic encephalopathy triggered by single dose valproate. *Neurol Sci* 2016; 37:2017-2018.
10. Blackford MG, Do ST, Enlow TC, Reed MD. Valproic acid and topiramate induced hyperammonemic encephalopathy in a patient with normal serum carnitine. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2013; 18:128-136.
11. Rodrigues-Silva N, Venâncio Â, Bouça J. Risperidone, a risk factor for valproate-induced encephalopathy? *Gen Hosp Psychiatry* 2013; 35:452.
12. Halaby A, Haddad R, Naja WJ. Hyperammonemia induced by interaction of valproate and quetiapine. *Curr Drug Saf* 2013; 8:284-286.

13. Tseng YL, Huang CR, Lin CH, Lu YT, Lu CH, Chen NC, Chang CC, Chang WN, Chuang YC. Risk factors of hyperammonemia in patients with epilepsy under valproic acid therapy. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93:e66.
14. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Mishima N, Kagawa Y, Inoue Y. Changing incidence of hyperammonemia in Japan from 2006 to 2013: expansion of new antiepileptic drugs reduces the risk of hyperammonemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71:1517-1524.
15. Vossler DG, Wilensky AJ, Cawthon DF, Kraemer DL, Ojemann LM, Caylor LM, Morgan JD. Serum and CSF glutamine levels in valproate-related hyperammonemic encephalopathy. *Epilepsia* 2002; 43:154-159.
16. Eyer F, Felgenhauer N, Gempel K, Steimer W, Gerbitz KD, Zilker T. Acute valproate poisoning pharmacokinetics, alteration in fatty acid metabolism, and changes during therapy. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25:376-380.