Kronik Valproik Asit Kullanımına Bağlı Gelişen Hiperamonyemik Ensefalopati ve Akut Bisitopeni: Olgu Sunumu

Arş.Gör.Dr. Fatma Taş, Harran Üniversitesi Acil Tıp Kliniği

GİRİŞ

• Valproik asit (VPA), çocukluk çağı epilepsilerinin tedavisinde etkinliği nedeniyle sıklıkla tercih edilen geniş spektrumlu antiepileptik ajanlardan biridir.

• Valproik asidin hematolojik toksisite, ciddi hepatotoksisite ve hiperamonyemik ensefalopati nadir görülen ancak ciddi ve yaşamı tehdit edebilen komplikasyonlardır.(1)

• VPA ilişkili hematolojik toksisite sonucu gelişen trombositopeni de trombosit sayısı ile VPA düzeyi arasında ters ilişki bildirilmektedir. Ağır bisitopeni ve pansitopeni de nadir görülen diğer hematolojik komplikasyonlardır.(2)

• VPA ilişkili hiperamonyemik ensefalopati serum karaciğer fonksiyon testleri normal olsa dahi gelişebilir.(3)

GİRİŞ

VPA kullanan ve açıklanamayan bilinç değişikliği ile başvuran çocuklarda hiperamonyemi mutlaka akılda tutulmalıdır. Bu olgumuzda çocuk acil servisimize yüksek doz VPA kullanımı ilişkili hiperamonyemik ensefalopati ile beraber bisitopeni gelişen hastayı sunmayı amaçladık.

HİPERAMONYEMİ
Bilinç değişikliği

BİSİTOPENİ
Hematolojik toksisite

TOKSİK ARALIK
İlaç düzeyi

OLGU SUNUMU

5 yaş / erkek
Yaş / cinsiyet

GKS 12
Bilinç

Epilepsi
Öykü

Uzun süreli VPA
Tedavi

- Huzursuzluk, halsizlik ve giderek artan uykuya eğilim şikâyetleri ile çocuk acil servisine başvurdu.
- Ateş 36.7**°C,** Nabız 92/dk, TA 100/60 mmHg, sPO_2 98%, Solunum Sayısı 24/dk, PUKŞ 82 mg/dl
- Yakın zamanda nöbet geçirme öyküsü yoktu.
- Ateş, öksürük, balgam, ishal, kusma, dizüri veya başka enfeksiyon düşündüren yakınma yoktu.
- Vital bulguları stabildi; oryantasyon ve kooperasyonu kısmen korunmuştu.
- Ense sertliği ile Kernig ve Brudzinski bulguları negatifti.

OLGU SUNUMU

Başlangıç laboratuvarı

8,19 g/dL	14,8 ×10⁹/L	4,5 mmol/L	1,42
Hemoglobin	Trombosit	Laktat	INR

pH 7,43, pCO_2 32 mmHg, HCO_3 21,7 mmol/L

Lökosit: 7,49 ×10⁹/L (Lenfosit 4,7×10⁹/L (%62,9))

Kreatinin: 0,43 mg/dL | AST: 39 U/L | ALT: 6 U/L

GGT: 149 U/L | Total bilirubin: 0,38 mg/dL

Na: 135 mmol/L | K: 3,5 mmol/L | Ca: 8,06 mg/dL

CRP: 2,21 mg/L | LDH: 214 U/L

TANISAL DEĞERLENDİRME

- Kraniyal BT ve difüzyon MRG: akut intrakraniyal patoloji saptanmadı.
- Akut gelişen bisitopeni nedeniyle olası kanama odakları araştırıldı.
- Epistaksis, hematemez, melena, hematokezya, hemoptizi veya hematüri yoktu.
- Batın ultrasonografisi normaldi
- Önceki bir ay içerisinde yapılan tam kan sayımının normal sınırlarda olduğu tespit edildi.

KRİTİK BULGULAR

Tanıya götüren veriler

150,1 µg/mL
Serum Valproik asit
(50-100 µg/dl)

209 µg/dl
Serum Amonyak
(19-54 µg/dl)

6,1 g/dL
İzlemde Hemoglobin

Aktif kanama odağı saptanmaması ve bilinç bozukluğunu açıklayacak patolojik bulgu saptanmaması üzerine kronik Vaproik asit maruziyetine bağlı toksisite düşünülerek Amonyak ve Valproik asit düzeyi bakıldı.

Klinik Ön Tanımız:

VPA ilişkili hiperamonyemik ensefalopati + ilaca bağlı akut hematolojik toksisite (anemi ve trombositopeni) ön tanıları ile hasta çocuk yoğun bakıma yatırıldı.

TEDAVİ VE TAKİP

- Hastanın tedavi ve takip amaçlı Çocuk Yoğun Bakım'a yatışı yapıldı.
- VPA kesildi.Antiepiletik tedaviye Topiramat ve Levetirasetam ile devam edildi.
- Yapılan tetkiklerde L-Karnitin düzeyleri düşük ölçülen hastaya oral Levokarnitin tedavisi başlandı.
- 5 gün yoğun bakımda tedavisi düzenlendi.Bilinç durumu düzeldi. Amonyak değerleri normal aralığa geriledi. Hasta 2 gün serviste takip edildikten sonra haliyle taburcu edildi.

TARTIŞMA

• VPA kullanımına bağlı hematolojik yan etkiler geniş bir spektrum göstermektedir; en sık trombositopeni görülür.(4,5)

• Anemi, lökopeni, nötropeni, makrositoz, kemik iliği supresyonu ve nadiren pansitopeni bildirilmiştir.

• Yüksek serum VPA düzeyi trombositopeni gelişiminde önemli bir risk faktörüdür.

• VPA ilişkili hiperamonyemik ensefalopati, karaciğer fonksiyon testleri normal olmasına rağmen gelişebilir.

• VPA, L-karnitin düzeylerini azaltarak β-oksidasyonu baskılar ve ω-oksidasyon yolunu artırır; oluşan toksik metabolitler CPS-I aktivitesini inhibe ederek hiperamonyemiye yol açabilir.(6) Bu mekanizma nedeniyle VPA ilişkili hiperamonyemi ve ensefalopatinin tedavisinde L-karnitin kullanılmaktadır.

TARTIŞMA

AĞIR ANEMİ
Kısa sürede

CİDDİ TROMBOSİTOPENİ
Kısa sürede

KARACİĞER TESTLERİ
Normal

AST ve ALT değerlerinin normal sınırlarda olmasına rağmen amonyak düzeyinin 209 µmol/L bulunması, hiperamonyemik ensefalopatinin karaciğer hasarı olmaksızın da gelişebileceğini göstermektedir.

SONUÇ

VPA kullanan çocukta açıklanamayan bilinç değişikliği yalnızca nöbet veya santral sinir sistemi enfeksiyonu açısından değerlendirilmemelidir.

- Normal karaciğer fonksiyon testleri varlığında dahi hiperamonyemik ensefalopati akılda tutulmalıdır.
- Serum amonyak düzeyi gecikmeden değerlendirilmelidir.
- Ani gelişen anemi ve trombositopeni VPA kullanımına bağlı hematolojik toksisite açısından uyarıcı olmalıdır.
- Tam kan sayımı düzenli olarak izlenmelidir.
- Erken tanı ve uygun tedavi ile ciddi komplikasyonların önüne geçilebilir.

TAKE-HOME MESSAGE

VALPROİK ASİT KULLANAN ÇOCUK + BİLİNÇ DEĞİŞİKLİĞİ

AMONYAK

VPA DÜZEYİ

TAM KAN SAYIMI

Normal AST/ALT sonuçları hiperamonyemiyi dışlamaz.

KAYNAKÇA

1. Romoli M, Mazzocchetti P, D'Alonzo R, Siliquini S, Rinaldi VE, Verrotti A, Calabresi P, Costa C. Valproic Acid and Epilepsy: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidences. Curr Neuropharmacol. 2019;17(10):926-946. doi: 10.2174/1570159X17666181227165722. PMID: 30592252; PMCID: PMC7052829.

2. Nasreddine W, Beydoun A. Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. Epilepsia. 2008 Mar;49(3):438-45. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01429.x. Epub 2007 Nov 21. PMID: 18031547.

3. Wong YJ, Fan J, Wan A, Mihic T, Gnyra M. Valproic Acid-Associated Hyperammonemia: A Systematic Review. J Clin Psychopharmacol. 2023 May-Jun 01;43(3):283-294. doi: 10.1097/JCP.0000000000001689. PMID: 37126830.

4. Acharya S, Bussel JB. Hematologic toxicity of sodium valproate. J Pediatr Hematol Oncol. 2000 Jan-Feb;22(1):62-5. doi: 10.1097/00043426-200001000-00012. PMID: 10695824.

5. Buoli M, Serati M, Botturi A, Altamura AC. The Risk of Thrombocytopenia During Valproic Acid Therapy: A Critical Summary of Available Clinical Data. Drugs R D. 2018 Mar;18(1):1-5. doi: 10.1007/s40268-017-0224-6. PMID: 29260458; PMCID: PMC5833908.

6. Zhu QM, Singh AK, Chang HR, Konka SA. Hyperammonemic encephalopathy induced by valproic acid. BMJ Case Rep. 2024 Feb 13;17(2):e257144. doi: 10.1136/bcr-2023-257144. PMID: 38350699; PMCID: PMC10868277.