

Ornitin Transkarbamilaz Eksikliği Olan Bir Hastada Atipik Antipsikotiklerle Tedavi Sürecinde Başlayan Epileptik Nöbetler: Bir Vaka Sunumu

İrem YALUĞ *, Levent KAYAALP **

ÖZET

Ornitin transkarbamilaz eksikliği üre siklüsünün en sık rastlanan kalıtsal hastalığıdır ve X'e bağlı geçiş gösterir. Eksikliğin klasik formundaki metabolik bozukluklar, kusma, komaya kadar giden letarji, nöbetler ve tedavi edilmezse ölüme neden olur. Amonyasız, glutamin ve diğer ekzitoksik aminoasitlerin yükselip azalan konsantrasyonları kronik ya da episodik olarak tekrarlayan ensefalopatiye yol açar, kolinerjik nöronların kaybına neden olur ve bu hasar ornitin transkarbamilaz eksikliğinde görülen mental gerilik ve nöbetlerde ana etken gibi görünmektedir. Bu sunumda ilk olarak protein intoleransı, kusma atakları ve erken çocuklukta zeka geriliği belirtileri olan ve zeka geriliğinin davranışsal semptomları için quetiapine tedavisi başlandığında kompleks-parsiyel nöbetleri meydana gelen 16 yaşında heterozigot kadın bir hastayı anlatıyoruz. Hastanın antipsikotik tedavi öncesinde hiç nöbeti olmamış, Quetiapinin kesilmesinden sonra nöbetler kaybolmuştur. Antipsikotiklerin epileptik nöbetleri başlattığı ve EEG paternlerinde değişiklikler yaptığı bilinmektedir, bunun yanında üre siklüsü bozuklukları yanında zeka geriliği olan çocuklarda var olan epileptik duyarlılık riskini artırırlar. Bu hasta grubunda zeka geriliğinin davranışsal belirtilerini tedavi ederken antipsikotikle tetiklenerek başlayabilecek epileptik nöbetler açısından dikkatli olmamız gerekir.

Anahtar kelimeler: Antipsikotikler, zeka geriliği, ornitin transkarbamilaz eksikliği, nöbet

Düşünen Adam; 2003, 16(4): 223-225

SUMMARY

Ornithine transcarbamylase deficiency is the most common inherited urea cycle disorder, and is transmitted as an X-linked trait. The metabolic derangements produced by the classic form of deficiency result in vomiting, lethargy leading to coma, convulsions and if not treated, death. Fluctuating concentrations of ammonia, glutamine, and other excitotoxic amino acid result in a chronic or episodically recurring encephalopathy, and lead to a loss of cholinergic neurons and seem to play the main part in the pathophysiology of mental retardation and seizures which may be seen in ornithine transcarbamylase deficiency. In this report we describe a 16 year old of heterozygous female patient first presented with protein intolerance, attacks of vomiting, and signs of mental retardation in early childhood, and occurrence of complex-partial seizures after initiation of quetiapine therapy for behavioral symptoms of mental retardation. After withdrawal of quetiapine seizures disappeared. Antipsychotics are known to induce epileptic seizures and changes in EEG patterns, and may worsen a preexisting epileptic vulnerability risks in children with urea cycle disorders along with mental retardation. When treating behavioral symptoms of mental retardation in this patient group we should be aware of antipsychotics induced epileptic seizures.

Key words: Antipsychotics, mental retardation, ornithine transcarbamylase deficiency, seizure

GİRİŞ

Mitokondriyel üre siklüsü enzimi ornitin transkarbamilaz (eşanlamlısı ornitin karbamoiltransferaz,

OTC) eksikliği hiperamonyemiye yol açan X'e bağlı geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır (Oechsner ve ark., 1998). Amonyanın üreye detoksifikasyonunda rol oynayan beş enzimden biridir (Heringlake ve

ark., 1997). Hemizigot erkeklerde hiperammonemik koma erken neonatal dönemde meydana gelir ve etkilenmiş kişilerin çoğunluğunda ölüme yol açar. Heterozigot kızlarda semptomların başlangıcı ve ağırlığı açısından büyük değişiklikler gösterir (Sgalia ve ark., 2002). Amonyasız glutamin ve diğer ekzitotoksik aminoasitlerin yükselip azalan konsantrasyonları kronik ya da episodik olarak tekrarlayan ensefalopatiye yol açar. Glutamin ve diğer ekzitotoksik aminoasitlerin yüksek serebral konsantrasyonları kolinerjik nöronların kaybına neden olur ve bu hasarın ornitin transkarbamilaz eksikliğinde görülebilen mental gerilik ve nöbetlerin patofizyolojisinde ana etken olduğu düşünülmektedir. OTC eksikliğinin geç formu zeka geriliğiyle birlikte kusma ve letarji episodlarıyla karakterizedir (Kennedy & Cogswell, 1989). Psikiyatrik belirtileri tuhaf davranışlar, iritabilite, agresyon ve kavgacılıktır. OTC eksikliğinde kronik ve episodik olarak ekzaserbe olan ensefalopati; ataksi, fokal ve generalize tonik-klonik nöbetler görülebilir. Tanı sıklıkla bazı heterozigot hastalarda semptomlar nonspesifik olduğu için gecikebilir (Ahrens ve ark., 1996). Bir çok psikotropik ilaç EEG aktivitesini değiştirebilir (Baldessarini, 2001). Bütün tipik ve atipik antipsikotikler EEG anormallikleri yapar ve epileptik nöbet riski taşır. Bazı atipik antipsikotikler bir çok tipik nöroleptikten daha fazla EEG anormallığı riski taşır (Centorrino ve ark., 2002). Burada ketapin terapisinin başlamasından sonra kompleks parsiyel nöbetleri olan bir kadın heterozigot OTC eksikliği hastasını sunuyoruz.

VAKA SUNUMU

16 yaşındaki bir kız ilk kez yaklaşık iki hafta önce başlayan, saniyeler, bazen dakikalar süren, kasılmalar ve eşlik eden bilinç kaybı yakınmalarıyla hastaneye başvurmuştu. Önceden nöbet hikayesi yoktu. Beş yıl önce hiperammonemik semptomların başlamasıyla yapılan karaciğer dokusundaki üre siklüsü enzim aktivitesi analiziyle OTC eksikliği tanısı konmuş ve az proteinli diyet, esansiyel aminoasit suplementasyonu ve oral sodyum benzoata başlamıştı. Hastaneye başvurana kadar bu tedaviyle başarılı bir şekilde kontrol edilmişti.

Hasta komplike olmayan bir hamileliği ve doğumu takiben 36. gebelik haftasında dünyaya gelmişti. Erken çocukluktan itibaren psiko-motor mental retar-

dasyon ve büyüme geriliği görülmüştü. 9 aylıkken yardımsız oturabilmeye, 2 yaşında yürümeye başlamış, 4 yaşında basit kelimeleri söyleyebilmişti. Zeka geriliği nedeniyle normal okulu bitirememişti. Okul yıllarında kendini geri çekmiş ve konfüzyon, anksiyete ve bozuk lokal oryantasyon göstermişti. Bir tanısı olmaksızın aynı belirtileri gösteren kuzeni hariç bütün aile üyeleri sağlıklıydı. Ajitasyon, kavgacılık ve azalmış sosyal ilişkiler gibi davranışsal problemler nedeniyle bir psikiyatrist hastaya hastaneye son gelişinden üç hafta önce ketapin (Seroquel, 50 mg/gün) başlamıştı.

Yaşına göre gelişme geriliği (Türk normlarına göre % 25 persentil) dışında fizik muayene normaldi. Nörolojik muayene fokal belirti göstermemişti. Tam kan sayımı, diferansiye sayım, serum elektrolitleri, idrar analizi, tiroid fonksiyon testleri, serum demir, ferritin, bakır, seruloplazmin, fibrinojen, B12 vitamini, folat düzeyleri ve karaciğer fonksiyon testlerini içeren bütün laboratuvar testleri normal limitlerdeydi. Plazma amonyumu 78 mg/dl dir (normal:>50 mg/dl). Elektrokardiogram (EKG), elektroensefalografi (EEG), beynin bilgisayarlı tomografisi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) normaldi. OTC ve glutamik asit, treonin, serin, glisin, prolin, lösin, izolösin, valin, alanin, glutamin, arjinin, lizin, metionin, taurin, histidin, triptofan, fenilalanin, tirozin için yapılan özel laboratuvar testleri yüksek ornitin dışında (200, normal:25-120) normaldi. İdrar organik asit değerlendirmesi de normaldi.

Önceden epileptik nöbet hikayesi olmayan hastada yukarıdaki bulgulardan yola çıkarak atipik antipsikotik tedavisiyle tetiklenen epileptik nöbetlerden şüphelendik. Ketapin tedavisi kesilip iki hafta boyunca takip ettik ve bu dönemde hiç nöbet geçirmedi. Neden olan etmen olup olmadığını araştırmak için ketapin terapisi sıkı kontrol altında yeniden başlatıldı. Ketapin başlanmasından bir gün sonra hasta generalize tonik-klonik epileptik nöbet geçirdi. Ketapin tedavisi tekrar bırakıldı ve sonraki on bir ay hasta ayaktan takip edildi. Bu dönemde hiç nöbet bildirilmedi.

TARTIŞMA

OTC eksikliği X'e bağlı kalıtsal en sık hastalıktır. OTC eksikliği tanısı X'e bağlı geçişe, yüksek serum

amonya, glutamin ve alanin konsantrasyonuna, düşük serum sitrulinine, idrarda yüksek orotik asit konsantrasyonuna ve allopurinol alımından sonra idrarda yüksek orotidin bulunmasına dayanır (Hauser ve ark., 1990). Hastalarda sıklıkla zeka geriliği ve hiperammonemisi olan hastalarda generalize tonik-klonik veya fokal nöbetler görülür (Arn ve ark., 1990). Kronik hastalığın kontrolü proteinden sınırlandırılmış diyeti yerine getirmek, esansiyel aminoasitleri eklemek ve eksik olan enzim ürünleri arjinin ve sitrulinin sağlamaya dayanır. Antipsikotik ilaçlar EEG aktivitesini değiştirebilir ve çeşitli epileptik nöbet tiplerini başlatabilir. Risk klozapin ve olanzapinle belirgin şekilde yüksek, risperidon ve tipik nöroleptiklerle orta ve ketapinle düşüktür (Torta & Monaco, 2002).

Vaka sunumumuzda 16 yaşında kadın heterozigöz OTC eksikliği olan hastada atipik antipsikotik aldığıktan sonra nöbetlerin başlamasını anlatılmaktadır. Önceden epileptik nöbet hikayesi yoktu. Nörolojik muayene, plazma ornitin düzeyi hariç tüm laboratuvar taraması, EEG, MRI ve BT bulguları normaldi ve az proteinli diyet, esansiyel aminoasit suplementasyonu ve oral sodyum benzoat tedavisiyle başarılı bir şekilde kontrol altında tutuluyordu, klinik durumu sabitti. Ketapin tedavisini neden olan etmen olarak düşündük ve nöbetleri tetikleyen bu olup olmadığını araştırmak için ilacı bıraktırdık. Hasta iki hafta boyunca sıkı kontrol altında takip edildi ve bu dönemde hiç nöbet gerçekleşmedi. Sonraki on bir ayda da hiç nöbet bildirilmedi.

Psikotrop medikasyonlar zeka geriliğinin ajitasyon, kavgacılık, azalmış sosyal ilişkiler, amaçsız aktiviteler, amaçsızca dolaşma, agresyon, verbal patlama gibi davranışsal semptomlarına sahip kişilerde geniş çapta kullanılmıştır. Nöroleptikler bu hastalarda benzodiazepinler, anksiyolitikler, antidepresanlar, β-blokerler ve antikonvülzanlar gibi diğer ilaçlardan daha etkilidir (De Deyn ve ark., 1999). Bu ilaçları kullanırken duyulan en büyük endişe bu ilaçların özellikle tardiv diskinezi gibi potansiyel olarak geri dönüşsüz yan etkileri ve akatizi, sedasyon vs. gibi dönüşümlü etkileri üzerine yoğunlaşmıştır. Nöbet eşliğini düşürme potansiyelleri de vardır. Üre siklüsü defekti olan hastalarda epileptik nöbetler sık görülebilir (Msall ve ark., 1984). Bu hasta grubuna antipsikotik ilaç verirken nöbet aktivitesini başlatma

etkilerinden haberdar olunması gerekir. Antipsikotik kullanan üre siklüsü defekti hastalarında nöbet görüldüğünde bu nöbetin hastalığın doğal seyrinde mi olduğu yoksa aynı zamanda verilmekte olan ilaç gibi başka bir nedenle mi ortaya çıktığı sorgulanmalıdır.

Biz ilaçların nöbet eşliğini düşürücü etkisi göz önüne alınarak OTC eksikliği hastalarının davranışsal semptomlarında antipsikotik ilaçların çok dikkatli kullanılmasını öneriyoruz. Nöbetlerin ilaçlar nedeniyle iatrojenik olarak mı meydana geldiği yoksa hastalığın seyri sırasında mı oluştuğunu bulmak için üre siklüsü defekti hastalarla ilgilenen hekimlerin daha dikkatli olması gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Centorinno F, Price HB, Tuttle M, et al: EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 159:109-15, 2002.
2. Rowe PC, Newman SL, Brusilow SW: Natural history of symptomatic partial ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med* 314:541-7, 1986.
3. Arn PH, Hauser ER, Thomas GH, et al: Hyperammonemia in women with a mutation at the ornithine carbamoyltransferase locus. *N Engl J Med* 322:1652-5, 1990.
4. Largilliere C: Psychiatric manifestation in a girl with ornithine transcarbamylase deficiency. *Lancet* 345:1113, 1995.
5. Pridmore CL, Clarke JT, Blaser S: Ornithine transcarbamylase deficiency in females: an often overlooked cause of treatable encephalopathy. *J Child Neurol* 10:369-74, 1995.
6. Ratnacumari L, Qureshi IA, Butterworth RF: Evidence for cholinergic neuronal loss in brain in congenital ornithine transcarbamylase deficiency. *Neurosci Lett* 178:63-5, 1994.
7. Hedges DW, and Jeppsen KG: New-onset seizure associated with quetiapine and olanzapine. *Ann Pharmacother* 36:437-9, 2002.
8. Scaglia F, Zheng Q, O'Brien W, et al: An integrated approach to the diagnosis and prospective management of partial ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatrics* 109:150-2, 2002.
9. Brunquell P, Tezcan K, DiMario FJ: Electroencephalographic findings in ornithine transcarbamylase deficiency. *J Child Neurol* 14:533-6, 1999.
10. Oechsner M, Steen C, Sturenburg HJ, Kohlschütter A: Hyperammonaemic encephalopathy after initiation of valproate therapy in unrecognized ornithine transcarbamylase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:680-2, 1998.
11. Heringlake S, Boker K, Manns M: Fatal clinical course of ornithine transcarbamylase deficiency in an adult heterozygous female patient. *Digestion* 58:83-6, 1997.
12. Baldessarini RJ: Drugs and the treatment of psychiatric disorders: depression and anxiety disorders. in Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed. Edited by Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. New York, McGraw-Hill, 2001, pp:447-83.
13. Ahrens MJ, Berry SA, Whitley CB, Markowitz DJ, Plante RJ, Tuchman M: Clinical and biochemical heterogeneity in females of a large pedigree with ornithine transcarbamylase deficiency due to the R141Q mutation. *Am J Med Genet* 66:311-15, 1996.
14. Kennedy CR, Cogswell JJ: Late onset ornithine carbamoyltransferase deficiency in males (letter) 64:638, 1989.
15. Torta R, Monaco T: Atypical antipsychotics and serotonergic antidepressants in patients with epilepsy: Pharmacodynamic considerations. *Epilepsia* 43(Suppl 2):8-13, 2002.
16. Msall M, Batshaw ML, Suss R, et al: Neurological outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea cycle enzymopathies. *N Engl J Med* 310:1500-05, 1984.