

Epilepsi hastasında topiramatin indüklediği ekolali olgusu

A case of echolalia in a topiramate induced patient with epilepsy

Eşref Akıl¹, Rezan Alp¹, Abdullah Atli², Abdullah Acar¹, Hasan H Özdemir¹

ÖZET

Ekolali başkalarının söylediklerini anlamsız olarak tekrar edilmesi olan sözel bir davranış bozukluğudur. Topiramate birçok epileptik nöbet tipinin tedavisinde kullanılan etkili bir antiepileptik ajandır. Olgumuz 44 yaşında epileptik nöbetleri için 1000mg/gün sodyum valproat kullanan bir epilepsi hastası idi. Son aylarda nöbet sıklığında artma nedeniyle tedavisine yüksek dozda ve hızlı titre edilerek 600mg/gün dozunda topiramate eklendi. Topiramate eklendikten sonra epileptik nöbeti olmadı. Hasta topiramate kullanmaya başladıktan kısa bir süre sonra konfüzyon, dezoryantasyon ve özellikle ekolali içeren konuşma bozukluğu gelişti. Bu nedenle bir epilepsi hastasında topiramatin hızlı titrasyonunun sebep olduğu bir ekolali olgusunu sunduk.

Anahtar kelimeler: Ekolali, topiramate, epilepsi

ABSTRACT

Echolalia are subsets of imitative behavior which repetition of sounds and language. Topiramate is an effective drug for treatment several types of seizures. It is generally tolerated well. We reported the case of a 44-year old man patient who presented with a history of a epilepsy disorder, He had been maintained with 1000 mg/day sodium valproate for seizure episode. But this recently did not control his seizure episode. Then he was placed on topiramate (600mg/day). Following treatment, he had no seizure episode. subsequently He became incoherence, confusion, disorientation, and significant speech impairments including echolalia Thereby, we present a case of echolalia in a rapidly titrated topiramate induced in a epilepsy disorder patient. *J Clin Exp Invest* 2014; 5 (4): 620-622

Key words: Echolalia, topiramate, epilepsy

GİRİŞ

Ekolali başka birisi tarafından çıkarılan seslerin tekrarlanmasıdır. Ekolali en sık otizmli hastalarda karşılaştığımız bir iletişim bozukluğudur. Ayrıca iskemik inme, kafa travması, epilepsi, demans, tourette sendromu, şizofreni, katatoni ve ilaç yan etkileri ekolali gibi tekrarlayıcı davranış bozukluklarına neden olabilirler [1]. Topiramate erişkinlerde ve 2-16 yaş arası çocuk hastalarda kısmi başlangıçlı veya birincil jeneralize tonik klonik nöbetlerin tedavisinde, Lennox-Gestaut sendromunda kullanılan yeni antiepileptiklerden biridir [2]. Topiramate migren, intrakranial hipertansiyon, bulimia ve depresif dönemdeki bipolar hastaların tedavisinde de kullanılmaktadır [3,4].

Topiramate ile ilişkili sık görülen yan etkiler; psikomotor yavaşlama, somnolans, kilo kaybı, belirgin konuşma bozuklukları, böbrek taşı oluşumu, ikincil

dar açılı glokom, metabolik asidoz, iştah azalması, amonyak yüksekliği, depresyon, ajitasyon, parestezi, tat almada bozukluk, amnezi, bulanık görme, bulantı, diyare, alopesi şeklinde sıralanabilir [4]. Topiramatin yan etkileri arasında literatürde seyrek gözlenen ve konuşma bozuklukları arasında sınıflandırabileceğimiz ekolali ise otizm, tourette sendromu, afazi, gelişimsel bozukluk, şizofreni ve diğer psikopatolojik durumlarda da gözlemlenebilir [5,6]. Ekolali ilaç yan etkisi olarak çok sık karşımıza çıkan bir bulgu olmaması nedeniyle bazı psikopatolojilerle karışabilir. Biz burada hızlı titrasyonlu topiramate kullanımını takiben konuşma bozukluğu ve ekolali gelişen epilepsi hastasını sunduk.

OLGU

Kırk dört yaşında erkek hasta on yıldır epilepsi tanısı ile düzenli olarak 1000 mg/gün sodyum valproat

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

² Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Correspondence: Eşref Akıl,

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, Diyarbakır Email: esrefakil@gmail.com

Received: 17.10.2014, Accepted: 29.10.2014

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2014, All rights reserved

kullanıyordu. Hastanın yılda ortalama bir kez olan 2-3 dakika süren jeneralize tonik klonik tarzda (JTK) nöbetleri oluyordu. Ancak son 6 ay içerisinde bir kez uykuda olmak üzere 5 kez JTK tarzda nöbet geçirmişti. Hastanın nöbetlerini artması nedeniyle mevcut tedavisine 200 mg/gün topiramamat eklendi. Topiramamat dozu beş günde bir 200 mg/gün dozu artırılarak onuncu günde 600 mg/güne kadar çıktı.

Hasta her söylenen sözü tekrarlama, anlamsız konuşma şikayetleri ile nöroloji polikliniğimize getirildi. Bu şikayetleri tedavinin yedinci gününde hafif bir konuşma ve oryantasyon bozukluğu şeklinde başlamıştı. Topiramamat dozunun 600 mg/güne çıkarıldığında ise konuşma ve oryantasyon bozukluğunun daha da arttığı tespit edildi. Hastayla iletişim kurmakta ciddi zorluk başlamıştı.

Hastanın nörolojik muayenesinde bilinci açık, kooperasyonu, ve oryantasyonu zayıftı. Hastada tutarsız konuşma, kelime bulma güçlüğü, aynı cümleleri tekrar etme, ekolali, cümlelerin son kelimelerini veya son hecelerini tekrar eden perseverasyonları mevcuttu. Kranial sinir ve motor muayenesi normaldi. Patolojik refleks yoktu. Kranial magnetik rezonans görüntüleme normal olarak değerlendirildi. Hastanın yapılan laboratuvar tetkiklerinde metabolik bir patolojiyi açıklayacak bulgu saptanmadı. İdrarda toksikolojik inceleme negatifti. Hemogramı, posterior-anterior akciğer grafisi ve elektrokardiyogram normal olarak değerlendirildi. Ateş: 36,7°C, kalp hızı: 78/dk, kan basıncı: 110/70 mmHg ve solunum sayısı:16/dk olarak ölçüldü. Elektroensefalografide yaygın amplitüt düşüklüğü mevcuttu.

Hasta nöroloji kliniğine yatırıldı. Psikiyatri ile konsülte edildi. Hastanın kognitif fonksiyonlarında ve dikkatinde kısmi azalma olduğu ve şikayetlerinde gün içinde dalgalanma olmadığı için deliryum tanısından uzaklaştırıldı. Hastada konuşma bozukluğunun ön planda olduğu ekolali düşünüldü. Topiramamat tedavisi tedricen azaltılarak kesildi. Hastanın tedavisi sodyum valproat 1500 mg/gün dozu olarak tekrar düzenlendi.

Ekolali şikayeti topiramamat kesilmesinden 24 saat sonra tamamen düzeldi. Hasta sorulan sorulara tereddütsüz ve tutarlı cevaplar veriyordu. Hastanın çekilen kontrol elektroensefalografisinde patolojik bulgu görülmedi. Bir hafta süresince kliniğimizde takip edilen hastada yeni nöbet görülmemesi ve konuşma bozukluğunun tamamen düzelmesi sonucu, sodyum valproat 1500 mg/gün ile hasta taburcu edildi. Hasta taburcu olduktan sonra düzenli olarak poliklinik takiplerine devam etmekte olup son bir yıl-

da yeni bir epileptik nöbet ve konuşma bozukluğu gözlenmedi.

TARTIŞMA

Ekolali otizm, tourette sendromu, afazi, gelişimsel bozukluk, şizofreni gibi nöropsikiyatrik hastalıklara bağlı gelişimi iyi bilinmesine rağmen ilaçların indüklediği olgular nadir görülmektedir. Topiramamat ile ilişkili ekolalinin hangi mekanizmayla ortaya çıktığı tam olarak bilinmemektedir.

Yeni antiepileptik ilaçtan biri olan topiramamat hem deneysel hem klinik çalışmalarda geniş spektrumlu antiepileptik aktiviteye ve nöroprotektif aktiviteye sahip olduğu bilinen bir bileşiktir [7]. Topiramamatın hücresel düzeyde yaygın farmakodinamik etkiler göstermesi nedeniyle diğer antiepileptik ilaçlardan farklı bir yapıya ve daha geniş bir reseptör afinitesine sahip olduğu bildirilmiştir.

Topiramamatın antikonvülzan etkisini; voltaja duyarlı Na kanallarını bloke ederek, GABA tip A reseptörünün düzenlediği klor akışını güçlendirerek, GABA aktivitesini doza bağımlı olarak artırarak; Glutamat reseptörleri olan Kainat ve AMPA reseptörlerini bloke ederek (topiramata özgü bir özellik) gösterdiği düşünülmektedir. Ayrıca L tipi Ca kanalları üzerinde düzenleyici etkisi vardır ve karbonik anhidraz izoenzimlerini inhibe etmektedir [8]. Topiramamatla ilişkili psikomotor yavaşlama, konuşma bozukluğu, ekolali yan etkilerinin GABA inhibisyonu, Na-Ca kanal blokajı ve aksiyon potansiyelinin azalması ile santral sinir sistemi uyarılabilirliğinin azalmasına bağlı olabileceğini düşünülebilir.

Topiramamatın tavsiye edilen antiepileptik başlangıç dozu yetişkinlerde 25-100 mg olmakla birlikte 25-50 mg lık haftalık doz titrasyonu önerilen maksimum doz 500 mg dır. Minimal etkin doz ise 200 mg olarak belirtilmiştir. Erişkinlerde 600 mg üzeri klinik kullanım ile ilgili yeterince çalışma yoktur. Pediatrik hastalarda başlangıç dozu 1-3 mg/kg/gün olarak tavsiye edilmekte, doz titrasyonu ise 1-2 haftada 1-3 mg/kg olarak yükseltilmelidir [9]. Yetişkinlerde topiramamatın biyoyararlanımı %81-95 oranındadır. Maksimum titrasyona ilaç verildikten 2-4 saat içinde ulaşmaktadır. Bu olguda konuşma bozukluğu topiramamat 600 mg/güne çıkıldıktan kısa süre sonra belirgin şekilde artış gösterdi.

Birçok doz belirleme klinik çalışmaları gösteriyor ki topiramamatın yan etkileri (iştahsızlık, psikomotor yavaşlama, uyku hali, parestezi, ataksi, nistagmus, ajitasyon, konuşma bozuklukları, kelime bul-

mada zorluklar) ilacın hızlı titrasyonu ya da yüksek doz başlanması ile yakın ilişkilidir [10].

Topiramatin %55-85 i idrardan değişmeden atılır ve karaciğerde metabolize olmaz. Renal klirensi ise 0,79 l/sa olarak hesaplanmıştır. İlacın yarılanma ömrü ise 20-30 saattir [11]. Bizim hastamızda da farmakokinetik özelliklere uyumlu olarak yaklaşık 24 saat sonra hastanın şikayetleri gerilemiştir.

Hastamızda ekolali gelişmesinin başka bir nedeni de kullanmakta olduğu diğer antiepileptik ilaç ile etkileşim olabilir. Her ne kadar topiramate gibi antiepileptik ilaçların diğer ilaçlarla kombine kullanıldıklarında bu ilaçların kan düzeyi üzerine etkilerinin az olduğu söylenebilir de topiramate; fenitoin ve valproatın atılımını ve serum düzeyini değiştirebilir. Ancak Topiramate ve valproatın kombine kullanımının olduğu bir çalışmada topiramatin valproatın klirensini arttırdığı ve kan düzeyini düşürdüğü bildirilmiştir [12]. Olgumuzda da sodyum valproat tedavisine düşük doz topiramatin başlandığı dönemde her hangi bir yan etki izlenmemiştir.

Literatürde yüksek doz topiramate alımına bağlı konuşma bozukluğu, ekolali gelişen az sayıda vaka bildirilmiştir. Chung ve Reed in sundukları olguda 17 yaşında madde bağımlılığı öyküsü olan kadın hasta, suisid amaçlı 8 adet 100 mg tablet topiramate alması sonucu uykuya meyil, konuşma bozukluğu, ekolali gelişmesi üzerine klinik takibe alınmıştır. 15 dk somnolans devam eden hastaya gastrik lavaj uygulanmış ve intravenöz izotonik başlanmıştır. 45 dk sonra bilinci açılan hastanın ajitasyon, ekolali, konuşma bozukluğu mevcutmuş. Hastanın arteriyel kan gazında metabolik asidoz saptanmış ve yaklaşık 24 saat sonra şikayetleri gerileyen hasta sekelsiz olarak taburcu edilmiştir [11]. Olgumuzda da yaklaşık 24 saat sonra mevcut bulgular farmakokinetiğe uygun olarak gerilemiştir.

Yapılan çalışmalarda 20.000 mg üzeri topiramate alımında erişkinlerde entübasyona gidiş ve jeneralize status epileptikus tablosu gözlenmiştir [13]. Yayınlanmış klinik raporlara dayanılarak overdose topiramate alan erişkinlerin tedavi basamaklarında aktif kömür uygulaması aspirasyon riski ve ani bilinç değişiklikleri yapabilmesi nedeniyle önerilmemektedir. Akut yüksek doza maruziyette gastrik lavaj önerilmektedir [14]. Bizim hastamızda bilinç değişikliği, metabolik asidoz ve akut maruziyet olmaması nedeniyle gastrik lavaj uygulanmamıştır.

Klinisyenler özellikle topiramatin sık gözlenen somnolans, yorgunluk, psikomotor yavaşlama, ataksi yanında dil sorunları, konuşma bozukluğu ve ekolali gibi nadir yan etkileri konusunda dikkatli ol-

malıdırlar. Sonuç olarak burada birden fazla ilaç kullanılan bir hastada topiramatin dozunun hızlı artırılmasını takiben ortaya çıkan ve ilacı kestikten sonra düzelen konuşma bozukluğu, ekolaliyi topiramatin nadir görülen bir yan etkisi olduğunu vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Ganos C, Ogrzal T, Schnitzler A, Münchau A. The pathophysiology of echopraxia/echolalia: relevance to Gilles de la Tourette syndrome. *Mov Disord* 2012 ;10:1222-1229.
2. Winum JY, Poulsen SA, Supuran CT. Therapeutic applications of glycosidic carbonic anhydrase inhibitors. *Med Res Rev* 2009;29:419-435.
3. McElroy SL, Guerdjikova AI, Martens B, et al. Role of antiepileptic drugs in the management of eating disorders. *CNS Drugs* 2009;23:139-156.
4. Jones MW. Topiramate safety and tolerability. *Can J Neurol Sci* 1998;25:S13-15.
5. Sachdeo RC. Topiramate. Clinical profile in epilepsy. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:335-346.
6. Chung AM, Reed MD. Intentional Topiramate Ingestion in an Adolescent Female. *Ann Pharmacother* 2004;38:1439-1442.
7. Sankar R, Holmes GL: Mechanisms of action for the commonly used antiepileptic drugs: Relevance to antiepileptic drug-associated neurobehavioral adverse effects. *J Child Neurol* 2004;19: 6-14.
8. Bourgeois BF. New antiepileptic drugs. *Curr Opin Pediatr* 1998;8:543-548.
9. Langtry HD, Gillis JC, Davis R. Topiramate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. *Drugs* 1997;54:752-773.
10. Lu Y, Wang X, Li Q, et al. Tolerability and safety of topiramate in Chinese patients with epilepsy an open-label, long-term, prospective study. *Clin Drug Investig* 2007;27:683-690.
11. Dose DR, Walker SA, Gisclon LG, Nayak RK. Single-dose pharmacokinetics and effect of food on the bioavailability of topiramate, novel antiepileptic drug. *J Clin Pharmacol* 1996;36:884-891.
12. Rosenfeld WE, Liao S, Kramer LD, et al. Comparison of the steady-state pharmacokinetics of topiramate and valproate in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. *Epilepsia* 1997;38:324-333.
13. Fakhoury T, Murray L, Seger D, et al. Topiramate overdose: clinical and laboratory features. *Epilepsia Behav* 2002;3:185-189
14. Smith AG, Brauer HR, Catalano G, Catalano MC. Topiramate overdose: a case report and literature review. *Epilepsia Behav* 2001;2:603-607.