



# Topiramat Kullanımına Bağlı Negatif Myoklonus; Nadir Bir Olgu Sunumu

## Negative Myoclonus Due to Topiramate Treatment: A Rare Case Presentation

Öznur BOZKURT, Şenay HASPOLAT, Özgür DUMAN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

**Öznur BOZKURT**  
Akdeniz Üniversitesi,  
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı,  
Antalya, Türkiye  
E-posta: droznurbozkurt@gmail.com

### ÖZ

Epileptik negatif miyoklonus (ENM) çeşitli nörolojik hastalıklarla birlikte görülebilen spesifik olmayan epileptik özellikte motor bir bozukluktur. Öncesinde pozitif miyoklonusun izlenmediği, tonik kas aktivitesinin ani bir şekilde kesintiye uğramasıyla eş zamanlı olarak EEG’de epileptik anormal aktivitenin izlenmesi şeklinde tanımlanır. Epileptik negatif miyoklonus (ENM); çocukluk çağında sık görülen benign rolandik epilepsi gibi fokal epilepsilere eşlik edebildiği gibi, tedavide kullanılan antiepileptik ilaçlarla da ilişkili oluşabilmektedir. Sıklıkla karbamazepin kullanımına bağlı olarak bildirilmektedir, fakat okskarbazepin, fenitoin ve lamotrigin kullanımı sonrası da görülebilmektedir. Tedavide kullanılan antiepileptik ilaçların nöbet karakterini değiştirebildiği, bazen de nöbet sayı ve sıklığını artırabildiği bilinmektedir. Bu yazıda, fokal motor nöbetleri sebebiyle takip edilen bir hastada; topiramat kullanımı sırasında gelişen epileptik negatif miyoklonustan bahsedilecektir.

**Anahtar Sözcükler:** Miyoklonus, Epileptik Negatif Miyoklonus, Topiramat

### ABSTRACT

Epileptic negative myoclonus (ENM) is an unspecific motor disorder that can characterize a variety of neurological conditions. Epileptic negative myoclonus (ENM) is defined as an interruption of tonic muscle activity, which is time-locked to an epileptic EEG abnormality, without evidence of an antecedent positive myoclonia in the agonist-antagonist muscles. Some reports have demonstrated induction or worsening of ENM due to antiepileptic drugs in children suffering from focal epilepsies. Carbamazepine is the drug more frequently involved but other drugs such as oxcarbazepine, phenytoin and lamotrigine have been reported to be able to induce or aggravate ENM. It is well known that antiepileptic drugs may aggravate or precipitate seizures. This paradoxical reaction to a given antiepileptic drug is defined by the presence of increased seizure frequency or the appearance of new seizure types after its administration and full remission following its discontinuation. Here we present an epileptic child who had negative myoclonus after initiation of topiramate treatment.

**Key Words:** Myoclonus, Epileptic Negative Myoclonus, Topiramate

Geliş tarihi \ Received : 27.08.2015  
Kabul tarihi \ Accepted : 15.09.2015

### GİRİŞ

Miyoklonus; santral sinir sisteminden köken alan, agonist ve antagonist kasların simultane etkisi ile oluşan ani ve kısa süreli, sıçrayıcı özellikte kas kontraksiyonlarıdır. Klinik bulgular, etiyojik özellikler ve nörofizyolojik kriterlere göre farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır (1,2). Pozitif ve negatif miyoklonus ayrımı gerektiren iki durumdur. Epileptik negatif miyoklonus (ENM); nadir görülen bir motor bozukluk olup, spesifik bir epileptik sendroma eşlik etmez (1). Tanım olarak negatif miyoklonus; öncesinde miyoklonik bir olayın eşlik etmediği, tonik kas aktivitesinin 500 ms’den kısa süreli ani olarak kesilmesi ve eş zamanlı elektroensefalografi

DOI: 10.17954/amj.2017.100

(EEG) kayıtlarında kontralateral santral bölgelerden yüksek amplitüdü diken dalga aktivitesinin eşlik etmesi olarak tanımlanır (1).

Epileptik negatif miyoklonus (ENM); çocukluk çağında sık görülen bening rolandik epilepsi gibi fokal epilepsilere eşlik edebildiği gibi, tedavide kullanılan antiepileptik ilaçlarla da ilişkili oluşabilmektedir (2). Sıklıkla karbamazepin kullanımına bağlı olarak bildirilmektedir (3,4). Bu yazıda fokal motor nöbetleri olan bir hastada, topiramate tedavisi sırasında gelişen epileptik negatif miyoklonustan bahsedilecektir.

## OLGU SUNUMU

Olgumuz on bir yaşında erkek hasta; iki yaşında başlayan sağ üst ekstremitede tonik kasılma şeklinde olan fokal motor nöbetleri sebebiyle dış merkezde izlemdeymiş. Hastanın nöbetleri; seyrek aralıklı (2/yıl) ve kısa süreli olarak devam etmiş. Daha önce antiepileptik tedavi kullanmayan hastanın, son aylarda nöbet sıklığında artış olmuş ve sodyum valproat tedavisi başlanmış. Dış merkezde çekilen EEG'sinde; bilateral frontosantrot temporal bölgelerden epileptik aktivite izlenmiş. Sodyum valproat tedavisi ile nöbet sıklığı ve süresinde azalma olan hasta tarafımıza yönlendirilmiş.

Hastanın, miadında ve komplikasyonsuz doğum öyküsü mevcut olup, ailesinde akraba evliliği ve nörolojik hastalık yoktu. Psikomotor gelişimi yaşına uygun, nörolojik muayenesi normaldi. Rutin laboratuvar tetkiklerinde ve beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) özellik yoktu. Hastanın EEG'sinde seyrek aralıklı jeneralizasyon gösteren, sol santrot temporal bölgeden kaynaklı diken dalga boşalmaları izlendi. Hastanın nöbetlerinin devam etmesi sebebiyle tedavisine okskarbazepin eklendi, yavaş doz artışı planlandı. Fakat tedavinin başlangıcından kısa süre sonra alerjik reaksiyon gelişti. Bu sebeple okskarbazepin kesilerek tedaviye topiramate eklendi. Topiramate 0,5mg/kg/gün dozunda başlanarak, haftalık artış verildi, 4mg/kg/gün dozuna çıkıldı ve eş zamanlı sodyum valproat azaltılarak kesildi. Hasta nöbetsiz izleme alındı.

Hasta iki ay sonra sağ kolunda oluşan ani düşme atakları ile tekrar başvurdu. Bu ataklar sırasında bilinç kaybı yoktu. Tekrarlanan beyin MRG normal bulundu. Hasta video EEG monitorizasyona alındı. Hastanın, sağ üst ekstremitesindeki kısa süreli düşme atakları sırasında çekilen eş zamanlı EEG kayıtlarında; sol santroparietotemporal bölgelerden diken dalga deşarjları izlendi. Bu deşarjlar P3 elektrodta maksimum olup, 20-30 sn aralıklarla oluşmaktaydı, eş zamanlı alınan EMG kaydında ise 300 msn süren tonik

aktivitenin ani kaybolduğu sessiz periyod izlendi. Hastanın topiramate tedavisi azaltılırken, levatirasetam kademeli olarak artırılarak üç haftada 30mg/kg/gün dozuna çıkıldı. Bir ay sonra hastanın semptomları düzeldi, alınan EEG kayıtları normal bulundu. Bu bulgular; hastada topiramate kullanımına bağlı epileptik negatif miyoklonus geliştiğini düşündürdü. Hasta kliniğimizde nöbetsiz olarak izlenmektedir.

## TARTIŞMA

Santral sinir sisteminde dejeneratif veya travmatik süreçler sonrası hasarlanmış nöronların uyarılabilirliğinin artması epileptik nöbetlere ve aynı zamanda miyoklonik bozukluklara sebep olabilmektedir. Özellikle inhibitor kontrol mekanizmalarındaki değişiklikler; en önemlilerinden biri olan GABA'nın azalması bazı miyokloni tiplerinin sebebi olarak gösterilmektedir.

Epileptik negatif miyoklonus (ENM) çeşitli nörolojik hastalıklarla birlikte görülebilen spesifik olmayan epileptik özellikte motor bir bozukluktur. Öncesinde pozitif miyoklonusun izlenmediği, tonik kas aktivitesinin ani bir şekilde kesintiye uğramasıyla eş zamanlı olarak EEG'de epileptik anormal aktivitenin izlenmesi şeklinde tanımlanır. ENM ile ilişkili nörofizyolojik mekanizmalar tam anlaşılabilmiş değildir. Kortikal ve subkortikal bölgelerle; supplemter motor, premotor ve primer motor alan ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1,2).

ENM; çocukluk çağında idyopatik ya da semptomatik epilepsilerin seyriinde görülebilmektedir. Sık olamamakla birlikte kullanılan antiepileptik ilaçlara bağlı olarak da görülebilir (5,6). Bu bağlamda en sık suçlananlardan biri karbamazepindir, diğer bildirilenler ise; okskarbazepin, fenitoin, lamictal ve sodyum valproattır (3,4,7,8). Fokal motor nöbetleri sebebiyle izlenen hastamızda, gelişen ENM tablosunun; topiramate kullanımına bağlı olduğu düşünüldü. Daha seyrek olarak izlense de literatürde topiramate kullanımına bağlı ENM bildirilmiştir (9).

ENM tedavisinde; birçok çalışmada talamokortikal yolakta ve talamik nöronlardaki T- tipi kalsiyum kanallarını bloke eden etosuksimidin etkili olduğu bildirilmiştir (10,11). Levatirasetam da ENM kullanılan başarılı seçeneklerden biridir (12). Biz de hastamızda levatirasetam kullanarak semptomları kontrol altına aldık, aynı zamanda EEG'de düzelme kaydettik.

Topiramate kullanımına bağlı ENM diğer bilinen antiepileptiklere göre daha az görülen ve tedavisi olan bir durumdur. Literatürde nadir görülmesi ve ayırıcı tanısının yapılabilmesi sebebiyle önemlidir.

**KAYNAKLAR**

1. Rubboli G, Tassinari CA. Negative myoclonus. An overview of its clinical features, pathophysiological mechanisms, and management. *Neurophysiol Clin* 2006;36(5-6):337-43.
2. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42: 796-803.
3. Parmeggiani L, Seri S, Bonanni P, Guerrini R. Electrophysiological characterization of spontaneous and carbamazepine-induced epileptic negative myoclonus in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Clin Neurophysiol* 2004;115(1):50-8.
4. Nanba Y, Maegaki Y. Epileptic negative myoclonus induced by carbamazepine in a child with BECTS. Benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *Pediatr Neurol* 1999;21(3): 664-75.
5. Cirignotta F, Lugaresi E. Partial motor epilepsy with "negative myoclonus". *Epilepsia* 1991;32(1):54-8.
6. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Bureau M, Roger J, Rubboli G, Tassinari CA. Epileptic negative myoclonus. *Neurology* 1993; 43(6): 1078-83.
7. Shirasaka Y, Mitsuyoshi I. A case of epileptic negative myoclonus: Therapeutic considerations. *Brain & development* 1999;21(3):209-12.
8. Parmeggiani L, Seri S, Bonanni P, Guerrini R. Electrophysiological characterization of spontaneous and carbamazepine-induced epileptic negative myoclonus in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Clin Neurophysiol* 2004;115(1):50-8.
9. Yang Z, Liu X, Qin J, Zhang Y, Bao X, Chang X, Wang S, Wu Y, Xiong H: A study on epileptic negative myoclonus in atypical benign partial epilepsy of childhood. *Brain & Development* 2009, 31(4):274-81.
10. Oguni H, Uchara T, Tanaka T, Sunahara M, Hara M, Osawa M. Dramatic effect of ethosuximide on epileptic negative myoclonus: Implications for the neurophysiological mechanism. *Neuropediatrics* 1998, 29(1):29-34.
11. Capovilla G, Beccaria F, Veggiotti P, Rubboli G, Meletti S, Tassinari CA: Ethosuximide is effective in the treatment of epileptic negative myoclonus in childhood partial epilepsy. *Journal of Child Neurology* 1999, 14(6):395-400.
12. Gelisse P, Crespel A, Genton P, Baldy-Moulinier M: Dramatic effect of levetiracetam on epileptic negative myoclonus. *Acta Neurologica Scandinavica* 2003, 107(4):302-3.