

Post-Hipoksik Miyoklonik Ansefalopati (Lance-Adams Sendromu): Bir Olgu Sunumu

Posthypoxic Myoclonic Encephalopathy (Lance-Adams Syndrome): A Case Report

Yavuz ALTUNKAYNAK, Devrimsel Harika ERTEM, Ayhan KÖKSAL,
Alkin YILMAZ, Sevim BAYBAŞ

Bakırköy Ruh Sağlığı Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Lance-Adams sendromu (LAS) ilk kez 1963 yılında tanımlanan, çeşitli nedenlere bağlı serebral hipoksiyi takiben gelişen bir posthipoksik miyoklonik ansefalopatidir. Aksiyon miyoklonusu, serebellar ataksi ve kognitif yıkımla birlikte seyreder. Distal ekstremitelerde dirençli, uyarım ve aksiyona duyarlı, asenkron miyoklonik hareketler izlenir. Oldukça nadir görülen LAS sendromunun belirli bir tanı testi ve tedavi yöntemi yoktur. Hastalığın prognozu ise belirsizdir. İnguinal herni ameliyatı sırasında kardiyak arrest gelişen ve kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan 50 yaşında erkek hasta davranış değişikliği, dengesizlik ve ekstremitelerde istemsiz hareket yakınmaları ile acil servisimize başvurdu. Öykü, nörolojik muayene bulguları ve tahlil sonuçları ile LAS tanısı konulan hastaya, klonazepam ve valproik asit tedavisi başlandı. Dirençli miyoklonilerin tedavisi için de levetirasetam eklendi. Tedavi sonrasında hastanın klinik tablosunda dramatik bir iyileşme görüldü. Günümüzde LAS'nin kesin tedavisi bilinmemekle birlikte, birçok ilaç seçeneği bulunmaktadır. Bu yazıda, LAS tanılı bir hastanın klinik bulguları ve tedavi yaklaşımımız literatür eşliğinde sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Aksiyon miyoklonusu; klonazepam; Lance-Adams sendromu; levetirasetam; post hipoksik miyoklonus; valproik asit.

First described in 1963, Lance-Adams Syndrome (LAS) is a posthypoxic myoclonic encephalopathy due to several factors following cerebral hypoxia. It is accompanied by action myoclonus, cerebellar ataxia and cognitive decline. Resistant, action-induced and stimulus-sensitive asynchronised myoclonic jerks are seen in the distal extremities. No specific diagnostic or therapeutic procedure is available for LAS, a rare condition. The prognosis of the disease is also unclear. A 50-year-old male patient with a history of cardiac arrest during an inguinal hernia surgery and who underwent cardiopulmonary resuscitation was admitted to the emergency department with the complaints of behavioral changes, imbalance and involuntary movements in the limbs. The patient was diagnosed with LAS based on the history, neurological examination and test results and clonazepam and valproic acid primarily were initiated. Levetiracetam was also added for the treatment of resistant myoclonus. Following treatment, a dramatic improvement in the clinical presentation was observed. Although several drugs are available for the treatment of LAS, currently there is no definitive treatment proposed. In this article, we present a case with LAS and discuss his clinical findings and our treatment approach with regard to the literature review.

Key Words: Action myoclonus; clonazepam; Lance- Adams syndrome; levetiracetam; posthypoxic myoclonus; valproic acid.

Hipoksik beyin hasarına bağlı akut ve kronik olmak üzere iki tip posthipoksik miyokloni (PHM) tanımlanmıştır.^[1] Post-hipoksik miyoklonik status epileptikus olarak da adlandırılan akut PHM başarılı bir kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası derin komadaki hastalarda görülen jeneralize miyoklonilerdir. Kötü prognozlu-
dur.^[1] Kardiyopulmoner resüsitasyondan sonra bilincini yeniden kazanan hastalarda günler ya da aylar sonra gelişen aksiyon miyoklonileri ve serebellar ataksi, Lance-Adams sendromu (LAS) olarak bilinen kronik PHM'lerdir. İlk kez 1963 yılında tanımlanmıştır.^[2]

Hem akut hem de kronik PHM'nin patofizyolojisi ve kesin tanı yöntemleri tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli tedavi seçenekleri (valproik asit, klonazepam, pirasetam, levetirasetam) literatürde olgu bazında bildirilmiştir.^[2-6]

İnguinal herni ameliyatı sırasında kardiyak arrest gelişen ve kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan, bilinci açıldıktan sonra aksiyon miyoklonileri, serebellar ataksi ve kognitif fonksiyonlarda gerileme yakınmaları ile kliniğimize başvuran ve LAS tanısı konulan hastanın klinik, nörogörüntüleme bulguları ve uyguladığımız tedavinin literatür verileri eşliğinde paylaşılması planlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Beş ay önce inguinal herni ameliyatı sırasında kardiyak arrest sonrası resüsitasyon uygulanan ve bir ay boyunca reanimasyon biriminde takip edilen hastanın bilinci açıldıktan sonra istemli hareketle aktive olan yaygın miyoklonileri, dengesiz yürüme, giderek artan davranış değişikliği, yakınlarını tanımama yakınmalarına saldırganlık da eklenince yakınları tarafından acil psikiyatri birimimize getirilmiş ve hasta kliniğimize yönlendirilmiştir. Hasta nörolojik bakıda dezoryante ve kısıtlı koopere idi. Ajitasyonu vardı ve halüsine izlenimdeydi. Konuşması dizartrik idi. Kranial alan intakt idi ve kas gücü tamdı. Tüm ekstremitelerde aksiyona duyarlı miyokloniler izlendi. Taban cildi refleksleri iki taraflı fleksör yanıtıydı. Kooperasyon kısıtlılığı nedeniyle serebellar testler değerlendirilemedi. Şiddetli gövde ataksisi ve miyokloni nedeniyle hasta yürütülemedi.

Laboratuvar testlerinde serolojik, biyokimyasal ve hematolojik bulgular normaldi. Kranial tomografide ve kontrastlı yapılan 1.5 Tesla (SIEMENS Avanto, Medical Solutions, Erlangen, Germany) manyetik rezonans görüntüleme lezyon saptanmadı. Video Elektroensefalografi (EEG)'de klinik olarak miyoklonilerin eşlik ettiği, ön bölgelerde belirgin jeneralize epileptiform deşarjlar tespit edildi. Pozitron emisyon tomografisi normaldi.

Hastaya mevcut klinik öyküsü, muayene bulguları ve inceleme sonuçları ile LAS tanısı konularak valproik asit 500 mg/gün, klonazepam 2 mg/gün ve psikotik bulgularına yönelik ketiyapin 75 mg/gün dozunda başlandı. Miyoklonilerin devam etmesi ve şiddetli ajitasyonu, uykuya dalma sorunu ve halüsinasyonları olan hastanın 2. haftadaki tedavisi valproik asit 1250 mg/gün, klonazepam 4 mg/gün ve ketiyapin 150 mg olarak düzenlendi. Dirençli miyoklonileri olan ve mevcut tedaviden fayda görmeyen hastanın tedavisine levetirasetam 500 mg/gün eklendi, ketiyapin dozu 300 mg/gün'e çıkıldı. Klinik takiplerinde levetirasetam dozu 3000 mg'a çıkıldı, diğer ilaçlarına aynı şekilde devam edildi. Miyoklonide belirgin azalma ve psikotik bulgularında azalma olan hasta yatışının 3. haftasında kısmi sağlıklı olarak taburcu edildi.

İki ay sonraki poliklinik değerlendirilmesinde psikotik bulguları olmayan hastanın standardize mini mental test puanı 17 olarak tespit edildi. Miyoklonilerinde azalma görülen hasta gövde ataksisi olmasına rağmen destekle yürütülebiliyordu. Hastanın valproik asit dozu ve klonazepam dozu azaltıldı. Bir ay sonraki kontrol muayenesinde değişiklik saptanmadı. Hasta hala poliklinik takibimiz altındadır.

TARTIŞMA

Yakın zamanda yapılan antimiyoklonik ajanların etkinliğinin değerlendirildiği birkaç çift kör çalışma bildirilse de miyoklonus tedavisi sıklıkla ampirik olmaktadır.^[7] Uygun tedaviyi belirlemede öncelikle miyoklonik sızramaların nedeninin araştırılması ve çoklu ilaç kombinasyon tedavilerinin fonksiyonel iyileşmeyi sağladığının akılda tutulması gerekmektedir.^[1]

Fahn ve ark.^[8] 1986'da nedene yönelik miyoklonusu sınıflandırmışlardır. Bu sınıflandırmaya göre miyoklonus fizyolojik, easansiyel, epileptik veya semptomatik olarak dört tipte olabilir. Semptomatik miyokloniler başka bir nörolojik bozukluğun eşlik ettiği, tedavi ve tanı koymada güçlüğün yaşandığı geniş bir klinik durumu tanımlar. Semptomatik miyoklonuslar nöbetlerin eşlik ettiği ve eşlik etmediği şeklinde iki alt başlığa ayrılabilir. Bu yazıda nöbetlerin eşlik etmediği miyoklonus tiplerinden biri olan ve nadir görülen posthipoksik miyoklonus tanımlı bir hastaya tedavi yaklaşımımız literatür verileriyle birlikte sunulmuştur.

Lance-Adams sendromu olarak da bilinen kronik posthipoksik miyoklonus EEG anormalliği ile her zaman birlikteliği bulunmayan bir aksiyon miyoklonusudur. Lance-Adams sendromu kardiyopulmoner resüsitasyondan günler veya haftalar sonra hastanın bilincinin yerine gelmesinden sonra ortaya çıkar. Miyoklonik sıçramalar özellikle aksiyon, ürkme veya taktil uyarılar sonrası ortaya çıkar ve uyku veya vücudun ya da ekstremitelerin rahatlamasıyla kaybolur.^[8,9]

Karakteristik EEG anormalliği olmayan bu sendromda literatürde bildirilen olgularda normal sınırlarda olan veya iki taraflı bağımsız periyodik lateralize epileptiform deşarjların görüldüğü (BIPLEDs) veya miyoklonik kas hareketlerine değişken ilişki gösteren diken dalga aktivitesinin olduğu EEG sonuçları bildirilmiştir.^[10,11] Hallet ve ark.^[12] bildirdiği posthipoksik miyoklonili bir hastada aynı anda yapılan EEG ve EMG kayıtlarında EEG'de yavaş dalgaların takip ettiği çoklu dikenler olduğunu ve bu diken dalgalara sıklıkla, ama her zaman olmamakla birlikte, miyoklonik sıçramaların eşlik ettiğini göstermişlerdir. Bizim hastamızın video EEG'sinde klinik olarak miyoklonilerin eşlik ettiği, ön bölgelerde belirgin jeneralize epileptiform deşarjlar vardı.

Kraniyal MRG'de normal olabileceği gibi atrofi ve Wallerian dejenerasyona ait bulgular da görülebilir.^[9] Bizim olgumuzun yakınmalarının 5. ayında çekilen kraniyal MRG ve difüzyon ağırlıklı MRG'sinde lezyon saptanmadı.

Yakın zamanda yedi LAS hastasında yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) tarama-

sında mezensefalon ve ventrolateral talamusa yayılan pontin tegmentumda glukoz metabolizmasında belirgin artış olduğu bildirilmiştir.^[13] Ancak hastamızın PET taraması normal sınırlarda idi.

Lance-Adams sendromunun çeşitli klinik, elektrofizyolojik ve nörokimyasal anormallikleri vardır ve inferior olive'lerdeki serotonin (5-hidroksitriptofan) nörotransmitter azalmasının sendromun oluşmasında önemli faktörlerden olduğu düşünülmektedir.^[14] Beyin omurilik sıvısında 5-hidroksiindol asetik asit seviyesinin azaldığı bildirilmiştir.^[12] Diğer bir nörotransmitter olan gamma-aminobutirik asit (GABA) serotonin ile etkileşerek posthipoksik miyoklonilerin supresyonunda etkili olabilir. İskemiden sonra serebellar afferent nöronlarda GABAerjik inhibisyonun kaybının artmış motor ekssibilite ve miyoklonusa neden olduğu bilinmektedir.^[15]

Lance-Adams sendromunun patofizyolojik mekanizmalarının kesin bilinmemesine ve kesin tedavisi için seçeneklerin sınırlı olmasına rağmen tedaviye erken başlanması iyi prognozla sonuçlanır.^[1,7,16] Birçok nörotransmitterin hastalığın patofizyolojisinde rol oynadığı göz önüne alındığında kombinasyon tedavilerinin niçin daha iyi sonuç verdiği anlaşılabilir. Levitirasetam glutamat transmisyonunu inhibe ederek diğer tedavi seçeneklerine yanıt vermeyen hastalarda posthipoksik miyoklonusun tedavisinde kombine veya monoterapi olarak kullanılabilirliğini bildiren çalışmalar ve olgu bildirimleri mevcuttur.^[3,5,17] Olgumuzun tedavisinde klonozepam ve valproik asit, doz artırımı ile yüksek dozda verildi ancak miyoklonilerinde gerileme görülmemesi nedeniyle levitirasetam eklendi. Almakta olduğu tedavi nedeniyle hastada herhangi bir ilaç yan etkisi gözlenmedi. Bu tedaviden sonra hastanın kliniğinde belirgin düzelme görüldü ve klonozepam ve valproik asit yavaş olarak azaltıldı. Psikotik semptomlarının tedavisinde ketiyapın kullanıldı; ajitasyon ve halüsinasyonlarında belirgin azalma olduğu tespit edildi. Hastanın tamamen sağlıklı olmamasına rağmen yaşam kalitesinde belirgin düzelme olduğu görüldü.

Bu olgu sunumunda, nadir görülen bu sendromun nörogörüntüleme bulguları, patogenezi ve

tedavi yaklaşımımız literatür verileri eşliğinde değerlendirildi, hastanın kliniğindeki dramatik düzelmeden levetirasetam tedavisinin sorumlu olduğu vurgulanmak istendi.

KAYNAKLAR

1. Frucht S. Myoclonus. *Curr Treat Options Neurol* 2000;2:231-242.
2. Lance JW, Adams RD. The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. *Brain* 1963;86:111-36.
3. Venot M, Weiss N, Espinoza S, Imbert A, Tadie JM, Fagon JY, et al. Improvement of early diagnosed post-anoxic myoclonus with levetiracetam. *Intensive Care Med* 2011;37:177-9.
4. Wicklein EM, Schwendemann G. Use of clonazepam and valproate in patients with Lance Adams syndrome. *J R Soc Med* 1993;86:618.
5. Krauss GL, Bergin A, Kramer RE, Cho YW, Reich SG. Suppression of post-hypoxic and post-encephalitic myoclonus with levetiracetam. *Neurology* 2001;56:411-2.
6. Söğüt A, Demir GA, Gökyiğit A, Çalışkan A. Lance-Adams sendromu: Klonazepam ve valproat kombine tedavisine iyi cevap vermiş bir olgu. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1994;31:211-4.
7. Pappert EJ, Goetz CG. Treatment of myoclonus. Treatment of movement disorders. 1st ed. Philadelphia: Lippincott; 1995.
8. Fahn S, Marsden CD, Van Woert MH. Definition and classification of myoclonus. *Adv Neurol* 1986;43:1-5.
9. Venkatesan A, Frucht S. Movement disorders after resuscitation from cardiac arrest. *Neurol Clin* 2006;24:123-32.
10. Saiz-Sepulveda MA, Garcia-Fernandez M, Martinez-Orozco FJ, Villalibre-Valderrey I, Jiménezruht F. Post-anoxic myoclonic encephalopathy (Lance-Adams syndrome) after prolonged cardiopulmonar resuscitation. *Clin Neurophysiol* 2009;120:4:143. [Abstract]
11. Wicklein EM, Schwendemann G. Use of clonazepam and valproate in patients with Lance Adams syndrome. *J R Soc Med* 1993;86:618.
12. Hallett M, Chadwick D, Adam J, Marsden CD. Reticular reflex myoclonus: a physiological type of human post-hypoxic myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:253-64.
13. Frucht SJ, Trost M, Ma Y, Eidelberg D. The metabolic topography of posthypoxic myoclonus. *Neurology* 2004;62:1879-81.
14. Welsh JP, Placantonakis DG, Warsetsky SI, Marquez RG, Bernstein L, Aicher SA. The serotonin hypothesis of myoclonus from the perspective of neuronal rhythmicity. *Adv Neurol* 2002;89:307-29.
15. Jaw SP, Nguyen B, Vuong QT, Trinh TA, Nguyen M, Truong DD. Effects of GABA uptake inhibitors on posthypoxic myoclonus in rats. *Brain Res Bull* 1996;39:189-92.
16. Werhahn KJ, Brown P, Thompson PD, Marsden CD. The clinical features and prognosis of chronic posthypoxic myoclonus. *Mov Disord* 1997;12:216-20.
17. Frucht SJ, Louis ED, Chuang C, Fahn S. A pilot tolerability and efficacy study of levetiracetam in patients with chronic myoclonus. *Neurology* 2001;57:1112-4.