

Ernstige, reversibele encefalopathie bij langdurig valproïnezuurgebruik

P.C.F. van Haaren, D. Bloemkolk, R.S. Rundervoort, F.L. Gerritse

Samenvatting Valproïnezuur is een effectieve stemmingsstabilisator, geregistreerd voor de behandeling van de bipolaire stoornis en epilepsie. Bijwerkingen van valproïnezuur zijn over het algemeen goed te verdragen en voorbijgaand. Een zeldzame bijwerking is een valproïnezuurgeïnduceerde encefalopathie. Wij zagen een 71-jarige vrouw die 16 jaar valproïnezuur gebruikte als stemmingsstabilisator bij een bipolaire I-stoornis bij wie een valproïnezuurgeïnduceerde encefalopathie zonder hyperammoniëmie optrad. Zij werd opgenomen in verband met een beeld van starend oogcontact, een gedaald bewustzijn, desoriëntatie in tijd, plaats en persoon, hypotenaciteit, bradyfrenie, mutisme en acathisie. Bij neurologisch onderzoek viel ernstig parkinsonisme op waarbij er levendige reflexen, een snoutreflex beiderzijds en een palmomentale reflex rechts aanwezig waren. Na het staken van valproïnezuur verdwenen de klachten volledig. We bespreken de klinische aspecten, pathofysiologie, herkenning en behandeling van valproïnezuurgeïnduceerde encefalopathie, zowel met als zonder hyperammoniëmie.

Valproïnezuur werd voor het eerst gesynthetiseerd in 1882 en werd jarenlang gebruikt als oplosmiddel, onder andere in de farmaceutische industrie.¹ De therapeutische eigenschappen van valproïnezuur werden per toeval ontdekt in de jaren zestig, toen het als oplosmiddel gebruikt werd voor het experimentele anti-convulsivum khelline.¹ In 1967 werd het in Europa als anti-epilepticum geïntroduceerd.² Het stemmingsstabiliserende en antimanische effect van valproïnezuur werd eveneens per toeval ontdekt.¹ Valproïnezuur is momenteel geregistreerd voor de behandeling van een manie en epilepsie en wordt offlabel gebruikt bij migraine.³ In de richtlijn bipolaire stoornissen kent het een plaats in de acute behandeling van een manische episode en als onderhoudsbehandeling.⁴

Bijwerkingen van valproïnezuur zijn over het algemeen goed te verdragen, voorbijgaand en licht van aard. De meest voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinale (misselijkheid, braken en diarree) en neurologische symptomen (tremor, ataxie en sedatie).³ Eerder is het belang van kennis over reversibel parkinsonisme als gevolg van valproïnezuur genoemd.^{5,6} Daarnaast is er al langere tijd aandacht voor het mogelijke optreden van hyperammoniëmie bij valproïnezuurgebruik, dat kan leiden tot een metabole encefalopathie.⁷ Een encefalopathie zonder hyperammoniëmie na doseringsverhoging is tevens beschreven.⁸

In dit artikel beschrijven wij een casus van een encefalopathie met ernstig parkinsonisme en cognitieve stoornissen zonder hyperammoniëmie, bij een patiënte

die reeds 16 jaar valproïnezuur gebruikte. Deze casus onderstreept het belang van het overwegen van een valproïnezuurgeïnduceerde encefalopathie bij dergelijke klachten, zelfs na langdurig gebruik en bij afwezigheid van een ernstige hyperammoniëmie. Aan de hand van de casus bespreken we de bekende literatuur over valproïnezuurgeïnduceerde encefalopathie, de klinische kenmerken en behandelopties.

CASUSBESCHRIJVING

Patiënte A, een 71-jarige vrouw, had in de psychiatrische voorgeschiedenis een bipolaire I-stoornis, waarbij ten minste éénmaal een ernstige depressieve episode en tweemaal een manische episode waren gedocumenteerd. Zij werd hiervoor reeds 16 jaar effectief behandeld met valproïnezuur met spiegels van 50-80 mg/l. Haar somatische voorgeschiedenis vermeldde een ductaal carcinoma in situ, curatief met radiotherapie. Patiënte had ondanks onderhoudsbehandeling met valproïnezuur sinds 9 maanden voor opname een nieuwe depressieve episode met psychotische kenmerken, waarvoor initieel ambulante dosering valproïnezuur werd verhoogd tot hoog-therapeutische spiegels (80-100 mg/l) en olanzapine 10 mg aan de behandeling werd toegevoegd. Drie maanden voorafgaand aan opname werd gestart met lithiumadditie wegens onvoldoende respons op eerdere interventies, dit bleek zonder effect.

AUTEURS

Paul van Haaren, aios psychiatrie, Reinier van Arkel, locatie Jeroen Bosch Ziekenhuis.

Dieneke Bloemkolk, psychiater, afd. Psychiatrie, Tergooi MC.

Rob Rundervoort, neuroloog, afd. Neurologie, Tergooi MC.

Frank Gerritse, psychiater, afd. Psychiatrie, Tergooi MC.

Correspondentie

Paul van Haaren (pcfvanhaaren@gmail.com).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 13-9-2022.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2023;65(1):50-53

De situatie verslechterde twee weken voor opname op onze afdeling sterk, waarbij in toenemende mate sprake was van vermoeidheid, concentratie- en geheugenstoornissen en acathisie.

Patiënte werd wegens een vermoeden op katatonie bij een depressie met psychotische kenmerken verwezen naar de afdeling ouderenpsychiatrie van de ggz-instelling waar zij onder behandeling was. Aldaar bestonden twijfels over deze diagnose en werd een somatische etiologie van het beeld verondersteld, waarna zij direct verwezen werd naar de medisch-psychiatrische unit (MPU) van ons ziekenhuis voor nadere diagnostiek en behandeling.

Opname op MPU

De anamnese bij opname leverde geen informatie op. Bijzonderheden in het psychiatrisch onderzoek waren een starend oogcontact, een licht gedaald bewustzijn, desoriëntatie in tijd, plaats en persoon, hypotenaciteit, bradyfrenie, mutisme en acathisie. In het neurologisch onderzoek vielen parkinsonistische kenmerken op: rigiditeit van armen en benen met tandradfenomeen, rusttremor in armen en benen, een voorovergebogen houding, mimiekarmoede, verminderde paslengte en een verminderde armswing. Daarbij waren er levendige reflexen, een snoutreflex beiderzijds en een palmomentale reflex rechts.

De initiële differentiaaldiagnose was uitgebreid en bestond uit een vasculaire oorzaak (subduraal hematoom), een inflammatoire aandoening (encefalitis), een neurodegeneratieve aandoening (ziekte van Creutzfeldt-Jakob of lewylichaampjesdementie), een neoplasie (hersentumor of leptomeningeale metastasen), een toxisch-medicamenteuze oorzaak (lithium- of valproïnezuurintoxicatie), extrapiramidale bijwerkingen van olanzapine, lithium of valproïnezuur en katatonie bij een ernstige bipolaire depressie.

Aangezien we een lithiumintoxicatie vermoedden, stakten we direct de lithium en startten we met ruime intraveneuze vochttoediening. Daarbij werden de dalspiegels van valproïnezuur en lithium bepaald; deze waren respectievelijk 81 mg/l (therapeutische breedte:

50-100 mg/l) en 0,31 mmol/l (therapeutische breedte: 0,4-1,0 mmol/l). Op grond hiervan was een lithiumintoxicatie uitgesloten en stakten we de intraveneuze vochttoediening. Daarnaast stakten we de olanzapine wegens mogelijke extrapiramidale bijwerkingen. Op deze interventies nam de ernst van de tremor af, maar bleef het beeld verder ongewijzigd. Een proefbehandeling met lorazepam leidde tot sedatie op lage doseringen (0,5 mg), waarbij de differentiële diagnose katatonie verworpen werd.

Aanvullende diagnostiek in de vorm van laboratoriumonderzoek, elektrocardiografie en een röntgenfoto van de thorax toonde behoudens een licht verhoogde ammoniakconcentratie in serum (38,5 $\mu\text{mol/l}$; normaalwaarde: 9-30 $\mu\text{mol/l}$) geen relevante afwijkingen.

De neuroloog werd geconsulteerd. Gezien het vermoeden op een toxisch-medicamenteuze encefalopathie werd valproïnezuur gestaakt. Ondertussen werd aanvullend onderzoek in de vorm van een MRI-scan van het cerebrum, een lumbaalpunctie en elektro-encefalografie (eeg) verricht vanwege de eerder genoemde differentiaaldiagnostische overwegingen. De MRI-scan van het cerebrum toonde een zeer klein subduraal hematoom in de falx cerebri zonder enige massawerking. Dit werd achteraf toegeschreven aan een val enige tijd voor de opname en kon het klinische beeld geenszins verklaren. De MRI toonde nauwelijks wittestofafwijkingen, geen infarcten of opvallende atrofie. Ook na toediening van gadolinium waren er geen aanwijzingen voor (leptomeningeale) metastasen (of andere ruimte-innemende afwijkingen).

Bij lumbaalpunctie was er een normale openingsdruk. De liquor toonde een normaal leukocytengetal en eiwitconcentratie, het grampreparaat en een kweek toonden geen micro-organismen. Een meningoencefalitis werd hiermee uitgesloten. Pathologisch onderzoek van de liquor toonde geen maligne cellen. Het eeg toonde een aspecifiek onregelmatig en diffuus vertraagd achtergrondpatroon. Hierop werd een vasculaire, inflammatoire, neurodegeneratieve of oncologische genese van de klachten uitgesloten.

Na het staken van valproïnezuur werd een snelle verbetering in het klinisch beeld waargenomen, waarbij vijf dagen na volledig staken van valproïnezuur de extrapyramidale symptomen geheel verdwenen. Tevens verdwenen de somnolentie, de desoriëntatie en het mutisme. Op basis van de snelle klinische verbetering na het staken van valproïnezuur en doordat overige neurologische oorzaken waren uitgesloten met aanvullende diagnostiek, werd per exclusionem de diagnose niet-metabole, valproïnezuurgeïnduceerde encefalopathie gesteld.

Na herstel werd een contra-indicatie voor valproïnezuur gesteld en werd lamotrigine gestart als stemmingsstabilisator. Bij patiënte bleef na herstel van de encefalopathie sprake van een depressieve episode, waarvoor zij voor nadere behandeling werd teruggeplaatst naar de afdeling ouderenpsychiatrie van de ggz-instelling waar zij reeds onder behandeling was.

DISCUSSIE

Onze casus illustreert de ernst van een encefalopathie bij valproïnezuurgebruik en toont aan dat dit na jarenlang gebruik van het middel kan optreden, ook in afwezigheid van een sterk verhoogde ammoniakwaarde in het serum. Het verdient daarom overweging om bij onbegrepen cognitieve achteruitgang of parkinsonisme valproïnezuur op proef te staken.

Klinische kenmerken

Het optreden van een encefalopathie bij valproïnezuurgebruik is een idiosyncratische reactie op gebruik van het middel (type B-bijwerking). Het optreden van een encefalopathie is zeldzaam, waarbij de incidentie geschat wordt op 0,1 tot 2,5%.⁹ De symptomen ontstaan meestal dagen tot weken na introductie of dosisverhoging van valproïnezuur, maar kunnen ook jaren na start optreden.¹⁰

Symptomen van een encefalopathie kunnen zowel acuut als subacuut ontstaan en lopen sterk uiteen. Acute symptomen zijn bewustzijnsveranderingen, zoals somnolentie, lethargie en coma, focale-neurologische uitval, epileptische insulden en een status epilepticus.^{9,11} In vrijwel alle gevallen (92%) is sprake van een daling van het bewustzijn.⁹ Subacuut ontstane symptomen zijn cognitieve stoornissen waaronder bradyfrenie, extrapyramidale symptomen en ataxie.⁹ Ook manische en psychotische symptomen en agitatie kunnen voorkomen als begeleidende symptomen bij een encefalopathie.⁹

Aanvullend onderzoek

Het bepalen van de concentratie ammoniak en carnitine in serum kan nuttig zijn bij de diagnostiek van een valproïnezuurgeïnduceerde encefalopathie, alhoewel normale bevindingen hierbij de diagnose niet uitsluiten.¹² Bevindingen op een eeg laten tekenen van een ernstige encefalopathie zien. Vertraging van het

grondpatroon, ritmische θ - en δ -activiteit, trifasische golven en ritmische, intermitterende frontale δ -activiteit kunnen worden gezien.¹³

Pathofysiologie

Een encefalopathie geïnduceerd door valproïnezuur wordt frequent geassocieerd met hyperammoniëmie als belangrijkste oorzakelijke factor.¹⁰ Een encefalopathie ten gevolge van valproïnezuurgebruik kan echter zowel met als zonder hyperammoniëmie optreden, zoals ook onze casus aantoont. Epidemiologische onderzoeken tonen geen verband aan tussen de ammoniakconcentratie en het optreden van een encefalopathie.^{14,15} Schattingen van hyperammoniëmie bij valproïnezuurgebruik lopen uiteen van 16,2-52,4%. Deze verloopt meestal asymptomatisch.^{13,16} Hyperammoniëmie lijkt derhalve een spectrum te vormen van een asymptomatisch beloop tot levensbedreigende symptomen.¹²

Encefalopathie met hyperammoniëmie

Er worden meerdere hepatische en renale mechanismen onderscheiden die leiden tot een hyperammoniëmie bij valproïnezuurgebruik. Hyperammoniëmie ontstaat onder andere door directe inhibitie van het enzym carbamoylfosfaatsynthetase-1 (CPS1) door valproïnezuur, dat de eerste enzymatische omzetting van ammonium tot carbamoylfosfaat in de ureumzuurcyclus verzorgt.¹² Daarbij kan het metabolisme van valproïnezuur in de lever bij langdurig gebruik en hoge doseringen verschuiven naar oxidatie in het cytoplasma in plaats van oxidatie in het mitochondrium, waardoor hepatotoxische metabolieten worden gevormd die leiden tot een verminderde functie van CPS1 en remming van de ureumzuurcyclus.

Deze kan verder belemmerd worden door een carnitinedeficiëntie, die ontstaat door remming van synthese en reabsorptie van carnitine door valproïnezuur en een verhoogde renale excretie van carnitine door vorming van valproylcarnitine. In de nieren versterkt 2-propyl-4-pentanoëenzuur, een metaboliet van valproïnezuur, de heropname van glutamine en de productie van ammonium in de nier.¹³ Dit mechanisme is verantwoordelijk voor ongeveer 25% van de stijging in ammoniakconcentratie.

Hyperammoniëmie leidt in het centrale zenuwstelsel tot overmatige activatie van NMDA-receptoren, wat resulteert in schade aan de neuronen. Daarbij wordt de afgifte van glutamine uit astrocyten geremd en glutamaat opgenomen door astrocyten om excitotoxiciteit te voorkomen. Dit leidt tot schade en zwelling van astrocyten, met als gevolg cerebraal oedeem.^{12,14}

Encefalopathie zonder hyperammoniëmie

Het ontstaansmechanisme van een encefalopathie zonder hyperammoniëmie is grotendeels onbekend.¹⁴ Mogelijk spelen mitochondriële disfunctie door inhibitie van de β -oxidatie en remming van de afbraak van GABA in de basale kernen een rol.¹⁰ Daarbij zouden toxi-

sche metaboliëten van valproïnezuur of andere organische zuren een rol in de pathogenese kunnen spelen.¹⁷ Een andere hypothese is dat de ammoniakconcentratie in de hersenen hoog kan zijn bij normale concentratie in serum.¹⁷

Tot slot stelt een hypothese dat langdurige blokkade van natrium-, kalium- en calciumkanalen door valproïnezuur kan leiden tot downregulatie van deze kanalen op de neuronale membraan, leidend tot verminderde neuronale activatie en fysiologische inactivatie van het neuron.¹⁸

Risicofactoren

Het optreden van valproïnezuurgeïnduceerde encefalopathie lijkt niet gerelateerd te zijn aan valproïnezuurdosering, de plasmaspiegel van valproïnezuur of concentratie ammoniak in serum.^{10,11} Bij de meeste patiënten is sprake van een therapeutische spiegel van valproïnezuur (50-100 mg/l).¹³ Een retrospectief cohortonderzoek laat zien dat een encefalopathie kan optreden bij patiënten van alle leeftijden.¹¹ De aandoening komt even vaak voor bij mannen als bij vrouwen.¹² Polyfarmacie, met name gelijktijdig gebruik van meerdere anti-epileptica, werkt risicoverhogend. Daarbij bestaan aanwijzingen dat antipsychotica, zoals risperidon en olanzapine, het risico kunnen vergroten.⁹ Een recente casusbeschrijving suggereert een relatie met de start van lithium, waarbij de start van lithium na enkele dagen zorgde voor een hyperammoniemische encefalopathie.¹⁹ Na het herstarten van lithium en valproïnezuur bij deze patiënt steeg de valproïnezuurspiegel in serum en ontstond opnieuw een hyperammoniemie. Mogelijk is de start van lithium enkele maanden voorafgaand aan de encefalopathie luxerend geweest bij onze casus.

Behandeling

Acuut staken van valproïnezuur is van groot belang en lijkt een zeer effectieve behandeling te zijn. In de meeste gevallen leidt dit tot volledig herstel.¹² Daarbij kan men overwegen levocarnitine, de biologisch voorkomende en actieve isomeer van carnitine, te suppleren om zo de remming van de ureumzuurcyclus te verminderen en de ammoniakconcentratie te verlagen.^{9,12} We adviseren om dergelijke interventies uit te voeren op een MPU of een somatische afdeling in het ziekenhuis. Toediening van levocarnitine is veilig en kan intraveneus of oraal gebeuren in een dosering van 50-100 mg/kg per dag.¹² Andere maatregelen zijn met name gericht op het verminderen van hyperammoniemie, indien aanwezig, zoals toediening van lactulose of eiwitrestrictie. In zeer ernstige gevallen van hyperammoniemie is hemodialyse noodzakelijk.

Daarnaast verdient het de aanbeveling om gelijktijdig gebruik van meerdere anticonvulsiva en antipsychotica als olanzapine naast valproïnezuur te vermijden, om zo het risico op een valproïnezuurgeïnduceerde encefalopathie te verlagen.¹²

Symptomen van een valproïnezuurgeïnduceerde encefalopathie kunnen ten onrechte worden geïnterpreteerd als verslechtering van de psychiatrische toestand.¹³ Lethargie, verwardheid of verminderde activiteit kan men beschouwen als symptomen van verslechtering van de onderliggende stemmings- of psychotische stoornis, met als gevaar dat men de dosis valproïnezuur gaat verhogen in plaats van het middel te staken.¹³

CONCLUSIE

Een valproïnezuurgeïnduceerde encefalopathie is een zeldzame, maar ernstige complicatie van valproïnezuurgebruik die ook na langdurig gebruik kan optreden en waarbij hyperammoniemie geen noodzakelijke bevinding is. Het is van belang om deze vorm van encefalopathie als differentiaaldiagnostische overweging mee te nemen bij onbegrepen bewustzijnsdaling, epilepsie, cognitieve en parkinsonistische klachten, indien sprake is van valproïnezuurgebruik. Daarbij is voorzichtigheid bij polyfarmacie in combinatie met valproïnezuurgebruik geboden, zeker in het geval van het gebruik van andere anti-epileptica. Het staken van valproïnezuur is een effectieve behandeling die in de meeste gevallen leidt tot volledig herstel.

LITERATUUR

- López-Muñoz F, Baumeister AA, Hawkins MF, e.a. The role of serendipity in the discovery of the clinical effects of psychotropic drugs: beyond of the myth. *Actas Esp Psiquiatr* 2012; 40: 34-42.
- Schneider S. Valproic Acid. *West J Med* 1980; 132: 64-5.
- College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) valproïnezuur. 2010.
- Kupka RW, Goossens P, Bendegem M, e.a. Multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen. 2015.
- Guzelcan Y, De Koning MB, Scholte WF. Parkinsonisme tijdens valproïnezuurgebruik bij een patiënte met een bipolaire stoornis. *Tijdschr Psychiatr* 2004; 46: 47-51.
- Zwan van der A. Voorbijgaand Parkinson-syndroom en tremor door gebruik van natriumvalproaat. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133: 1230-2.
- Wadzinski J, Franks R, Roane D, e.a. Valproate-associated hyperammonemic encephalopathy. *J Am Board Fam Med* 2007; 20: 499-502.
- Jongsma MJ, Sniijders CJ. Valproïnezuur en stupor. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134: 2105-6.
- Wu J, Li J, Jing W, e.a. Valproic acid-induced encephalopathy: A review of clinical features, risk factors, diagnosis, and treatment. *Epilepsy Behav* 2021; 120: 107967.
- Caruana Galizia E, Isaacs JD, Cock HR. Non-hyperammonemic valproate encephalopathy after 20 years of treatment. *Epilepsy Behav Case Rep* 2017; 8: 9-11.
- Lewis C, Tesar GE, Dale R. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in general hospital patients with one or more psychiatric disorders. *Psychosomatics* 2017; 58: 415-20.
- Chopra A, Kolla BP, Mansukhani MP, e.a. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: an update on risk factors, clinical correlates and management. *Gen Hosp Psychiatry* 2012; 34: 290-8.

De overige literatuurverwijzingen en alle referenties uit de tabellen zijn online te vinden.