

# Valproatencefalopati

Reservelæge Kristin Sjølie Thygesen & professor Peter Wolf

H:S Rigshospitalet, Neurologisk Afdeling

Valproat (VPA) er et af de mest anvendte antiepileptika (AED). VPA-encefalopati [1-3] er en sjælden bivirkning, som kan forløbe akut eller »kronisk«. Den kroniske form debuterer snigende med globalt forringede kognitive færdigheder og nedsat psykomotorisk tempo [1].

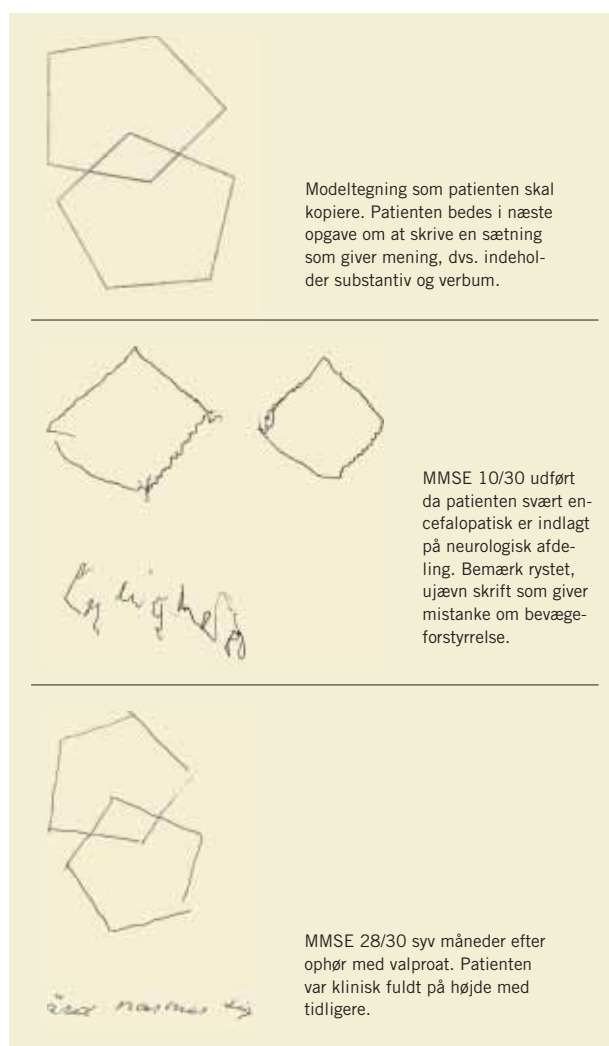
## Sygehistorier

I. En 75-årig mand fik diagnosticeret frontalt meningeom efter et komplekst fokalt anfald. Han blev radikalt opereret, og grundet to fokale anfald en måned postoperativt iværksatte man behandling med VPA 1.000 mg daglig. Syv måneder senere øgedes dosis til 1.500 mg daglig på grund af et nyt generaliseret anfald. Efter ti måneders behandling klagede patienten over sløvhed og dårlig gangfunktion. Forhøjede leverenzymmer medførte gradvis nedtrapning af VPA. Patienten blev indlagt to uger senere på grund af forvirring og ændret funktionsniveau. Daglig dosis af VPA var 500 mg. Patienten var vågen, delvis orienteret, mimikfattig med nedsat psykomotorisk tempo, han havde konkret og persevererende tankegang, og talen var præget af omskrivninger. Resultatet af en *mini mental state examination* (MMSE) var 10 ud af 30 med forbehold for utrætning. Der var tremor, tonusøgning og tandhjulsrigiditet, gangen var usikker med små trippende skridt. Patienten var fluktuerende inkontinent for urin og fæces. For at afkræfte mistanke om normaltrykshydrocefalus (NPH) foretog man en computertomografi (CT), som viste sequelae til operation og let kortikal og central atrofi. NPH blev afkræftet ved normal lumbaltrykmåling. Man havde mistanke om en hastigt progredierende demens. VPA blev gradvist udtrappet. Symptomerne svandt, og patienten fremstod mindre dement efter 14 dage, hvor han blev udskrevet til en ældrevenlig bolig.

Ved en ambulant kontrol fem uger efter ophør med VPA var patienten ikke længere afhængig af rollator, han klarede selv personlig hygiejne og var ikke inkontinent. En MMSE viste 24 ud af 30. Der resterede let nedsat psykomotorisk tempo, tonusøgning og gangusikkerhed. Syv måneder senere var MMSE 28 ud af 30 med normaliseret psykomotorisk tempo, skrift, gangfunktion og skridtlængde.

II. En 76-årig mand fik efter apopleksi fokale epileptiske anfald med sekundær generalisering. Efter to anfald iværksattes der behandling med VPA 800 mg daglig. En CT viste central og kortikal atrofi, følger efter tidligere infarkter, og man fik mistanke om NPH, hvilket der ikke var symptomer på.

Et elektroencefalogram (EEG) viste dominant aktivitet omkring 9 Hz, diffust iblandet 6-7 Hz aktivitet. Fire måneder senere blev VPA øget til 1.300 mg daglig efter et tonisk-klonisk anfald. Efterfølgende begyndte patienten at føle sig mindre velbefindende og gangusikker, hvorfor VPA-dosis blev reduceret til 1.000 mg daglig. Efter ti måneders VPA-behandling blev patienten indlagt med konfusion, nedsat psykomotorisk tempo, faldeepisoder uden bevidsthedstab og periodisk inkontinens for afføring. Man fandt håndtremor, tonusøgning med tandhjulsrigiditet, bredsporet, trippende gang, langsomme bevægelser, trunkal instabilitet og urinretention på 3 l. En MMSE viste 9 ud af 30. Antiparkinsonmedicin var uden effekt. Patienten fremtrådte under indlæggelsen tiltagende kognitivt derangeret og med forværret gangfunktion. En magne-



Figur 1. Uddrag fra MMSE (*mini mental state examination*) fra sygehistorie I. Maksimalt opnåelige point er 30.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

tisk resonans (MR)-skanning viste central og kortikal atrofi, infarktfølger i basalganglierne, og man havde samme mistanke om NPH, som hos patienten i sygehistorie I. Et EEG viste middeludbredt 8-9 Hz-aktivitet iblandet en del 6-7 Hz-aktivitet. Efter både to ugers og fire ugers indlæggelse sås der dominant aktivitet på 6-7 Hz. To uger efter indlæggelsen skiftede man fra VPA til fenytoin på grund af træthed hos patienten. Fem uger efter indlæggelsen viste en MMSE 9 ud af 30. Patienten fremtrådte svært dement med global intellektuel reduktion.

Ti uger efter ophør med VPA blev gangfunktionen og den mentale tilstand beskrevet som bedret. Tre måneder senere blev patienten udskrevet til hjemmet med rollator. Efter otte måneder var patienten selvhjulpent, og kun mild amnesi resterede. Efter 20 måneder viste en MMSE 26 ud af 30.

### Diskussion

Begge patienter havde symptomatisk epilepsi og blev behandlet med VPA. Encefalopati viste sig ved snigende debut og symptombillede i form af gangbesvær, globalt forringet kognitiv formåen og nedsat psykomotorisk tempo. Hos den ene patient forelå der et EEG før og under encefalopati. Det patologiske EEG viste nedsat baggrundsaktivitet og ingen paroksysk aktivitet, hvilket kunne tyde på encefalopati og ikke epilepsi.

En CT hos patienten i sygehistorie I viste atrofi, efter at encefalopati var indtrådt, hvilket rejste mistanke om NPH, men hos patienten i sygehistorie II var dette fund allerede beskrevet før behandlingsstarten. Der blev ikke foretaget CT efter remission. Der er tidligere kasuistisk beskrevet »atrofi«, som var fundet ved CT og var reversibel efter ophør af VPA-behandling [1].

Biokemisk blev der ikke rejst mistanke om myksødem eller cobalaminmangel, da thyroideastimulerende hormon, cobalamin og protein i cerebrospinalvæsken var normale. Methyl-

malonat hos patienten i sygehistorie I var normal. Hos begge var homocystein forhøjet. Ingen af patienterne fik B-vitamin-tilskud.

Der var hos begge patienter ved ophør med VPA en fuldstændig remission målt ved MMSE og klinisk undersøgelse, men der gik mange uger, før patienterne remitterede.

Den patofysiologiske mekanisme for VPA-encefalopati er ukendt. Serologisk findes der ikke en kendt markør. Hos vores patienter blev der målt serum-VPA flere gange, og resultatet var altid inden for referenceintervallet.

Ældre mennesker sættes ofte i behandling med AED efter 1-2 epileptiske anfald, idet risikoen for anfaldsrecidiv er betydelig. VPA er ofte førstevalgspræparat. Ofte overgår disse patienter til egen læge. Den kroniske form for VPA-encefalopati kan vise sig snigende over måneder og ligne en demenstilstand. Demens er en langt hyppigere sygdom end denne sjældent erkendte bivirkning. Ved mistanke bør patienten i første omgang undersøges med MMSE, og pausering med VPA kan overvejes. Henvisning til en neurologisk afdeling vil oftest være relevant.

Korrespondance: *Kristin Sjølie Thygesen*, Neurokirurgisk Afdeling H, Amtssygehuset i Glostrup, DK-2600 Glostrup. E-mail: kristinst@get2net.dk

Antaget: 20. december 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

Sygehistorie I er diskuteret i epilepsigruppen på H:S Rigshospitalet den 13. april 2005. Epilepsigruppen er forum for læger med særlig interesse for epilepsi.

Taksigelse: Tak til overlæge *Bjarke á Rogvi Hansen* for hjælp med tilrettelæggelse af kasuistikken.

### Litteratur

1. Krämer G, Laub M. Valproinsäure. Pharmakologie, klinischer Einsatz, Nebenwirkungen, Therapiewichtlinien. I: Schön Dienst M, Wolf P, eds. Zur Möglichkeit neurotoxischer Spätwirkungen durch Valproinsäure. Berlin: Springer, 1992;259-65.
2. Sobaniec-Lotowska M. Ultrastructure of astrocytes in the cortex of the hippocampal gyrus and in the neocortex of the temporal lobe in experimental VPAe encephalopathy and after VPAe withdrawal. *Int J Exp Path* 2003;84:115-25.
3. Verrotti A, Trotta D, Morgese G, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002;17:367-73.

## Svær postoperativ metabolisk alkalose under hospitalsindlæggelse

Reservelæge Nils Bjerregaard Pedersen & overlæge Helle Bundgaard

Randers Centralsygehus, Anæstesiologisk Afdeling

Metabolisk alkalose (MA) er en hyppig syre-base-forstyrrelse hos såvel nyopererede [1] som hospitaliserede patienter [2], og den er forbundet med en høj pH-relateret mortalitet [3].

Tab af ventrikelsaft pga. opkast eller via ventrikelsonde er en kendt årsag til MA. Tabet af brintioner ( $H^+$ ) udløser alkalosen, mens kloriddepleteringen, væsketabet og det nedsatte ekstracellulærvolumen (ECV) vedligeholder alkalosen og medfører yderligere elektrolytderangering. Således vil den renale udskillelse af bikarbonat ( $HCO_3^-$ ) sædvanligvis øges ved  $p-HCO_3^- > 28$  mmol/l og dermed kompensere for alkalosen. Imidlertid udløser det nedsatte ECV en reduceret glo-