

# UZUN SÜRELİ FENİTOİN KULLANAN EPİLEPTİK BİR HASTADA SEREBELLAR ATROFİ\*

CEREBELLAR ATROPHY IN AN EPILEPTIC PATIENT WITH LONGTERM PHENYTOIN  
EXPOSURE

Orhan DENİZ, İbrahim İYİĞÜN, Salim DEĞİRMENCİ, Malik ÇELİKTAŞ

İ.Yalçın YILIKOĞLU

Atatürk Üniversitesi. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Erzurum

\* XXXI. Türkiye Nöroloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

## Özet

Serebellar atrofi fenitoin kullanan epileptik hastalarda not edilmiştir. Bu bulguyu bazı araştırmacılar nöbetlere, bazıları ise fenitoinin etkisine bağlamışlardır. Primer etiyolojik rolü oynayanın nöbet mi, yoksa fenitoin mi olduğu sorusu yanıtız kalmıştır. Bu faktörler sinerjistik olabilir.

Biz burada uzun yıllar fenitoin kullanan magnetik rezonanz görüntüleme (MRG) ağır serebellar atrofi gösteren epileptik bir olgu sunuyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Fenitoin, serebellar atrofi, epileptik nöbet

## Summary

Cerebellar atrophy has been noted in patients with phenytoin exposure. This finding has been attributed by some investigators to seizures, but by others to phenytoin. Whether it is the phenytoin or the seizures that play the primary etiologic role remains unanswered. These factors may be synergistic.

Here we report an epileptic patient with long-term phenytoin exposure that his MRI revealed a severe cerebellar atrophy

**Key words:** Phenytoine, cerebellar atrophy, epileptic seizures

AÜTD 1995, 27: 95-97

## Giriş

Serebellar atrofi nöbeti olan ve fenitoin kullanan hastalarda rapor edilmiştir<sup>1</sup>. Bu bulgunun fenitoin toksisitesinden mi, yoksa rekürren nöbetlerin etkisinden mi ortaya çıktığı tam bilinmediğinden atrofının sebebi hâlâ çelişkilidir. Fenitoinin düşünölen serebellar toksik etkisinin belirlenmesi için yapılan hayvan çalışmaları birbiriyle çelişen sonuçlar vermiştir (2,3).

## Olgu Bildirisi

25 yıldır epileptik nöbetleri olan, 20 yıldır fenitoin (300 mg/gün) kullanan 50 yaşında erkek bir hasta 9 aydır bacaklarında güç kaybı, dengesizlik ve konuşma bozukluğu yakınmalarıyla servisimize yatırıldı. Fizik muayenede; gingivada hipertrofi ve mukozalarda solukluk dışında patoloji belirlenemedi. Nörolojik muayenede, Serebellar dizartri bilateral dismetri, disdiado kokinezi, intansiyonel tremor belirlendi. Horizontal nistagmusu vardı. DTR'ler azalmıştı. İki taraflı altta belirgin vibrasyon ve pozisyon duyumu bozulmuştu. Alt ekstremitelerde proksimalde 2/5, distallerde 3/5 kas gücü yitimi vardı.

Rutin kan ve idrar incelemeleri normaldi. Eritrositler normositer hiperkromdu. EEG: zemin ritmi 7-8 d/s lik ritimlerden oluşmuş, fronto-sentro-temporal bölgelerde keskin dalga paroksizmleri belirlendi. EMG'de ılımlı motor

MJAU 1995, 27: 95-97

nöropati belirlendi. Serum B<sub>12</sub> düzeyi: normal; serum folik asit düzeyi 1.35 mg (N: 2.5 -10 mg/ml) bulundu. MRG ağır serebellar atrofi belirledi (Şekil 1).

Fenitoin başlanmadan önce ayda 2-3 kez, fenitoin başlandıktan sonra ise yılda 1-2 kez nöbet geçirdiği öğrenildi. Anamnezde alkol kullanımı yoktu.

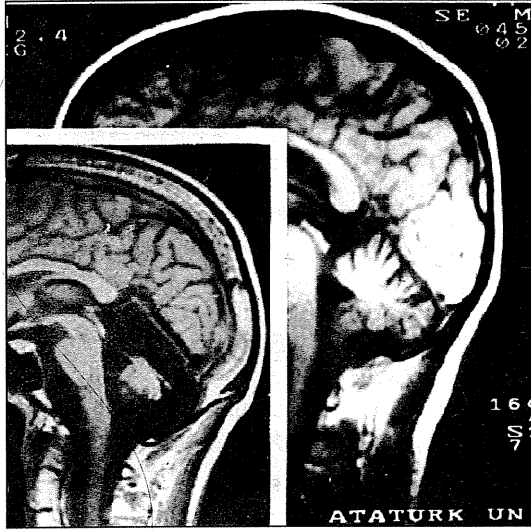
Antiepileptik karbamazepin ile değiştirildi. 20 mg/gün folik asit başlandı. 15 gün sonra folik asit dozu 5 mg/güne inildi. Bir ay sonra serum folik asit düzeyi 3.58 mg/ml bulundu. Motor aktivitede düzelme oldu. Vibrasyon ve pozisyon duyuları düzeldi. Alt ekstremitelerin kas gücü proksimallerde 1/5, distalde 2/5 kayıp olarak bulundu. Serebellar bulgulara hiçbir düzelme olmadı. Tekrarlanan MRG'de serebellar atrofi devam ediyordu. EEG'de paroksizmal anormallik sürüyordu. EMG'de sinir iletimlerinin normale döndüğü görüldü.

Hasta karbamazepin (3x200 mg) ve folik asit (5 mg/gün) ile taburcu edildi.

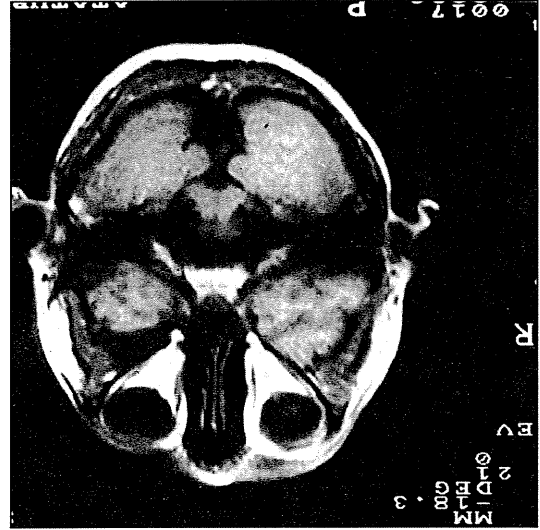
## Tartışma

Spielmeier (4) 1930 yılında epileptik bir hastada serebellar bulgular gözlemledi. Hasta beyнинin postmortem incelenmesinde serebellar atrofi rapor etti. Fenitoinin kullanıma girmeden önce, yapılan

**Şekil 1.** Üst Sol ve Sağ MRG Kesitleri, 25 yıldır Fenitoin Kullanan 48 Yaşındaki Erkek Hastada Ağır Serebellar Atrofi Varlığını Gösteriyor



**Şekil 2.** Benzer Yaşa Sahip Sağlıklı Subjede Serebellumun MRG Görüntüsü



bu gözlemler, nöbetin tek başına serebellar atrofiye yol açabileceği düşüncesini ortaya çıkardı. Ancak fenitoinin kullanıma girmesi ve uzun kullanımı sonrasında akut ve kronik serebellar toksisite olguların rapor edilmeye başlanması ilgiyi bu yeni ilaca da çekti (1,5). Dam (6), tonik-klonik nöbetlere sahip 32 hastanın beyinlerini kontrollerle karşılaştırdı. Epileptik hastalarda, epileptik olmayanlardan daha fazla Purkinje hücre azalması buldu. Bu azalma konvulziv nöbetleri ve status epileptikus epizodları olanlarda daha fazlaydı. Fenitoin kullanan hastalarda da Purkinje hücre azalması bulunmuştu. Ama bu hastalar ağır epileptik hastalardı. Uzun süre fenitoin kullanmış, fakat nöbetleri sık olmayan hastaların Purkinje hücre sayısı, kontrollerden anlamlı fark göstermemişti. Bu bulgular, Purkinje hücre kaybının fenitoin kullanımı ile değil, nöbet sıklığı ile ilgili olduğu düşüncesini ortaya çıkardı. Bellenger ve ark (7). 70 epileptik hastanın tomografik bulgularını kontrollerinkiyle karşılaştırdı. Nöbeti olan grupta serebellar atrofi gösteremedi. Bu grubun % 84'ü aynı zamanda fenitoin kullanan hastalardı. Fenitoinin serebelluma toksik olabileceği ihtimalini refüze veya konfirme etmek için birçok hayvan deneyi yapılmıştır (2,3). Kokenge ve Kutt (8). fenitoinle intoksite edilen kedi ve ratlarda Purkinje hücrelerinin selektif kaybını gösterebilmelerine rağmen, Dam (2), benzer deneylerde bu kaybı gösteremedi.

Fokal nöbetlerin, epileptik fokustan uzak bölgelerde lezin hasarı meydana getirebildikleri gösterilmişti (9). Bunun, iktal deşarjın nöronal eksitasyona sebep olmasıyla salınımını artan

eksitator nörotransmitterler tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir (10). Ayrıca serebral korteksteki epileptiform aktivitenin Purkinje hücrelerinde ve nukleus dentatusta artmış nöronal ateşlenmeye de yol açtıkları eksperimental olarak gösterilmiştir (11).

Fenitoin serebelluma affinitesi olan bir madde olduğu için onun toksisitesinin primer manifestasyonu serebellar sendrom olmaktadır. Son yıllarda araştırmacılar, Purkinje ve granüler hücreler civarında fenitoin için özel bağlanma yerleri gösterdiler (12). Fenitoin, serebellar nöronlarda ateşlenme hızını da arttırmaktadır (13). Artmış nöronal aktivitenin kortikal nöbetleri önlediğine ve aynı zamanda serebellar nöronlarda hasara yol açtığına inanılır. Nöbetin ortaya çıkardığı nöronal eksitabilite ve fenitoinin ortaya çıkardığı nöronal eksitabilite serebellar atrofının ortaya çıkmasında birlikte de rol oynayabilirler.

Olgumuzda anemi, polinöropati bulguları folik asit eksikliğine bağlanabilir. Nitekim folik asit verilmesiyle EMG bulguları düzelmiş, motor aktivite artmış, vibrasyon ve pozisyon duyuları ve anemisi düzelmişti. Ancak serebellar bulgularda klinik düzelme olmadı. Tekrarlanan MRG aynı ağırlıkta serebellar atrofi varlığı belirledi. Hastamızda nöbetlerin fenitoin tedavisinden sonra yılda 1-2'ye düşmesi nöbetlerin serebellar atrofiye bu hastada neden olamayacağını düşündürdü. Serebellar atrofi fenitoinin uzun yıllar kullanımına bağlı olabilir. MRG'de bu bulguyu net bir şekilde karşımıza çıkarmaktadır.

**Kaynaklar**

1. Mc Lain LW, Martain JT, Allen JH. Cerebellar degeneration due to chronic phenytoin therapy. *Ann Neurol* 1980;7: 18-23
2. Dam M. Number of Purkinje's cells after diphenylpydantoin intoxication in pigs. *Arch Neurol* 1970, 22: 64-7
3. Dam M. Number purkinje's cells after diphenylhydantoin intoxication in monkeys. *Epilepsia* 1970; 11:199-205
4. Spielmeyer W. The anatomic substratum of the convulsive state. *Arc Neurol Psychiatry* 1930; 23: 869-875
5. Merritt HH Sodium Diphenylhidantoin in the treatment of convulsive seizures: Toxic symptoms and their prevention. *Arch Neurol Psychiatry* 1939;42: 1053-58
6. Dam M. Number of Purkinje cells in patients with grand mal epilepsy treated with diphenylpydantoin. *Epilepsia* 1970; 11:313-20
7. Ballenger CE, Lucke JF, King DW, et al. Cerebellar atrophy in epilepsy and headache: Lack of relationship to phenytoin. *Neurology* 1982; 32: 910-12
8. Kokenge R, Kutt H, Mc Dowell, Neurological sequelae following Dilantin overdose in a patient and in experimental animals. *Neurology* 1965; 15: 823-59
9. Collins RC, Olney JW. Focal cortical seizures cause distant thalamic lesions. *Science* 1982; 218: 177-79
10. Clifford DB, Zorumski CF, Olney JM. Ketamine and MK-801 prevent degeneration of thalamic neurons induced by focal cortical seizures *Exp Neurol* 1989; 105: 171-79
11. Julien RM, Laxer KD. Cerebellar responses to penicillin-induced cerebral cortical epileptiform discharge. *Electroencephalogi Clin Neurophysiol* 1974; 37: 123-32
12. Hammond EJ, Wilder BJ. Immunofluorescent evidence for a specific binding site for phenytoin in the cerebellum. *Epilepsia* 1983; 24: 269-74
13. Julien RM, Halpern LM. Effects of diphenylhydantoin and other antiepileptic drugs on epileptiform activity and Purkinje cell discharge rates. *Epilepsia* 1972;13: 387-400

Yazışma Adresi:

Dr. Orhan DENİZ

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı. 25240-ERZURUM