

NEFROLOGO IN CORSIA

Ipotassiemia in sindrome di Lennox-Gastaut



Fabio Tattoli, Daniela Falconi, Ornella De Prisco, Maurizio Gherzi, Federico Marazzi, Marita Marengo, Ilaria Serra, Michela Tamagnone, Marco Formica

Nefrologia e Dialisi ASLCNI, Ospedali di Ceva, Mondovì, Savigliano e Saluzzo

Corrispondenza a: Dott. Fabio Tattoli; Ospedale Ceva, Regione San Bernardino 1, 12073 Ceva (CN); Tel:+39 0174 676689, +39 0174 676690 Cel:+39 339 7382152 Fax:+39 0174 676698 Mail: Fabio.Tattoli@aslcn1.it - fabiotattoli@yahoo.it

Abstract

La Sindrome Lennox-Gastaut (LGS) è una encefalopatia epilettica dell'infanzia. Incidenza: 1/1.000.000/anno, prevalenza: 15/100.000. LGS rappresenta il 5-10% dei pazienti epilettici e l'1-2% delle epilessie infantili. Definita anche epilessia generalizzata cripto genica o sintomatica è caratterizzata da: crisi epilettiche multiple (assenze atipiche, convulsioni assiali toniche e cadute atoniche o miocloniche improvvise); onde lente diffuse intercriptiche all'elettroencefalogramma durante la veglia (< 3 Hz), picchi ritmici rapidi (10 Hz) durante il sonno, ritardo mentale, disturbi della personalità. Trattamento difficile per refrattarietà alla terapia. Alcuni nuovi farmaci si sono dimostrati efficienti nel controllo della malattia (Felbamato, Lamotrigine, Topiramato, Levetiracetam). Il tasso di mortalità è circa il 5% e raramente è dovuto solo all'epilessia. Il decesso è di solito causato dall'ictus o da episodi di male epilettico. Descriviamo il caso di una paziente di 45 anni con LGS e grave ipotassiemia, con ritardo mentale, crisi focali. Funzione renale di norma: creatininemia 0.49 mg/dl, urea 26 mg/dl, clearance creatinina 96 ml/min, potassiemia ai limiti inferiori: 3.5 mEq/l. Tale livello di potassiemia era però raggiunto con una supplementazione orale di 8 compresse/die di potassio cloruro. Si escludeva la presenza di diuresi osmotica, l'uso di diuretici e le sindromi di Bartter, Gitelman (calciuria, magnesemia di norma), e pseudo-Bartter; si riscontrava iperaldosteronismo. Si concludeva per un ipotassiemia legata ad assunzione di Topiramato ed iperaldosteronismo. Si scalava il farmaco con scarsa efficacia per incremento delle crisi comiziali, veniva quindi mantenuto proseguendo la supplementazione di potassio. In conclusione, trattasi di ipotassiemia ed iperaldosteronismo iatrogeno insolito nella nostra attività ambulatoriale.

Parole chiave: acidosi metabolica, iperaldosteronismo, ipotassiemia, sindrome Lennox-Gastaut

Hypokalemia in Lennox-Gastaut syndrome

The Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) is a childhood epileptic encephalopathy. Incidence: 1/1.000.000/year, prevalence: 15/100.000. LGS covers 5-10% of epileptic patients and 1-2% of childhood epilepsies. Also referred to as cryptogenic or symptomatic generalized epilepsy. LGS is characterized by: multiple seizures (atypical absences, axial tonic seizures and sudden atonic or myoclonic falls), diffuse slow cryptic EEG waves when awake (<3 Hz), fast rhythmic peaks (10 Hz) during sleep, mental retardation and personality disorders. The LGS is not responding to treatment. Some new drugs have proven to be effective in controlling the disease (Felbamate, Lamotrigine, Topiramate, Levetiracetam). The mortality rate is about 5%; only rarely death is due to epilepsy, which is usually caused by stroke or epileptic episodes. Here we describe the case of a 45-year-old female patient with LGS, severe hypokalemia, mental retardation and focal seizures. Normal renal function: creatinine 0.9 mg/dl, urea 26 mg/dl, creatinine clearance 96 ml/min, serum potassium levels to the minimum: 3.5 mEq/L. This level of potassium, however, had been

achieved with the assumption of 8 oral tablets/day of potassium chloride. Osmotic diuresis, use of diuretics, Bartter, Gitelman (normal urinary calcium and magnesium) and pseudo-Bartter syndromes were all excluded whereas aldosteronism was found. Our findings lead to hypokalemia related to assumption of topiramate and hyperaldosteronism. Reduction in drug intake was not effective due to the increased seizures, so the drug was maintained, along with potassium supplementation. In conclusion, the patient has been diagnosed with hypokalemia and iatrogenic hyperaldosteronism, rare in our outpatient practice.

Key words: Hyperaldosteronism, Hypokalemia, Lennox-Gastaut Syndrome, metabolic acidosis

Introduzione

La Sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) [1] [2] è una encefalopatia epilettica dell'infanzia. La LGS dal punto di vista elettroclinico, viene definita per la prima volta nel 1966 [3] dopo gli studi di Dravet, Gastaut e Sorel. Gastaut e collaboratori, suggerirono inizialmente il termine di "Sindrome di Lennox", per descrivere un quadro di encefalopatia epilettica ad esordio infantile, caratterizzata dal punto di vista elettroencefalografico da complessi di punte onde lente diffusi e, relativamente alla clinica, da crisi polimorfe (incluse crisi toniche), come riportato per la prima volta da Lennox e Davis [4]. Il termine di "Sindrome di Lennox-Gastaut" fu introdotto solo successivamente [5] ed ebbe un vasto riconoscimento in ambito scientifico anche se i criteri per la definizione di tale forma sono stati modificati e rivisti nel tempo. La trasmissione è sporadica, Autosomica dominante, multigenica/multifattoriale. Presenta un'incidenza stimata di: 1/1.000.000/anno, prevalenza: 15/100.000. La LGS rappresenta il 5-10% dei pazienti epilettici e l'1-2% delle epilessie infantili.

Definita anche epilessia generalizzata cripto genica o sintomatica, è caratterizzata da:

- crisi epilettiche multiple (assenze atipiche: 20-65%, convulsioni assiali toniche: 17-92% e cadute atoniche o miocloniche improvvise: 26-56%) [6];
- onde lente diffuse intercriptiche all'elettroencefalogramma durante la veglia (< 3 Hz), picchi ritmici rapidi (10Hz) durante il sonno;
- ritardo mentale (da moderato a grave), disturbi della personalità.

Tali criteri diagnostici sono stati indicati dall'International League Against Epilepsy (ILAE) anche allo scopo di evitare di confondere la LGS con altre forme simili, quali ad esempio, le cosiddette "pseudo-Lennox". La malattia esordisce tra i 2 ed 7 anni. I sintomi nelle forme cripto geniche (20-30%) si manifestano in assenza di precedenti storie di patologie cerebrali e familiarità, mentre i casi sintomatici si associano a danno cerebrale preesistente. I casi sintomatici si associano ad asfissia perinatale, sclerosi tuberosa, postumi di meningoencefalite, displasia corticale, trauma cranico, tumori e malattie metaboliche. Il Trattamento è difficile, in quanto la LGS è refrattaria alla terapia convenzionale [7] [8]. Altre opzioni terapeutiche proposte sono state la dieta cheto genetica [9], la callosotomia chirurgica [10] (full text) e la stimolazione vagale (VNS) [11]. Comunque alcuni nuovi farmaci si sono dimostrati efficienti nel controllo della malattia (Felbamato, Lamotrigine, Topiramato, Levetiracetam) [12]. Il tasso di mortalità è circa il 5% e raramente è dovuto solo all'epilessia. Il decesso è di solito causato da un ictus o da episodi di male epilettico. Il Topiramato (TPM) in particolare, è un farmaco utilizzato per il trattamento dell'epilessia, dell'emigrania, nella sindrome bipolare [13], nel trattamento del disordine da stress post-traumatico [14], nell'obesità grave [15], nel trattamento della dipendenza da alcol [16]. Il suo uso è stato inoltre sperimentato nei pazienti con bulimia nervosa [17], nei disordini ossessivi compulsivi [18], nell'ipertensione intracranica idiopatica [19], nel dolore neuropatico [20], nella dipendenza da nicotina [21] (full text) ed in quella da cocaina [22]. È definito chimicamente come 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilidene)-beta-D-fruttopiranosio Sulfamato (C12H21NO8S). Pre-

senta multipli meccanismi di azione, fra cui quello di antagonista recettoriale di KA: kainato/AMPA (alfa-Amino-3-Idrossi-5-Metil-4-isoxazolone propionato) che rappresentano i principali recettori ionotropici del glutammato, agonista recettoriale dell'acido gamma amino butirrico ed agonista recettoriale dell'anidrasi carbonica [23] [24]. Può quindi svilupparsi un'acidosi metabolica ipercloremica a normale anion Gap [25] (full text), causata alterando il normale riassorbimento di bicarbonati filtrati dal tubulo prossimale, sia l'escrezione degli ioni idrogeno da parte del tubulo distale. Questa combinazione di effetti può essere definita come acidosi tubulare renale mista o di tipo 3 (RTA) [26]. La RTA indotta da TPM può presentarsi in forma sia acuta che cronica, ingenerando nefrolitiasi, osteoporosi, e nei bambini, ritardo nella crescita. Per questi motivi, non sarebbe opportuno l'uso di TPM nei pazienti con storia di nefrolitiasi o RTA nota.

Casistica e metodi

Descriviamo il caso di una paziente di 45 anni con LGS, in trattamento con TPM, inviata alla nostra osservazione per grave ipotassiemia. In anamnesi era descritta una storia molto comune in pazienti con LGS: all'età di 2 anni in corso di iperpiressia primo riscontro una crisi tonica secondariamente generalizzata, con un secondo episodio il giorno successivo. Dopo un intervallo privo di crisi della durata di tre mesi la paziente presentava un episodio analogo al primo, pertanto veniva ricoverata in un Reparto Pediatrico per gli accertamenti del caso, nel corso del quale veniva fatta diagnosi di LGS. Dimessa con indicazione a trattamento con clonazepam a dose compensata. Successivamente ha presentato crisi atoniche (3-4/die) per circa due anni durante trattamento con Clonazepam 0.5 mg x 6/die. In tale periodo riscontro di ritardo mentale ingravescente (in un controllo effettuato all'età di 7 aa: grave ritardo nell'evoluzione psichica globale, con un'evoluzione psico-motoria situata intorno ai 3 anni, difficoltà importante nell'elaborazione del linguaggio, vocabolario molto ridotto, con scarse capacità di comunicazione anche gestuale, con incapacità di legare tra loro elementi verbali di una stessa situazione). Negli anni successivi la storia era quella di un'alternarsi di esacerbazioni del quadro a periodi di relativa stasi (ad 8 anni 1-2 crisi die, a 9 anni potevano passare cinque mesi senza crisi, per poi riprendere le crisi pressoché quotidiane) con episodiche allucinazioni visive. Nel 2006 l'efficacia del Clonazepam andava scemando con aumento delle crisi comiziali, pertanto avviava trattamento con TPM, il primo riscontro di ipotassiemia era successivo di circa due anni all'avvio del TPM. Al primo accesso presso il nostro ambulatorio la funzione renale era di norma: Creatininemia 0.49 mg/dl, Urea 26 mg/dl, Clearance creatinina 96 ml/min, potassiemia ai limiti inferiori: 3.5 mEq/l. Tale livello di potassiemia era però raggiunto con una supplementazione orale di 8-10 co/die di potassio cloruro (in assenza di terapia aveva raggiunto il valore limite di 1.5 mEq/l, rimanendo fra l'altro sempre asintomatica). Lo scopo della nostra azione era quella di indagare la causa dell'ipotassiemia e porre in atto un'adeguata correzione.

Risultati

Studiato il caso si escludeva la presenza di diuresi osmotica, l'uso incongruo di diuretici (anche perché i farmaci erano sottoposti ad un strettissimo controllo da parte dei genitori della paziente, molto attenti e scrupolosi). Si escludevano le sindromi di Bartter e Gitelman (calciuria, calcemia, magnesemia di norma, non ipoacusia) e comportamenti da pseudo-Bartter [27] [28] (full text). Si riscontrava la presenza di iperaldosteronismo, con un livello sierico di aldosterone all'ultimo controllo di 470 pg/ml. L'iperaldosteronismo potrebbe essere ascrivibile al TPM, agente sull'anidrasi carbonica con un meccanismo analogo a quello dell'acetazolamide, che come è noto può comportare iperaldosteronismo, condizione

a sua volta generante ipopotassiemia. Pertanto si definiva il caso come un ipopotassiemia iatrogena legata all'uso del TPM, amplificata da concomitante iperaldosteronismo anch'esso verosimilmente secondario ad assunzione di TPM. In accordo con i colleghi neurologi si tentava di scalare il farmaco (il dosaggio iniziale era di 100 mg x3/die, si riduceva di 100 mg ogni 10 giorni) con l'obiettivo di sospenderlo e sostituirlo con altro farmaco antiepilettico, ma il tentativo falliva per un netto incremento delle crisi comiziali. Vista inoltre la ridotta efficacia di altri farmaci, non si aveva altra scelta che mantenere il TPM al dosaggio iniziale, senza ulteriori tentativi di scalaggio. Si proseguiva quindi nella supplementazione di potassio per os, che garantiva comunque un accettabile correzione.

Conclusioni

In conclusione, trattasi di un caso di ipopotassiemia ed iperaldosteronismo iatrogeno, insolito nella nostra attività ambulatoriale, vista anche la rarità della LGS. Attualmente la paziente prosegue un regolare follow up nefrologico finalizzato al controllo dell'assetto elettrolitico.

Bibliografia

- [1] Archer JS, Warren AE, Stagnitti MR et al. Lennox-Gastaut syndrome and phenotype: secondary network epilepsies. *Epilepsia* 2014 Aug;55(8):1245-54
- [2] Hirose S Mutant GABA(A) receptor subunits in genetic (idiopathic) epilepsy. *Progress in brain research* 2014;213:55-85
- [3] Gastaut H, Roger J, Soulayrol R et al. [Epileptic encephalopathy of children with diffuse slow spikes and waves (alias "petit mal variant") or Lennox syndrome]. *Annales de pediatrie* 1966 Aug-Sep;13(8):489-99
- [4] LENNOX WG Childhood epilepsy. *New York state journal of medicine* 1950 Oct 1;50(19):2263-6
- [5] Niedermeyer E The Lennox-Gastaut syndrome: a severe type of childhood epilepsy. *Deutsche Zeitschrift fur Nervenheilkunde* 1969;195(4):263-82
- [6] Pillay N, Archer JS, Badawy RA et al. Networks underlying paroxysmal fast activity and slow spike and wave in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2013 Aug 13;81(7):665-73
- [7] Hancock EC, Cross JH Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013 Feb 28;2:CD003277
- [8] Vigeveno F, Arzimanoglou A, Plouin P et al. Therapeutic approach to epileptic encephalopathies. *Epilepsia* 2013 Nov;54 Suppl 8:45-50
- [9] Kossoff EH International consensus statement on clinical implementation of the ketogenic diet: agreement, flexibility, and controversy. *Epilepsia* 2008 Nov;49 Suppl 8:11-3
- [10] Clarke DF, Wheless JW, Chacon MM et al. Corpus callosotomy: a palliative therapeutic technique may help identify resectable epileptogenic foci. *Seizure* 2007 Sep;16(6):545-53 (full text)
- [11] Navas M, Navarrete EG, Pascual JM et al. Treatment of refractory epilepsy in adult patients with right-sided vagus nerve stimulation. *Epilepsy research* 2010 Jun;90(1-2):1-7
- [12] Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology* 1999 Jun 10;52(9):1882-7
- [13] Vasudev K, Macritchie K, Geddes J et al. Topiramate for acute affective episodes in bipolar disorder. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006 Jan 25;(1):CD003384
- [14] Berlin HA Antiepileptic drugs for the treatment of post-traumatic stress disorder. *Current psychiatry reports* 2007 Aug;9(4):291-300
- [15] Supuran CT, Di Fiore A, De Simone G et al. Carbonic anhydrase inhibitors as emerging drugs for the treatment of obesity. *Expert opinion on emerging drugs* 2008 Jun;13(2):383-92
- [16] Baltieri DA, Daró FR, Ribeiro PL et al. Comparing topiramate with naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Addiction (Abingdon, England)* 2008 Dec;103(12):2035-44
- [17] McElroy SL, Guerdjikova AI, Martens B et al. Role of antiepileptic drugs in the management of eating disorders. *CNS drugs* 2009;23(2):139-56
- [18] Hollander E, Dell'Osso B Topiramate plus paroxetine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *International clinical psychopharmacology* 2006 May;21(3):189-91
- [19] Celebisoy N, Gökçay F, Sirin H et al. Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study. *Acta neurologica Scandinavica* 2007 Nov;116(5):322-7
- [20] Bendaly EA, Jordan CA, Staehler SS et al. Topiramate in the treatment of neuropathic pain in patients with cancer. *Supportive cancer therapy* 2007 Sep 1;4(4):241-6
- [21] García Campayo J, Sobradie N, Alda M et al. Effectiveness of topiramate for tobacco dependence in patients with depression; a

randomised, controlled trial. BMC family practice 2008 May 7;9:28 (full text)

[22] Johnson BA, Ait-Daoud N, Wang XQ et al. Topiramate for the treatment of cocaine addiction: a randomized clinical trial. JAMA psychiatry 2013 Dec;70(12):1338-46

[23] Takeoka M, Holmes GL, Thiele E et al. Topiramate and metabolic acidosis in pediatric epilepsy. Epilepsia 2001 Mar;42(3):387-92

[24] Rho JM, Sankar R The pharmacologic basis of antiepileptic drug action. Epilepsia 1999 Nov;40(11):1471-83

[25] Sacré A, Jouret F, Manicourt D et al. Topiramate induces type 3 renal tubular acidosis by inhibiting renal carbonic anhydrase. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the

European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2006 Oct;21(10):2995-6 (full text)

[26] Mirza N, Marson AG, Pirmohamed M et al. Effect of topiramate on acid-base balance: extent, mechanism and effects. British journal of clinical pharmacology 2009 Nov;68(5):655-61

[27] Numabe A, Ogata A, Abe M et al. [A case of pseudo-Bartter's syndrome induced by long-term ingestion of furosemide delivered orally through health tea]. Nihon Jinzo Gakkai shi 2003 Jul;45(5):457-63

[28] Colussi G, Bettinelli A, Tedeschi S et al. A thiazide test for the diagnosis of renal tubular hypokalemic disorders. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2007 May;2(3):454-60 (full text)