

Holmes Tremoru Tedavisinde Levetirasetam

Levetiracetam in the Treatment of Holmes Tremor: Case Report

Aytül MUTLU,^a
Feriha ÖZER,^b
Tuba AYDEMİR ÖZCAN,^b
Mithat BEDİR,^c
Emel OĞUZ AKARSU^d

^aNöroloji Kliniği,
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İstanbul

^bNöroloji AD,
Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ordu

^cNöroloji Kliniği,
Mardin Devlet Hastanesi, Mardin

^dNöroloji Kliniği,
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 20.01.2013

Kabul Tarihi/Accepted: 10.07.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:

Emel OĞUZ AKARSU
Gaziantep Ersin Aslan Devlet Hastanesi,
Nöroloji Kliniği, Gaziantep,
TÜRKİYE/TURKEY
emeloguz@yahoo.com

ÖZET Holmes tremoru, istirahat, postürün sürdürülmesi ve aksiyon sırasında görülen proksimal hakimiyetli unilateral bir tremordur. İstirahat sırasında amplitüdü düşük olabilir fakat postür sırasında kontrol edilemez hale gelir ve hareket sırasında en yüksek dereceye ulaşır. İlk kez Gordon Holmes tarafından tanımlanan ortabeyin lezyonlarından farklı olarak pons, talamus ve subthalamus lezyonları da bu tremora neden olabilir. Frekansı 2-5 Hz'dir. Bu düzensiz frekanslı tremoru tanımlamak için midbrain tremor, rubral tremor, pedünküler tremor, talamik tremor, Benedikt's sendromu ve miyoritmi terimleri kullanılmıştır. Etiyolojide en sık olarak serebrovasküler hastalıklar, kafa travması ve multipl skleroz rol oynar. Semptomlar etiyolojik tanıdan aylar, yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Medikal tedaviye oldukça dirençlidir. Tedavide levodopa, dopamin agonistleri, klonazepam, propranolol, amantadin, valproat kullanılır. Medikal tedaviye dirençli olgularda talamik cerrahi uygulanabilir. Son yıllarda levetirasetam ile dramatik yanıt alınan olgular bildirilmektedir. Bu yazıda, iki Holmes tremoru olgusu ve levetirasetama alınan yanıt sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Titreme; etirasetam

ABSTRACT Holmes tremor is a proximally predominant unilateral tremor seen during rest, maintenance of posture and action. The amplitude may be low at rest but it becomes uncontrollable with posture and reaches its highest degree during movement. Pons, thalamus and subthalamus lesions, different than those from mid-brain which is first defined by Gordon Holmes, may cause this tremor. Its frequency is 2-5 Hz. Midbrain tremor, rubral tremor, peduncular tremor, thalamic tremor, Benedict's syndrome and myorhythmia terms have been used to define this tremor with irregular frequency. Cerebrovascular diseases, head trauma and multiple sclerosis play a major role in the etiology. Symptoms may begin months to years after the etiological diagnosis. It is considerably resistant to medical therapy. Levodopa, dopamin agonists, clonazepam, propranolol, amantadine and valproate are used for treatment. Thalamic surgery can be considered in patients refractory to medical treatment. Cases with dramatic response to levetiracetam have been reported in recent years. Two cases of Holmes tremor and their response to levetiracetam are presented in this article.

Key Words: Tremor; etiracetam

Türkiye Klinikleri J Case Rep 2014;22(2):81-3

Holmes tremoru, istirahat, postural ve aksiyon tremorunun kombinasyonundan oluşan, uykuda kaybolan, düzensiz ve yavaş frekanslı (3-5 Hz) proksimal kasları diğer tremorlara göre daha fazla etkileyen bir tremordur.¹⁻³

Etiyolojide çeşitli nedenler bildirilmiş olmakla birlikte en sık olarak serebrovasküler hastalıklar, kafa travması ve multipl skleroz rol oynar. Tre-

morun ortaya çıkması olaydan sonra iki haftadan iki yıla kadar uzayabilir.⁴ Medikal tedaviye oldukça dirençli tremor tiplerinden olup levodopa, dopamin agonistleri, klonazepam, propranolol, amantadin, valproat ile farklı düzeylerde düzelme bildirilmiştir.^{1,4} Levetirasetam ile dramatik yanıt alınan olgular bildirilmiştir.

Medikal tedaviye yanıt vermeyen olgularda talamik cerrahi uygulanır.

Bu yazıda, iki Holmes tremor olgusu ve levetirasetam tedavisine alınan yanıt sunulmuştur.

OLGU SUNUMLARI

OLGU 1

Altmış üç yaşında erkek hastada, 18 yıl önce geçirdiği sağ talamik hematomdan bir süre sonra (ne kadar süre olduğunu hatırlamıyor) sol kolunda istemsiz hareketler geliştiği öğrenildi. İstemsiz hareketlerin uykuda kaybolduğu öğrenildi. Nörolojik muayenede; sol üst ekstremitede, özellikle proksimalde geniş amplitüdü postural ve intensiyonel tremor, parmak burun testinde inkoordinasyon ve dismetri saptandı. Tremorun, stresle arttığı gözlemlendi. Hastanın rutin biyokimyasal testleri normaldi. Holmes tremoru tanısı konan hastanın çeşitli tedaviler kullandığı (klonazepam, propranolol) ancak fazla yarar görmediği öğrenildi. Hastaya levetirasetam 250 mg/gün başlanıp tedrici olarak 3000 mg/gün dozuna çıkıldı. Bu tedaviyle postural tremorun kaybolmadığı ancak belirgin derecede baskılandığı gözlemlendi.

OLGU 2

Kırk yaşında erkek hasta, 14 yıl önce beynin sol supratentorial olduğunu düşündüğümüz apse saptandıktan iki ay sonra sağ kol ve bacakta istemsiz hareketler olduğunu ve çeşitli tedaviler kullanıldığını ifade etti. Nörolojik muayenede; sağ kolda, özellikle proksimalde geniş amplitüdü postural tremor saptandı. Sağ alt ekstremitesinde distalde ara sıra istirahat tremoru gözlemlendi. Hastanın rutin biyokimyasal testleri normaldi. Hastanın 14 yıl önce çekilen görüntülemesi elde edilemedi. Klinik olarak Holmes tremoru tanısı konan hastanın çeşitli tedaviler kullandığı (klonazepam, propranolol)

ancak fazla yarar görmediği öğrenildi. Holmes tremor tanısı ile levetirasetam başlanıp 1000 mg/gün dozuna çıkıldı, iyi tolere edemediğinden doz artırılmadı, postural tremorda hafif azalma gözlemlendi.

TARTIŞMA

Holmes tremoru günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayarak özürüllüğe neden olabilmektedir. Genellikle etiyolojik olaydan aylar, yıllar sonra ortaya çıkmaktadır, bu gecikmenin sebebi tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte sorumlu yollardaki kompensatuar veya sekonder değişikliklere bağlı olabilir. Holmes tremorunun serebellotalamik ve nigrostriatal sistemin dejenerasyonu veya pallidotalamik yolların kesintisine bağlı ortaya çıktığı düşünülmektedir.⁵ Medikal tedavilerin genellikle başarısız olmasına rağmen stereotaksik talamotomi ve ventral intermediyolateral (VİM) çekirdeğe derin beyin stimulusu (DBS)'nin tremoru önemli ölçüde düzelttiği bilinmektedir. Ancak tremorun ara sıra spontan remisyon göstermesi ve cerrahi sonrası nörolojik semptomların bozulabilmesi nedeniyle erken nöroşirurjik yaklaşımların tercih edilmemesi önerilmektedir.^{6,7}

Son yıllarda, levetirasetamın esansiyel ve serebellar tremor, myoklonus, levodopaya bağlı ortaya çıkan diskinezi, koreatetoz gibi birçok hareket bozukluğunda etkili olduğu bildirilmiştir.⁸⁻¹⁷

Striano ve ark. sol serebellar hemorajik infarkt takiben birinci ayda ortaya çıkan Holmes tremoru olan hastalarında klonazepam ve propranolol ile yanıt alamamışlar, levetirasetam 3000 mg/gün başlanmasından 24 saat sonra tremorun tamamen kaybolduğunu gözlemişler. Hasta taburcu olduktan iki hafta sonra tremorun tekrar ortaya çıkması nedeniyle başvurmuş. Öyküsünden hastanın ilacını kestirdiği ve kestikten iki gün sonra hareketlerin tekrar ortaya çıktığı öğrenilmiş. Levetirasetam 2000 mg/gün dozunda yeniden başlanmış, hastanın yeniden kolunu fonksiyonel olarak kullandığı gözlenmiş.⁹

Ferlazzo ve ark., nöroleptik ilaç kullanımı da olan bir olguda kafa travmasından iki hafta sonra ortaya çıkan sağ n. ruberi etkileyen lezyona bağlı Holmes tremorunda levetirasetam tedavisinin ba-

şarılı olduğunu bildirmişlerdir. Olgularında nöroleptikle ilişkili eşlik eden başka ekstrapiramidal sistem bulgusu saptanmamıştır. Nöroleptiklerin tedaviden çıkarılmasının tremorun azalmasına katkı sağlamadığını görmüşlerdir. Levetirasetam başlanarak dozu tedrici artırılıp 4000 mg/gün cı-kılmış, istirahat ve postural tremorun tamamen kaybolduğu, aksiyon tremorunun devam ettiği ancak amplitüd ve frekansın belirgin azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca yan etki ile karşılaşmamıştır. Ferlazzo ve ark., güvenli ve tolere edilebilir olmasını göz önüne alarak levetirasetamın tedavide ilk seçenek olabileceğini öne sürmüşlerdir.⁸

Holmes tremorunda levetirasetam tecrübesini bildiren ülkemizde yapılmış bir makalede ise pons sağ yarısından sağ serebral pedinküle uzanan kanaması olan bir olguda, levodopa tedavisinden fayda

görülmemesi üzerine 1000 mg/gün dozunda levetirasetam kullanılmış ancak bu tedaviye de yanıt alınmamıştır. Distonisi de olan hastaya sağ talamus VİM ve globus pallidus internaya DBS yapılmış ve ikinci ayda belirgin düzelme gözlenmiştir.¹⁸ Ancak bu olguda tremora distoni de eşlik etmektedir ve kullanılan levetirasetam dozu literatürde bildirilen dozlardan daha düşüktür.

Bizim bir olgumuzda yüksek dozda levetirasetam tedavisine belirgin yanıt alınmış, diğer olguda ise postural tremorda hafif azalma gözlenmiştir, ancak bu hastanın daha yüksek dozu tolere edememesi nedeniyle doz artışı yapılamamıştır.

Levetirasetam tedavisi, Holmes tremorlu olgularda dizabiliteyi azaltabilir. Yan etkisinin ve ilaç etkileşiminin az olması ve güvenli olması nedeniyle alternatif tedavi olabilir.

KAYNAKLAR

1. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998;13(Suppl 3):2-23.
2. Özer F, Aydemir Özcan T. [Other tremors and treatment approaches]. Elibil B, editör. *Hareket Bozuklukları*. 1. Baskı. Ankara: Rotatip; 2011.p.273-82.
3. Deuschl G, Krack P, Lauk M, Timmer J. Clinical neurophysiology of tremor. *J Clin Neurophysiol* 1996;13(2):110-21.
4. Deuschl G, Bergman H. Pathophysiology of nonparkinsonian tremors. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 3):S41-8.
5. Paviour DC, Jäger HR, Wilkinson L, Jahanshahi M, Lees AJ. Holmes tremor: Application of modern neuroimaging techniques. *Mov Disord* 2006;21(12):2260-2.
6. Elble RJ. Tremor: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Neurol Clin* 2009;27(3):679-95, v-vi.
7. Wasielewski PG, Burns JM, Koller WC. Pharmacologic treatment of tremor. *Mov Disord* 1998;13(Suppl 3):90-100.
8. Ferlazzo E, Morgante F, Rizzo V, Sciarrone G, Meduri M, Magaudo A, et al. Successful treatment of Holmes tremor by levitracetam. *Mov Disord* 2008;23(14):2101-3.
9. Striano P, Elefante A, Coppola A, Tortora F, Zara F, Minetti C, et al. Dramatic response to levitracetam in post-ischaemic Holmes' tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(4):438-9.
10. Striano P, Manganelli F, Boccella P, Perretti A, Striano S. Levitracetam in patients with cortical myoclonus: a clinical and electrophysiological study. *Mov Disord* 2005;20(12):1610-4.
11. Meco G, Fabrizio E, Epifanio A, Morgante F, Valente M, Vanacore N, et al. Levitracetam in tardive dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* 2006;29(5):265-8.
12. Chatterjee A, Louis ED, Frucht S. Levitracetam in the treatment of paroxysmal kinesio-genic choreoathetosis. *Mov Disord* 2002;17(3):614-5.
13. Striano P, Coppola A, Vacca G, Zara F, Brescia Morra V, Orefice G, et al. Levitracetam for cerebellar tremor in multiple sclerosis: an open-label pilot tolerability and efficacy study. *J Neurol* 2006;253(6):762-6.
14. Smith-Hicks CL, Bridges DD, Paynter NP, Singer HS. A double blind randomized placebo control trial of levitracetam in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2007;22(12):1764-70.
15. Hering S, Wenning GK, Seppi K, Poewe W, Mueller J. An open trial of levitracetam for segmental and generalized dystonia. *Mov Disord* 2007;22(11):1649-51.
16. Meco G, Fabrizio E, Epifanio A, Di Raimondo G, Vanacore N, Morgante L. Levitracetam in L-dopa-induced dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* 2005;28(2):102-3.
17. Acar G. [Pharmacotherapy of epilepsy and current developments]. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2010;3(1):43-50.
18. Gündüz A, Abuzayed B, Oğuz S, Aydın S, Muhammed RP, Yağız O, et al. [Holmes tremor: A case report]. *Parkinson Hast Hareket Boz Der* 2011;14(1):21-5.