

Nörokutanöz Sendromlar ve Epilepsi

Neurocutaneous Syndromes and Epilepsy

Abidin ERDAL,¹ Aylin Bican DEMİR,² İpek MİDİ,³ Yasemin BİÇER GÖMCELİ,¹
Gülnihal KUTLU,⁴ S. Naz YENİ,⁵ İbrahim BORA²



Dr. Abidin ERDAL

¹Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Antalya

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa

³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁴Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Muğla

⁵İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Amaç: Nörokutanöz sendromlar; hem sinir sistemini hem de deriyi tutan bir grup genetik hastalıktır. Bu hasta grubunda değişen sıklıkta epileptik nöbetler görülmektedir. Bu çalışmayla beş farklı merkezden toplanan 29 hastanın incelenmesi ve bu hastalık grubuna dikkat edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Beş farklı merkezde izlenen nörokutanöz sendromlu 29 epilepsi hastası geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 15 kadın hasta (%51.7) ve 14 erkek hasta (%48.3) olmak üzere toplam 29 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 31.72±2.16 yıldır. Hastaların 10'u (%34.5) tuberöz skleroz, dokuzu (%31) Sturge-Weber sendromu, üçü (%10.3) nörofibromatozis tip-1, biri (%10.3) nörofibromatozis tip-2, biri (%3.4) nörokutanöz melanozis, biri (%3.4) olası ito melanozisi, biri (%3.4) olası Sturge-Weber sendromu, ve biri (%3.4) de tanımlanamayan nörokutanöz sendromlu hastalardı. Hastalardan sadece biri antiepileptik ilaç tedavisi almazken, dokuz hasta (%31) monoterapi, 19 hasta (%65.5) politerapi altındaydı. En sık kullanılan antiepileptik ilaç kabamazepin idi.

Sonuç: Nörokutanöz sendromlu epilepsi hastalarının erişkin dönemde de görülebileceğine dikkat çekmek ve sendrom tiplerine bağlı olarak değişen sıklıklarda epileptik nöbetlerin görülebileceğini vurgulamak istedik.

Anahtar sözcükler: Epilepsi; nöbet; nörokutanöz hastalıklar.

Summary

Objectives: Neurocutaneous syndromes are genetic diseases that affect the nervous system and the skin. Epileptic seizures are seen with variable frequency. In the present study, data of 29 patients from 5 centers were analyzed in an effort to draw attention to the disease group.

Methods: Data of 29 patients diagnosed with neurocutaneous syndrome were retrospectively evaluated.

Results: Study population was composed of 15 women (51.7%) and 14 men (48.3%), with a mean age of 31 (72±2.16). Ten patients (34.5%) were diagnosed with tuberous sclerosis, 9 (31%) with Sturge-Weber syndrome, 3 (10.3%) with neurofibromatosis type 1, 3 (10.3%) with neurofibromatosis type 2, 1 (3.4%) with neurocutaneous melanosis, 1 (3.4%) with hypomelanosis of Ito, 1 (3.4%) with probable Sturge-Weber syndrome, and 1 patient was diagnosed with unclassified neurocutaneous syndrome. One patient did not receive antiepileptic treatment, 9 (31%) received monotherapy, and 19 (65.5%) received polytherapy. Carbamazepine was the most commonly used medication.

Conclusion: Attention is drawn to the prevalence of neurocutaneous syndrome in epileptic adults, with seizure frequency depending on syndrome type.

Keywords: Epilepsy; seizure; neurocutaneous syndromes.

Geliş (Submitted): 21.10.2015

Kabul (Accepted): 20.12.2015

İletişim (Correspondence): Dr. Abidin ERDAL

e-posta (e-mail): abidinerdal@gmail.com



Giriş

Nörokutanöz sendromlar (fakomatozlar, nöroektodermozlar); hem sinir sistemini hem de deriyi tutan bir grup genetik hastalıktır. Bu hastalıkların kalıtsal geçiş, ektodermal kökenli organları etkilemesi, çocukluk çağı ve ergenlik döneminde lezyonların yavaş büyümesi, hamartom gelişimi ve malign dönüşüm gibi ortak yönleri bulunmakta olup, bu grubun önemli bir kısmını tuberöz skleroz (TS), nörofibromatozis (NF), Sturge-Weber sendromu (SWS) oluşturmaktadır.^[1]

Nöroektodermozlarda karakteristik cilt bulgularının ("cafe-au-lait" lekeleri, aksiller veya inguinal çillenme, nörofibromlar, fasiyal şarap lekesi, adenoma sebaceum, hipomelanotik deri makülleri, "shagreen" yamaları gibi) yanında sinir sistemi tutulumuna bağlı klinik bulgular da izlenmektedir. Epilepsi ise bu hasta grubunda değişen sıklıklarda görülmektedir.^[2-5]

Biz bu çalışmamızda geriye dönük olarak, beş farklı merkezde izlenen nörokutanöz sendromlu epilepsi hastalarını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Muğla SK Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Klinikleri'nin Epilepsi Poliklinikleri'nde takip edilen olası ve kesin nörokutanöz sendrom tanımlı 28 epilepsi hastası geriye dönük olarak incelendi. Veriler hasta dosyalarının, elektroensefalografi (EEG) ve radyolojik inceleme raporlarının incelenmesi ile elde edildi. Hastalar cinsiyet, yaş, eğitim düzeyleri, medeni halleri, çalışma durumları, mental retardasyon ve nörolojik defisit varlığı, nörokutanöz sendrom tipleri, nöbet tipleri, epilepsi süreleri, kullandıkları antiepileptik ilaçlar (AEİ), prognozları, EEG özellikleri, beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularına göre gruplandırıldı. Tanımlayıcı istatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya 15 kadın hasta (%51.7) ve 14 erkek hasta (%48.3) olmak üzere toplam 29 hasta alındı. Hastaların yaşları 18–57 yaş (31.72±2.16 yıl) arasında değişmekteydi. Hastaların eğitim düzeylerine bakıldığında; dört hasta (%13.8) okur-yazar değildi, iki hasta (%6.9) okur-yazar, 12 hasta (%41.4) ilkökul mezunu, üç hasta (%10.3) lise mezunu, dört hasta (%13.8)

üniversite mezunu idi. Dört hastanın (%13.8) eğitim bilgilerine ulaşılamadı. Toplam 12 hastada (%41.4) çeşitli seviyelerde mental retardasyon ve beş hastanın da (%17.2) nörolojik muayenesinde defisit mevcuttu. Hastaların sadece altısı (%20.7) evli idi (iki hastanın medeni durum bilgisine ulaşılamadı). Çalışan hasta sayısı dokuz (%31), çalışmayan hasta sayısı 15 (%51.7), iki hasta (%6.9) da okumaktaydı. Üç hastanın iş durumu bilgilerine ulaşılamadı.

Çalışmaya katılan hastaların 10'u (%34,5) TS, üçü (%10.3) NF tip-1, üçü (%10.3) NF tip-2, dokuzu (%31) SWS, biri tanesi (%3.4) nörokutanöz melanozis, biri (%3.4) olası ito melanozisi, biri (%3.4) olası SWS ve biri (%3.4) de tanımlanamayan nörokutanöz sendromlu hastalardı.

Hastaların epilepsi süresi 1–37 yıl (18.37±2.12 yıl) arasında değişmekteydi. Nöbet tiplerine bakılacak olursa; dört hastada (%13.8) kompleks parsiyel nöbet (KPN), 14 hastada (%48.3) jeneralize tonik-klonik nöbet (JTKN), altı hastada (%20.7) hem KPN hem JTKN, üç hastada (%10.3) fokal motor nöbet ve JTKN, bir hastada (%3.4) miyoklonus ve bir hastada (%3.4) da fokal motor nöbet görüldü. Hastalardan sadece biri AEİ tedavisi almazken, dokuz hasta (%31) monoterapi (beşi karbamazepin, biri levetirasetam, üçü valproik asit), 19 hasta (%65.5) politerapi altındaydı. Sadece bir hasta beşli AEİ alırken, 15 hasta ikili AEİ, üç hasta da üçlü AEİ kullanmaktaydı. En sık kullanılan AEİ karbamazepin idi. On sekiz hastada (%62.1) nöbetler AEİ tedavisi altında devam etmekteydi. Hastaların EEG ve beyin MRG bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tartışma

Tuberöz skleroz hastalarının %90'ı yaşamlarının bir döneminde epilepsi hastası olmaktadır ve %70 hastada bu, ilk bir yıl içinde gerçekleşmektedir.^[2] Bu hastalarda her tür epileptik nöbet görülebilmekte olup, bu nöbetlerin AEİ'lere dirençli olduğu bilinmektedir.^[6-9] Bizim çalışmamızda da 10 (%34.5) TS'li hasta mevcuttu. Bu hastalarda nöbet tipleri; KPN (%30), JTKN (%60), KPN ve JTKN (%10) şeklindeydi. Tuberöz skleroz hastalarının biri AEİ tedavisi kesilerek izlenirken, bir hasta monoterapi, sekiz hasta da politerapi altındaydı. Antiepileptik ilaç tedavisi kesilerek izlenen hasta dışında, dokuz hastada (%90) AEİ tedavisine rağmen nöbetler devam etmekteydi.

Tuberöz skleroz hastalarının beyinlerinde üç tip nodüler lezyon mevcuttur: kortikal tüberler, subkortikal heterotopik

Tablo 1. Nörokutanöz sendrom tanılı epileptik hastalarda beyin MRG ve elektroensefalografi bulguları

No	Nörokutanöz sendrom	Elektroensefalografi	Beyin manyetik rezonans görüntüleme
1	Tuberoz skleroz	Multifokal epileptiform dalgalar	Her iki lateral ventrikülde subependimal nodüller
2	Nörokutanöz melanozis	Yaygın yavaşlama ve fokal epileptiform dalgalar	Sol ventrikül lateralinde tüber
3	Sturge-Weber sendromu	Yaygın yavaşlama	Sağ frontopariyetoookspital alanda subdural efüzyon
4	Tuberoz skleroz	Fokal epileptiform dalgalar	-
5	Sturge-Weber sendromu	Fokal epileptiform dalgalar	Venöz anjiomlar ve kalsifikasyon
6	Sturge-Weber sendromu	Yaygın yavaşlama ve fokal epileptiform dalgalar	Sol lateral ventrikülde asimetrik genişleme, solda venöz anjiomlar ve kalsifikasyonlar
7	Tuberoz skleroz	Normal	Normal
8	Nörofibromatozis tip 1	Normal	Yaygın nörofibromlar
9	Tuberoz skleroz	Fokal epileptiform dalgalar	Her iki lateral ventrikülde subependimal nodüller
10	Sturge-Weber sendromu	Fokal epileptiform dalgalar	Sol oksipital vasküler kalsifikasyonlar
11	Sturge-Weber sendromu	Jeneralize epileptiform dalgalar	Sağ oksipitopariyetal vasküler kalsifikasyonlar, sağ oksipital venöz anjiomlar
12	Sturge-Weber sendromu	Fokal yavaşlama	Sol anterior frontalde atrofi ve gliozis, sol frontopariyetoookspital vasküler kalsifikasyonlar ve sağ oksipital venöz anjiomlar
13	Tuberoz skleroz	-	Foramen monroda opere astrositom, yaygın tüberler
14	Nörofibromatozis tip 2	Fokal yavaşlama	Frontal menenjioma, iki tarflı vestibüler schwannoma (opere ve gamma knife uygulanmış)
15	Nörofibromatozis tip 1	-	-
16	Tuberoz skleroz	Multifokal epileptiform dalgalar	Multiple kalsifiye kortikal tüberler
17	Olası İto melanozisi	Yaygın yavaşlama	Normal
18	Olası Sturge-Weber sendromu	Normal	Sol pariyetal leptomeningeal kontrast tutulumu, sol hemisferde volüm kaybı MR Venografi; meduller venlerde artmış kollateral drenaj ve kalsifikasyon
19	Olası Nörokutanöz Sendrom	Normal	Sağ MTS
20	Sturge-Weber sendromu	Fokal yavaşlama ve multifokal epileptiform dalgalar	Sağ hemisferde atrofi, Sol MCA sulama alanında ensefalomalazi
21	Nörofibromatozis tip 2	Yaygın yavaşlama	Sağ frontal kistik genişleme
22	Tuberoz skleroz	Yaygın yavaşlama	İki tarflı ve yaygın kortikal tüberler, her iki lateral ventrikülde subependimal nodüller
23	Nörofibromatozis tip 1	Normal	Sol hemisferde derin yerleşimli nörofibromlar
24	Tuberoz skleroz	Fokal epileptiform dalgalar	İki tarflı kortikal tüberler, sol lateral ventrikülde subependimal nodül
25	Tuberoz skleroz	Normal	Kortikal tüberler
26	Tuberoz skleroz	Fokal yavaşlama	Her iki lateral ventrikülde subependimal kalsifiye nodüller
27	Sturge-Weber sendromu	Fokal epileptiform dalgalar	Lateral ventriküllerde genişleme
28	Sturge-Weber sendromu	Fokal epileptiform dalgalar	-
29	Nörofibromatozis tip 2	Normal	Yaygın nörofibromlar

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; MTS: Mezial temporal skleroz; MCA: Orta serebral arter.

nodüller ve subependimal dev hücreli astrositom. Kortikal tüberlerin %82–100, subependimal nodüllerin %50–100 ve dev hücreli astrositomun ise %6–9 oranında görüldüğü bildirilmektedir.^[10] Tuberoz skleroz hastalarımız incelendiğinde (bir hastanın beyin MRG bulgularına ulaşamadı) beş hastamızda kortikal tüberler, beş hastamızda subependimal nodüller ve bir hastamızda da dev hücreli astrositom izlendi (Tablo 1).

Epileptik TS hastalarının %78'inde EEG'de epileptik aktivite görüldüğü bildirilmiş olup,^[10] bizim hastalarımızda bu oran %50 idi (Tablo 1). Yapılan bir çalışmada, kötü seyir göstergesi olarak EEG'de multifokal bulguların varlığı bildirilmektedir. Bu bulgu, EEG'de ciddi epileptik aktivite ile nöbet seyri- nin kötü olması arasında ilişkiyi gösteren bir başka çalışma ile de desteklenmiştir.^[10] Bizim hastalarımızdan da ikisinde multifokal epileptiform aktivite tespit edilmiş olup, bu hastalar AEİ politerapisi altında ve nöbetleri devam eden hastalardır.

Tuberoz skleroz hastalarında zekâ gelişimi çoğunlukla etkilenmekte ve zekâ geriliği %50–55 oranında bildirilmektedir.

^[10] Bizim TS hastalarımızda ise bu oran %40 idi.

Sturge-Weber sendromu hastalarında, epileptik nöbetler fasiyal şarap lekesi (porto şarabı lekesi) dışında ilk başvuru nedeni olmaktadır. Nöbet başlangıcı genellikle hayatın ilk iki yılı içinde olmakla birlikte erişkin dönemde nöbetle başvuran SWS hastaları da bildirilmiştir. Sturge-Weber sendromu hastalarında %75–100 oranında epilepsi gelişimi söz konusudur.^[11] Bizim hasta grubumuzda ise, bir tane olası SWS hastasıyla birlikte toplam 10 adet (%34.5) SWS'li epilepsi hastası mevcuttu. Sturge-Weber sendromu hastalarında nöbetler genellikle sekonder jeneralizasyon gösteren fokal motor nöbetler şeklindedir. Olguların yaklaşık yarısında parsiyel başlangıçlı epilepsi görülürken, jeneralize tonik klonik nöbetlerle başlayan vakalarda vardır. Karbamazepin ve okskarbazepin ile kötüleşen miyoklonik ve astatik nöbetler, asimetrik infantil spazmlar ve elastik nöbetler de görülebilmektedir.^[11] Bizim hastalarımızın birinde (%10) KPN, üçünde (%30) JTKN, üçünde (%30) KPN ve JTKN ve üçünde (%30) de fokal motor nöbet ve JTKN izlendi. Altı hasta politerapi ile izlenirken, dört hasta AEİ tedavisi altında nöbetsizdi. Bilişsel bozukluklar SWS hastalarında sık görülmektedir. Bir seride sınırda IQ düşüklüğünden ciddi mental retardasyona kadar etkilenme oranı %53 olarak bulunmuştur.^[11] Bizim SWS hastalarımızın ise %50'sinde (beş hastada) mental retardasyon ve dört hastada da nörolojik defisit tespit edildi.

Nörofibromatozis tip-1 hastaları, genel popülasyona göre daha yüksek oranda (%9.5) hayatlarında en az bir kez provoke olmayan epileptik nöbet geçirmekte iken %6.5' i epilepsi tanısı almaktadır. Bu hastalarda, görülen nöbetler sıklıkla fokal nöbetler olmakta ve EEG'lerinde de fokal anormallikler izlenmektedir. Hastaların monoterapiyle nöbet kontrolü (%16) zor sağlanmakta, dirençli epilepsi ve politerapi ihtiyacı doğmaktadır. NF tip-2 hastalarının ise az bir kısmında epileptik nöbetler görülmekte olup hastalığın klinik tanısında epilepsi önemli bir yer tutmamaktadır.^[4–5] Bizim çalışmamızda ise üç NF tip-1 ve üç de NF tip-2 tanılı epilepsi hastamız mevcuttu. Hastaların %16.7'sinde KPN, %50'sinde JTKN, bir hastada (%16.7) miyoklonus ve bir hastada da (%16.7) fokal motor nöbet izlendi. Dört hasta (%66.7) monoterapi ile izlenirken, iki hasta (%33.3) politerapi ile izlenmekteydi. Biri NF tip-1, biri de NF tip-2 olan iki hastanın AEİ tedavisine rağmen nöbetleri devam etmekteydi.

İto melanozisi hastalarında en sık görülen nörolojik etkilenme mental etkilenme ve epilepsidir. Serebral görüntüleme bulguları ise bu hastalarda normal veya beyaz madde lezyonları şeklinde olabilmektedir. Nöbetler KPN, JTKN ve miyoklonik nöbetler şeklinde görülebilmektedir. Nörokutanöz melanozisi; dev pigmente nevüs ile birlikte leptomeningeal melanozisi ve santral sinir sistemi melanozisini de içeren sporadik bir hastalıktır. Hastaların santral sinir sistemi tutulumu açısından takibi önemlidir.^[3,12] Bizim çalışmamızda ise, olası ito melanozisi olan bir vaka ile nörokutanöz melanozisli bir vaka bulunmaktaydı. Olası ito melanozisi olan hastada mental etkilenme yoktu ve JTKN görülen hastanın politerapi ile nöbet kontrolü sağlanmıştı. Nörokutanöz melanozisli hastamız ise mental retarde olup, KPN şeklinde nöbetleri görülmekte ve politerapi ile nöbet kontrolü sağlanamamıştı.

Çalışmamızın en önemli limitasyonu; hastaların geriye dönük olarak incelenmesi ve bazı hastaların istenilen incelemeleri yaptırmamış olmasıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda nörokutanöz sendromlu epilepsi hastalarının erişkin dönemde de görülebileceğine dikkat çekmek ve sendrom tiplerine bağlı olarak değişen sıklıklarda epileptik nöbetlerin görülebileceğini vurgulamak istedik.

Kaynaklar

1. Anlar B. Sinir sisteminin gelişimsel hastalıkları. Emre A, Çeviri Editör. Adam's and Victor's principles of neurology. 9th ed. An-

- kara: Güneş Kitabevleri 2011. s. 960–1010.
2. Thiele EA, Granata T, Matricardi S, Chugani HT. Transition into adulthood: tuberous sclerosis complex, Sturge-Weber syndrome, and Rasmussen encephalitis. *Epilepsia* 2014;55 Suppl 3:29–33. [CrossRef](#)
 3. Pavone P, Praticò AD, Ruggieri M, Falsaperla R. Hypomelanosis of Ito: a round on the frequency and type of epileptic complications. *Neurol Sci* 2015;36(7):1173–80. [CrossRef](#)
 4. Ostendorf AP, Gutmann DH, Weisenberg JL. Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1. *Epilepsia* 2013;54(10):1810–4. [CrossRef](#)
 5. DiFrancesco JC, Sestini R, Cossu F, Bolognesi M, Sala E, Mariani S, et al. Novel neurofibromatosis type 2 mutation presenting with status epilepticus. *Epileptic Disord* 2014;16(1):132–7.
 6. Józwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Bielicka-Cymerman J. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J Child Neurol* 2000;15(10):652–9. [CrossRef](#)
 7. Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. Morbidity associated with tuberous sclerosis: a population study. *Dev Med Child Neurol* 1996;38(2):146–55. [CrossRef](#)
 8. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010;51(7):1236–41. [CrossRef](#)
 9. Saxena A, Sampson JR. Epilepsy in Tuberous Sclerosis: Phenotypes, mechanisms, and treatments. *Semin Neurol* 2015;35(3):269–76. [CrossRef](#)
 10. Saltık S, Karatoprak EY, Taşel B. Characteristics and the clinical prognosis of epilepsy in patients with a diagnosis of tuberous sclerosis complex. *Türk Ped Arş* 2013;123–30.
 11. Sudarsanam A, Ardern-Holmes SL. Sturge-Weber syndrome: from the past to the present. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(3):257–66. [CrossRef](#)
 12. El Beltagi AH, Fahmy H, Nasef N, Norbash A, Abdalla D. Stable neurocutaneous melanosis in a ten-year-old boy with controlled partial-complex seizures. A case report. *Neuroradiol J* 2012;25(2):206–11. [CrossRef](#)