

Bant Heterotopi ve Lennox-Gastaut Sendromu: Olgu Sunumu

Band Heterotopia and Lennox-Gastaut Syndrome: A Case Report



Dr. Mehmet Fatih GÖL

✉ Mehmet Fatih GÖL, ✉ Füsün Ferda ERDOĞAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kayseri

Özet

Sınırlı veya yaygın bir nöronal migrasyon bozukluğu olarak adlandırılan heterotopi hafif mental retardasyon, epileptik nöbetler, psikiyatrik belirtiler veya sistemik bozukluklarla klinikte kendini gösterebilir. Olguların yaklaşık %90'ında, çoğunlukla tedaviye dirençli epileptik nöbetler gözlenir. Lennox-Gastaut sendromu (LGS) çok sayıda nöbet tipinin birlikte görüldüğü, özel elektroensefalografi (EEG) paternlerine sahip, kognitif etkilenmenin de olduğu, tedaviye dirençli ve kötü prognozlu bir epileptik ensefalopatidir. Bu yazıda tedaviye dirençli tonik, atonik, miyoklonik, atipik absans nöbetleri ve davranış anormallikleri olan, beyin görüntülemesinde bant heterotopiye sahip, EEG'si 2–2.5 Hz diken dalga, multipl diken ve hızlı ritimlerden oluşan LGS tanısı koyduğumuz 17 yaşındaki erkek olgu tedavi yönetimindeki zorluğa dikkat çekmek için sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Bant heterotopi; epilepsi; Lennox-Gastaut sendromu.

Summary

Heterotopia, referred to as a limited or common neuronal migration disorder, may manifest clinically with mild mental retardation, epileptic seizures, psychiatric symptoms, or systemic disorders. Approximately 90% of cases have drug-resistant epileptic seizures. Lennox-Gastaut syndrome (LGS) is an epileptic encephalopathy with cognitive impairment; it is treatment-resistant and has a poor prognosis, with multiple patterns of seizures and specific electroencephalographic (EEG) patterns. In this case, the brain imaging showed band heterotopy, an EEG 2–2.5 Hz spike wave, and multiple spike and fast rhythms. This case of a 17-year-old male patient with drug-resistant tonic, atonic, myoclonic, atypical absence seizures, and behavioral abnormalities who was diagnosed with LGS was presented to highlight the difficulty in treatment management.

Key words: Band heterotopia; epilepsy; Lennox-Gastaut syndrome.

Giriş

Lennox-Gastaut sendromu (LGS), bir–yedi yaş arasında başlayan, %67–75 oranında semptomlu etiyolojiye sahip, sık düşmelere yol açan tonik ve atonik nöbetler ile uyku sırasında görülen tonik nöbetlerin ve atipik absans tipi nöbetlerin karakteristik olduğu ve başka birçok nöbet tipinin ve status epileptikusun da olabildiği epileptik bir ensefalopatidir.^[1] Elektroensefalografi (EEG) de uyanıklık sırasında interiktal, diffüz, 2–2.5 Hz yavaş diken-dalga kompleksleri ve non-REM uyku sırasında ortaya çıkan 10–20 Hz paroksizmal hızlı ritim-

ler tanıda önemlidir.^[2] Lennox-Gastaut sendromu kognitif yıkıma yol açan, kötü prognozlu, tedaviye dirençli bir sendromdur.^[3]

Gri madde heterotopileri radial migrasyonun durmasıyla sınırlı hücrelerinin anormal lokalizasyonlarda yerleşmesinden kaynaklanır. Diğer anomaliler heterotopilerle birliktelik gösterebilir. Bu tabloda epileptik nöbetler sıklıkla izlenir. Bant heterotopi (Double Cortex) değişik derecelerde mental retardasyonla seyredebilir ve farklı nöbet tipleriyle ortaya çıkar. Her yaşta başlayabilir. Hafif nöbetler dışında patolojik



bulgu saptanmayabilir. Xq22.3-q23 üzerinde XLIS geni (doublecortin) bu tabloda sorumludur ve olguların %90'undan fazlası kızdır. Kraniyal görüntüleme lateral ventrikül ile korteks arasında homojen bir bant şeklindedir ve korteks ile bant arasında beyaz madde vardır. Bant heterotopi parsiyel veya total olabilir.^[4]

Bu yazıda LGS tanısı koyduğumuz olgu tedavi yönetiminde ki zorluğa dikkat çekmek için sunulmuştur.

Olgu Sunumu

On yedi yaşında erkek hasta dalma, kasılma ve düşme şikayeti ile tarafımıza başvurdu. Hastanın normal spontan vajinal yolla 3500 gr doğduğu, küvözde kalmadığı, büyüme ve gelişmesinin normal olduğu, febril konvülsiyon öyküsü bulunmadığı öğrenildi. Nörolojik muayenesinde solda minimal dismetri, hafif ataksi ve reaksiyon süresi uzun olarak izlendi. Soygeçmişinde amca çocuklarının ikisinde febril konvülsiyon öyküsü mevcuttu.

İlk kez sekiz yaşındayken, öncesinde midesinin bulandığı, iki-üç dakika süren JTK (Jenaralize tonik klonik) vasıflı, postiktal konfüzyonunu olmadığı nöbeti olmuş. Aynı gün başının sağ tarafa çevirdiği, gözlerini sabit bir noktaya diktiği saniyeler süren başka vasıflı nöbeti tekrarlamış ancak hasta ilaç kullanmamış. Altı ay sonra aynı özellikte nöbeti tekrarlayan ve çok sık dalmaları olan hastanın kraniyal görüntülemesinin normal olduğu söylenmiş, EEG de aktif epileptik patoloji izlenen hastaya valproik asit ve karbamazepin başlanmış. Üç yıl boyunca ara ara dalmalar + sonrasında iki yıl boyunca hiçbir şikayeti olmayan hastanın EEG kontrolleri yapılarak ilaç kesimi denenmiş ancak JTK tipte nöbeti tekrarlayan hastaya levetirasetam 2500 mg başlanmış, takiplerinde klobazam 2x1 tb eklenmiş. Sonrasında üç yıl boyunca,

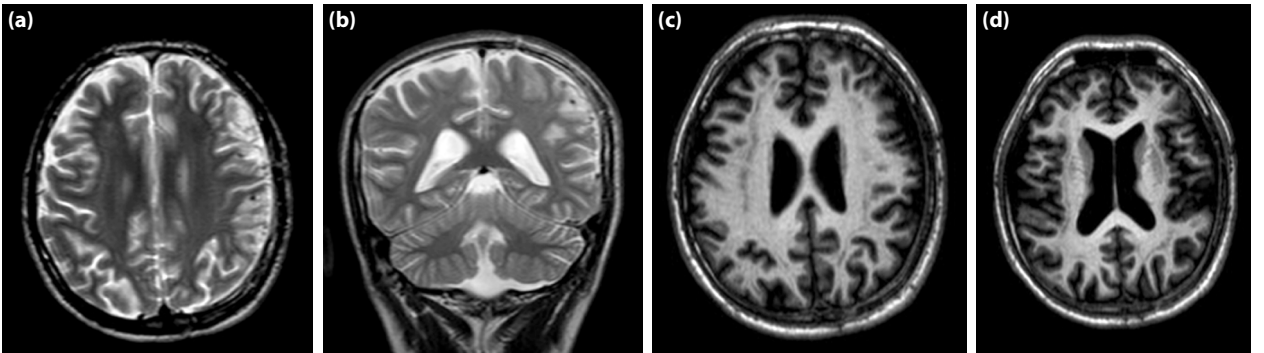
yılda bir kez olan (kendi ifadesine göre) dalma şeklinde nöbetleri devam etmiş. İki ayda bir kez başını sola çevirdiği, sol tarafında myokloninin eşlik ettiği, dört saniye kadar süren, sesleri duyduğu (nöbet sonrasında cevap veriyor) nöbetlerine düşme ataklarında eklenmiş. Düşükten sonra hemen kendine geliyormuş ve bu düşme atakları sesle tetiklenebiliyormuş. Etiyolojiye yönelik yapılan kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) total bant heterotopi (Şekil 1) ve EEG'de 2-2.5 hz diken dalga, multipl diken ve hızlı ritimler izlendi. Rutin kan incelemeleri, metabolik taraması, elektro-nöromiyografisi normal olarak izlendi. Lafora hastalığı açısından yapılan incelemede EMP2A, EMP2B geninde mutasyon saptanmadı. Hastaya yapılan nöropsikolojik testlerde sözel akıcılık, dikkat norm değerinin altında, tepki süresi norm değerinden uzun, motor hızı norm değerinden düşük olup, somutlama yaptığı saptandı. Hastanın nöbetlerini kontrol altına almak için antiepileptik ilaçlarına ek olarak ketojenik diyet başlandı. Şimdiye kadar kullanılan ilaçlar ve güncel tedavi Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tedaviye dirençli tonik, atonik, miyoklonik, atipik absans nöbetleri ve davranış anormallikleri olan hastaya LGS tanısı konuldu. Hastanın nöbetleri mevcut tedavisine rağmen devam etmektedir.

Tartışma

Bu yazıda tedaviye dirençli tonik, atonik, miyoklonik, atipik absans nöbetleri ve davranış anormallikleri olan, beyin görüntülemesinde bant heterotopi, EEG'sinde 2-2.5 hz diken dalga, multipl diken ve hızlı ritimler saptanan ve LGS tanısı koyduğumuz 17 yaşındaki erkek hasta sunulmaktadır.

Lennox-Gastaut sendromu, epilepsili çocukların %3-10'unda gözlenir.^[5] Mortalitesi on yılda %3-7 arasındadır, ölümlerin



Şekil 1. (a-d) Manyetik rezonans görüntüleme korteks ile ventrikül arasında iyi sınırlı gri madde ile izointens bant heterotopi ile uyumlu sinyal değişikliği izlenmektedir.

Tablo 1. Tıbbi tedavi

Şimdiye kadar kullandığı ilaçlar	Mevcut tedavi
Levetirasetam 4000 mg	Levetirasetam 4000 mg
Clobazam 40 mg	Clobazam 40 mg
Okskarbazepin 1800 mg	Okskarbazepin 1650 mg (dozu azaltılıyor)
Topiramet 150 mg	Topiramet 150 mg
Valproik asit 2000 mg	Valproik asit 2000 mg
Lamotrijin 25 mg	Lamotrijin 25 mg (dozu arttırılacak)
Sultiam (kısa süreli)	Ketojenik diyet (yeni başlandı)
Zonisamid (kısa süreli)	
IVIG (intravenöz immunglobulin) 100 gr (1 ay önce)	

en sık nedeni nöbetlere bağlı travmalardır ve bu yüzden prognozu kötüdür. Çok sayıda nöbet tipinin görülmesi, EEG bulguları ve kognitif tutulum tanı kriterlerini oluşturur.^[3]

Lennox-Gastaut sendromu tedavisinde çeşitli antiepileptik kombinasyonları kullanılır. Ancak bir nöbet tipine tedavide etkin olan bir AEİ, başka bir nöbet tipini kötüleştirir; politerapi ilaç yan etkilerini artırabilir (artırabilir sözcüğünü kaldırıp ve bağlacını koymak daha uygun), var olan komorbiditeyi artırabilir. Lennox-Gastaut sendromu tedavisinde valproat,^[6] lamotrijin,^[7] topiramet^[8] ve felbamet^[9] kullanılır ancak birçok hasta bu tedavilere dirençlidir.^[10] Hastamızın kullandığı ilaçlar Tablo 1'de gösterilmektedir. Lennox-Gastaut sendromlu hastaların nöbetleri intravenöz immunglobulin tedavisi ile azalabilir.^[11] Rufinamid LGS tedavisinde son yıllarda kullanılan ve başarılı sonuçlar alınan, Avrupa'da ve Amerika'da Kasım 2008'de aynı endikasyonda kullanımına izin verilmiş olan bir antiepileptik ilaçtır.^[10] Dirençli nöbetleri olan olgumuzda intravenöz immunglobulin tedavi ve diğer tıbbi tedavilerle ile nöbetleri azalmadığı için ketojenik diyet başlandı. Ketojenik diyet uyumu iyi olmayan hastamızda rufinamid tedavisi planlandı.

Lennox-Gastaut sendromu ile ayırıcı tanıda Dravet sendromu, miyoklonik-astatik epilepsi (Doose sendromu) ve fokal kriptojenik epilepsi yer alır. Sendroma özgü biyolojik bir işaretleme yoktur. Hastalarda özellikle başlangıçta karakteristik özelliklerin hepsi bulunmayabilir. Lennox-Gastaut sendromu için karakteristik olan yavaş diken-dalga kompleksleri paterni gelip geçici olabilir.^[12] Beyin hasarı gibi semptomlu etiyoloji yoksa başlangıçta davranışsal ve bilişsel bozukluklar da olmayabilir. Sendromun hiçbir özelliği patognomonik değildir. Lennox-Gastaut sendromunda tipik nöbet tipleri tonik, atonik, atipik absans nöbetlerdir. Ayrıca bu tablo miyoklonik, miyoklonik astatik, fokal nöbetler ve nonkonvülfiz status epi-

leptikula da prezente olabilir. En sık tonik ve atipik absans nöbetleri görülmektedir.^[13] Hastamızda davranışsal problemler, kognitif yıkım ve dirençli tonik, atonik, miyoklonik, atipik absans nöbetlerin olduğu çok sayıda nöbet tipi izlendi.

Lennox-Gastaut sendromu asfiksi, santral sinir sistemi enfeksiyonu, kafa travması, doğumsal enfeksiyon ve beyin malformasyonuna bağlı olarak görülebileceği gibi idiyopatik olarak da karşımıza çıkabilmektedir. İdiyopatik LGS olgularında seyir daha iyidir.^[14] Lennox-Gastaut sendromu etiolojisinde saptanan olgularda bant ne kadar kalın ise prognozun o kadar ağır olduğu bilinmektedir.^[4] Hastamızda kraniyal MRG'de bant heterotopi ile uyumlu olarak korteks ile ventrikül arasında iyi sınırlı gri madde ile izointens sinyal değişikliği izlendi.

Erken çocukluk döneminde başlayan birden fazla değişik tip nöbet, bilişsel işlevlerde bozulma ve EEG'de yaygın yavaş diken-dalga (1–3 Hz/sn) izlenir.^[14] Bizim hastamızın EEG'sinde 2–2.5 hz diken dalga, multipl diken ve hızlı ritimler görüldü.

Sonuç olarak, çocukluk çağı epileptik sendromu olan LGS'de dirençli nöbetler ve kognitif yıkım izlenir, prognozu kötüdür. Etiyolojiye ve dirençli nöbetlere sekonder klinikte progresyon görülür ve zamanla hastalar günlük işlerini yapmakta çevresine bağımlı hale gelebilmektedir. Kullandığımız antiepileptikler hastaların çok azında nöbetleri kontrol altına alabilir. Tedavide en az sayıda antiepileptik ilaç kullanarak nöbet sıklığı ve süresini azaltmak amaçlanmalıdır.

Hasta Onayı

Hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yoktur.

Yazarlık Katkıları

Konsept: F.F., M.F.G.; Dizayn: F.F., M.F.G.; Veri Toplama veya İşleme: F.F., M.F.G.; Analiz ve Yorumlama: F.F., M.F.G.; Literatür Arama: M.F.G.; Yazan: F.F., M.F.G.

Kaynaklar

1. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006;367(9509):499–524. [CrossRef]
2. Archila R, Papazian O. Lennox-Gastaut syndrome [Article in Spanish]. *Rev Neurol* 1999;29(4):346–9.
3. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst JP, Feucht M, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009;8(1):82–93. [CrossRef]
4. Yapıcı Z. Sinir Sisteminin Doğumsal Hasarları ve Gelişimsel Hastalıkları [online]. Available at: <http://www.itfnoroloji.org/dogumsal/dogumsal.htm>.
5. Markand ON. Lennox-Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *J Clin Neurophysiol* 2003;20(6):426–41.
6. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 2007;9(4):353–412.
7. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, Barrera MN, Mullens EL, Manasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. N Engl J Med* 1997;337(25):1807–12. [CrossRef]
8. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Topiramate YL Study Group. Neurology* 1999;52(9):1882–7. [CrossRef]
9. Dulac O, N'guyen T. The Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1993;34 Suppl 7:S7–17. [CrossRef]
10. Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008;(21):1950–8. [CrossRef]
11. Illum N, Taudorf K, Heilmann C, Smith T, Wulff K, Mansa B, et al. Intravenous immunoglobulin: a single-blind trial in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Neuropediatrics* 1990;21(2):87–90. [CrossRef]
12. Hughes JR, Patil VK. Long-term electro-clinical changes in the Lennox-Gastaut syndrome before, during, and after the slow spike-wave pattern. *Clin Electroencephalogr* 2002;33(1):1–7.
13. Ohtsuka Y, Amano R, Mizukawa M, Ohtahara S. Long-term prognosis of the Lennox-Gastaut syndrome. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1990;44(2):257–64. [CrossRef]
14. Ekici A, Yazar C, Yakut A, Çarman KB, Yimenicioğlu S. Clinical evaluation and long term prognosis of patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Türk Ped Arfl* 2012;47(1):47–51. [CrossRef]