

Olası İmmünolojik Mekanizmalı Epileptik Sendromlar (Rasmussen Ensefaliti, FIRES, West Sendromu, Landau-Kleffner Sendromu)



Dr. Demet KINAY

Epileptic Syndromes With Possible Immunological Mechanisms (Rasmussen Encephalitis, FIRES, West Syndrome, Landau-Kleffner Syndrome)

Demet KINAY,¹ Pınar TEKTÜRK²

¹Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul

Özet

Çocukluk çağında görülen epileptik sendromlardan birkaçı immün tedaviye iyi yanıt vermeleriyle ve histopatolojik bulguları nedeniyle immünolojik nedenleri akla getirmektedir. Rasmussen ensefaliti, FIRES, West sendromu ve Landau-Kleffner sendromu gibi, her biri çoğunlukla ağır epileptik ensefalopati tablosuyla seyreden bu sendromlar, fizyopatoloji, klinik, EEG, laboratuvar, tedavi ve prognostik özellikleri açısından güncel literatür eşliğinde incelenmiştir.

Anahtar sözcükler: FIRES; Landau Kleffner sendromu; Rasmussen ensefaliti; West sendromu.

Summary

Some of childhood epileptic syndromes reminds immunological etiologies with their good response to immuno-therapy and histopathological findings. These syndromes, such as Rasmussen encephalitis, FIRES, West syndrome, and Landau-Kleffner syndrome each of which are proceeding with severe epileptic encephalopathy are discussed with their physiopathological, clinical, EEG, laboratory, treatment and prognostic characteristics by the help of current literature.

Keywords: FIRES; Landau-Kleffner syndrome; Rasmussen encephalitis; West syndrome.

Giriş

"Kronik ensefalit ve epilepsi" ilk kez 1958'de Theodore Rasmussen tarafından çocukluk çağında fokal motor nöbetler ile başlayan, progresif hemiparezi, bilişsel işlevlerde bozulma ve progresif tek taraflı serebral atrofının eşlik ettiği dirençli fokal epilepsi olarak tanımlandı.^[1] Antiepileptik ilaçların nöbetleri kontrol altına almakta yetersiz kaldığı, ancak hemisferektomi ile hastalık sürecinin durdurulabildiği bildirildi. Patolojik incelemede perivasküler lenfosit (başlıca T lenfositleri) infiltrasyonu, mikrogliyal nodüller ve lenfosit infiltrasyonu ile kalınlaşmış meninksler görüldü. Bu bulgulara dayanılarak viral etiyoloji düşünülmekle birlikte, beyin

örneklerinde viral parçacıkları tespit etmek için yapılan çalışmalar sonuçsuz kaldı. 1980'lerden itibaren birçok araştırmacı Rasmussen ensefaliti (RE) veya Rasmussen sendromu kavramını benimsedi.^[2] Bununla birlikte tanımlanmasından bu yana 50 yıldan fazla zaman geçmesine rağmen nedeni bilinmemektedir. Son yıllarda hastalığın otoimmün kökenli olduğu düşünülmektedir.

Etiyoloji ve Patogenez

RE, orijinal tanımlanmasından beri kronik inflamatuvar bir hastalık olarak bilinmesine rağmen etyopatogenezi halen tam olarak anlaşılmamıştır.



RE'de inflamatuvar süreci başlatan olay bilinmemektedir. Viral etiyoloji, erken dönemde RE'de görülen klasik histopatolojik bulgulara (perivasküler lenfositik infiltrasyon ve mikroglyal nodüller), hastaların %50'sinde önceki infeksiyöz veya inflamatuvar bir olayın görülmesine ve Rus bahar yaz meningoensefaliti (flavivirüs etken ajan) ile benzerliğe dayanılarak öne sürülmüştür.^[3] Bununla birlikte, şimdiye kadar beyin örneklerinde patojenik viral ajanının belirlenmesi için yapılan tüm çalışmalar çelişkili veya yetersiz kalmıştır.

Mevcut bilgiler RE patogenezinde immün aracılı mekanizmaları düşündürmektedir. Bununla birlikte, RE'li hastalarda görülen anormal immün yanıt profillerinden hangisinin direkt olarak doku hasarına katkıda bulunduğu veya hangisinin doku hasarının sonucu olduğu tartışması sürmektedir. Humoral (otoantikorlar) ve/veya hücrel faktörlerin (sitotoksik T hücreleri) etkili olabileceği düşünülmüştür. Erken çalışmalarda, bir hastanın kortikal patolojisinde immunglobulin (Ig) depozitlerinin gösterilmesine dayanılarak humoral (antikor aracılı) mekanizmalar ileri sürülmüştür.^[4] İzleyerek, postsnaptik GluR3 proteinine karşı otoantikorların serum düzeylerinde artma bildirilmiştir.^[5] Başlangıç beyin hasarı (olasılıkla sistemik enfeksiyon veya daha önceden varolan patolojik bir lezyon veya hatta nöbetin kendisi sonucu gelişen primer nöronal hasara bağlı olarak) kan-beyin bariyerinde bozulmaya neden olur. Kan-beyin bariyerinin bozulması dolaşan patojenik antikorların beyine girişine izin verir. Antikoron neden olduğu hasar nöbetleri daha fazla artırır. Böylece kapalı bir döngü oluşturur.^[2,3]

Bununla birlikte, GluR3 antikorları (serumda ve beyin omurilik sıvısında), tüm RE hastalarda görülmediği gibi diğer dirençli epilepsilerde de bulunabildiği gösterilmiştir.^[6-8] Bu nedenle, doku hasarına neden olmaktan çok, doku hasarına yanıt olduğu düşünülmüştür. Daha sonra, bir grup RE'li hastada $\alpha 7$ nikotinik asetilkolin reseptörlerine ($\alpha 7$ nAChR) karşı serum IgG otoantikorlarının bulunduğu bildirilmiş, nöronal $\alpha 7$ nAChR fonksiyonunu (kan beyin bariyeri regülasyonunda rol oynayan inflamatuvar düzenleyici) spesifik olarak bloke ettiği ileri sürülmüştür.^[9] Ayrıca, bazı RE'li hastalarda presnaptik SM (Sec1/Munc18-like) protein Munc-18 karşı serum antikorları erken hastalık evresinde gösterilmiş ve nörotransmitter salınımını değiştirdiği bildirilmiştir.^[10]

İlerleyen yıllarda, dolaşan antikorların varlığının serebral hasara sekonder olabileceği, humoral immün mekanizmaların primer rolü olmadığı ileri sürülmüştür.

B hücreleri/plazma hücreleri ve antikorların olası katkısının yanısıra, RE'de inflamatuvar lezyonların immünohistokimyasal analizine dayanılarak efektör T hücrelerinin de etkilendiği düşünülmüştür. Inflamatuvar lenfositlerin çoğu granzyme B içeren sitotoksik CD8 T+ hücreleridir. Bu hücrelerin bir bölümü MHC class I-pozitif nöronlar ile yakın temas halindedir. Granzyme B bir serin proteazıdır, aktif sitotoksik T hücrelerinden hedef hücre içine salgılanır ve apoptoz gerçekleşir.^[11] Sitotoksik T hücre saldırısı nöronlara karşı olduğu gibi astrositlere karşı da olabilir. Son zamanlarda korteks ve beyaz maddede astrosit apoptozu gözlenmiştir. Gerçekten Granzyme B içeren lenfositler, astrositler ile yakın temas halindedir ve granüller astrosit membranlarına doğru polarize olur. Apoptotik astrositler ve astrosit kaybının eşlik ettiği lezyonlar, diğer epilepsi formlarında (mesial temporal skleroz, fokal kortikal displazi) görülmez. Bu nedenle astrositlerin T hücre aracılı kaybının RE için spesifik bir bulgu olduğu düşünülmüştür. Astrositlerin çok sayıdaki fonksiyonel rolleri dikkate alındığında, astrosit dejenerasyonu nöronal kaybı artırır, nöbet oluşumuna katkıda bulunur.^[12]

Bu bulgular, önemli patojenik mekanizmaların antijen-driven, MHC class I- restricted CD8 T+ hücrelerini, olasılıkla hem CD4 (Th1) hem de CD8 (Tc1) T hücrelerinin interferon- γ yanıtlarını kapsadığını düşündürmüştür. Hedef antijenler (henüz bilinmiyor), santral sinir sisteminde nöronlar ve/veya astrositlerdir.^[13,14]

RE'nin patogenezinde immün mekanizmaların katkısını düşündüren diğer bir kanıt, yıllardır ampirik olarak kullanılan immün tedavi (yüksek doz kortikosterooid, IgG immünoadsorpsiyon, IVIg, plazmaferez, takrolimus) tecrübeleridir. Bu tedaviler, en azından bazı hastalarda hastalığın özellikle akut döneminde kullanıldığında, bir miktar klinik iyileşmeyi ve/veya stabilizemeyi sağlar.^[15] Rituksimab, anti-CD20 monoklonal antikordur, dolaşımdaki B hücrelerini tüketir, bunun sonucu olarak, CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtını etkiler, bir olguda nöbet kontrolünde etkili olduğu bildirilmiştir.^[16]

Son zamanlarda bazı RE'li hastalarda veya ailerinde ikinci bir otoimmün hastalık görüldüğü bildirilmiştir. RE ve Behçet hastalığının birinci derece akrabalarda görülmesi, RE'nin diğer otoimmün hastalıklarla genetik bir yatkınlık paylaştığını düşündürmüştür.^[17] Ayrıca, dört RE'li hastanın seyri sırasında diğer otoimmün hastalıkların (Hashimoto tiroiditi, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, sistemik lupus eritematozus) geliştiği bildirilmiştir.^[18] Aynı hastada RE ve komorbid immün

aracılı hastalıkların ardarda gelişimi, bu olayın talihsiz bir tesadüf mü ya da bazı ortak patofizyolojik mekanizmaları mı yansıttığı sorusunu gündeme getirmiştir. Birçok kompleks otoimmün hastalığın etiolojisinin, hem genetik hem de çevresel faktörleri içerdiği düşünülmektedir. Genetik yakınlığa, çok sayıda, ancak her biri göreceli az miktarda risk oluşturan genler neden olur. Yaygın görülen otoimmün hastalıklar (Tip 1 diabet, inflamatuvar barsak hastalıkları, multipl skleroz), sürece eşlik eden hücreli yanıtlar ve moleküller immün yollar dikkate alındığında bazı benzer özellikleri paylaşır. Aynı kişide veya aynı aile içinde birden fazla immün aracılı hastalığın görülmesi ortak kalıtsal faktörleri akla getirir. RE'nin komorbid otoimmün hastalıklarla ilişkisi, benzer immünojenetik ve/veya çevresel risk faktörler dahil olmak üzere ortak duyarlılık mekanizmalarını düşündürür.

Klinik ve Tanı

RE, tipik olarak çocukluk çağında başlar (1–14 yaş), ortalama başlangıcı 5 yaştır.^[2] Görülme oranında cinsler arasında önemli bir fark yoktur. Hastaların %50'sinde başlangıçtan önce (sıklıkla 6 ay içinde) inflamatuvar bir olay (örneğin, üst solunum yolları enfeksiyonu, otitis media veya tonsillit) mevcuttur. Nöbet en sık başlangıç bulgusudur. Başlangıç nöbet tipi hastaların yaklaşık beşte birinde jeneralize veya fokal status epileptikus, üçte birinde jeneralize tonik klonik nöbet ve diğerlerinde parsiyel nöbetlerdir. Hastalığın seyri sırasında, hastaların dörtte üçünde fokal motor nöbetler, hastaların yarısından fazlasında epilepsia parsiyalis continua (EPK) görülür. Todd paralizi yerleşmiş nörolojik hasarın gelişiminden önce sıktır. Hastalığın erken döneminde hemiparezi, postiktal ve geçicidir. Kompleks parsiyel nöbetler de görülebilir. Nöbetler genellikle dirençlidir, antiepileptik ilaçlara yanıt vermez. Hastalık seyri sırasında zamanla değişik nöbet tipleri gelişir, nöbet sıklığı gittikçe artar.

Hastalığın ilerlemesi ile hemiparezi ve görme alanı defekti gelişir. Hemiparezi fokal motor nöbetlerle aynı taraftadır. Hastaların yaklaşık %40'da başlangıçtan sonra bir yıl içinde görülür. Birçok hastada kısa süre sonra bilişsel işlevler ve davranış değişiklikleri ortaya çıkar. Bilişsel işlevlerde bozulma bazen nöbet kontrolündeki kötüleşme ile birlikte, bazen ise nöbet aktivitesinden bağımsızdır. Konuşma bozukluğu (disfazi, dizartri) ve kortikal duyu kaybı, hangi hemisferin tutulduğuna bağlı olarak görülen hastalığın sık bulgularıdır. Progresyon yavaştır, epilepsi başlangıcından sonra 3 ay-10 yıl arasında değişen bir dönemde gerçekleşir. Progresif nörolojik bozulma için ortalama süre 3 yıldır. Hastalığın baş-

langıçtaki progresif seyrine rağmen, hastalık süreci orta-ağır nörolojik hasar gelişimini izleyerek sonunda kendi kendine söner. Bu dönemde daha ileri nörolojik hasar görülmez, nöbet sıklığı ve ağırlığı azalır. Bien ve arkadaşları nöbet sıklığında artma ve progresif hemiparezi ile karakterize akut hastalık döneminin daha kısa süreli (ortalama süre 8 ay) olduğunu bildirmişlerdir.^[19] Bu çalışmada hastalık süreci 3 döneme ayrılmıştır: başlangıç prodromal dönem görece sıklığı az olan nöbetler ile karakterizedir, çoğunlukla hemiparezi yoktur veya hafiftir (ortalama süre. 7.1 ay); akut dönem sık basit parsiyel motor nöbetler ve hemiparezi gelişimi ile karakterizedir (ortalama süre 8 ay); rezidüel dönem hemiparezi sabit kalır, nöbet sıklığı azalır.

Hastalığın orjinal tanımlanmasını izleyerek, bazı atipik bulguları olan olgular bildirilmiştir. Birkaç hastada, hastalık başlangıcından önce veya erken hastalık döneminde uveit saptanmıştır ve altta yatan viral etiyojoloji desteklediği düşünülmüştür. Hareket bozuklukları (örneğin, kore, atetoz, distoni) bazı olgularda bildirilmiştir. Bu hastalarda, RE için karakteristik olan frontal ve perisilviyen atrofiye ilaveten ipsilateral kaudat ve lentiform nukleuslarda belirgin atrofi gösterilmiştir. RE'de hareket bozukluklarının şimdiye kadar var olduğundan daha az bildirildiğini savunulmuştur.^[20] Sol fokal motor nöbet ve sol hemiparezi gelişiminden 2 ay sonra bilateral eksternal oftalmopleji, azalmış öğürme (gag) refleksi, santral hipoventilasyon ile bulgu veren beyin sapı ensefalitli bir olgu bildirilmiştir.^[21] Nöropatolojik incelemede beklenmedik şekilde bilateral mezyal skleroza rastlanmıştır. Ayrıca RE'nin ayırıcı özelliği olan nöbetlerden aylarca önce sadece progresif hemiparezi, kontralateral hemisferik atrofi ile seyreden biyopside RE'nin patolojik bulgularının görüldüğü iki hasta bildirilmiştir.^[22]

RE çocukluk çağı hastalığı olarak bilinmesine rağmen adolesan ve erişkin başlangıçlı olgular bildirilmiştir. Montreal serisine göre tüm RE olgularının %10'nu oluşturduğu tahmin edilir.^[23] Şimdiye kadar bildirilmiş en yaşlı hasta 54 yaşındadır.^[24] Birçok hastada klinik bulgular çocukluk çağında görülen forma benzer. Klinik, histopatolojik, elektrofizyolojik, nörogörüntüleme bulguları ortaktır. Ancak, daha uzun süren ve daha hafif klinik seyir görülür, residüel fonksiyonel defisit ve hemiatrofinin derecesi daha azdır. Oksipital lob nöbet başlangıcı daha sıktır. Bilateral hastalık oranı artmıştır. Dual patolojili olgular Montreal serisinin yaklaşık %10'nu oluşturur.^[25] Bu hastalarda RE'nin tipik değişikliklerine ilaveten ikinci patolojiler (örneğin, kortikal displazi, tübe-

roskleroz, kavernöz hemangioma benzer vasküler malformasyonlar, düşük dereceli tümörler) görülür. Dual patoloji nörogörüntüleme bulgularına dayanılarak şüphelenilir, ancak her zaman histopatoloji (biyopsi veya cerrahi) ile doğrulanması gerekir. RE'nin nadir görülen bir hastalık olduğu göz önüne alınırsa bu birliktelik tesadüf değildir. Yapısal lezyon kan beyin bariyerinde değişikliğe neden olur. Kan beyin bariyerinin bozulması viral enfeksiyon riskini artırarak veya anormal immün yanıt gelişimine neden olarak kronik enfeksiyon ile sonuçlanır. Hastaların çoğunda hastalık tek hemisferi etkiler. Bu sınırlamanın nedeni bilinmemektedir. Bununla birlikte zaman içinde kontralateral klinik ve elektrofizyolojik bulgular (örneğin, fokal nöbetlerin kontralateral yayılımı, kontralateral interiktal epileptiform deşarjlar) ve hafif kontralateral serebral atrofi görülebilir. Seri MRG ile yapılan volümetrik çalışmada, immün tedavi gören 11 hastada sadece etkilenen değil karşı hemisferde de progresif atrofi saptanmıştır. Bununla birlikte kontralateral hemisferdeki atrofi belirgin ölçüde hafiftir.^[26] Kontraletaral hemisferde görülen değişiklikler, kommisürel liflerin Wallerian dejenerasyonuna, anoksi ve travmaya neden olan tekrarlayan nöbetlerin etkisine ve immün tedaviye bağlı olabilir.^[3] Bilateral hastalık sekonder epileptogenezden ayırt edilmelidir, uzun süreli epilepsi öyküsü olan hastalarda görülür, kontralateral tarafta inflamatuvar değişiklikler eşlik etmez ve hemisferektomi sonrası devam edebilir (F. Andermann, kişisel gözlemi). Bilateral RE terimi, her iki hemisferde inflamatuvar lezyonların görüldüğü hastalar için saklanmalıdır. Vücudun her iki tarafını dönüşümlü olarak etkileyen infantile EPK olan iki erkek kardeş bildirilmiştir. Bu çocuklarda hızlıca ciddi psikomotor retardasyon ve serebral atrofi gelişmiştir. Bu çocukların ailesinde akraba evliliği öyküsü mevcuttur.^[27]

Histopatoloji

Robitaille (1991) standart histokimyasal boyama tekniklerini kullanarak, hastalık sürelerine göre Montreal beyin materyellerini 4 gruba ayırdı.^[28] Grup 1'de (erken olgular), çok sayıda mikrogliyal nodüllerin eşlik ettiği inflamasyon mevcuttur. Buna nöronofaji, perivasküler lenfositler ve glial skar eşlik edebilir veya etmeyebilir; Grup 2, birkaç mikrogliyal nodül, perivasküler lenfositik manşetler ("cuff"), en az bir tam nekrozlu girus segmenti ile karakterizedir; Grup 3, nöronal kayıp ve gliozis, orta derecede perivasküler lenfositler ve az sayıda mikrogliyal nodüller; Grup 4'te (geç olgular), mikrogliyal nodüller ya az sayıda veya hiç yok, nöronal kayıp, hafif perivasküler inflamasyon, gliozis görülür. RE'li beyinde hücre infiltrasyon hemen tamamen T lenfositlerinden oluşur.

Kantitatif histopatolojik-immünohistokimyasal yaklaşımla, T hücreleri, mikrogliyal nodüller, aktif astrositlerin dansitesi hastalık süresi ile ters orantı olduğu gösterilmiştir.^[29]

Nörogörüntüleme İncelemeleri

Kranyal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Beyin BT'de değişik derecede progresif hemiatrofi görülür, genellikle temporoinfinsular bölgeden başlar, temporal boyunuz ve silviyen fissürün genişlemesi eşlik eder, yayılarak hemisferin geri kalanını kapsar.

MRG'de, bu değişikliklere ek olarak, gliozis ile uyumlu olarak proton ve T2 ağırlıklı incelemelerde yüksek sinyal şiddeti görülür. Bien ve arkadaşları, RE'li 10 hastada seri MRG incelemelerinin sonuçlarını bildirdiler.^[29] MRG'de zaman içindeki değişiklikleri 4 evreye ayırdılar: İlk değişiklik (Evre 1), kortekste şişme ve T2/FLAIR sekanslarında hiperintens sinyaldir. Evre 2'de, normal volüm ve hiperintens sinyal; Evre 3'te, atrofi ve hiperintens sinyal; Evre 4'te, progresif atrofi ve normal sinyal izlendi. Erken dönemlerden itibaren takip edilen 5 hastada anormalliklerin fokal olarak başladığı ve hemisfer boyunca yayıldığı görüldü. İlk değişiklikler üç hastada temporal lobta (bir hastada insulayı da kapsayacak şekilde) ve iki hastada frontotemporal bölgedeydi. Histopatolojik değişiklikler ile MRG bozuklukları korele edilmeye çalışıldı. MRG anormalliklerinin olduğu bölgelerden alınan beyin örneklerinde inflamatuvar hücre yoğunluğu ve reaktif astrositozis kantitatif olarak değerlendirildi. Erken dönemlerde (Evre 2 ve 3) biyopsilerde histopatolojik bulgular RE için tipikti. Sinyal artışı gözlenen alanlarda belirgin inflamasyon mevcuttu, T hücreler, mikrogliyal nodüller ve GFAP+ astrositlerde artma mevcuttu. Bununla birlikte ileri atrofının olduğu, sinyal artışının kaybolduğu kronik olarak etkilenen alanlarda (Evre 4) sadece birkaç T hücresi vardı ve mikrogliyal nodüller görülmedi. Farklı kortikal bölgelerin bu evrelerden farklı zamanlarda geçtiği izlendi. Bu hastalığın fokal başlayıp kademeli olarak hemisferin diğer bölgelerine yayıldığını düşündürdü. Doku kaybının çoğunun akut hastalık döneminin başlangıcından sonra ilk 12 ayda olduğunu bildirdiler.^[19,29] Granata ve arkadaşları, hastalık başladıktan sonra ilk 4 ay içinde fokal atrofi (insular bölgede veya çevresinde belirgin), beyaz maddede hiperintens sinyal, ipsilateral kaudat başında atrofi saptadılar.^[30] Birkaç hastada erken dönemde fokal kortikal ödem mevcuttu. İzleyerek atrofi ve sinyal değişikliğinin etkilenen hemisfer içinde yayıldığı gözlemlendi. İmmunoterapi alan 11 hastada erken dönemlerde seri MRG'lerin volümetrik incelemesinde, etkilenen hemisferde ortalama doku kaybı her yıl

için 29.9 cm³ ve etkilenmeyen hemisferde ise 6.8 cm³'idi.^[26] RE'de gadolinyum kontrast tutulumu çok nadirdir.

Morfolojik MRG Dışındaki Nörogörüntüleme İncelemeleri

Fluorodeoksiglukoz – pozitron emisyon tomografi (FDG-PET)'de anormallikler, etkilenen hemisfere sınırlıdır. Birçok olguda geniş hipometabolizma alanları görülür. EPK'lı hastalarda iktal dönemdeki çalışmalarda, fokal hipermetabolizma alanları gösterilmiştir. Erken dönemde FDG-PET değişiklikleri (hastalık süresi bir yıla kadar), frontotemporal bölgededir. İleri dönemlerde, posterior kortikal bölgeler de etkilenir.^[31] Pozitron emisyon tomografi (PET) incelemesinin, özellikle erken dönemde, MRG bulgularının normal veya şüpheli olduğu olgularda, biyopsiye rehberlik edebileceği ileri sürülmüştür.^[31]

İnteriktal ve iktal spektroskopi (SPECT) incelemesinde, PET ile benzer bulgulara ve yorumlara ulaşılmıştır. İnteriktal dönemde görülen hipoperfüzyon alanı, klinik ve EEG bulgularının işaret ettiği epileptogenez alanı ile ilişkili bulunmuştur. İktal dönemde, serebral kan akımında artma gösterilmiştir. SPECT incelemesinde, MRG normal olduğunda da değişiklikler görülebileceğine ve tanı için faydalı olabileceğine dikkat çekilmiştir. RE için spesifik MR spektroskopi bulguları tanımlanmamıştır. MR spektroskopide, --asetilaspartat (NAA) düzeyinde azalma, normal veya artmış kolin piki, NAA/kolin oranında azalma ile sonuçlanır, nöronal kaybı veya fonksiyon bozukluğunu düşündürür. Laktat düzeyinde artış EPK ile ilişkili olabilir.^[32,33]

PET, SPECT, MRG spektroskopi teknikleri, bu durumun inflamatuvar doğasını tanımlamak için uygun değildir. Bununla birlikte, erken dönemde şüpheli RE bulgularının tek hemisfere sınırlı özelliğini doğrulamada yardımcı olabilirler.

Laboratuvar Testleri

RE tanısını desteklemek için kullanılan bir laboratuvar testi yoktur. GluR3 antikoları (serumda ve beyin omurilik sıvısında), RE ve inflamatuvar olmayan epilepsileri ayırt edemez.^[6-8] Ayrıca, GluR3'ün varlığı veya yokluğu, spesifik patojen ile ilgili ipucu vermez. Bu nedenle spesifik tedavinin seçimi için kullanılmamalıdır.

Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) Testleri

BOS bulgularını bildiren en geniş seri Montreal grubuna aittir.^[2] Hastaların yaklaşık yarısında hücre ve protein düzey-

leri normaldir. Diğerlerinde, hücre sayısında artma (16–70 hücre/μl, başlıca lenfosit) veya protein artışı (50–100 mg/dl) görülür. Anormal BOS testlerinin sadece %15'inde tüm bu parametrelerde bozukluk saptanır. Oligoklonal band değişken bir bulgudur. Bu nedenle, BOS testleri RE tanısını doğrulamak için uygun değildir. Serolojik BOS testleri genellikle bilinen nörotrofik ajanlarla oluşan santral sinir sistemi infeksiyonlarını dışlamak için kullanılır.

Beyin Biyopsisi

Beyin biyopsisi tüm RE olgularında gerekmez, çünkü diğer kriterler tanı için yeterlidir.^[15] Hastalığın sönmeğe üzere olduğu ileri evrede, beyin biyopsisi spesifik sonuç vermez ve immünomodulator tedavinin başlanması için yol gösterici olmaz. RE tanı kriterlerini doldurmayan olgularda ve nadir görülen RE formlarında beyin biyopsisi tanıya katkıda bulunur.

Beyin biyopsisi sırasında normal ve anormal doku elemanlarının yakın yerleşimli olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle stereotaktik iğne biyopsisi yalnızca negatif sonuç verilebilir. Şayet kontrendikasyon yoksa, meninks, gri ve beyaz maddeyi içeren açık biyopsi tercih edilir. Şüpheli olgularda histoloji lenfositik inflamasyonu ve mikroglyal (nodüler) aktivasyonu açıkça göstermiyorsa seri kesitlerin değerlendirilmesi gerekebilir. Biyopsi "eloquent" olmayan alandan, MRG'de artmış T2 ve FLAIR sinyali bölgesinden alınmalıdır.^[15,19] Belirgin MRG lezyonlarının olmadığı olgularda, PET ve SPECT biyopsi yerini belirlemede yardımcıdır.^[31] Özellikle erken olgularda, inflamasyon şiddeti frontotemporalden oksipitale doğrudur. Bu nedenle, frontal veya temporal biyopsiler tercih edilir. Bununla birlikte parietal veya oksipital tutulumun baskın olduğu olgular da mevcuttur.^[19] RE'nin histopatolojik ayırıcı tanısında kronik viral ensefalitler, paraneoplastik ensefalit ve paraneoplastik olmayan limbik ensefalit göz önünde bulundurulmalıdır.

Şayet beyin biyopsi sonuçları yetersiz olursa, klinik ve MRG izlemi (örneğin, her 6 ayda bir) yapılmalıdır.

Tanı

RE tanısı klinik, elektrofizyolojik (EEG), MRG ve bazı olgularda histopatolojik bulgulara dayanır. Kronik hastalarda (hastalık süresi >1 yıl) ayırıcı tanıda pek fazla zorluk çekilmez. Özellikle erken dönemde (progresif hemiatrofi ve nörolojik fonksiyonlarda progresif kayıp gelişmeden önce) hastalığın tanınması zordur. Bununla birlikte, immünosupresif tedavi

daha etkili olduğu için erken dönemde tanı konulması istenir. Tanı kriterleri erken ve kronik olguları ayırt edebilmeli, erken dönemde tanıyı sağlayabilmeli ve biyopsi kullanımını diğer yöntemlerle tanısı aydınlatılmayan olgularla sınırlamalıdır. RE tanı kriterleri ilk kez Hart ve ark., (1994) tarafından tanımlanmış, izleyerek Bien ve ark., (2005) tarafından geliştirilmiştir (Tablo 1).^[15,34] Tanı kriterleri 2 bölüme ayrılır: 1) RE şüphesi olan herhangi bir hasta karakteristik klinik, EEG, MRG bulguları açısından değerlendirilmelidir (Bölüm A). Şayet bu kombinasyon bulunursa RE tanısı, hastalığın progresif seyri göstermek için daha ileri incelemeler ve beyin biyopsisine gerek duyulmaksızın konulabilir. Bölüm A kriterleri erken olgular için karakteristiktir. 2) Farklı bulguları olan RE'li olguları ayırt etmek için tabloya ikinci aşama (Bölüm B) eklenmiştir. Şayet hasta "Bölüm A" kriterlerini dolduramazsa "Bölüm B" kriterleri için değerlendirilmelidir. "Bölüm B" klinik ve MRG bulgularının progresif özelliğini ve beyin biyopsisini değerlendirir. İki aşamalı olarak bu kriterler erken olguları, hastalığın sönmeğe üzere olduğu kronik olgular ve nadir görülen RE formlarını kapsar. Sadece çok nadir bilateral RE olguları bu kriterlerin dışında kalır. Bu kriterler doldurulduğunda diğer hastalıklar dışlanmış olur.

Çok sayıda parenkimal makrofajlar, B hücreleri veya plazma hücreleri veya viral inklüzyon cisimcikleri RE tanısını dışlar.

RE tanısı, Bölüm A: 3/3 veya Bölüm B: 2/3 kriter varlığında konulur. İlk önce Bölüm A'daki kriterler değerlendirilir, şayet bu kriterleri doldurmuyorsa Bölüm B'deki kriterler değerlendirilir. Bundan başka, şayet biyopsi yapılmayacaksa, kontrastlı kranyal MRG ve kranyal BT yapılması gerekir. Kontrast tutulumunun ve kalsifikasyonların görülmemesi tek taraflı hemisferik vaskülit ayırıcı tanısını dışlar.^[35] Progresif terimini karşılaması için ardarda gelen en az 2 klinik bulgu veya MRG çalışmasının karşılaştırılması gereklidir.

Ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken durumlar: Tek hemisfere sınırlı olan sendromlar (kortikal displazi, hemimegalensefali, tüberoskleroz, Sturge-Weber sendromu, inme, hemikonvulsiyon-hemipleji-epilepsi sendromu); metabolik hastalıklara bağlı epilepsiya parsialis kontinua (ketotik/non-ketotik hiperglisemi, Tip I diabet ve anti-GAD-65 antikolları, renal ve hepatik ensefalopati); metabolik veya dejeneratif progresif nörolojik hastalıklar (MELAS ve diğer mitokondriyal bozukluklar, Alpers sendromu, Kufs hastalığı); inflamatuvar/infeksiyöz hastalıklar (Lupus eritematozus gibi sistemik konnektif doku hastalıklarındaki

Tablo 1. RE için tanı kriterleri

Bölüm A

1. Klinik: Fokal nöbetler (EPC \pm) ve unilateral kortikal defisit
2. EEG: Tek hemisferde yavaşlama (epileptiform aktivite \pm) ve unilateral nöbet kaydı
3. MRG: Tek hemisferde fokal kortikal atrofi ve şunlardan en az birinin olması: Gri-beyaz maddede T2/FLAIR hiperintens sinyal veya ipsilateral kaudat başında atrofi.

Bölüm B

1. Klinik: EPK veya progresif unilateral kortikal defisit
2. MRG: Progresif tek hemisferde fokal kortikal atrofi
3. Histopatoloji: T hücre baskın ensefalit, microglial hücreler (tipik olarak, ancak mutlak olmayan nodüller oluşumu) ve reaktif astrogliazis.

serebral vaskülitler, SSPE, paraneoplastik sendromlar, Rus bahar yaz meningoensefaliti, multipl skleroz, Creutzfeldt-jakob hastalığı).

EEG Bulguları

Montreal serisinde, 1950 ve 1988 tarihleri arasında izlenen RE'li 49 hastanın EEG bulguları bildirildi.^[2] Hastaların büyük çoğunluğunda temel aktivite bozukluğu görülür. Temel aktivite bozukluğu genellikle bilateral olmasına rağmen asimetriktir. Polimorfik delta aktivitesi siktir, genellikle bilateral, bir tarafta baskındır. İnteriktal epileptiform deşarjlar, sıklıkla bir hemisfer üzerinde, lateralize, çoklu, bağımsız odaklar şeklindedir. Bilateral çoklu, bağımsız epileptiform deşarjlar veya bilateral, senkron, düzensiz diken-dalgaya veya keskin ve yavaş dalga deşarjları daha az sıklıkla görülür. Montreal serisinde 32 hastada nöbet kaydı yapılmıştır. Hastaların %69'unda nöbet başlangıcı bir hemisfere lateralizedir, ancak multifokal özelliktedir. Sadece 5 hastada fokal elektrografik başlangıç görülmüştür. Diğer durumlarda olduğu gibi, RE'de EPK'ya yüzey EEG'de her zaman ritmik EEG deşarjları eşlik etmez.

Andrews ve ark. (1997), 2 hastanın seri EEG bulgularını tanımladı.^[36] İnteriktal epileptiform aktivite hastalığın erken döneminde etkilenen hemisferdeydi. Hastalık ilerledikçe bilateral senkron ve kontralateral epileptiform aktivitede artma görüldüğü bildirildi. Araştırmacılar, EEG'nin tedavi yanıtını değerlendirmedeki önemini vurguladılar. Plazmaferez tedavisini izleyerek epileptiform aktivitede geçici azalma saptandığı gösterildi.

Granata ve ark., (2003) RE'li 12 hastada, hastalık başladıktan sonra 4 ay gibi erken bir süre içinde, belirgin EEG değişiklikleri olduğunu bildirdiler.^[30] Etkilenen hemisferde polimorfik delta aktivitesi mevcuttu, başlıca temporal ve santral lokalizasyonluydu, hastaların 9'u aynı zamanda epileptiform anomaliye sahipti. Başlangıçta düzensiz olan temel aktivite hastalık ilerledikçe düzleşme gösterdi. Hastaların çoğunda kontralateral asenkron yavaş dalga aktivitesi ve epileptiform deşarjlar görülmesine rağmen, kontralateral iktal patenler görülmediği bildirildi.

EEG hastalığın erken döneminde RE tanısına yardım edebilir. RE tanısını akla getiren tek taraflı hemisferik bulgular şunlardır: temel aktivitede ve uyku içciklerinde bozulma, fokal yavaş aktivite, multifokal iktal deşarjlar ve subklinik iktal deşarjlardır. Bağımsız kontralateral nöbet başlangıcının gösterilmesi bilateral hastalık şüphesini artırır.

Tedavi ve Prognoz

RE'de tedavinin iki amacı vardır; nöbetlerin kontrol altına alınması ve progresif nörolojik hasarın durdurulmasıdır.

Antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisi: AEİ'ler EPK'da etkisizdir. Bununla birlikte diğer nöbet tiplerinde bir ölçüde etkili olabilir. Spesifik bir tedavi önerisi yoktur.

Epilepsi Cerrahisi: Epilepsi cerrahisi tedavide önemli rol oynar. Hastalık progresyonunu durduran tek tedavi yöntemidir. RE'de fokal rezeksiyon etkisizdir. Hemisferektomi, nöbet kontrolü sağlamada en etkili tedavidir. Diskonnektif teknikler (fonksiyonel hemisferektomi), anatomik hemisferektomi tekniklerine göre mortaliteyi ve komplikasyon oranını azaltır. Bununla birlikte yetersiz diskonneksiyon nöbet kontrolünü sağlamakta başarısız kalır.

İmmunoterapi: Kortikosteroidler, intravenöz immünooglobulin (IVIG), kombine kortikosteroidler ve (IVIG) kullanımı, plazmaferez veya protein IgG immünoabsorpsiyon tedavileri denenebilir. IVIG tedavisi birinci seçenektir. Özellikle geç başlangıçlı olgularda önerilir. Kullanım şekli 0.4 g/kg/gün dozunda ardarda 3 veya 5 gün süresince, izleyerek her ay 0.4–2.0 g/kg dozunda 1–5 ardarda gelen güne yayılarak uygulanır. IVIG tedavisinin yan etkileri nadirdir. Bunların yanısıra RE'de T lenfosit aracılı hücre hasarının gözlenmesi üzerine, T hücrelerini inhibe eden bir immünosupresan olan takrolimus tedavisi denenmiştir. Takrolimus tedavisinin nörolojik fonksiyonun önlenmesi ve MRG'de serebral hemiat-

rofinin progresyon hızının yavaşlatılmasında etkili olduğu, ancak nöbet kontrolünde üstünlük göstermediği bildirilmiştir.^[37]

FIRES

Giriş

Ateşli Enfeksiyonla İlişkili Epilepsi Sendromu (Febrile infection-related epilepsy syndrome – FIRES), öncesinde sağlıklı çocuklarda birkaç günlük ateşli enfeksiyonu takiben oluşan nöbetlerle karakterizedir.^[38] Bu nöbetler kısa zamanda yoğunlaşıp status epileptikus tablosu gelişir ve hastalar ilaca dirençli nöbetler ve kognitif yıkım ile takip edilirler.^[39]

Awaya and Fukuyama'nın ilk olarak 1986'da tanımladığı olgulardan sonra dünyanın çeşitli yerlerinden çok sayıda FIRES olgusu tanımlanmıştır.^[40–48]

Bu özgün sendrom, günümüze kadar, yeni-başlangıçlı dirençli status epileptikus (New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE)), okul çağı çocuklarının yıkıcı epileptik ensefalopatisi (Devastating Epileptic Encephalopathy in School Aged Children (DESC)), dirençli, tekrarlayıcı parsiyel nöbetlerle seyreden akut ensefalit (Acute Encephalitis with Refractory Repetitive Partial Seizures (AERRPS)), ateşli enfeksiyonla ilişkili epilepsi sendromu (febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES)) ve okul çağı çocuklarının ateşle tetiklenen dirençli epileptik ensefalopatisi (Fever-Induced Refractory Epileptic Encephalopathy of School-Age Children (FIRES)) olmak üzere çok çeşitli başlıklar altında tartışılmıştır.^[39,42,44,47,49,50] Son yıllarda FIRES en çok kullanılan ve kabul gören tanım olmuştur.

Etiyoloji ve Patogenez

Tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olsa da FIRES etiyojisinde nöroinflamatuvar mekanizmaların etkili olduğu düşünülmektedir. Bunu destekleyen bulgulardan biri hastaların beyin biyopsilerinin bir kısmında leptomeningeal inflamatuvar birikimlerin görülmüş olmasıdır.^[51] Fakat, bilinen bakteriyel, viral ve parazitik enfeksiyöz ajanların tespiti için yapılmış olan direk bakı, polimeraz zincir reaksiyonu ve serolojik çalışmalar sonucunda herhangi bir patojene rastlanmamıştır.^[48]

Ateşli bir dönem sonrasında akut bir biçimde status epileptikus tablosunun gelişmesi, mitokondriyal solunum zinciri disfonksiyonu veya yağ asidi oksidasyon, üre ve sitrik asit siklus bozuklukları gibi mitokondriyal metabolik yolları etkileyerek enerji defektine neden olan hastalıkları akla getirmektedir.^[52]

Sistemik lupus eritematozus, vaskülit gibi altta yatan sistemik romatolojik ve otoimmün hastalıkların araştırılması için yapılan tetkikler de negatif sonuçlanmıştır. Kanda ve BOS'ta aranan NMDA, AMPA, GABA, voltaj bağımlı potasyum kanalı (VGKC) gibi nöronal hücre yüzeyi epitoplara karşı oluşmuş otoantikör çalışmaları yapılmıştır. VGKC ve bir hücre içi antikör olan GAD'a karşı antikör tespit edilen birkaç olgu tanımlanmış olsa da bunlar düşük orandadır.^[45,50] Klinik olarak epileptik ensefalopatiye neden olduğu belirlenmiş birçok genden FIRES ile benzer özellikler gösteren PCDH19 ve SCN1A mutasyonlarıyla ilgili yapılan çalışmalar sonucunda da net bir ilişki bulunamamıştır.^[51]

Klinik ve Tanı

Hemen hemen tüm olgularda ateşli bir enfeksiyon sonrasındaki birkaç gün içinde nöbetler gelişir.^[44] Hastaların yaklaşık yarısında ilk nöbet geliştiğinde ateş kaybolmuştur.^[39] Nöbetlerde baş deviasyonu gibi fokal başlangıç ve otonom bulgular olabilir. Ağızda ve ekstemelerde operküler bölgenin tutulumunu işaret eden klonik nöbetler olabilir. Nöbetler, gün içinde onlarca defa tekrarlayabildikleri gibi çoğunlukla tedaviye dirençlidir ve status epileptikus tablosunu yoğun bakım şartlarında, genel anestetiklerle takip etmek gerekir. BOS'ta mm³'te 2–100 arası hücre görülebilmemesine rağmen hastaların %75'inde pleositoz görülmez. Polimeraz zincir reaksiyonu çalışmaları ve oligoklonal band negatiftir. Bu dönemde hastalarda MRI görüntülemelerde mezial temporal bölgelerde ödem nedeniyle T2 kesitlerde hiperintensite görülebilir.

Klinik başlangıcından itibaren birkaç hafta ya da ay içinde nöbetler azalır ve bilinç normale dönmeye başlar. Nöbetler eski sıklığında olmasa da devam etme eğilimindedir. Kognitif olarak yürütücü işlevler, epizodik hafıza ve konuşma etkilenir.^[42] Kronik dönemde (≥6 ay) kranyal MRG'de T2 hiperintensiteler kaybolarak yerini bilateral mezial temporal atrofiye bırakır. PET'te bilateral orbitofrontal ve temporoparietal bölgelerde yaygın hipometabolizma görülür.^[53]

EEG Bulguları

Nöbetler her iki hemisferden kaynaklanabilir. Genellikle temporal ve frontal bölgelerde multi-fokal deşarjlar görülür. İnteriktal EEG'de temel aktivite yaygın olarak yavaştır. Fronto-temporal ve fronto-polar bölgelerde ritmik delta dalgaları ve hızlı aktivite görülebilir ve bu aktivite her iki hemisferde birbirinden bağımsızdır.^[38] Kronik dönemde nöbetler kümeleşerek devam eder ve EEG akut dönemde status epileptikus tablosundaki aynı bölgeleri tutar.

Tedavi ve Prognoz

Status epileptikus tablosu konvansiyonel anti-epileptik tedavilere dirençlidir. Genel anestezi faydalı olabilir fakat kognitif olarak negatif prognostik etkindir. En dirençli olgularda 1–2 ay süren dirençli nöbetler sonrasında ölüm görülebilir. Bu hastaların postmortem beyin biyopsilerinde lenfosit varlığından çok hücre kaybı görülmüştür. Bu da ensefalit yerine ensefalopati tanımını desteklemektedir.^[39] Haftalar veya aylar içinde nöbetler kontrol altına alındıkça, hastaların şuuru açılır fakat kognitif yıkım kalıcıdır.

Ketojenik diyet, geç dönemde de hastaların yaklaşık yarısında etkinliği kanıtlanmış en iyi tedavi seçeneklerinden biridir.^[46]

İnfanfil Spazmlar ve West Sendromu

Giriş

Karakteristik EEG paterni olan hipsaritmi, West sendromu klinik olarak tanımlandıktan yaklaşık 100 yıl sonra tespit edilebilmiştir.^[54] İnsidansı 10 000 canlı doğumda 2–5 ve yaşa bağlı prevalansı 10 yaşındaki çocuklarda 1–2'dir.^[55,56] Başlangıç yaşı, olguların %50–77'sinde 3–7 aydır fakat doğum sonrası erken dönemde ve hatta 5 yaşta da görülen nadir olgular bildirilmiştir.^[57] Etiyolojisinde prenatal nedenlerin yattığı olgular, postnatal olanlardan daha erken dönemde başlar.^[58]

Etiyoloji ve Patogenez

İnfanfil spazmlar semptomatik ve kriptojenik / idiopatik olmak üzere ikiye ayrılır (Tablo 2). Prognozu genellikle altta yatan neden belirler. Herhangi bir nedenin bulunamadığı olgular idiopatik olarak sınıflandırılırsa da günümüzde bu olguların genetik olarak sınıflandırılması tartışılmaktadır.^[59,60] Etiyolojide çok sayıda hastalık grubu olmakla beraber en sık görülenler arasında hipoksik iskemik ensefalopati (%10), kromozomal anormallikleri (%8), malformasyonlar (%8), perinatal inme (%8), tüberoskleroz (%7), periventriküler lökomalazi ve kanama (%5) bulunmaktadır.^[61]

Son zamanlarda, infanfil spazmları olan 4 aylık bir kız çocuğunda, bu sendromun immün mekanizmalarla ilişkili olabileceğini akla getiren, yüksek oranda voltaj bağımlı potasyum kanal kompleksi antikoru tespit edilmiştir.^[62]

Diğer nedenler, biyotidinaz eksikliği, piridoksin eksikliği, mitokondriyal hastalıklar, Menkes hastalığı, konjenital glikozilasyon tip III defekti, fenilketonüri de dahil olmak üzere organik asidüri ve aminoasidüriler, peroksizomal hastalıklar ve lizozomal hastalıklardır (Tablo 2).^[63–69]

Tablo 2. Semptomatik West Sendromu nedenleri

Prenatal nedenler
-Nörokütane hastalıklar
Tuberoskleroz
Nörofibromatozis
Sturge-Weber sendromu
Inkontinentia pigmenti
-Displaziler
Aicardi sendromu
Agiri, pakigiri, polimikrogiri
Hemimegalensefali, fokal kortikal displazi, şizensefali
-Kromozomal anormallikler
Down sendromu, Miller-Dieker, CHARGE
-Konjenital infeksiyonlar
-Hipoksik-iskemik ensefalopati
-Metabolik, mitokondriyal sitopati
Perinatal nedenler:
Hipoksik-iskemik ensefalopati
İntraserebral kanama
Enfeksiyon
Travma
Postnatal nedenler:
Piridoksin bağımlılığı
Nonketotik hiperglisinemi
Akçaağaç şurubu hastalığı
Biyotidinaz eksikliği
Fenilketonüri
Mitokondriyal ensefalopatiler
İnfeksiyonlar (menenjit, ensefalit)
Travma
Süt çocukluğu döneminde tümörler
Dejeneratif hastalıklar

Semptomatik WS'nin olası nedenleri sıralanmıştır Covanis ve ark., 2012'den alınan tablo Türkçe'ye çevirilerek kullanılmıştır.^[90] CHARGE; kolobama, nazal konka atrezisi, büyüme ve gelişme geriliği, genital ve ürener sistem anormallikleri, kulak anormallikleri ve sağırılık (Coloboma, Atresia, Choanae, Genital, Ear).

Ailesel özellik olguların sadece %4'ünde görülür.^[70,71] Bu olguların çoğunluğu lökodistrofi, tüberoskleroz ve X'e bağlı lizensefali ve band heterotopi gibi iyi tanımlanmış genetik hastalıklar olmakla beraber daha nadir görülen bazı mutasyonlar da bildirilmiştir. Yayınlarla göre West sendromu ile ilişkili genler ARX, CDKL5, SLC25A22, SPTAN1, PLCβ1, MAGI2 ve PNKP'dir.^[72]

Gün geçtikçe yeni mutasyonlar tanımlanmaya devam etmektedir. Fakat şimdiye kadar tanımlanan bu mutasyonların çoğu Dravet sendromu dışında sadece küçük hasta gruplarını içermekte ve tüm infantil spazm ve West sendro-

mu etiyolojilerinin düşük bir yüzdesini oluşturmaktadırlar. Dolayısıyla genetik kökenli ve semptomatik olguların dışında etiyolojisi açıklanamamış büyük bir grup halen etiyolojisinin aydınlatılmasını beklemektedir.

Klinik ve Tanı

Klasik WS triadı, infantil spazmlar, gelişme geriliği ve EEG'de hipsaritmi paternidir.^[73] İnfantil spazmlar, sıklıkla kümeler halinde oluşan, kısa süreli (0.2–2 sn), fleksiyon daha sık olmak üzere, fleksiyon, ekstansiyon veya her ikisinin birlikte olduğu, üst ekstremitelerde fleksiyon, alt ekstremitelerde ekstansiyon şeklinde hareketlerdir. Buna boyunda fleksiyon ve ekstansiyon hareketi de eşlik eder. Elektromiyografi kayıtlarında tüm olgularda hem fleksör, hem de ekstensör kasların tutulduğu gösterilmiştir. Bu ani kasılmayı genellikle ağlama takip eder. Nadiren sadece boyuna veya gözlerde yukarı deviasyona neden olan spazmlar olabilir. Tonik spazmlar da infantil spazmlar gibidir fakat genellikle daha uzun sürelidir. Ani aksiyal kontraksiyonu yaklaşık 10 saniyelik bir tonik faz takip eder.^[74] Asimetrik spazmlar genellikle lateralize beyin lezyonlarından kaynaklansa da tek taraflı lezyonların simetrik spazmlar yaptığı da görülmüştür.^[75] Başka tiplerde nöbetler de tabloya eşlik edebilir.

Çocukların %70'inde gelişme geriliği spazmlardan önce başlar.^[76] Bu gerilik birkaç aylık bir bebekte baş tutmanın gerçekleşmemesi, objeleri yakalayamama, sosyal gülümsemenin yokluğu, göz temasının kaybı ve otistik bulgularla kendini gösterir.

İnfantil spazmlar, daha nadir görülen diğer erken başlangıçlı ve kötü prognozlu durumlardan ayırt edilmelidir. Bu durumların başında erken infantil epileptik ensefalopati ve erken miyoklonik ensefalopati gelir.

Hastalığın tanısı için klinik ve EEG bulguları yeterlidir. Altta yatan nedenin belirlenmesinde anamnez dışında, özellikle MRG olmak üzere görüntüleme yöntemleri ve klinik şüphe varlığında genetik ve diğer analizlerden faydalanılabilir.

EEG Bulguları

Spazmlar sırasında EEG'de tipik olarak yüksek amplitüdü jeneralize keskin dalgaları jeneralize bir elektrokrement yanıt izler.^[74] EEG'de ıktal patern spazmlar sırasında jeneralize, düşük amplitüdü, hızlı ritm veya yüksek amplitüdü yavaş dalga şeklinde kendini gösterebilir.^[77,78] Olguların üçte birinde spazmlar sırasında EEG normaldir.^[79] Asimetrik ve asenk-

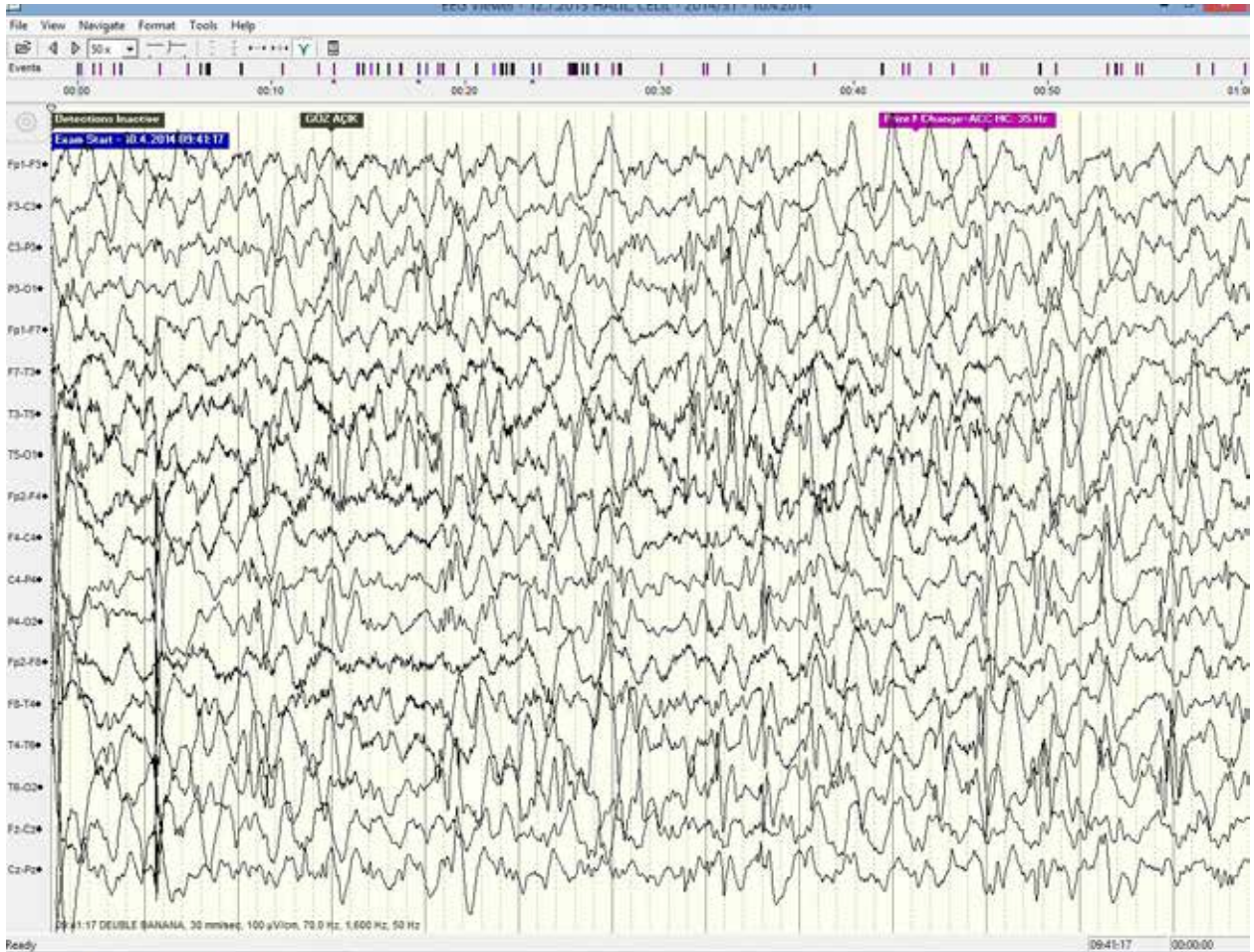
ron spazmlarda, baskın bölge en önemli kortikal beyin lezyonunun yerini gösterir. Bir spazm kümesinin tek bir nöbet mi yoksa birbirinden bağımsız ayrı nöbetler mi olduğunu ayırt etmek güçtür. Bazı ebeveynler spazmlardan önce huzursuzluk gibi davranış değişiklikleri tarif ederler ve bu durum ilk spazmdan önce farklı olası bir iktal aktivitenin gerçekleştiğini ve iktal aktivitenin tüm küme boyunca devam ettiğini düşündürür.^[74] Diğer durumlarda, poligrafik kayıtlar tüm kümelerde, spazmlar arasında interiktal aktivitenin geri geldiğini gösterir ve bu ayırım etiyolojik nedenler için ipucu olabilir.^[59] Bir spazm kümesinden önce fokal deşarj görülebilir.^[80] Olguların %12–42,3'ünde jeneralize tonik veya fokal nöbetler gibi diğer nöbetler görülebilir.^[81,82]

İteriktal EEG'de ise tipik hipsaritmi paterni görülür (Şekil 1). Bu patern, çok yüksek amplitüdü (500–1000 μ V), iyi organize olmayan ve yavaş zemin aktivitesi üzerinde multifokal epileptiform deşarjlar ile karakterizedir. Sıklıkla yavaş ve kes-

kin yavaş dalgalar jeneralize olmakla birlikte ritmik ve organize bir özellik göstermemektedir. Hipsaritmi bu sendromda en sık görülen EEG paterni olsa da bazı hastalarda fokal veya multifokal diken-dalga, hızlı ve yavaş ritim, fokal depresyon ve boşalım da görülebilmektedir.^[73,83] Hipsaritminin yokluğu epileptik spazm tanısını dışlamaz. Karakteristik EEG bulguları, özellikle epilepsinin erken döneminde, yalnızca non-REM uykusu sırasında görülebilir. Bu nedenle uzun uykusu EEG'si ve uykusu kayıtlaması tanı için en önemli araçlardır.^[84]

Tedavi ve Prognoz

Adrenokortikotropik hormon (ACTH), halen en iyi tedavi seçeneğidir.^[85] 15'in kısa süreli tedavisi için ilk seçenek olmasına rağmen 3 hafta gibi bir sürede yavaş yavaş azaltılarak uygulanır. Halen etkin dozu ve kullanım süresi ile ilgili kesin bir görüş birliği yoktur fakat son yıllarda kısa süreli kullanımda düşük doz ACTH'nin (20–39 IU/gün), yüksek doz ACTH (150 IU/gün) kadar etkili olduğu belirtilmektedir.^[86] Oral kor-



Şekil 1. Tipik bir hipsaritmi örneği.

tikosteroidlerin etkinliği konusunda yeterli kanıt yoktur ve hipotalamik-pitüiter-adrenal disfonksiyon nedeniyle oluşan ciddi yan etkilerinden dolayı ACTH tercihi daha uygundur. Steroidlerin ve ACTH'nin hipokampal eksitabiliteyi azaltıp, gaba-amino butirik asit (GABA) aktivitesini artırıp, kalsiyum kanallarının transkripsiyonun regüle edip, anti-inflamatuvar özellikleriyle etkili oldukları öne sürülmektedir.^[87]

Retinal toksisite yapmasına rağmen, vigabatrin de halen ACTH ile birlikte en etkin ajandır. Etiyolojide tüberoskleroz olan hastalarda vigabatrinin ilk tedavi seçeneği olması gerektiği görüşü mevcuttur.^[88,89] Vigabatrin dozu 3–5 gün içinde 125 mg/kg/gün dozuna kadar yükseltilebilir.^[90] Semptomatik hastalarda %0–50, kriptojenik hastalarda %50–100 oranında etkin bulunmuştur.^[91] Valproik asit, vigabatrinden sonra, ACTH ile birlikte kullanılması ve ACTH sonrası tedavinin devamında uygun bir ajandır. Yapılan birkaç çalışmada 25–100 mg/kg/gün dozlarında spazmların %73, hipsaritminin de %91 kaybolmasını sağladığı bildirilmiştir.^[92]

Kullanılan diğer ilaçlar ise piridoksin, benzodiazepinler, zonisamid, intravenöz immünglobulin (IVIG), topiramet ve Türkiye'de olmayan nitrazepam'dır. Ayrıca, ACTH ve vigabatrin, ACTH ve valproat, hidrokortizon ve valproat gibi kombinasyon tedavileri de denenmektedir.^[89]

Flunarizin, IS'li çocuklarda nöroprotektif olduğu belirtilmiştir.^[93] ACTH'a dirençli olgularda "pulse" rapamisin tedavisi tüberoskleroz sıçan modellerinde IS'lerin durdurulmasında etkin olmuştur.^[94]

Ketojenik diyet de infantil spazm tedavisinde denenmiş ve refrakter epilepsilerin bir kısmında olduğu gibi bazı olgularda (%20) etkili olmuştur.^[95]

Spazmların devam süresi tedaviye yanıtı, remisyona veya diğer nöbet tiplere dönüşme oranına göre değişebilir. Spontan remisyon çok nadirdir. Olguların %50'sinde spazmlar 3 yaşından önce, %90'ında ise 5 yaşından önce kaybolurlar.^[96] Fakat 5 yaşına gelen hastaların %75'inde fokal anormallikler kalır.^[97] ACTH tedavisi sonlandıktan sonra üçte bir hastada spazmlar geri döner.^[79] İlk iki yıl içinde, hastaların %20'sinde altta yatan etiyojolojiye bağlı olarak ölüm görülebilir. Hastaların %50–60'ı, spazm veya diğer tipteki nöbetleri geçirmeye devam eder veya aylar ya da yıllar süren bir nöbetsiz dönemden sonra yeniden nöbetleri başlayarak kronik epileptik olurlar.^[77,97] İlk çalışmalarda, nöbetlerin parsi-

yelden (%10–32) çok jeneralize (%42–90) olduğu, olguların %40–60'ının Lennox-Gastaut Sendromuna (LGS), %23'ünün de multifokal epilepsiye dönüştüğü gösterilmiştir.^[98,99] Başta ACTH ve vigabatrin yardımıyla nöbet kontrolünün sağlanması LGS'ye progresyon oranını düşürmüştür.^[100] Etiyojolojiye göre değerlendirildiğinde, kriptojenik olguların %51'ine karşın, semptomatik olguların yalnızca %7'si normal gelişim göstermektedir. Bazı serilerde olguların yaklaşık %17'si LGS'ye dönüşmektedir.^[101]

Landau Klefner Sendromu ve Yavaş Uyku Sırasında Sürekli Diken Dalga Aktivitesi (ESES)

Landau Klefner Sendromu (LKS) ve yavaş uyku sırasında sürekli diken dalga aktivitesi (ESES) tablolarının her ikisi de, okul yaşındaki çocuklarda görülen, gelişimsel ve davranışsal geriliğe yol açan sendromlardır. 2001'deki ILAE bildirisine, LKS ve ESES'i EE başlığı altında sınıflamıştır.^[102] 2006'da ise LKS'nin, ESES başlığı altına girdiği yorumu yapılmıştır.^[103] En son 2010 raporuna göre ise yeniden her iki hastalık çocukluk çağındaki ayrı sendromlar olarak sınıflandırılmıştır.^[104] LKS, nadir görülen, sinsi veya ani başlangıçlı, konuşma yeteneğinin edinsel kaybı ile seyreden bir EE'dir. Önce anlama bozuluğu (işitsel agnozi), daha sonra buna verbal ekspresyon bozukluğu, kognitif yıkım ve global davranış değişiklikleri eklenir.^[105,106] LKS'nin başlangıç yaşı 3–7 yaştır. CSWS'nin de başlangıç yaşı 3–5 yaştır ve genellikle noktürnal, fokal nöbetlerle başlar.

Etiyoloji

Genellikle, LKS hastalarında altta yatan intrakranyal bir lezyon yoktur. Hastalarda semptomların başlangıcı öncesinde normal motor-mental gelişim öyküsü ve normal nöro-görüntüleme bulguları vardır. LKS'nin bilinen bir etiyojisi bulunmamaktadır. Buna karşın, ESES'li bazı çocuklarda, altta yatan genetik, metabolik ve yapısal anormallikler mevcuttur.^[107] Polimikrogiri ve porensifali ESES'te bildirilmiş olan bazı kranyal lezyonlardır.^[71]

Klinik ve Tanı

LKS'de, başlangıçta beliren konuşmaları anlama güçlüğüne, progresif veya dalgalı seyirli bir verbal ekspresyon bozukluğu takip eder. ESES'teki kognitif yıkım daha globaldir ve özellikle ekzeküatif fonksiyonlar etkilenir.^[84] Hastaların %60'ında fokal nöbetler ilk semptomu oluşturur ama olguların %25'inde nöbet yoktur. ESES'te tablo sinsi başlar. Rolandik nöbetlere benzeyen, noktürnal, fokal nöbetler gelişir. Bu nöbetlerden birkaç ay sonra da EEG'de ESES ile beraber,

atipik absanslar ve atonik ataklar tabloya eklenir. Bu dönemde, kognitif gerilik, dikkat eksikliği, hiperaktivite, linguistik problemler ve otistik bulgular gelişebilir. Nöbetlerin şiddeti değişkenlik gösterse de LKS'de ve ESES de genellikle puberde veya genç erişkin döneminde kaybolurlar.^[90] Remisyon, linguistik ve kognitif disfonksiyonlarda kısmi düzelme olmasını sağlar. Epileptiform deşarjlar ne kadar uzun sürerse, kognitif yıkım da o kadar kalıcı ve fazladır. Çocukluk çağı sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisinin, ESES veya LKS'ye dönebileceği bildirilmiştir.^[108]

EEG Bulguları

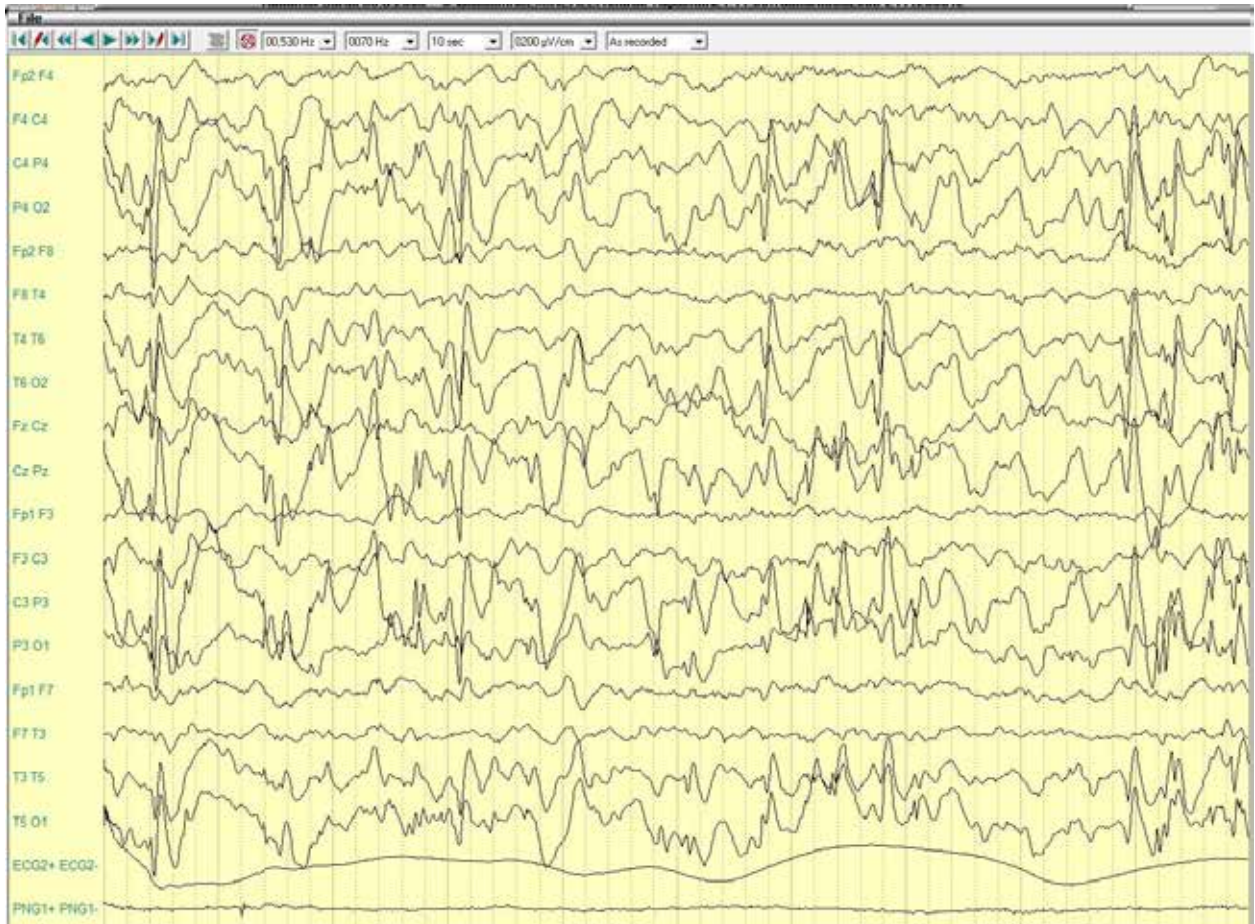
İnteriktal EEG'de her iki sendromda yavaş uyku sırasında elektriksel status epileptikus tablosu vardır. Yavaş uyku sırasında sürekli epileptiform deşarjlar görülür. Bu EEG paternini görmek tanı koymak için şarttır. Uyanıklık sırasında temel aktivite fokal veya yaygın olarak yavaştır, interiktal epileptiform deşarjlar bu temel aktiviteye eşlik edebilir. ESES'teki epileptiform deşarjlar genellikle frontal bölgelerde görülür

ve bu da yürütücü işlev bozukluklarını açıklayabilir.^[84] LKS'de uyanıklık sırasında EEG normal bile olabilir. Fokal epileptiform deşarjlar görülebilir ve bunlar en çok fronto-sentral ve temporal bölgelerde görülür. ESES'teki gibi, temel aktivitede yaygın veya fokal yavaşlık görülebilir. Uyku sırasında sürekli, temporal bölgelerde belirgin, diken-dalga aktivitesi vardır (Şekil 2).

LKS ve ESES'te, hastalarda bazen hiç nöbet olmayabilir. Eğer nöbet gelişirse, diğer fokal nöbetlere benzeyen ve spesifik olmayan bulgularla karşılaşılır.

Tedavi ve Prognoz

LKS'de, uzun süreli (>3 ay) ve yüksek dozlarda ACTH veya steroid kullanımının EEG ve dil gelişimi üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir.^[109] Azalan dozlarla yapılan enjeksiyonlar majör yan etkilerden korunmayı sağlayabilir. Benzodiazepinler, valproik asit, etosüksimid ve ilginç olarak immunglobulinlerin olumlu etkileri gösterilmiştir.^[76] ESES olgula-



Şekil 2. Bir ESES olgusunda, yavaş uykuda bilateral temporal bölgelerde belirgin sürekli diken dalga aktivitesi.

rında, altta yatan kortikal displazi gibi intrakranyal lezyonu olan seçilmiş olgularda cerrahi denenebilir. Multipl subpial transeksiyonlar, bazı seçilmiş LKS olgularında uzun süreli remisyon sağlamıştır.^[110] LKS'de konuşma terapisi de önerilmektedir.

Klinik ve EEG relapslarına rağmen, diğer EE olgularına göre LKS ve ESES olgularının nörolojik tablosu ve konuşması iyi yönde gelişebilir. Erişkin döneme gelindiğinde genelde ESES ve LKS'nin EEG ve nöbetleri spontan düzelir fakat gelişme geriliği tamamen normale dönmeyebilir.^[84]

Kaynaklar

1. Rasmussen T, Olszewski J, Lloydsmith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology* 1958;8(6):435–45.
2. Andermann F. editor. Chronic encephalitis and epilepsy. Rasmussen's syndrome. Boston: Butterworth-Heinemann; 1991.
3. Hart Y. Rasmussen's encephalitis. *Epileptic Disord* 2004;6(3):133–44.
4. Andrews JM, Thompson JA, Pysher TJ, Walker ML, Hammond ME. Chronic encephalitis, epilepsy, and cerebrovascular immune complex deposits. *Ann Neurol* 1990;28(1):88–90. [CrossRef](#)
5. Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, Whisenand T, Cauley K, Crain B, et al. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994;265(5172):648–51.
6. Wiendl H, Bien CG, Bernasconi P, Fleckenstein B, Elger CE, Dichgans J, et al. GluR3 antibodies: prevalence in focal epilepsy but no specificity for Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 2001;57(8):1511–4. [CrossRef](#)
7. Mantegazza R, Bernasconi P, Baggi F, Spreafico R, Ragona F, Antozzi C, et al. Antibodies against GluR3 peptides are not specific for Rasmussen's encephalitis but are also present in epilepsy patients with severe, early onset disease and intractable seizures. *J Neuroimmunol* 2002;131(1-2):179–85. [CrossRef](#)
8. Watson R, Jiang Y, Bermudez I, Houlihan L, Clover L, McKnight K, et al. Absence of antibodies to glutamate receptor type 3 (GluR3) in Rasmussen encephalitis. *Neurology* 2004;63(1):43–50. [CrossRef](#)
9. Watson R, Jepson JE, Bermudez I, Alexander S, Hart Y, McKnight K, et al. Alpha7-acetylcholine receptor antibodies in two patients with Rasmussen encephalitis. *Neurology* 2005;65(11):1802–4. [CrossRef](#)
10. Yang R, Puranam RS, Butler LS, Qian WH, He XP, Moyer MB, et al. Autoimmunity to munc-18 in Rasmussen's encephalitis. *Neuron* 2000;28(2):375–83. [CrossRef](#)
11. Bien CG, Bauer J, Deckwerth TL, Wiendl H, Deckert M, Wiestler OD, et al. Destruction of neurons by cytotoxic T cells: a new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol* 2002;51(3):311–8. [CrossRef](#)
12. Bauer J, Elger CE, Hans VH, Schramm J, Urbach H, Lassmann H, et al. Astrocytes are a specific immunological target in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol* 2007;62(1):67–80. [CrossRef](#)
13. Schwab N, Bien CG, Waschbisch A, Becker A, Vince GH, Dornmair K, et al. CD8+ T-cell clones dominate brain infiltrates in Rasmussen encephalitis and persist in the periphery. *Brain* 2009;132(Pt 5):1236–46. [CrossRef](#)
14. Owens GC, Huynh MN, Chang JW, McArthur DL, Hickey MJ, Vinters HV, et al. Differential expression of interferon- γ and chemokine genes distinguishes Rasmussen encephalitis from cortical dysplasia and provides evidence for an early Th1 immune response. *J Neuroinflammation* 2013;10:56. [CrossRef](#)
15. Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain* 2005;128(Pt 3):454–71. [CrossRef](#)
16. Bar-Or A, Fawaz L, Fan B, Darlington PJ, Rieger A, Ghorayeb C, et al. Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? *Ann Neurol* 2010;67(4):452–61. [CrossRef](#)
17. Kinay D, Bebek N, Vanli E, Gurses C, Gokyigit A, Andermann F. Rasmussen's encephalitis and Behcet's disease: autoimmune disorders in first degree relatives. *Epileptic Disord* 2008;10(4):319–24.
18. Amrom D, Kinay D, Hart Y, Berkovic SF, Laxer K, Andermann F, et al. Rasmussen encephalitis and comorbid autoimmune diseases: A window into disease mechanism? *Neurology* 2014;83(12):1049–55. [CrossRef](#)
19. Bien CG, Widman G, Urbach H, Sassen R, Kuczaty S, Wiestler OD, et al. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain* 2002;125(Pt 8):1751–9. [CrossRef](#)
20. Andermann F. Rasmussen Syndrome and movement disorder. *Mov Disord* 2002;17(3):437–8. [CrossRef](#)
21. McDonald D, Farrell, McMenamin J. Rasmussen's syndrome associated with chronic brain stem encephalitis. *Eur J Paediatr Neurol* 2001;5(5):203–6. [CrossRef](#)
22. Korn-Lubetzki I, Bien CG, Bauer J, Gomori M, Wiendl H, Trajo L, et al. Rasmussen encephalitis with active inflammation and delayed seizures onset. *Neurology* 2004;62(6):984–6. [CrossRef](#)
23. Hart YM, Andermann F, Fish DR, Dubeau F, Robitaille Y, Rasmussen T, et al. Chronic encephalitis and epilepsy in adults and adolescents: a variant of Rasmussen's syndrome? *Neurology* 1997;48(2):418–24. [CrossRef](#)
24. Vadlamudi L, Galton CJ, Jeavons SJ, Tannenber AE, Boyle RS. Rasmussen's syndrome in a 54 year old female: more support for an adult variant. *J Clin Neurosci* 2000;7(2):154–6. [CrossRef](#)
25. Hart YM, Andermann F, Robitaille Y, Laxer KD, Rasmussen T, Davis R. Double pathology in Rasmussen's syndrome: a window on the etiology? *Neurology* 1998;50(3):731–5. [CrossRef](#)
26. Larionov S, König R, Urbach H, Sassen R, Elger CE, Bien CG. MRI brain volumetry in Rasmussen encephalitis: the fate of affected and "unaffected" hemispheres. *Neurology* 2005;64(5):885–7.
27. Silver K, Andermann F, Meagher-Villemure K. Familial alternating epilepsy partialis continua with chronic encephalitis: another variant of Rasmussen syndrome? *Arch Neurol*

- 1998;55(5):733–6. [CrossRef](#)
28. Robitaille Y. Neuropathologic aspects of chronic encephalitis. In: Andermann F, editor. *Chronic encephalitis and epilepsy. Rasmussen's syndrome*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1991. p. 79–110.
 29. Bien CG, Urbach H, Deckert M, Schramm J, Wiestler OD, Lassmann H, et al. Diagnosis and staging of Rasmussen's encephalitis by serial MRI and histopathology. *Neurology* 2002;58(2):250–7. [CrossRef](#)
 30. Granata T, Gobbi G, Spreafico R, Vigeveno F, Capovilla G, Ragona F, et al. Rasmussen's encephalitis: early characteristics allow diagnosis. *Neurology* 2003;60(3):422–5. [CrossRef](#)
 31. Lee JS, Juhász C, Kaddurah AK, Chugani HT. Patterns of cerebral glucose metabolism in early and late stages of Rasmussen's syndrome. *J Child Neurol* 2001;16(11):798–805. [CrossRef](#)
 32. Cendes F, Andermann F, Silver K, Arnold DL. Imaging of axonal damage in vivo in Rasmussen's syndrome. *Brain* 1995;118 (Pt 3):753–8. [CrossRef](#)
 33. Chiapparini L, Granata T, Farina L, Ciceri E, Erbetta A, Ragona F, et al. Diagnostic imaging in 13 cases of Rasmussen's encephalitis: can early MRI suggest the diagnosis? *Neuroradiology* 2003;45(3):171–83.
 34. Hart YM, Cortez M, Andermann F, Hwang P, Fish DR, Dulac O, et al. Medical treatment of Rasmussen's syndrome (chronic encephalitis and epilepsy): effect of high-dose steroids or immunoglobulins in 19 patients. *Neurology* 1994;44(6):1030–6.
 35. Derry C, Dale RC, Thom M, Miller DH, Giovannoni G. Unihemispheric cerebral vasculitis mimicking Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 2002;58(2):327–8. [CrossRef](#)
 36. Andrews PI, McNamara JO, Lewis DV. Clinical and electroencephalographic correlates in Rasmussen's encephalitis. *Epilepsia* 1997;38(2):189–94. [CrossRef](#)
 37. Bien CG, Gleissner U, Sassen R, Widman G, Urbach H, Elger CE. An open study of tacrolimus therapy in Rasmussen encephalitis. *Neurology* 2004;62(11):2106–9. [CrossRef](#)
 38. Tektürk P, Baykan B, Tüzün E. Febrile infection related epilepsy syndrome (FIRES) in adults imitating limbic encephalitis. *J Neurol Sci* 2015;32(1):818–24.
 39. Nabbout R. FIRES and IHHE: Delineation of the syndromes. *Epilepsia* 2013;54 Suppl 6:54–6. [CrossRef](#)
 40. Awaya Y, Fukuyama Y. Epilepsy sequelae of acute encephalitis or encephalopathy (3rd report). *Jpn J Psychiatry Neurol* 1986;40:385–87.
 41. Baxter P, Clarke A, Cross H, Harding B, Hicks E, Livingston J, et al. Idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy presenting with acute onset intractable status. *Seizure* 2003;12(6):379–87.
 42. Mikaeloff Y, Jambaqué I, Hertz-Pannier L, Zamfirescu A, Adamsbaum C, Plouin P, et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. *Epilepsy Res* 2006;69(1):67–79. [CrossRef](#)
 43. Shyu CS, Lee HF, Chi CS, Chen CH. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures. *Brain Dev* 2008;30(5):356–61. [CrossRef](#)
 44. van Baalen A, Stephani U, Kluger G, Häusler M, Dulac O. FIRES: febrile infection responsive epileptic (FIRE) encephalopathies of school age. *Brain Dev* 2009;31(1):92–3. [CrossRef](#)
 45. van Baalen A, Häusler M, Boor R, Rohr A, Sperner J, Kurlemann G, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia* 2010;1(7):1323–8. [CrossRef](#)
 46. Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, Peudennier S, Allaire C, Flurin V, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia* 2010;51(10):2033–7. [CrossRef](#)
 47. Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, Yamanouchi H, Takahashi Y, Saito Y, et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurol Scand* 2010;121(4):251–6. [CrossRef](#)
 48. Kramer U, Chi CS, Lin KL, Specchio N, Sahin M, Olson H, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia* 2011;52(11):1956–65. [CrossRef](#)
 49. Wilder-Smith EP, Lim EC, Teoh HL, Sharma VK, Tan JJ, Chan BP, et al. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34(7):417–20.
 50. Nabbout R, Vezzani A, Dulac O, Chiron C. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Lancet Neurol* 2011;10(1):99–108. [CrossRef](#)
 51. Pardo CA, Nabbout R, Galanopoulou AS. Mechanisms of epileptogenesis in pediatric epileptic syndromes: Rasmussen encephalitis, infantile spasms, and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES). *Neurotherapeutics* 2014;11(2):297–310. [CrossRef](#)
 52. Bindoff LA, Engelsen BA. Mitochondrial diseases and epilepsy. *Epilepsia* 2012;53 Suppl 4:92–7. [CrossRef](#)
 53. Mazzuca M, Jambaque I, Hertz-Pannier L, Boullieret V, Archambaud F, Caviness V, et al. 18F-FDG PET reveals frontotemporal dysfunction in children with fever-induced refractory epileptic encephalopathy. *J Nucl Med* 2011;52(1):40–7. [CrossRef](#)
 54. Gibbs FA, Gibbs EL. *Atlas of electroencephalography*. vol 2, Epilepsy. Reading: Addison Wesley; 1952.
 55. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children. *Epilepsia* 1999;40(6):748–51. [CrossRef](#)
 56. Lux AL. Latest American and European updates on infantile spasms. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13(3):334. [CrossRef](#)
 57. Lacy JR, Penry JK. *Infantile spasms*. New York: Raven Press; 1976.
 58. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Gospe SM Jr, Glaze DG. Infantile spasms following near-drowning: a report of two cases. *Epilepsia* 1987;28(1):45–8. [CrossRef](#)
 59. Dulac O, Plouin P, Jambaque I, Motte J. Benign epileptic infantile

- tile spasms. [Article in French] *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1986;16(4):371–82. [Abstract] [CrossRef](#)
60. Vigeveno F, Fusco L, Cusmai R, Claps D, Ricci S, Milani L. The idiopathic form of West syndrome. *Epilepsia* 1993;34(4):743–6.
 61. Pavone P, Striano P, Falsaperla R, Pavone L, Ruggieri M. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain Dev* 2014;36(9):739–51. [CrossRef](#)
 62. Suleiman J, Brenner T, Gill D, Troedson C, Sinclair AJ, Brilot F, et al. Immune-mediated steroid-responsive epileptic spasms and epileptic encephalopathy associated with VGKC-complex antibodies. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(11):1058–60. [CrossRef](#)
 63. Sadleir LG, Connolly MB, Applegarth D, Henderson G, Clarke L, Rakshi C, et al. Spasms in children with definite and probable mitochondrial disease. *Eur J Neurol* 2004;11(2):103–10. [CrossRef](#)
 64. Shah NS, Mitchell WG, Boles RG. Mitochondrial disorders: a potentially under-recognized etiology of infantile spasms. *J Child Neurol* 2002;17(5):369–72. [CrossRef](#)
 65. Prasad AN, Levin S, Rupar CA, Prasad C. Menkes disease and infantile epilepsy. *Brain Dev* 2011;33(10):866–76. [CrossRef](#)
 66. Stibler H, Gylje H, Uller A. A neurodystrophic syndrome resembling carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type III. *Neuropediatrics* 1999;30(2):90–2. [CrossRef](#)
 67. Low NL, Bosma JF, Armstrong MD. Studies on phenylketonuria. VI. EEG studies in phenylketonuria. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1957;77(4):359–65. [CrossRef](#)
 68. Wolf NI, García-Cazorla A, Hoffmann GF. Epilepsy and inborn errors of metabolism in children. *J Inher Metab Dis* 2009;32(5):609–17. [CrossRef](#)
 69. Buoni S, Zannolli R, Waterham H, Wanders R, Fois A. D-bifunctional protein deficiency associated with drug resistant infantile spasms. *Brain Dev* 2007;29(1):51–4. [CrossRef](#)
 70. Sugai K, Fukuyama Y, Yasuda K, Fujimoto S, Ohtsu M, Ohta H, et al. Clinical and pedigree study on familial cases of West syndrome in Japan. *Brain Dev* 2001;23(7):558–64. [CrossRef](#)
 71. Guerrini R, Pellock JM. Age-related epileptic encephalopathies. In: Stefan H, Theodore WH, editors. *Handbook of clinical neurology*. Vol. 107 (3rd series). *Epilepsy*, Part 1. Elsevier BV; 2012.
 72. Paciorkowski AR, Thio LL, Dobyns WB. Genetic and biologic classification of infantile spasms. *Pediatr Neurol* 2011;45(6):355–67.
 73. Hrachovy RA, Frost JD Jr. Severe encephalopathic epilepsy in infants: infantile spasms (West Syndrome). In: Pellock JM, Bourgeois BFD, Dodson WE, editors. *Pediatric epilepsy: diagnosis and therapy*. New York: Demos Medical Publishing; LLC 2008. p. 249–68.
 74. Dulac O, Tuxhorn I. Infantile spasms and West syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy: childhood and adolescence*. Paris: John Libbey & Co Ltd.; 2002.
 75. Kramer U, Sue WC, Mikati MA. Focal features in West syndrome indicating candidacy for surgery. *Pediatr Neurol* 1997;16(3):213–7. [CrossRef](#)
 76. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006;367(9509):499–524. [CrossRef](#)
 77. Jeavons PM, Bower BD. Infantile spasms: A review of the literature and a study of 112 cases. In: *Clinics in developmental medicine*. Vol. 15. London: William Heinemann Medical Books, Ltd; 1964. p. 1–82.
 78. Fusco L, Vigeveno F. Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West syndrome. *Epilepsia* 1993;34(4):671–8.
 79. Gastaut H, Roger J, Soulayroy R, Pinsard N. *L'encephalopathie myoclonique infantile avec hypsarrhythmie (syndrome de West)*. Paris: Masson; 1964.
 80. Plouin P, Jalin C, Dulac O, Chiron C. Ambulatory 24-hour EEG recording in epileptic infantile spasms. [Article in French] *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1987;17(3):309–18. [Abstract] [CrossRef](#)
 81. Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983;24(2):135–58. [CrossRef](#)
 82. Matsumoto A, Watanabe K, Negoro T, Sugiura M, Iwase K, Hara K, et al. Infantile spasms: etiological factors, clinical aspects, and long term prognosis in 200 cases. *Eur J Pediatr* 1981;135(3):239–44. [CrossRef](#)
 83. Hrachovy RA, Frost JD Jr. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome). *J Clin Neurophysiol* 2003;20(6):408–25. [CrossRef](#)
 84. Wong-Kissel LC, Nickels K. Electroencephalogram of age-dependent epileptic encephalopathies in infancy and early childhood. *Epilepsy Res Treat* 2013;2013:743203. [CrossRef](#)
 85. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, Baram TZ, Bettis D, Dlugos DJ, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010;51(10):2175–89. [CrossRef](#)
 86. Riikonen R. Recent advances in the pharmacotherapy of infantile spasms. *CNS Drugs* 2014;28(4):279–90. [CrossRef](#)
 87. Reddy DS. Role of hormones and neurosteroids in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci* 2013;7:115. [CrossRef](#)
 88. Jambaqué I, Chiron C, Dumas C, Mumford J, Dulac O. Mental and behavioural outcome of infantile epilepsy treated by vigabatrin in tuberous sclerosis patients. *Epilepsy Res* 2000;38(2-3):151–60. [CrossRef](#)
 89. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, Ashwal S, Stephens D, Ballaban-Gill K, et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2004;62(10):1668–81. [CrossRef](#)
 90. Covanis A. Epileptic encephalopathies (including severe epilepsy syndromes). *Epilepsia* 2012;53 Suppl 4:114–26. [CrossRef](#)
 91. Fejerman N, Cersósimo R, Caraballo R, Grippo J, Corral S, Martino RH, et al. Vigabatrin as a first-choice drug in the treatment of West syndrome. *J Child Neurol* 2000;15(3):161–5. [CrossRef](#)
 92. Siemes H, Spohr HL, Michael T, Nau H. Therapy of infantile spasms with valproate: results of a prospective study. *Epilepsia* 1988;29(5):553–60. [CrossRef](#)
 93. Bitton JY, Sauerwein HC, Weiss SK, Donner EJ, Whiting S, Dooley JM, et al. A randomized controlled trial of flunarizine as add-

- on therapy and effect on cognitive outcome in children with infantile spasms. *Epilepsia* 2012;53(9):1570–6. [CrossRef](#)
94. Raffo E, Coppola A, Ono T, Briggs SW, Galanopoulou AS. A pulse rapamycin therapy for infantile spasms and associated cognitive decline. *Neurobiol Dis* 2011;43(2):322–9. [CrossRef](#)
 95. Thammongkol S, Vears DF, Bicknell-Royle J, Nation J, Draffin K, Stewart KG, et al. Efficacy of the ketogenic diet: which epilepsies respond? *Epilepsia* 2012;53(3):55–9. [CrossRef](#)
 96. Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol* 1991;6(4):355–64. [CrossRef](#)
 97. Gibbs EL, Fleming MM, Gibbs FA. Diagnosis and prognosis of hypsarrhythmia and infantile spazms. *Pediatrics* 1954;33:66–72.
 98. Druckman R, Chao D. Massive spasms in infancy and childhood. *Epilepsia* 1955;4:61–72. [CrossRef](#)
 99. Dravet C, Munari C, Roger J. Evolution de 39 cas de syndrome de West en relation avec l'épilepsie ulterieure. In: Lugaresi E, Pazzaglia P, Tassinari CA. Evolution and prognosis of epilepsies, Bologna: Aulo Gaggi; 1973. p. 119–31.
 100. Karvelas G, Lortie A, Scantlebury MH, Duy PT, Cossette P, Carmant L. A retrospective study on aetiology based outcome of infantile spasms. *Seizure* 2009;18(3):197–201. [CrossRef](#)
 101. Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R, Rios V, Soraru A, Arroyo H, et al. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. *Seizure* 2011;20(8):640–5. [CrossRef](#)
 102. Engel J Jr. International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42(6):796–803. [CrossRef](#)
 103. Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006;47(9):1558–68. [CrossRef](#)
 104. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51(4):676–85. [CrossRef](#)
 105. Deonna T. Cognitive and behavioral manifestations of epilepsy in children. In: Wallace SJ, Farrell K, editors. *Epilepsy in children*. 2nd ed. London: Arnold; 2004. p. 250–57. [CrossRef](#)
 106. Caraballo RH, Cejas N, Chamorro N, Kaltenmeier MC, Fortini S, Soprano AM. Landau-Kleffner syndrome: a study of 29 patients. *Seizure* 2014;23(2):98–104. [CrossRef](#)
 107. Nickels K, Wirrell E. Electrical status epilepticus in sleep. *Semin Pediatr Neurol* 2008;15(2):50–60. [CrossRef](#)
 108. Fejerman N, Caraballo R, Tenembaum SN. Atypical evolutions of benign localization-related epilepsies in children: are they predictable? *Epilepsia* 2000;41(4):380–90. [CrossRef](#)
 109. Buzatu M, Bulteau C, Altuzarra C, Dulac O, Van Bogaert P. Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia* 2009;50 Suppl 7:68–72. [CrossRef](#)
 110. Grote CL, Van Slyke P, Hoepfner JA. Language outcome following multiple subpial transection for Landau-Kleffner syndrome. *Brain* 1999;122 (Pt 3):561–6. [CrossRef](#)