

Çocukluğun Epileptik Ensefalopatileri

Epileptic Encephalopathies in Infancy

Özlem ÇOKAR,¹ Gülnihal KUTLU²

¹Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul

²Muğla SK Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı, Muğla

Özet

ILAE'nin 2001 yılında önerilen epilepsi ve epileptik sendromlar sınıflamasına göre infantil spazmlar, Dravet sendromu, Lennox-Gastaut sendromu, Yavaş Uykuda Biyoelektrik Status'la giden epilepsi/epileptik ensefalopati ve Landau-Kleffner sendromu epileptik ensefalopatiler başlığı altında yer almaktadır. Bu sendromlarda epileptiform anomalilerin kognitif fonksiyon bozukluğuna yol açtığı öne sürülmektedir. Epileptik ensefalopatilerde psikomotor retardasyonla birlikte dil ve sosyal performansda azalma da izlenebilir.

Anahtar sözcükler: Çocuk; epileptik ensefalopati.

Summary

According to the Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology of Epilepsies and Epileptic syndromes in 2001, infantile spasms, Dravet Syndrome, Lennox-Gastaut Syndrome, Epileptic Encephalopathy with Electrical Status Epilepticus during Slow-wave sleep and Landau-Kleffner syndrome are gathered under the title of 'epileptic encephalopathies'. Epileptic abnormalities in these syndromes are considered to be in causal relation with cognitive dysfunction. Psychomotor retardation and decline in language and social performance can also be observed in epileptic encephalopathies.

Key words: Child; epileptic encephalopathies.

'ILAE'nin 2001 yılında önerilen epilepsi ve epileptik sendromlar sınıflamasında^[1] yer alan epileptik ensefalopatiler aşağıda gözden geçirilmiştir.

İnfantil Spazmlar ve West Sendromu (WS)

West sendromu klinikte infantil spazmlar ve nöromotor gelişmede duraklama veya gerilemeyle birlikte EEG'de hipsaritmi ile şekillenen bir triaddan oluşmaktadır. WS'nun başlangıç yaşı 3-12 aydır; en sık 3-7 aylar arasında ortaya çıkar.^[2,3] WS'da majör nöbet tipi epileptik veya infantil spazmlardır. Sıklıkla kollarda fleksor, bacaklarda ekstensor tarzda kontraksiyonlar izlenir.^[2,3] İnfantil spazmlar bazen unilateral veya asimetric görülür, bu durumda hastalığın semptomatik ya da lezyonel olma ihtimali yüksektir. Spazmlar başladıktan sonra psikomotor gelişim duraklar ya da geriler.

Etiyoloji: WS semptomatik ve kriptojenik olmak üzere 2 etiyolojik gruba ayrılmıştır. Semptomatik grup önceden beyinde bir hasar oluştuğuna dair belirtiler olan veya bilinen bir etiyoloji saptanan grup olarak tanımlanmıştır. Kriptojenik grup ise spazm öncesi psikomotor gelişimi normal, önceden beyin hasarı olduğuna dair belirti olmayan ve belirli bir etiyolojinin saptanmadığı grup olarak tanımlanmaktadır.

EEG bulguları: Klasik EEG bulgusu olan hipsaritmi yüksek amplitüdü, 1-7 frekanslı yavaş dalgalar ile amplitüdü, morfolojisi, süresi ve yeri değişkenlik gösteren diken, multipl diken dalgalarından oluşan, düzensiz, kaotik bir görünümdür.^[2,3] Spazma eşlik eden EEG bulgusu bilateral, yüksek amplitüdü yavaş dalga kompleksi ya da kısa süreli diken-dalga veya keskin dalga kompleksidir.^[2,3]



Tedavi ve prognoz: İnfantil spazmlar antiepileptik ilaçlara genellikle dirençlidir. Steroidler (ACTH veya prednison) daha iyi sonuçlar vermektedir. Vigabatrin, Na valproat, benzodiazepinler tedavide yer alan diğer antiepileptik ilaçlardır. Topiramet, lamotrijin, zonisamid, yüksek doz piridoksin önerilen diğer ilaçlardır. Felbamat WS tedavisinde umut verici olmakla birlikte fatal hepatotoksisite ve aplastik anemi gibi yan etkileri nedeniyle bu ilacın kullanımı ileri derecede sınırlanmıştır. Bazı olgularda ketojenik diyet ve intravenöz immun globulin tedavileri denenmiş olup semptomatik olgularda cerrahi önerilmektedir.

Prognoz semptomatik grupta ve tedavinin geciktiği olgularda daha belirgin olmak üzere genellikle kötüdür. Spazmlardan önce psikomotor gelişimin normal olmasının iyi prognoz göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Spazmların yerini başka epilepsi nöbetleri almakta ve olguların %10-50'si Lennox-Gastaut sendromuna dönüşmektedir. Olguların uzun süreli takiplerinde %71-81 oranında çeşitli düzeylerde mental gerilik bildirilmektedirken^[2,3] %5-10 gibi küçük bir hasta grubunda normal zeka düzeyleriyle birlikte tam iyileşme söz konusudur.^[4]

Dravet Sendromu (DS)

(Süt Çocukluğunun Ağır Miyoklonik Epilepsisi)

Dravet sendromu (DS), önceden sağlıklı olan bebeklerde yaşamın ilk yılında (ortalama 5. ayda), sıklıkla ateşle tetiklenen unilateral klonik ya da jeneralize klonik veya daha az sıklıkla tonik-klonik nöbetlerle başlar.^[5,6] Bazı olgularda ilk nöbetler ateşsizdir ancak daha sonra ateşli nöbetler tabloya eklenmektedir.^[5,6] Nöbetler başlamadan önceki dönemde nöromotor gelişme normaldir. Ancak 1 ile 4 yaşları arasında tablo progresif bir seyir gösterir; jeneralize tonik-klonik veya klonik, ya da alternan unilateral nöbetlere aksiyal ve segmental miyokloniler, atipik absans nöbetleri, parsiyel nöbetler ve daha nadir olarak tonik nöbetler eklenir. İkinci ve üçüncü yaştan sonra konuşma alanında daha ön planda olmak üzere intellektüel fonksiyonlarda önce duraklama sonra gerilik gözlenir. Konuşma ve intellektüel alandaki gerilik ve ataksik yürüyüşle birlikte giderek serebellar ve piramidal traktus tutulumunu gösteren nörolojik bulgular tabloya eklenir.^[5,6] Dikkat eksikliği, hiperaktivite, davranış bozukluğu ve öğrenme sorunlarına sık rastlanır.^[5] İki ile 6 yaş arasında mental gerilik belirgin ve ağır olmakla birlikte ilerleyen dönemde görece olarak stabil kalır.^[6] DS'da status epileptikus sıktır. Yaşamın ilk yılında ve sıklıkla ateşin tetiklediği konvülsif tarzda olabileceği gibi atipik absanslara sıklıkla eşlik eden

segmental, erratik miyoklonilerle birlikte nonkonvülsif status epileptikus veya obtüstasyon tablosu da görülebilir.^[5]

EEG bulguları: EEG ilk yıl genellikle normal olmakla birlikte bazı olgularda spontan ya da aralıklı ışık uyarımı ile tetiklenen jeneralize diken/multipl diken yavaş dalga deşarjları gözlenir.^[5] İki-üç yaş arasında EEG'de genellikle spontan olarak görülen ve uykuya dalış ile artan izole ya da kısa süreli diziler halinde gelen, jeneralize, simetrik veya asimetrik multipl diken, multipl diken-yavaş dalga ve diken yavaş dalga deşarjları belirlemektedir.^[5] Başlangıçta interiktal dönemde temel aktivite normaldir ancak nöbetlerin sıklığı dönemde ve yaşla birlikte temel aktivitede yavaşlama gözlenmektedir.

Etiyoloji: Ateşli nöbetlerin varlığı, ailede epilepsi ve febril nöbet oranının yüksek olması ve monozigotik ikizlerde yüksek prevalans bu sendromda daha çok genetik predispozisyonun varlığını düşündürmektedir.^[5] DS'lu bazı olgularda da sodyum kanal geni SCN1A'da de novo mutasyon gösterilmiştir.^[7]

Prognoz ve tedavi: Tedavi güçtür ve nöbetler sık tekrarlar.^[5,6] Kompleks parsiyel nöbetler birkaç yıl içinde kaybolmakla birlikte (5) miyoklonik nöbetler sıklığı azalarak devam eder ve adolesan döneminden önce bir çok olguda kaybolur.^[5,6] Olguların %50'sinde ağır olmak üzere tüm olgularda kognitif bozukluklar vardır. Mortalite oranı yüksektir.^[5,6] Miyoklonilerin eşlik etmediği formunda prognozun biraz daha iyi olduğu bildirilmektedir.^[6] Klinik seyirde gözlenen tüm nöbet tipleri tedaviye dirençlidir.^[5,6] En yararlı ilaçlar, nöbetlerin sıklığını ve süresini azaltan valproat, fenobarbital ve benzodiazepinlerdir. Etosuksimid absans ve miyoklonik nöbetler için uygundur. Topiramet'in de DS'da parsiyel ve jeneralize nöbetler üzerine etkili olduğu bildirilmektedir. Yine levetiracetam, zonisamid ve bromürler de DS'da etkili bulunmuştur. Lamotrijin'in DS'da nöbetleri arttırdığı bildirilmiştir. Bazı olgularda, özellikle DS'nun erken evrelerinde ketojenik diyet ve immunoterapiye iyi yanıtlar alınmıştır.^[6]

Lennox-Gastaut Sendromu (LGS)

LGS multipl nöbet tipleri, psikomotor gelişim geriliği, interiktal EEG'de yaygın yavaş diken-dalga aktivitesi ve uykuda paroksizmal 10-12 Hz'lik hızlı ritmin varlığı ile karakterize, çocukluk çağıının ağır bir epileptik ensefalopati tablosudur.^[2,8] Erkeklerde kızlara göre biraz daha sık görülen LGS'de nöbetlerin başlangıç yaşı 1-8 yaş arasında değişmekle bir-

likte en sık 3-5 yaşları arasındadır. Karakteristik nöbet tipleri atipik absans, aksiyal tonik ve tipik olarak kümeler halinde gelen baş düşmeleri ya da düşmeyle şekillenen nöbetlerdir. EEG'de 1.5-2.5 Hz yavaş diken-dalga aktivitesinin eşlik ettiği atipik absans nöbetleri LGS'li olguların yaklaşık üçte ikisinde ortaya çıkar. Olguların %80-100'ünde görülen ve LGS'nin karakteristik nöbet tipi olan tonik nöbetler özellikle LGS'nin erken yaşlarda başladığı çocuklarda daha sık görülmektedir. Tedaviye dirençli ve sık tekrarlayan nöbetler nedeniyle olgular sık aralıklarla statusa girebilir.^[2,8]

EEG bulguları: İnteriktal uyanıklık EEG'sinde yavaş bir temel aktivite zemininde bifrontal bölgelerde daha yüksek amplitüdümlü olmak üzere yaygın, sıklıkla bilateral, senkron, simetrik, 2-2.5 Hz, yavaş, jeneralize diken dalga deşarjları izlenmektedir. Olguların %75'inde genellikle frontal ve temporal bölgelerde lokalize fokal veya mültifokal diken ve keskin dalgalarda gözlenmektedir. Özellikle NREM uykuda ortaya çıkan paroksizmal hızlı ritim (10-13 Hz) LGS için karakteristiktir.^[2,8]

Etiyoloji: Olguların ancak %60-70'inde altta yatan neden saptanabilmektedir. Semptomatik grubu oluşturan bu olgularda etiyolojik olarak perinatal asfiksi, perinatal vasküler olaylar, beyin malformasyonları, migrasyon anomalileri, tuberözskleroz, nörofibromatosis, Down sendromu, ağır kafa travması, merkezi sinir sisteminin enfeksiyonları ya da daha nadir olarak ilerleyici dejeneratif veya metabolik hastalıklar gibi heterojen bir grup hastalık yer almaktadır. Olguların %10-30'u West sendromu ya da diğer epileptik ensefalopatilerden LGS'ye dönüşmüş, diğerlerinde de bu sendrom doğrudan başlamıştır.

Prognoz: Olguların %80-90'ında nöbetler erişkin dönemde de devam etmektedir. LGS'da nöbetlerin başlamasıyla birlikte psikomotor gelişimde duraklama veya gerileme olur. Sıklıkla davranış bozukluğu, sosyal ilişkilerde zayıflık, ya da psikotik bozukluklar eşlik eder. Beş yaş civarında %90'dan fazla olguda mental retardasyon mevcuttur. Olguların %60'ında hemen hergün nöbetler tekrarlar.

Tedavi: LGS çocukluğun tedaviye en dirençli epilepsi tablolarından biridir. LGS'de ortaya çıkan tüm nöbetlere etkili olması nedeniyle valproat ilk seçilmesi gereken ilaçtır.^[8] Benzodiazepinler miyoklonilere etkilidir. Atipik absans ve atonik nöbetlere özellikle etkili olduğu düşünülen lamotrijin ve topiramet önerilen diğer anti epileptiklerdir. Felbamatin drop

ataklar, atipik absans nöbetleri ve diğer tip nöbetleri azalttığı gösterilmiştir. Yine ketojenik diyet ve vagal sinir stimülasyonu bazı olgularda denenmiştir. Düşme nöbetleri özellikle kötü prognoza işaret eder ve bazı olgularda anterior kallozotomi önerilebilir.^[2,8]

Yavaş Uykuda Biyoelektrik Status'la Giden Epilepsi/ Epileptik Ensefalopati

(Epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus during slow-wave sleep=ESES, Epilepsy with continuous spike-and-waves during slow-wave sleep=CSWS)

ESES, çocuklarda yaşa bağlı ortaya çıkan, klinikte epilepsi nöbetleri ve nöropsikolojik bozukluklar ile EEG'de tipik olarak yavaş uyku süresince hemen hemen devamlı olarak izlenen diken dalga deşarjlarıyla karakterize bir tablodur.^[2,9] ESES idiyopatik ya da semptomatik parsiyel çocukluk çağı epilepsilerine eşlik edebileceği gibi bazen epilepsi nöbetinin görülmediği olgularda da yaşla ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Olguların yaklaşık 2/3'ünde ESES başlamadan önce psikomotor gelişme normaldir. Bu olgularda ESES geliştikten sonra IQ'da düşme, konuşmada gecikme, hafıza bozuklukları, dikkat azalması ve davranış bozuklukları gelişebilir.^[2] İlk nöbet 1-10 yaş arasında görülmekle birlikte sıklıkla 4-5 yaş civarında başlar. Hastalığın seyri 3 evreye ayrılmaktadır.

Evre 1: Olguların yaklaşık yarısında ilk nöbet uykuda ortaya çıkar ve unilateraldir, sıklıkla hemiklonik status tablosuyla başlayabilir. Diğer olgularda ise parsiyel motor, kompleks parsiyel, jeneralize tonik-klonik veya absans şeklinde olabilir.^[9] EEG'de fronto-temporal veya sentro-temporal bölgede fokal ya da mültifokal diken-dalga deşarjları ve/veya jeneralize keskin veya diken-dalga deşarjları gözlenir.^[2,9]

Evre 2: Artık karakteristik EEG bulgusunun ortaya çıktığı bu dönem genellikle ilk nöbetten 1-2 yıl sonra, sıklıkla 8 yaş civarı (4-10 yaş arası) başlar. Sıklıkla uykuda gelen unilateral fokal motor nöbetler ya da jeneralize tonik-klonik nöbetler gibi motor nöbetlerin yanısıra tipik absans nöbetleri, veya sıklıkla çocuğun düşmesine yol açabilen atonik veya tonik komponentli atipik absans nöbetleri ortaya çıkar. Negatif miyoklonus ve non-konvülsif status tablosu sık görülmekle birlikte tonik nöbet görülmez.^[9] Klinik izlemde nöropsikolojik açıdan çocukta bir takım sorunlar gözlenmeye başlar.^[2,9,10] EEG'de hastanın uykuya dalmasıyla birlikte sürekli, bilateral ve diffüz, yavaş diken dalga deşarjları (1.5-2 Hz) ortaya çıkarak yavaş uyku süresince devamlılık göstermektedir.^[9]

Evre 3: Nöbetlerin sonlandığı ve EEG'nin normale döndüğü bu dönem genellikle tablonun başlangıcından 2-7 yıl sonra başlar. ESES sonlandığında tüm olgularda psikomotor performansta belirgin artış olmakla birlikte olguların çoğunda özellikle lisan ve dikkat alanında tam düzelme gözlenmez. Kalıcı kognitif, lisan ve/veya davranışsal bozuklukların sendromun başlangıç yaşı ve EEG'deki aktif epileptiform aktivitenin süresiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir.^[9]

Tedavi: Nöbet tipine uygun olarak valproat, etosüksimid, lamotrijin, levetirasetam ve sultiam seçilebilir. Valproat ile birlikte benzodiazepinler veya 3 aylık tedavi süresince ACTH ve yüksek doz prednizon denenebilir.^[2,9]

Landau-Kleffner Sendromu (LKS)

Nadir görülen bu sendrom 2 ile 8 yaş arasında, daha çok erkek çocuklarda ortaya çıkmaktadır. EEG'de temporal bölgede gözlenen epileptiform anomalilerle birlikte edinsel afazi tablosuyla karakterize olan bu sendromda tabloya sıklıkla kognitif veya davranış sorunları ve epilepsi nöbetleri de eşlik etmektedir.^[2] Daha önce psikomotor gelişimi normal olan bu çocuklarda afazi tablosu sıklıkla subakut yerleşmekle birlikte, progresif ya da iyileşme ve kötüleşme dönemleriyle seyreden dalgalı bir seyir de gösterebilir.^[11]

LKS'li olguların hemen hepsinde EEG'de epileptiform anomaliler gözlenmekle birlikte olguların ancak %70-80'inde epilepsi nöbetleri vardır. Sıklıkla 4-6 yaşları arasında başlayan nöbetler genellikle seyrek ve antiepileptik tedaviye yanıt çok iyidir. Nöbetler genellikle 13-15 yaşlarında sona erer. LKS'de jeneralize toniko-klonik, fokal motor, unilaterale klonik nöbetler, atipik absans, baş düşme ile karakterize atonik nöbetler ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetler bildirilmektedir.^[2]

Olguların %50'sinden fazlasında temporal bölgelerde, %30'unda ise parieto-okspital bölgelerde diken, diken-yavaş dalga aktivitesi izlenir. Bu epileptik aktivite sürekli ya da belirgin olabildiği gibi klinik izlem sırasında herhangi bir zaman diliminde de ortaya çıkabilir. Epileptik deşarjlar uyku sırasında artış gösterir.

Prognoz: LKS da epilepsi nöbetlerinin prognozu iyi olmakla birlikte afazinin şiddeti ve süresi değişkendir. Nadir olarak LKS başladıktan sonra haftalar ya da aylar içinde spontan remisyonlar bildirilmektedir.^[2] Epilepsi nöbetleri ve EEG anomalileri yaşa bağlı olup sıklıkla 15 yaş civarında sonlanır.

Yine olguların çoğunda EEG'deki epileptiform anomalilerin sonlandığı dönemde lisan ve diğer nöropsikolojik bozukluklarda büyük oranda düzelme gözlenir.^[2] ESES tablosu olan LKS'li olguların bu dönemde davranış ve kognitif performanslarında ciddi gerileme saptanmıştır. Klinik izlem sonunda bu hastaların kognitif ve lisan fonksiyonlarında iyileşmenin ESES'in eşlik etmediği LKS'li olgulara göre daha geri olduğu gösterilmiştir.^[12]

Tedavi: Valproat, etosüksimid ve benzodiazepinlerin tek başına veya kombinasyon şeklinde klinik ve EEG bulguları üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Yine sultiamla iyi sonuçlar bildirilmektedir. Antiepileptik ilaçlara yanıt alınmadığı durumlarda veya antiepileptik ilaçlarla birlikte steroidler ve ACTH'da kullanılmaktadır.^[2] Lamotrijin ve levetirasetam gibi diğer antiepileptik ilaçlarda LKS'de denenmektedir. Yine bazı olgularda intravenöz immunglobulin ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Medikal tedaviye dirençli bazı LKS'li olgularda uygulanan mültipl subpial intrakortikal transeksiyonla konuşmanın düzeldiğine dair çalışmalar da yayınlanmıştır.^[13]

Kaynaklar

- 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](#)
- Panayiotopoulos CP. Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood. In: Panayiotopoulos CP, editor. *The epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. Oxfordshire; Bladon Medical Publishing; 2005. p. 137-206.
- Dulac O, Tuxhorn I. Infantile spasms and West syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4th ed. London: John Libbey Eurotext Ltd; 2005. p. 53-72.
- Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics* 1982;13(1):14-23. [CrossRef](#)
- Dravet C, Bureau M, Guerrini R, Giraud N, Roger J. Severe myoclonic epilepsy in infants. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. London: John Libbey Eurotext; 1992. p. 75-88.
- Oguni H, Hayashi K, Awaya Y, Fukuyama Y, Osawa M. Severe myoclonic epilepsy in infants-a review based on the Tokyo Women's Medical University series of 84 cases. *Brain Dev*

- 2001;23(7):736-48. [CrossRef](#)
7. Scheffer IE, Wallace R, Mulley JC, Berkovic SF. Clinical and molecular genetics of myoclonic-astatic epilepsy and severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). *Brain Dev* 2001;23(7):732-5. [CrossRef](#)
 8. Beaumanoir A, Blume W. The Lennox-Gastaut syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4th ed. London: John Libbey Eurotext Ltd; 2005. p. 125-48.
 9. Tassinari CA, Michelucci R. Epilepsy with continuous spike and waves during slow sleep. In: Lüders HO, Noachtar S, editors. *Epileptic seizures. Pathophysiology and clinical semiology*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 711-21.
 10. Galanopoulou AS, Bojko A, Lado F, Moshé SL. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. *Brain Dev* 2000;22(5):279-95. [CrossRef](#)
 11. Deonna TW. Acquired epileptiform aphasia in children (Landau-Kleffner syndrome). *J Clin Neurophysiol* 1991;8(3):288-98.
 12. Robinson RO, Baird G, Robinson G, Simonoff E. Landau-Kleffner syndrome: course and correlates with outcome. *Dev Med Child Neurol* 2001;43(4):243-7. [CrossRef](#)
 13. Morrell F, Whisler WW, Smith MC, Hoepfner TJ, de Toledo-Morrell L, Pierre-Louis SJ, et al. Landau-Kleffner syndrome. Treatment with subpial intracortical transection. *Brain* 1995;118(Pt 6):1529-46. [CrossRef](#)