

Bebeklik ve Çocukluk Çağı Epilepsi Sendromları

Epileptic Syndromes in Infancy and Childhood: Translation

Rima NABBOU, MD,^{a,b}
Olivier DULAC, MD^{a,b}

^aDepartment of Neuropediatrics,
Centre de référence épilepsies rares,
Hôpital Necker-Enfants malades,
APHP, Necker-Enfants malades and
^bUniversity Paris
Descartes, Paris, France

Yazışma Adresi/Correspondence:
Rima NABBOU, MD
Department of Neuropediatrics,
Centre de référence épilepsies rares,
Hôpital Necker-Enfants malades,
APHP, 149 rue de Sèvres,
Paris Cedex 15, F-75743, France
rimanabbout@nck.aphp.fr,
rimanabbout@yahoo.com

Curr Opin Neurol 21:161–166

© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott
Williams & Wilkins 1350-7540

ÖZET Derlemenin amacı: Bu makalenin amacı, yeni epilepsi sendromlarını gözden geçirmek, eski sendromlara yeni bir bakış açısı sağlamak ve bu sendrom kavramının temel etiyolojisi ve tedavi araştırmaları üzerindeki etkisine vurgu yapmaktır. **Son bulgular:** “International League Against Epilepsy” sınıflamasına dâhil edilenlerin yanında, febril nöbet artı, benign ailevi neonatal-infantil nöbet (BFNIS), uykuda orta hat diken dalgalarıyla birlikte gelişen benign infantil fokal epilepsi (BFIS), bebekliğin malign migratuar parsiyel nöbetleri, okul çağı çocuklarda “devastating” epilepsi ve geç başlangıçlı kriptojenik spazmlar yeni epilepsi sendromları olarak sayılabilir. Genetik, bazı yeni antitelerin (BFNIS, BFIS ile koreoatetoz) tespitinde, eski sendromların (Dravet sendromu ve miyoklonik astatik epilepsi) sınırlarının çizilmesinde ve mekanizmalarının (infantil spazmlar, piridoksin bağımlı nöbet, süpresyon patlamalı neonatal ensefalopati) belirlenmesinde merkezi bir rol oynamaktadır. **Özet:** Çok sayıda çocuğun, özellikle bebeklerin klinik tablosu, tanımlanan hiçbir epilepsi sendromuna uymaz. İnfantil epilepsili pek çok hastada hala mevcut epilepsi sendromunun nedenlerinin tespitine veya tanınmasına ihtiyaç duymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sınıflama, epilepsi genetiği, epilepsi sendromları, epileptik ensefalopatiler

ABSTRACT Purpose of review: The aim of this article is to review new epilepsy syndromes, acquire a new understanding of older ones and emphasize the impact of this concept on basic research regarding aetiology and treatment. **Recent findings:** In addition to those included in the classification of the International League Against Epilepsy, new epilepsy syndromes comprise febrile seizures plus, benign familial neonatal-infantile seizures (BFNIS), benign infantile focal epilepsy with mid-line spikes and waves during sleep (BFIS), malignant migrating partial seizures in infancy, devastating epilepsy in school age children and late onset cryptogenic spasms. Genetics played a central role in identifying some new entities (BFNIS, BFIS with choreoathetosis), to delineate older syndromes (Dravet syndrome and myoclonic atstatic epilepsy) and determine their mechanisms (infantile spasms, pyridoxine dependent seizures, neonatal encephalopathy with suppression bursts). **Summary:** A significant number of children, mainly infants, do not fit in any of the described epilepsy syndromes. Still many patients with infantile epilepsy require the identification of cause or recognition of an epilepsy syndrome.

Key Words: Classification, epilepsy genetics, epilepsy syndrome, epileptic encephalopathies

Türkiye Klinikleri J Neur 2010;5(2):85-92

Cocuklarda epilepsinin seyri çok değişkendir ve prognozu başlangıç yaşına, nöbet tiplerine, interiktal şartlara, elektroensefalografi (EEG) bulgularına ya da nedene göre belirlemek mümkün olmayabilir. Ancak, başlangıç yaşının, nöbet tiplerinin, interiktal şartların ve EEG bulgula-

rının kombinasyonu, epilepsi sendromunun, nedeni ve prognozu hakkında bazı ipuçları sağlayabilir. Aynı zamanda, bakım verenlerin birbirleri ile iyi bir iletişim kurmasını da sağlar. Zemindeki genetik yapı dâhil, tedavi stratejisi ve etiyolojiyi dikkate alan araştırmalar yararlıdır. Temel epileptolojide sağlanan son ilerlemeler bu konuyu güçlendirmiş ve belli bir sendromun özel nedenlerinin tespitini sağlamıştır.

Bu çalışmada, daha önce bilinen sendromlar ve yeni epilepsi sendromları hakkında elde edilen yeni bilgilere odaklanılacaktır.

BENİGN AİLEVİ NEONATAL-İNFANTİL NÖBET

Bu sorun benign ailevi neonatal konvülsiyon 1. [Benign familial neonatal convulsion (BFNC)] ve benign ailevi infantil konvülsiyon 2. [benign familial infantile convulsion (BFIC)] veya başka bir deyişle benign ailevi neonatal-infantil nöbet 3. [benign familial neonatal infantile seizures (BFNIS)] arasında kalmıştır.¹ Bu ailelerin tespiti BFNC'de 2 günden, BFIC'de 6 aya kadar uzayabilir. Günümüze kadar, *SCN2A* mutasyonlu toplam 10 aile bildirilmiştir. Net BFIC fenotipli ve *SCN2A* mutasyonlu bir İtalyan aile, BFNIS ve BFIC'nin örtüşen klinik özelliklere sahip olduğunu düşündürmüştür.² En son yayınlanmış bir klinik spektrum derlemesinde neonatal başlangıç vurgulanmış olsa da, BFNC'li ailelerde *SCN2A* mutasyonları olmadığı bildirilmiştir.³

AİLEVİ İNFANTİL KONVÜLSİYONLAR VE KOREOATETEZ

Otozomal dominant taşınan paroksizmal koreoatetozlu benign ailevi infantil nöbet ilk olarak 1997 yılında tanımlanmıştır.⁴ Farklı ülkelerden 20'den fazla aile bildirim yapılmıştır. Nöbet 3.-12. aylarda başlar, parsiyeldir ve daha önce belirtildiği gibi, sekonder jeneralize olabilir.⁵ Nöbet kısa sürede sona erer, ancak 5-9 yıl içinde paroksizmal koreoatetoz başlar. Paroksizmal ataklar halinde, istirahatte gelişebilir ya da egzersiz ve anksiyete ile indüklenir. Ataklar arasında nörolojik muayene ve EEG traseleri (psikomotor gelişim gibi) normaldir.

Genetik çalışmalar, kromozom 16'nın perisentromerik bölgesinde bir bağlantının varlığı lehine güçlü kanıtlar sağlamaktadır. Bugüne kadar hiçbir nedensel gen bulunamamıştır.

UYKUDA ORTA HAT DİKEN DALGALI BENİGN İNFANTİL FOKAL EPİLEPSİ

Nöbet başlangıcı 4-30. aylar arasındadır. Nöbet belirtileri tipiktir, kısa süreli siyanoz, boş bakma ve nadir lateralize edici bulgularla karakterizedir. Tüm olgularda sadece uykuda, güçlü bir EEG göstergesi olan orta hat bölgelerinde lokalize diken ve sonrası çan şekilli yavaş dalga izlenir. Prognoz doğal olarak iyidir ve hastaların çoğunda antiepileptik ilaç (AEİ) gerekmez.⁶

SÜPRESYON PATLAMALI EPİLEPTİK ENSEFALOPATİ

Bu ağır sorun ilk 3 ayda başlar. EEG'de birkaç saniye süren paroksizmal aktivite patlamaları (çoklu dikenler) ve alternan düz ya da düşük amplitüdü trase epizodları gözlenir (bu kombinasyona süpresyon patlama denir). Bu durum hem uyanık hem de uykuda görülmekle birlikte, ağırlıklı olarak uykuda gözlenir. Değişken derecelerde miyoklonus ya da spazmlarla birlikte olan parsiyel nöbetler eşlik eder.

"International League Against Epilepsy" sınıflamasında,⁷ süpresyon patlamalı iki hastalık bulunmaktadır: Erken infantil epileptik ensefalopati (EIEE) ya da Ohtahara sendromu⁸ ve neonatal miyoklonik ensefalopati (EME).⁹

EIEE'de spazmlar vardır ve süpresyon patlamalı bulguları genelde kortikal malformasyon, hemimegalensefali ya da fokal kortikal displazi tarafında izlenecek şekilde asimetriktir.⁸ Aicardi sendromu, oliver dentat displazi ve şizensefali bu tür traselerin rastlandığı diğer sorunlardır.¹⁰ EME'de, radyolojik bir beyin lezyonu kanıtı yoktur, hastalarda erratik ve masif miyoklonus izlenir ve ailevi nüks vardır.¹¹ Non-ketotik hiperglisinemi, Menkes hastalığı, piridoksin ve piridoksal fosfat bağımlılığı ve glutamat transporter defekti olabilir ve tüm bu sorunlarda aşırı glutamat transmisyonu ortaktır.¹² Piridoksin bağımlılık geni olan antiqutin, böbrek-

lerde piridoksin ile yarışan ve eksikliğine yol açan alfa-aminoadipik-semialdehit salgılanmasına neden olur.^{13**}

Her ne kadar her iki antite arasındaki ayırım etiyojik ve terapötik açıdan önemli olsa da, hastada bu ayrımı yapmak zor olabilir, zira miyoklonus ve spazmlar o yaşta karıştırılabilir, çünkü supresyon patlamalar fragmente hipsaritminin erken bir varyantı olabilir ve bütün hastalar EIEE veya EME kriterlerini tamamlamayabilir.¹⁴ Son olarak, beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'nin normal olduğu akraba olmayan 2 EIEE olgusunda *ARX* geninde infantil nöbettekinden daha uzun bir polialanin ekspansiyonu ("Aristales-related homeobox") gözlenmiştir.^{15**}

İNFAİTİL SPAZMLAR VE WEST SENDROMU

Spazm kümeleri, psikomotor gerileme ve hipsaritminin bir kombinasyonu olan West sendromu çoğunlukla 3.-12. aylar arasında başlar. Kriptojenik olgular tüm olguların %9-15'idir, geri kalanı semptomatiktir. Semptomatik olgular bazı prenatal, perinatal ve postnatal faktörlere sahiptir. Farklı beyin disgenезleri (lizensefali, hemimegalensefali, fokal kortikal displazi, septal displazi veya kallozal agenez), kromozomal (Down sendromu, del1p36) veya tek gene (*ARX* veya *STK9* gen mutasyonları) bağlı nedenler bildirilmiştir.^{16,17*} Bazen tedavisiz fenilketonüri, tetrahidrobiopterin eksikliği ve NARP mutasyonu gibi mitokondriyal sitopatiler de izlenebilmektedir. Menkes hastalığı sürecinde infantil spazmlara çok sık rastlanmaktadır.

Vigabatrin ve steroidler tedavinin temelidir. Erken tedavi, sonucu düzeltir.¹⁸ Tüberosklerozun haricinde başka bir sorunu olan hastalarla yapılan kontrollü çalışmalarda, vigabatrine kıyasla steroidin kısa süreli etkilerinin daha iyi olduğu, buna karşın hormonal tedavi ile relaps hızının daha yüksek olması nedeni ile uzun vadeli etkilerin aynı olduğu görülmüştür.¹⁹⁻²¹ Bazı etkileri olan topiramata geçmeden önce, cerrahi için radyolojik çalışma yapılmalıdır, ancak kötüleşme bildirilmiştir.^{22,23} Kriptojenik diyetin yeri de belirlenmelidir.²⁴

Nedeni bilinmeyen ilaca dirençli 6 West sendromu hastasında, subkortikal yapılarla geçici bir

diffüzyon kaybı bildirmiştik. Bazı doğumsal metabolizma hataları veya ilaç toksisitesi gibi toksik lezyon olasılığı düşünülmüştür, ancak en olası seçenek epileptik ensefalopati gibi görünmektedir.²⁵

KRİPTOJENİK GEÇ BAŞLANGIÇLI EPİLEPTİK SPAZMLAR

On iki ve 48 ay arasında ortaya çıkan geç başlangıçlı kriptojenik epileptik spazmların West ve Lennox-Gastaut sendromları arasında geçiş bulguları vardır.^{26**} EEG'de klasik hipsaritmi izlenmez, ancak yavaş diken-dalgalarla kombine temporal veya temporofrontal yavaş dalga veya diken fokusu izlenir. İktal olaylarda küme halindeki spazmlar, tonik nöbetler ve atipik absanslar birlikte bulunur. İktal EEG'de jeneralize yüksek-voltajlı yavaş dalgaları diffüz voltaj atenüasyonu üzerine binmiş hızlı aktivite izler (kümeler halinde gelen epileptik spazmlar için tipik). Klasik infantil spazm tedavisi, olguların neredeyse yarısında yeterli olmaktadır.

Bu yeni tanımlanmış kriptojenik sendrom sadece infantil nöbetin geç bir varyantı değildir, aynı zamanda posterior matürasyon özellikleriyle kombine West sendromunun ve anterior matürasyon özellikleriyle kombine Lennox-Gastaut sendromunun aksine, temporal loblarda matürasyon disfonksiyonu eşlik edebilir.

BEBEKLİK ÇAĞINDA MALİGN MİGRATUAR PARŞİYEL NÖBET

İlk olarak 1995 yılında 14 bebekte bildirilen²⁷ bebeklik çağı döneminin malign migratuar parşiyel nöbeti [malignant migrating partial seizure in infancy (MMPSI)], ilk 6 ayda başlayan, zamanla neredeyse devamlı hale gelen, hızlı ilerleyici parşiyel nöbetle karakterize bir epileptik ensefalopatidir. Başlangıçta korteksin bir bölgesinden diğerine göç eder ve psikomotor becerilerde majör bir yıkım gelişir. Avrupa, Asya ve Amerika Birleşik Devletleri'nden olgu bildirimleri yapılmıştır.

Erken nöbetin motor ve otonomik bileşenleri vardır, geç nöbetler ise daha polimorfiktir, aynı hastada bir nöbet ile diğeri birbirinden farklı olabilir. Nöbet bebeklik çağındaki parşiyel nöbetlerden

birkaç dakika daha uzun sürebilir, zamanla daha sık jeneralize olma eğilimi gösterir. Miyoklonus nadir ve spazmlar istisnadır. İlk bir yaşın sonunda nöbetler neredeyse sürekli biçimde ve kümeler halinde gelir. Nöbet birkaç hafta sürebilir ve bu sırada bebeğin durumu ciddi ölçüde bozulur, ardından nöbet birkaç hafta kesilir ve bu sırada bebeğin durumu yavaş yavaş düzelir. İlerleyici mikrosefali gelişir.

Günümüze kadar, alınan tüm öykülere ve yapılan biyokimyasal, radyolojik veya histolojik tetkiklere rağmen herhangi bir neden belirlenebilmiş değildir. Ailesel olgu veya akrabalık bildirilmemiştir. Bebeklik çağı migratuar parsiyel nöbeti olan 3 çocukla yapılan bir genetik çalışmada, sodyum (*SCN1A*, *SCN2A*), potasyum (*KCNQ2*, *KCNQ3*) ve klor (*CLCN2*) iyon kanallarında herhangi bir mutasyon saptanamamıştır.^{28*}

Süreç çok ağırdır, çünkü nöbetler hiçbir zaman kontrol altına alınamaz. Nöbetleri ilk bir yaş içinde kontrol edilebilen hastalar nadiren yürüme-ye başlayabilir. Ancak, sadece 1 hastanın 7 yaşında gelişiminin normal olduğu²⁹ ve levetirasetamın olası bir erken neonatal başlangıçlı olguda etkisi bildirilmiştir.³⁰ Gidişattaki bu çelişki bu hastaların sendromik teşhisi hakkında şüphelere yol açmaktadır. Klonazepam ve stiripentol kombinasyonunun etkisi hakkında açık veriler mevcuttur. Bromit etkili olabilir, ancak parsiyel epilepsi AEİ'ler, özellikle karbamazepin ve vigabatrinle sorun ağırlaşıyor gibi görünmektedir.

■ DRAVET SENDROMU

İlk olarak 1978 yılında tanımlanan Dravet sendromu, aslında normal olan bir bebekte ilk bir yıl içinde çoğunlukla ateşle birlikte gelişen jeneralize veya unilateral klonik veya tonik-klonik nöbetle karakterizedir.³¹ Sonra, miyoklonus, atipik absans ve parsiyel nöbet gibi başka nöbet tipleri de eklenebilir. İkinci yıldan itibaren ilerleyici gelişim geriliği başlar. Nöbet ateşe duyarlıdır ve status epileptikusa dönüşmeye eğilimlidir.³² Dravet sendromu terimi, bebeklik çağının ağır miyoklonik epilepsisi terimine tercih edilir, çünkü her hastada miyoklonus gelişmez. İlk nöbet kompleks febril nöbetle karışabilir, ancak erken nüks bu ayrımı sağlar. Nö-

betin bu ateşe hassasiyeti, *SCN1A*'daki mutasyonların tespitini sağlamıştır³³ [Bu gen ilk olarak febril nöbet artılı jeneralize epilepsisi olan ailelerde (GEFS+) tanımlanmıştır].³⁴ Febril nöbet artı (FS+), 6 yaşından sonra belirti veren veya non-febril nöbetlerin eşlik ettiği febril nöbetleri tanımlamak üzere kullanılan bir ifadedir.³⁵ Dravet sendromu, FS+ bağlantılı epilepsi spektrumunun en ağır formudur. Dravet sendromu olgularının %75'inde *SCN1A* mutasyonu vardır. Son olarak, negatif mutasyon bildirilen olguların neredeyse %10'unda gende parsiyel veya komplet silinme ve daha nadir olmak üzere duplikasyon bulunur.^{36,37*} Parental mozaisizme sahip kalıtsal olgular da bildirilmiştir.^{38*,39} *SCN1A* mutasyonlarının aşı ensefalopatilerine neden olduğu gösterilmiştir.^{40*}

Dravet sendromunda nöbetler ilaca oldukça dirençlidir. Nihai hedef ilk bir yılda nöbetleri, özellikle de status epileptikusu azaltmaktır.⁴¹ İleriye dönük randomize çalışmalarda,⁴² klobazam, valproat ve stiripentolün birlikte status epileptikusu ve tonik-klonik nöbet frekansını düşürmede etkinliği kanıtlanmıştır. Kısmen yanıt veren hastalarda, topiramet veya levetirasetam eklenmesi etkili olabilir.

Hipokampal lezyon insidansı gözden kaçabilir.⁴³ İki veya 3 yaşından sonra çekilen bir T2 ağırlıklı koronal MRG ile bu durum ortaya çıkarılabilir.

Bu sendromda özellikle sık gelişen ani ölümün mekanizması *SCN1A* mutasyonu olabilir.⁴⁴

■ MİYOKLONİK ASTATİK EPİLEPSİ

Hastalar "sentrensefalik miyoklonik-astatik petit mal" terimi altında toplanır, çünkü idiyopatik jeneralize epilepsiyle, kombine jeneralize tonik-klonik nöbet, miyoklonus ve jeneralize diken-dalgalarla ilgili bir genetik eğilimi paylaştıkları düşünülmektedir.⁴⁵ Sorun Lennox-Gastaut sendromunun özelliklerini paylaşan bir etiyolojik kavramdır, ancak beyin lezyonu, ilaç direnci, status epileptikus atakları ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde bir etki bulunmamaktadır. Her biri Dravet sendromu, "bebeklik çağında benign miyoklonik epilepsi" ve okul çağında miyoklonik-astatik nöbet olarak bildirilen bir epilepsi sendromundan oluşmuş alt gruplar vardır.³²

Miyoklonik astatik epilepsi (MAE), 2-5 yaşları arasında genelde patlama şeklinde tonik-klonik nöbet veya drop ataklar halinde başlar. O yaştaki ilk tonik-klonik nöbet EEG gerektirir ve diken dalga aktivitesi bulunan olgularda tedavi gerekir. Multipl nöbet tipleri arasında miyoklonik-astatik, tonik-klonik ve absans nöbetler sayılabilir. Non-konvülviz status epileptikus klasik olarak yeterince teşhis edilemeyen bir komplikasyondur. Tonik nöbet bir kötü prognoz risk faktörüdür.⁴⁶ Bilişsel yıkım Lennox-Gastaut'ta gözlenenden farklıdır ve genelde apraksi ve dizartriden ibarettir. Bu baskınlık, miyoklonus gelişimine katkıda bulunan rolandik stripin ağırlıklı olarak tutulumuyla açıklanabilir.

MAE'de genetik eğilim rol oynar. GEFS+ gen mutasyonlu FS+ ailelere ait çok az sayıda olgu bildirilmiştir.^{34,47} Ancak, MAE'den etkilenmiş 22 sporadik hastalık bir çalışmada, 3 majör GEFS+ geninde (*SCN1A*, *SCN1B* ve *GABRG2*) mutasyona rastlanmamıştır.⁴⁸ MAE'nin Dravet sendromundan farklı bir genetik zemini vardır ve farklı gen ailelerini ilgilendiren poligenik bir bozukluk olarak aktarılır.

Gidişat değişkendir. Çoğu hasta 1-3 yıl içinde düzelerken, diğerlerinde miyoklonik status ve epileptik ensefalopati bağlamında majör bilişsel yıkım gelişir. Erken çocukluk çağında miyoklonik-astatik nöbetli epilepsinin tedavisi ampiriktir. Bazı bileşikler sorunu ağırlaştırabilir: Fenitoin, karbamazepin ve vigabatrin gibi.⁴⁹ Valproat, etosüksimid ve benzodiazepinler (klonazepamdan daha çok klobazam) başarı ile kullanılmıştır. Ancak, etkili kombinasyon valproat + lamotrijin gibi görünmektedir.⁵⁰ Benzodiazepin kullanımı miyoklonik status epileptikus atağına saklanmalıdır. Ancak, epileptik ensefalopati ve süregen tonik ve miyoklonik nöbetlerle birlikte bilişsel ve motor yıkım gelişen hastalarda ilaç direnci sıktır. Sorun belirlenir belirlenmez ketojenik diyetle başlanmalıdır.^{51,52} Diyete yanıtız olanlarda veya tolere edemeyenlerde steroid başlama endikasyonu vardır. Ancak, konvülviz nöbetin presipitasyonundan kaçınmak için doz orta düzeyde tutulmalıdır. Yaklaşık 1-2 yıllık risk periyodu esnasında relapsı engellemek için tedavi uzatılmalıdır.

YAVAŞ UYKUDA SÜREKLİ DİKEN DALGALI EPİLEPTİK ENSEFALOPATİ

Bu sorun ilk olarak yavaş dalga uykunun %85'ten fazlasında diken dalgalar olarak tanımlanmıştır. Sonradan, atipik benign fokal epilepsi + negatif miyoklonus veya fasiyal dispraksi olarak da bilinen ağır çocukluk çağı idiyopatik fokal epilepsi, önce rolandik alanı ve sonra da talamusu tutan vasküler prenatal veya perinatal lezyonlara bağlı semptomatik ve temporal lobu tutan afazi ve oditori agnozili veya frontal loplara tutan frontal sendromlu kriptojenik nöbet gibi farklı sorunlarda da daha küçük diken aktivitesi olduğu anlaşılmıştır.⁵³⁻⁵⁷ Aşikâr motor veya bilişsel yıkım öyküsü, teşhis ve tedavi stratejisi için elzemdir. Ekspresif disfazi bir *SRPX2* monojenik mutasyonuyla ilişkilendirilmiştir.^{58**}

OKUL ÇAĞI ÇOCUKLARINDA "DEVASTATING" EPİLEPTİK ENSEFALOPATİ

Okul çağı çocuklarında devastating epileptik ensefalopati (DESC), daha önceden normal olan bir çocukta birkaç hafta boyunca süren inatçı konvülviz status epileptikus olarak başlar ve arada sessiz periyodun olmadığı ilaca dirençli perisilvian epilepsiye eşlik eden özellikle temporal lob fonksiyonunda olmak üzere bilişsel fonksiyonlarda dramatik yıkımla gider.^{59**} Dört-on bir yaşları arasında herhangi bir intrakranial enfeksiyona bağlı olmayan ateşle birlikte gelişen inatçı status epileptikus klinik ve EEG'de perisilvian, bilateral temporal tutulum kanıtlarına sahip ilaca dirençli epilepsi ve nöropsikolojik testlerde MRG ve pozitron emisyon tomografi (PET) bulgularıyla uyumlu limbik yapı tutulum ağırlıklı frontal disfonksiyon izler. Bu sorun kolayca gözden kaçabilir, çünkü ateşle gelir ve kolayca "gri cevher ensefaliti" olarak kabul edilebilir.^{60,61}

Beyin inflamasyonu olmasa da, status epileptikus bilateral temporal epileptojenik lezyonlara neden olabilir: Aslında sadece daha önceden atlanan bir epileptik ensefalopati olabilir. Ateşle tetiklenen ve her iki frontal lobun masif tutulumuyla giden başka non-inflamatuvar epileptik ensefalopatiler de bildirilmiştir.^{62*}

SONUÇ

Kırk yıl önce Marseille Okulu tarafından geliştirilmiş ve "International League Against Epilepsy" tarafından kabul edilen epilepsi sendromları kavramı, pediatrik epileptolojide hâlâ bir altın standarttır.^{7,63} Dravet sendromu temel mekanizmadan, yani *SCN1A* genindeki bir mutasyondan uzun bir süre önce klinik ve EEG kriterleriyle tanımlanmıştır. MAE'nin klinik ve EEG sınırları farklı bir genetik zeminde tespit edilmiştir.

Bu kavram DESC ve MMPS gibi yeni sendromların özellikle klinik ve EEG kriterleriyle tespitine izin verir. Nörogörüntüleme ve genetikteki gelişmeler bu kavramla çelişmez. Bu yaklaşıma dayalı tedavi çalışmaları, infantil spazm için vigabatrin ve Dravet sendromu için stiripentol gibi spesifik endikasyonlar üretmiştir. Erişkinlerde son epilepsi sendromu tanımı bu geçerliliği artırmıştır. Otozomal dominant lateral temporal lob epilepsi (ADLTLE) ve otozomal-dominant noktürnal frontal lob epilepsi idiopatik olabilir ve cerrahiye uygun olmayabilir.

KAYNAKLAR

- Derlemenin basıldığı dönemdeki konuyla ilgili makaleler önem durumuna göre şu şekilde işaretlenmiştir:
- * konu ile ilgili
** konu ile çok yakından ilgili
- Bu konu ile ilgili ilave kaynaklar bu sayının Güncel Dünya Literatürü bölümünde (s. 213-214) bulunabilir.
- Berkovic SF, Heron SE, Giordano L, et al. Benign familial neonatal-infantile seizures: characterization of a new sodium channelopathy. *Ann Neurol* 2004;55:550-557.
 - Striano P, Bordo L, Lispi ML, et al. A novel *SCN2A* mutation in family with benign familial infantile seizures. *Epilepsia* 2006; 47:218-220.
 - Herlenius E, Heron SE, Grinton BE, et al. *SCN2A* mutations and benign familial neonatal-infantile seizures: the phenotypic spectrum. *Epilepsia* 2007;48:1138-1142.
 - Szepetowski P, Rochette J, Berquin P, et al. Familial infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis: a new neurological syndrome linked to the pericentromeric region of human chromosome 16. *Am J Hum Genet* 1997;61:889-898.
 - Vigevano F. Benign familial infantile seizures. *Brain Dev* 2005; 27:172-177.
 - Capovilla G, Beccaria F, Montagnini A. 'Benign focal epilepsy in infancy with vertex spikes and waves during sleep'. Delineation of the syndrome and recalling as 'benign infantile focal epilepsy with midline spikes and waves during sleep' (BIMSE). *Brain Dev* 2006; 28:85-91.
 - Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy/Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389-399.
 - Ohtahara S. Clinico-electrical delineation of epileptic encephalopathies in childhood. *Asian Med J* 1978; 21:499-509.
 - Aicardi J, Gouttie` res F. Ence`phalopathie myoclonique ne` onatale. *Rev EEG Neurophysiol* 1978; 8:99-101.
 - Robain O, Dulac O. Early epileptic encephalopathy with suppression bursts and olivary-dentate dysplasia. *Neuropediatrics* 1992; 23:162-164.
 - Dalla Bernardina B, Dulac O, Fejerman N, et al. Early myoclonic epileptic encephalopathy (EMEE). *Eur J Pediatr* 1983; 140:248-252.
 - Molinari F, Raas-Rothschild A, Rio M, et al. Impaired mitochondrial glutamate transport in autosomal recessive neonatal myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet* 2005; 76:334-339.
 - Mills PB, Struys E, Jakobs C, et al. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nat Med* 2006; 12:307-309.
 - Piridoksin bağımlı nöbetlerde (PDS) antiquitin gen mutasyonları bildirilmiştir. Bir δ -piperidin-6-karboksilat (P6C)- α -aminoadipik semialdehit (α -AASA) dehidrogenaz olarak antiquitin aktivitesi baskılanır. Biriken P6C piridoksal 5'-fosfatı (PLP) inaktive eder ve piridoksin yetmezliğine neden olur. Önemli sonuç basit bir idrarda α -AASA ölçümüyle PDS teşhisinin konulabilmesidir ve ALDH7A1 gen analizi prenatal teşhisi sağlar.
 - The important implication is that the simple measurement of urinary α -AASA provides a simple way of confirming the diagnosis of PDS and ALDH7A1 gene analysis provides a means for prenatal diagnosis.
 - Schlumberger E, Dulac O, Plouin P. Early infantile syndromes: nosological considerations. 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; 2005. pp. 35-42.
 - Kato M, Saitoh S, Kamei A, et al. A longer polyalanine expansion mutation in the ARX gene causes early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern (Ohtahara syndrome). *Am J Hum Genet* 2007; 81:361-366.
 - Ohtahara sendrom ve infantil nöbet arasındaki ilk genetik ortak eğilimin gösterilmesidir. Bu bulgu bu iki sendromun klinik ve EEG devamlılığı ile uyumludur.
 - Scala E, Ariani F, Mari F, et al. *CDKL5/STK9* is mutated in Rett syndrome variant with infantile spasms. *J Med Genet* 2005; 42:103-7.
 - Guerrini R, Moro F, Kato M, et al. Expansion of the first PolyA tract of ARX causes infantile spasms and status dystonicus. *Neurology* 2007; 69:427-433.
 - Yazarlar erkek çocuklarda infantil nöbetin fenotipini ve ARX mutasyonlarının frekansını vermişlerdir. 'Klasik' fenotip infantil nöbetle birlikte ağır diskinetik kuadriparezidir. Yazarlar, infantil spazmı ve diskinetik serebral palsisi olan ancak uyumlu bir perinatal öyküsü olmayan erkek çocuklarda ARX gen testi yapılması gerektiğini iddia etmişlerdir.
 - Eisermann MM, DeLaRaillere A, Dellatolas G, et al. Infantile spasms in Down syndrome: effects of delayed anticonvulsive treatment. *Epilepsy Res* 2003; 55 (1-2):21-27.
 - Vigevano F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997; 38:1270-1274.
 - Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1773-1778.

21. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol* 2005; 4:712-717.
22. Zou LP, Ding CH, Fang F, et al. Prospective study of first-choice topiramate therapy in newly diagnosed infantile spasms. *Clin Neuropharmacol* 2006;29:343-349.
23. Mikaeloff Y, Saint-Martin A, Mancini J, et al. Topiramate: efficacy and tolerability in children according to epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2003;53:225-232.
24. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, et al. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics* 2002; 109:780-783.
25. Desguerre I, Marti I, Valayannopoulos V, et al. Transient magnetic resonance diffusion abnormalities in West syndrome: a toxic effect or the radiological expression of non convulsive status epilepticus? *Dev Med Child Neurol* (in press).
26. Eisermann MM, Ville D, Soufflet C, et al. Cryptogenic late-onset epileptic spasms: an overlooked syndrome of early childhood? *Epilepsia* 2006;47:1035-1042.
- ** Bu makalede bu yeni sendromun sınırları çizilmiş ve geç başlangıçlı infantil nöbetten ayrımı yapılmıştır. Çarpıcı olan, bu sendromda interiktal paroksizmal aktivitenin temporal baskınlığı ve West ve Lennox-Gastaut sendromlarının başlangıç yaşları arasında başlamasıdır. Yaşa bağımlı gelişim sürekliliğini destekler, epileptogenezinin beyin matürasyonunun fizyolojik posterioranteriora gradyentiyle uyumlu anterior migrasyonu gösterir.
27. Coppola G, Plouin P, Chiron C, et al. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia* 1995; 36:1017-1024.
28. Coppola G, Veggioni P, Del Giudice EM, et al. Mutational scanning of potassium, sodium and chloride ion channels in malignant migrating partial seizures in infancy. *Brain Dev* 2006; 28:76-79.
- Küçük bir seri olsa da, yazarlar bu yeni tanımlanan sendromda daha önce çocukluk çağı epilepsilerinde bildirilen iyon kanallarının rolü olmadığını göstermişlerdir.
29. Marsh E, Melamed SE, Barron T, Clancy RR. Migrating partial seizures in infancy: expanding the phenotype of a rare seizure syndrome. *Epilepsia* 2005;46:568-572.
30. Hmameis G, Kadhim H, Nassogne MC, et al. Levetiracetam in a neonate with malignant migrating partial seizures. *Pediatr Neurol* 2006; 34:55-59.
31. Dravet C. Severe epilepsies in infancy and childhood [in French]. *Vie Médicale* 1978; 8:548-1548.
32. Dravet C, Bureau M, Oguni H, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 4th ed. London: John Libbey; 2005. pp. 89-114.
33. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, et al. De novo mutations in the sodium channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68:1327-1332.
34. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFSp2. *Nat Genet* 2000; 24:343-345.
35. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 120 (Pt 3):479-490.
36. Mulley JC, Nelson P, Guerrero S, et al. A new molecular mechanism for severe myoclonic epilepsy of infancy: exonic deletions in SCN1A. *Neurology* 2006; 67:1094-1095.
37. Madia F, Striano P, Gennaro E, et al. Cryptic chromosome deletions involving SCN1A in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2006; 67:1230-1235.
- Yazarlar Dravet sendromunun nedeni olarak SCN1A'daki silinmeyi tanımlamışlardır. Bu durumda, sekanslama ile genetik anormalliği saptamak mümkün değildir ve bu hastalar mutasyonsuz olarak teşhis edilmişlerdir.
38. Depienne C, Arzimanoglou A, Trouillard O, et al. Parental mosaicism can cause recurrent transmission of SCN1A mutations associated with severe myoclonic epilepsy of infancy. *Hum Mutat* 2006; 27:389.
- Yazarlar kalıtsal Dravet sendromu olgularına neden olan bir parental mozaisizm tanımlamışlardır. Bu makalede somatik veya germinal mozaisizm olasılığı gündeme getirilmekte ve Dravet sendromundaki olası kalıtım hakkında yeni bilgiler verilmektedir.
39. Marini C, Mei D, Cross H, Guerrini R. Mosaic SCN1A mutation in familial severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia* 2006; 47:1737-1740.
40. Berkovic SF, Harkin L, McMahon JM, et al. De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2006; 5:488-492.
- Bu makalede, aşı sonrası ensefalopatilerde SCN1A mutasyonlarının rolü sorgulanmaktadır.
41. Casse´ -Perrot C, Wolff M, Dravet C. Neuropsychological aspects of severe myoclonic epilepsy in infancy. In: Jambaque´ I, Lassonde M, Dulac O, editors. *Advances in behavioural biology* (50). New York, Boston, London: Kluwer Academic, Plenum publishers; 2001. pp. 131-140.
42. Chiron C, Marchand MC, Tran A, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet* 2000; 356:1638-1642.
43. Sieglar Z, Barsi P, Neuwirth M, et al. Hippocampal sclerosis in severe myoclonic epilepsy in infancy: a retrospective MRI study. *Epilepsia* 2005; 46:704-708.
44. Nabbout R. Can SCN1A mutations account for SUDEP? *Epilepsia* (in press).
45. Doose H, Gerken H, Leonhardt R, et al. Centrencephalic myoclonic-astatic petit mal. Clinical and genetic investigation. *Neuropadiatrie* 1970; 2:59-78.
46. Kaminska A, Ickowicz A, Plouin P, et al. Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. *Epilepsy Res* 1999; 36:15-29.
47. Wallace RH, Wang DW, Singh R, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998; 19:366-370.
48. Nabbout R, Kozlovski A, Gennaro E, et al. Absence of mutations in major GEFSp genes in myoclonic astatic epilepsy. *Epilepsy Res* 2003; 56 (2-3):127-133.
49. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998; 39:5-17; Review.
50. Panayiotopoulos CP, Ferrie CD, Knott C, et al. Interaction of lamotrigine with sodium valproate. *Lancet* 1993; 341:445.
51. Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics* 2002; 33:122-132.
52. Caraballo RH, Cersó simo RO, Sakr D, et al. Ketogenic diet in patients with myoclonic-astatic epilepsy. *Epileptic Disord* 2006; 8:151-155.
53. Dalla Bernardina B, Sgro´ V, Caraballo R, et al. Sleep and benign partial epilepsies of childhood: EEG and evoked potentials study. *Epilepsy Res Suppl* 1991; 2:83-96.
54. Aicardi J, Chevrie JJ. Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol* 1982; 24:281-292.
55. Landau W, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 1957; 7:523-530.
56. Rapin I. Acquired aphasia in children. *J Child Neurol* 1995; 10:267-270; Review.

57. Roulet E, Deonna T, Gaillard F, et al. Acquired aphasia, dementia, and behavior disorder with epilepsy and continuous spike and waves during sleep in a child. *Epilepsia* 1991; 32:495-503.
58. Roll P, Rudolf G, Pereira S, et al. SRPX2 mutations in disorders of language cortex and cognition. *Hum Mol Genet* 2006; 15:1195-1207.
- Yazarlar, rolandik (silvian) nöbet bozukluklarıyla konuşma bilişsel bozukluk arasında, iyi bilinen ancak tam anlaşılabilen klinik ilişkinin genetik temelini bildirmektedirler. Bu bozukluklarda SRPX2'nin yer alması, SRPX2'nin lisan ve bilişsel gelişimde önemli olan perisilvian bölgede oynadığı rolü düşündürmektedir.
59. Mikaeloff Y, Jambaque I, Hertz-Pannier L, et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. *Epilepsy Res* 2006; 69:67-79.
- Yazarlar yeni bir epilepsi sendromu tanımlamışlardır. Beyin inflamasyonu lehine bir kanıt yoktur. Status epilepticus bilateral temporal epileptojenik lezyonlara yol açar ve bir epileptik ensefalopatinin ilk ekspresyonu gibi görünmektedir. Bu sendromun tespiti gereksiz etiyolojik çalışmayı engellemelidir.
60. Kramer U, Shorer Z, Ben-Zeev B, et al. Severe refractory status epilepticus owing to presumed encephalitis. *J Child Neurol* 2005; 20:184-187.
61. Sahin M, Menache CC, Holmes GL, et al. Prolonged treatment for acute symptomatic refractory status epilepticus: outcome in children. *Neurology* 2003; 61:398-401.
62. Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al. Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology* 2006; 66:1304-1309.
- Bu makalede bir non-inflamatuar akut ensefalopati tablosu bildirilmiştir. Masif neokortikal tutulum özellikle frontal loblari etkilemektedir ve 'glutamerjik' mekanizmalardan köken alıyor gibi görünmektedir.
63. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1969; 10 (Suppl):2-13.