

Yenidoğan Dönemi Epileptik Sendromları

H.Ali Taşdemir

19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Prof.Dr.

Bu döneme ait 4 epileptik sendrom tanımlanmıştır.

- 1- Benign Familial Neonatal Nöbetler (BFNN)
- 2- Benign Non-familial Neonatal Nöbetler (BFNN)
- 3- Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati (Ohtahara Sendromu)
- 4- Erken Miyoklonik Ensefalopati (EME)

Benign Familial Neonatal Nöbetler (BFNN)

BFNN; nadir, otozomal dominant geçişli, hayatın ilk günlerinde başlayan sık kısa nöbetlerle karakterize bir sendromdur.

Başlangıç sıklıkla ilk hafta içindedir, ancak vakaların 1/3'ünde ilk 1-2 aylar içinde olabilir. Kız ve erkek çocuklar eşit etkilendirler. Nadir bir sendromdur. Bugüne kadar 44 ailede 355 çocukta rapor edilmiştir.

Klinik: Nöbetler esas itibarı ile full term bebeklerde normal gebelik ve doğumdan sonra 2. veya 3. günde olur. Hazırlayıcı faktör yoktur. Nöbetler kısa (1-2 dk) ve her gün 20-30 defa gibi sık olabilir.

Çoğu nöbet tonik motor aktivite ve apne ile başlar, vokalizasyon oküler semptomlar, diğer otonomik özellikler, motor otomatizma, çiğneme ve fokal veya generalize klonik hareketlerle devam eder. Sonraki fazın klonik komponenti genellikle asimetriktir ve unilateraldir. Fokal ve klonik nöbet tarif edilmiştir fakat nadirdir.

Etiyoloji: Bu hastalık 20q (EBN 1) kromozomundaki KCNQ2 voltage-gated potasyum kanal genleri veya 8q (EBN 2) kromozomundaki KCNQ3 genlerinden birisinin mutasyonu ile ortaya çıkar.

Laboratuvar: Tüm biyokimyasal, hematolojik, metabolik ve radyolojik testler normaldir.

EEG: İnteriktal EEG' de, normal veya hafif/orta fokal ve multifokal anormallik olabilir. İktal EEG, kısa süre düzleşme ile başlar ve 1-2 dakika süreyle asimetric diken-dalga deşarjı ile devam eder.

Ayrırcı Tanı: BFNN tanısı için benzer konvulziyonun aile öyküsü ön şarttır. Yenidoğan dönemindeki diğer konvulziyon sebepleri ekarte edilmelidir, benign nonfamilial nöbetlerden ayırtedilmelidir.

Prognoz: Nöbetler, başlangıçtan sonra 1-6 ay arasında tekrar eder. İlk 6 hafta içinde vakaların %68'inde olmak üzere psikomotor gelişme normaldir. Vakaların %10-14'ü daha sonra febril veya non-febril nöbet geliştirir.

Tedavi: Konvulziyonlar genellikle ilaçsız kendiliğinden sonlanacağı için tedavi konusunda konsensus yoktur. Antiepileptik ilaç kullanımını nihai sonucu etkilememektedir.

Benign Non-Familial Neonatal Nöbetler (BFNN)

Başlangıç yaşı karakteristik olarak 1-7. gün arasındadır, sıklıkla (%90) 4-6. günler arasındadır. Bu sebeple 5. gün nöbetleri (fifth day fits) de denilmektedir. Erkek çocuklar (%62), kız çocuklardan biraz fazla yakalanır. Prevalansı yenidoğan nöbetlerinin %7'sidir.

Klinik: Miyadında doğmuş normal yenidoğanda klonik status epileptikusun bir kez olması söz konusudur ve ardışık klonik konvulziyonlardan oluşur. Genellikle yüz ve ekstremiteleri etkilemek üzere tek taraflıdır, taraf değişikliği olabilir, keza seyrek olarak bilateraldir. Bu nöbetlerin 1/3'ünde apne vardır. Her bir nöbet 1-3 dakika devam eder ve tekrarlayan nöbetlerle oluşan status epileptikus 2 saat-3 gün arasında devam eder (ortalama 20 saat). Status epileptikus tekrarlamaz. Bu sendrom tonik nöbetleri hiçbir zaman içermez, ancak generalize tonik klonik nöbetli bir vaka rapor edilmiştir (Guerra MP 2002).

Etiyoloji: Bir sebep bulunamamıştır. Akut çinko yetmezliği ve rota virüs enfeksiyonunu gösteren vaka raporları vardır.

Laboratuvar: EEG'nin dışındaki tüm tetkikler normaldir.

EEG: İnteriktal EEG sıklıkla "theta pointu alternant" (TPA) örneği vardır, ancak spesifik değildir (Hipokalsemi, menenjit, subaraknoid kanama ve benign familial neonatal nöbetlerde de görülebilir). Bu örnekte theta dalgalarının hakim olduğu, sharp dalgalarının karıştığı, sıklıkla tarafın değiştiği gözlenir. Stimuluslara cevapsızdır, uykuda ve uyanırken olabilir. Konvulziyonların sonlanmasından sonraki 12. güne kadar devam edebilir.

İktal EEG: Herhangi bir yerde lokalize olsa da esas olarak rolandik bölgelerde ritmik dikenler veya yavaş dalgalar gözlenir. İktal EEG paroksizmleri tek taraflı, jeneralize veya fokal başlayıp jeneralize olabilir.

Ayrırcı Tanı: Yenidoğan döneminin diğer konvulziyon sebepleri ekarte edilerek tanı konabilir. En önemlisi BFNN ile ayırt edilmelidir.

Tablo-1: BNFNN ve BFNN ayrırcı özellikleri

BNFNN	BFNN	
Klinik nöbet	Sıklıkla klonik	Tonik-klonik
Başlangıç	4-6. (5.) gün	2. veya 3. gün
Nöbetin süresi	Status epileptikus (ort 20 s)	Tekrarlayan izole nöbetler
Sebebi	Bilinmiyor	Otozomal dominant
Takip eden nöbet	Sıfıra yakın (%0.05)	%11
İktal EEG	Genellikle fokal diken	Genellikle jeneralize düzleşme
İnteriktal EEG	Genellikle TPA	N veya fokal anomali
Psikomotor yetmezlik	Çok hafif ve seyrek	Yok

Prognoz: İyidir. Nöbet tekrarı yoktur. Psikomotor gelişim genellikle normaldir. Çok minör psikomotor semptomlar olabilir.
Tedavi: Nöbetler genellikle kendiliğinden sonlanır. Uzun nöbetler iv dazepam ve fenitoinle sonlandırılabilir veya kısaltılabilir.

Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati (Ohtahara Sendromu)

Yaşa bağlı epileptik ensefalopatiler: Ohtahara (OS), West (WS) ve Lennox-Gastauth (LG) Sendromlarıdır. Ortak özellikleri:

- Hayatın belli periyodunda görülür
- Minör jeneralize nöbet
- Ağır ve devamlı EEG anormalitesi
- Heterojen etyoloji
- Mental retardasyonla sık birliktelik
- Tedaviye direnç
- Ağır-kötü prognoz

Daha sonra bu sendromlar arasında geçişler olur. OS'nin %75'i WS'ye dönüşür. OS u, WS'nun 2,6'sını oluşturur. WS'nun %59'u LG sendromuna dönüşür.

Epidemiyoloji: Japonya'da 10yaş altı 2378 epileptik hastada yapılan prevalans çalışmasında; 1 OS: % 0.04, 40 WS, 4 erken miyoklonik ensefalopati tespit edilmiştir.

Tel Aviv de 15yaş altı 440 epileptik hastada; 1 OS: % 0.2, 40 WS: %9,1 bulunmuştur.

OS u ilk defa 1976'da Ohtahara tarafından tariflenmiştir. Hayatın ilk birkaç ayında başlar. Sık tonik spazm ve EEG'de Supresyon-Börs (S-B) ler ile karakterizedir.

Nöbetin başlama yaşı: %75'i ilk bir ay içinde, diğerleri 2. ve 3. ayda yayımlanmış 8 kriptojenik vakanın 4'ünde intrauterin başlama şüphesi vardır (Clark et al Dev Med Child Neurol 1987;29:520-528).

Klinik: Kardinal nöbet tipi toniktir. Küme halindedir veya değildir (tek tek). Spazmlar hem uykuda hem de uyanırken olur. Nöbet sıklığı; Küme 10-20/gün, Tek tek 10-300/gün dür. Tonik spazmlara ilaveten vakaların 1/3-1/2'de erratik fokal motor hemikonvülzyonlar veya asimetrik tonik nöbetler gözlenir. Parsiyel nöbetler bazen spazmlardan önce veya sonra veya beraber ortaya çıkabilir.

Nörofizyoloji: İnteriktal EEG: S-B örneği; 150-350 µV yüksek voltaj börslerinin hemen düz çizgi ile yer değiştirmesi ile karakterizedir. 1-3 sn süreli börsler multifokal dikenlerin karıştığı yüksek voltaj yavaş dalgalar içerir. Supresyon fazı 2-5 saniyedir. Börs-börs periyodu 5-10 saniye sürelidir. Muhtemelen altta yatan organik beyin lezyonunu yansıtan, bir miktar SB'deki asimetri vakaların 2/3'ünde görülürse de Aicardi Sendromu hariç bariz asenkroni yoktur. Hipsaritmiada uykuda bariz olan periyodisite ve interbörs periyodunda uyku içciklerinin görülebilirliğine karşın S-B örneğinde diken komponentinin daha az olduğu irregüler börslerin daha uzun depresyon fazı ile karakterize olur.

İktal EEG: Yaşa bağımlı epileptik ensefalopatilerde tonik spazmın iktal EEG'si 3 örnek olarak sınıflanabilir.

Desenkronizasyon I: kısa süreli 16-18 Hz başlangıç hızlı aktiviteli veya aktivitesiz, yüksek vokatlı yavaş dalgadan sonra aniden düzleşmiş zemin aktivitesi.

Desenkronizasyon II: düzleşmiş bölümde düşük voltaj hızlı aktivite (50 µV'dan daha az).

Hipersenkronizasyon: başlangıç düzleşmeden sonra amplitüdün progresif artışı ile düzelen ritim (8-14 Hz) ve hızlı senkronizasyon (18-24 Hz).

Hem OS evresinde hem de takiben WS'de tonik spazmın iktal EEG'si prensip olarak başlangıç hızlı aktiviteli veya aktivitesiz desenkronizasyondur. OS'de tonik spazm sıklıkla börslerle konkomitanttır. Fakat küme spazmlarda süpresyon-börs örneği kaybolur.

Diğer nörofizyolojik ve laboratuvar bulguları:

- VEP ve BAEP'te uzama
- Azalmış hızlı göz hareketleri ve uyku evrelerinin ayırımında güçlük beyin sapı disfonksiyonunun telkin edebilir.
- EEG'de süpresyon fazı süresinde orta serebral arterde kan akım hızındaki (BFV) azalma beyin aktivitelerindeki azalmayı yansıtabilir. Tersine, spazm kümeleri sırasında kan akım hızındaki artış WS'de olduğu gibi aşırı nöronal aktiviteyi işaret ediyor olabilir.
- Rutin laboratuvar muayeneleri (kan, idrar, BOS, kemik iliği, karaciğer fonksiyonları, metabolik-AA analizi-lizozomal, PA, LA, organik asit, immünoloji ve virolojik muayeneler) normaldir.

Etyoloji-patofizyoloji: OS'de etyoloji heterojendir; organik ve statik beyin lezyonlarından; Hemimegalensefali, porensefali, Oicandi Sendromu, Olivary-dentate dysplasia ve mamillary body agenesi, Linear sebaceous nervus sendromu, Focal cortical dysplasia, Cytochrome oxidase deficieny, Leigh encephalopathy sebep olarak tespit edilmiştir.

Unutmamak gerekir ki; nörogörüntülerde hiçbir anlamlılık yokken postmortem patolojik incelenmesinde önemli anormallikler bulunabilir. Kriptojenik vakalarda çok muhtemeldir ki tespit edilemeyen migrasyon anomalisi veya microdysgenesis mevcuttur.

Supresyon-Burst (S-B)'ün mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Bir benzeri olan YD'nin uykudaki trace alternant subcortico-cortical disrregülasyon veya disconnection ve kortikal lezyonu ile değiştirilmiş supkortikal aşırı nöronal deşarji işaret ediyor olabilir. Asimetrik S-B örneğinin hemimegalensefalide malforme hemisferdeki dominansı açık şekilde beyin lezyonunun subkortikal bölgeden kortikal bölgeye diffüz genişlediğini telkin etmektedir.

Klinik Seyir ve Değişim: OS'nin en karakteristik özelliği erken yaşta değişmesidir. Yani çoğu hastalarda 3-6 aylıkda WS'na dönüşüm, bazı hastalarda daha sonra 1-3 yaşlarında LGS'a dönüşüm olur. Değişim klinik ve iktal semptomlarında çok açık değildir fakat EEG'de S-B hipsaritmiye daha sonra da diffüz yavaş diken dalga deşarjlarına dönüş gözlenir. Geri kalan hastalar fokal diken deşarjlarıyla devam eder.

Ayırıcı tanı: EME (Early-myoclonic encephalopathy), WS'nin erken başlangıçlı veya periyodik hipsaaritmili formu, Multipl bağımsız diken odaklı ağır epilepsinin erken başlangıcı, Burst-suppression'lu neonatal hypoxic encephalopathy ile yapılmalıdır.

Tedavi: OS'a yaş bağımlı 3 epileptik ensefalopatiden en dirençli olanıdır.

- Pyridoxal phosphate
- Valproat, benzodiazepinler

- ACTH ve steroidler
- TRH (Thyrotropin releasing hormone) veya analogu
- Gammaglobulin
- Ketojenik diyet
- Vagabatin
- Zonisamide
- Cerrahi tedavi (focal cortical dysplasia larda)

ACTH özellikle kriptojenik vakalarda ve WS'a geçiş gösterdikten sonra OS evresinde etkisiz olmuşsa bile tekrar denemeye değer bulunmuştur.

Prognoz: Nöbetler çok dirençlidir. Özellikle OS evresinde vakaların yarısında okul yaşına kadar nöbetlerin süpresyonu mümkün olsa da gelişimsel hayat kalitesi çok kötüdür. Yaşayanların tamamı mental ve motor olarak ağır gerilik gösterebilir. Erken dönemde mortalite yüksektir.

Erken Miyoklonik Ensefalopati (EME)

EME ilk defa 1978'de Aicardi ve Goutieres tarafından tariflenmiştir. EEG'de süpresyon-börs (S-B), sık myokloni ve fokal nöbetlerin çok erken başladığı nadir bir epileptik sendromdur. OS ve EME kliniko-elektrik karakterlerinde benzerlik olduğundan ayırımı önemlidir (Tablo 2).

Etyoloji: Değişik metabolik bozukluğu olan vaka raporları ve familial vakaların sık olması etyolojide tespit edilmiş veya edilememiş doğuştan metabolik bozuklukları telkin etmektedir. Bu sebeple metabolik ensefalopati olarak da isimlendirilir.

Klinik: Myokloni, özellikle erratik myokloniler ve sık fokal nöbetler EME'nin klinik özelliğidir.

EEG: EME ve OS'nun EEG örneği S-B'dür. Ancak önemli farkları vardır. OS'da S-B örneği uyanıklık ve uykuda devam eder, EME'de ise uyku ile barizleşir, uyanırken sıklıkla görülmez. OS'da S-B ilk 6 ayda kaybolurken EME'de 1 yaşından sonra da uzun süre devam edebilir veya bazı vakalarda 1-5 ayda atipik hipsaritmiye veya multifokal diken ve keskinlere dönüş olur.

Prognoz: Hastaların yarısı haftalar veya aylar sonra ölürlen diğerlerinde ağır mental ve nörolojik gerilik gelişir.

Tedavi: etkili tedavi yoktur. ACTH ve antiepileptik ilaç tedavileri (clonazepam, nitrazepam, valproate, phenobarbitone ve diğerleri) faydasız kalmıştır.

Nonketotik hiperglisinemia'da diyetten proteinin azaltılması, sodiumbenzoate ve dekstrometorfan faydalı olabilir.

Tablo 2: OS ve EME'nin ayırtıcı özellikleri

	OS	EME
Klinik nöbet	Tonik spazm	Erratik miyoklonik afokal atonik spazm
Sebebi	Serebral gelişim anomalileri	Genetik ve metabolik
Supr-burst	Uykuda ve uyanırken sıklıkla asimetric 3-6 ayda a HipsaritmiaLGS' u EEG örneği	Uykuyla barizleşir veya sadece uykuda 1 yaşından sonra da devam edebilir. 3-4 ayda atipik hipsaritmi veya multifokal diken ve keskinlere dönebilir
Paroksizmal burst	Daha uzun	Daha kısa
Supresyon	Daha kısa	Daha uzun
West'e dönüş	Kural	Olabilir geçici
Prognoz	Ağır MMR, çok dirençli epilepsi	1 yaşından önce $\geq 50\%$ 'i exitus, tüm hastalar vejetatif formdadır.

Kaynaklar

1. Panayotopoulos CP. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Badon medical publishing, 2002.
2. Guerra MP, et al. An Unusual Presentation of Fifth-Day Fits in the newborn. *Pediatr Neurol* 2002;26:398-401.
3. Goraya JS, et al. Benign Familial Neonatal Convulsions-Indian *pediatr* 2002;39:292-5.
4. Yamatogi, Ohtahara S. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, ohtahara syndrome, its overview referring to our 16 cases. *Brain Develop* 2002; 24:13-23.
5. Fuscol, et al. Video/EEG aspects of early – infantile epileptic encephalopathy with suppression – bursts (ohtahara syndrome) *Brain Develop* 2001;23: 708 –14.
6. Itoh M, et al. Neuropathology of early – infantile epileptic encephalopathy with suppression – burst; comparison with those of early myoclonic encephalopathy with suppression -bursts; comparison with those of early myoclonic encephalopathy and west syndrome *Brain Develop* 2001; 23:721-6.
7. Chen PT, et al. Early epileptic encephalopathy with suppression – bursts electroencephalographic pattern –an analysis of eight Taiwanese patients. *Brain Develop* 2001; 23:715-20.
8. Berkovic SF, et al. Benign Familial Neonatal – infantile Seizures.Characterization of a New Sodium Channelopathy. *Ann Neurol* 2004 ;550-7.
9. Claes LRF, et al .De novo KCNQ2 mutations in patients with benign neonatal seizures. *Neurology* 2004;63:2155-8.
10. Roger J, et al (Ed). *Epileptic Syndromes in infancy , Childhood and Adolescence. Third Edition* 2002. John Libbey and CO Ltd.