

DOI: 10.4274/tpa.116



Tüberoskleroz kompleksi tanılı hastalarda epilepsinin özellikleri ve klinik seyri

Characteristics and the clinical course of epilepsy in patients with tuberous sclerosis complex

Sema Saltık, Elif Yüksel Karatoprak, Bülent Taşel*

Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Tüberoskleroz kompleksinde en sık görülen nörolojik sorun epilepsidir. Bu çalışma, epileptik tüberoskleroz kompleksi tanılı hastaların epilepsi özelliklerini ve klinik seyrini incelemek, epilepsi seyrini etkileyebilecek etmenleri araştırmak amacıyla planlandı.

Gereç ve Yöntem: Çocuk Nörolojisi Kliniği'mizde epilepsi nedeniyle 9 ay-10 yıl izlenen, 1-14 (7,5±4,2) yaşları arasında 21 tüberoskleroz kompleksi tanılı hasta (11/10: E/K) çalışmaya alındı. Hastalara ait aşağıdaki bilgiler elde edildi: epileptik nöbet özellikleri, muayene bulguları, zeka veya bilişsel gelişim düzeyleri, antiepileptik tedavi, kraniyal manyetik rezonans görüntüleri ve elektroensefalogram bulguları. Epileptik nöbet seyri iyi ve kötü olarak gruplandırıldıktan sonra ilk nöbet yaşı, öyküde status, infantil spazm varlığı, ilk tedavi seçeneğinin vigabatrin olması, ilk elektroensefalogram bulguları, elektroensefalogramda epileptik aktivite yeri, hastalarda otizm veya zeka ve bilişsel gelişim geriliği varlığı, kortikal tüberlerin sayısı ve yerleşimleri, astrositom varlığı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların nöbet başlama yaşı üç gün ile 2,5 yaş arasında olup 16 hastada (%76) bir yaş ve altındaydı. Hastalarımızın en sık nöbet tipi (%95) kısmi nöbet olup, sekizer hastada (%38) infantil spazm ve status epileptikus saptandı. İzlemleri sonucunda, nöbet seyri 11'inde kötü, 10'unda iyi olarak değerlendirildi. Nöbet başlangıç yaşı (bir yaş altı ve üstü), status veya infantil spazm öyküsü, ilk elektroensefalogram bulguları, ilk ilaç olarak vigabatrin kullanılması, hastada otizm veya zeka ve gelişim geriliği varlığı, kraniyal manyetik rezonans görüntülemeye kortikal tüber sayısı, yerleşimi ve astrositom varlığının nöbet seyri ile ilişkisi saptanmadı (p>0,05).

Çıkarımlar: Tüberoskleroz kompleksi tanılı hastalarda epilepsinin klinik seyrinin her hasta özelinde çeşitli etmenlere bağlı değişkenlik gösterebilmesi nedeniyle bu hastaların klinik ve elektroensefalogram ile yakın izlemi gereklidir. (*Türk Ped Arş 2013; 48: 123-30*)

Anahtar sözcükler: Epilepsi, seyir, tüberoskleroz kompleksi

Summary

Aim: Epilepsy is the most common neurological problem in tuberous sclerosis complex (TSC). The aim of this study is to investigate the clinical features and prognosis of epilepsy associated with TSC and to determine the factors that may affect the course of epilepsy in TSC patients.

Material and Method: Our study included 21 TSC patients (11/10: M/F) aged between 1-14 years (7.5±4.2) and followed up for 9 months-10 years because of epileptic seizures. After epileptic seizures were classified as seizures with good and poor prognosis, they were statistically compared in terms of age at seizure onset, history of status and infantile spasms, initial treatment with vigabatrin, initial EEG findings, presence of autism or mental retardation or cognitive impairment, the number of cortical tubers and presence of astrocytoma.

Results: The age at seizure onset ranged between 3 days and 2.5 years. The most common seizure type in our patients was partial seizure and eight patients had infantile spasms and status epilepticus. As a result of follow-up, the prognosis was evaluated as poor in 11 and good in 10 patients. No statistical relationship was found between seizure prognosis and age at seizure onset (younger and older than 1 age), the history of status and infantile spasms, initial EEG findings, use of vigabatrin as the first drug, the presence of autism or mental retardation or cognitive impairment, the number and localization of cortical tubers and the presence of astrocytoma (p>0.05).

Conclusions: The prognosis of epilepsy in patients with TSC varies in each patient depending on several factors. For this reason close follow-up of these patients with clinical evaluation and EEG is required. (*Türk Arch Ped 2013; 48: 123-30*)

Key words: Epilepsy, prognosis, tuberous sclerosis complex

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Elif Yüksel Karatoprak, Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: elifyukselel2001@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 09.08.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 27.12.2012

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

Giriş

Tüberoskleroz kompleksinde (TSK) pek çok organ etkilenmekle birlikte en sık beyin, retina, böbrekler, kalp ve deri tutulmaktadır (1-4). Tanı klinik olarak 1998 yılında yeniden yapılandırılan Roach tanı ölçütlerine göre konmaktadır (5) (Tablo 1).

Tüberoskleroz kompleksi başlıca zeka geriliği, epilepsi ve adenoma sebaceum üçlüsü ile belirgin olmakla birlikte bu üçlü hastaların ancak üçte birinde saptanmaktadır (6). Epilepsi TSK hastalarında en sık görülen nörolojik bozukluktur. Tüberoskleroz kompleksinde her tür epileptik nöbet gözlenebilir ve bu nöbetler genellikle antiepileptik tedaviye dirençlidir (7). Tüberoskleroz kompleksinde epilepsinin özellikleri halen tam tanımlanmamış olup; epilepsi seyri etkileyen klinik, elektroensefalogram (EEG) ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularını araştıran bazı çalışmalar bildirilmekle birlikte; henüz bir fikir birliği bulunmamaktadır (8-10).

Bu çalışma epileptik TSK tanılı hastalarda epileptik nöbetlerin özelliklerini, klinik seyri araştırmak ve epilepsi seyri etkileyebilecek etmenleri incelemek amacıyla planlandı.

Gereç ve Yöntem

Çocuk Nörolojisi Kliniği'mizde Ocak 2002-Ocak 2012 yılları arasında TSK tanısı alarak izlenen 32 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelenerek aşağıdaki ölçütlere göre seçilen ve telefon ile ulaşılabilen 21 epileptik (%87,5) TSK hastası çalışmaya alındı. Hasta seçim ölçütleri

1. Roach tanı ölçütlerine (5) göre TSK tanısı alması
2. Epilepsi tanısı ile en az dokuz aydır izlenmesi
3. Hasta ailesinin çalışmaya katılımı telefonda sözlü olarak onaylayıp, eksik bilgiler için yeniden bilgi vermesi veya muayeneye gelmesi

4. Hastaya ait tüm demografik, klinik ve laboratuvar bilgilerinin tamamlanmış olması.

Çalışmaya alınan 21 hastaya (11/10: E/K) ait aşağıdaki bilgiler not edildi.

I-Epilepsi özellikleri: ilk nöbetin yaşı ve tipi, izlemde görülen nöbet tipleri, sıklığı, süresi, o sırada veya öyküsünde infantil spazm varlığı, sırasıyla kullandığı antiepileptik ilaçlar.

II-Nöbet sıklığı ilk yıl ve son yıl için beş gruba ayrılarak derecelendirildi.

1. Çok sık: haftada bir veya daha sık
2. Sık: haftada bir-ayda bir arası
3. Orta sıklık: ayda bir-üç ayda bir arası
4. Nadir: üç ayda birden daha az sıklıkta
5. Kontrol altında: son 18 aydır nöbet yok.

III-Nöbet seyri iyi ve kötü seyir olarak iki sınıfa ayrıldı. İyi seyir: son yıldaki nöbetlerin nadir veya kontrol altında olması; kötü seyir: son yıldaki nöbetlerin çok sık, sık, orta sıklıkta olması veya nöbetler nadir olsa da statusların varlığı olarak tanımlandı.

IV- Elektroensefalogram: Her hastaya ait en az iki adet, bir saatlik uyku içeren uyku-uyanıklık EEG'si aynı çocuk nöroloğu tarafından tekrar değerlendirildi. Son bir yıl içinde EEG çekilmemiş olan hastaların yeni EEG'si çekildi. Elektroensefalogramlar epileptik aktivite varlığına göre üç gruba ayrıldı: birinci epileptik aktivite yok, ikinci fokal veya yaygın epileptik aktivite var, üçüncü multifokal epileptik aktivite veya hipsaritmi var.

Her hasta için en az bir EEG'de fokal epileptik aktivite varsa not edildi ve fokal aktivitenin yerine göre üç grup oluşturuldu. Birinci fokal epileptik aktivite sağ hemisferde, ikinci fokal epileptik aktivite sol hemisferde üçüncü fokal epileptik aktivite yok.

V-Kraniyal MRG: Yirmi bir hastaya ait toplam 52 kontrastlı kraniyal MRG aynı radyoloji uzmanı tarafından

Tablo 1. Tüberoskleroz kompleksi tanı ölçütleri

Majör bulgular	Minör bulgular
1. Kortikal tüber	1. Retinada hipopigmente yama
2. Subependimal nodül	2. Hamartomatöz rektal polip
3. Dev hücreli astrositom	3. Kemik kisti
4- Hipomelanotik maküller (ash-leaf bulgusu)	4. Beyin beyaz maddede radyal migrasyon çizgisi
5. Shagreen yaması	5. Diş minesinde çok sayıda çukurlar
6. Adenoma sebaceum (Yüzde anjiyofibrom) veya alında fibröz plak	6. Gingival fibrom
7. Çok sayıda retinal hemartomlar	7. Böbrek dışı hemartom
8. Ungual veya periungual fibromlar	8. Konfeti deri lezyonları
9. Kalpte rabdomiyom	9. Çok sayıda böbrek kisti
10. Akciğerde lenfanjiyomatoz veya böbrek anjiyomiyolipomu	

Kesin tanı: iki major veya bir major + iki minor

Şüpheli tanı: bir major + bir minör

Olası tanı: bir major veya iki minor

yeniden değerlendirildi. Kortikal tüber varlığı, varsa sayısı ve yerleşim yeri, subependimal nodül, astrositom, heterotopi ve ak madde tutulum varlığı ve varsa diğer özellikler kaydedildi. Kortikal tüber sayısı 12'den fazla olanlar "çok" olarak değerlendirildi. Kortikal tüberler belli bir hemisferde yoğunluk gösteriyorsa baskın olduğu hemisfer ayrıca belirtildi.

Hastaların zeka veya bilişsel gelişim düzeyleri, yaşlarına uygun psikometrik testlerle çocuk psikiyatrisi muayenesi ve sağlık kurulu özürü raporları sonuçları ile değerlendirildi. Otizm, DSM-IV-TR ("Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition text revision") tanı ölçütlerine göre tanılandırıldı (11). Zeka düzeyleri için 6-16 yaş arasındaki çocuklara Wechsler çocuklar için zekâ ölçeği (WISC-R) uygulandı (12,13). Toplam zeka puanı 70 üzeri normal zeka düzeyi olarak değerlendirildi. Zeka gelişimi geri olan çocuklar için; toplam zeka puanı 69-50 arasında ise hafif zeka geriliği ve 49-30 puan arasında ise orta zeka geriliği, 29'dan düşüğe ağır derece zeka geriliği olarak yorumlandı. Altı yaş ve altındaki çocuklara bilişsel gelişimlerini değerlendirmek için Denver II gelişim testi (DGT) uygulandı (14). Gelişim basamaklarında yaşına göre gecikme olan çocuklar klinik değerlendirme ile de uyumlu ise gelişim geriliği olarak tanımlandı.

Nöbet seyri üzerine etkili olabilecek risk etmenlerini belirlemek amacıyla; iyi ve kötü seyir olarak gruplandırılan hastalar ilk nöbet yaşı, öyküde status, infantil spazm varlığı, ilk EEG bulguları, EEG de epileptik aktivite yeri, hastaların zeka ve bilişsel gelişim düzeyleri, kortikal tüber sayı ve yerleşimleri, astrositom varlığı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Çalışmaya Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı.

İstatistik analizler

SPSS 15,0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL) programı ile yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin

karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. P değeri 0,05'in altı anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya alınan toplam 21 olgunun yaşları 1-14 yaş (7,5±4,2 yıl) arasında değişmekte olup, poliklinik izlem süreleri 9 ay-10 yıl (5,3±3,9 yıl) arasındaydı. Akraba evliliği sekiz olguda (%38), ailede bilinen TSK öyküsü yedi olguda (%35) saptandı. Hastaların cilt bulguları incelendiğinde depigmente nevüs 20 hastada (%95,2), adenoma sebaceum 14 hastada (%66,6), alında fibröz plak beş hastada (%23,8), "Shagreen" yaması dört hastada (%19) saptandı. Hastalığın diğer bulguları arasında üç hastada (%14,3) kalpte rabdomiyom, bir hastada (%4,7) retinal astrositom saptandı. Böbrek tutulumu olan yedi hasta (%33,3) incelendiğinde beşinde (%23,8) renal anjiyomiyolipom, ikisinde (%9,5) renal kist saptandı.

Hastaların DSM-IV psikiyatrik değerlendirilmesi ve zeka veya gelişim testleri incelendiğinde; 12 hastada (%57,1) zeka veya bilişsel gelişim düzeyi normalin altında bulunurken, iki hastada (%9,5) otizm saptandı (Tablo 2).

Epilepsi özellikleri: Hastaların ilk nöbet başlama yaşı yeni doğan dönemi ile 2,5 yaş arasında değişmekte olup, çoğunluğu (%76,1) bir yaş altındaydı. Yenidoğan döneminde nöbet üç olguda (%14,2) vardı. İlk nöbet dokuz hastada (%42,8) kısmi, altı hastada (%28,5) yaygın tonik-klonik, beş hastada (%23,8) infantil spazm, bir hastada (%4,7) atonikti. Bu nöbetlerin yedisinin (%33) ateşli dönemde gelişen nöbet olduğu görüldü. İzlemlerde hastaların 20'sinde (%95,2) kısmi nöbet, sekizinde infantil spazm (%38), üçer hastada (%14,2) yaygın tonik-klonik ve atonik, birinde (%4,7) dalma şeklinde nöbetler gözlemlendi. Hastaların sekizinde (%38) klinik seyir sırasında status epileptikus gelişmiş olmakla birlikte, hastaların büyük çoğunluğunda (16 hasta (%76,1)) nöbetlerin beş dakikanın altında sürdüğü saptandı.

Tablo 2. Tüberoskleroz kompleksi tanılı hastaların otizm varlığı ve zeka - bilişsel gelişim düzeylerine göre dağılımı

Otizm / zeka- bilişsel gelişim düzeyi	Hasta sayısı	%
Otizm (-) / normal	7	33,3
Otizm (+)	2	9,5
Otizm (-) / *gelişim geriliği (+)	3	14,2
Otizm (-) / *zeka geriliği (+)	9	42,8
Hafif zeka geriliği	4	
Orta zeka geriliği	2	
Ağır zeka geriliği	1	

*Altı yaş altı hastalar için

**Altı yaş ve üstü hastalar için

Hastaların epilepsi tedavisi incelendiğinde tüm izlem boyunca vigabatrin dışı ilaç kullanımı olan üç hasta saptandı ve bunlardan biri karbamezepin, diğer ikisi karbamezepin ile birlikte valproik asit tedavisi almaktaydı. Hastaların sekizine ilk antiepileptik ilaç olarak valproik asit tedavisi başlanmış iken, altışar hastada fenobarbital ve vigabatrin ilk ilaç olarak kullanılmıştı. Hastalardan üçünün tüm izlemi boyunca monoterapi ile epilepsi nöbetleri kontrol altındaydı. İlaç kesilen tek olgumuz, ilaç kesiminden sonra bir yıldır nöbetsiz izlenmektedir.

Elektroansefalogram bulguları: Hastalarımızın beşinin (%23,8) EEG'sinde epileptik aktivite saptanmazken, kısmi epileptik aktivite 14 hastada (%66,6), hipsaritmi sekiz hastada (%38), yaygın veya mültifokal epileptik aktivite ikişer hastada (%9,5) saptandı (Tablo 3).

Kraniyal MRG bulguları Tablo 3'de verilmektedir. Kortikal tüber 20 hastada (%95,2), subependimal nodül 18 hastada (%85,7), astrositom beş hastada (%23,8), ak

madde tutulumu iki (%9,5) hastada saptanırken, hiçbir hastada heterotopi gözlenmedi.

Nöbet seyri hastaların 11'inde kötü, 10'unda iyi seyir olarak değerlendirildi. Hastaların üçünde nöbetler nadir olmasına rağmen yoğun bakım biriminde izlenmesine neden olacak statuslarla seyretmekte olduğundan nöbet seyri kötü olarak yorumlandı. Ancak, status varlığı kötü seyir için bir risk etmeni olarak saptanmadı. İnfantil spazm geçiren hastalarda epileptik nöbet seyri daha kötü görülmekle birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Nöbet başlangıç yaşı bir yaş ve altında olan TSK hastaları ile bir yaş üstünde olan TSK hastaları arasında epilepsi seyri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İlk EEG bulgularının, kraniyal MRG'de kortikal tüber sayısının, tüberlerin iki taraflı veya bölgesel olmasının, astrositom varlığının epilepsi seyri üzerine etkisi saptanmadı. Astrositom saptanan beş olgunun ikisinde sık kompleks kısmi nöbetler devam ederken birinde nöbetler status şeklinde seyretmekteydi.

Tablo 3. Tüberoskleroz kompleksi tanılı epileptik hastalarda kMRG ve EEG bulguları

No	Kortikal tüber		Subependimal nodül	Astrositom	İlk EEG	İzlemlerde EEG
	Sayı	yerleşim				
1	Çok sayıda	Sağda fazla yaygın	+		EA yok	EA yok
2	Çok sayıda	Yaygın	+		Hipsaritmi	EA yok, sağ FST, Sağ F
3	9	biF, sağ P, bi T	+		Sağ F	Sağ F, sağ T, sağ FTP
4 ^a	Çok sayıda	sol F, biT ve biO			Sağ SP	Sağ SP
5	Çok sayıda	biF, biP, biO	+		Hipsaritmi	EA yok, biT
6	Çok sayıda	Yaygın	+		EA yok	EA yok, EA yok
7 ^d	12	biF, biP, sağ T	+	+	EA yok	EA yok
8	8	Yaygın	+		EA yok	EA yok
9	Çok sayıda	Yaygın	+		EA yok	EA yok, EA yok, EA yok
10 ^b	Yok		+		EA yok	biF
11	9	Yaygın	+	+	Hipsaritmi	biF
12	12	Yaygın	+		Hipsaritmi	biT, EA yok
13 ^c	14	biF, sol T, biP	+	+	Yaygın	EA yok, sol FPT, EA yok
14 ^e	Çok sayıda	biF, biP			Hipsaritmi	Sağ TP, sağ T
15	12	Yaygın	+		Hipsaritmi	Sol F
16	Çok sayıda	Yaygın, en büyüğü Sol O	+		Sağ TPO	biSP
17	Çok sayıda	biF, biP, sağ T	+		Sol sentral	biSP
18	2	Sol F	+		Hipsaritmi	MF
19	6	biF, sol P, sağ O	+	+	Solda belirginMF	Solda belirgin biTP, biTO
20	Çok sayıda	biF, biT, biO	+	+	Yaygın	EA yok, EA yok
21	1	Sağ F			Hipsaritmi	biFTO, sağ FS

^a sağ F KD, ^bvenöz anomali, ^cAk madde tutulumu pozitif, F: Frontal; S: Sentral, P: Parietal; T: Temporal; O: Oksipital; KD: Kortikal displazi, EA: Epileptik Aktivite; F: Frontal; S: Sentral, P: Parietal; T: Temporal; O: Oksipital; MF: Mültifokal

İki olguda ise nöbetler iyi seyir gösterdi. Otizm veya bilişsel gelişim-zekâ geriliği saptanan olgularla, otizm bulunmayan ve bilişsel gelişim- zekâ gelişimi normal olguların epilepsi nöbetlerinin seyri açısından bir farklılık saptanmadı (Tablo 4).

Tartışma

Tüberoskleroz kompleksinde en sık nörolojik bulgu %80-90 oranında görüldüğü bildirilen epilepsidir (7,15-20). Tüberoskleroz kompleksi hastalarında epileptik nöbetlerin

Tablo 4. Tüberoskleroz kompleksi tanılı hastalarda epilepsi seyri üzerine etki eden etmenler

	İyi seyir s (%)	Kötü seyir s (%)	*p
İlk nöbet yaşı			0,52
Bir yaş ve altı (n=16)	7 (43,8)	9 (56,3)	
Bir yaş üstü (n=5)	3 (60)	2 (40)	
İlk nöbet ateşle birlikte (n=7)	3 (42,9)	4 (57,1)	0,76
İlk nöbet ateşsiz (n=14)	7 (50)	7 (50)	
Status öyküsü var (n=8)	4 (50)	4 (50)	0,864
Status öyküsü yok (13)	6 (46,2)	7 (53,8)	
İnfantil spazm öyküsü var (n=8)	3 (37,5)	5 (62,5)	0,466
İnfantil spazm öyküsü yok (n=13)	7 (53,8)	6 (46,2)	
İlk antiepileptik ilaç			0,22
Vigabatrin (n=7)	2 (28,6)	5 (71,4)	
Vigabatrin dışı (14)	8 (57,1)	6 (42,9)	
EEG' de EA yeri			0,7
Sağ	2 (33,3)	4 (66,7)	
Sol	2 (50)	2 (50)	
EA veya yerleşik bulgu yok	6 (54,5)	5 (45,5)	
İlk EEG			0,44
Normal	4 (66,7)	2(33,3)	
Fokal veya yaygın EA	3 (50)	3 (50)	
MF veya hipsaritmi	3 (33,3)	6 (66,7)	
Kortikal tüber sayısı (s=20 hasta)			0,232
1-6 arası	0 (0)	3 (100)	
7-12 arası	3 (50)	3 (50)	
Çok sayıda	6 (54,5)	5 (45,5)	
Kortikal tüber yerleşimi (s=20 hasta)			0,426
Yaygın iki taraflı	6 (54,5)	5 (45,5)	
Sağ	1 (20)	4 (80)	
Sol	2 (50)	2 (50)	
Astrositom var (s=5)	2 (40)	3 (60)	0,696
Astrositom yok (s=16)	8 (50)	8 (50)	
Otizm / zeka veya gelişim düzeyi			0,537
Otizm (-) / normal (s:7)	4 (57,1)	6 (42,9)	
Otizm (+) veya zeka- gelişim geri (s:14)	3 (42,9)	8 (57,1)	

*ki kare test; s: hasta sayısı

EA: Epileptik aktivite

varlığı ve nöbetlerin seyri hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemekle birlikte epileptik nöbetlerin seyri konusunda henüz bir görüş birliği bulunmamaktadır (15,21). Bu çalışmada, bir grup epileptik TSK tanılı hastada epileptik nöbet özelliklerini, nöbetlerin seyrini ve nöbet seyrini etkileyebilecek etmenleri araştırdık. Tüberoskleroz kompleksinde nöbetlerin sıklıkla yaşamın ilk yılı içinde başladığı ve bu hastalıkta en sık görülen nöbet tiplerinin kısmi nöbetler ve infantil spazm olduğu bildirilmektedir (18,20-22). Nitekim olgularımızda görülen en sık nöbet tipi kısmi nöbet olup, %76'sında nöbetler ilk bir yıl içinde başlamıştı. Yüzde 25-69 arasında görüldüğü bildirilen infantil spazm ise hastalarımızın %38'inde saptandı (21,23-26).

Epileptik TSK hastalarındaki EEG değişikliklerinin 361 olguyla en kapsamlı olarak incelendiği bir çalışmada EEG'de epileptik aktivite (%35 fokal, %10 yaygın, %22 hipsaritmi) varlığı %78 oranında bildirilmektedir (27). Bu oran çalışmamızda %76 bulunmakla birlikte (fokal epileptik aktivite %66,6, hipsaritmi %38, yaygın ve mültifokal epileptik aktivite %9,5) fokal bulgular daha sık gözlemlendi.

Tüberoskleroz kompleksi hastalarında beyinde üç tip nodüler lezyon tanımlanmıştır: kortikal tüberler, subkortikal heterotopik nodüller ve subependimal dev hücreli astrositom (28). Kortikal tüberlerin %82-100 (29), subependimal nodüllerin %50-100 arasında değişen oranda görüldüğü bildirilmektedir (10,30). Hastalarımızın kraniyal MRG bulguları incelendiğinde, kortikal tüberin (%95) ve subependimal nodülün (%85) görülme sıklığı yazınla uyumlu bulundu. Tüberoskleroz kompleksinin belirgin tümörü olan ve %6-9 oranında görüldüğü bildirilen (31,32) dev hücreli astrositom hasta grubumuzda biraz daha sık (%24) olarak gözlemlendi.

Tüberoskleroz kompleksinde zekâ gelişimi çoğunlukla etkilenmekte ve zekâ geriliği %50-55 oranında bildirilmektedir (20,21,25,33,34). Otizm TSK hastalarında %20-50 arasında görüldüğü bildirilen ve bu hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir diğer nörolojik bozukluktur (35,36). Çalışmamızda yazınla uyumlu olarak hastaların %57'sinde zekâ veya bilişsel gelişim düzeyi normalin altında bulunurken, otizm daha düşük oranda (%9,5) saptandı. Bu farkın örneklem sayısından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Bir çalışmada, 248 epileptik TSK'li hastanın 5,5 yıllık izlemi sonrasında %64'ünde dirençli nöbet, %34'ünde remisyon (remisyon: en az bir yıl süre ile nöbetsiz) geliştiği bildirilmektedir (21). Başka bir çalışmada, nöbet remisyon oranı %14 verilmekte ancak bu hastaların izlemlerinde %25 oranında alevlenme görüldüğü bildirilmektedirler (15). Dokuz ay-10 yıllık izlem sonucunda, hastalarımızın %47,6'sında nöbetlerin iyi seyir gösterdiği ve %38'inde nöbetlerin kontrol altına alındığı saptandı. Sonuçlar izlem süreleri ile ve örneklem sayısına göre değişkenlik gösterebileceğinden yorum yapmak mümkün olmasa da,

hastalarımızda epilepsi tedavisine verilen yanıtın yazından çok farklılık göstermediğini söyleyebiliriz.

Nöbet seyrine etki eden etmenler daha önce bazı araştırmacılar tarafından incelenmekle birlikte, bu konuda bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bir çalışmada nöbetlerin bir yaş altında, başka bir çalışmada ise altı ay altında başlamasının kötü seyir için risk etmeni olabileceği bildirilirken (8,15), Park ve ark. (37) çalışmamızda da belirtildiği gibi nöbet yaşının bir yaş altında olmasının nöbet seyri ile ilişkisi olmadığını bildirmektedirler. Bazı çalışmalarda TSK hastalarında infantil spazm varlığının dirençli nöbet için bir risk etmeni olduğu bildirilmektedir (8,21). Çalışmamızdaki infantil spazm saptanan hastalarımızın nöbetleri daha kötü seyir göstermekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum, infantil spazm dışında bazı kısmi nöbetleri olan hastalarımızın da ciddi, tedaviye dirençli nöbet seyri göstermesi ile açıklanabilir. Ayrıca yazında infantil spazm ile nöbet seyri arasında bir ilişki bulunmadığı bilgisi de yer almaktadır (37). Bulgularımız, TSK hastalarında nöbet tipi ve süresinin tek başına epilepsi açısından seyirde bir anlamı olmadığını düşündürmektedir.

Epileptik TSK hastalarında erken dönem başlanan vigabatrin tedavisi ile erken nöbet kontrolü sağlanarak bilişsel işlevlerin daha iyi seyredeceği bildirilmektedir (38). Ancak, ilk antiepileptik tedavi olarak vigabatrin başlanmasının TSK olgularımızda nöbet seyri üzerine bir etkisini saptamadık.

Az sayıda TSK olgusu ile 2003 yılında yapılan bir çalışmada kötü seyir göstergesi olarak EEG'de mültifokal bulguların varlığı bildirilmektedir (15). Bu bulgu, EEG'de ciddi epileptik aktivite ile nöbet seyrinin kötü olması arasında ilişkiyi gösteren 2011 yılında 30 TSK'li hasta ile yapılan başka bir çalışma ile desteklenmiştir (8). Aynı yıl Park ve ark. (37) ilk EEG'de epileptik aktivite saptanması ile nöbet seyri arasında ilişki varlığını bildirmişlerdir. Hastalarımızın ilk EEG bulguları incelendiğinde, ilk EEG'si normal olan olguların %67'sinde iyi nöbet seyri, ilk EEG'sinde mültifokal epileptik aktivite ve hipsaritmi gibi ciddi bulguları olan hastalarımızın %67'sinde kötü nöbet seyri görülmüştür. Ancak ilk EEG bulgularımız ve EEG de epileptik aktivitenin yerinin nöbet seyri ile istatistiksel olarak bir ilişkisi saptanmadı.

Yazında TSK'de epilepsi ve kortikal tüber ilişkisi en çok ilgi çeken konulardan biridir (7,8,34,39). Tüberlerin epileptojenik olduğu düşünülmekte fakat kortikal tüberlerdeki epileptojenezin moleküler temeli tam olarak bilinmemektedir (40,41). Kortikal tüber ve epilepsi seyri hakkında farklı görüşler bulunmaktadır (8,34,37,39). Bazı araştırmacılar kortikal tüber sayısı ile nöbet seyri arasında ilişki olduğunu, bazı araştırmacılar ise tüber sayısından ziyade tüber yükünün (tüber /beyin oranı) nöbet kontrolü

üzerine etkisi olduğunu bildirmektedir (8,9,39). Farklı bir görüş ise çalışmamız sonucunda olduğu gibi tüber sayısı ile epilepsi seyri arasında ilişki bulunmadığı yönündedir (42).

Tüberoskleroz kompleksinde en sık görülen beyin tümörü dev hücreli astrositomun epileptojenik olduğu kanıtlanmamıştır (7). Fakat bazı çalışmalarda dev hücreli astrositomun nöbet sıklığını arttırdığı bildirilmektedir (31). Astrositom saptanan beş olgumuzun ikisinde sık kompleks parsiyel nöbetler devam ederken birinde nöbetler status şeklinde seyretmekteydi. İki olguda ise nöbetler iyi seyri gösterdi. Çalışmamızda kraniyal MRG'de astrositom varlığının nöbet seyri için risk etmeni olmadığı saptandı.

Zekâ geriliği ile nöbet seyri arasında ilişki olduğu pek çok çalışmada savunulmaktadır (8,21). Tüberoskleroz kompleks olgularında dirençli epilepsi varlığında %75 zekâ veya bilişsel gelişim geriliği görüldüğü; diğer taraftan zekâ düzeyi normal olan TSK olgularının %82'sinde nöbetlerin iyi seyrettiği bildirilmektedir (8,21). Çalışmamızda ise normal zekâ veya bilişsel gelişimi olan hastalarımızın %57'sinde iyi nöbet seyri saptanmış olup nöbet seyri ile zekâ veya bilişsel gelişim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Hastalarımızın epileptik nöbet özellikleri yazından belirgin farklılık göstermemekle birlikte, hastaların epilepsi seyrini klinik ve laboratuvar bulgularına göre öngörmek mümkün görünmemektedir. Sonuç olarak TSK'li hastalarımızda nöbet seyri her hasta özelinde çeşitli etmenlere bağlı olarak değişkenlik gösterdiğinden, sadece belli ölçütleri değil tüm etmenleri birlikte göz önüne alarak yakın izlemleri gerekmektedir. Ancak daha sağlıklı yorum yapabilmek için çalışma kısıtlılıklarımızı içermeyen, geniş çaplı çok merkezli ileriye dönük çalışmalara gereksinim vardır.

Teşekkür Yazısı

Çalışmamıza katkılarından dolayı, Uzm. Dr. Ş. Senem Başgül (Çocuk Psikiyatrisi), Uzm. Dr. Yusuf Ayhan (pediatrik kardioloji), hastanemiz göz, dermatoloji, radyoloji kliniği uzmanlarına teşekkür ederiz.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 615: 125-7.
2. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006; 355(13): 1345-56.
3. Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Jóźwiak S. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 189-202.
4. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 657-68.
5. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998; 13(12): 624-8.

6. Weiner DM, Ewalt DH, Roach ES, Hensle TW. The tuberous sclerosis complex: a comprehensive review. *J Am Coll Surg* 1998; 187(5): 548-61.
7. Holmes GL, Stafstrom CE; Tuberous Sclerosis Study Group. Tuberous sclerosis complex and epilepsy: recent developments and future challenges. *Epilepsia* 2007; 48(4): 617-30.
8. Samir H, Ghaffar HA, Nasr M. Seizures and intellectual outcome: clinico-radiological study of 30 Egyptian cases of tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15(2): 131-7.
9. Goodman M, Lamm SH, Engel A, Shepherd CW, Houser OW, Gomez MR. Cortical tuber count: a biomarker indicating neurologic severity of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 1997; 12(2): 85-90.
10. Roach ES, Williams DP, Laster DW. Magnetic resonance imaging in tuberous sclerosis. *Arch Neurol* 1987; 44(3): 301-3.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed, text revision [DSM-IV-TR]. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
12. Culbertson FM, Feral CH, Gabby S. Pattern analysis of Wechsler Intelligence Scale for children-revised profiles of delinquent boys. *J Clin Psychol* 1989; 45(4): 651-60.
13. Savaşır I, Şahin N. Wechsler çocuklar için zeka ölçeği (WISC-R) el kitabı. Ankara Türk Psikologlar Derneği Yayınları, 1995: 13-52.
14. Anlar B, Yalaz K. Denver II gelişimsel tarama testi Türk çocuklarına uyarlanması ve standardizasyonu el kitabı. Ankara Meteksan Matbası, 1996.
15. Sparagana SP, Delgado MR, Batchelor LL, Roach ES. Seizure remission and antiepileptic drug discontinuation in children with tuberous sclerosis complex. *Arch Neurol* 2003; 60(9): 1286-9.
16. Cross JH. Neurocutaneous syndromes and epilepsy-issues in diagnosis and management. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl 10): 17-23.
17. Devlin LA, Shepherd CH, Crawford H, Morrison PJ. Tuberous sclerosis complex: clinical features, diagnosis, and prevalence within Northern Ireland. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48(6): 495-9.
18. Jóźwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Bielicka-Cymerman J. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J Child Neurol* 2000; 15(10): 652-9.
19. Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. On the incidence of fits and mental retardation in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1991; 28(6): 395-7.
20. Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. Morbidity associated with tuberous sclerosis: a population study. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38(2): 146-55.
21. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010; 51(7): 1236-41.
22. Gomez MR. Natural history of cerebral tuberous sclerosis. In: Gomez MR, Sampson JR, Whittemore VH, (eds). *Tuberous sclerosis complex: Developmental perspectives in psychiatry*. New York: Oxford University Press, 1999: 29-46.
23. Riikonen R, Simell O. Tuberous sclerosis and infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32(3): 203-9.
24. Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004; 19(9): 680-6.
25. O'Callaghan FJ, Harris T, Joinson C, et al. The relation of infantile spasms, tubers, and intelligence in tuberous sclerosis complex. *Arch Dis Child* 2004; 89(6): 530-3.
26. Pampiglione G, Moynahan EJ. The tuberous sclerosis syndrome: clinical and EEG studies in 100 children. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39(7): 666-73.
27. Westmoreland B. The electroencephalogram in tuberous sclerosis. In: Gomez MR, Sampson JR, Whittemore VH, (eds). *Tuberous sclerosis complex: developmental perspectives in psychiatry*. 3th ed. New York: Oxford University Press, 1999: 63-74.

28. Mizuguchi M, Takashima S. Neuropathology of tuberous sclerosis. *Brain Dev* 2001; 23(7): 508-15.
29. Ridler K, Suckling J, Higgins N, Bolton P, Bullmore E. Standardized whole brain mapping of tubers and subependymal nodules in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004; 19(9): 658-65.
30. Baron Y, Barkovich AJ. MR imaging of tuberous sclerosis in neonates and young infants. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20(5): 907-16.
31. Goh S, Butler W, Thiele EA. Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2004; 63(8): 1457-61.
32. O'Callaghan FJ, Martyn CN, Renowden S, Noakes M, Presdee D, Osborne JP. Subependymal nodules, giant cell astrocytomas and the tuberous sclerosis complex: a population-based study. *Arch Dis Child* 2008; 93(9): 751-4.
33. Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, Martyn C, Harris T, Bolton PF. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychol Med* 2003; 33(2): 335-44.
34. Kassiri J, Snyder TJ, Bhargava R, Wheatley BM, Sinclair DB. Cortical tubers, cognition, and epilepsy in tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol* 2011; 44(5): 328-32.
35. Smalley SL, Tanguay PE, Smith M, Gutierrez G. Autism and tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord* 1992; 22(3): 339-55.
36. Wiznitzer M. Autism and tuberous sclerosis. *J Child Neurol* 2004; 19(9): 675-9.
37. Park SM, Lee YJ, Son YJ, Kim YO, Woo YJ. Clinical progress of epilepsy in children with tuberous sclerosis: prognostic factors for seizure outcome. *Chonnam Med J* 2011; 47(3): 150-4.
38. Curatolo P, Moavero R. Can we change the course of epilepsy in tuberous sclerosis complex? *Epilepsia* 2010; 51(7): 1330-1.
39. Jansen FE, Vincken KL, Algra A, et al. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. *Neurology* 2008; 70(12): 916-23.
40. White R, Hua Y, Scheithauer B, Lynch DR, Henske EP, Crino PB. Selective alterations in glutamate and GABA receptor subunit mRNA expression in dysplastic neurons and giant cells of cortical tubers. *Ann Neurol* 2001; 49(1): 67-78.
41. Wong M, Ess KC, Uhlmann EJ, et al. Impaired glial glutamate transport in a mouse tuberous sclerosis epilepsy model. *Ann Neurol* 2003; 54(2): 251-6.
42. Doherty C, Goh S, Young PT, Erdag N, Thiele EA. Prognostic significance of tuber count and location in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2005; 20(10): 837-41.