

## West sendromu: Klinik özellikleri ve kısa dönem prognozu

### *West syndrome: Clinical characteristics and short-term outcome*

Ünsal Yılmaz, Rahmi Özdemir

#### ÖZET

**Amaç:** West sendromu etiolojisi, tanısı, takibi ve tedavisi için yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada, West sendromu tanısı alan hastaların klinik özellikleri, etiolojisi ve tedaviye cevaplarının belirlenmesi amaçlandı.

**Yöntemler:** Temmuz 2011- Aralık 2013 tarihleri arasında West sendromu tanısı alan ve en az 12 ay süre ile izlenen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Ortalama yaşı 27,1±7,60 ay olan 14'ü (%36,8) kız, 24'ü (%63,2) erkek toplam 38 hasta çalışmaya dahil edildi. Nöbetlerin başladığı yaş ortalama 6,23±4,27 ay, tanıya ulaşana kadar geçen süre ortalama 1,36±1,58 ay, ortalama izlem süresi ise 19,3±5,86 aydı. On beş hastada spesifik etioloji saptanamazken (kriptojenik grup), 13'ünde hipoksik iskemik ensefalopati, ikişer hastada tuberokleroz ve kortikal displazi, birer hastada da herpes ensefaliti, aspirasyona bağlı asfiksi, perinatal infarkt, konjenital sitomegalovirüs enfeksiyonu, nonketotik hiperglisemi ve Prader Willi sendromu saptandı. Psikomotor gelişim başlangıçta 12 hastada hafif, 13'ünde orta, 13'ünde ise ağır derecede geriydi ve 12 ay sonunda anlamlı değişim görülmedi. İlk tedavi olarak, 11 hastaya sentetik adrenokortikotropik hormon, 17'sine vigabatrin, 8'ine levetirasetam ve 2 olguya valproat başlandı. On iki ay sonunda, 15 hastada tam nöbet kontrolü gözlenirken, 12 hastada ise %50 ya da daha fazla nöbet sıklığında azalma görüldü. Kalan 11 olgunun nöbet sıklığında anlamlı değişiklik yoktu.

**Sonuç:** En sık perinatal asfiksi olmak üzere pek çok farklı hastalık West sendromuna neden olabilir. On iki ay süreli tedavinin, hastaların yaklaşık yarısında nöbet kontrolü sağlanmasına karşın, psikomotor gelişim üzerine belirgin olumlu etkisi gözlenmedi.

**Anahtar kelimeler:** West sendromu, vigabatrin, adrenokortikotropik hormon

#### ABSTRACT

**Objective:** Limited data are available on the etiology, clinical approach, treatment and outcome in West syndrome. In the present study, we aimed to document clinical characteristics, etiology and treatment response in children with West syndrome.

**Methods:** Hospital charts of children who were diagnosed with West syndrome between July-2011 and December- 2013 and who had a follow-up at least 12-month, were reviewed retrospectively.

**Results:** 38 patients (14 females, 24 males), mean aged 27.1±7.60 months were included. The mean age of seizure onset, interval to diagnosis, and follow-up period were 6.23±4.27 months, 1.36±1.58 months, and 19.3±5.86 months respectively. Perinatal asphyxia (13), tuberous sclerosis (2), cortical dysplasia (2), encephalitis (1), asphyxia due to aspiration (1), congenital cytomegalovirus infection (1), perinatal infarct (1), nonketotic hypoglycemia (1) and Prader Willi syndrome (1) were the identified causes. The etiology could not be ascertained in the remaining 15 children. Psychomotor development was mildly retarded in 12, moderately retarded in 13, and severely in 13 patients at onset, and did not change significantly at month 12. The initial therapy was synthetic adrenocorticotrophic hormone in 11, vigabatrin in 17, levetiracetam in 8 and valproate in 2 patients. At 12<sup>th</sup> month of therapy, 15 patients were seizure-free, 12 patients showed more than 50% decrease in seizure frequency, and remaining 11 patients showed no significant reduction in seizure frequency.

**Conclusion:** Besides the perinatal asphyxia as most frequent cause, a wide variety of disorders can present as West syndrome. Although, a 12-month-long treatment achieves seizure control in half of the patients, not beneficial effect on psychomotor development was seen. *J Clin Exp Invest* 2014; 5 (1): 86-92

**Key words:** West syndrome, vigabatrine, adrenocorticotrophic hormone

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi İzmir, Türkiye

**Correspondence:** Ünsal Yılmaz,

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir Email: drunsalyilmaz@yahoo.com

Received: 09.12.2013, Accepted: 07.01.2014

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2014, All rights reserved

## GİRİŞ

West sendromu, epileptik spazm, psikomotor gerilik ya da gerileme ve elektroensefalografide (EEG) hipsaritmi paterni ile karakterize, erken çocukluk döneminde görülen epileptik ensefalopati sendromlarından biridir [1]. Tüm çocukluk çağı epilepsilerinin %2'sini oluşturur [2]. On bin çocukta 1.5-3.5 sıklıkta görülmektedir [3,4]. Epileptik spazmlar fleksör, ekstansör ya da karışık formda görülebilir ve günde çok sayıda olabilir. Klasik antiepileptik tedaviye yanıt ve uzun dönem prognoz genellikle iyi değildir. Zamanla epileptik spazmlar kaybolmasına karşın, West sendromu çoğu hastada yerini diğer dirençli epileptik sendromlara bırakır [4].

İlk olarak 1841 yılında tanımlanmasına karşın, sınıflama, etioloji, patogenezi ve tedavisinde görüş birliği sağlanamamıştır. Bunun en önemli nedenlerinden biri altta yatan pek çok patolojinin West sendromuna neden olabilmesidir. Semptomatik West sendromu olarak tanımlanan altta yatan patolojinin belirlenebildiği grup, tüm olguların %60-70'ini oluşturmaktadır [5]. Olguların yaklaşık %50'sinde etiolojide merkezi sinir sistemi malformasyonları; enfeksiyon, asfiksi gibi intrauterin bozukluklar; tuberokleroz gibi nörokutan hastalıklar; metabolik hastalıklar, Down sendromu gibi genetik hastalıklar saptanmıştır [4,6]. Etiyolojik bir neden saptanamayan ve spazmlar başlayana kadar psikomotor gelişimi genellikle normal olan hastalar kriptojenik West sendromu olarak tanımlanmakta ve tüm West sendromu olgularının %10-40'ını oluşturmaktadır [4]. Son yıllarda, metabolik, genetik ve görüntüleme olanaklarının artmasıyla daha çok hastada altta yatan neden belirlenebilmektedir.

Tedavide nöbetlerin durması, EEG'nin düzelmesi ve psikomotor gelişimin düzeltilmesi amaçlanmaktadır [6,7]. Sentetik adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve vigabatrin tedavide ilk seçenek olarak önerilmektedir. Yüksek yağ ve kısıtlı karbonhidratlı oluşan ketojenik diyet dirençli epilepsi hastalarında umut veren bir tedavi seçeneğidir [8].

Bu çalışmada, West sendromu tanısı alan hastaların klinik özellikleri ve 12 aylık izlem süresince tedaviye yanıt ve prognozları değerlendirildi.

## YÖNTEMLER

Temmuz 2011 ile Aralık 2013 tarihleri arasında West sendromu tanısı alan ve en az 12 ay süre ile izlenen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Dosya bilgilerinin kullanılması için hastane yönetiminden gerekli izin belgesi alındı.

West sendromu tanısı tipik epileptik spazm, EEG'de hipsaritmi ya da modifiye hipsaritmi paterni ve psikomotor gelişimde duraksama ya da gerileme varlığında konuldu. Epileptik spazm ailenin tarifi ya da tipik spazmların videoda ya da muayene sırasında izlenmesi ile, psikomotor gerileme öykü, nörolojik muayene ve uygun gelişim testleri ile belirlendi. Hipsaritmi, normal zemin ritmi elementlerinin izlenmediği, uyanıklıkta difüz, düzensiz, yüksek voltajlı, non-REM uykusunda ise daha yüksek amplitüdü ve daha senkronize yavaş dalga aktivitesine karışan multifokal diken ve çoklu diken aktivitesi olarak tanımlandı. Artmış interhemisferik senkronizasyon; asimetrik/tek taraflı hipsaritmi; sabit anormal deşarj odağı; az sayıda diken keskin aktivite ya da epizodik yaygın, bölgesel veya lokal voltaj süpresyonu varlığında modifiye hipsaritmi tanımlaması yapıldı [9]. Herhangi bir risk etmeni bulunmayan, spazmlar öncesi psikomotor gelişimi normal olan, nörogörüntüleme ve ayrıntılı metabolik incelemeler ile etiyolojik neden bulunamayan hastalar kriptojenik, etiyojisi belirlenebilenler ise semptomatik West sendromu olarak tanımlandı. Kriptojenik West sendromu tanısı koymadan önce tüm hastalarda, beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) ve kromozom analizi ile idrar ve serum aminoasit, idrarda organik asit, biotinidaz, laktat, pirüvat düzeyleri bakıldı. Hastaların çoğuna lomber ponksiyon yapılarak beyin omurilik sıvısında aminoasit, nörotransmitter, laktat, folat ve glukoz düzeyleri bakıldı.

Tedavi edilebilir nedenlerden biri olan pridoksin bağımlı epilepsiyi dışlamak için, kriptojenik gruptaki hastalara pridoksin tedavisi uygulandı. Düşük apgar skoru olan, doğumda canlandırma uygulanan ya da mekanik ventilatöre bağlanan hastalar hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) olarak değerlendirildi. Hastaların cinsiyeti, yaşı, spazmların başlama yaşı, nöbet tipi ve sıklığı, psikomotor gelişimi, nörolojik muayene bulguları, EEG, kraniyal görüntüleme ve metabolik testlerin sonuçları ile etiyolojik neden belirlenebilen hastalarda altta yatan hastalık kaydedildi.

Psikomotor gelişim Bayley 2, Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) ya da Denver II Gelişimsel Tarama Testi ile değerlendirildi. Bu testlere göre %50 altında gerilik hafif, %50-70 arasında gerilik orta, %70'in üzerinde gerilik ağır gerilik olarak tanımlandı. EEG ve gelişim testi bulguları başvuru sırasında ve 12 aylık izlem sonrasında olmak üzere 2 kez kaydedildi.

Nöbet tipleri ailelerden alınan öykü, muayene ve EEG kaydı sırasındaki klinik gözlemlere göre belirlendi. Elektroensefalografi kayıtları Nihon Kohden Neurofax 7310 F EEG cihazları ile yapıldı.

Tedavi protokolü olarak, etiolojide tuberoskleroz olan hastalarda ilk tedavi olarak vigabatrin, diğerlerine vigabatrin ya da ACTH tedavisi başlandı. İnfeksiyon hastalıkları ya da immün yetmezlik gibi nedenlerle ACTH tedavisi başlanamayan bazı hastalarda levitirasetam, valproat ya da topiramet gibi diğer antiepileptik ilaçlar verildi. Vigabatrin tedavisine 2 haftada cevap vermeyen hastalarda tedavi kesilerek ACTH başlandı. ACTH tedavisi, 20 kilogram (kg) altındaki hastalara 0.5 miligram (mg), 20 kg ve üzerindeki hastalara 1 mg dozda, ilk 4-6 hafta haftada 2 doz, sonraki 2-4 hafta haftada 1 doz, sonraki 4 hafta 2 haftada bir doz, daha sonra da 1 ya da 2 ay süreyle ayda bir doz olmak üzere, nöbet kontrolü ve EEG'de düzelmeye göre toplam 13-20 doz olarak uygulandı. Tedaviye yanıt nöbet sıklığı ve şiddetindeki değişime göre değerlendirildi. Nöbet sıklığı, anne-babanın tuttuğu nöbet güncesinden ya da doğrudan sorularak kaydedildi. Tedaviye yanıt, tam nöbet kontrolü (son 1 ayda nöbet geçirmeyenler), nöbet sıklığı %50-99 arasında azalanlar ve %50'nin altında azalanlar veya değişmeyenler olarak gruplandı. Tedaviye yanıt 1., 3., 6. ve 12. aylarda kaydedildi.

### İstatistiksel analiz

Bulguların istatistiksel analizleri için "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 16.0" paket programı kullanıldı. Sayım değerleri % olarak, ölçüm değerleri en az, en çok, ortalama, ortanca ve standard sapmalarıyla (S.D.) verildi. Sayım değerleri (kategorik değişkenler) ki-kare analizi, ölçüm değerleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Bağımsız değişkenler başlangıç yaşı, belirtilerin başlamasından tanıya kadar geçen süre, cinsiyet ve etioloji olarak belirlendi. 1., 3., 6. ve 12. aylardaki değişimi karşılaştırmak için kategorik veriler için eşleştirilmiş örneklem Cochran Q testi, devamlı değişkenler için Friedman testi kullanıldı. Başlangıç ve 12. ay arasındaki gelişimi karşılaştırmak için Wilcoxon testi kullanıldı.

### BULGULAR

West sendromu tanısı alan ve en az 12 ay süreyle izlenen 14'ü (%36,8) kız, 24'ü (%63,2) erkek toplam 38 hasta çalışmaya dahil edildi. Ortalama yaş 27,1±7,6 ay, ortalama izlem süresi 19,3±5,9 aydı. Nöbetlerin başladığı yaş ortalama 6,23±4,27 ay, tanıya ulaşana kadar geçen süre ise ortalama 1,36±1,58 aydı. Doğum öykülerinde, 7 hastada perinatal asfiksi, 7 olguda 35 hafta ya da altında prematür doğum, 2 hastada intrauterin gelişme geriliği öyküsü vardı. Beş hastada anne baba arasında birinci derece akrabalık, 3 olguda da ailede epilepsi öyküsü vardı (Tablo 1).

**Tablo 1.** West sendromu tanısı alan hastaların demografik özellikleri

Toplam, n (%)	38 (100)
Kız, n (%)	14 (36,8)
Erkek, n (%)	24 (63,2)
Nöbet başlama yaşı, Ort±SD	6,23±4,27
Yaş, Ort±SD	27,1±7,60
Taniya kadar geçen süre, ay, Ort±SD	1,36±1,58
İzlem süresi, ay, Ort±SD	19,3±5,86
Doğum öyküsü, n (%)	
Özellik yok	22 (57,9)
Asfiksi	7 (18,4)
İntrauterin gelişme geriliği	2 (5,3)
Prematürite	7 (18,4)
Akrabalık, n (%)	5 (13,2)
Ailede epilepsi, n (%)	3 (7,9)

Ort: Ortalama, SD = standart deviasyon; n = sayı

Otuz hastada fleksör, 6 hastada ekstansör, 2 hastada hem fleksör hem ekstör tipte epileptik spazm saptandı. Hastaların tamamında başka tipte de nöbet öyküsü vardı (Tablo 2). Hastaların tamamına yapılan beyin MRG incelemesinde, 15 hastada periventriküler lökomalazi ve korpus kallozunda incelmeye, 4'ünde yaygın serebral atrofi, 2'sinde tuberoskleroz ile uyumlu bulgular, 2 olguda kortikal displazi, birer hastada konjenital sitomegalovirüs enfeksiyonu ve perinatal infarkt ile uyumlu bulgular görülürken, 14'ünde ise anormal bulgu saptanmadı (Tablo 3).

**Tablo 2.** West sendromlu hastalarda nöbet tipleri

	n* (%)
Epileptik spazm	
Fleksör	30 (78,9)
Ekstansör	6 (15,8)
Karışık	2 (5,3)
Diğer nöbet tipleri	
Jeneralize	37 (97,4)
Tonik klonik	7 (18,4)
Tonik	13 (34,2)
Miyoklonik	14 (36,8)
Atonik	2 (5,3)
Klonik	2 (5,3)
Fokal	1 (2,6)

\*Bir hastada birden fazla bulgu

**Tablo 3.** West sendromlu hastalarda beyin magnetik rezonans görüntüleme bulguları

	n (%)
Normal	14 (36,8)
Yaygın serebral atrofi	4 (10,5)
Periventriküler lökomalazi	15 (39,4)
Kortikal displazi	2 (5,3)
Tuberous sclerosis	2 (5,3)
Konjenital sitomegalovirüs enfeksiyonu bulguları	1 (2,6)
Serebral infarkt	1 (2,6)

Etiyolojik inceleme sonucunda, 15 hastada altta yatan neden belirlenemedi. Kalanlar içinde, hipoksik iskemik ensefalopati en sık saptanan (13 hasta) etiyolojik nedendi. İkişer hastada tuberoskleroz ve kortikal displazi, birer hastada da herpes ensefaliti, aspirasyona bağlı asfiksi, perinatal infarkt, konjenital sitomegalovirüs enfeksiyonu, nonketotik hiperglisinemi ve Prader Willi sendromu saptandı. (Tablo 4).

Başvuruda 12 hastada hafif, 13 hastada orta, 13 hastada ise ağır psikomotor gerilik saptandı. On iki ay sonunda 1 hastanın psikomotor gelişimi normal bulundu (Tablo 5). Tedavi başlangıcında, semptomatik grupta 15 (%65), kriptojenik grupta ise

11 (%73,3) hastada orta ya da ağır gelişme geriliği saptandı. On iki ay sonunda, semptomatik grupta 17 (%73,9), kriptojenik grupta 12 (%80) hastada orta ya da ağır gelişme geriliği saptandı. On iki aydan sonraki izlemde, 1 hasta 15. ayda sepsis nedeniyle öldü. Başvuruda tüm hastaların EEG'sinde hipsaritmi ya da modifiye hipsaritmi paterni izlendi. On iki ay sonunda, 1 hastada hipsaritmi paterni devam ederken, 34 hastada EEG'de çeşitli derecelerde düzelme ile birlikte epileptik aktivitenin devam ettiği görüldü. Üç hastanın EEG'si normal bulundu.

**Tablo 4.** West sendromu etiyojisi

	n (%)
Semptomatik	23 (60,5)
Hipoksik iskemik ensefalopati	13 (34,2)
Tuberoskleroz	2 (5,3)
Kortikal displazi	2 (5,3)
Herpes ensefaliti	1 (2,6)
Aspirasyona bağlı asfiksi	1 (2,6)
Konjenital sitomegalovirüs enfeksiyonu	1 (2,6)
Prader Willi sendromu	1 (2,6)
Perinatal infarkt	1 (2,6)
Nonketotik hiperglisinemi	1 (2,6)
Kriptojenik	15 (39,5)

**Tablo 5.** İzlem süresince nöbet kontrolü, elektroensefalografi ve psikomotor gelişim bulguları

	1.ay, n (%)	3.ay, n (%)	6.ay, n (%)	12.ay, n (%)	p
Tedavi yanıtı					
Yanıt verenler	28 (73,7)	30 (78,9)	25 (65,8)	29 (76,3)	0,514
Tam nöbet kontrolü	7 (18,4)	9 (23,7)	12 (31,6)	15 (39,5)	
%50-99 azalma	21 (55,3)	21 (55,3)	11 (28,9)	12 (31,6)	
Yanıt vermeyenler	10 (26,3)	8 (21,1)	13 (34,2)	9 (23,7)	
<%50 azalma	10 (26,3)	7 (18,4)	13 (34,2)	8 (21,1)	
Değişiklik yok	0	1 (2,6)	2 (5,3)	3 (7,9)	
Antiepileptik ilaç sayısı, ±SD	2,2±0,9	2,1±0,6	2,0±0,7	1,9±0,7	0,001
Elektroensefalografi					
Hipsaritmi	21 (55,3)			1 (2,6)	
Modifiye hipsaritmi	17 (44,7)				
Epileptik				34 (89,5)	
Normal				3 (7,9)	
Psikomotor gelişim					
Normal-hafif gerilik	12 (31,6)			9 (23,7)	
Normal	0			1 (2,6)	
Hafif gerilik	12 (31,6)			8 (21,1)	
Orta-ağır gerilik	26 (68,4)			29 (76,3)	0,518
Orta gerilik	13 (34,2)			15 (39,5)	
Ağır gerilik	13 (34,2)			14 (36,8)	

SD = standart deviasyon; n = sayı; ortn = ortanca.

Tüm hastalara pridoksin tedavisi başlandı ve cevap vermeyenlerde 7 gün sonra kesildi. İlk anti-epileptik tedavi olarak, 11 hastaya ACTH, 17 hastaya vigabatrin, 8 hastaya levetirasetam, 2 hastaya da valproat başlandı (Tablo 6). Vigabatrin tedavisine 15 günde yanıt vermeyen hastalarda diğer tedavi seçeneklerine geçildi. On iki ay sonunda, 15 hasta nöbetsiz izlenirken, 12 hastada nöbet sıklığında %50 ya da daha fazla azalma görüldü. Tedaviye yanıt vermeyen 9 hastanın 2'sine 12 aydan sonra ketojenik diyet tedavisi başlandı.

**Tablo 6.** Uygulanan tedaviler

	İlk seçenek n (%)	İkinci seçenek n (%)
Vigabatrin	17 (44,7)	6 (19,4)
ACTH	11 (28,9)	4 (12,9)
Levetirasetam	8 (21,1)	9 (29)
Valproat	2 (5,3)	9 (29)
Topiramet		2 (6,5)
Diğer		1 (3,2)

ACTH = sentetik adrenokortikotropik hormon

Vigabatrin başlanan 17 hastanın 4'ünde yanıt-sızlık nedeniyle 2 hafta sonra tedavi kesildi. Sekiz hastada nöbet sıklığı %50 ya da daha fazla oranda azaldı; ancak 1 hastada 1-3. aylar arasında, diğer 7 hastada ise 3-6. aylar arasında nöbet artışı nedeniyle diğer tedavilere geçildi. Nöbetleri tamamen duran 2 hastada 1-3 aylar arasında nöbetler yeniden başladı ve diğer tedavi seçenekleri tercih edildi. İki hastada ise 12 ay boyunca nöbet izlenmedi, EEG normale döndü ve tedavi kesildi. İlk tedavi olarak ACTH başlanan 11 hastanın 4'ünde 12 ay sonunda nöbetler tam kontrol altına alındı, 3'ünde de nöbet sıklığında %50'den fazla azalma görüldü. On iki ay sonunda vigabatrin ve ACTH başlanan gruplarda nöbetsizlik oranı benzerdi ( $p = 0,700$ ).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, pek çok farklı patolojinin West sendromuna yol açtığı; ACTH ya da vigabatrin tedavisi ile hastaların önemli bir bölümünde nöbet kontrolünün sağlanmasına karşın, psikomotor gelişimde belirgin düzelme sağlanamadığı görüldü.

Klinik bulgular, en sık 3-7 aylar arasında olmak üzere hastaların %90'ında 1 yaşından önce başlar [4]. On sekiz aydan sonra nadir görülmekle birlikte, başlangıcı 4 yaş kadar geç olan olgular bildirilmiştir [5]. Önceki çalışmalarla benzer şekilde [10-13], çalışmamızda başlangıç yaşı ortalama 6.23 aydı.

Nöbetler bir hastada 20 aylıkken başlarken, diğer hastalarda 1-15 ay arasında başladı. Belirtilerin başlangıcından tanıya kadar geçen süre gelişmiş ülkelerde 1-1.5 ay arasında bildirilirken [10,12,13], gelişmekte olan ülkelerde 7.9 ay kadar uzun olabilmektedir [11]. Çalışmamızda ise bu süre 1.36 aydı. Nedeni bilinmemekle birlikte çeşitli çalışmalarda erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir [4,11]. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da olguların %63'ü erkekti.

Semptomatik West sendromu tüm olguların %61-82'sini oluşturmaktadır [11,14]. Olgu serimizde %60.5 hastada etiyolojik neden saptandı. Gelişmiş ülkelerde en sık nedenler, kortikal malformasyon, nörokutan hastalıklar, genetik-metabolik hastalıklar gibi prenatal nedenler olmasına karşın [3,14], gelişmekte olan ülkelerde en sık neden perinatal asfiksidir [11]. Olgu serimizde perinatal asfiksi, infeksiyon, infarkt gibi perinatal nedenler saptanabilen patolojilerin %73'ünü oluştururken, prenatal patolojiler kalan hastalarda West sendromu nedeniydü. Pek çok farklı patoloji West sendromu nedeni olmasına karşın, klinik seyir tüm olgularda benzerdir. Bu durum, farklı etiyolojilerin immün sistem ya da prokonvülzan stres mekanizmaların aktivasyonu gibi ortak bir mekanizmayı tetikleyerek benzer klinik tabloya yol açtığını düşündürmüştür [15]. İktal spazmlar, simetrik ya da nadiren asimetrik fleksör, ekstansör ya da karışık aksiyel atımlar şeklinde olabilir [4]. Semiyoloji tutulan kasa, kasılmanın şiddetine ve hastanın pozisyonuna göre değişkenlik gösterir. Nöbetler, güçlükle farkedilebilen hafif baş sallama şeklinde olabileceği gibi, 1-2 sn süreli hızlı sıçramayı takiben 10 sn kadar sürebilen tonik kasılma şeklinde de olabilir [1]. Bazen sonrasında görülen tonik faz olmayabilir. Sıklığı günde 1-2 kez kadar az ya da 100 kez kadar çok sayıda olabilir. Nöbet kümeleri 1 dakikadan az sürebileceği gibi 10 dakika kadar uzun da olabilir. Olgu serimizde, hastaların %79'unda fleksör spazm, %16'sında ekstansör spazmlar izlenirken, diğerlerinde her iki tipte spazmlar görüldü.

Klasik EEG bulgusu, hemisferlerin her bölgesinde rastgele ortaya çıkan, süresi ve sıklığı devamlı değişen, yüksek amplitüdüdü diken ve keskin karakterli dalgalardan oluşan, normal zemin ritminin izlenmediği kaotik bir görünüm olarak tarif edilen hiparitmi paternidir [1,16]. Artmış interhemisferik senkronizasyon, asimetri, fokal özellik, lokal ya da jeneralize atenüasyon, yüksek amplitüdüdü bilateral asenkron yavaş aktivite, sık tekrar, aşırı yavaşlama, fragmentasyon ya da artmış periodisite şeklinde varyasyonlar görülebilir [1]. En sık non-REM uykuda, daha az sıklıkta uyanma ve uyanıklık döneminde görülürken, REM uykuda belirgin olarak azalır,

hatta görülmeyebilir [17]. Hastalarımızın yaklaşık yarısında tipik hipsaritmi paterni görülürken, diğerlerinde hipsaritmi varyasyonları izlendi.

West sendromu tanısı konular konulmaz, uygun tedavi için etiyolojik inceleme yapılmalıdır. ACTH'nın geçici olarak beyin hacminde küçülme, vigabatrinin de T2 serilerde değişiklikler yapma etkisi nedeniyle, beyin MRG'sinin tedaviye başlamadan yapılması önerilmektedir [18]. Olgu serimizde, hastaların %63.2'sinde kranial MRG'de etiyoloji ile ilişkili bulgular saptanırken, kalanlarda anormal bulgu görülmedi.

Avrupa Birliği ülkelerinde, vigabatrin tüm West sendromlu hastalarda ilk seçenek olarak önerilirken [19], Amerika Birleşik Devletleri'nde tuberoskleroza bağlı West sendromunda ilk seçenek, diğer hastalarda ikinci ya da üçüncü seçenek olarak önerilmektedir [20,21]. Tedavi etkinliği tedavinin ortalama 14. gününde görülmektedir [21]. Bir çalışmada tuberoskleroza sekonder West sendromunda, 5. günde hastaların %35'inde nöbetsizlik, %25'inde de hipsaritminin düzeldiği bildirilmiştir [22]. Tuberoskleroza bağlı West sendromunda ilk basamak vigabatrin tedavisine %50-90 oranında klinik yanıt bildirilmiştir [21]. Önerilen doz 50-150 mg/kg/gündür [1,22-24]. Yanıt veren hastalarda tedaviye ne kadar süre devam edileceğine dair yeterli veri yoktur. Altı ay boyunca nöbeti olmayan çocuklarda tedavinin güvenle kesilebileceği bildirilmiştir [25]. Buna karşın tuberoskleroz ya da fokal kortikal displazili hastalarda vigabatrin kesildikten bir süre sonra nöbetlerin tekrar başladığı ve bu hastaların tedaviye dirençli hale geldikleri bildirilmiştir [26]. Olgu serimizde 17 hastaya vigabatrin başlandı. Dört hastada yanıtızsızlık nedeniyle 2 hafta sonra tedavi kesildi. Sekiz hastada nöbet sıklığı %50'nin üzerinde azaldı; ancak 1 hastada 1-3 ay arasında, diğer 7 hastada ise 3-6 aylar arasında nöbet artışı nedeniyle diğer tedavilere geçildi. Nöbetleri tamamen duran 2 hastada 1-3 aylar arasında nöbetler yeniden başladı ve diğer tedavilere geçildi. İki hastada ise 12 ay boyunca nöbet izlenmedi, EEG normale döndü ve tedavi kesildi. Konsantrik kalıcı görme alanı defekti vigabatrin kullanan hastaların %10-40'ında görülür [21]. Bu yan etkinin erken bebeklik dönemde (%6) [27], daha büyük çocuklara göre (%30) [28] daha nadir görüldüğü bildirilmiştir. Görme alanı defekti, tedavi süresi, toplam doz ve günlük doz ile ilişkili bulunmuştur [29,30]. Küçük bebeklerde oldukça zor olan görme alanı defektinin belirlenmesi için genel kabul görmüş yeterli duyarlılıkta bir tarama testi bulunmamaktadır. Tedavi öncesinde ve tedavi süresince belirli aralıklarla, ayrıca tedaviden 3-6 ay sonra oftalmolojik muayene önerilmektedir. Elektretinogram, sedasyon

gerektirmesi gibi dezavantajlarının yanı sıra küçük bebeklerde görme alanı defektinin belirlenmesinde düşük duyarlılığa sahiptir. Bu nedenle hastalarımıza elektretinogram incelemesi yapılmadı. Rutin oftalmolojik muayene ve vizüel uyarılmış potansiyel (VEP) incelemesi yapıldı. ACTH tedavisine yanıt %42-87 olarak bildirilmiştir [1,7,31]. Bir çalışmada vigabatrin ile karşılaştırıldığında ACTH+B6 tedavisinin klinik ve elektrofizyolojik düzelmede daha etkin olduğu bulunmuştur [32]. Olgu serimizde ilk tedavi olarak ACTH başlanan 11 hastanın 4'ünde 12 ay sonunda nöbetler tam kontrol altına alındı, 3'ünde de nöbet sıklığında %50'den fazla azalma görüldü. On iki ay sonunda vigabatrin ve ACTH başlanan gruplarda nöbetsizlik oranı benzerdi.

Erken tedavinin nöbet kontrolü yanında özellikle kriptojenik grupta bebeğin gelişimi üzerine olumlu etkisinin gösterilmesi, erken tanı ve uygun tedavinin önemini artırmıştır [33-35]. Prognoz en çok altta yatan etiyolojiye bağlıdır. Bir çalışmada, kriptojenik West sendromu tanısı alıp, ilk bir ay içinde tedaviye başlanan 22 çocuğun hepsinin 6-21 ay süreli izlemde normal bilişsel gelişim gösterdiği görülmüştür [34]. Başka bir çalışmada, kriptojenik West sendromlu hastalarda belirtilerin başlangıcından itibaren 1 ay içinde ACTH tedavisine başlananlarda 6 yaşında psikomotor gelişimin, tedaviye daha geç başlanana göre daha iyi olduğu gösterilmiştir [35]. Tüm West sendromlu hastaların dahil edildiği 67 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, ortalama 31 aylık izlemde hastaların sadece %16'sında normal gelişim görülmüştür [6]. Öncesinde normal gelişim olması, altta yatan başka hastalık olmaması, beyin görüntülemesinde anormal bulgu olmaması, başka nöbet tipinin görülmemesi, tedaviye kalıcı cevap iyi prognostik faktörlerdir [6]. Yaşla birlikte spazmlar kaybolur ancak yerini psikomotor gelişme geriliği ile birlikte başka tip dirençli nöbetlere bırakır [4]. West sendromu tanısı ile izlenen çocukların 10 yaşındaki prognostik değerlendirilen bir çalışmada, hastaların %15'inin öldüğü, yaşayanların %80'inde mental retardasyon, %40'ında serebral palsy, %94'ünde aktif epilepsi, %50'inde Lennox-Gestaut sendromu bildirilmiştir [3]. Çalışmamızda hastaların %40'ında 12 ay sonunda nöbetlerin tamamen kaybolduğu görüldü. Nispeten yüksek nöbet kontrolüne karşın, 12 ay sonunda sadece 1 hastanın normal gelişim gösterdiği saptandı. Hastaların %76'sında orta ya da ağır gelişme geriliği vardı. Bir hasta 15. ayda sepsise bağlı öldü. Tuberosklerozlu hastalar dışarıda tutulduğunda, kriptojenik West sendromunda prognostik semptomatik WS'na göre daha iyi bulunmuştur [17,33]. Önceki çalışmaların aksine, çalışmamızda 12 ay sonunda orta ya da ağır gelişme geriliği semptomatik grupta hastaların %74'ünde

görülürken, kriptojenik grupta bu oran %80'di. Hasta sayısının azlığı ve nispeten kısa izlem süresi, kriptojenik grupta psikomotor gelişimde düzelmenin beklenen oranda görülmemesinin bir nedeni olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak, perinatal asfiksi başta olmak üzere pek çok farklı hastalık West sendromuna neden olabilir. On iki ay süreli tedavinin, hastaların yaklaşık yarısında nöbet kontrolü sağlanmasına karşın, psikomotor gelişim üzerine belirgin olumlu etkisi görülmedi.

## KAYNAKLAR

- Lux AL, Osborne JP. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia* 2004;45:1416-1428.
- Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* 1994;35 Suppl 2:S1-6.
- Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children. *Epilepsia* 1999;40:748-751.
- Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010;51:2175-2189.
- Riikonen R. Epidemiological data of West syndrome in Finland. *Brain Dev* 2001;23:539-541.
- Hrachovy RA, Frost JD. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome). *J Clin Neurophysiol* 2003;20:408-425.
- Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, et al. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. *Pediatrics* 1996;97:375-379.
- Kossoff EH, Hedderick EF, Turner Z, Freeman JM. A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms. *Epilepsia* 2008;49:1504-1509.
- Hrachovy RA, Frost JD, Kellaway P. Hypsarrhythmia: variations on the theme. *Epilepsia* 1984;25:317-325.
- Zhu X, Chen O, Zhang D, et al. A prospective study on the treatment of infantile spasms with first-line topiramate followed by low-dose ACTH. *Epilepsy Res* 2011;93:149-154.
- Kaushik JS, Patra B, Sharma S, et al. Clinical spectrum and treatment outcome of West Syndrome in children from Northern India. *Seizure* 2013;22:617-621.
- Lagae L, Verhelst H, Ceulemans B, et al. Treatment and long term outcome in West syndrome: the clinical reality. A multicentre follow up study. *Seizure* 2010;19:159-164.
- Cohen-Sadan S, Kramer U, Ben-Zeev B, et al. Multi-center long-term follow-up of children with idiopathic West syndrome: ACTH versus vigabatrin. *Eur J Neurol* 2009;16:482-487.
- Osborne JP, Lux AL, Edwards SW, et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia* 2010;51:2168-2174.
- Baram TZ. Pathophysiology of massive infantile spasms: perspective on the putative role of the brain adrenal axis. *Ann Neurol* 1993;33:231-236.
- Fusco L, Vigeveno F. Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West syndrome. *Epilepsia* 1993;34:671-678.
- Watanabe K, Negoro T, Aso K, Matsumoto A. Reappraisal of interictal electroencephalograms in infantile spasms. *Epilepsia* 1993;34:679-685.
- Konishi Y, Yasujima M, Kuriyama M, et al. Magnetic resonance imaging in infantile spasms: effects of hormonal therapy. *Epilepsia* 1992;33:304-309.
- Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 2007;9:353-412.
- Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol* 2005;20 Suppl 1:1-56.
- Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2004;62:1668-1681.
- Appleton RE, Peters AC, Mumford JP, Shaw DE. Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1999;40:1627-1633.
- Chiron C, Dumas C, Jambaqué I, et al. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res* 1997;26:389-395.
- Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA, Nakagawa J. Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology* 2001;57:1416-1421.
- Guideline for prescribing vigabatrin in children has been revised. Vigabatrin Paediatric Advisory Group. *BMJ* 2000;320:1404-1405.
- Kröll-Seger J, Kaminska A, Moutard ML, et al. Severe relapse of epilepsy after vigabatrin withdrawal: for how long should we treat symptomatic infantile spasms? *Epilepsia* 2007;48:612-613.
- Gaily E, Jonsson H, Lappi M. Visual fields at school-age in children treated with vigabatrin in infancy. *Epilepsia* 2009;50:206-216.
- Willmore LJ, Abelson MB, Ben-Menachem E, et al. Vigabatrin: 2008 update. *Epilepsia* 2009;50:163-173.
- Conway M, Cubbage RP, Hosking SL. Visual field severity indices demonstrate dose-dependent visual loss from vigabatrin therapy. *Epilepsia* 2008;49:108-116.
- Durbin S, Mirabella G, Buncic JR, Westall CA. Reduced grating acuity associated with retinal toxicity in children with infantile spasms on vigabatrin therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:4011-4016.
- Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997;38:1270-1274.
- Dündar NO, Duman Ö, Haspolat Ş. Comparison of ACTH + B6 Combination versus Vigabatrin in Treatment of Infantile Spasms: A Retrospective Study. *Epilepsi* 2008;14:136-140.
- Darke K, Edwards SW, Hancock E, et al. Developmental and epilepsy outcomes at age 4 years in the UKISS trial comparing hormonal treatments to vigabatrin for infantile spasms: a multi-centre randomised trial. *Arch Dis Child* 2010;95:382-386.
- Kivity S, Lerman P, Ariel R, et al. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotrophic hormone. *Epilepsia* 2004;45:255-262.
- Sharma NL, Vishwanth V. Outcome in West syndrome. *Indian Pediatr* 2008;45:559-563.