

West Sendromlu Olgularda Acth Tedavisinin Etkinliği ve Kemik Mineral Metabolizması ve Adrenal Yolak Üzerine Uzun Dönem Etkileri

The Effectiveness of Acth Therapy According to Etiology in Patients with West Syndrome and Its Long-Term Effects on Bone Mineral Metabolism and Adrenal Pathway

Mesut Güngör¹ , Mine Düzgöl² , Hulya Maraş Genç³ , Emek Uyur Yalçın⁴ ,
Filiz Mine Çizmecioglu Jones⁵ , Bülent Kara¹ 

¹Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Zepnep Kamil Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁵Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

ORCID ID: M.G. 0000-0003-1594-0006; M.D. 0000-0002-3190-2950; H.M.G. 0000-0001-8869-0277; E.U.Y. 0000-0001-6071-6375;
F.M.Ç.J. 0000-0001-7340-6368; B.K. 0000-0003-3780-6596

Atf/Citation: Gungor M, Duzgol M, Maras Genc H, Uyur Yalcin E, Cizmecioglu Jones FM, Kara B. West Sendromlu olgularda acth tedavisinin etkinliği ve kemik mineral metabolizması ve adrenal yolak üzerine uzun dönem etkileri. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2022;22(1):30-37.
<https://doi.org/10.26650/jchild.2022.947220>

Öz

Amaç: West sendromu en sık görülen süt çocukluğu epileptik ensefalopati tablosu olup, tedavisinde sıklıkla ACTH veya oral kortikosteroidler kullanılmaktadır. West sendromu tanısı alan bir grup çocukta ACTH tedavisinin etkinliğinin ve subakut-kronik dönemde kemik metabolizması ve adrenal yolak üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: West sendromuyla izlenen 35 çocuk, tanı sonrası 4-68 ay arasında değişen sürelerde çalışmaya alındı. Toplam 25 hastaya sentetik ACTH tedavisi uygulandı. ACTH tedavisi alan ve almayan gruplar nöbet kontrolü, EEG bulgularındaki düzelleme ve nörolojik prognoz açısından değerlendirildi. Ayrıca ACTH tedavisi alan ve almayan gruplar, kemik metabolizması değişiklikleri ve adrenal yolak işlevleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: West sendromu tanısıyla izlenen 35 çocukta 31'i semptomatik (%88,6) 4'ü kriptojenik (%11,4) gruptaydı. Semptomatik gruptakilerin üçte ikisinde etyolojide yapısal beyin anomalileri (11 olgu) ve hipoksik-iskemik ensefalopati (9 olgu) saptandı. Semptomatik gruptan 22, kriptojenik gruptan 3 olguya ACTH tedavisi uygulandı. Tedavi sonrası semptomatik grupta 15 olguda tam (%68,2), 4 olguda kısmi (%18,2) nöbet kontrolü sağlanırken, kriptojenik grupta 2 olguda tam, 1 olguda kısmi nöbet kontrolü sağlandı. Semptomatik grupta ACTH ile nöbet kontrolü ve EEG bulgularında düzelleme yüksek oranda (%68,2) saptanmasına karşın, nörolojik gelişimde beklenen düzelenmenin gerçekleşmediği gözlemlendi. ACTH uygulanan ve uygulanmayan olgularda kemik metabolizması ve adrenal yolak tetkikleri arasında anlamlı fark bulunmadı, hiçbir olguda adrenal yetersizlik saptanmadı.

Sonuç: West sendromunda etiyolojiden bağımsız olarak ACTH tedavisi etkindir ancak, semptomatik grupta nöbet kontrolüne karşın nörolojik

ABSTRACT

Objective: West syndrome is the most common infantile epileptic encephalopathy, and ACTH or oral corticosteroids are frequently used in its treatment. The aim of this study was to evaluate the efficacy of ACTH therapy and its effects on bone metabolism and adrenal pathway in the subacute-chronic period in a group of children diagnosed with West syndrome.

Materials and Methods: Thirty-five children followed up with West syndrome were included in the study for a period ranging from 4 to 68 months after diagnosis. A total of 25 patients were treated with synthetic ACTH. The groups that received and did not receive ACTH treatment were evaluated in terms of seizure control, improvement in EEG findings and neurological prognosis. In addition, the groups that received and did not receive ACTH therapy were compared in terms of bone metabolism changes and adrenal pathway functions.

Results: Of the 35 children followed up with the diagnosis of West syndrome, 31 (88.6%) were in the symptomatic group and 4 (11.4%) were in the cryptogenic group. Structural brain anomalies (11 cases) and hypoxic-ischemic encephalopathy (9 cases) were found in the etiology in two-thirds of those in the symptomatic group. ACTH treatment was applied to 22 patients from the symptomatic group and 3 patients from the cryptogenic group. After treatment, complete seizure control was achieved in 15 cases (68.2%) and partial seizure control in 4 cases (18.2%) in the symptomatic group, while complete seizure control was achieved in 2 cases and partial seizure control in 1 case in the cryptogenic group. Although a high rate of improvement in seizure control and EEG findings

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Mesut Güngör E-mail: dr.mesutgungor@gmail.com

Başvuru/Submitted: 04.06.2021 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 09.03.2022 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 24.03.2022 • **Kabul/Accepted:** 25.03.2022



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

gelişimde ağır gerilik devam etmiştir. ACTH tedavisi sonrası subakut-kronik dönemde kemik metabolizması ve adrenal işlev bozukluğu açısından bir risk olmadığı ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: West sendromu, ACTH, kemik metabolizması, adrenal yolak

GİRİŞ

West sendromu, genellikle 3-12 ay arası başlayan, epileptik spazmlar, elektroensefalografide (EEG) hipsaritmi paterni ve bilişsel işlevlerde gerileme üçlüsüyle karakterize, yaşa bağlı bir epileptik ensefalopatidir. Yaşamın ilk 2 yılında en sık görülen epileptik ensefalopati tablosu olan West sendromu, 2500-3000 çocukta bir görülmektedir (1). Olguların çoğunda global gelişme geriliği, zihinsel yetersizlik ve/veya davranış problemleri görülmektedir. Uzun dönemde tüm West sendromlu vakalar içinde, yalnızca %11 kadarında normal zihinsel gelişim bildirilmektedir (2).

West sendromu etyolojisinde diğer epileptik sendromlarda olduğu gibi genetik, yapısal, metabolik, immün, enfeksiyöz ve bilinmeyen nedenler yer almaktadır. Etiyoloji belirlenebildiğinde semptomatik, belirlenemediğinde kriptojenik West sendromu olarak adlandırılmaktadır (3). Son yıllarda nöroradyolojik görüntüleme teknikleri ve doğuştan metabolik hastalık tanı testlerindeki gelişmeler ve moleküler inceleme yöntemlerine ulaşım imkanının artmasına paralel olarak pek çok hastada etyoloji aydınlatılabilmesine karşın, hastaların %10-40'ı arasında etyoloji aydınlatılamamaktadır (1).

West sendromunun tedavisinde çok sayıda tedavi protokolleri uygulanmakla birlikte, sadece hormonal tedavi (ACTH, oral kortikosteroidler) ve vigabatrin için kanıta dayalı etkinlik gösterilebilmiştir. Kliniğimizde de, çoğu merkezde olduğu gibi, ACTH tedavisi birinci seçenek olarak uygulanmaktadır. Hipofiz ön lobundan salgılanan ACTH (adrenokortikotropik hormon) adrenal korteksi uyarak steroid yapılı hormonların salınımını uyarır. Suprafizyolojik dozlarda uzun süreli glukokortikoid tedavisi hipotalamik-hipofiz-adrenal aksı baskılayabilmektedir (4). Bu baskılanma, glukokortikoid tedavisi sonlandıktan sonra adrenal bezlerden yeterli kortizol üretilmemesi sonucu sekonder adrenal yetmezlik ve adrenokortikal hiperplazi gibi yan etkilerin gelişimine neden olabilir (5).

Uzun süreli glukokortikoid tedavisinin kemik metabolizması üzerine de olumsuz etkisi bilinmektedir. Bir çalışmada, uzun süreli glukokortikoid kullanımının kemik mineral dansitesini %6-12 düşürdüğünü bildirmiştir (6). Osteoporoz, osteopeni, vertebra ve uzun kemik fraktürlerinin gelişebildiği de bilinmektedir (7). Uzun süreli glukokortikoid kullanımının D vitamini metabolizması, kalsiyum metabolizması, parathormon (PTH) düzeyi üzerine de olumsuz etkileri bildirilmiştir (8,9).

with ACTH was detected in the symptomatic group (68.2%), it was observed that the expected improvement in neurological development did not occur. There was no significant difference between bone metabolism and adrenal pathway examinations in cases with and without ACTH, and adrenal insufficiency was not detected in any of the cases.

Conclusion: ACTH treatment was effective for West syndrome regardless of the etiology, but severe retardation in neurological development continued despite seizure control in the symptomatic group. It was demonstrated that there is no risk in terms of bone metabolism and adrenal dysfunction in the subacute-chronic period after ACTH treatment.

Keywords: West syndrome, ACTH, bone metabolism, adrenal pathway

Bu çalışmada, West sendromu tanısı alan bir grup çocukta ACTH tedavisinin etkinliğinin ve ACTH tedavisi uygulandıktan sonra subakut-kronik dönemde kemik metabolizması ve adrenal yolak üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi kliniğinde yapıldı. Çalışmaya West sendromu tanısıyla izlenmekte olan 35 hasta alındı. Hastalara West sendromu tanısı konmasıyla çalışmaya alınma zamanı 4-68 ay arasında değişmekteydi. Daha önce West sendromu tanısıyla başka bir merkezde izlenen hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların tanı döneminden çalışmanın başlangıcına kadar olan dönemdeki nörolojik değerlendirmeleri, tedavi özellikleri ve EEG bulguları dosya incelemelerinden geriye dönük olarak elde edilirken, kemik ve adrenal yolakla ilgili biyokimyasal ve hormonal tetkikleri, DEXA incelemeleri, USG incelemeleri çalışma döneminde gerçekleştirilmiştir.

West sendromu tanısı için epileptik spazm tipi nöbet, EEG'de hipsaritmi paterni ve nöromotor gelişim geriliği bulgularından en az ikisinin varlığı gerekli görüldü. Tüm hastaların nörolojik muayenesi, nörolojik gelişim basamakları ve dismorfik özellikleri çocuk nöroloğu tarafından değerlendirildi. Tüm hastalara kraniyal magnetik rezonans (MR) inceleme, EEG, tam kan sayımı, tam idrar incelemesi, serum biyokimyası, plazma amonyak ve laktat düzeyi, kan gazı, tandem kütle spektroskopisi (Tandem MS-MS), serum aminoasit kromatografisi, idrarda organik asit inceleme yapıldı. Seçilmiş olgularda beyin omurilik sıvısı (BOS) glukoz düzeyi, BOS aminoasit kromatografisi, karyotip analizi, moleküler karyotipleme (array CGH), kraniyal MR spektroskopik tetkikleri yapıldı. Etiyolojik değerlendirmenin sonunda hastalar sınıflandırıldı. Etiyolojisi bilinenler ile bilinmeyenler yaş ve cinsiyet özellikleri, tanı yaşları, tanı öncesinde kullandıkları antiepileptik ilaçlar, ACTH tedavisine yanıtları, West sendromu tanı ölçütlerinden hangilerini karşıladıkları, ACTH tedavisi öncesi ve sonrası nörolojik gelişim düzeyleri, ACTH tedavisi kür ve doz sayısı, son değerlendirmedeki nöbet durumları ve EEG bulguları açısından değerlendirildi.

Tedavide sentetik ACTH preparatı (Synacthen 1 mg/1 ml ampül) kullanıldı. Tedavi dozu tüm olgular için 0,035 mg/kg/doz olarak standardize edildi. ACTH sabah 08:00-09:00 arasında deltoid kası içine uygulandı. Uygulama sırasıyla hergün 5 doz, günün 5 doz, haftada 2 kez 4 doz, haftada 1 kez 2 doz, 2 haftada bir kez 2 doz, ayda 1 kez 2 doz şeklinde toplam 20 doza tamamlanmaya

çalışıldı. Bir ACTH kürü normalde 4,5 ay sürmekteydi, ancak bazı hastalarda enfeksiyon nedeniyle uygulamaya ara verildiğinde enfeksiyonun düzelmesini takiben tedaviye kalındığı yerden devam edildiği için süre uzadı.

ACTH tedavisi alan grupla ACTH tedavisi almayan grup kemik metabolizması değişiklikleri ve adrenal aks işlevleri açısından karşılaştırıldı. Her iki gruptaki tüm olgularda kemik metabolizması işlevlerine yönelik serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat (ALP), 25-OH D vitamini, parathormon (PTH) ve idrar kalsiyum düzeyleri, sol el-el bilek grafisi, renal ultrasonografi (USG) ve 5 yaş üstü hastalarda dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) yöntemiyle kemik mineral dansitesi ölçüldü. DEXA incelemesinde tüm hastalarda lomber vertebra değerlendirmeye alınıp z skoruna bakıldı. Z skoru -2,5 altındaki değerler osteoporoz, -1 ile -2,5 arasındaki değerler osteopeni olarak değerlendirildi. Adrenal aks işlevlerini araştırmak için tüm olguların sabah 08:00'de serum kortizol, ACTH ve açlık kan şekeri düzeylerine bakıldı. Serum kortizol düzeyi 10 µg/dl altında olan hastalarda sekonder adrenal yetmezlik varlığını araştırmak için 1 µg düşük doz ACTH uyarı testi yapılarak 0, 30, 60. dakika kortizol ve ACTH yanıtına bakıldı. ACTH uyarısı sonrası kortizol düzeyi 18 µg/dl'den yüksek olanlarda adrenal yetmezlik olmadığı kabul edildi.

BULGULAR

West sendromu tanısıyla izlenen 35 çocuğun 31'inde (%88,6) etyoloji belirlendi (semptomatik West sendromu). Dört (%11,4) olguda ise etyolojisi saptanamadı (kriptojenik West sendromu). Semptomatik grup 11 (%26,7) kız, 20 (%73,3) erkek hastadan oluşmaktaydı. Kriptojenik grubun tümü erkekti. Semptomatik ve kriptojenik West sendromu grubunda nöbet başlama yaşı, spazmların ortaya çıkma yaşı ve tanı yaşı özellikleri Tablo 1'de verilmektedir. İki grup arasında nöbet başlama yaşı ve spazm başlama yaşı arasında anlamlı fark saptanmadı. Semptomatik grupta tanı alma yaşı, etyolojisi bilinmeyen gruba göre daha erkendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,014).

West sendromu tanısını destekleyen epileptik spazm tipi nöbet, EEG'de hipsaritmi paterni, entelektüel işlevlerde gerilik tanı ölçütleri açısından semptomatik grup ile kriptojenik gruptaki olguların dağılımı Tablo 1'de gösterilmektedir. Her üç ölçüt açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Epileptik spazm tipi nöbetlerin West sendromu tanısı konan tüm olgularda mevcut olduğu görüldü. Entelektüel kayıp her iki gruptan birer olguda görülmezken, EEG'de hipsaritmi paternine semptomatik grupta 6, kriptojenik grupta 1 olguda rastlanmadı.

Tablo 1: Semptomatik ve kriptojenik West sendromlu hastaların karşılaştırılması

	Semptomatik West sendromlu hastalar	Kriptojenik West sendromlu hastalar	P değeri
Spazm dışı nöbet başlama yaşı (ay)	4,3±2,5	6,1±3,6	0,233
Spazm başlama yaşı (ay)	4,9±1,7	7,4±1,4	0,130
West sendromu tanı yaşı (ay)	7,4±4,7	7,4±4,7	0,014
Spazm tipi nöbet	31 (%100)	4	0,32
EEG'de hipsaritmi paterni	25 (%80,6)	3	0,609
Entelektüel kayıp	30 (%96,8)	3	0,218
ACTH tedavisi başlanan hasta sayısı	22 (%71)	3	0,681
ACTH tedavisi başlama yaşı (ay)	7,9±4,8	10,3±4	0,177
ACTH tedavisi ile tam düzelme	15 (%68,2)	2	0,486
ACTH tedavisi ile kısmi düzelme	4 (%18,2)	1	-
ACTH tedavisine yanıtızlık	3 (%13,6)	-	-
ACTH tedavisi öncesi antiepileptik kullanımı			
Tedavi almayan	-	-	
Monoterapi	9 (%40,9)	1	
Politerapi	13 (%59,1)	2	
ACTH tedavisi sonrası nöbet varlığı ve nöbet tipi			
Nöbetsiz	16 (%72,2)	2	
Fokal nöbet	3 (%13,6)	1	
Jeneralize nöbet	3 (%13,6)	-	
ACTH tedavisi sonrası EEG bulguları			
Epileptiform aktivite yok	15 (%68,2)	3	0,72
Fokal epileptik deşarjlar	4 (%18,2)	-	-
Jeneralize epileptiform anomali	3 (%13,6)	-	-

Semptomatik grupta etyolojide en büyük grubu yapısal beyin anomalileri (11 hasta) oluşturdu. Bu grupta 6 olguda korpus kallozum agenezisi, 2 olguda korpus kallozum hipoplazisi, 2 olguda lizensefali, 1 olguda Dandy-Walker malformasyonu saptandı. Dokuz hastada (%29) etyoloji hipoksik iskemik ensefalopatiydi. İki olgu (%6,5) tüberoz skleroz ve 2 olgu (%6,5) geçirilmiş intrauterin TORCH enfeksiyonuna ikincil West sendromu tanısı aldı. Semptomatik grupta diğer etyolojiler birer hasta ile nörofibromatozis, kromozom anomalisi, kreatin metabolizması bozukluğu, meningoensefalit, kernikterus, intrakraniyal kanama ve serebral infarktkti.

Semptomatik gruptaki hastaların 22'sine (%71), kriptojenik gruptaki hastaların 3'üne ACTH tedavisi başlandı. Daha önce Vigabatrin, Valproik asit gibi antiepileptik tedavi başlanıp bunlara yanıt veren hastalar (septomatik grup 9; kriptojenik grup 1 hasta) ACTH tedavisi almayan grubu oluşturdu. Semptomatik ve kriptojenik gruplar arasında ACTH tedavi başlama yaşı, ACTH doz sayısı ve ACTH kür sayısı açılarından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. ACTH uygulanan hastalar içinde, 3 hastada bronkopnömoni ve 1 hastada gastroenterit görüldü. Semptomatik grupta bir hastada ilk kür ACTH tedavisine olumlu yanıt alındıktan sonra nöbetlerin tekrar etmesi üzerine ikinci kür ACTH tedavisi uygulandı, ancak toplam 10 doz aldıktan sonra yeterli klinik ve elektrofizyolojik yanıt alınmadığı için tedavi sonlandırıldı.

ACTH tedavisine hastaların verdiği yanıtlar Tablo 1'de gösterilmektedir. Semptomatik West sendromu grubunda ACTH başlanan 22 hastanın 15'i (%68,2) tam düzelme ve 4'ü (%18,2) kısmi düzelme gösterirken, 3 hasta (%13,6) tedaviye yanıt vermedi. Kriptojenik grupta ACTH uygulanan 3 hastanın 2'sinde tam düzelme ve 1 hastada kısmi düzelme görüldü.

Gruplar arasında ACTH tedavisine yanıt bakımından istatistiksel fark görülmedi.

Her iki grupta ACTH tedavisi öncesi ve sonrası kaba motor gelişim ve Denver-II gelişim tarama testi değerlendirmeleri Tablo 2'de gösterilmektedir. Kaba motor gelişim basamakları ACTH tedavisi öncesinde semptomatik grupta 1 olgu dışında tümünde ağır derecede geriydi. Semptomatik gruptaki olguların hiçbiri yardımsız yürüme aşamasına gelemeyen, etyolojisi bilinmeyen gruptaki 3 hastadan 2'si yardımsız yürüme aşamasına ulaşabildi. Denver-II gelişim testi sonuçlarına göre, semptomatik gruptaki olgularda ACTH tedavisi sonrasında tüm gelişim basamaklarındaki geriliğin devam ettiği gözlemlendi. Etiyolojisi bilinmeyen gruptaki 3 olgunun hiçbirinde ince motor gelişim basamağında gerilikte değişim olmazken, kaba motor gelişim 2 olguda, sosyal ve dil gelişimi ise 1 olguda normale döndü.

Tablo 1'de her iki grupta ACTH tedavisi öncesi antiepileptik kullanımı ve tedavi sonrası nöbet varlığı ve tipinin dağılımı gösterilmektedir. Gruplar arasında ACTH tedavisi öncesi monoterapi ve politerapi kullanan olgularda istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Tedavi sonrası kontrol EEG, kriptojenik gruptaki tüm hastalarda normal bulunurken, semptomatik grupta bu oran %68,2 olarak bulundu.

ACTH tedavisi alan ve almayan hastaların biyokimyasal değerleri, kemik metabolizması ve adrenal aksla ilgili belirteçlerinin karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmektedir. Gruplar arasında serum kalsiyum, fosfor, ALP, PTH ve 25 (OH) D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Çalışmaya katılan 35 hastanın 10'unda serum 25 (OH) D vitamini 20 ng/ml altındaydı (D vitamini yetersizliği). ACTH tedavisi

Tablo 2: Hastaların kaba motor gelişim düzeyi ve Denver-II test sonuçlarının karşılaştırılması

		Semptomatik West sendromu		Kriptojenik West sendromu	
		ACTH tedavisi öncesi	ACTH tedavisi sonrası	ACTH tedavisi öncesi	ACTH tedavisi sonrası
Baş kontrolü yok		21 (%95,5)	1 (%4,5)	-	-
Baş kontrolü var, destekli oturamıyor		1 (%4,5)	13 (%59,1)	3	-
Destekli oturabiliyor		-	6 (%27,3)	-	-
Desteksiz oturabiliyor		-	-	-	-
Sıralıyor, yardımla yürüyor		-	2 (%9,1)	-	-
Bağımsız yürüyor		-	-	-	2
Denver-II gelişim tarama testi değerlendirmesi					
Kaba motor gelişim	Normal	1 (%4,5)	1 (%4,5)	3	2
	Geri	21 (%95,5)	21 (%95,5)	-	1
İnce motor gelişim	Normal	1 (%4,5)	-	-	-
	Geri	21 (%95,5)	22 (%100)	3	3
Dil gelişimi	Normal	1 (%4,5)	-	-	1
	Geri	21 (%95,5)	22 (%100)	3	2
Sosyal gelişim	Normal	1 (%4,5)	-	-	1
	Geri	21 (%95,5)	22 (%100)	3	2

Tablo 3: ACTH tedavisi alan ve almayan hastaların biyokimyasal değerleri, kemik metabolizması ve adrenal aksla ilgili belirteçlerinin karşılaştırılması

	ACTH tedavisi almayan hastalar	ACTH tedavisi alan hastalar	P değeri
Serum Ca (mg/dl)	9,7±0,5	9,7±0,4	0,79
Serum P	5±0,8	5,3±0,6	0,22
Serum ALP (U/L)	224±8,1	184±7,1	0,13
Serum PTH (pmol/L)	28,2±1,6	27±1,2	0,74
Serum 25 (OH) D vitamini (nmol/L)	28,5±1,9	37,9±1,8	0,24
Serum kortizol (µg/dl)	12,6±4,7	14,8±5,8	0,32
Serum ACTH (pg/ml)	19,5±10,6	16,2±6,5	0,51
Açlık kan şekeri (mg/dl)	84±1,0	91±1,4	0,24
Serum Na (mEq/L)	139±2,5	139±3,0	0,91
Serum K (mEq/L)	4,6±0,4	4,7±0,4	0,82
Sol el bilek grafisi normal olanlar	24 (%96)	9 (%90)	0,47
Sol el bilek grafisinde trabeküler kemik yapısında azalma	1 (%4)	1 (%10)	
Kemik DEXA (z skoru)			
Normal	3	2	0,52
Osteopeni	1	-	
Osteoporoz	1	1	
Postür alınamadı	2		
Renal USG'de nefrokalsinozis varlığı	2	1	

alan ve almayan gruplar arasında kemik grafisinde osteopenik değişiklik, osteoporozla uyumlu kemik mineral yoğunluğu ve böbrek USG'de nefrokalsinozis bulguları açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Kemik grafisinde osteopenik değişiklik ACTH alan ve almayan gruptan birer olguda gösterildi ve bu olgularda yapılan DEXA ölçümünde osteoporozla uyumlu kemik mineral yoğunluğu saptanmadı. Hastanemizde DEXA ölçümü 5 yaşın üstündeki olgulara yapılabildiğinden ACTH alan grupta 7, ACTH almayan grupta 3 olguda değerlendirildi ve iki grup arasında kemik mineral yoğunluğu açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. ACTH alan grupta 2, almayan grupta 1 hastada nefrokalsinozis saptandı. Beş olguda idrar kalsiyum/kreatinin oranının arttığı görüldü ve bu olgulardan sadece birinde nefrokalsinozis saptandı. Bu hastada topiramet kullanım öyküsü yoktu, ancak ailede ürolityazis öyküsü vardı.

Adrenal yolakla ilgili ölçütler Tablo 3'te gösterilmektedir. Olgular genellikle tedavi sonrası 4-12 ay arasında değerlendirildi. 3 hastada tedavi sonrası değerlendirme 12 ay sonrasında (21, 33 ve 68. aylar) yapılmış olup 4-12 ay arasında değerlendirilen grup ile 12 ay sonrası değerlendirilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı için birlikte değerlendirildi. ACTH tedavisi alan ve almayan gruplar arasında serum kortizol, ACTH, açlık kan şekeri, sodyum ve potasyum değerleri açısından anlamlı farklılık görülmedi. Serum kortizol düzeyi 10 µg/dl altında saptanan olgularda düşük doz 1 µg ACTH uyarı testi yapılarak adrenal yetersizlik araştırıldı. ACTH tedavisi alan 11, almayan 4 olgudan hiçbirinde düşük doz ACTH testiyle adrenal yetersizlik bulgusu saptanmadı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda West sendromu tanısı konulan 35 hastanın %88,6'sında etyoloji aydınlatılabildi. Osborne JP. ve ark.'nın (10) çalışmasında, West sendromlu olguların %58'inde etyolojinin belirlendiği görülmektedir. Nasiri J. ve ark.'nın (11) çalışmasında 67 West sendromlu hastanın 50'sinde (%74,6) etyoloji aydınlatılmış ve en sık neden %19,4 ile hipoksik-iskemik ensefalopati (HİE) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda semptomatik West sendromlu hastalar içinde en geniş grubu yapısal beyin anomalileri (%35,5) oluşturmaktayken, ikinci sırada HİE (%29) yer almaktaydı. Semptomatik West sendromlu hasta popülasyonumuzun yaklaşık 2/3'ünü yapısal beyin anomalileri ve HİE oluşturmaktaydı. Son yıllarda nöroradyolojik görüntüleme tetkiklerindeki ilerlemeler, doğuştan metabolik hastalık testleri ve moleküler tanı tetkiklerine ulaşım imkanının artması gibi faktörlerin semptomatik West sendromu olgularımızın oranındaki yükseklikle ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda epileptik spazmların başlangıç yaşı semptomatik grupta 4,9±1,7 ay, kriptojenik grupta ise 7,4±1,7 ay olarak bulundu. West sendromu tanı yaşının semptomatik grupta 7,4±4,7 ay, kriptojenik grupta ise 10±3,3 ay olduğu ve semptomatik grupta daha erken tanı konulduğu görüldü. Bunun nedeninin, altta yatan organik hastalığa bağlı olarak sık hekim kontrolü, sık hastaneye yatma gereksinimi ve hastanede yatış döneminde ortaya çıkan nöbetlerle ilişkili olabileceği düşünüldü.

Singhi ve ark. (12) nöbet kontrolü ve nörolojik gelişim açısından semptomatik ve kriptojenik West sendromlu gruplar arasında anlamlı fark saptamış olup, kriptojenik gruptaki hastaların semptomatik gruba oranla nöromotor gelişim yönünden daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Hancock ve ark. (13) spazmlar ne kadar erken yaşta ortaya çıkıyorsa prognozun o kadar kötü olduğunu bildirmiştir. Yılmaz ve ark. (14) West sendromunda %12 vakada uzun süreli izlemde nöromotor gelişimin normal olduğunu göstermiştir. Nöromotor gelişimin prognozunu etyoloji, önceden var olan nörolojik bulguların varlığı, başlangıç yaşı ve tedaviye başlama zamanı gibi faktörlerin etkilediği bilinmektedir (15,16). Çalışmamızda semptomatik grupta hastaların %95,5'inde baş kontrolü olmadığı ve bu oranın oldukça yüksek olduğu görülmektedir. ACTH tedavisi sonrası semptomatik grupta kaba motor, ince motor, dil ve sosyal gelişim yönünden geriliğin devam ettiği izlenmektedir. Kriptojenik West sendromu grubunda ise ACTH tedavisi sonrası kaba motor gelişimde geriliğin kısmen düzeldiği, ancak ince motor, sosyal ve dil gelişimi yönünden oldukça geri kaldıklarını görmekteyiz. Bulgularımız bu hastalarda kaba motor gelişimin yanında ince motor, sosyal ve dil gelişiminin değerlendirilmesinin de gerekli olduğunu göstermektedir.

Birçok çalışma West sendromu tedavisinde ACTH tedavisinin etkinliğini göstermiştir (17,18). ACTH tedavisine yanıt, nöbetlerin sıklığındaki değişkenlik ve EEG yanıtı göz önüne alınarak değerlendirilmiştir. Knupp ve ark. (19) West sendromunda ACTH tedavisine yanıt oranını %55 dolayında bulmuştur. Çalışmamızda semptomatik gruptaki hastaların %68,2'si, kriptojenik gruptaki hastaların %66,7'si ACTH tedavisinden tam fayda gördü. Semptomatik grubun %68,2'sinde, kriptojenik grubun tamamında EEG bulgularında düzelme saptandı. ACTH tedavisi sonrası semptomatik grupta %72,7, kriptojenik grupta %66,7 oranında tam nöbetsizlik görüldü. Bulgularımıza göre semptomatik West sendromlu hastalarda ACTH tedavisiyle nöbet kontrolü yönünden oldukça iyi sonuçlar alınmasına rağmen, nöromotor gelişimde beklenen yarar elde edilememiştir.

ACTH tedavisinin D vitamini metabolizması üzerine etkili olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (20). Çalışmamızda ACTH tedavisi alan ve almayan hastaların kalsiyum, fosfor, ALP, PTH ve 25 (OH) D vitamini düzeyleri incelendiğinde değerler arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. On iki hastada saptanan D vitamini eksikliği/yetersizliğinin tek başına ACTH tedavisine bağlı olduğu düşünülmeydi. Bu hastalarda ACTH tedavisinden bağımsız olarak D vitamini düzeylerini olumsuz etkileyebilecek başka antiepileptik kullanımı, diyetlerinin kalsiyum içeriği yönünden yetersiz olması ve 12 aydan sonra D vitamini suplementasyonlarının kesilmesi gibi birçok olumsuz risk faktörü mevcuttu. Ayrıca, bu hastaların sık ve uzun süre hastane yatışları ve çoğunlukla hastalıklarına bağlı mobiliteledeki kısıtlılıklardan dolayı, D vitamini sentezi için gerekli güneş ışığından yeterince faydalanamadıkları da görülmektedir.

ACTH tedavisi ile birlikte sıklıkla geri dönüşlü olduğu bilinen renal kalsifiye lezyonlar görülebilmektedir (21,22). Çalışmamızda 3 hastada nefrokalsinozis görüldü ve bunlardan

sadece 1 hastanın hiperkalsiüri olduğu saptandı. ACTH tedavisi alan hastalar içinde 5 tanesinde idrar kalsiyum/kreatinin oranının artmış olduğu ve bunların içinde de 1 tanesinde nefrokalsinozis olduğu görüldü.

Osteoporoz tanısında ve takibinde kullanılan DEXA, kemik mineral yoğunluğunu belirlemede doğruluğu kanıtlanmış, yaygın kullanılan, duyarlılığı yüksek ve girişimsel olmayan bir yöntemdir (23). Kronik glukokortikoid kullanımına bağlı osteoporoz değerlendirmesi için DEXA kullanımı önerilmektedir (24). Eidlitz-Markus ve ark. (25) West sendromunda kullanılan ACTH tedavisinin, uzun dönemde kantitatif kemik parametrelerindeki olumsuz etkisini göstermiştir. Çalışmamızda, ACTH tedavisinin kemik üzerine etkilerini değerlendirmek için tüm hastalarda direkt grafi ile kemik mineral yapısına bakıldı ve 5 yaş üstü olan 10 hastada DEXA yöntemiyle kemik dansitesi ölçümü planlandı. Bu 10 hastanın birisinde sedasyon sağlanmadığı için, diğer birinde de skolyoz nedeniyle pozisyon verilemediği için DEXA uygulanamadı. DEXA değerlendirmesinde ACTH tedavisi alan hastaların birisinde osteopeni, birisinde de osteoporoz saptanırken; ACTH tedavisi almayan grupta ise 1 hastada osteoporoz saptandı. Bu değişikliklerin saptanmasının, erken müdahale ile kemik mineralizasyonu açısından uzun dönemde gelişebilecek sekelleri önleyebileceği düşünüldü. Azalmış kemik stresi, D vitamini eksikliğine yol açan yeterli güneş ışığı alamama, malnütrisyona sekonder yetersiz mineral alımı ve D vitamini metabolizmasını bozabilecek antiepileptik ilaç kullanımı gibi ek birçok risk faktörü barındıran bu hastalarda, kemikteki osteoporotik değişimlerin erkenden farkedilip tedavisinin yapılmasıyla uzun dönemde daha ağır birçok sorunun gelişiminin önlenilebileceği görüldü.

ACTH tedavisinde ortaya çıkan hiperkortizolizm ACTH sekresyonunu baskılamaktadır ve sekonder adrenal yetmezliğe yol açmaktadır (26). Çalışmamızda ACTH tedavisi alan ve almayan hastalarda serum kortizol, ACTH, açlık kan şekeri, sodyum ve potasyum değerleri açısından anlamlı fark olmadığı görüldü. West sendromu tanılı hastalardan kortizol düzeyi ≤ 10 olan 15 hastaya (ACTH tedavisi alan 11 hasta; ACTH tedavisi almayan 4 hasta) düşük doz ACTH uyarı testi yapıldı ve hiçbir hastada adrenal yetmezlik lehine bulgu rastlanmadı. Bistritzer ve ark.'nın (4) yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızla benzer sonuçlara ulaşıldığı görülmektedir. Çalışmamızda hastalar ACTH tedavisi bitiminden en erken 4 ay sonra çalışmaya alındığı için veriler kısıtlı bir fayda sağlayabilir, ancak ACTH tedavisinin geç dönemde adrenal yolağı baskılamadığını söyleyebiliriz.

Çalışmamız, özellikle kriptojenik grupta olgu sayısı az olduğu için istatistiksel olarak kıyaslanmanın zor olduğu ve toplam 35 hastadan oluşan örneklem grubumuzun oldukça küçük olduğu bir çalışmadır. Hastanemizde sadece 5 yaş üstü çocuklarda DEXA incelemesi yapılabildiğinden, 5 yaş altı olgularda bu inceleme yapılamamıştır. Ayrıca, ACTH tedavisinin uzun vadede kemik-adrenal yolak üzerine etkisini belirlemeye yönelik sabit zaman aralığında olguların karşılaştırılması, daha doğru bilimsel verilere ulaşılmasını sağlayacaktır.

Sonuç olarak, West sendromu tanısı alan olguların büyük bir kısmında etyolojinin aydınlatılabildiği olması, yakın gelecekte West sendromlu tüm olgularda altta yatan hastalığın saptanabileceği beklentisini doğurmuştur. ACTH tedavisine klinik ve elektroensefalografik yanıt oranı yüksek olmakla birlikte, özellikle semptomatik grupta yer alan olguların tamamında nörolojik prognozun kötü olması, West sendromuna neden olan birincil hastalığa özgül daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gerekliliğini göstermiştir. West sendromunda patogeneze yönelik tedaviler geliştirilene kadar, steroid hormonların, beklenenin aksine kemik metabolizması ve adrenal yolak işlevleri üzerinde kalıcı bir bozulmaya neden olmadan, güvenilir bir şekilde kullanılabilirliği düşünülmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- M.D., F.M.Ç.J., B.K.; Veri Toplama- M.D., H.M.G., E.U.Y.; Veri Analizi/Yorumlama- M.G., M.D., B.K.; Yazı Taslağı- M.G., M.D., B.K.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- F.M.Ç.J., E.U.Y., H.M.G.; Son Onay ve Sorumluluk- M.G., M.D., H.M.G., E.U.Y., F.M.Ç.J., B.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- M.D., F.M.Ç.J., B.K.; Data Acquisition- M.D., H.M.G., E.U.Y.; Data Analysis/Interpretation- M.G., M.D., B.K.; Drafting Manuscript- M.G., M.D., B.K.; Critical Revision of Manuscript- F.M.Ç.J., E.U.Y., H.M.G.; Final Approval and Accountability- M.G., M.D., H.M.G., E.U.Y., F.M.Ç.J., B.K.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, Baram TZ, Bettis D, Dlugos DJ, et al. Infantile spasms: A U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010;51(10):2175-89.
2. Riikonen R. Long-term outcome of patients with West syndrome. *Brain and Development* 2001;23:7:683-87.
3. D'Alonzo R, Rigante D, Mencaroni E, Esposito S. West syndrome: A review and guide for paediatricians. *Clin Drug Investig* 2018;38:113-24.
4. Biströtzer J, Noyman I, Hazan G, Hershkovitz E, Haim A. Adrenal function following ACTH therapy for infantile spasms: A retrospective study. *Clin Neurol Neurosurg* 2020;195:105901.
5. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41(3): 595-611.
6. Krasner AS. Glucocorticoid-Induced Adrenal Insufficiency. *JAMA*. 1999;282(7):671-6.
7. LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, Ballanti P, Adami S, Milani S, et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner* 1990;8(1):39-51.
8. Richey F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int* 2004;15(4):301-10.
9. Adami G, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: 2019 concise clinical review. *Osteoporos Int* 2019;30(6):1145-56.
10. Osborne JP, Edwards SW, Alber FD, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): Information from the International Collaborative Infantile Spasms Study (ICISS). *Epilepsia* 2019;60(9):1861-9.
11. Nasiri J, Kachuei M, Kermani R, Samaninobandegani Z. Neurodevelopmental outcomes of the West syndrome in pediatric patients: The first report from the Middle-East. *Res Dev Disabil* 2019;89:114-9.
12. Singhi P, Ray M. Profile of West syndrome in North Indian children. *Brain and Development* 2005;27(2):135-40.
13. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5(6):CD001770
14. Yılmaz S, Tekgul H, Serdaroglu G, Akcay A, Gokben S. Evaluation of ten prognostic factors affecting the outcome of West syndrome. *Acta Neurol Belg* 2016;116(4):519-27.
15. Romero MC, Portillo EA, Lobato ML, Cabello BM, Martínez BB, Garrido MM et al. Cryptogenic West syndrome: Clinical profile, response to treatment and prognostic factors. *Anales de pediatria* 2018;89(3):176-82.
16. Sanmaneechai O, Sogawa Y, Silver W, Ballaban-Gil K, Moshé SL, Shinnar S. Treatment Outcomes of West Syndrome in Infants With Down Syndrome. *Pediatr Neurol* 2013;48(1):42-7.
17. Riikonen R. Infantile Spasms: Outcome in Clinical Studies. *Pediatr Neurol* 2020;108:54-64.
18. Demarest ST, Shellhaas RA, Gaillard WD, Keator C, Nickels KC, Hussain SA, et al. The impact of hypsarrhythmia on infantile spasms treatment response: Observational cohort study from the National Infantile Spasms Consortium. *Epilepsia* 2017;58(12):2098-103.
19. Knupp KG, Coryell J, Nickels KC, Ryan N, Leister E, Lodenkemper T, et al. Response to Treatment in a Prospective National Infantile Spasms Cohort. *Ann Neurol* 2016;79(3):475-84.
20. Dunbar DR, Khaled H, Evans LC, Al-Dujaili EAS, Mullins LJ, Mullins JJ, et al. Transcriptional and physiological responses to chronic ACTH treatment by the mouse kidney. *Physiol Genomics* 2010;40(3):158-66.
21. Rausch HP, Hanefeld F, Kaufmann HJ. Medullary nephrocalcinosis and pancreatic calcifications demonstrated by ultrasound and CT in infants after treatment with ACTH. *Radiology* 1984;153(1):105-7.
22. Miyahara H, Akiyama T, Hasegawa K, Akiyama M, Oka M, Kobayashi K, et al. Laboratory changes during adrenocorticotrophic hormone therapy associated with renal calcified lesions. *Pediatr Int* 2020;62(5):587-92.
23. Lorente-Ramos R, Azpeitia-Armán J, Muñoz-Hernández A, García-Gómez JM, Díez-Martínez P, Grande-Báez M. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in the Diagnosis of Osteoporosis: A Practical Guide. *Am J Roentgenol* 2011;196(4):897-904.

24. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(8):1521-37.
25. Eidlitz-Markus T, Kivity S, Goldberg-Stern H, Haimi-Cohen Y, Zeharia A. Effect of high-dose glucocorticosteroid treatment for infantile spasms on quantitative bone parameters later in life. *J Child Neurol* 2012;27(1):74-9.
26. Mytinger JR, Bowden SA. Adrenal Function Testing Following Hormone Therapy for Infantile Spasms: Case Series and Review of Literature. *Front Neurol* 2015;8;6:259.