

# Çocukluk Çağında Epileptik Ensefalopatiler

EPILEPTIC ENCEPHALOPATHIES IN CHILDHOOD

Uluç YİŞ, Eray DİRİK, Semra KURUL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

### ÖZET

Epileptik ensefalopatiler (EE) terimi, erken başlangıçlı (sıklıkla ilk bir yıl), ilaç tedavisine dirençli ve gelişim geriliği ile kendini gösteren epileptik sendromları tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu sendromlar çocukluk çağı epilepsilerinin tedaviye dirençli grubunu oluşturmaktadır. Myoklonik nöbetler ile seyreden Dravet sendromu ve miyoklonik-astatik epilepsi, hipsaritmi ile birlikte olan infantil epileptik ensefalopati (West sendromu), supresyon-börs paterni ile karakterize olan Ohtahara sendromu ve erken miyoklonik epilepsi, malign migratuvar epilepsi, Lennox-Gastaut sendromu, Landau-Kleffner sendromu ve yavaş uyku sırasında ortaya çıkan elektriksel status epileptikus çocukluk çağının başlıca epileptik ensefalopati sendromlarıdır. Infantil spazm ve Lennox-Gastaut dışındakiler pediatrik tarafından çoğu kez tanınmamakta, bu durumda tanıda gecikmelere ve daha fazla mental yıkıma yol açmaktadır. Etiyoloji multifaktoriyel olup sıklıkla altta yatan bir neden saptanamamaktadır. Yüksek doz çoklu ilaç tedavisine rağmen antiepileptiklere yanıt kötüdür. Bu derlemenin amacı çocukluk çağında görülen epileptik ensefalopatilerin klinik, elektroensefalografik özelliklerini ve prognozlarını tanımlamak ve tedavide son yıllarda olan değişiklikleri gözden geçirmektir.

**Anahtar sözcükler:** Epileptik ensefalopatiler, epileptik sendromlar, çocuk

### SUMMARY

The term epileptic encephalopathies is used to describe epileptic syndromes with the following features: early start (often within the first year), refractory to drug treatment, and poor developmental outcome. These syndromes constitute the group of drug resistant epilepsies in childhood. Syndromes characterised with myoclonic seizures like Dravet syndrome and myoclonic-astatic epilepsy, infantile epileptic encephalopathy with hypersarrhythmia (West syndrome), syndromes characterised with suppression-burst pattern like Ohtahara syndrome and early myoclonic encephalopathy, malignant migratory epilepsy, Lennox-Gastaut syndrome, Landau-Kleffner syndrome and electrical status during slow wave sleep are the main epileptic encephalopathies in childhood. These syndromes except infantile spasm and Lennox-Gastaut syndrome are not recognised by paediatricians and this leads to delay in diagnosis and more mental deterioration. The aetiology is multifactorial, but frequently an underlying cause can not be identified. The response to antiepileptic drugs is generally poor despite high dose polypharmacy. The aim of this review is to describe the clinical, electroencephalographic and prognostic features of epileptic encephalopathies and evaluate the recent therapeutic advances.

**Key words:** Epileptic encephalopathies, epileptic syndromes, child

### Uluç Yiş

Dokuz Eylül Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD  
Çocuk Nöroloji BD  
35340, Inciralti, İZMİR  
Tel: (232) 4123638-4123666  
e-posta: uluis@yahoo.com

Epileptik ensefalopati (EE) terimi; bilişsel, davranışsal ve diğer beyin fonksiyonlarının ilerleyici olarak bozulmasına yol açan epileptik sendromlar için kullanılmaktadır. Çocukluk çağında bu bozukluklar gelişim sürecinde azalma veya kazanılmış beyin fonksiyonlarının kaybına neden olmaktadır (Tablo). Epileptik ensefalopatilerin büyük kısmının etiopatogenezi bilinmese de, semptomatik fokal beyin lezyonları (neokortikal hücrelerin hatalı yerleşimi, tümör, kortikal gliosis, inflamasyon) veya sistemik bir hastalığın (metabolik, hormonal, iyon kanalı hastalıkları, spesifik genetik sendromlar) seyrinde ortaya çıkabilmektedir. Yüksek doz çoklu ilaç tedavisine rağmen antiepileptiklere yanıt kötüdür. Ketojenik diyet, vagal sinir stimülasyonu ve epilepsi cerrahisi antiepileptiklere dirençli vakalarda diğer tedavi seçenekleridir. Bu derlemede çocukluk çağında görülen başlıca epileptik ensefalopatilerin klinik, elektroensefalografik özellikleri ile birlikte prognoz ve tedavi yaklaşımları özetlenmiştir.

#### İNFAANT VE ÇOCUKLARDA MYOKLONİK NÖBETLER İLE BİRLİKTE OLAN EPİLEPTİK ENSEFALOPATİLER

##### **Dravet Sendromu (Ciddi Myoklonik Epilepsi)**

Dravet sendromu, hayatın 2–10. ayı arasında başlayan ve fokal veya jeneralize ateşli nöbetler ile karakterize bir epileptik ensefalopatidir. Ateşli nöbetler sık

aralıklarla ortaya çıkar ve nöbetin süresi her atakta uzar. Hastalık ilerledikçe ateş olmaksızın nöbetler devam eder. Miyoklonus hayatın ikinci veya üçüncü yılında ortaya çıkar ve yaş ilerledikçe jeneralize, myoklonik ve absans nöbetlere parsiyel nöbetler eklenir. Hayatın ilk yıllarında klonik nöbetler, beş yaştan sonra miyoklonik nöbetlerle karakterize status epileptikus epizodları sık görülmekte ve bu tablolar sıklıkla araya giren ateşli enfeksiyonlar ve ilaçların düzenli olarak kullanılmaması sonucu ortaya çıkmaktadır. Jeneralize miyoklonik atımlar hastalığın önemli bir bulgusudur ve hastaların düşmesine yol açabilecek kadar şiddetli olabilir. Dravet sendromunda görülen miyoklonik atımların önemli bir bulgusu ışığa duyarlı olması, karanlıkta ve uykuda kaybolmasıdır (1).

Hayatın ilk yıllarında interiktal EEG normaldir. Hastalık ilerledikçe jeneralize simetrik veya asimmetrik diken-dalgalar veya çoklu diken-dalgalar ortaya çıkmaktadır. Paroksizmal anormallikler uykuda artış göstermektedir. Fotoparoksizmal cevap hastalığın önemli bir bulgusudur (2).

Hastalarda şu ana kadar altta yatan gelişimsel bir beyin anomalisi veya metabolik bozukluk saptanmamış olsa da olguların %25-64'ünde ailede konvülsiyon veya epilepsi öyküsü bulunmakta ve hastalık monozigot ikizlerde de tanımlanmaktadır (3). Vakaların %30-80'inde SCN1A geninde mutasyon saptanmaktadır (4).

Tablo. Çocukluk çağında görülen epileptik ensefalopatiler

İnfaant ve Çocuklarda Myoklonik Nöbetler İle Birlikte Olan Epileptik Ensefalopatiler
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dravet Sendromu (Ciddi Myoklonik Epilepsi)</li> <li>▪ Myoklonik Astatik Epilepsi (Doose Sendromu)</li> </ul>
Hipsaritmi İle Birlikte Olan İnfantil Epileptik Ensefalopati
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ West Sendromu</li> </ul>
Supresyon-Bürst İle Birlikte Olan Erken İnfantil Epileptik Ensefalopatiler
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ohtahara Sendromu</li> <li>▪ Erken Myoklonik Ensefalopati</li> </ul>
Diğer Epileptik Ensefalopatiler
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Malign Migratuvar Parsiyel Epilepsi</li> <li>▪ Lennox-Gastaut Sendromu</li> <li>▪ Landau-Kleffner Sendromu</li> <li>▪ Yavaş uyku dalgasında elektriksek status epileptikus (YUDESE) veya yavaş uyku dalgasında sürekli diken dalga (YUDSDD)</li> </ul>

Hayatın ilk yıllarında sık nöbetlere rağmen hastaların gelişimi normal seyretmekte, genellikle üçüncü yaştan sonra hastaların bilişsel fonksiyonları ilerleyici olarak bozulmaktadır. Yapılan bir çalışmada 50 hastadan sadece ikisinin okul çağına sınırdaki zekâyâ sahip olduğu gösterilmiştir. Myoklonik nöbetler ergenlik öncesi sona erse de diğer nöbet tipleri erişkin dönemde de devam etmektedir (1).

Tedavide ilk yaklaşım ateş yapabilecek aşırı sıcak su ile banyo yapılmasını önlemektir (1). Karbamazepin, fenitoin ve lamotrijin kullanımı ile nöbetler artmakta, barbitüratlar ve valproik asit kısmi olarak etkili olmaktadır (5,6). Son yıllarda yapılan bir çalışmada sitokrom p450 inhibitörü olan stiripentol ve klobozamin beraber kullanımının bu hastalarda nöbet sıklığını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (7).

### **Myoklonik Astatik Epilepsi (Dose Sendromu)**

Myoklonik-astatik epilepsi, çocukluk çağına myoklonik ve/veya astatik nöbetlerle karakterize bir epileptik ensefalopatidir (8). Nöbetler 2–5 yaşları arasında başlamakta ve bazı vakalarda daha öncesinde geçirilmiş febril konvülsiyon öyküsü bulunmaktadır. Hastalığın ilk aylarında jeneralize tonik-klonik konvülsiyonlar tek nöbet tipi olup, ilerleyen aylarda hastanın sıkça düşmesine neden olan myoklonik-astatik nöbetler başlamaktadır. Myoklonik-astatik nöbetler, boyun, omuz, kollar ve bacaklarda ani, kısa süreli ve simetrik atımlar ile karakterizedir. Bir atak 2–3 saniyeden daha az sürmektedir. Bu atımlar sonrasında ortaya çıkan ani tonus kaybı hastaların sıkça düşmesine yol açan asıl faktördür. Çocukların çoğunda myoklonik-astatik nöbetlere ek olarak jeneralize tonik-klonik, absans nöbetler ile konvulzif olmayan status epileptikus atakları görülmektedir (9). Konvulzif olmayan status epileptikus atakları, bilinç bulanıklığı, ataksi ve tonus artışı ile karakterize olup saatler hatta haftalarca sürebilmekte ve hastanın bilişsel fonksiyonlarını daha hızlı kaybetmesine neden olmaktadır (10).

Hastalığın başlangıcında interiktal EEG normal olup, daha sonra özellikle uykuda 3-Hz diken dalga patlamaları

ortaya çıkmaktadır. Birçok vakanın EEG'sinde 4–7-Hz arasında değişen ritmik teta aktivitesi ile birlikte göz kapama ile yok olan parietal hızlanma ve oksipital 4-Hz ritimleri izlenmektedir. Fotosensitivite beklenen bir bulgu değildir (9).

Hastalarda şu ana kadar altta yatan gelişimsel bir beyin anomalisi veya metabolik bozukluk saptanmamış olsa da vakaların önemli bir kısmında ailede epilepsi öyküsü bulunmaktadır (9).

Vakaların %50-89'unda üç yıl içinde nöbetler sona erse de, yaklaşık yarısında mental yıkım ortaya çıkmaktadır. Bazı hastalarda nöbetler ileri yaşlarda da devam etmekte ve bilişsel fonksiyonlar önemli ölçüde bozulmaktadır. Konvulzif olmayan status epileptikus, atipik absans, tekrarlayan jeneralize tonik-klonik konvülsiyon ve sık düşmeler kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (9).

Tedavide nöbetler, karbamazepin ve vigabatrin myoklonik nöbetlerin artmasına neden olmakta, valproik asit, etosüksimid ve klonazepam iyi cevap vermektedir (10,11).

### **HİPSARİTMİ İLE BİRLİKTE OLAN İNFANTİL EPİLEPTİK ENSEFALOPATİ (WEST SENDROMU)**

İlk kez 1841 yılında William West, dört aylık oğlunda infantil spazm için karakteristik olan nöbetleri tanımlamıştır. Hastalığın insidansı her 1000 canlı doğumda 0,31'dir. Ortalama başlangıç yaşı altı ay olup, hayatın ilk haftası ile üç yıl arasında değişkenlik göstermektedir. Hastalık cinsiyet farkı göstermemektedir. Vakaların %1–7 arasında ailede epilepsi öyküsü bulunmaktadır (12).

Spazm sırasında ortaya çıkan kas aktivitesi yaklaşık iki saniye süren fazik ve on saniye süren tonik bileşen içermektedir. Bazı spazmlarda tonik bileşen olmayabilir. Fleksör, ekstensör ve karışık fleksör-ekstensör olmak üzere üç tip motor spazm tanımlanmıştır. Spazmlar, çok şiddetli veya gözle görülemeyecek kadar hafif olabilmektedir. Hastalarda spazmlar birden fazla tipte ve simetrik olarak ortaya çıkabildiği gibi asimmetrik de olabilmektedir. Motor spazmlardan sonra sıklıkla hastalarda bir duraklama evresi oluşmaktadır (13). Spazmlara birçok

otonomik (kızarma, terleme, kalp hızı değişiklikleri), oküler (gözlerde deviasyon, pupiller dilatasyon, nistagmus) ve solunum hızı değişiklikleri eşlik etmektedir.

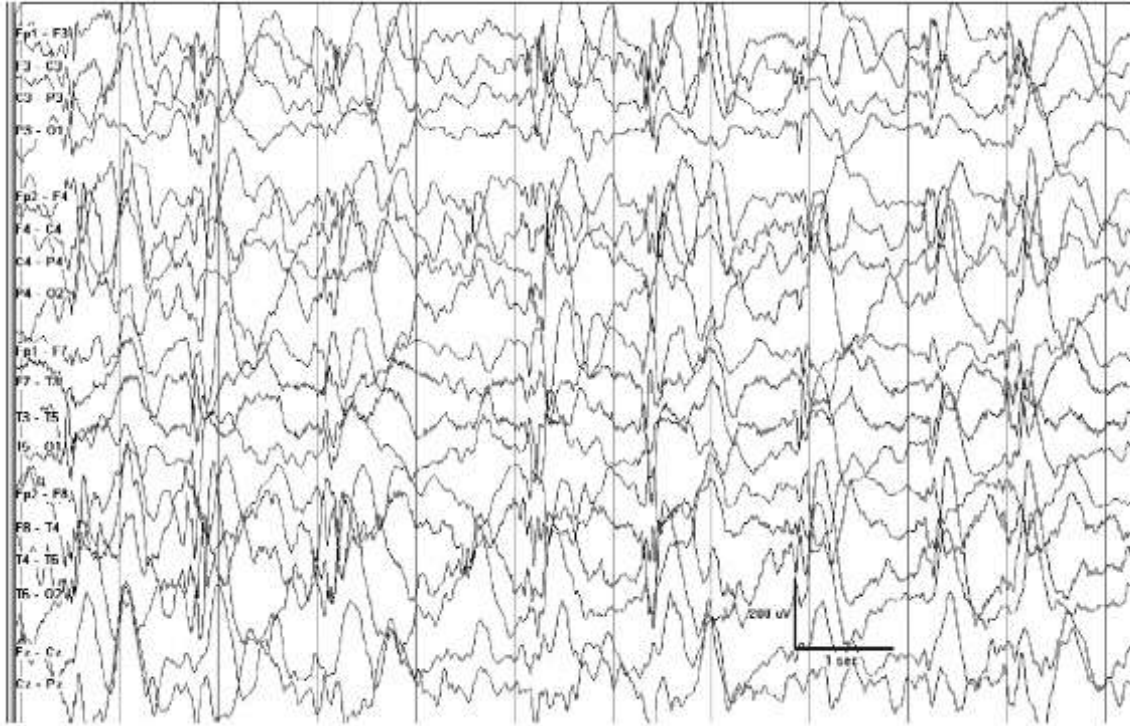
Spazmlar, vakaların %47-84'ünde kümeler halinde ortaya çıkmakta, gece ve gündüz arasında sıklık farkı bulunmamaktadır. Uykuda spazmlar izlenirse de, uykudan uyanma evresinde sıklaşmaktadır. Taktil uyarı, gürültü, beslenme, heyecan, korku, ateş, açlık ve aşırı sıcaklık nöbetleri tetikleyen başlıca uyaranlardır (14).

Hastalığın başlıca interiktal EEG bulgusu hipsaritmi olarak adlandırılan yüksek voltajlı yavaş ve diken dalga aktivitesidir (Şekil 1). Bu dalgalar hem süre hem de lokalizasyon olarak dakikalar içinde değişiklik göstermektedir. Fokal olarak ortaya çıksalar bile birkaç saniye içinde multifokal özellik göstermektedirler. Sıklıkla dalgalar jeneralize olmakta fakat hiçbir zaman petit mal gibi ritmik ve organize bir özellik göstermemektedirler (12).

Hipsaritmi en sık görülen EEG paterni olsa da, bazı hastalarda fokal veya multifokal diken ve keskin dalga, anormal hızlı ve yavaş ritimler, yaygın yavaşlama, fokal yavaşlama, fokal depresyon, paroksizmal yavaş ve hızlı börtler, yavaş diken ve dalga paternide görülebilmektedir (12).

Hastalığın başlıca iktal EEG bulgusu voltaj yavaşlaması olup süresi 0,5–106 saniye arasında değişmektedir (12).

İnfanıl spazmın patofizyolojisi bilinmemektedir. Spazm ve hipsaritmik EEG paterninin beyin sapındaki uyku siklusunu düzenleyen pontin retiküler formasyondaki monoaminerjik ve kolinerjik bölgelerdeki bir bozukluk sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (15). Diğer olası bir mekanizma aşırı miktarda salınan kortikotropin salgılatıcı hormonun beyin sapında epileptojenik değişiklikler oluşturmasıdır. İmmun sistem bozuklukları, piruvat dehidrogenaz eksikliği, pridoksin, glutamat, aspartat, gamma aminobütirik asit ve ACTH metabolizmasındaki bozukluklar diğer sorumlu tutulan mekanizmalar içinde yer almaktadır (12).



Şekil 1. Elektroensefalografide hipsaritmi paterni

Spazmlar başlamadan önce gelişimi normal olan, alta yatan etiyolojik bir neden bulunamayan hastalar kriptojenik infantil spazm olarak kategorize edilmektedir. Hastaların %20'si kriptojenik, %80'i ise semptomatik grupta yer almaktadır (16). Serebral neoplasmlar, toksinler, travma, enfeksiyonlar, hipoksi-iskemi, vasküler bozukluklar ve genetik bozukluklar semptomatik grupta yer alan hastalarda alta yatan başlıca etiyolojik nedenlerdir. Kriptojenik grupta yer alan hastalar tedaviye çok iyi yanıt vermekte ve ileri dönem prognozları çok iyi olmaktadır.

Tedavide etkinliği kanıtlanmış en iyi ilaç ACTH'dır. Vigabatrin ve ACTH'ın birbirlerine çok fazla üstünlükleri olmasa da, vigabatrin tuberosklerozdaki spazmları daha iyi kontrol altına almaktadır. Tedavide kullanılan ilaç her

ne olursa olsun yanıt bir iki hafta içinde ortaya çıkmaya başlamaktadır. Tedavi sonunda özellikle semptomatik grupta yer alan hastaların %25-33'ünde relaps ortaya çıkmaktadır. Nöbetleri dirençli olan ve EEG, PET veya MRG'de fokal kortikal anormalliği olan hastalarda epileptik cerrahi diğer bir tedavi seçeneğidir (12).

Hastalığın ileri dönem prognozu kriptojenik grupta olan, spazm haricinde başka nöbet tipi olmayan ve tedaviye yanıt veren grupta iyi iken semptomatik grupta yer alan hastaların çoğunda nöbetler jeneralize tonik klonik veya basit parsiyel nöbetler şeklinde devam etmekte ve hastaların %17'sinde Lennox-Gastaut sendromu ortaya çıkmaktadır (12).

## SUPRESYON-BÜRST İLE BİRLİKTE OLAN ERKEN İNFANTİL EPILEPTİK ENSEFALOPATİLER

### Ohtahara Sendromu

Ohtahara sendromu, hayatın ilk aylarında sıklıkla yenidoğan döneminde ortaya çıkan ve sık tekrarlayan tonik nöbetler ile karakterize bir epileptik ensefalopatidir. Tonik spazmlar izole veya kümeler şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Spazmlar hem uyku hem de uyanıklık döneminde oluşmakta ve günlük nöbet sıklığı 10–300 arasında değişmektedir. Hastaların yaklaşık üçte birinde fokal motor nöbetler, hemikonvülsiyonlar ve asimetrik tonik nöbetler olabilmektedir. Myoklonik nöbetler çok nadir olarak görülmektedir (17).

En önemli interiktal EEG bulgusu hem uyku hem de uyanıklıkta ortaya çıkan supresyon-börst paternidir (Şekil 2). Her iki börst arasındaki süre 5–10 saniye arasında değişmekte ve supresyon fazı ise yaklaşık 2-5 saniye sürmektedir. Supresyon-börst paterni vakaların üçte ikisinde asimetrik olabilmektedir. En sık iktal EEG bulgusu ise supresyon-börst paterni ile birlikte olabilen ve desenkronizasyon gösteren tonik spazmlardır (18).

Alta yatan neden heterojen olup birçok hastada hemimegalansefali, porensfali, fokal kortikal displazi gibi bir beyin malformasyonu bulunmaktadır. Bazı hastalarda sitokrom c oksidaz eksikliği ve Leigh ensefalopatisi bildirilmiş olup bazı hastalarda da katekolaminerjik ve serotoninerjik yollarda bozukluk saptanmıştır. Postmortem incelemelerde görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan disgenetik anormalliklerin saptanması, kriptojenik vakaların çoğunda tespit edilemeyen bir migrasyon bozukluğu veya mikrodisjenezi olabileceği düşüncesini akla getirmektedir (19-21).

Nöbetler hemen hemen tüm antiepileptiklere dirençli olup, fokal kortikal displazisi olan hastalara cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Son yıllarda zonisamid ve vigabatrin ile nöbetlerin kısmen kontrol altına alınabildiğine dair yayınlar bulunmaktadır (22).

Hastalığın prognozu kötü olup vakaların dörtte biri ilk iki yılda kaybedilmektedir. Yaşayan vakalarda nöbetlerin sıklığı giderek azalsa da ağır derecede mental ve motor yıkım meydana gelmektedir (17).



Şekil 2. Elektroensefalografide supresyon-börst paterni

### Erken Myoklonik Ensefalopati

Erken myoklonik epilepsi, hayatın ilk üç ayında başlayan myokloniler ve parsiyel nöbetler ile karakterize epileptik bir ensefalopatidir. Myokloniler düzensiz ve segmental olup en çok ekstremitelerin distal uçlarında, göz kapaklarında ve ağız köşesinde ortaya çıkmaktadır. Parsiyel nöbetlerde myokloniler kadar siktir ve en çok gözlerde kayma ve klonik nöbetler şeklinde ortaya çıkmaktadır. Hastalıkta görülen diğer bir nöbet tipi 3–4 aylıkken ortaya çıkan ve genellikle kümeler şeklinde olan tonik spazmlardır (23).

En önemli interiktal EEG bulgusu özellikle derin uykuda görülen supresyon-börst paternidir. Uyanıklık döneminde ise yavaş zemin aktivitesi ile birlikte multifokal diken dalgalar görülmektedir. Başlangıçta görülen supresyon-börst paterni yerini 3–5. aylardan sonra atipik hipsaritmiye bırakmakta ve bu atipik hipsaritmi yaklaşık iki yıl devam etmekte daha sonra tekrar supresyon-börst paterni ortaya çıkmaktadır (24).

Başlangıçta kranial görüntüleme normal iken hastalık ilerledikçe periventriküler ve kortikal atrofi ortaya çıkması altta yatan fakat henüz saptanamamış metabolik veya dejeneratif hastalıkların varlığını akla getirmektedir. Hastalığın aynı aile içinde ortaya çıkabilmesi genetik faktörlerin de etiolojide önemli rol oynadığını düşündürmektedir (17). Nonketotik hiperglisinemi, glisin ensefalopatisi, propiyonik asidüri, metilmalonik asidemi, D-gliserik asidemi, sülfid ve ksantin oksidaz eksikliği, Menkes hastalığı ve Zellweger sendromu erken myoklonik epilepsi ile birlikte olabilen hastalıklardır (23,25).

Myokloniler genellikle haftalar veya aylar sonra kaybolmaktadır. Parsiyel nöbetler ise devamlılık göstermektedir. Nöbetler antiepileptik ilaçlar, ACTH, steroidler ve pridoksine dirençlidir (17).

Vakaların yaklaşık yarısı ilk iki yılda kaybedilmekte, yaşayanlarda ise ağır derecede mental ve motor yıkım ortaya çıkmaktadır (17).

### DİĞER EPİLEPTİK ENSEFALOPATİLER

#### Malign Migratuvar Parsiyel Epilepsi

Malign migratuvar parsiyel epilepsi ilk olarak 1995 yılında Coppola ve ark. tarafından tanımlanmış bir epileptik ensefalopatidir. Hastalarda üçüncü ayda parsiyel nöbetler başlamakta, ilerleyen aylarda nöbetlerin sıklığı hızla artarak devamlı hale gelmekte ve sıklıkla ikincil olarak jeneralizasyon göstermektedir. Elektroensefalografide (EEG), eş zamanlı her iki hemisferden köken alan birbirinden bağımsız ve migrasyon gösteren epileptik aktivite saptanmaktadır. Hastalarda şu ana kadar altta yatan gelişimsel bir beyin anomalisi veya metabolik bozukluk tanımlanmamıştır. Yaş ilerledikçe nöbetlerin sıklığı azalsa da hastalarda ağır derecede mental-motor gerilik ortaya çıkmaktadır (26). Nöbetler neredeyse tüm antiepileptik ilaçlara dirençli olup son yıllarda potasyum bromür ile nöbetlerin kontrol altına alınabileceğine dair yayınlar bulunmaktadır (27).

#### Lennox-Gastaut Sendromu

Lennox-Gastaut sendromu, atipik absanslar, tonik nöbetler, bilişsel fonksiyonlarda azalma ve EEG'de yavaş diken dalga aktivitesi ile karakterize epileptik bir ensefalopatidir. Tonik-klonik nöbetler nadir olup, fokal nöbetler vakaların yarısından azında ortaya çıkmaktadır. Başlangıç yaşı 1–10 yaş arasında değişir ve nöbetlerin başlamasını takiben ilk yılda hastaların nörokognitif fonksiyonları ilerleyici olarak bozulur. Düşme atakları hastalığın başlıca komplikasyonu olmasına karşın patofizyolojisi henüz anlaşılamamıştır. Tonik, absans veya tonik-absans status epileptikus epizodları sık olarak görülmektedir. Barbitüratlar, tonik statusu tetikleyen başlıca anti-epileptik ilaçlardır (28).

Hastalık genellikle fokal, multifokal veya diffüz beyin hasarı sonucu ortaya çıkmaktadır. West sendromunu takiben Lennox-Gastaut sendromu gelişebilir. Kriptojenik vakalarda altta yatan radyolojik bir anormallik bulunmamaktadır (28).

Lennox-Gastaut sendromlu vakaların çoğunda izlemde multipl birbirinden bağımsız diken fokusu ile karakterize olan ciddi epilepsi sendromu gelişmektedir. West sendromu, Lennox-Gastaut sendromu ve multipl birbirinden bağımsız diken fokusu ile karakterize olan ciddi epilepsi sendromu arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır (29).

Fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, okskarbamazepin ve vigabatrin nöbetleri artırırken, valproat, lamotrijin, topiramet ve felbamat ile nöbetler kontrol altına alınabilmektedir. Anterior kallosotomi ile düşme atakları kontrol altına alınabilmektedir (28).

### **Landau-Kleffner Sendromu**

Landau-Kleffner Sendromu, kazanılmış olan dil yetisinin kaybı ile birlikte epileptiform EEG veya klinik nöbetler ile karakterize epileptik bir ensefalopatidir. Hastalık genellikle 3–8 yaşları arasında başlamaktadır. Klinik nöbetler hastaların %80'nin de görülebilirse de tanı için şart değildir. Başlıca görülen nöbet tipleri parsiyel motor, klonik, jeneralize tonik klonik ve kompleks parsiyel nöbetlerdir. Nöbetler antiepileptik ilaçlarla çok kolay kontrol altına alınabilmekte ve genellikle ergenlik döneminde sona ermektedir (30). Verbal işitsel agnozi hastalığın en önemli bulgusudur (31). En sık EEG bulgusu jeneralize diken dalga aktivitesidir. Hastalığın patofizyolojisi henüz anlaşılammış olup, görüntüleme çalışmaları normal olarak sonuçlanmaktadır (30). Nöbetler ilerleyen yaşlarda dursa da dil yetisi kaybının sıklıkla geri dönüşümsüz olmasından ötürü hastalık epileptik ensefalopatiler içinde yer almaktadır. Nöbetler neredeyse tüm antiepileptik ilaçlar ile kontrol altına alınabilirse de, dar spektrumlu antiepileptiklerin hastalığı şiddetlendirdiği düşünülmektedir (32). Yüksek doz prednison ve intravenöz immunglobülinin dil gelişimi ve bilişsel fonksiyonları düzelttiğine dair yayınlar bulunmaktadır (33).

Yavaş Uyku Dalgasında Elektriksek Status Epileptikus (YUDESE) veya Yavaş Uyku Dalgasında Sürekli Diken Dalga (YUDSDD)

Yavaş uyku dalgasında elektriksel status epileptikus (YUDESE) veya yavaş uyku dalgasında sürekli diken dalga (YUDSDD) 5–7 yaşları arasında başlayan ve bilişsel ve davranışsal fonksiyonlarda azalma ile karakterize epileptik bir ensefalopatidir. Hastalık başlayana kadar vakaların çoğu normal gelişim sürecine sahip olsa da yaklaşık hastaların üçte birinde nörolojik anormallik bulunmaktadır (34). Parsiyel, absans, atipik absans ve atonik nöbetler sıklıkla görülmekte ve ergenlik dönemi ile sıklıkla sona ermektedir. Klasik EEG bulgusu non-REM uykusunda görülen diffüz yavaşlama ve jeneralize yavaş diken ve dalgadır (35). Bu bozukluk trasenin %85'inden fazlasını kaplamaktadır. Vakaların yaklaşık %30-60'ında görüntüleme atrofisi ve polimikrogiri gibi gelişimsel beyin anormallikleri saptanmaktadır. Nöbetler ergenlik döneminde sona erse de hastalarda ciddi davranışsal ve bilişsel disfonksiyon ortaya çıkmaktadır. Landau-Kleffner sendromunda olduğu gibi yüksek doz prednison başlıca tedavi seçeneğidir (35).

### **KAYNAKLAR**

1. Dravet C, Bureau M, Guerrini R, et al. Severe myoclonic epilepsy in infants. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss F, Perret A, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2<sup>nd</sup> ed. London/Paris: John Libbey, 1992; 75-88.
2. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet Syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd ed. London/Paris: John Libbey, 2002; 81-103.
3. Doose H, Lunau H, Castiglione E, Waltz S. Severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic seizures. *Neuropediatrics* 1998; 29: 229-238.
4. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium channel gene SCNA1A cause severe myoclonic



- epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1327-1332.
5. Wallace SJ. Myoclonus and epilepsy in childhood: a review of treatment with valproat, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide. *Epilepsy Res* 1998; 29: 147-154.
  6. Hurst SL. Severe myoclonic epilepsy of infants. *Pediatr Neurol* 1987; 3: 269-272.
  7. Perez J, Chiron C, Musial C, et al. Stiripentol: efficacy and tolerability in children with epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 1618-1626.
  8. Dooze H. Myoclonic astatic epilepsy of early childhood. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss F, Perret A, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. London/Paris: John Libbey, 1992; 103-114.
  9. Renzo G, Aicardi J. Epileptic encephalopathies with myoclonic seizures in infants and children (severe myoclonic epilepsy and myoclonic-astatic epilepsy). *J Clin Neurophysiol* 2003;20: 449-461.
  10. Kaminska A, Ickowicz A, Plouin P, Bru MF, Dellatolas G, Dulac O. Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic-astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. *Epilepsy Res* 1999; 36: 15-29.
  11. Dulac O, Kaminska A. Use of lamotrigine in Lennox-Gastaut and related epilepsy syndromes. *J Child Neurol* 1997; 12: 23-28.
  12. Hrachovy RA, Frost JD Jr. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (Infantile spasms/West syndrome). *J Clin Neurophysiology* 2003; 20: 408-425.
  13. Kellaway P, Hrachovy RA, Frost JD Jr, Zion T. Precise characterization and quantification of infantile spasms. *Ann Neurol* 1979; 6: 214-218.
  14. Anandam R. Clinical and electroencephalographic study of infantile spasms. *Indian J Pediatr* 1983; 50: 515-518.
  15. Hrachovy RA, Frost JD Jr. Infantile spasms: a disorder of the developing nervous system. In: Kellaway P, Noebels JL, eds. *Problems and concepts in developmental neurophysiology*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989; 131-147.
  16. Frost JD Jr, Hrachovy RA. *Infantile spasms*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2003.
  17. Ohtahara S, Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 398-407.
  18. Yamatogi Y, Ohtahara S. Early infantile epileptic encephalopathy with suppression burst, Ohtahara syndrome: its overview referring to our 16 cases. *Brain Dev* 2002; 24: 13-23.
  19. Bermejo AM, Martin VL, Arcas J, Perez-Higueras A, Morales C, Pascual-Castroviejo I. Early infantile epileptic encephalopathy: a case associated with hemimegalencephaly. *Brain Dev* 1992; 14: 425-428.
  20. Williams AN, Gray RG, Poulton K, Ramani P, Whitehouse WPA. A case of Ohtahara syndrome with cytochrome oxidase deficiency. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 568-570.
  21. Miller SP, Dilenge ME, Meagher-Villemure K, O'Gorman AM, Shevell MI. Infantile epileptic encephalopathy (Ohtahara Syndrome) and migrational disorder. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 50-54.
  22. Ohno M, Shimotsuji Y, Abe J, Shimada M, Tamiya H. Zonisamide treatment of early infantile epileptic encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 341-344.
  23. Aicardi J. Early myoclonic encephalopathy (neonatal myoclonic encephalopathy). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss F, Perret A, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2<sup>nd</sup> ed. London/Paris: John Libbey, 1992: 13-23.
  24. Murakami N, Ohtsuka Y, Ohtahara S. Early infantile epileptic syndromes with suppression bursts: early myoclonic encephalopathy vs Ohtahara syndrome. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1993; 47: 197-200.
  25. Lombroso CT. Early myoclonic encephalopathy, early infantile epileptic encephalopathy and benign and severe infantile myoclonic epilepsies: a critical review and personal contributions. *J Clin Neurophysiol* 1990; 7:380-408.
  26. Coppola G, Plouin P, Chiron C, Robain O, Dulac O. Migrating partial seizures in infancy: A malignant disorders with developmental arrest. *Epilepsia* 1995;36:1017-1024.
  27. Okuda K, Yasuhara A, Kamei A, Araki A, Kitamura N, Kobayashi Y. Successful control with bromide of two patients with malignant migrating partial seizures in infancy. *Brain Dev* 2000; 22: 56-59.

28. Nabbout R, Dulac O. Epileptic encephalopathies: a brief overview. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 393-397.
29. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Kobayashi K. Lennox-Gastaut syndrome: a new vista. *Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 49: 179-183.
30. Beaumanoir A. The Landau-Kleffner syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss F, Perret A, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. London/Paris: John Libbey, 1992; 231-243.
31. Rapin I, Mattis S, Rowan AJ, et al. Verbal auditory agnosia in children. *Dev Med Child Neurol* 1977; 19: 197-207.
32. Gross-Sebeck G. Treatment of "benign" partial epilepsies of childhood, including atypical forms. *Neuropediatrics* 1995; 26: 45-50.
33. Deonna TW. Acquired epileptiform aphasia in children (Landau-Kleffner syndrome). *J Clin Neurophysiol* 1991; 3: 288-298.
34. Bureau M. Outstanding cases of ESES and LKS: Analysis of the data sheets provided to the participants. In Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, et al, editors. *Continuous spikes and waves during slow sleep: Electrical status epilepticus during slow sleep*. London: John Libby, 1995; 17-26.
35. McVicar KA, Shinnar S. Landau-Kleffner syndrome, electrical status epilepticus in slow wave sleep, and language regression in children. *Mental Retardation and Developmental Disabilities* 2004; 10: 144-149.