

Olgu Sunumu

17.02.2023

Dr.Defne Alikılıç

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

- 3.5 yaş kız hasta
- Nöbet geçirme

Hikaye

- 4 gün önce sinemada patlamış mısır yerken aniden kasılması ve gözlerde kayması olmuş. Yabancı cisim aspirasyonu ön tanısıyla çocuk cerrahi servisine yatırılmış. Bronkoskopi yapılmış. Yabancı cisim saptanmamış. Sonra hastanede takiplerinde tekrar gözlerde kayma ve kasılması olmuş.

Özgeçmiş

- Antenatal: Takipli gebelik
- Natal: 34 yaş G5P3A2 anneden 41 GH NSD ile 3650 gr
- Postnatal: Özellik yok

Aşıları tam , yürüme: 1 yaş ilk kelime: 1 yaş

Soygeçmiş:

- Anne, 38 yaş, migren
- Baba, 45 yaş, DM, HT, bypass
- 1.çocuk 14 yaş E, sağlıklı.
- 2.çocuk 10 yaş E hasta, sağlıklı.
- 3.çocuk hastamız
- Anne baba arasında akrabalık yok. Ailede teyze ve halada febril nöbet öyküsü var, abilerinde konuşma gecikmesi

Fizik Muayene

- Ateş: 36° KTA:95/dk DSS:24/dk TA:90/50 mmHg SO2:%99
- Tartı: 20 kg (98 p) Boy: 105 cm (90 p) B.Ç: 50 cm (60 p)
- Bilinç açık, koopere, oryante, IR+/, göz hareketleri doğal, kraniyal sinir muayenesi doğal.
- DTR (üst/alt ekstremiteler) normoaktif, klonusu yok, patolojik refleksi yok, yürümesi doğal
- Cilt: doğal, organomegalisi yok, diğer sistem muayeneleri doğal
- Haricen: Kız

Hemogram
WBC:8350
HGB: 12 g/L
HCT: % 34.8
MCV: 81.9 fL
PLT: 265.000

Biyokimya	
Glukoz: 84.4 mg/dL	TSH:3.36
Üre: 31.5 mg/dL	sT4: 1.18
Kre: 0.25 mg/dL	Laktat: 9 mg/dL
Na/K: 138/4.17 mmol/L	Ferritin: 42.9
Cl:106 mmol/L	Vitamin B12: 334
Ca/P: 9.46/5.1 mg/dL	Alb: 45.3 g/L
Mg:2.23 mg/dL	Ü.asit: 1.6 mg/dL
AST/ALT: 26.8/ 12.3 U/L	

EEG

- **İnteriktal EEG Bulguları:**Uyanıklık döneminde belirgin bir anomali izlenmedi ancak uykuya geçişle birlikte her iki hemisferde oksipital bölgelerde daha belirgin temporal ve pariyetal bölgelere yayılımı olan orta-yüksek amplitüdü diken ve çoklu diken deşarjları görülmüştür.
- **Temel Aktivite:** Uyanıklıkta hemisfer arka bölgelerinde teta-delta frekansında düzensiz bir zemin aktivitesi dikkati çekmiştir. Uyku değişiklikleri yetersiz izlendi.
- Bu video-EEG monitörizasyon incelemesinde, uyanıklık ve uyku döneminde yaygın organizasyon bozukluğu bulguları izlenmiş olup uyku döneminde her iki oksipital bölgede birbirinden bağımsız oldukça aktif fokal anomali dikkati çekmiştir.

KLİNİK SEYİR

- Hastaya karbamazepin tedavisi başlandı.
- Beyin MR : Normal
- İzlemede baş düşme nöbetleri başladı.
- Farklı bir çocuk nöroloji polk'ne başvurmuş, orada çekilen EEG'sinde jeneralize deşarjlar görülmüş, antiepileptik tedavisi valproik asit ile değiştirilmiş.
- Bu dönemde yürümesinde hafif dengesizlik ve bilişsel gerileme?
- Aşıları 1 yaşına kadar tam, kızamık geçirmemiş.

KLİNİK SEYİR

- NCL taraması
- ACTH hazırlığı
- EEG: Yaygın organizasyon bozukluğu zemininde oldukça sık jeneralize yavaş dalga paroksizmleri ve arka bölgelerde fokal epileptiform anomali
- NCL taraması negatif, WES istendi, nöbetleri devam ediyor, tedavisine klonazepam eklendi.
- nöbetleri devam ediyor, topiramamat tedaviye eklendi.

Patolojik Bulgular

- Tonik nöbet
- Baş düşme nöbetleri
- Yürümede dengesizleşme
- Bilişsel gerileme
- EEG'de fokal ve jeneralize bulgular
- Dirençli epilepsi, nöbet sıklığında artış

KLİNİK SEYİR

- GLUT-1 eksikliği? BOS glukoz: 46,8 mg/dl, ketojenik diyet hazırlığı
- WES analizinde SLC2A1 geninde delesyon-duplikasyon saptanmadı.
- nöbet sıklığında artış (20-30 kez), konuşmasında gerileme, servis yatışı, midazolam infüzyonu

EEG

- **İnteriktal EEG Bulguları:** Çok sık olarak ortaya çıkan jeneralize diken, çoklu diken-yavaş dalga paroksizmleri izlendi. İzole veya birkaç saniye kadar sürebilen düzensiz hızlı frekanslı diziler halinde diken ve çoklu diken-yavaş dalga paroksizmleri görüldü.
- **Temel Aktivite:** Uyanıklık dönemi olmadı. Uyku organizasyonu oldukça yetersizdi.
- **SONUÇ:** Ağır organizasyon bozukluğu zemininde çok sık jeneralize epileptiform anomali

KLİNİK SEYİR

- Dalma nöbetleri olduğu için klonazepam ve topiramatazaltılarak kesildi, etosüksimid tedavisi başlandı.
- Takiplerinde Ketojenik diyet ve etosüksimid sonrası nöbeti yok, ilaç erüpsiyonu gelişti
- Dermatoloji ve çocuk allerji konsültasyonu, eritema multiforme ve SJS düşünöldü. VPA kesildi yerine LEV başlandı.
- Daha sonraki takiplerinde poliklinik kontrolü, ketojenik diyet ve levetirasetam tedavisi altında son 3 aydır nöbetsiz

- Hastada genetik olarak SLC2A1 geninde mutasyon ya da delesyon/duplikasyon gösteremesek de
 - gelişim basamakları normal giderken miyoklonik atonik nöbetlerin olduğu fırtınalı bir dönem sonrası hastada nörobilişsel bir gerileme olması
 - hastanın BOS glukozunun düşük saptanması
 - ve ketojenik diyetle dramatik bir yanıt alınması (nöbetsizlik ve bilişsel gerilemenin durması)

Nedeniyle hastada GLUT-1 eksikliği tanısını düşünüyoruz.

Miyoklonik Atonik Nöbetli Epilepsi

Genel Bilgiler ve Tanımlama

Epidemiyoloji

Klinik

Prognoz

Nöbetler

EEG

Görüntüleme

Genetik

Ayırıcı Tanı

Miyoklonik Atonik Nöbetli Epilepsi(EMAtS) Genel Bilgiler Ve Tanımlama

- Eskiden Doose sendromu olarak bilinmekteydi.
- Erken çocukluk döneminde başlar. Olguların 2/3'ünün gelişimi normaldir.
- Tüm klinik ve EEG özellikleri erken dönemde görülmeyebilir ve zamanla ortaya çıkar.
- Çocuklarda tipik olarak nöbetlerin yoğun olduğu dönemde gelişimlerinde duraklama hatta gerileme görülmektedir.

TABLE 8 Epilepsy with myoclonic atonic seizures

	Mandatory	Alerts	Exclusionary
Seizures	Myoclonic–atonic seizures	Tonic seizures within 12 months of epilepsy onset	Epileptic spasms or IESS prior to diagnosis Focal seizures
EEG	Generalized 2–6-Hz spike-wave or polyspike-and-wave abnormalities	Generalized paroxysmal fast activity in sleep Generalized slow spike-and-wave complexes of <2 Hz Photoparoxysmal response at low frequencies (suggests <i>CLN2</i> disease)	Persistent focal abnormalities Hypsarrhythmia
Age at onset			<6 months or >8 years
Development at onset		Moderate to severe developmental delay preceding seizure onset	
Neurological exam		Focal neurological findings	
Imaging			Causal lesion on MRI
An MRI is not required for diagnosis but is typically done to exclude other causes.			
An ictal EEG is not required for diagnosis. However, in a child with alerts or with clinical features that may suggest Lennox–Gastaut syndrome or infantile epileptic spasms, a video at least is essential and ideally an ictal EEG should be recorded.			
Syndrome-in-evolution: Epilepsy with myoclonic atonic seizures should be suspected in the case of explosive onset of multiple generalized seizure types in an appropriately aged child without other alerts or exclusionary features.			
Syndrome without laboratory confirmation: In resource-limited regions, epilepsy with myoclonic atonic seizures can be presumptively diagnosed without EEG if the clinician has personally witnessed myoclonic atonic seizures, either directly by observing the patient, or on video provided by the family. However, an EEG is strongly recommended.			

Note: Alert criteria are absent in the vast majority of cases, but rarely can be seen. Their presence should result in caution in diagnosing the syndrome and consideration of other conditions.

Abbreviations: CLN2, ceroid lipofuscinosis type 2; EEG, electroencephalogram; IESS, infantile epileptic spasms syndrome; MRI, magnetic resonance imaging.

Tablo 8. Miyoklonik atonik nöbetli epilepsi

	Zorunlu	Uyarıcı	Dışlayıcı
Nöbetler	Miyoklonik atonik nöbetler	Epilepsi başlangıcından 12 ay içinde ortaya çıkan tonik nöbet	Epileptik spazm ya da öncesinde İESS tanısı olması Fokal nöbetler
EEG	Jeneralize 2-6 Hz diken-dalga ya da çoklu-diken dalga	Uykuda jeneralize paroksizmal hızlı aktivite <2 Hz jeneralize yavaş diken-dalga kompleksi Düşük frekanslarda fotoparoksizmal yanıt (CLN2'yi düşündürür)	Fokal anormalliğin devam etmesi hipsiaritmi
Başlangıç Yaşı			<6 ay ya da >8 yaş
Başlangıçta gelişim düzeyi		Öncesinde orta-ağır düzeyde gelişimsel geriliğin olması	
Nörolojik muayene		Fokal bulgular	
Görüntüleme			MR'da nedensel lezyon
<i>MRG veya ıktal EEG tanı için gerekli mi?</i>			
- MRG tanı için gerekli değildir fakat diğer nedenleri dışlamak için yapılması önerilmektedir.			
- İktal EEG gerekli değildir. Eğer LGS ya da İESS düşündüren klinik özellikler varsa en azından bir video kaydı ideal olarak da ıktal kayıt önerilir.			
- Uyarıcı ve dışlayıcı kriterleri karşılamayan patlayıcı bir şekilde jeneralize nöbetleri olan uygun yaşta çocuklarda bu sendromdan şüphelenilmelidir.			
<i>Ek tetkik olmadan tanı:</i> İmkamı kısıtlı olan bölgelerde eğer EEG bulunamıyorsa tecrübeli bir klinisyenin video ya da çıplak gözle tanıklık ettiği miyoklonik atonik nöbet varsa tanı konulabilir ama yine de EEG çekimi şiddetle önerilmektedir.			

Miyoklonik Atonik Nöbetli Epilepsi

Genel Bilgiler ve
Tanımlama

Epidemiyoloji

Klinik

Prognoz

Nöbetler

EEG

Görüntüleme

Genetik

Ayırıcı Tanı

Miyoklonik Atonik nöbetli Epilepsi(EMAtS) Epidemiyoloji

- Tahmini görülme sıklığı 10.000 de 1'dir.
- Çocukluk çağı epilepsilerinin %2 'si oluşturur.

Miyoklonik Atonik Nöbetli Epilepsi

Genel Bilgiler ve Tanımlama

Epidemiyoloji

Klinik

Prognoz

Nöbetler

EEG

Görüntüleme

Genetik

Ayırıcı Tanı

Miyoklonik Atonik Nöbetli Epilepsi(EMAtS) Klinik Seyir

- Tipik olarak 2-6 yaş arasında başlangıç göstermektedir (6 ay-8 yaş)
- Erkekler kızlara göre daha sık etkilenmektedir.
- Çocukların yaklaşık dörtte birinde öncesinde febril nöbet öyküsü vardır ve bu durum daha olumlu bir klinik seyir göstergesidir.
- Olguların 2/3'ünün nöbetler başlamadan önceki gelişimleri normaldir ve nörolojik muayenelerinde anlamlı bir bulgu yoktur.
- Nöbet başlangıcında orta-ağır gelişim geriliğinin olması tanı için uyarıcı kriter olarak düşünülmelidir.

Miyoklonik Atonik Nöbetli Epilepsi

Genel Bilgiler ve
Tanımlama

Epidemiyoloji

Klinik

Prognoz

Nöbetler

EEG

Görüntüleme

Genetik

Ayırıcı Tanı

MİYOKLONİK ATONİK NÖBETLİ EPİLEPSİ(EMAtS) Prognoz

- EMAtS genellikle ani başlangıçlıdır.
- Sıklıkla jeneralize tonik-klonik ve miyoklonik nöbetlerin patlayıcı tarzda görüldüğü fırtınalı bir dönem dikkatini çeker.
- Ayırıcı tanıda düşünülen diğer hastalıklarda daha yavaş bir başlangıç vardır.
- LGS'den ayırt etmek için ilk yıl dikkatli ve yakın bir klinik takip gerekmektedir.
- Nöbetler özellikle nöbet sıklığının yüksek olduğu (fırtınalı) dönemde antiepileptik tedaviye dirençlidir.
- NKSE ve diğer jeneralize nöbet tiplerinin sıklığında artış olur.
- Bu süreçte hastaların gelişimleri duraksar ya da gerileme gösterir. Ağırlıklı olarak davranış ve yürütme işlevleri etkilenir. Ataksi belirgin hale gelir.
- Bu dönemde hiperaktivite ve saldırganlık gibi davranış bozuklukları ve uyku bozuklukları da sık görülür. Nöbet kontrolü ile birlikte bu bozukluklar hafifler ya da düzelir.

Miyoklonik Atonik Nöbetli Epilepsi

Genel Bilgiler ve
Tanımlama

Epidemiyoloji

Klinik

Prognoz

Nöbetler

EEG

Görüntüleme

Genetik

Ayırıcı Tanı

MİYOKLONİK ATONİK NÖBETLİ EPİLEPSİ(EMAtS) Prognoz

- Başlangıçta nöbetler ilaca dirençli olsa da hastaların 2/3'ünde ilk 3 yıl içinde remisyon görülür ve antiepileptik tedavi azaltıp kesilebilir.
- Hastaların kalan üçte birlik kısmında nöbetler devam eder, bilişsel gerileme ve davranış bozuklukları belirgin hale gelir.
- Nöbetler kontrol altına alındıktan sonra EEG düzelir ve hastalarda gelişimsel ilerleme görülür.
- Hastaların bilişsel düzeyleri nöbetler başlamadan önceki düzeye geri dönebilir ya da hastalar farklı düzeylerde zihinsel engelli kalabilir.
- **Kötü prognostik faktörler**
 - Tonik nöbetler
 - Tekrarlayan NKSE atakları
 - EEG'de sık ya da devamlı ortaya çıkan jeneralize düzensiz diken-dalga, yavaş diken-dalga ya da jeneralize paroksizmal hızlı aktiviteler

Miyoklonik Atonik Nöbetli Epilepsi

Genel Bilgiler ve
Tanımlama

Epidemiyoloji

Klinik

Prognoz

Nöbetler

EEG

Görüntüleme

Genetik

Ayırıcı Tanı

MİYOKLONİK ATONİK NÖBETLİ EPİLEPSİ(EMAtS) Nöbetler

- Miyoklonik atonik nöbetler tanı için zorunludur.
- Proksimal kasları etkileyen kısa süreli miyoklonik sıçramaya genellikle hafif bir ses çıkarma eşlik eder takibinde çok kısa süreli hemen göze çarpmayan hafif bir baş sallama ya da belirgin ani düşme şeklinde atonik bir dönem görülür.
- Başlangıçta miyoklonilerin olmadığı baş sallama ya da ani düşme şeklinde saf atonik nöbetler de görülebilir.
- Sık görülen diğer nöbet tipleri
 - Miyoklonik (kısa süreli <100 msn, baş düşmesine neden olur)
 - Absans
 - Jeneralize tonik-klonikİkincisi ateşli ya da ateşsiz dönemde olabilir ve hastaların yaklaşık 2/3'ünde görülen nöbet tipidir.

Miyoklonik Atonik Nöbetli Epilepsi

Genel Bilgiler ve
Tanımlama

Epidemiyoloji

Klinik

Prognoz

Nöbetler

EEG

Görüntüleme

Genetik

Ayırıcı Tanı

MİYOKLONİK ATONİK NÖBETLİ EPİLEPSİ(EMAtS) Nöbetler

- Bazı hastalarda ilerleyen dönemlerde tonik nöbetler görülebilir ve kötü prognoz göstergesidir.
- NKSE de sık görülür ve hastalığın başlangıcı bu şekilde olabilir.
 - Saatler ya da günler süren bilinç bozukluğu şeklinde kendini gösterir.
 - Atipik absans, miyoklonik-atonik özellikler, somnolans, dengesizlik, salya akması, konuşmada bozulma, yüz ve üst ekstremitelerde belirgin gezici düzensiz miyokloniler
 - Tekrarlayan NKSE atakları da kötü prognoz göstergesidir. Epileptik spazm ve fokal nöbetler dışlayıcı kriterdir.

Miyoklonik Atonik Nöbetli Epilepsi

Genel Bilgiler ve
Tanımlama

Epidemiyoloji

Klinik

Prognoz

Nöbetler

EEG

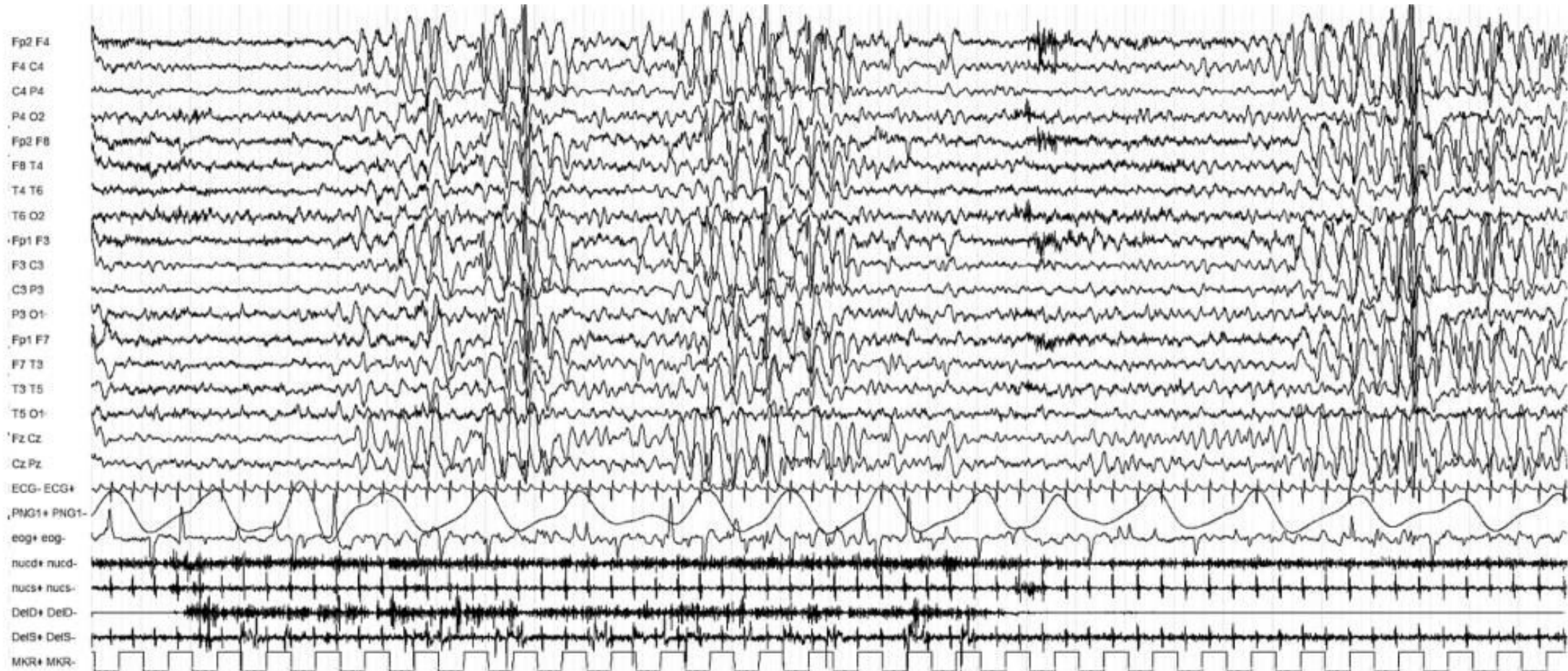
Görüntüleme

Genetik

Ayırıcı Tanı

MİYOKLONİK ATONİK NÖBETLİ EPİLEPSİ(EMAtS) EEG

- Başlangıçta zemin aktivitesi yaşına uygun bir posterior ritimden oluşur.
- Monomorfik bipariyetal teta frekansında ritimler EMAtS için karakteristik olsa da tüm hastalarda görülmez.
- Nöbet sıklığında artışla birlikte, zemin ritminde yüksek amplitüdü jeneralize yavaş dalgalar görülebilir.
- İnteriktal: Jeneralize 2-6 Hz diken-yavaş ya da çoklu diken-yavaş dalga kompleksleri 2-6 sn süreli patlamalar şeklinde görülebilir.



(A)

FIGURE 6 Interictal and ictal polygraphic electroencephalographic (EEG) recordings in a 3-year-old child with epilepsy with myoclonic atonic seizures. (A) Interictal EEG shows bilateral posterior slow waves (4–6 Hz). There are generalized abnormalities characterized by high-amplitude spikes and spike-and-wave abnormalities intermingled with high-amplitude delta waves without any clinical changes. (B,

Miyoklonik Atonik Nöbetli Epilepsi

Genel Bilgiler ve
Tanımlama

Epidemiyoloji

Klinik

Prognoz

Nöbetler

EEG

Görüntüleme

Genetik

Ayırıcı Tanı

MİYOKLONİK ATONİK NÖBETLİ EPİLEPSİ(EMAtS) EEG

- Uzun diziler halinde ortaya çıkan jeneralize düzensiz diken-dalga deşarjları akla NKSE olabilir mi sorusunu getirmelidir.
- Jeneralize deşarjlar, parçalı hale gelebilir ya da sürekli diken odağı görülmeyebilir.
- Uyku ile birlikte jeneralize diken-dalga deşarjlarında artış olur.
- Jeneralize paroksizmal hızlı aktiviteler, uyku döneminde diffüz ya da bilateral olarak ortaya çıkan (10 Hz ya da daha hızlı) çoklu diken dalgalardan oluşur. Nadiren görülür ve LGS'yi akla getirmelidir.
- Hiperventilasyon ile jeneralize diken-dalga deşarjları ve absans nöbetler tetiklenebilir.
- Fotosensitivite nadirdir.

MİYOKLONİK ATONİK NÖBETLİ EPILEPSİ(EMAtS) EEG

Miyoklonik Atonik Nöbetli Epilepsi

Genel Bilgiler ve Tanımlama

Epidemiyoloji

Klinik

Prognoz

Nöbetler

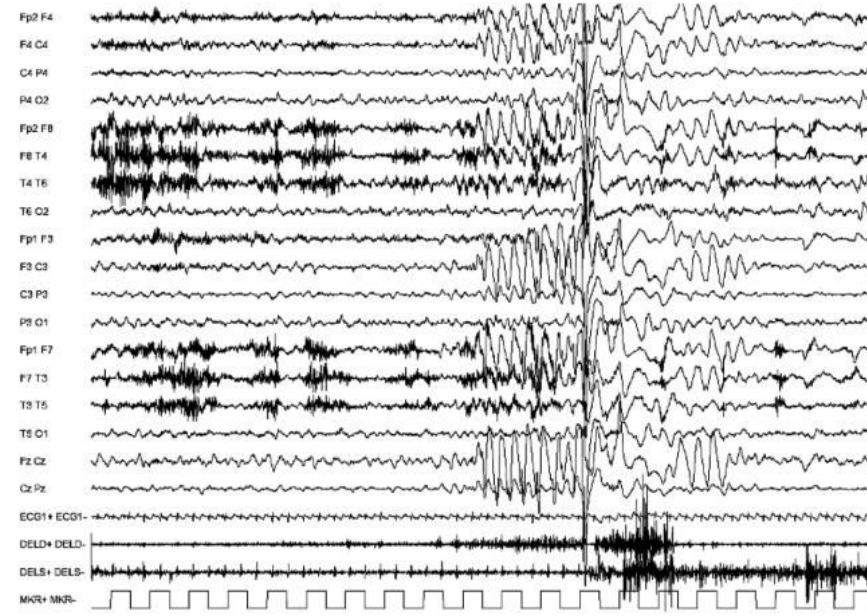
EEG

Görüntüleme

Genetik

Ayırıcı Tanı

- İktal: Miyokloni sırasında jeneralize çoklu diken ya da diken dalga deşarjlarını takiben atonik nöbetin görüldüğü dönemde yüksek amplitüdü yavaş dalga deşarjları dikkati çeker.
- İktal kayıtlarda EEG çekimi eş zamanlı EMG çekimi de önerilmektedir.
- Boyun kaslarında kısa süreli kasılma sırasında çoklu diken, proksimal ekstremite kaslarında aktivite kaybı sırasında yavaş dalga deşarjları görülür.
- Absans nöbetler sırasında 2-6 Hz frekansında diken-dalga deşarjları dikkati çeker.
- NKSE sırasında uzun süreli diziler halinde yüksek amplitüdü düzensiz 2-3 Hz jeneralize diken-dalga aktiviteleri ve zemin ritminde yavaşlama izlenir.



(B)



(C)

100 μ v
1 sec

FIGURE 6 Interictal and ictal polygraphic electroencephalographic (EEG) recordings in a 3-year-old child with epilepsy with myoclonic atonic seizures. (A) Interictal EEG shows bilateral posterior slow waves (4–6 Hz). There are generalized abnormalities characterized by high-amplitude spikes and spike-and-wave abnormalities intermingled with high-amplitude delta waves without any clinical changes. (B, C) Examples of myoclonic atonic seizures associated with a generalized spike-and-wave discharge of brief duration. Electromyographic channels show loss of tone in the deltoids (B) and in nuchal and sternocleidomastoid muscles (C). Clinically, the child experiences abrupt falls with both events

Miyoklonik Atonik Nöbetli Epilepsi

Genel Bilgiler ve
Tanımlama

Epidemiyoloji

Klinik

Prognoz

Nöbetler

EEG

Görüntüleme

Genetik

Ayırıcı Tanı

MİYOKLONİK ATONİK NÖBETLİ EPİLEPSİ(EMAtS) Görüntüleme

- Beyin MR normaldir.

Miyoklonik Atonik Nöbetli Epilepsi

Genel Bilgiler ve
Tanımlama

Epidemiyoloji

Klinik

Prognoz

Nöbetler

EEG

Görüntüleme

Genetik

Ayırıcı Tanı

MİYOKLONİK ATONİK NÖBETLİ EPİLEPSİ(EMAtS) Genetik

- Olguların yaklaşık 1/3'ünde ailede febril nöbet öyküsü vardır ve olumlu bir prognoz göstergesidir.
- EMAtS tanılı hastaların ailelerinde ailesel epilepsi sendromlarından olan GEFS+ tanılı bireyler olabilir.
- Çocukların büyük bir kısmında poligenik geçişli kompleks bir kalıtım paterni vardır.
- Bazı hastalarda *SCN1A*, *SCN1B*, *SCN2A*, *STX1B*, *SLC6A1*, *CHD2*, *SYNGAP1*, *NEXMIF*, *KIAA2022* genlerinde patojenik varyant tespit edilmiştir.
- **Hastaların yaklaşık %5'inde GLUT-1 eksikliği ile ilişkili *SLC2A1* geninde patojenik varyant görülmüştür.**

Miyoklonik Atonik Nöbetli Epilepsi

Genel Bilgiler ve
Tanımlama

Epidemiyoloji

Klinik

Prognoz

Nöbetler

EEG

Görüntüleme

Genetik

Ayırıcı Tanı

MİYOKLONİK ATONİK NÖBETLİ EPİLEPSİ(EMAtS) Ayırıcı Tanı

- LGS
 - Tonik nöbet varlığı
 - EEG'de yavaş diken yavaş dalga (<2.5 Hz), uykuda jeneralize paroksizmal hızlı aktivite
 - Nöbetler başlamadan önceki dönemde gelişim geriliği ve öncesinde infantil spazm sendromu öyküsü
- İnfantil miyoklonik epilepsi
 - Tipik olarak EMAtS dan önce başlar
 - Miyoklonik atonik ve atipik absans nöbet görülmez
- Dravet sendromu
 - İlk 1 yaşta ateş ya da hastalık ile tetiklenen uzamış hemiklonik nöbet öyküsü
 - Miyoklonik atonik nöbet görülmez

Miyoklonik Atonik Nöbetli Epilepsi

Genel Bilgiler ve
Tanımlama

Epidemiyoloji

Klinik

Prognoz

Nöbetler

EEG

Görüntüleme

Genetik

Ayırıcı Tanı

MİYOKLONİK ATONİK NÖBETLİ EPİLEPSİ(EMAtS) Ayırıcı Tanı

- DEE-SWAS ya da EE-SWAS
 - Uykuda devamlı yaygın diken-yavaş dalgalardan oluşan epileptiform anormalliklerin belirgin aktivasyonu ve bilişsel gerileme ilişkilidir
 - Miyoklonik-atonik nöbet görülmez
- Subakut sklerozan panensefalit
 - Nadir görülen bir durumdur
 - Miyoklonik nöbetlerin fulminan/hızlı ilerlemesi ve düşme atakları ile ilişkilidir.
 - EEG paterni tanısaldır
- CLN-2
 - İzole konuşma geriliği ya da gelişimi normal olan çocuklarda görülür.
 - Hastalar EMAtS fenotipi ile karşımıza çıkabilir ama CLN-2 'de motor ve bilişsel gerileme ve ataksi daha belirgindir.
 - EEG de 1-3 Hz fotik uyarı sırasında fotoparoksizmal yanıt ortaya çıkar bu yüzden bu hastalarda düşük frekansta fotik uyarı verilmesi önemlidir

GLUT-1 Eksikliği

- Glukoz beyin enerji metabolizmasının temel substratı olup glukoz taşıyıcısı tip 1 (GLUT1) ile kan beyin bariyerinden taşınır.
- GLUT1 eksikliği sendromu; glukozun kan beyin bariyeri geçişindeki bozukluğuna bağlı beyin omurilik sıvısındaki glukoz seviyesinin düştüğü (hipoglikoraşi) beyin enerji metabolizması hastalığıdır.
- Klasik olarak süt çocukluğu döneminde başlayan epilepsi, baş çevresi büyümesinde yavaşlama, nörolojik büyüme gelişme basamaklarında gerilik ve karmaşık hareket bozuklukları görölmektedir.
- Semptomlar yaşa özgü bir dağılım göstermektedir.
- Paroksizmal baş - göz hareketleri ve epilepsi erken süt çocukluğu döneminde ortaya çıkar.
- Yaşla birlikte gelişimsel gerilik giderek daha belirgin hale gelir, bunu ataksi, epizodik eforla tetiklenen distoni ve zamanla ortaya çıkan ve genellikle ergenlerde ve yetişkin Glut1DS hastalarında ana semptom haline gelen başka hareket anormallikleri izler.

GLUT1 eksikliği Klinik Fenotipler

Klasik fenotip

- epilepsi + entelektüel gerilik ± hareket bozukluğu

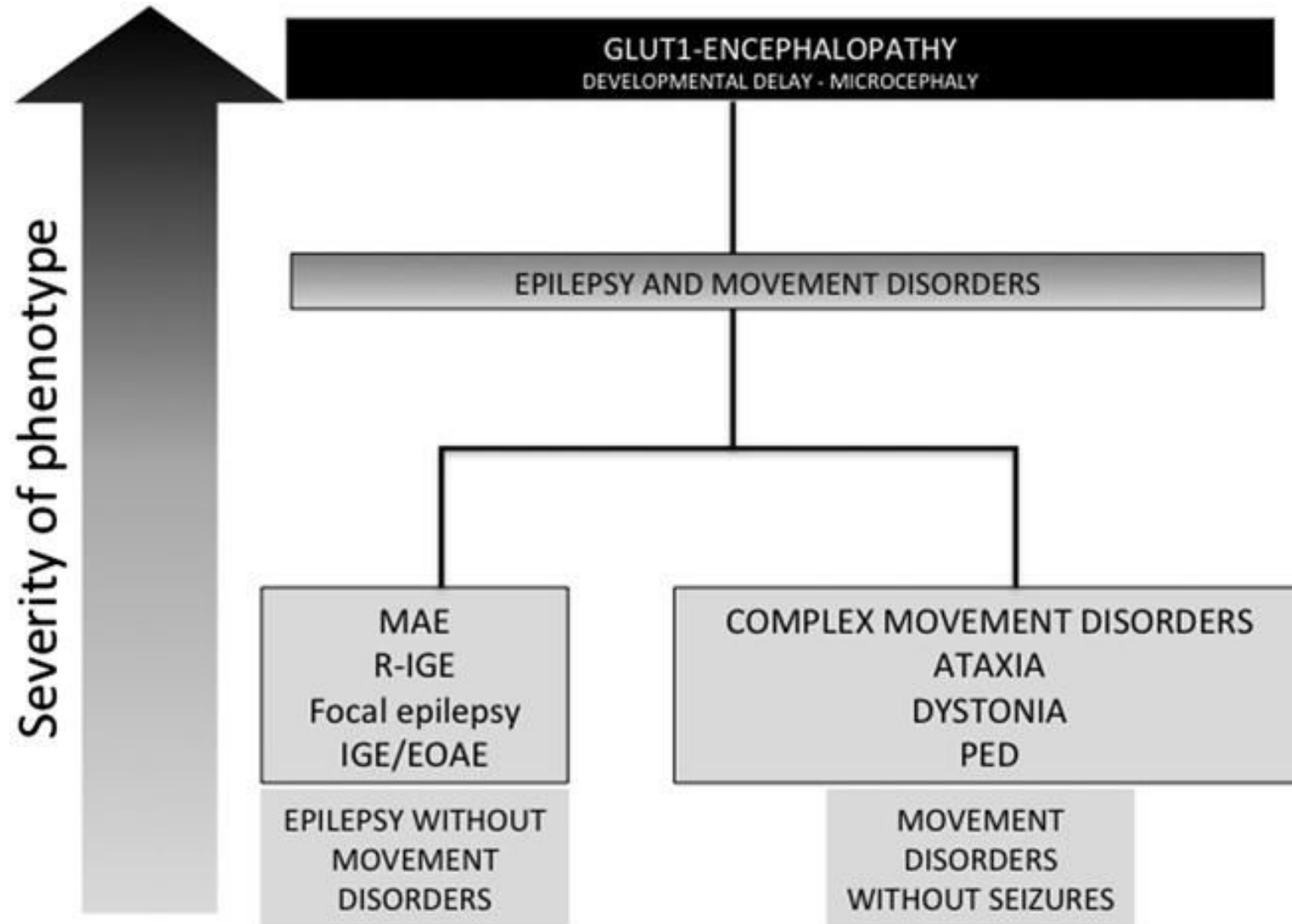
Klasik olmayan fenotip A

- entelektüel gerilik + hareket bozukluğu (paroksizmal egzersizle tetiklenen diskinezi hariç)

Klasik olmayan fenotip B

- paroksizmal egzersizle tetiklenen diskinezi ± absans epilepsi veya minimal fenotip

Epileptik nöbetler süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde en temel sorunken, yaşla birlikte azalma hatta kaybolma seyri gösterirler.



MAE: Miyoklonik atonik epilepsi
 R-IGE: Refrakter idyopatik generalize epilepsi
 EOAE: Erken başlangıçlı absans epilepsi
 PED: Paroksizmal egzersizle ilişkili distoni

GLUT-1 eksikliği nöbet tipleri

- **jeneralize tonik-klonik**
- **absans**
- kompleks parsiyel
- miyokloni
- düşme
- tonik
- basit parsiyel
- spazm

Hareket Bozuklukları

- Glut1DS' nin karakteristik özelliğidir. Hareketler kalıcı veya paroksizmal olabilir, klasik olarak yemekten önce ortaya çıkar ve yemeklerle hafifler.
- Kalıcı hareket bozuklukları arasında spastisite, ataksi, yürüyüş bozukluğuna yol açan distoni ve daha az olarak da kore ve titreme bulunur.
- Paroksizmal hareket bozuklukları hastaların yaklaşık %75'inde görülür ve paroksizmal göz-baş hareketleri, paroksizmal egzersize bağlı diskinezi (PED), majör motor işlev bozukluğu ile ortaya çıkan paroksizmal olaylar ve karmaşık nörolojik semptomlara sahip paroksizmal olayları içerir.

- Erken süt çocukluğu döneminde, özgün paroksizmal baş-göz hareketleri, epileptik nöbetlerden sonra ikinci en sık başlangıç bulgusudur.
- Göz hareketleri tekrarlayıcı, çok yönlü, sakkadik, genellikle konjuge ve sıklıkla baş hareketine (aynı yönde) eşlik eder.
- Çocukluğun ilerleyen dönemlerinde diğer paroksizmal olaylar (istemli hareket, ataksi, güçsüzlük/paralizi) ortaya çıkar, ancak şiddeti oldukça değişkendir.
- Yetişkin yaşlara doğru kademeli olarak klinik iyileşme, paroksizmal olayların sıklık ve şiddetinin azalması tipiktir.

GLUT-1 eksikliği ne zaman düşünölmeli?

- **Erken başlangıçlı ilaçlara dirençli epilepsi**
 - *fokal ya da jeneralize*
- Erken başlangıçlı (<4 yaş) absans epilepsi
- **Miyoklonik atonik epilepsi**
- OD kalıtım özelliği gösteren IGE
- **Ketojenik diyetle nöbet kontrolü sağlandıysa**
- Herhangi bir yaşta açıklanamayan paroksizmal olaylar
- Paroksizmal göz ve baş hareketleri
- Açıklanamayan hareket bozukluğu (spastisite, distoni ve ataksi ile birlikte)
- Hareket bozukluğu + bilişsel gerilik
- Egzersizle tetiklenen paroksizmal diskinezi
- Edinsel mikrosefali

TABLE 1 Ranking of clinical features specific for Glut1DS (question 2)

Clinical feature specific for Glut1DS that warrants lumbar puncture and <i>SLC2A1</i> analysis	Isolated	In combination
Paroxysmal eye-head movements in infancy	12/13 (92%)	0/13 (0%)
Early-onset absence epilepsy <4 y of age	10/13 (77%)	3/13 (23%)
Any complex movement disorder with spasticity, dystonia, ataxia as predominant features	6/13 (46%)	7/13 (54%)
Effective seizure control by KDT in children with drug-resistant epilepsy	6/13 (46%)	7/13 (54%)
Myotonic-atonic epilepsy (Doose syndrome)	6/13 (46%)	6/13 (46%)
Unexplained paroxysmal events (any age)	5/13 (38%)	8/13 (62%)
Early-onset drug-resistant childhood epilepsy unresponsive to antiseizure medication	4/13 (31%)	9/13 (69%)
Alternating hemiplegia	2/13 (15%)	10/13 (77%)
Stroke-like episodes	2/13 (9%)	9/13 (69%)
Developmental delay otherwise unexplained	0/13 (0%)	12/13 (92%)

The potential to support the diagnosis of Glut1DS as either an isolated or combined clinical sign is shown as percentage of total (13 centers). Total numbers do not always add up to n = 13 as some questions were not answered by all centers.

TANI

- EEG
 - İnteriktal EEG genellikle normal
 - Süt çocuklarında, fokal yavaşlama ve epileptik deşarjlar
 - ≥ 2 yaş, 2.5-4 Hz jeneralize diken yavaş dalga deşarjları
 - Açken çekilen EEG'deki anormalliklerin beslenme sonrası düzelmesi
- 4-6 saat açlık, önce kan glukozuna bak
- Hipoglikoraşi cutoff değeri: 2.2 mmol/L (40 mg/dL).
- 147 olgunun retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada BOS glukoz düzeylerinin 0.9 to 2.8 mmol/L (16.2-50.5 mg/dL) arasında BOS/Kan glukoz düzeylerinin ise 0.19-0.59 arasında değiştiği gösterilmiştir.
- Hafif fenotiplerin BOS glukoz düzeyleri 2.2 ile 2.9 mmol/L (41- 52 mg/dL) aralığındadır.
- BOS laktat düzeyi normal ya da düşük
- BOS proteini normal, hücre sayımı normal
- Nörogörüntüleme; yapısal ve nörometabolik epileptik ensefalopati nedenlerini dışlama açısından yararlıdır.

- Genetik analiz
 - SLC2A1 geni (_(1p34.2)) moleküler analizi
 - Sekans analizi (hastaların % 81-89'unda, heterozigot nadiren biallelik patojenik varyant)
 - >%90' ı “de novo” ve yanlış okuma
 - Missense varyant—hafif-orta fenotip
 - Splice site ve nonsense varyant, insersiyon, delesyon ve ekzon delesyon ---orta-ağır fenotip
 - Mikrodelesyon– ağır fenotip
 - %11-14 delesyon/duplikasyon
 - Patojenik varyant saptanmaması tanıyı dışlamaz
 - Kodlanmayan RNA genleri; GLUT-1 translasyonu, transkripsiyonu, işlenmesi, aktivasyonu ve taşınması akışındaki sorunlar
 - Ketojenik diyete anlamlı yanıt alınan hastalarda hipoglikorazi ve özgül klinik özellikler varsa GLUT-1 eksikliği tanısı koyulabilir.
 - Eğer negatifse eritrositlerden
 - Glukoz uptake çalışması (fonksiyonel)
 - Bozulmuş uptake; kontrollerin %35 ila %74'ü arasında eritrositlerde bozulmuş bir 3-O-metil-D-glukoz alımı tanısaldır
 - GLUT1 spesifik immunoblot (kantitatif)
 - METAgut1TM test (flow sitometri yöntemi ile alyuvarların yüzeyinde Glut-1 miktar ölçümü)

Table 1. Molecular Genetic Testing Used in Glut1 DS

Gene ¹	Method	Proportion of Probands with a Pathogenic Variant ² Detectable by Method
<i>SLC2A1</i>	Sequence analysis ³	84% ⁴
	Gene-targeted deletion/duplication analysis ⁵	13% ⁶
Unknown ⁷	NA	

1. See Table A. Genes and Databases for chromosome locus and protein.

2. See Molecular Genetics for information on allelic variants detected in this gene.

3. Sequence analysis detects variants that are benign, likely benign, of uncertain significance, likely pathogenic, or pathogenic. Variants may include small intragenic deletions/insertions and missense, nonsense, and splice site variants; typically, exon or whole-gene deletions/duplications are not detected. For issues to consider in interpretation of sequence analysis results, click [here](#).

4. 48 (89%) of 54 probands with an *SCL2A1* pathogenic variant [Leen et al 2010]; 60 (81%) of 74 probands with an *SCL2A1* pathogenic variant [Yang et al 2011]

5. Gene-targeted deletion/duplication analysis detects intragenic deletions or duplications. Methods used may include quantitative PCR, long-range PCR, multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), and a gene-targeted microarray designed to detect single-exon deletions or duplications.

6. 6 (11%) of 54 with (multi)exon or whole-gene deletions [Leen et al 2010]; 10 (14%) of 74 with (multi)exon or whole-gene deletions [Yang et al 2011]

7. With the observation of a few individuals with a severe phenotype and laboratory signature of Glut1 DS (low CSF glucose and lactate, normal RBC glucose uptake assay) but without pathogenic variants in *SLC2A1*, mutation of another, as-yet-unidentified gene is suspected [Authors, personal experience].

Tedavi

- Ketojenik diyet; Glut1DS' nda birinci basamak tedavidir.
- Gelişmekte olan beyinde enerji eksikliğinin olası zararlarını önlemek adına mümkün olan en kısa sürede başlanması ve erişkin yaşlara kadar devam edilmesi önerilmektedir.
- Klasik ketojenik diyet veya modifiye adkins diyetinin nöbet kontrolündeki etkinliği kanıtlanmış olup; hastaların yarısından fazlasında antikonvülzan ilaç gereksinimi kalmadığı bildirilmiştir.
- Hareket bozuklukları ve kognitif sorunlar da ketojenik diyet tedavisinden fayda görmektedir.
- Antikonvülzan ilaç; hastalığa özgü etkinliği gösterilmiş antiepileptik bir ilaç yoktur

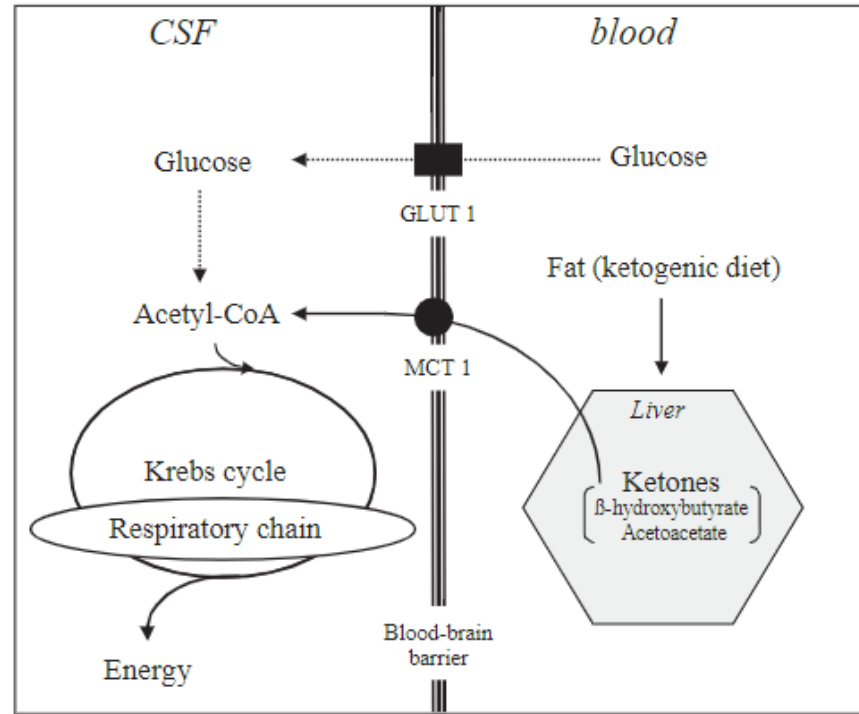


Fig. 1. The KD in GLUT1 deficiency syndrome. Glucose entry into brain, mediated by the facilitated glucose transporter GLUT1 (■), is impaired in GLUT1 DS (dotted arrows). Nutritional fat supplied by the KD is metabolized in the liver to ketones. Ketones cross the blood–brain barrier via the facilitated monocarboxylate transporter MCT 1 (●, straight arrows) and serve as alternative substrates for the Krebs cycle and respiratory chain restoring brain energy metabolism (modified from [39]).

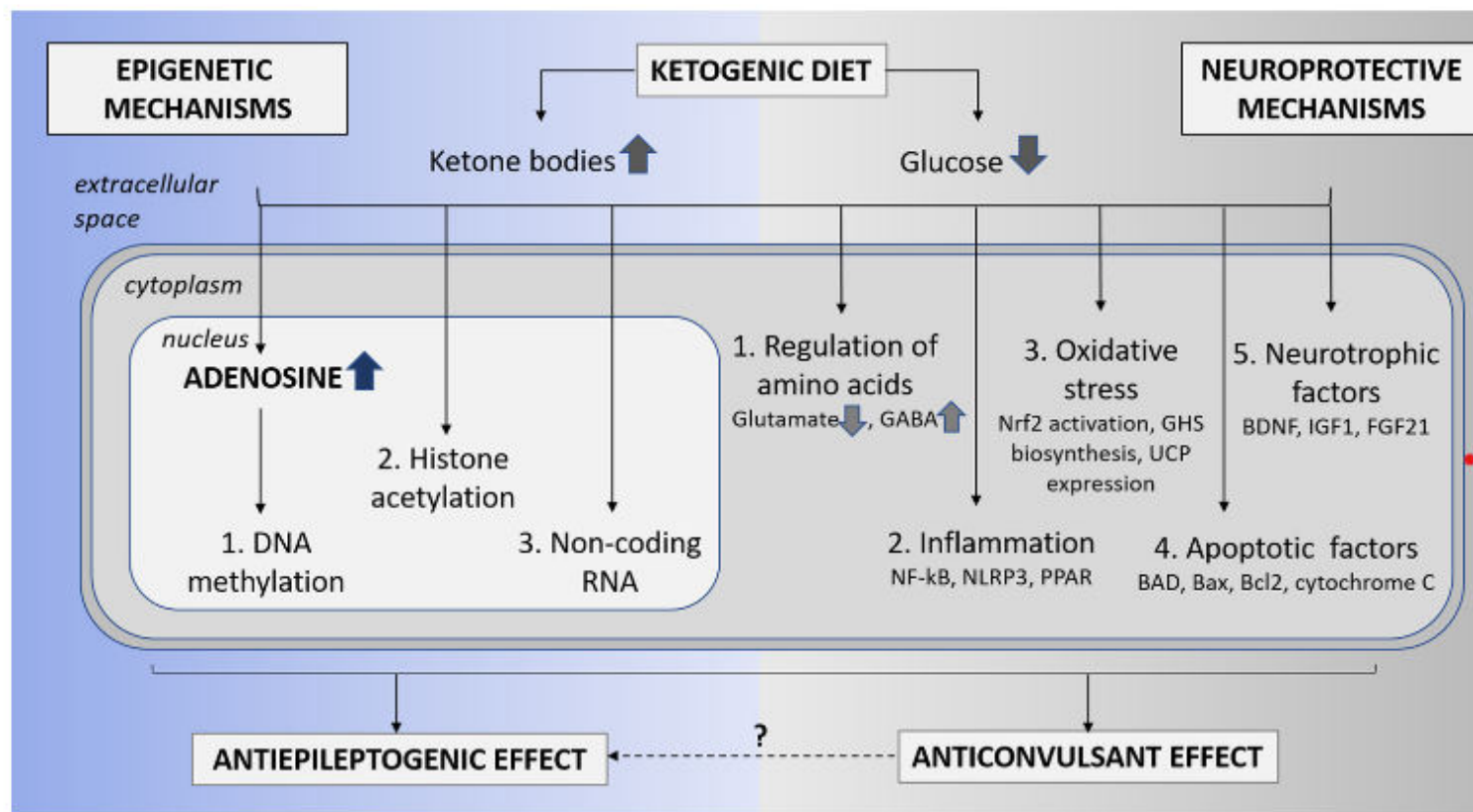
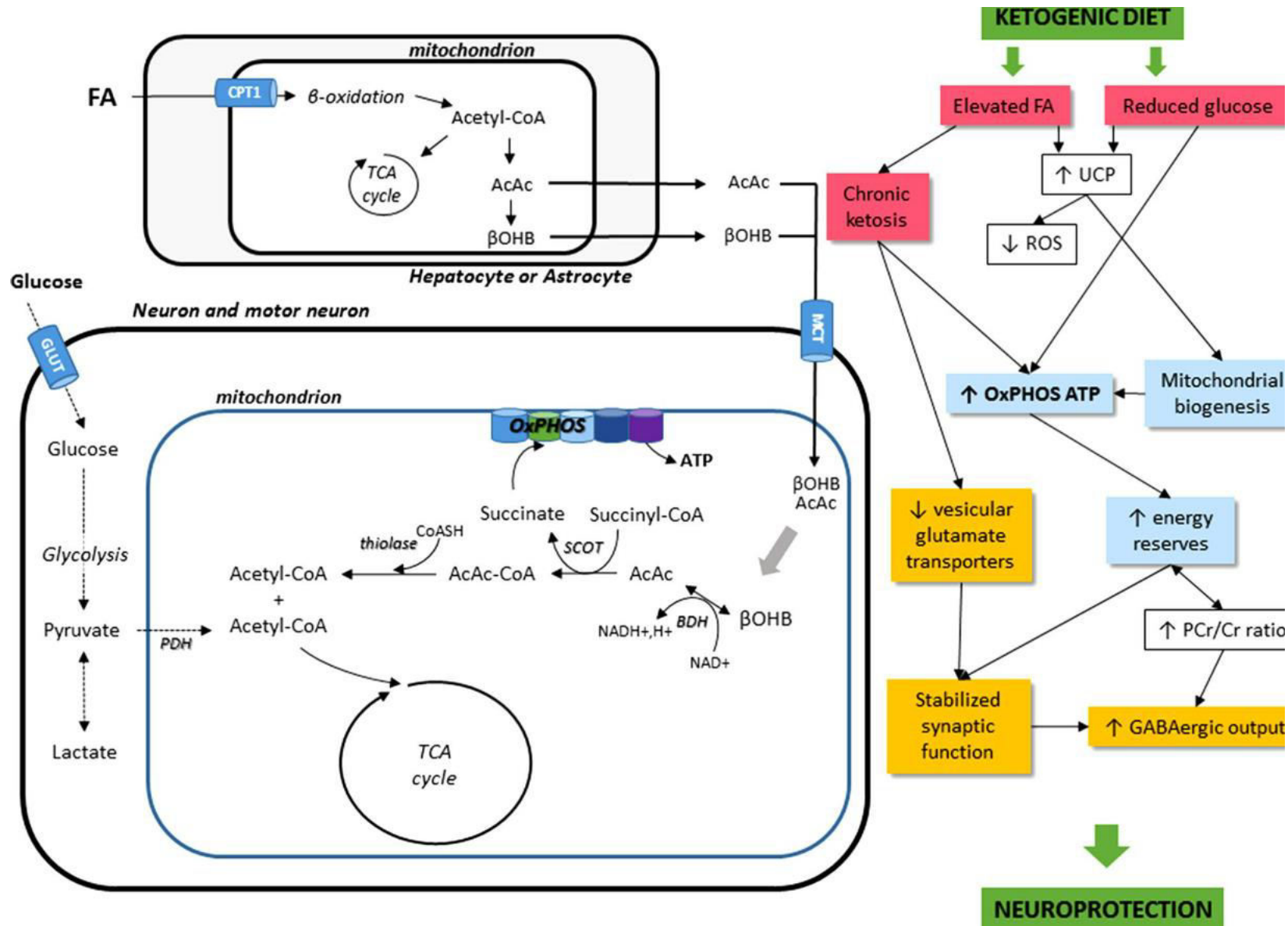


Fig. 1. Epigenetic and Neuroprotective mechanisms of KD therapy. The schematic is a simplistic representation of the two broader mechanisms thought to play a critical role in the neuroprotective and antiepileptogenesis functions of the KD therapy. The epigenetic mechanisms include restoration of (1) DNA methylation, (2) histone acetylation, and (3) non-coding RNA. Whereas, the neuroprotective mechanisms include (1) regulation of amino acids resulting in reduced glutamate and increased GABA neurotransmitters, (2) reduction in inflammation and oxidative stress via activation of mediators such as NF-kB, NLRP3 and PPAR, (3) reduction in oxidative stress via activation of Nrf2 pathway, glutathione (GHS) biosynthesis and expression of uncoupling proteins (UCPs), (4) inhibition of apoptotic factors such as BAD, Bax, and cytochrome C, and (5) release of neurotrophic factors such as BDNF and FGF21.



Criteria	KDT for drug-resistant childhood epilepsy	KDT for Glut1 Deficiency Syndrome
Indication:		
Epilepsy	Insufficient seizure control by \geq two anticonvulsive medications	1st line treatment
Movement disorder	---	1st line treatment
Development	---	1st line treatment
Treatment		
Initiation	Optional	At diagnosis, any age, as early as possible
Duration	2 y +	Into adolescence/ adulthood
Ketosis and KDT ratio	Variable	As high as tolerated
LGIT	Optional	Not recommended
Monitoring ketosis	Urine and blood ketones	Blood ketones
Carnitine levels	Optional	Recommended
Monitoring side effects	(+)	(+++)

TABLE 3 Comparison of indication and treatment recommendations for KDT in drug-resistant childhood epilepsy and Glut1DS

Tedavi

- Asetazolamid, topiramamat ve sültiyam gibi karbonik anhidraz inhibitörleri asidozu şiddetlendirebilir.
- Topiramamat, asetazolamid ve zonisamid, özellikle KDT alan hastada ürolitiazis riskini artırabilir
- Lamotrijinin ketojenik diyet etkinliğini azalttığı bildirilmiştir.
- ,Barbitüratlar, diazepam, sodyum valproat, kloralhidrat, metilksantin ve etanol, in vitro koşullarda Glut1 fonksiyonunun spesifik olmayan inhibitörleridir.
- Ancak, bu in vitro verilerin klinikteki etkileri belirsizdir.
- Tedavide Glut1 ekspresyonunu ve fonksiyonunu arttırmaya yönelik küçük moleküller ve diğer biyolojik ajanları hedef alan yeni yaklaşımlar ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Gelişimsel ve bilişsel fonksiyonlar

- Glut1DS 'nda hafiften ağıra kadar değişen derecelerde zihinsel gerilik görülmektedir.
- Ağırlık derecesi genel hastalık şiddeti ile orantılıdır.
- Etkilenen tüm bireylerde değişen derecelerde konuşma bozukluğu görülür.
- Ketojenik diyet başlama zamanı bilişsel fonksiyonlar açısından öngörücü bir faktördür.
- Erken diyet tedavisi ile bilişsel ve sosyal uyum becerileri daha iyi olmaktadır

- SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER...