

## Konvülsiyon ayırıcı tanısına hiperekpleksia: İki vakanın takdimi

Kutluhan Yılmaz<sup>1</sup>, Burak Tatlı<sup>2</sup>, Yasemin Buran<sup>3</sup>, Ahmet Yaramış<sup>4</sup>  
Nur Aydın<sup>5</sup>, Mine Çalışkan<sup>6</sup>, Meral Özmen<sup>6</sup>

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Yardımcı Doçenti, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>2</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>3</sup>Pediyatri Araştırma Görevlisi, <sup>5</sup>Pediyatri Doçenti, <sup>6</sup>Pediyatri Profesörü, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>4</sup>Pediyatri Doçenti

**SUMMARY:** Yılmaz K, Tatlı B, Buran Y, Yaramış A, Aydın N, Çalışkan M, Özmen M. (Department of Pediatrics, İstanbul University İstanbul Medical Faculty, İstanbul, Turkey). Hyperekplexia in cases and its differential diagnosis with convulsion: report of two cases. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 61-64.

Hyperekplexia (HE) is a benign disease characterized by increased startle response to auditory, tactile and visual stimuli. We report two girls with HE. The patients, at 52 and 21 days of age, were referred to our department with the complaint of seizure onset at the first day of life. For the second case, it was stated that seizure had been refractory to treatment and had no evident etiology. Their medical histories were unremarkable. Physical examination revealed that tactile stimuli yielded generalized myoclonus, which sometimes was persistent as tonic spasms. HE was entertained in the view of clinical and laboratory findings. The symptoms almost fully resolved after clonazepam, and the infants' development was normal in the follow-up. These cases emphasize that nonepileptic events should be considered in the differential diagnosis of convulsions. Performing tactile stimuli would be helpful to elucidate HE in patients with spasms that may be considered as convulsion at first sight.

*Key words:* hyperekplexia, pseudoepilepsy.

**ÖZET:** Hiperekpleksia (HE), dokunma, işitme ve görme uyarılarına karşı abartılı ve jeneralize irkilme yanıtı ile karakterize bening seyirli bir tablodur. Burada HE tanısı alan iki kız hasta sunulmakta ve tanı zorluklarına dikkat çekilmektedir. Hastalardan 21 günlük olan etiyojisi saptanamayan tedaviye dirençli konvülsiyonları bulunduğu, 52 günlük olan ise havale geçirdiği belirtilerek gönderilmişti. Her iki vakada da şikayetler postnatal birinci günde başlamıştı ve hikayelerinde başka bir özellik yoktu. Muayenelerinde ise uyarı ile ortaya çıkan, kimi zaman tonik kasılmalar halini alan jeneralize miyokloniler dışında saptanmadı. Benzer şikayete yol açabilen diğer nedenler dışlanarak tüm bulgular ışığında hastalara HE tanısı kondu. Klonazepam tedavisi sonrası şikayetlerinde belirgin düzelme sağlanan hastaların gelişimlerinin de normal seyrettiği gözlemlendi. Bu iki vaka, konvülsiyonların ayırıcı tanısında HE gibi epileptik olmayan olayların önemini vurgulamaktadır. Miyoklonik veya tonik kasılmalar nedeni ile konvülsiyon geçirdiği düşünülen hastalarda dokunma uyarısı sonrası irkilme yanıtının aranmasına özen gösterilmesi HE tanısını kolaylaştıracaktır.

*Anahtar kelimeler:* hiperekpleksia, psödoepilepsi.

Konvülsiyonlar çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarının gerek acil servis gerekse poliklinik hizmetinde sık karşılaştığı sorunlardandır. Pek çok neden çocuklarda konvülsiyonlara yol açabilir. Ancak konvülsiyonun gerek etiyojisi gerekse tedavisi açısından değerlendirilmesine başlamadan önce konvülsiyon olduğu düşünülen

şikayetin gerçek bir epileptik nöbet olup olmadığı konusunda emin olmak gerekir. Çünkü konvülsiyonlarla karışabilen ve bu nedenle gereksiz ya da yanlış ayırıcı tanı ve girişimlerin yapılmasına yol açan pek çok fizyolojik veya patolojik durum bulunmaktadır<sup>1</sup>. Bu nedenle her yaşta olduğu gibi çocuklarda da konvülsiyonların

epileptik olmayan ataklardan ayrılmasına özen gösterilmelidir. Bu tabloların sayı ve spektrumunu çok geniş olup uyku miyoklonileri, benign miyokloniler, distonik ataklar, laringospasmin eşlik ettiği gastroösefageal reflü atakları, spasmus nutans, jitterines ve hiperpleksia (HE) süt çocukluğu ve yenidoğan döneminde konvülsiyonlarla karışan durumlara örnek olarak verilebilir.

Hiperekpleksia iştme, görme ve dokunma uyarılarına karşı abartılı ve jeneralize irkilme yanıtı ile karakterize seyrek görülen bir tablodur<sup>2,3</sup>. Temel patolojik bozukluk santral sinir sisteminin major inhibitör nörotransmitterlerinden biri olan glisin ile özellikle beyin sapında inhibitör etkisini gösterememesinde yatmaktadır. Kalıtsal ya da sporadik olarak görülmektedir. Kalıtsal vakaların çoğu otosomal dominant kalıtım göstermektedir. Sporadik vakalar ya idiopatik ya da semptomatiktir. Beyin sapını etkileyen ensefalit, tümör, enflamasyon, disgenezi gibi pek çok neden seyrek olarak bu tabloya yol açabilmektedir<sup>4,5</sup>. HE, insanlarda bir nörotransmitter geninde mutasyonu gösterilmiş ilk hastalıktır. Glisin,  $\alpha$ -1 (A1),  $\alpha$ -2 (A2) ve beta (B) subunitlerinden oluşan glisin reseptörleri (GLR) üzerinden etki etmektedir. Herbirinin gen lokusu farklı kromozomlardadır (sırası ile, 5q32, Xp ve 4q). Pek çok otosomal dominant kalıtım gösteren HE'lı vakada GLRA1 reseptör geninde çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır. GLRA1 geninde mutasyon gösterilemeyen vakalarda ise glisin GLRB gibi diğer subunitlerinde ya da muhtemelen gephyrin gibi glisin etkisini göstermesinde gerekli diğer yapılarda patolojilerin bulunduğu düşünülmektedir<sup>6-8</sup>.

Burada konvülsiyon ile karışabilen durumlardan biri olarak hiperekpleksia tanısı alan iki vaka sunulmakta ve HE tanısındaki zorluklara dikkat çekilmektedir.

### Vakaların Takdimi

#### Vaka 1

Elli iki günlük kız hasta, kasılma şikayeti ile başvurduğu doktor tarafından, havale geçirdiği söylenerek tedavi başlanmadan birimimize yönlendirilmişti. Doğum ve doğum öncesi öyküsünde özellik bulunmayan hastanın doğduktan sonra ilk gün içinde başlayan, çok sayıda irkilme ve kasılma nöbetlerinin olduğu ifade ediliyordu. Aralarında akrabalık olmayan

anne ve babanın ilk çocuğuydu. Hastada dokunma ile veya sesli uyarılarla beliren, zaman zaman jeneralize tonik kasılmalar halini alan miyokloniler ile canlı Moro refleksi dışında fizik muayenesinde sosyal ve motor gelişiminde bir özellik saptanmadı (Şekil 1 ve 2). Hastanın kan şekeri, serum elektrolitleri, kraniyal ultrasonografisi ve EEG değerlendirmeleri normaldi. Hiperekpleksia öntanısı ile klonazepam (0.05 mg/kg/gün) tedavisi sonrası kasılmaları oldukça gerileyen hastanın dokuz aylıkken yapılan son muayenesinde gelişiminin normal seyrettiği ve muayenesinde dokunma ile hafif irkilmelerin varlığı dışında özellik bulunmadığı saptandı.

#### Vaka 2

Sorunsuz bir gebelikten sonra, zamanında, normal spontan doğumla doğan ve ilk saatlerinde bir sorunu olmadığı ifade edilen kız bebeğin ilk gün içinde havale geçirmeye başladığı öğrenildi. Öyküsünden parenteral fenobarbital ve fenitoin ile kasılmalarının



Şekil 1. Alına dokunma uyarısı verirken (Vaka 1).



Şekil 2. Uyarı sonrası tonik spasm gelişimi.

durumunu üzerine kalsiyum, magnezyum, B<sub>6</sub> vitamini verildiği ancak yanıt alınmadığı fenobarbital ve fenitoin alırken klonazepam eklendiği, genel durumunun bozulması üzerine klonazepam devam edilmediği; bu arada yapılan biyokimyasal, kan gazı, metabolik (kanda amonyak, laktat, amino asit), beyin-omurilik sıvısı, kranial manyetik rezonans görüntüleme incelemelerinde patolojik bulgu saptanmadığı, yirmi bir günlükken, tedaviye cevap vermeyen dirençli konvülsiyonların olduğu gerekçesi ile hastanemize gönderildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde hiperirritabilite, canlı Moro refleksi, ses ve dokunma uyarısıyla gelişen miyokloniler ve sıklıkla bunları izleyen jeneralize tonik kasılmalar dışında bir özellik saptanmadı. Hastanın interiktal ve iktal EEG kayıtlarında epileptiform aktivite belirlenmedi. Klinik ve laboratuvar bulguları ile HE tanısı düşünüldü. Yoğun tonik kasılmaları nedeniyle önce saatte 0.05 mg/kg dozundan midazolam perfüzyonu başlandı. Yoğun kasılmaları geçen ancak uyarı ile gelişen miyoklonileri devam eden hastanın tedavisine günde 0.03 mg/kg dozundan klonazepam ile devam edildi. Bir ay sonraki muayenesinde irkilmelerin oldukça gerilediği saptandı. Klonazepam (0.06 mg/kg/gün) tedavisi altında sekiz aylıkken yapılan son değerlendirilmesinde, sadece dokunma uyarısı sonrası hafif irkilmelerin geliştiği, tonik kasılmaların ise tamamen kaybolduğu ve gelişiminin normal seyrettiği gözlemlendi.

### Tartışma

Uyarılara karşı artmış irkilme yanıtı HE'nin en önemli klinik özelliğidir<sup>2,3</sup>. Ancak bu durum karşımıza yaşa göre değişen farklı tablolar şeklinde çıkmakta ve bu da seyrek görülen bir hastalık olan HE'nin tanınmasını zorlaştırmaktadır<sup>9,10</sup>. Örneğin, antenatal dönemle ilgili olarak, anne, bebeğinde anormal hareketlerin varlığından söz edebilir<sup>11</sup>. Yenidoğan döneminde kasılmalar beslenme zorluklarına, aspirasyon pnömonisine, apne ve solunum-dolaşım durmasına ve hatta ani bebek ölümü sendromuna yol açabilir<sup>12,13</sup>. Bu kasılmalar ve bu sırada meydana gelebilen apne ve siyanozun varlığı HE'nin miyoklonik, tonik, klonik veya apneik konvülsiyonlar ile karışmasına yol açabilir. Bu nedenle yenidoğan ve sütçocukluğu döneminde hiperirritabilite, miyoklonik ve tonik kasılmalar ile seyreden durumların ayırıcı tanısında konvülsiyonlar, yenidoğan tetanozu, ilaç çekilme

sendromu gibi durumlar yanında HE da akla gelmelidir. Yenidoğan tetanozunda, sunulan vakalardakinin aksine, şikayetlerin doğum sonrası ilk gün içinde başlaması beklenmez ve ilerleyici bir tablo görülür. Sandifer sendromu, Tay-Sachs sendromu ve infantil Gaucher sendromu gibi hipertoni, hiperirritabilite ve/veya kasılmaların olduğu başka bazı tablolar da HE ile karışabilir. HE'da psikososyal gelişimin normal ya da normale yakın olması ve hipertoni uykuda gerilemesi ayırıcı tanıda yol göstericidir. Ayrıca epilepsi HE'nin özelliklerinden değildir. Oysa sunulan her iki hastada da kasılmaların epileptik nöbet olarak değerlendirildiği ve özellikle ikinci vakada çeşitli tedavilerin denendiği ve pek çok araştırmanın yapıldığı dikkat çekmektedir. Sunulan vakalarda ifade edildiği gibi, fizik muayenede buruna ya da alına uygulanan dokunma uyarısı (Şekil 1 ve 2) ile sızramaların saptanması ve konvülsiyon olduğu düşünülen kasılmaların uyarılarla geliştiğinin saptanması ve EEG'lerde epileptiform aktivite belirlenmemesi HE tanısı açısından önemli bulgulardır. Hiperirritabiliteye neden olabilecek diğer hastalıklarda görülen ensefalopati, psikososyal gelişimde gerilik, hipoglisemi, hipokalsemi gibi gerek klinik gerekse laboratuvar bulgularının hastalarda olmayışı ayırıcı tanıda yol gösterici olmuştur. Ayrıca vakaların klonazepam ile düzelmeleri ve klinik seyirleri HE tanısını desteklemektedir.

Hiperekpleksiada kimi vakalarda ise devamlı bir hipertoni varlığı dikkati çeker. Bu durumda aileler ön planda bebeklerinin kaslarındaki sertlik veya gerginlikten şikayet eder. Bazen buna kreatin fosfokinaz artışı da eşlik edebileceğinden bir miyopatinin varlığından kuşulanılır. Hatta kas biyopsisinde miyopatik değişiklikler de görülebilir<sup>2,3</sup>. EMG'de nörojen kaynaklı devamlı kas kasılmasının saptanması ayırıcı tanıda yardımcı olacaktır. Tedavi edilmeyen hastalarda irkilmeler ve hipertoni bebeğin normal motor gelişimini göstermesine engel olabilir. Böyle hastalarda yanlılıkla nöromotor gelişme geriliğinin geniş ayırıcı tanısı yapılabilmektedir. Hipertoni ve kontraktürlerin de eşlik ettiği hastalar serebral palsi tanısı alabilir. Ağır vakalarda bu hipertoni ve kasılmalar kalça çıkığına, göbük veya inguinal fitiğe neden olabilir.

Hiperekpleksiada klonazepam ana tedavi ilacıdır. Glisin inhibitör etkisini gösterememesi sonucu gelişen artmış duyarlılığın klonazepamın

GABA'yı artırması ile baskılandığı düşünülmektedir. Genellikle klonazepamın küçük dozlarda kullanılması yeterli olmakta ve dozun alınan yanıtı göre ayarlanması gerekmektedir. Aksi halde ikinci vakada görüldüğü gibi aşırı hipotoni gelişebilir ve bu nedenle tedavi etkinliği yanlış değerlendirilebilir. Seçilmiş vakalarda başka bazı anti epileptikler de denenebilir<sup>2,14</sup>. Öte yandan yenidoğan dönemindeki ağır vakalarda apne, aspirasyon gibi sorunlar bebeklerin ani kaybına yol açabileceğinden yenidoğanların evde apne monitörü ile izlemi önerilmektedir. HE'de prognoz klonazepam tedavisi ile oldukça iyidir. İrkilmelerin iki yaşına doğru azaldığı bildirilmekle beraber erişkin yaşlara kadar uzayabilir<sup>1,2</sup>. Bu nedenle tedavi süresi hastaların ihtiyacına göre belirlenmelidir. Prognozu etkileyen en önemli faktör tanıdaki gecikmedir.

HE, konvülsiyonlar, hiperirritabilitenin eşlik ettiği tablolar, serebral palsi, nöromotor gelişim geriliği ve miyopati gibi çok çeşitli hastalık grupları ile karışabilmektedir. Fizik muayenede buruna ya da alına uygulanan dokunma uyarısına hastanın verdiği irkilme yanıtına bakılması HE'nin erken tanısı sağlayacaktır.

#### KAYNAKLAR

- 1 Rother AD, Roddy SM, Chaves-Carballo E, Kohrman MH. Non-epileptiform paroxysmal disorders and disorders of sleep. In: Swaiman KE, Ashwal S (eds). Pediatric Neurology (3rd ed) Vol. 2. Mosby: St. Louis, 1999: 747-772.
- 2 Zhou L, Chillag KL, Nigro MA. Hyperekplexia: a treatable neurogenetic disease. Brain Dev 2002; 24: 669-674.
- 3 Tijssen MA, Vergouwe MN, van Dijk JG, Rees M, Frants RR, Brown P. Major and minor form of hereditary hyperekplexia. Mov Disord 2002; 17: 826-830.
- 4 Goraya JS, Shah D, Poddar B. Hyperekplexia in a girl with posterior fossa malformations. J Child Neurol 2002; 17: 147-149.
- 5 Ruprecht K, Warmuth-Metz M, Waespe W, Gold R. Symptomatic hyperekplexia in a patient with multiple sclerosis. Neurology 2002; 58: 503-504.
- 6 Miraglia Del Giudice E, Coppola G, Bellini G, Ledaal P, Hertz JM, Pascotto A. A novel mutation (R218Q) at the boundary between the N-terminal and the first transmembrane domain of the glycine receptor in a case of sporadic hyperekplexia. J Med Genet 2003; 40: e71.
- 7 Rees MI, Lewis TM, Kwok JB, et al. Hyperekplexia associated with compound heterozygote mutations in the beta-subunit of the human inhibitory glycine receptor (GLRB). Hum Mol Genet 2002; 11: 853-860.
- 8 Rees MI, Lewis TM, Vafa B, et al. Compound heterozygosity and nonsense mutations in the alpha(1)-subunit of the inhibitory glycine receptor in hyperekplexia. Hum Genet 2001; 109: 267-270.
- 9 Aliefendioğlu D, Yiğit Ş, Demir E, Oran O. Bir yenidoğan hiperekpleksia vakası. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 41: 527-531, 1998.
- 10 Kumandaş S, Güneş T, Akcakuş M, Per H. Hiperekpleksia: İki vakanın takdimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2002; 45: 69-72.
- 11 Leventer RJ, Hopkins IJ, Shield LK. Hyperekplexia as cause of abnormal intrauterine movements. Lancet 1995; 345: 461.
- 12 McMaster P, Cadzow S, Vince J, Appleton B. Hyperekplexia: a rare differential of neonatal fits described in a developing country. Ann Trop Paediatr 1999; 19: 345-348.
- 13 Nigro MA, Lim HC. Hyperekplexia and sudden neonatal death. Pediatr Neurol 1992; 8: 221-225.
- 14 Stewart WA, Wood EP, Gordon KE, Camfield PR. Successful treatment of severe infantile hyperekplexia with low-dose clobazam. J Child Neurol 2002; 17: 154-156.