

## Süt çocuğu dirençli epilepsinin ayırıcı tanısında alternan hemipleji: iki vaka takdimi

Bülent Kara<sup>1</sup>, Ahmet Yaramış<sup>2</sup>, Burak Tatlı<sup>3</sup>, Dicle Şener<sup>4</sup>, Nur Aydın<sup>1</sup>

Mine Çalışkan<sup>5</sup>, Meral Özmen<sup>5</sup>

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

**SUMMARY** Kara B, Yaramış A, Tatlı B, Şener D, Aydın N, Çalışkan M, Özmen M. (Department of Pediatrics, İstanbul University, İstanbul Medical Faculty, İstanbul, Turkey). Alternating hemiplegia of childhood in the differential diagnosis of antiepileptic resistant infantile epilepsy: report of two cases. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 46-49.

Alternating hemiplegia (AH) of childhood is a rare disorder, and is characterized by an early onset, repeated transient attacks of hemiplegia involving either side of the body, and other paroxysmal symptoms, such as tonic fits, dystonic posturing, choreo-athetotic movements, ocular motor abnormalities, and autonomic disturbances. The diagnosis of the disease is often delayed and patients are often misdiagnosed as epilepsy with or without cerebral palsy. Two children, 24-and 42-months-old, followed as antiepileptic resistant epilepsy were diagnosed as AH. Current knowledge of the pathophysiology, clinical course, diagnosis and therapy of AH is discussed.

*Key words: alternating hemiplegia, antiepileptic resistant epilepsy, flunarizine.*

**ÖZET:** Alternan hemipleji (H) erken başlangıçlı, vücudun her iki tarafını da tutabilen, yineleyen ve geçici olan hemipleji ataklarına ek olarak, tonik nöbetler, distonik postür, koreo-atoik hareketler, okülomotor anomaliler ve otonomik bozukluklarla gider, seyrek görülün bir çocukluk çağı hastalığıdır. Tanıda çoğu kez uzun süreli gecikmeler olur, epilepsi ve serebral hareket bozukluğu tanısıyla gereksiz tedavi uygulamaları sıktır. Burada antiepileptiklere dirençli epilepsi tanısıyla izlenmekte olan alternan hemiplejili 24 ve 42 aylık iki çocuk sunularak hastalığın patofizyolojisi, klinik gidişi, tanısı ve tedavisindeki güncel bilgiler tartışılmıştır.

*Anahtar kelimeler: alternan hemipleji, antiepileptiklere dirençli epilepsi, flunarizin.*

Alternan hemipleji (AH) tek veya her iki vücut yarısını tutabilen, yineleyen hemipleji atakları, hemiplejiden bağımsız veya birlikte olabilen otonomik değişiklikler, nistagmus ve okülomotor felç gibi okülomotor sorunlar ve bilişsel fonksiyonlarda etkilenmeyle giden, seyrek görülen bir hastalıktır<sup>1</sup>. İlk kez Verret ve Steele<sup>2</sup> tarafından 1971'de tanımlanmıştır. Doğumdan 54. aya kadar olan dönemde, genellikle 18. aydan önce, ortalama sekizinci ayda başlar<sup>1,3</sup>. Ataklar uyanırken, ani başlar, dakikalar içinde sonlanabilir veya günlerce sürebilir<sup>1</sup>. Atağın başında anormal göz hareketleri ve distonik postür gözlenir, sonradan hemipleji eklenir. Hemipleji atak içinde taraf değiştirebilir, ağırlığı artıp

azalabilir. Bu bulgulara solukluk, yüzde kızarma, midriyazis, terleme, periferik siyanoz, ishal, karın distansiyonu, sıcaklık artışı, miyozis gibi otonomik bulgular eşlik eder<sup>4</sup>. Küçük çocuklarda distonik özellikler, büyük çocuklarda gevşek hemipleji daha belirgindir<sup>3</sup>. Atak aralarında nörolojik muayene genellikle normaldir, bazı çocuklarda diskineziler görülebilir. Ataklar genellikle önlenemez ve yıllar içinde yavaş ilerleyen nörogelişimsel gerilikle seyredir<sup>5</sup>. Etiyoloji ve patofizyolojisi aydınlatılamamıştır. Flunarizin tedavisinin hastalığın ağırlığını ve atak sıklığını azaltabildiği bildirilmektedir<sup>6</sup>.

Alternan hemiplejili hastalar sıklıkla epilepsi tanısıyla gereksiz antiepileptik tedavisi alırlar. Burada daha önce dirençli epilepsi tanısıyla

izlenen ve her ikisi de üçlü antiepileptik tedavi alan iki hasta sunularak, AH'nin süt çocukluğu dirençli epilepsileri ayrırcı tanısındaki önemi tartışılmıştır.

## Vakaların Takdimi

### Vaka 1

İki yaşında erkek çocuk sağ kol ve bacağına kasılma ve hareketsizlik, gözlerinde sağa kayma yakınmasıyla getirildi. Aralarında akrabalık olmayan ailenin ilk çocuğu olarak, sezaryen ile, zamanında, 3550 g ağırlığında, 49 cm boyunda doğduğu öğrenildi. Antenatal, natal ve postnatal dönemle ilişkili risk faktörü tanımlanmıyordu. İlk beş ay içinde yakınmasız olduğu, ancak baş kontrolünün olmadığı öğrenildi. Beş aylıkken sağ kol ve bacağına kasılma ve gözlerinde sağa kayma şeklinde nöbetleri başlamıştı. Nöbetleri 30 dakika ile 24 saat arasında değişen sürelerde devam etmiş, altı aylıkken hastanede yatırılarak izlenmiş ve fenobarbital başlanmıştı. Yedi aylık olduğunda nöbetleri çok sıklaşmış, 1-3 gün aralarla olmaya başlamış, fenobarbital kesilip, karbamazepine geçilmişti. İki ay nöbetsiz bir dönem sonrasında, dokuz aylıkken benzer nöbetler yinelemişti. On ikinci aydan itibaren nöbetleri sırasında sağ kolunu ve bacağına hareket ettiremediği gözlenmişti. Nöbet sırasında önce sağ kol ve bacakta kasılma, gözlerde nistagmus benzeri hareketler olduğu, bu bulgular 24 saat kadar sürdükten sonra sağ kol ve bacakta 3-4 gün süren güçsüzlükle devam edip, kendiliğinden düzeldiği öğrenildi. On dört aylıkken karmazepine ek olarak valproat ve klonazepam başlanmış, sık aralıklarla hastanede yatırılmıştı. Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG), video EEG, biyokimyasal incelemeler ve doğumsal metabolik hastalık tarama testlerinde özellik saptanamamıştı.

Benzer atakları 15-20 gün aralıkla yinelemeye devam eden hasta, 24 aylık iken üçlü antiepileptik (karmazepin, valproik asid, klonazepam) almaktayken kliniğimize getirildi. Vücut ağırlığı 11.3 kg (10-25. persentil), boyu 88 cm, baş çevresi 50 cm ölçüldü. Nöbet dışı dönemde yapılan değerlendirmesinde baş kontrolünün olduğu, yüzüstü elleri üzerinde durabildiği, dönebildiği, desteksiz oturamadığı, koruyucu ekstansiyonunun olmadığı, hecelemediği, yabancı korkusunun olmadığı, göz takibinin olduğu, sese yöneldiği saptandı. Kranial sinir muayenesi normaldi, piramidal, serebellar ve

ekstrapiramidal sistem bulgusu yoktu. Nöbet sırasında çevreyle ilgisinin azaldığı, çok huzursuz olduğu, iki yanlı, sağda daha belirgin distonik kasılmalarının ve göz kürelerinde yukarıya ve sağa deviasyonun olduğu saptandı. Spontan ve kloralhidratlı uyku sırasında kol ve bacadaki güçsüzlüğün kaybolduğu izlendi. Nöbet sırasında yapılan video-EEG incelemesinde epileptik aktiviteye rastlanmadı. Yinelene kranial MRG incelemesi normal bulundu. Bu bulgularla alternan hemipleji tanısı kondu. Valproat ve klonazepam azaltılarak kesilip, flunarizin başlandı, karbamazepine bir süre daha devam edilip, daha sonra kesilmesi ve atak sırasında rektal diazepam tedavisi planlandı.

### Vaka 2

Üç buçuk yaşındaki erkek çocuk her iki kol ve bacağına kasılma, başında yana eğilme, gözlerinde kayma yakınmasıyla getirildi. Aralarında akrabalık olmayan ailenin sezaryenle, gebeliğin, 30. haftasında, 1.650 g ağırlığında, ikiz eşi olarak doğan çocuğuydu. Antenatal, natal ve postnatal dönemle ilişkili risk faktörü tanımlanmıyordu. İlk yedi ay içinde başını tutamadığı, annesini yeterince izlemediği gözlenmişti. Yedi aylıkken banyo sırasında, tüm vücudunda, 1-2 dakika süreli kasılma olmuş, kalsiyum eksikliği tanısıyla 20 gün süreyle yatırılarak tedavi edilmişti. Tedavi sonrasında da kasılma nöbetleri devam edince epilepsi tanısı konmuş, EEG incelemelerinin patolojik olduğu söylenmiş, valproik asid tedavisi başlanmıştı. Sekiz aylıktan itibaren önce sağ kol ve bacakta başlayan, daha sonra sol kol ve bacağa da yayılan ve toplam 7-10 gün sürede düzelen güçsüzlük nöbetleri olmaya başlamıştı. Tüm nöbetlerin öncesinde kasılma ve göz hareketleri oluyor ve aynı gün içinde sağ kol ve bacakta kas güçsüzlüğü belirliyordu. Sağ kol ve bacadaki güçsüzlük düzelmeye başlarken sol kol ve bacakta benzer güçsüzlük tanımlanıyordu. Nöbetleri aynı sıklıkta devam edince valproat kesilip, sırasıyla fenobarbital, vigabatrin ve karbamazepin başlanmıştı.

Antiepileptik tedaviye karşın nöbetleri aynı sıklıkta devam eden hasta valproat, karbamazepin ve vigabatrin kullanmaktayken kliniğimize getirildi. Vücut ağırlığı 15.6 kg, boyu 97 cm, baş çevresi 47.5 cm ölçüldü. Nöbet dışı dönemde yapılan değerlendirmesinde baş kontrolünün olduğu, desteksiz oturabildiği, koruyucu ekstansiyonunun olduğu, tutunarak

yürüyebildiği, yardımsız yürüyemediği, tek kelimeler konuşabildiği saptandı. Kranial sinir muayenesi normaldi, piramidal, serebellar ve ekstrapiramidal sistem bulgusu yoktu. Spontan ve kloralhidratlı uyku sırasında kol ve bacadaki güçsüzlüğün kaybolduğu izlendi. Nöbet sırasında yapılan video-EEG incelemesinde epileptik aktivite saptanmadı. Kranial MRG incelemesinde sol temporal bölgede araknoid kist dışında özellik yoktu. Biyokimyasal incelemeleri ve doğumsal metabolik hastalık tarama testleri normaldi. Bu bulgularla alternan hemipleji tanısı kondu. Valproat ve vigabatrin kesildi, flunarizin başlandı, daha sonra karbamazepinin de kesilmesi ve atak sürecinde rektal diazepam tedavisi uygulanması planlandı.

### Tartışma

Alternan hemipleji çocukluk çağında seyrek görülen bir hastalıktır<sup>7</sup>. Klinik görünümünün çok değişken olabilmesi nedeniyle tanısı güçtür. Ataklar şeklinde seyretmesi nedeniyle epilepsi, hemiplejik ve baziler migren, paroksizmal diskineziler, özellikle mitokondriyal hastalıklar olmak üzere bazı kalıtsal metabolik hastalıklar, vasküler hastalıklar, koagülasyon bozuklukları ve demiyelinizan hastalıklar açısından ayırıcı tanısının yapılması gerekir<sup>7</sup>. Genellikle 18 aydan önce başlamasına karşın, Mikati ve arkadaşları<sup>4</sup> serisinde ortalama tanı yaşı  $3.4 \pm 3.6$  yıl olarak bildirilmiştir. Hemiplejik atakların başlamadığı dönemde, distonik postür ve anormal göz hareketleri konvulziyon ile karıştırılmakta ve gereksiz antiepileptik tedavi uygulamasına yol açabilmektedir. Hemiplejik ataklar başladığında bir hemiplejik atak sonlanmadan sıklıkla diğer atağın başlaması, hemiplejinin ataklar şeklinde geldiğinin gözden kaçmasına, sonuç olarak tanının gecikmesine neden olabilir. AH tanısı, bulguların beş aylık başladığı ilk vakamızda iki yaşında, bulguların yedi aylık başladığı ikinci vakamızda 3.5 yaşında konuldu. Hastalık bulgularının başlamasıyla hemiplejik atakların başlaması arasında ilk vakada yedi, ikinci vakada iki aylık bir dönem vardı. Her iki vaka da AH tanısı alındığında dirençli epilepsi tanısıyla üç farklı antiepileptik ilaç kullanılmaktaydı. Antiepileptik tedaviyle atakların seyrinde değişiklik olmamıştı. Erken çocukluk döneminde kasılma ve anormal göz hareketiyle başvuran çocuklarda, antiepileptik tedaviye yanıt alınamıyorsa ve elektroensefalografi (EEG) bulgularında özellik yoksa AH olasılığı düşünülmeli ve atak sırasında video-EEG yapılmaya çalışılmalıdır.

Alternan hemiplezinin patofizyolojisi tam anlaşılammıştır<sup>4</sup>. Kısa süreli de olsa uyku sonrasında nörolojik bulguların düzelmesi migren ve metabolik bozuklukları akla getirmiştir. Vakaların ailelerinde migren öyküsünün sık olması atakların komplike migren atağı olabileceğini düşündürmüş, atak sırasındaki bulgular vazospazm ve serebral hipoperfüzyon ile açıklanmaya çalışılmış, ancak migren tedavisinde kullanılan ilaçların yararı gösterilemediği gibi, atak sırasında serebral hipoperfüzyon tüm olgularda saptanamamıştır. Ailevi hemiplejik migren vakalarında 19. kromozomda P/Q-tipi voltaj kapılı kalsiyum kanalı  $\alpha 1A$  alt ünitesini kodlayan CACNL1A4 genini etkileyen dört mutasyon tanımlanmıştır. Benzer klinik özellikleri ve bazı olgularda flunarizin tedavisine olumlu yanıt alınması nedeniyle, ailevi AH vakalarında da aynı veya başka bir lokusun ilişkili olabileceği düşünülmüş, ancak henüz kanıtlanamamıştır<sup>4,7</sup>. Mitokondriyal hastalıkların rolü üzerinde durulmuş, biyokimyasal incelemeler ve kas biyopsisi sonucunda yeterli bulgu saptanamamıştır. Ataklar arası dönemde EEG incelemesinin normal olması, atak sırasında biyoelektrik aktivitede hafif yavaşlama dışında önemli bir değişiklik olmaması ve antiepileptik ilaçlara yanıt alınmaması atipik epilepsi olasılığından uzaklaştırmaktadır. AH'nin klinik seyrinin çok değişken olabilmesi ve son yıllarda klasik AH'den farklı olarak otozomal dominant kalıtmı AH ve selim noktürnal AH tiplerinin tanımlanması AH'nin patofizyolojisinde olasılıkla birden fazla faktörün sorumlu olduğunu düşündürmektedir<sup>7-9</sup>. Önümüzdeki yıllarda patofizyolojinin aydınlatılmasında olasılıkla genetik araştırmalar belirleyici olacaktır.

Alternan hemiplejinin klinik seyrinde Mikati ve arkadaşları<sup>4</sup> tarafından üç dönem tanımlanmıştır. Birinci dönemde (başlangıç-1 yaş) hafif gelişimsel gerilik ve distonik veya hemiplejik ataklarla birlikte ya da bağımsız olabilen anormal göz hareketleri vardır. Distonik ataklar siktir, hemiplejik ataklar yoktur ya da seyrekir. Bu dönemde olgular sıklıkla epilepsi veya serebral hareket bozukluğu tanısı alır. İkinci dönemde (1-5 yaş) bulgular daha yoğunlaşır. Hemiplejik ataklar başlar, daha önce de varsa sıklığı artar. Hemipleji, ataklar sırasında taraf değiştirebilir, azalıp artabilir, günlerce, haftalarca sürebilir. Sıklıkla atak tam düzelmeden diğer atak başlar. Daha önce kazanılmış olan fonksiyonlar kaybedilebilir.

Atak aralarında görülebilen koreoatetoz yaşam kalitesini azaltan önemli bir sorundur. Üçüncü dönemde (beş yaş sonrası) atak sıklığı azalır, ancak gelişimsel gerilik ve nörolojik kayıplar kalıcı hal alır. Vakaların önemli bir kısmında mental gerilik gözlenir. Mikati ve arkadaşları<sup>4</sup> 44 AH vakasından sadece %9'unda geç dönemde mental gelişimin normal olduğunu, diğer olgularda sınırdan ağıra değişen mental gerilik saptandığını bildirmişlerdir. Vakalarımız Mikati ve arkadaşları<sup>4</sup> tanımlamasına göre ikinci dönemdedir. Her iki vakanın da hastalık bulguları başlamadan önce kaba motor gelişimlerinde gerilik tanımlanıyordu. Bu bulgu psikososyal motor gerilik gelişiminde, atakların süresi, ağırlığı ve sıklığı dışında, başka faktörlerin de rolü olduğunu düşündürmektedir. İlk hastanın yaşının daha küçük olmasına karşın, psikososyal motor geriliğin daha ağır olması, psikososyal motor geriliğin derecesinin olgudan olguya değişkenliğini göstermektedir.

Alternan hemiplezi tanısı öykü ve klinik bulgularla konur. Özgül laboratuvar testi yoktur. Mikati ve arkadaşları<sup>4</sup> serisinde 24 vakanın tümünde magnetik rezonans görüntüleme bulgularının normal olduğu, bazı çalışmalarda geç dönemde hafif serebral korteks ve vermis atrofi geliştiği bildirilmiştir<sup>7</sup>. Serum amino asit kromatografisi, idrar organik asid incelemesi ve plazma laktat düzeyinde özellik saptanmamıştır<sup>7</sup>. Atak arası dönemdeki beş hastanın tümünde tek foton bilgisayarlı emisyon tomografi incelemesi normal bulunurken, atak sırasında altı hastadan üçünde hemiplejinin karşı tarafındaki hemisferde hipoperfüzyon, ikisinde izoperfüzyon, birinde hiperperfüzyon saptanmıştır<sup>4</sup>. Konvansiyonel anjiyografi on vakanın tümünde normal bulunmuş, bununla birlikte konvansiyonel anjiyografinin atakları uyurabileceği ve komaya neden olabileceği bildirilmiştir<sup>10</sup>. İki vakamızın laboratuvar incelemelerinde (biyokimyasal incelemeler, kalıtsal metabolik hastalık tarama testleri, kranial MRG) özgül bulgu saptanamadı. Laboratuvar incelemeleri AH tanısı koymaktan çok, ayrırcı tanıya giren hastalıkların dışlanması açısından destekleyici olmaktadır.

Alternan hemiplezide etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemi yoktur<sup>7</sup>. Migren tedavisinde kullanılan ilaçlar ve anti epileptikler etkisizdir. Flunarizinin atakların ağırlığını ve süresini azaltabildiği, bazı olgularda klonazepamı iyi yanıt alındığı bildirilmiştir<sup>7</sup>. Seçici olmayan voltaja bağımlı kalsiyum kanal "blokeri" olan

flunarizin AH tedavisinde ilk kez Casaer ve Azou<sup>11</sup> tarafından uygulanmıştır. Sasaki ve arkarkadaşlarının<sup>6</sup> uzun süreli izlediği flunarizin tedavisi alan 28 AH hastasının 18'inde flunarizinin atak sıklığını, süresini ve ağırlığını azalttığı gösterilmiş ve bu hastalarda diğer hiçbir ilacın flunarizin kadar etkili olmadığı saptanmıştır, ancak flunarizinin etkisiz olduğu iki vakada amantadin yararlı bulunmuştur. Flunarizinden yarar görmeyen hastalarda nörolojik prognoz daha kötü olduğu bildirilmiştir. Flunarizinin sadece kısa süreli etkinlik gösterdiği, uzun süreli etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar olmakla birlikte, bazı vakalarda uzun süreçte motor ve entellektüel fonksiyon üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir<sup>6</sup>. Flunarizin AH tedavisinde halen en temel ilaç olarak görülmektedir.

Sonuç olarak, anti epileptiklere dirençli ve sınıflandırılmakta güçlük çekilen süt çocukluğu ve erken çocukluk dönemi epilepsi vakalarında ve klinik bulguları serebral hareket bozukluğunu düşündürmekle birlikte, tanıyı destekleyecek öykü ve/veya laboratuvar bulguları olmayan vakalarda ayrırcı tanıda AH unutulmamalıdır. Erken tanı gereksiz tedavi yaklaşımlarını önlemek açısından yararlı olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Menkes JH, Sarnat HB. Child Neurology (6<sup>th</sup> edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 898-899.
2. Verret S, Steele JC. Alternating hemiplegia in childhood. Pediatrics 1971; 47: 675-680.
3. Fenichel GM. Clinical Pediatric Neurology (4<sup>th</sup> ed). Philadelphia: WB Saunders, 2001: 245-246.
4. Mikati MA, Kramer U, Zupane ML, Shanahan R. Alternating hemiplegia of childhood. Pediatr Neurol 2000; 23: 134-141.
5. Nezu A, Kimura S, Ohtsuki N, Miyabi T, Tada H. Alternating hemiplegia of childhood: report of a case having a long history. Brain Dev 1997; 19: 217-221.
6. Sasaki M, Sakuragawa N, Osawa M. Long-term effect of flunarizine on patients with alternating hemiplegia of childhood in Japan. Brain Dev 2001; 23: 303-305.
7. Guerrini R, Aicardi J. Epilepsy and Movement Disorders. Cambridge: Cambridge University Press; 2002: 379-392.
8. Kavanaugh M, Myers GJ. Benign alternating hemiplegia of childhood. Neurology 2004; 62: 672.
9. Chaves-Vischer V, Picard F, Anderman E, Bernardina BD, Andermann F. Benign nocturnal alternating hemiplegia of childhood. Neurology 2001; 57: 1491-1493.
10. Nishiki T, Takeuchi Y, Yamazoe I, Yoshioka H, Sawada T. Patients with unusual alternating hemiplegia. Pediatr Neurol 1994; 10: 153-156.
11. Casaer P, Azou M. Flunarizine in alternating hemiplegia in childhood. Lancet 1984; 2: 579.