

# İnfanfil Epileptik Spazm Sendromu Tanısı ile İzlenen 108 Hastanın 2017 Uluslararası Epilepsi Savaş Ligi Epileptik Sendrom Sınıflandırmasına Göre Etiyolojik Analizi ve Sınıflandırılması

## Etiological Analysis and Classification of 108 Patients with Infantile Epileptic Spasms Syndrome Based on the 2017 International League Against Epilepsy Classification

Nilüfer ELDES HACIFAZLIOĞLU<sup>1</sup>, Emek UYUR<sup>2</sup>, Derya GÜDER<sup>3</sup>, Kutlay GÜR<sup>4</sup>, Olcay ÜNVER<sup>5</sup>, Yüksel YILMAZ<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Mardin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi, Mardin, Türkiye

<sup>4</sup>İskenderun Devlet Hastanesi, İskenderun, Türkiye

<sup>5</sup>Marmara Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

**Giriş:** İnfantil Epileptik Spazm Sendromu (IESS), bebeklik döneminde görülen yaşa bağlı, tedaviye dirençli ve nörolojik prognozu olumsuz yönde etkileyen bir epileptik ensefalopatidir. IESS etiolojisinin sınıflandırılması tedavinin planlanması, genetik danışmanlık, prognozun öngörülmesi ve gelecekteki çalışmalar açısından önemlidir. Bu çalışmada, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) 2017 etiyojik sınıflaması temel alınarak IESS tanısı alan hastaların etiyojilerinin sınıflandırılması sırasında yaşanan zorlukların araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** 2014-2023 yılları arasında IESS tanısı konulan, hastaların verileri geriye dönük olarak incelendi. IESS tanısı epileptik spazm ve/veya elektroensefalografide (EEG) hipsaritminin varlığı ile konuldu. Etiyolojik nedenler ILAE 2017 etiyojik sınıflaması temel alınarak yapıldı ve karşılaşılan zorluklar incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya ortalama yaşları 22±13 (3-72) ay olan 63 (%58) kız ve 45 (%42) erkek olmak üzere 108 hasta dahil edildi. 30 (%27,7) hastada etiyojik saptanamadı ve nedeni bilinmeyen olarak sınıflandırıldı. 78 (%72,2) hastada

etiyojik saptandı. Bu hastaların 16'sında (%14,8) genetik nedenler, 57'sinde (%61,5) yapısal nedenler, dört hastada (%3,7) doğumsal metabolik hastalık ve bir hastada (%0,9) enfeksiyöz nedenler belirlendi. Doğumsal metabolik hastalıklar metabolik hastalıklar grubuna dahil edildi. Farklı etiyojiler tek başına veya birlikte IESS'e neden olabileceğinden, bu kohort içinde özellikle genetik kökenli yapısal anomaliler ve doğumsal metabolik hastalıklara sahip olan hastaların gruplandırılmasında zorluklarla karşılaşıldı.

**Sonuç:** Bu geniş hasta grubunun ILAE sınıflaması sırasında karşılaşılan temel zorluk, yapısal anomalilere ve konjenital metabolik hastalıklara neden olan genetik nedenlerin sınıflandırılması idi. Bu nedenle ILAE 2017 etiyojik sınıflamasının yeniden düzenlenerek, yapısal ve/veya metabolik anormalliklere neden olan genetik nedenlerin genetik köken adı altında sınıflandırılmasının; genetik başlıkların genetik metabolik, genetik yapısal ve diğer genetik kategoriler gibi alt gruplara ayrılmasının yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

**Anahtar Sözcükler:** Epilepsi, İnfantil, Spazm

### ABSTRACT

**Introduction:** Infantile Epileptic Spasms Syndrome (IESS) is an age-related epileptic encephalopathy may be resistant to treatment and can have negative effects on the neurodevelopment. The classification of the etiology of IESS is important for its treatment, considering prognosis, and for future studies. The present study aimed to investigate the difficulties in etiologic classification of IESS based on the International League Against Epilepsy (ILAE, 2017).

**Material and Methods:** The data of patients diagnosed with IESS between 2014 and 2023 were reviewed retrospectively. The diagnosis of IESS was made by the presence of epileptic spasm and/or hysarrhythmia on electroencephalography (EEG). Etiological classification was made based on the 2017 (ILAE) etiologic classification and the difficulties encountered were examined.

**Results:** In this study, 108 patients, 63 (%58) girls and (%42)45 boys, with a mean age of 22±13 (3-72) months, were included. The etiology remained unclear in 30 patients (27.7%) and was detected in 78 patients (72.2%). The underlying causes of patients were genetic 16 (14.8%), structural 57 (61.5%),

inherited metabolic diseases 4 (3.7%), and infectious 1 (0.9%). Congenital metabolic diseases were included in the metabolic diseases group. Since different etiologies could cause IESS, either alone or in combination, difficulties were encountered especially in grouping the patients with a genetic origin of the disease, resulting in structural anomalies and inherited metabolic diseases.

**Conclusion:** The basic difficulty encountered during the ILAE classification of this large group of patients was to classify the genetic causes that result in structural anomalies and congenital metabolic diseases. Previous experience, along with the findings of the present study, suggest that ILAE 2017 etiologic classification may be revised, genetic reasons resulting in structural and/or metabolic abnormalities should be classified under the name of genetic origin and that genetic titles should be divided into subgroups such as genetic metabolic, genetic structural, and other genetic categories.

**Keywords:** Epilepsy, Infantile, Spasm

**Cite this article as:** Eldes Hacifazlıoğlu N, Uyur E, Güder D, Gür K, Ünver O, Yılmaz Y. Etiological Analysis and Classification of 108 Patients with Infantile Epileptic Spasms Syndrome Based on the 2017 International League Against Epilepsy Classification. Arch Neuropsychiatry 2026;63:163-168. doi: 10.29399/npa.28983

## Öne Çıkan Noktalar

- Farklı etiyojiler tek başına veya birlikte IESS'e neden olabilir.
- Hastalar ILAE 2017 etiyojik sınıflandırmasına göre sınıflandırıldı.
- Hastalar etiyojik olarak sınıflandırılırken zorluklarla karşılaşıldı.
- Genetik nedenler alt gruplara ayrılabilir.

## GİRİŞ

Eski adı West Sendromu olan İnfantil Epileptik Spazm Sendromu (IESS), yaşa bağlı, gelişimsel duraklama veya gerilemeye neden olan epileptik spazmlarla karakterize gelişimsel bir epileptik ensefalopatidir (1). İnfantil spazm ve West Sendromu (WS) ilk kez 1841 yılında Dr. William West tarafından infantil spazmlar, elektroensefalografide (EEG) hipsaritmi ve gelişimsel duraklama veya gerileme ile karakterize bir durum olarak tanımlandı. (1,2,3,4,5,6,7). Geçmişte epileptik spazmların terminolojisi (infantil spazmlar ve klinik spazmlar), klinik ve elektroensefalografik (EEG) özellikleri, etiopatogenezinin araştırılması, sınıflandırılması ve etkili tedavi seçenekleri ile ilgili çok sayıda çalışma bildirilmiştir.

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) 2010 yılında yayınlanan gözden geçirilmiş nöbet ve epilepsi sınıflandırılmasında West Sendromu'nu bebeklikte başlayan bir elektro-klinik sendrom, epileptik spazmları da bir nöbet türü olarak tanımlanmıştır (8). Erken tanı ve tedavi alan bebeklerde prognoz daha iyi olması nedeni ile ILAE 2022 yılında WS teriminin IESS olarak değiştirilmesini önerdi. IESS, West Sendromu kriterlerini karşılamayan ancak epileptik spazmları olan bebekleri (hipsaritminin başlangıcından önce) de içerir (1,6,9).

Son yıllarda bildirilen çok sayıda çalışma yapısal, genetik, enfeksiyöz ve metabolik nedenlerin IESS ile sonuçlanabileceğini ortaya koymuştur (1,3,4,6,7,9). Ancak gelişmiş tanı araçlarının varlığına rağmen önemli sayıda IESS'li hastanın etiyojisi belirlenememektedir. IESS etiyojinin aydınlatılması ile tuberoskleroz ve kalıtsal metabolik bozukluklar gibi belirli spesifik tedavileri olan hastalıklara erken tedavi başlanabilir. ILAE 2017 epilepsi sınıflandırması, epilepsilerin klinik bulgulara ek olarak etiyojik özelliklere göre de sınıflandırılmasını (yapısal, genetik, metabolik, enfeksiyöz, immün, bilinmeyen) içerir (10).

Bu çalışmada, 2017 ILAE sınıflandırmasına göre IESS tanısı konulan hastaların etiyojik sınıflandırılmasında karşılaşılan zorluklar araştırılmıştır.

## YÖNTEM

### Hastalar

Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2014-2023 yılları arasında IESS tanısı alan 108 çocuğun demografik ve klinik bulguları, tıbbi özgeçmişleri, laboratuvar sonuçları, Elektroensefalografi (EEG) ve kranyal Manyetik Rezonans (MR) bulguları ile klinik takip verileri kaydedildi. IESS tanısı şu kriterlere dayanılarak konuldu: Epileptik spazmların varlığı (ev videoları veya cep telefonu kayıtlarında gözlemlenen) ve/veya geriye dönük olarak EEG'de hipsaritminin yanı sıra gelişimsel duraklama veya gerilemenin olması.

### Klinik ve laboratuvar verileri

Altta yatan etiyojii belirlemek için tıbbi öykü ve nörolojik bulgular dikkatlice analiz edildi. Hastaların cinsiyet, epileptik spazmların başlangıç yaşı, IESS tanısı konulduğu yaş, doğum şekli, doğum kilosu, yenidoğan ve erken çocukluk döneminde hayatı tehdit eden olaylar, akraba evliliği, gelişimsel değerlendirme, fiziksel anomaliler, EEG bulguları, kranyal MR bulguları ve tedavileri geriye dönük olarak incelendi. Tüm metabolik testler (arteriyel kan gazı, serum biotinidaz enzimi düzeyi, amonyak, laktat, piruvat, açilkarnitin profili, total ve serbest karnitin, serum ve beyin omurilik sıvısı (BOS) laktat, glukoz ve amino asitleri ile idrar organik asitleri) yapıldı.

Bu incelemeler ve klinik verilere dayanarak tanı konulamayan hastalara kromozom analizi (n=30), dizi karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (aCGH) (n=15), epilepsi gen paneli (n=10) ve tüm ekzom dizilimi (WES) (n=10) gibi genetik incelemeler yapıldı.

Rutin EEG incelemeleri tüm hastalar için tanı anında ve tanıdan sonraki dört hafta içinde, Uluslararası 10-20 elektrot yerleştirme sistemi kullanılarak 18 kanallı dijital Nihon Kohden cihazı ile tam uyanıklık ve uyku döngüsünü içerecek şekilde yapıldı. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

### Etiyojik Sınıflama

IESS'in etiyojik nedenleri ILAE 2017 sınıflandırmasına göre genetik, yapısal, metabolik, enfeksiyöz, immün ve bilinmeyen olarak kategorize edildi (10). Nörogörüntüleme incelemesinde yapısal anomali saptanan hastalar yapısal olarak sınıflandırıldı. Hem edinsel (perinatal komplikasyonlar, asfiksi, travma ve enfeksiyon gibi) ve hem de genetik

**Tablo 1.** Çalışmaya katılan hastaların bilgileri

Kız/Erkek			1,4/1
Epileptik spazmların başladığı yaş (ortalama±SD) ay			6,68±3,68 (3-12)
Akraba evliliği (n/%)			26 (%24,1)
Anormal nörolojik bulgular (n/%)	Mikrosefali		37 (%34,2)
	Ciltte leke		5 (%4,6)
	Dismorfizm		12 (%11,1)
	Serebral Palsi		70 (%64,8)
Spazmların başlangıcı ile tedavinin başlanması arasındaki süre (ortalama±SD) (Min-Max) ay			2,75±4,67 (0-9)
Anormal interiktal EEG (n/%)			106 (%98,1)
Kranyal MRG n (%)	Normal		37 (%34,3)
		Doğumsal yapısal lezyon	22 (%20,3)
	Anormal	Genetik metabolik hastalık	4 (%3,7)
		Perinatal Komplikasyonlar	45 (%41,7)

EEG: Elektroensefalografi; MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme; SD: Standart Sapma

etiyojiler yapısal anomaliye neden olabilirler. Etiyolojik nedenlere göre genetik ve metabolik olarak sınırlandırılmıştır. Doğum öncesi veya perinatal enfeksiyonlardan kaynaklanan IESS olguları enfeksiyöz etiyojiler olarak sınıflandırıldı. Yapısal etiyojiler perinatal komplikasyonlar ve doğumsal beyin anomalileri alt gruplarına ayrıldı. Mevcut çalışmada etiyojik sınıflandırma sırasında karşılaşılan zorluklar tartışma bölümünde ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

### Tedavi

Tüberosklerozlu hastalarda Vigabatrin (VGB), diğer hastalarda ise Vitamin B6 (günde 100 mg) ilk tedavi olarak başlandı. Vitamin B6 tedavisine 3. günden itibaren yanıt vermeyen hastalara intramüsküler ACTH (Adrenokortikotropik hormon) tedavisi (0,025 mg/kg sentetik ACTH'nin olarak uygulanması ilk 4 hafta haftada iki, sonraki 4 hafta haftada bir, son 4 doz dozda 2 haftada bir) başlandı. Yukarıdaki tedavi protokolüne yanıt vermeyen hastalara diğer nöbet önleyici ilaçları (sodyum valproat, topiramid, klobazam, levetirasetam ve rufinamid) içeren tedavi yöntemleri denendi.

### Takip

Tedaviye başladıktan dört hafta sonra ve sonrasında altı ayda bir EEG incelemesi yapıldı. Hastalar üç gruba ayrıldı: EEG'de epileptik spazmların kaybolduğu ve/veya hipsaritminin düzeldiği hastalar, EEG'de epileptik spazmların nüksetmesi ve/veya herhangi bir nöbet tipi ve/veya hipsaritmi saptananlar ve EEG'de devam eden epileptik spazmları ve/veya hipsaritmi olanlar.

Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak T.C. Sağlık Bakanlığı ve İstanbul Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Onay tarihi: 24.11.2021; Onay numarası: 178).

## BULGULAR

Tablo 1'de hastaların demografik bilgileri ve klinik bulguları sunulmuştur. Epileptik spazmların başlangıç yaşı ortalama 6,68±3,68 (3-12) ay idi. Yirmi altı hastada (%24,1) akraba evliliği öyküsü vardı. Epileptik spazmların başlangıcından tanıya kadar geçen süre 2,75 ±4,67 (0-9) ay idi. Spazmların başlangıcından önce 29 hastada (%27,1) diğer tip nöbetler mevcuttu ve 83 hastada (%76,9) nörolojik muayene sonuçları patolojiktir [mikrosefali 37 (%34,2), nörokütanöz bulgular 5 (%4,6), dismorfizm 12 (%11,1) ve serebral palsy 70 (%64,8)].

Yüz altı hastanın (%98,1) EEG incelemesinde hipsaritmi tespit edildi. Başlangıçta epileptik spazmlarla başvuran ve EEG'leri normal olup ACTH tedavisi gören iki hastanın EEG incelemelerinde takip sürecinde hipsaritmi gelişti.

Kranyal MR incelemeleri 37 hastada (%34,3) normal, 71 hastada (%65,7) anormaldir. Kranyal MR anormallikleri 22 hastada (%20,3) konjenital yapısal anormallikler, 4 hastada (%3,7) genetik metabolik hastalık ve 45 hastada (%41,7) perinatal komplikasyonlara ilişkin bulgular olarak saptandı (Tablo 1)

### Etiyolojik Analiz

Hastaların 16'sında (%14,8) genetik nedenler, 57'sinde (%61,5) yapısal, 4'ünde (%3,7) metabolik, 1'inde (%0,9) ise enfeksiyon olmak üzere toplam 78'inde (%72,2) etiyojik neden tespit edildi. Otuz hastada ise (%27,7) etiyojisi belirlenemedi ve bu hastalar "nedeni bilinmeyen hastalar" olarak sınıflandırıldı. IESS saptanan hastalarda. ILAE 2017 sınıflamasına göre alta yatan nedenler Tablo 2'de sunulmuştur.

### Tedavi Yanıtı

TSC tanısıyla VGB başlanan 3 (%2,7); hasta ile yüksek doz piridoksin 3 (%2,7) ve ACTH başlanan 40 (%40,7) hastada birinci basamak tedavi

**Tablo 2.** ILAE 2017 epilepsi sınıflandırmasına göre hastaların etiyojileri.

Etiyolojisi bilinmeyen		30 (%27,7)	
Etiyoloji saptanan		78 (72,3)	
Genetik/ 16 (%14,8)	Down Sendromu	8 (%7,4)	
	Tuberoz Sklerozis	3 (%2,8)	
	EMC gen 1	2 (%1,9)	
	Jansen de Vries Sendromu	1 (%0,9)	
	ARX gen	1 (%0,9)	
	GABGR2 gen	1 (%0,9)	
Yapısal/57 (%61,5)	Kazanılmış 45(%41,6)	Hipoksik iskemik ensefalopati	23 (%21,3)
		Prematüre doğum ve komplikasyonları*	19 (%17,6)
		Neonatal hipoglisemi	3 (%2,8)
	Doğumsal 13 (%12,0)	Korpus kallozum agenezisi	3 (%2,8)
		Fokal kortikal displazi	2 (%1,8)
		Lizensefali	2 (%1,8)
		Enfalosel	1 (%0,9)
		Dandy Walker Malformasyonu	1 (%0,9)
		Hemanjioperisitoma	1 (%0,9)
		Pontoserebellar hipoplazi	1 (%0,9)
		Subkortikal bant heterotropi	1 (%0,9)
		Hidrocefali	1 (%0,9)
		Doğumsal Metabolik Hastalık /4 (%3,7)	Propionik Asidemi
Non-ketotik hiperglisinemi	2 (%1,9)		
Adenil süksinat liyaz eksikliği	1 (%0,9)		
Enfeksiyon/1(%0,9)	Yenidoğan menenjit	1 (%0,9)	

\*Hidrocefali, Periventriküler lökmalazi, İntrakranial kanama

ARX: Aristaless-related homeobox geni; EMC1: Endoplazmik retikulum membrane protein kompleks subunit 1 geni; GABGR2: GABA reseptör  $\gamma 2$  subunit geni.

sonrasında epileptik spazmlar düzeldi. Birinci basamak tedaviden sonra 25 hastada (%23,1) (VGB tedavisi alan 2 hasta ve ACTH tedavisi alan 23 hasta) epileptik spazmların veya diğer nöbet türlerinin ve/veya EEG'de hipsaritminin devam ettiği saptandı. Yirmi bir hastada (%46,4) spazmların tamamen sonlandı.

Etiyolojisi bilinmeyen 8 hastada (%7,4) ve altta yatan etiyojijye sahip 8 hastada (%7,4) ilk basamak tedavi sonrasında klinik spazmların kaybolduğu izlendi ve EEG'nin normal olduğu kaydedildi. Etiyolojisi bilinmeyen 6 hastada (%5,5) ve altta yatan etiyojijye sahip 20 hastada (%18,5) birinci basamak tedavinin uygulanmasından 4 hafta sonra klinik spazmlar veya diğer nöbet türleri ve/veya EEG'de hipsaritmi nüks etti. Birinci basamak tedaviden sonra klinik spazmların devam ettiği 64 hasta (%59,2) altta yatan nedenin saptandığı hastalar idi.

## TARTIŞMA

Epileptik sendromlar yaşa bağlı bir dizi klinik ve EEG özelliğiyle karakterize olan, sıklıkla altta yatan yapısal, genetik, metabolik ve immün sistemle ilişkili nedenlerin saptandığı bir durumdur (1,10). ILAE 2 yaşına kadar başlayan epileptik sendromların kendi kendini sınırlayan ve gelişimsel epileptik ensefalopatiler olarak sınıflandırılmasını önermiştir (1). IESS, hem etiyojijik neden hem de tedaviye dirençli nöbetler nedeni ile nörogelişimsel geriliğe neden olan ciddi, erken başlangıçlı bir gelişimsel epileptik ensefalopatidir (1). IESS, yaşamın ilk iki yılında bebeklerde en sık görülen epileptik ensefalopatidir. IESS insidansı 2-3/10.000 olup genel prevalansı 10 yaşındaki 10.000 çocukta 1'dir (3,7,11,12).

IESS olguları arasında West Sendromu'nun tüm kriterlerini (epileptik spazm, hipsaritmi ve gelişimsel gerileme) karşılamayan bebekler de yer almaktadır (1). Epileptik spazmlar bebeklerde 4 ila 9 ay arasında ortaya çıkan, birkaç saniye süren, genellikle ağlama veya çığlık atklarının eşlik ettiği ani tonik kasılmalarla karakterize nöbetlerdir (12). Epileptik spazmların ayırıcı tanısında Moro-refleksi ve benign uyku miyoklonusu gibi benign infantil hareketler düşünülmelidir (1,11).

Farklı etiyojijilerin nasıl epileptik spazmlar ve EEG'de hipsaritmi gelişmesine neden olduklarının fizyopatolojik mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Ancak gelişmekte olan beyindeki hasarlar, bağırsıklık mekanizmaları ile limbik ve beyin sapından stres/kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) gibi stresle aktive olan medyatörlerin salınımı, IESS'te pro-konvülzan stres mekanizmalarını indüklediği gösterilmiştir (12,13,14). Özellikle ACTH'ye yanıt veren vakalar, IESS'in altında yatan mekanizmanın CRH salınımıyla ilişkili olma olasılığını desteklemektedir (3,6,12,15-18).

Epileptik spazmların iktal kaydı önce düşük amplitüdü hızlı aktiviteyi takip eden kısa elektro-dekrementin eşlik ettiği, yüksek amplitüdü keskin veya yavaş dalga aktiviteleridir. İnteriktal dönemde ise kaotik, yüksek amplitüdü, aşırı yavaş ve multifokal epileptiform deşarjlarla karakterize hipsaritmi görülebilir (6,7). Bazı hastalarda erken dönemde interiktal EEG normal olabilir (1,6,10,19,20,21). Ayrıca burst-supresyon, fokal epileptik deşarjlar veya asimetrik hipsaritmi gibi "modifiye" veya atipik hipsaritmi gibi farklı paternler de gözlenebilmektedir (7). ILAE, çeşitli nedenlerle EEG incelemesinin yapılamadığı durumlarda, deneyimli bir klinisyenin epileptik spazmlar görmesi durumunda tedaviye erken başlanmasını kolaylaştırmak için IESS tanısının konulmasını önermektedir (1). EEG hipsaritmi ile uyumlu olabileceği gibi normal de olabilir (1,6,10,19,20,21). Çalışmamızda iki hastanın interiktal EEG'leri başlangıçta normal iken tedavi süresinde hipsaritmi gelişti. Bu nedenle klinisyenler, epileptik spazmı olan ancak EEG incelemesinde hipsaritmi olmayan çocuklarda tedaviye başlamayı geciktirmemelidirler.

IESS'nin etiyojijik olarak sınıflandırılması, özgül tedavinin başlanabilmesi, genetik danışmanlık, prognozu öngörmek ve gelecekteki çalışmalar

açısından önemlidir (7,10). Daha önce, IESS etiyojijik olarak semptomatik (altta yatan bir nedeni olan hastalar), kriptojenik (mevcut tanı yöntemleri ile etiyojijinin saptanamadığı ancak nörolojik semptomlar veya gelişim gecikmesi olan hastalar) ve idiyopatik olarak sınıflandırılıyordu (3,4,9). ILAE 2010 yılında epilepsilerin etiyojijilerine göre yapısal, genetik, metabolik ve nedeni bilinmeyen olarak sınıflandırılmasını önerdi (8). Birleşik Krallık İnfantil Spazm Çalışması (UKISS) ise pediatrik bir sınıflandırma olan Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD-10) ile uyumlu olarak epilepsileri etiyojijisi kanıtlanmış, tanımlanmış etiyojij ve tam olarak araştırılmamış etiyojij olarak sınıflamayı önerdi (22). Wirrell ve ark. 2015 yılında yapısal-konjenital (genetik nedenlere bağlı olmayan yapısal beyin anomalisi), yapısal-edinilmiş (HIE, PVL veya tümör nedeniyle beyinde yapısal değişiklikler), genetik-yapısal (beyinde yapısal anormalliklere neden olan TSC gibi genetik nedenler), genetik, metabolik, immün, enfeksiyöz ve nedeni bilinmeyen olarak bir etiyojijik sınıflandırma önerdi (7). Son olarak 2017 yılında ILAE epilepsileri etiyojijilerine göre yapısal, metabolik, genetik, enfeksiyöz, immün ve nedeni bilinmeyen olarak sınıflandırmayı önermiştir (10). 2021 yılında Güney Asya Batı Sendromu Araştırma Grubu (SAWSRG), IESS sınıflandırmasında gelişmekte olan ülkelerdeki kaynak kısıtlılıkları nedeni ile "etiyojijisinin tam olarak araştırılmadığı" alt grubunun eklenmesini önermiştir (23).

Farklı etiyojijiler ayrı ayrı veya birlikte etki göstererek IESS'ye neden olabilir. Genetik nedenler, edinsel veya intrauterin enfeksiyonlar yapısal anormalliklere neden olabilirler (10). Örneğin TSC, proliferasyondaki anormallikler nedeniyle kranial MR'da yapısal anormalliklerin ortaya çıkmasıyla sonuçlanan genetik bir hastalıktır (6). TSC1 ve TSC2 gen mutasyonları, beyindeki hücre bölünmesini ve büyümeyi düzenleyen hamartin ve tuberin proteinleri aracılığı ile tuber ve hamartomlar gibi yapısal lezyonlara neden olurlar (24,25). ILAE 2022 epileptik sendrom sınıflamasında, TSC için hem yapısal hem de genetik etiyojijik terimlerin kullanılabileceğini öne sürmüştür (10). Ancak TSC genetik bir hastalıktır ve yapısal lezyonlar genetik mutasyonların bir sonucudur. Aynı hastalığın iki ayrı etiyojijik kategori altında yer alması terminolojik belirsizliğe yol açabilir. Öte yandan aynı hastalığın iki farklı gruba ayrılması ileride yapılacak çalışmalarda ve meta-analizlerde zorluklara neden olabilir. Bu nedenle, bu çalışmanın yazarları genetik etiyojijilerin yapısal lezyonlarla sonuçlanan ve yapısal lezyonlarla sonuçlanmayan olarak iki alt gruba ayrılabilceğini öne sürmektedir. Lizenfali, sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu gibi viral enfeksiyonlar, hipoksi, gelişmekte olan beyne yetersiz kan akışı veya genetik nedenlere (LIS1, Miller-Dieker Sendromu, RELN, NDE1, KATNB1, TUBA1A, CDKL5, DCX ve ARX) bağlı olarak ortaya çıkan yapısal bir beyin anomalisidir (12,18,26). Lizenfali olgularının yapısal bir etiyojijye göre sınıflandırılması, altta yatan genetik nedenlerin ve CMV gibi enfeksiyöz nedenlerin hafife alınmasına neden olabilir.

ILAE 2017 etiyojijik sınıflandırmasına göre kalıtsal metabolik hastalıkların da etiyojijik sınıflandırılmasında benzer zorluklarla karşılaşmaktadır. Biotinidaz eksikliği, biotinidaz (BTD) genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişen genetik bir hastalıktır. Biotin bağımlı karboksilazların işleyişinin bozulması nedeni ile beyinde potansiyel olarak toksik maddelerin birikmesine ve nöbetlere neden olabilir (27). Bu nedenle, Biotinidaz eksikliğinin en son sınıflandırma kriterlerine göre genetik etiyojij, metabolik etiyojij veya her ikisi olarak mı sınıflandırılması gerektiği aydınlatılmalıdır.

Geçmişten günümüze yayınlanan çalışmalarda etiyojijisi kesin olarak saptanan hastaların oranı %58-85 olarak bildirilmiştir (4,7,10,22). Bu geniş aralığın nedenleri, çalışmalarda kullanılan terminolojinin ve verilerin farklılığı, metodolojik farklılıklar ve etiyojijye yönelik tüm araştırmaların yapılamamasıdır. Örneğin, 1981'de Yamatogi ve ark. West Sendromunun etiyojijik olarak sınıflandırılmasında serebral palsi'yi alt grup olarak gruplandırmışlardır (28). Aynı şekilde, Ohtahara da 1984 yılında WS'nin altında yatan etiyojijinin serebral palsi olduğunu bildirmiştir (29).

Gelecekte array-CGH, epilepsi gen panelleri, WES, WGS ve Tek Nükleotid Polimorfizmi (SNP) gibi ileri genetik teknolojilerin kullanılması ile, metabolik hastalıkların, beyindeki yapısal anormalliklerin ve otoimmün mekanizmaların genetik nedenleri hakkında daha fazla bilgi elde edilmesi mümkün olacaktır. Genetik testlerin yaygınlaşması ile genetik etiyojisi oranlarının artması olasıdır. Genetik alanındaki ilerlemeler ve epilepsi etiyojisinde genetik nedenlerin giderek artan önemi, daha iyi ve fonksiyonel sınıflandırmaları zorunlu kılmaktadır. Halihazırda yürütülen çalışmalar aynı zamanda bilimde süreklilik ve ortak isimlendirme kullanımı adına gelecekteki bilimsel çalışmalara yönelik sorumluluk da taşımaktadır. Bu nedenle yapısal ve/veya metabolik anormalliklerle sonuçlanan genetik patolojisi olan hastalar genetik etiyojisi kategorisi altında sınıflandırılmalıdır. Genetik etiyojisi grubu, yapısal anormalliklere veya metabolik anormalliklere yol açıp açmamasına göre alt gruplara ayrılabilir.

Diğer epilepsi türlerinden bireylere sahip ailelerde infantil spazm riski yüksektir, bu da IESS'ye genetik yatkınlığı düşündürmektedir. Epilepsi Fenomu/Genom Projesi'nde (EPGP), vakaların %5,8-41'inde genetik etiyojisi tanımlanmış, vakaların %10'undan fazlasında Kopya Sayısı Varyantları (CNV) ve %14,8'inde önemi belirsiz varyantlar (VUS) saptanmıştır. (7,11). Etiyojisi bilinmeyen hastaların ise yaklaşık %10-23,5'inde patojenik mutasyonlar tespit edilmiştir (7,11). IESS'nin genetik etiyojileri; Down Sendromu, 1p36 delesyonu gibi kromozomal anormallikler, kopya sayısı varyantları ve TSC1, TSC2, CDKL5, ARX, STXB1 gibi spesifik genler olabilir (3,6,7,12,11). Çalışmamızda 8 hastada (%7,4) genetik etiyojisi tespit edilmiş olup, bu hastaların yarısında Down sendromu mevcuttu. Kuzey Amerika "Ulusal İnfantil Spazmlar Konsorsiyumu" hastalarının %64,4'ünde altta yatan etiyojisi tespit etmişlerdir ve %22,4'ünü yapısal edinilmiş alt grup, %14,4'ünü genetik etiyojisi, %10,0'unu genetik-yapısal alt grup, %10,8 ini yapısal-konjenital, %4,8'ini kalıtsal metabolik hastalık ve %2'sini enfeksiyöz nedenler olarak sınıflandırmışlardır (7). Gelişmekte olan ülkelerde akraba evliliğinin yaygın olması genetik nedenler ve kalıtsal metabolik hastalıklar için bir risk faktörüdür. Çalışmamızda akraba evliliği 26 (%24) olarak saptandı. Bu nedenle akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkelerde IESS ve diğer çocukluk çağı epilepsilerinin genetik nedenlerini saptamak önemlidir.

Fenilketonüri, nonketotik hiperglisinemi ve organik asidemiler gibi kalıtsal metabolik hastalıklar (KMH) IESS'nin önemli nedenleridirler (%3,1-22) (3,7,22,27). Farklı toplumlarda akraba evliliklerinin sıklığı, etnik köken, kullanılan farklı tanı yöntemleri ve ulusal tarama programlarına bağlı olarak metabolik hastalıkların görülme sıklığında farklılıklar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle belirli metabolik etiyojilerin erken tanısı, özellikle biyotidinaz eksikliği, fenilketonüri ve piridoksin bağımlılığı gibi bazı durumlarda, IESS için uygun tedavilerin erken başlatılmasına olanak sağlayabilir (27). Bu nedenle, yenidoğanlarda metabolik hastalık şüphesi olduğunda genetik veya metabolik taramaların yapılması önemlidir. Etiyojisi bilinmeyen durumlarda piridoksin bağımlılığı açısından piridoksin tedavisi denenmesi düşünülmelidir (6). Bu çalışmada dört hastaya (%3,7) doğumsal metabolik hastalık tanısı konuldu ve 3 hasta piridoksin tedavisi sonrasında nöbetsiz kaldı.

Bu çalışmanın sınırlılıkları retrospektif olması, genetik ve otoimmün testlerin tüm hastalara yapılamaması idi.

Sonuç olarak, bu çalışmada IESS hastalarına ILAE 2017 epilepsi sınıflandırmasının uygulanmasının zor olduğu ileri sürülmektedir. Yakın gelecekte tüm IESS hastaları için mükemmel bir etiyojisi sınıflandırma mümkün olmasa da, şu andaki mevcut olan tüm ilgili verileri kullanarak mümkün olan en iyi sınıflandırmayı yapmak önemlidir. Hastaların genetik etiyojisi grubunun, genetik yapısal ve genetik metabolik hastalıklar olarak alt gruplara bölünmesi önerilir. Tedavi sonuçlarının takip edildiği çalışmalar ve mevcut çalışmaların gelecekteki bilimsel

araştırmalara temel oluşturacağı göz önüne alındığında, güncel verilerin değerlendirilmesinde kullanılan terminolojinin uzun vadede faydalı olacağı şekilde düzenlenmesi çok önemlidir.

**Etik Komite Onayı:** Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak T.C. Sağlık Bakanlığı ve İstanbul Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi etik kurulu tarafından onaylandı (Onay tarihi: 24.11.2021; Onay numarası: 178).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Hastalardan sözlü onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir- NEH, YY, EU, OÜ; Tasarım- NEH, EU, DG; Denetleme- NEH, EU; Malzemeler- NEH, DG, KG; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- NEH, DG, KG; Analiz ve/veya Yorum- NEH, EU, DG, KG, OÜ, YY; Literatür Taraması- NEH, EU, DG; Yazıyı Yazan- NEH, EU, DG, OÜ, KG, YY; Eleştirel İnceleme- NEH, OÜ, YY, EU.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Finansal destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

- Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst JM, Specchio N, Riney K, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: position statement by the ILAE task force on nosology and definitions. *Epilepsia*. 2022;63:1349-1397. [Crossref]
- TE Cone Jr. On a peculiar form of infantile convulsions (hypsarhythmia) as described in his own infant son by Dr. W.J. West in 1841 *Pediatrics*. 1970;46:603. [Crossref]
- Pavone P, Striano P, Falsaperla R, Pavone L, Ruggieri M. Infantile spasms syndrome. IESS and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain Dev*. 2014;36:739-751. [Crossref]
- Kaushik JS, Patra B, Sharma S, Yadav D, Aneja S. Clinical spectrum and treatment outcome of West Syndrome in children from Northern India. *Seizure*. 2013;22:617-621. [Crossref]
- Mytinger JR, Vidaurre J, Moore-Clingenpeel M, Stanek JR, Albert DVF. A reliable interictal EEG grading scale for children with infantile spasms- The 2021 BASED score. *Epilepsy Research*, 2021;173:106631 [Crossref]
- Baba S, Okanishi T, Homma Y, Yoshida T, Goto T, Fukasawa T, et al. Efficacy of long-term adrenocorticotropic hormone therapy for West syndrome: A retrospective multicenter case series. *Epilepsia Open*. 2021; 6: 402-412. [Crossref]
- Wirrell EC, Shellhaas RA, Joshi C, Keator C, Kumar S, Mitchell WG. Pediatric Epilepsy Research Consortium. How should children with West Syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. *Epilepsia*. 2015;56:617-625. [Crossref]
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51:676-685. [Crossref]
- Gowda VK, Mohanty SB, Sugumar K, Srinivasan VM. Etiological Evaluation of Infantile Epileptic Spasms Syndrome (West Syndrome) Based on the New 2017 International League Against Epilepsy Seizure Classification from Southern India. *J Pediatr Neurosci* 2023. in press. [Crossref]
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:512-521. [Crossref]
- Nelson GR. Management of infantile spasms. *Transl Pediatr* 2015;4:260-270. [Crossref]
- Pavone P, Polizzi A, Marino SD, Corsello G, Falsaperla R, Marino S, et al. West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci*. 2020;41:3547-3562. [Crossref]
- Brunson KL, Khan N, Eghbal-Ahmadi M, Baram TZ. Corticotropin (ACTH) acts directly on amygdala neurons to down-regulate corticotropin-releasing hormone gene expression. *Ann Neurol*. 2001;49:304-312. [Crossref]
- Baram TZ. Models for infantile spasms: an arduous journey to the Holy Grail. *Ann Neurol*. 2007;61:89-91. [Crossref]
- Velisek L, Jehle K, Asche S, Veliskova J. Model of infantile spasms induced by N-methyl-D-aspartic acid in prenatally impaired brain. *Ann Neurol*. 2007;61:109-119. [Crossref]
- Lee CL, Frost JD Jr, Swann JW, Hrachovy RA. A new animal model of infantile spasms with unprovoked persistent seizures. *Epilepsia*. 2008;49:298-307. [Crossref]

17. Granata T, Cross H, Theodore W, Avanzini G. Immune-mediated epilepsies. *Epilepsia*. 2011;52:5-11. [[Crossref](#)]
18. Peng J, Wang Y, He F, Chen C, Wu LW, Yang LF, et al. Novel West syndrome candidate genes in a Chinese cohort. *CNS Neurosci Ther*.2018;24:1196-1206. [[Crossref](#)]
19. Mytinger JR. Definitions and Diagnostic Criteria for Infantile Spasms and IESS Historical Perspectives and Practical Considerations. *Semin Pediatr Neurol*.2021;38:100893. [[Crossref](#)]
20. Kalra V, Gulati S, Pandey RM, Menon S. West syndrome and other infantile epileptic encephalopathies-Indian hospital experience. *Brain Dev*. 2002;24:130-139. [[Crossref](#)]
21. Rahman M, Fatema K. Clinical Features and Treatment Outcome of West Syndrome Patients treated in a Tertiary Care Hospital: Bangladesh Perspective. *EAR*. 2018; 6:2638-2652.
22. Osborne JP, Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia*. 2010;51:2168-2174. [[Crossref](#)]
23. Wanigasinghe J, Sahu JK, Madaan P, Fatema K, Linn K, Chand P, et al. Classifying etiology of infantile spasms syndrome in resource-limited settings: A study from the South Asian region. *Epilepsia Open*. 2021; 6: 736-747. [[Crossref](#)]
24. Gruber V, Scholl T, Samuelli S, Gröppel G, Mühlebner A, Hainfellner JA, et al. Pathophysiology of neurodevelopmental mTOR pathway-associated epileptic conditions: Current status of biomedical research. *Clin Neuropathol*. 2019;38:210-224. [[Crossref](#)]
25. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost MD, Kuperman R, et al. Long-term use of everolimus in patients with tuberous sclerosis complex: final results from the EXIST-1 study. *PLoS One*. 2016;28;11:e0158476. doi: 10.1371/journal.pone.0158476. [[Crossref](#)]
26. Pesch MH, Saunders NA, Abdelnabi S. Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: Prevention, Presentation, Management and Neonatal Outcomes. *J Midwifery Womens Health* 2021;66:397-402. [[Crossref](#)]
27. Salar S, Moshe SL, Galanopoulou AS. Metabolic etiologies in West syndrome. *Epilepsia Open*. 2018;3:134-166. [[Crossref](#)]
28. Yamatogi Y, Ohtahara S. Age-dependent epileptic encephalopathy: a longitudinal study. *Folia Psychiatr Neurol Jpn*. 1981;35:321-332. [[Crossref](#)]
29. S Ohtahara. Seizure disorders in infancy and childhood. *Brain Dev* 1984;6:509-519. [[Crossref](#)]