

İki Sıcak Su Epilepsisi Olgusu Işığında Patogenezin Gözden Geçirilmesi

Look Over The Pathogenesis in Two Cases With Hot Water Epilepsy

Özlem Bizpinar MUNİS*, Neşe Subutay ÖZTEKİN*, M. Fevzi ÖZTEKİN*

* S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi 1. Nöroloji Kliniği

Özet

Sıcak su epilepsisi; sıcak su ile banyo yapmanın neden olduğu nadir bir refleks epilepsi tipidir. Biz burada banyoda sıcak suyun tetiklediği, sıcak su epilepsili 15 yaşında bir bayan ve 24 yaşında bir erkek hasta sunduk. Fiziopatolojisi tam bir netlik kazanmamış olmakla birlikte, serebral termoregülasyon değişikliklerini belirleyen genetik faktörlerin tutulumu patogenezinde etkili olmuş olabilir. Nöbetin tetiklenmesinde kompleks taktıl uyaranlar, kutanöz stimülasyon üzerine eklenen etkisiyle suyun sıcaklığı da dahil olmak üzere, en önemli rolü oynamaktadır. Bunların dışında genetik temele eklenen çevresel etkenler de patogenezinde söz konusudur.

Summary

Hot water epilepsy (HWE) is a rare form of reflex epilepsy caused by bathing with hot water. We describe two cases of bathing epilepsy: a 15 year-old female and a 24 year-old male with spells triggered by hot water. Its physiopathology remains unknown but genetic factors that determine an alteration in cerebral thermoregulation seem to be involved. Complex tactile stimuli might play the most relevant role on seizure triggering, as well as water temperature with an additive effect over cutaneous stimulation. Some may have a genetic basis with added environmental influence.

Sıcak su epilepsisi (SSE), sıcak su ile yıkanma sırasında ortaya çıkan özgün bir refleks epilepsi tipini tanımlar. Duyusal bir stimulus tarafından ortaya çıkarılan nöbetlerle seyreden epilepsiler genelde refleks veya duyusal epilepsi olarak tanımlanmaktadır.^{1,2} Bunların arasında sıcak suyun baştan aşağı dökülmesi ile oluşan tipi de sıcak su epilepsisi olarak bildirilmiştir.² Burada nöbetler taktıl ve sıcaklığa bağlı stimuluslarla uyarılır. Hindistan'da tüm epilepsilerin %6,9unu SSE'nin oluşturduğu söylenmektedir.^{3,4} Bunun dışında Japonya'da da bazı bölgelerde gözlenmektedir.² Çocuklar yetişkinlerden daha fazla etkilenmektedir.⁴ Nöbetler genellikle sıcak suyun baştan aşağı dökülmesi ile tetiklenir.² Hastaların %16-62 sinde birkaç yıl sonra spontan nöbetler geliştiği de rapor edilmiştir.^{4,8} Nöbetler jeneralize tonik klonik tipte

olabildiği gibi kompleks parsiyel tipte de ortaya çıkabilir.^{2,4}

Biz de Türkiye'de coğrafi bir artış gösteren bu epilepsi tipine ait 2 olgu ışığında patogenezinin tekrar incelemeyi amaçladık.

Olgu 1

Onbeş yaşında genç kız, altı ay kadar önce başlayan, banyo sırasında olan bayılmalar nedeni ile polikliniğimize başvurdu. Önceleri banyo sırasında meydana gelen, yere yığılma ile başlayıp, derin bir uyku ile devam eden atakların olduğu, son zamanlarda ise yine banyo sırasında jeneralize tonik klonik tipte nöbetler şekline dönüştüğü öğrenildi. Hasta bazen haftada bir, bazen iki kez banyo yapıyor ve genellikle yaklaşık

40-42 derecelerde su kullanıyordu. Banyosunu duş şeklinde değil başından aşağı kapla su dökme şeklinde yapıyordu. Özellikle nöbetler öncesinde birkaç kez başından aşağı su dökme sonrası irkilme olarak belirttiği bir his tarif ediyor ve hatta bu hissin tedirginlik verdiğini ve bu nedenle başına su dökmekten çekindiğini ifade ediyordu. İrkilmelerin yaklaşık bir dakika sonrasında da nöbetin ortaya çıktığını söylüyordu. Özellikle son zamanlardaki her yıkanmada nöbet yaşadığını belirtiyordu. Febril konvulziyon öyküsü ve ailesinde epilepsi öyküsü yoktu. Psikomotor gelişimi normaldi. Fizik ve nörolojik muayenesi normal bulundu. Yapılan rutin kan sayımı, biyokimya, EKG ve idrar tetkiklerinde patolojik bulgu saptanmadı. Çekilen kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve interiktal EEG'leri de normal bulundu. Daha önce tedavi almayan hastaya valproat tedavisi başlandı, terapötik doza çıkılıp takibe alınan hastanın ilk valproat düzeyi 52mg/dl bulundu. İlaç dozu artırılarak 87mg/dl'e yükseltilen hastanın bu tedavi sonrası altı aylık izlemede nöbetleri olmadı.

Olgu 2

Yirmidört yaşında erkek hasta, son bir yıl içinde dört kez olan ve her seferinde sıcak su ile banyo yaptığında ortaya çıkan jeneralize tonik klonik nöbetler tarif ediyordu. Bu şikâyetlerle polikliniğimize başvuran hastanın özgeçmişinde ve soygeçmişinde bir özellik yoktu. Febril konvülsiyon ve ailesinde epilepsi öyküsü yoktu. Fizik ve nörolojik muayenesi normaldi. Laboratuvar incelemelerinde kan sayımı, rutin biyokimya testleri ve EKG'si normal bulundu. Kraniyel MRG ve interiktal EEG'si de normaldi. Hasta banyo alışkanlığını haftada bir, sürekli başından aşağı suyun aktığı duş alma şeklinde, yaklaşık 45 derece su ile 20-30 dakika süren duşlar şeklinde tarif ediyordu. Nöbetler öncesinde özel bir durum belirtmiyordu. Nöbetler başladığından beri bir yıllık süre içerisinde hiçbir tedavi almayan hastaya karbamazepin (KBZ) başlandı ve beraberinde ılık su ile duş alması önerildi. Karbamazepin terapötik sınırlara çıkıldı, son kontrolünde serum KBZ düzeyi 8,2 mg/dl olarak tespit edildi. Hastanın bu tedavi ile 16. ayına dek geçen sürede nöbeti olmadı.

Tartışma

İlk olarak 1945 yılında Yeni Zelanda'dan rapor edilen bu refleks epilepsi tipi daha sonra dünyanın Avustralya, ABD, Kanada, İngiltere ve Japonya gibi değişik bölgelerinin yanı sıra Türkiye'den de bildirilmiştir.^{1,2,8-12} Fakat en geniş gruplar

Hindistan'dan sunulmuştur.² ILAE tarafından 2001 yılında refleks epilepsiler altında sıcak su epilepsisi olarak sınıflandırılmıştır.²

Sıcak su epilepsisinin patofizyolojisi henüz açıklanamamıştır. Değişik hipotezler vardır. Bunlardan Stensman ve Ursing'in hipotezine göre sıcak su ile oluşan nöbetlerde değme ve ısı uyarılarının birlikteliği etkili olmaktadır. Bu ikili birleşik uyarı ile spesifik bir kortikal bölge tetiklenmektedir.^{3,4} Ullal ve arkadaşları da sıcak su ile banyo yapmaya çok daha duyarlı olan bu hastalarda aberan bir termoregülatör sistemin genetik olarak belirleyici olduğunu savunmuşlardır.^{2,4}

SSE'de moleküler belirleyicilerin olmaması, patofizyolojisinin anlaşılmasını daha da güçleştirmiştir. Buna yönelik olarak yapılan bir "kindling" çalışmasında ratların başlarına birkaç kez tekrarlanan sıcak su uygulaması yapıldı. "Kindling", beyinde tekrarlayan stimüluslarla meydana gelen progresif aktivite bağımlı değişiklikleri yansıtmaktadır. Bu sinaptik bağlantılar da yeni bir düzenleme veya nöron gruplarının kaybına neden olabilir.⁵ Çalışmada ratlara birkaç kez tekrarlanan sıcak su uygulamasının sonucunda beyinde farklı derecelerde anoksik değişiklikler ve hipokampuslarında nörositolojik değişiklikler saptanmıştır. Bu tür tekrarlayan uyarılar ile bireysel nöronların farklı genlerinin ekspresyonu sonucu duyarlı bireylerde SSE'nin oluşabileceği gösterilmiştir.⁵ Farklı deneyler göstermişlerdir ki; SSE, m-RNA transkriptinin aşırı sunumuna (overekspresyona) bağlıdır. Bu m-RNA, "kindling" yapılan hayvanların serebral korteksindeki Bdm 1'e karşılık gelmektedir. Bdm1, rat modellerinde SSE esnasında m-RNA transkriptinin aşırı sunumu ile oluşan proteinlerden biridir.⁵ Bu da daha ileri dönemlerde SSE'nin daha iyi anlaşılmasında aracı olacaktır.

Bir çalışmada SSE'nin indüklenmesi esnasında kan basıncı ve vücut ısısının rolü ve kan beyin bariyerinin durumu incelenmiş ve bunun sonucunda hipertermik nöbetler ile refleks nöbetlerin ayrılması gerektiği, refleks nöbetlerde baş bölgesinde oluşan hiperterminin muhtemelen primer olarak nöronal tetikleme ile kan beyin bariyerinde reversibil bir değişikliğe yol açtığı, bunun da en belirgin olarak kortikal bölgelerde izlendiği gösterilmiştir.⁶ Özellikle burada ısının yüksek derecelere hızla çıkmasının duyarlılığı daha da artırdığı tespit edilmiştir.² Klaunberg ve Sparber, ratlarda sıcak suyu başa birkaç kez tekrar uygulayarak 'hipertermik kindling' adı verilen uygulama ile yaptıkları çalışmalarda hipokampusta hipersenkron deşarjlar tespit etmişlerdir.^{2,4}

Syzmmonowicz ve Merloff tarafından ise bu hastaların temporal loblarında yapısal bir lezyon olabileceği öne sürülmüştür.^{3,4} Fakat kranyal CT ve MRG'lerde fokal bozukluklar gösterilememiştir.³ Bu durumda EEG önem kazanmaktadır. Sunulan çalışmalarda interiktal EEG'ler genellikle normal olup, %15-20'sinde diffüz anormalliklere rastlanabilmektedir.²⁻⁸ İzole birkaç vakada anteriyör temporal bölgede lokalize diken deşarjlarına rastlanmıştır.^{7,10,12} Sıcak su ile provoke edilerek yapılan yedi vakalık bir çalışmada iktal EEG'lerde sol temporal ritmik delta aktivitesi, sol hemisferde keskin ve yavaş dalgalar ve bilateral dikenler tespit edilmiştir.² Satishchandra ve arkadaşları SSE'li 10 hastada yaptıkları iktal ve interiktal SPECT çalışmasında medial temporal bölge ve hippokampusta 3'ünde sol, 2'sinde sağ hipermetabolizma tespit etmişlerdir.² Fakat bu bulguların hipotalamus gibi daha alt merkezlerde patolojik tutulumu nasıl yaptığı veya lezyonda nöronal eksitabilite artışına nasıl neden olduğu henüz netlik kazanmamıştır. İtalya, Tayvan ve Türkiye'den bildirilen vakalarda ise kranyal MRG'lerinde parietal lobda fokal kortikal displazi, hippokampal skleroz, ve kistik lezyonlar gibi patolojiler tespit edilmiştir. Bu da en azından bazı hastalarda duyuşal korteksin sıcak su ile tetiklenebileceğini akla getirmiştir.^{4,8,11}

Bizim vakalarımızda da her iki hastada nöbetler her zaman sıcak su ile banyo sırasında ortaya çıkmaktaydı. Spontan nöbet belirtmiyorlardı. Nöbetleri de jeneralize tonik klonik tipte tarif ediyorlardı. Özgeçmişlerinde, muayene ve görüntülemelerde epilepsi etiyoşojisi olabilecek bir özellik saptanmadı ve hastalara SSE tanısı kondu. İnteriktal dönemde çekilen EEG'ler yapılan diğer çalışmaların çoğunda olduğu gibi normal bulundu. Tedavi için birinci seçenek antiepileptiklerden olan valproat ve karbamazepin başlandı, yanısıra banyo suyu sıcaklığının düşürülmesi önerildi. Olgu 1'de terapötik sınırların üst seviyelerinde, olgu 2'de ise ilk seviyelerde nöbet kontrolü sağlandı. Olgularımızda EEG'lerinin, kranyal MRG'lerinin normal olması, özgeçmiş ve soygeçmişlerinde bir özellik olmaması nedeni ile patofizyoloji açısından düşünüldüğünde taktik ve ısı uyaranlarının özellikle başa uygulanmasının farklı genetik özellikler sonucu bireysel nöronlarda daha fazla duyarlılık oluşturabileceği hipotezlerini destekler görünmektedir.

Genetik olarak yapılan incelemelerde etkilenen bir monozygot ikiz çifti ile, üç çift dizigot ikizin birer üyeleri tespit edilmiştir.²

Satishchandra ise beş ailede üyelerin üçte ikisinin yakalandığı SSE'li aileler rapor etmiştir. SSE'nin altında yatan genetik mekanizma bilinmemektedir. Bu nedenle bu beş aile otozomal resesif bir mutasyon olarak ayrı bir antite kabul edilebilir. Güney Hindistan'da SSE'nin çok sayıda görülmesi, akraba evliliklerinin bu popülasyonda sık olması ile de açıklanabilir.

Tüm bu literatür bulgularının ışığında düşünüldüğünde SSE tek bir mekanizma veya sebebe bağlamak mümkün görünmemektedir. Ama genetik ve biyomoleküler düzeyde yapılacak daha ileri çalışmalarla gelecekte açıklanması kolay olabilir.

Kaynaklar

1. Janigro D, Hallene K. Blood-brain barrier, hot water and seizures. *Neurol Sci* 2003; 24:231.
2. Satishchandra P. Geographically specific Epilepsy Syndromes in India, Hot-water epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44(Suppl1):29-32.
3. İncecik F, Hergüner M. Ö.,Elkay M, Altunbaşak Ş. Hot water Epilepsy- A case report of three cases. *Indian Pediatrics* 2004; 41:731-733.
4. Grosso S, Farnetani M. A, Francione S, Galluzzi P, Vatti G, Cordelli D.M. Hot water epilepsy and focal malformation of the parietal cortex development. *Brain Development* 2004; 26: 490-493.
5. Bhaduri A, Krishnaswamy L, Ullal G. R, Panicker M. M, Sowdhamini R. Fold prediction and comparative modeling of Bdm1: a probable alfa/beta hydrolase associated with hot water epilepsy. *J Mol Model* 2003; 9:3-8.
6. İlbay G, Şahin D, Ateş N. Changes in blood- brain barrier permeability during hot water-induced seizures in rats. *Neurol Sci* 2003; 24:232-235.
7. Keyzer K, Corthouts I, Coster R, Verhelst H. Hot-water epilepsy: a new Caucasian case. *Eur J Pediatr* 2005; 164:184-185.
8. Bebek N, Gürses C, Gökyiğit A, Özkara Ç, Dervent A. Hot water epilepsy: clinical and electrophysiologic findings based on 21 cases. *Epilepsia* 2001;42:1180-84.
9. Bebek N, Baykan B, Gürses C, Emir O, Gökyiğit A. Self induction behavior in patients with photosensitive and hot water epilepsy: a comparative study from a tertiary epilepsy center in Turkey. *Epilepsy Behav* 2006 Sep;9:317-26.
10. Yalçın A.D, Toydemir HE, Forta H. Hot water epilepsy: clinical and electroencephalographic features of 25 cases. *Epilepsy Behav* 2006;9:89-94.
11. Tezer FI, Ertas N, Yalçın D, Saygı S. Hot water epilepsy with cerebral lesion: a report of five case with cranial MRI findings. *Epilepsy Behav* 2006 May;8:672-6.
12. Erdem E, Topcu M, Renda Y, Ciger A, Varli K, Zileli T. Hot water epilepsy. *Clin. Electroencephalogr* 1992;23:152-8.