

# Zonisamid Tedavisine Yanıtlı, Self-İndüksiyonu Olan Atipik Bir Lennox-Gastaut Sendromu Olgusu

## Zonisamid Responsive Atypical Lennox-Gastaut Syndrome With Self-Induction, Case Report

Leyla BAYSAL KIRAÇ,<sup>1</sup> Bedia MARANGOZOĞLU SAMANCI,<sup>2</sup> Betül BAYKAN,<sup>1</sup>  
Candan GÜRSES,<sup>1</sup> Nerses BEBEK,<sup>1</sup> Ayşen GÖKYİĞİT<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, İstanbul;

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

### Özet

Bu çalışmada nadir görülen bir tablo olarak self-indüksiyonla tetiklenen, paterne duyarlı nöbetleri olan ve zonisamid tedavisi eklenmesinden önemli ölçüde yararlanan bir hastanın klinik ve elektrofizyolojik özelliklerinin tartışılması amaçlanmıştır. On dört yaşında erkek hasta kliniğimize 2.5 yaşından beri hemen her gün olan ani kasılma ve düşme şeklinde nöbetleri nedeniyle başvurdu. Koltuk ve perdelerdeki desenlerin, floresan ışığının ve parlak renkli etiketlerin nöbetlerini tetiklediği, nöbetlerini kendisinin başlatabildiği ve nöbetlerinden sonra rahatlama hissettiği öğrenildi. EEG'de interiktal olarak yaygın organizasyon bozukluğu, sık olarak sağ hemisfer arka yarısında belirgin olmak üzere multifokal epileptojenik odaklar ve jeneralize tipte epileptiform deşarjlar izlendi. Hastamız klinik ve EEG bulgularıyla atipik bir Lennox-Gastaut sendromu olarak değerlendirildi. Diğer antiepileptik ilaçlardan yararlanmayan hastanın tedavisine zonisamid eklenmesinden sonra nöbet sıklığı belirgin olarak azaldı ve self indüksiyon davranışı bir yıllık takibinde ortadan kalktı. Sonuç olarak zonisamid ilaca dirençli epilepsiye eşlik eden self-indüksiyon ve pattern duyarlılığı olan olgularda olumlu sonuçlar verebilir.

Anahtar sözcükler: Dirençli epilepsi; Lennox-Gastaut sendromu; patern duyarlılığı; self-indüksiyon; zonisamid.

### Summary

We aimed to discuss the clinical and electrophysiological characteristics of a patient, who had refractory, pattern sensitive seizures with self-induction as a rare clinical picture and markedly benefited from add-on zonisamide treatment. 14-year-old male who suffered from seizures since the age of 2.5 years, admitted with daily seizures that appeared suddenly and made him fall. Patterns of curtains or seats, fluorescent lights and shiny colored labels triggered his seizures. He often induced the episode himself and derived pleasure out of them. EEG showed widespread slowed and disorganized background activity, multifocal epileptogenic foci most prominent on the right posterior side of the hemispheres and generalized epileptiform discharges. He was diagnosed with an atypical Lennox –Gastaut syndrome with his clinical and EEG findings. The patient had no response to other anti-epileptic drugs but after adding zonisamide to his treatment, his seizures were significantly reduced and self-induction behavior disappeared in the follow-up of one year. In conclusion, zonisamide may show benefits in patients having a drug-resistant epilepsy with self induction and pattern sensitivity.

Key words: Refractory epilepsy; Lennox-Gastaut syndrome; pattern sensitivity; self-induction; zonisamide.

### Giriş

Self-indüksiyon oldukça nadir rastlanan ve tedaviye yanıtı iyi olmayan bir tablo olup sıklıkla fotosensitif hastalarda bildirilmiştir.<sup>(1)</sup> Bu bildiride self-indüksiyonla ortaya çıkan di-

rençli nöbetleri olan, atipik Lennox-Gastaut sendromu (LGS) tanısıyla izlenen ve zonisamid tedavisinden yarar gören bir olgunun klinik ve elektrofizyolojik özelliklerini tartışmak istiyoruz.

Geliş (Submitted): 06.05.2014

Kabul (Accepted) : 14.08.2014

İletişim (Correspondence) : Dr. Leyla Baysal KIRAÇ

e-posta (e-mail) : baysalleyla@gmail.com



## Olgu Sunumu

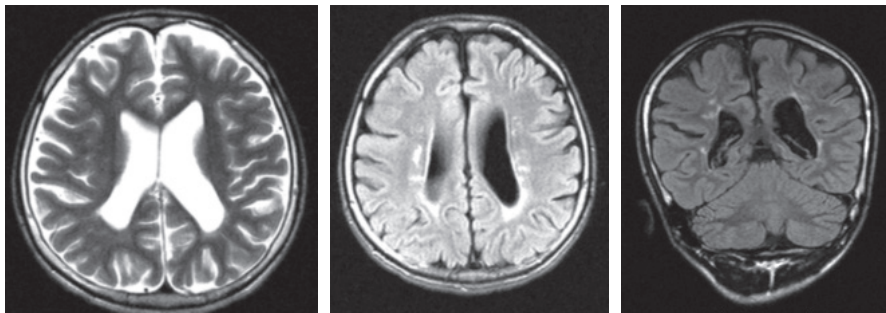
On dört yaşında erkek hasta kliniğimize 2.5 yaşından beri hemen her gün olan ani kasılma ve düşme şeklinde nöbetleri nedeniyle başvurdu. Nöbet öncesinde iç sıkıntısı hissettiği ve ardından parlak objelere yöneldiği, nöbet sırasında kısa süreli daldığı ve kollarını aniden yanlara açarak yere düştüğü belirtildi. Koltuk ve perde desenlerinin, floresan ışığının ve parlak renkte etiketlerin nöbetlerini tetiklediği, nöbet sonrası rahatlama hissettiği öğrenildi. Nöbetleri uykuda ve uyanıklıkta olmaktaydı. Spontan olarak da ortaya çıkabilmekteydi. Küçüklüğünden beri ayda bir olan jeneralize tonik klonik (JTK) nöbetleri son dört-beş yıldır izlenmiyordu. Özgeçmişinde zor doğum ve mekonyum aspirasyonu öyküsü vardı. Mental ve motor gelişimi yaştlarına göre geriydi. Soygeçmişinde özellik yoktu. Nörolojik muayenesi ılımlı ataksi ve iki taraflı Babinski pozitifliği dışında doğaldı. Orta düzeyde mental retardasyonu vardı. Beyin MRG'de bilateral serebral hemisferlerde sulkus ve fissürlerin derinlik ve genişliklerinde ılımlı artış ve hafif periventriküler lökomalazi izlendi (Şekil 1).

Başvurusunda valproik asit 1000 mg/gün, karbamazepin 600 mg/gün ve lamotrigin 100 mg/gün kullanan hastanın, daha önce levetirasetam, okskarbazepin, klobazam, ethosuksimid ve vigabatrin kullandığı ancak bu ilaçlardan yararlanmadığı öğrenildi.

Hastanın babasından imzalanmış olur alınarak yapılan video EEG monitorizasyon incelemesinde interiktal olarak genellikle 4-5 Hz teta frekansında yavaş dalgalarından oluşan bir zemin üzerinde hemisfer ön yarılarında belirgin delta dalgaları ve çok sık olarak, yüksek amplitüdlü, frekansı 2-5 Hz arasında değişken atipik jeneralize diken ve multi diken dalga deşarjları ile karşılaşıldı. Zaman zaman jeneralize gö-

rünümlü deşarjları bir saniye kadar süren kısa supresyon dönemleri izlemekteydi. Uykuda jeneralize görünümlü diken dalgalar artmaktaydı. Ayrıca sıklıkla sağ hemisfer arka yarılarında olmak üzere multifokal epileptojenik odaklar dikkati çekti. Fotik stimulasyon (FS) ile 20-30 Hz uyarılardan itibaren jeneralize deşarjlarda düzensiz artış ortaya çıktı (Şekil 2a, b). Çekim süresince bir gün içerisinde altı kez atipik görünümlü jeneralize başlangıçlı tonik nöbet kaydedildi (Şekil 3a, b). Nöbetler sırasında hastanın her iki kolunu havaya kaldırdığı ve ardından başının öne doğru düştüğü izlendi. Bu nöbetlerin biri sırasında hastanın göz kürelerinin yukarı doğru devrildiği olduğu ardından her zamanki nöbetini geçirdiği, bir diğerinde ise etrafa ilgisi dağılıp lambaya odaklandığı ve daldığı ve bu sırada EEG'de artefaktlar ve hafif bir amplitüd supresyonu olduğu dikkati çekti. Bu iki nöbeti self-indüksiyon davranışı açısından şüpheli bulundu. Paternle uyarılan nöbetler kaydedilmedi. Ayrıca çekim boyunca atipik absans nöbetleri olduğu düşünülen dönemler izlendi. Bu sonuçlarla epilepsi cerrahisi için uygun olmadığı görüşüne varıldı.

Hastanın bulguları atipik olmakla beraber LGS gibi bir epileptik ensefalopatiji düşündürdü. Nöbetlerinin antiepileptik tedaviye dirençli olması nedeniyle vagal sinir stimülasyonu uygulanması planlandı. İzlemi sırasında karbamazepin tedavisi kesilen hastaya zonisamid 200 mg/gün başlandı. Zonisamid tedavisi sonrasında hastanın hemen her gün olan nöbetlerinin belirgin şekilde azalarak ayda iki-üç kez olmaya başladığı ve self indüksiyon davranışının ortadan kalktığı öğrenildi. Tedavi başlangıcından yaklaşık bir yıl sonra yeniden değerlendirilen hastada ilacın etkisi aynı şekilde devam etmekteydi. Hastanın tedavi sonrasında günlük yaşantısında belirgin düzelme olduğu ve okula yeniden başladığı öğrenildi.



**Şekil 1.** Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme iki taraflı serebral hemisferlerde sulkus ve fissürlerin derinlik ve genişliklerinde artış, hafif periventriküler lökomalazi dikkati çekmiştir.

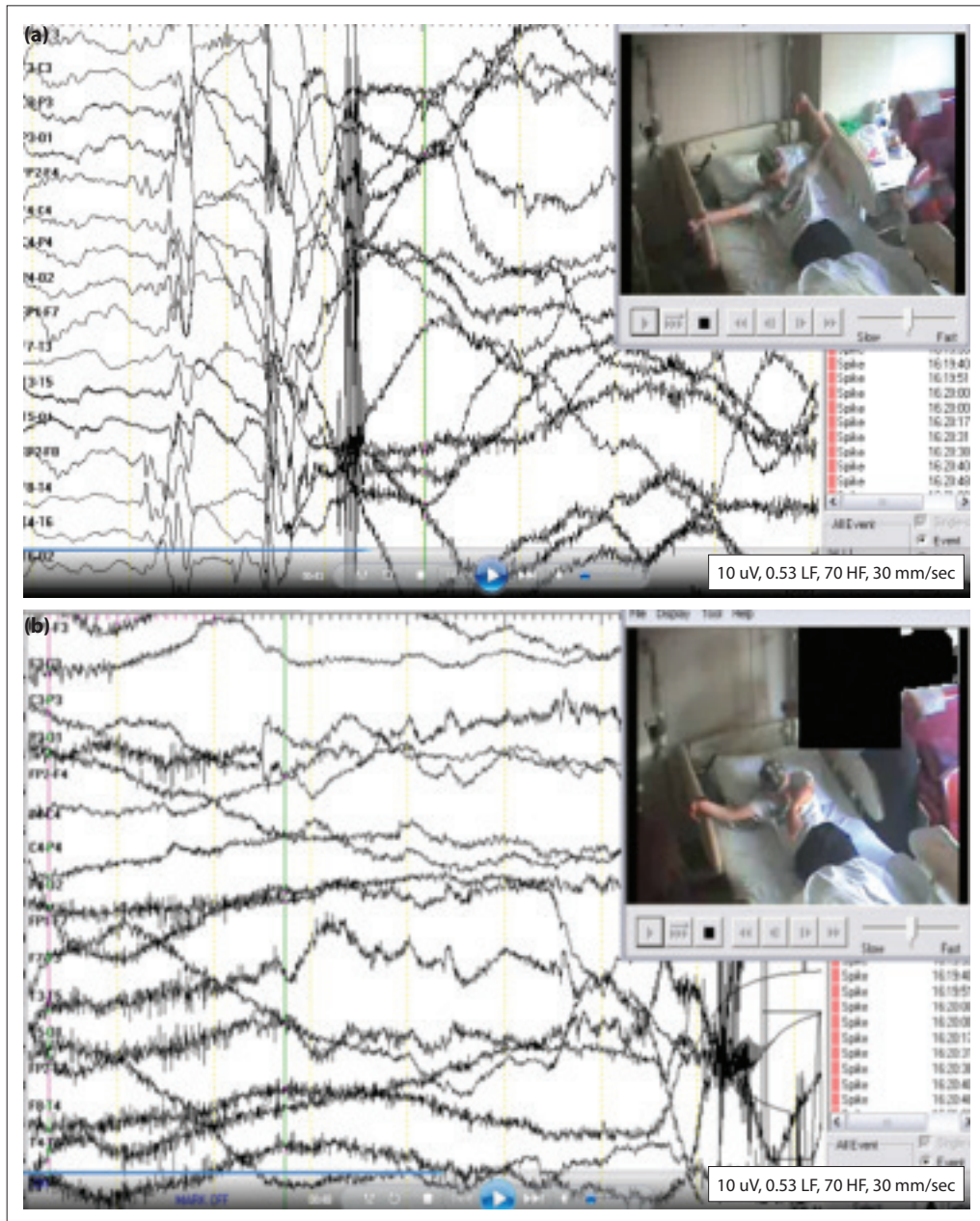
## Tartışma

Olgumuzun dikkat çekici özellikleri ışık ve patern duyarlı self-indüksiyon davranışı olması, atipik LGS tanısı düşündür-en klinik ve EEG bulguları ve zonisamid tedavisinden yarar

görmesidir. Self-indüksiyon davranışı nadir bir durum olup genellikle fotosensitif ve çoğunlukla mental retarde hasta-larda bildirilmiştir.<sup>[1,2]</sup> Olguların çoğu parlak ışık karşısında göz kırparak ya da ellerini sallayarak nöbetlerini uyarmak-tadır. Bir bölümünün ise göz kürelerini yukarıya kaydırıp,



**Şekil 2.** (a, b) İnteriktal olarak çok sık yüksek amplitüdü, 2-3 Hz jeneralize diken, multi-diken ve yavaş dalga aktivitesi, deşarjların ardından kısa süreli supresyon dönemleri ve multifokal epileptiform deşarjlar izlendi. Temel aktivite yetersizdi.



**Şekil 3.** (a, b) Nöbet sırasında jeneralize multi-diken aktivitesini izleyerek tüm elektrodalarda yüzeyel bir supresyon ve üzerine eklenen hızlı ritmik aktivite ve kas artefaktları dikkati çekti. Bu sırada hastanın aniden sağ kolu ekstansiyonda, sol kolu fleksiyonda olacak şekilde, baş ve kollarını havaya kaldırdığı ve ardından başının öne doğru düştüğü görüldü.

göz kapaklarını yavaşça kapatarak nöbet oluşturdıkları belirtilmiştir.<sup>[3]</sup> Self-indüksiyonla en sık absans nöbetler ve miyoklonik sızramalar ortaya çıkmaktadır.<sup>[4]</sup> Patern duyarlı self-indüksiyon davranışı literatürde birkaç olguda bildirilmiştir.<sup>[5-8]</sup> Patofizyolojik olarak görme alanında seçilen bir objeye, desene ya da çizgilere odaklanılmasının paternle ilişkili nö-

ronların tekrarlayıcı olarak uyarılmasına neden olduğu, bunun sonucunda nöronal senkronizasyon ve nöbetin ortaya çıktığı öne sürülmüştür.<sup>[9]</sup> Self-indüksiyonla ortaya çıkan nöbetlerin hastalarda hoş bir rahatlama duygusuna yol açtığı, dikkat çekmelerini sağladığı ya da hastaların istemeseler de nöbetlerini oluşturmaktan kendilerini alıkoyamadıkları be-

lirtilmiştir.<sup>[3]</sup> Hastaların çoğu özellikle göz kapama sırasında yapılan FS'ye duyarlıdır. Bizim olgumuzda FS sırasında jeneralize deşarjlarda düzensiz bir artış ortaya çıkmıştır.

Lennox-Gastaut sendromu bir çocukluk çağı epileptik ensefalopatisi olup tanı için hastalarda tonik, atonik ve atipik absans nöbet tiplerinden en az ikisinin olması, kognitif ve davranışsal anormallikler ile EEG'de jeneralize yavaş diken dalgaların varlığı gerekmektedir. Bazı yazarlar tanı için atipik absans nöbetlerin bazıları ise tonik nöbetlerin şart olduğunu öne sürerler. Episodik hızlı aktivite EEG'de sıklıkla görülen ek bir bulgudur.<sup>[10]</sup> Olgumuzda mental retardasyon olması, tedaviye dirençli tonik nöbetlerin ve kuşku atipik absans nöbetlerin varlığı, EEG'de zemin ritmi bozukluğu yanısıra jeneralize tipte yavaş diken dalgaların ve multipl epileptojenik odakların görülmesi nedeniyle atipik LGS tanısı düşünülmüştür. Olgumuz sekiz ayrı antiepileptik ilacı etkili dozlarda kullanmasına rağmen nöbetleri aynı şiddet ve sıklıkta devam etmiştir. Tedavisine zonisamid eklenmesinden belirgin yarar görmüş ve bu yarar son bir yıl boyunca da devam etmiştir.

Zonisamid geniş spektrumlu bir antiepileptiktir. Voltaj kapılı sodyum ve T tipi kalsiyum kanallarının blokajı yoluyla etkisini göstererek dopaminerjik ve serotoninerjik nörotransmisyonu artırmaktadır. Ayrıca hipokampusten GABA salınımını artırmakta ve karbonik anhidrazı inhibe etmektedir.<sup>[11,12]</sup> En sık bildirilen yan etkileri sersemlik, renal taş, terleme azlığı ve gastrointestinal yakınmalar olup hastamızda 200 mg/gün dozunda bu yan etkiler ortaya çıkmamıştır. You ve ark. LGS tanılı 62 çocuğun tedavisine zonisamid eklendikten sonraki en az bir yıllık izlemlerinde olguların %51.6'sında nöbet sıklığında %50'den fazla azalma olduğunu bildirmişlerdir.<sup>[12]</sup> Kluger ve ark. ise dirençli çocukluk çağı epilepsisi ve mental retardasyonu olan 24 olgunun zonisamid tedavisi başladıktan sonraki izleminde olguların büyük çoğunluğunun zonisamidi iyi bir şekilde tolere ettiği, %41.7'sinde zonisamiden yararlanmanın tedavi başlangıcından en az 18 ay sonra da devam ettiğini belirtmişlerdir.<sup>[13]</sup> Bizim olgumuzda da zonisamid tedavisi iyi tolere edilmiş ve bir yıllık takibi boyunca yaşam kalitesine olumlu katkısı olmuştur.

Sonuç olarak olgumuzda tedaviye dirençli ve patern sensivite özelliği de olan nöbetlerin belirgin şekilde azalması ve

self-indüksiyon davranışının zonisamid tedavisi ile ortadan kalkması dikkat çekici bulunmuştur. Benzer olgularda bu seçeneğin denenmesi düşünülmelidir.

## Kaynaklar

1. Tassinari CA, Rubboli G, Rizzi R, Gardella E, Michelucci R. Self-induction of visually-induced seizures. *Adv Neurol* 1998;75:179-92.
2. Kasteleijn-Nolst Trenité DG. Photosensitivity in epilepsy. Electrophysiological and clinical correlates. *Acta Neurol Scand Suppl* 1989;125:3-149.
3. Tassinari CA, Rubboli G, Rizzi R, Gardella E, et al. Self-induction of visually-induced seizures. *Adv Neurol* 1998;75:179-92.
4. Panayiotopoulos CP. The Epilepsies. Seizures, syndromes and management. Reflex seizures and reflex epilepsies. 1st ed. Oxfordshire: Bladon Medical Publishing; 2005. p. 449-96.
5. Brockmann K, Huppke P, Karenfort M, Gärtner J, et al. Visually self-induced seizures sensitive to round objects. *Epilepsia* 2005;46:786-9.
6. Matricardi M, Brinciotti M, Trasatti G, Porro G. Self-induced pattern-sensitive epilepsy in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:237-40.
7. Binnie CD, Findlay J, Wilkins AJ. Mechanisms of epileptogenesis in photosensitive epilepsy implied by the effects of moving patterns. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;61:1-6.
8. Bebek N, Baykan B, Gürses C, Emir O, et al. Self-induction behavior in patients with photosensitive and hot water epilepsy: a comparative study from a tertiary epilepsy center in Turkey. *Epilepsy Behav* 2006;9:317-26.
9. Ng BY. Psychiatric aspects of self-induced epileptic seizures. *Aust N Z J Psychiatry* 2002;36:534-43.
10. Panayiotopoulos CP. The epilepsies: Seizures, syndromes and management. *Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood*. 1st ed. Oxfordshire: Bladon Medical Publishing; 2005. p. 223-71.
11. Baulac M. Introduction to zonisamide. *Epilepsy Res* 2006;68 Suppl 2:3-9.
12. You SJ, Kang HC, Kim HD, Lee HS, et al. Clinical efficacy of zonisamide in Lennox-Gastaut syndrome: Korean multicentric experience. *Brain Dev* 2008;30:287-90.
13. Kluger G, Zsoter A, Holthausen H. Long-term use of zonisamide in refractory childhood-onset epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:19-23.