

تم استلامه في: 23 أبريل 2021

تمت مراجعته في: 20 مارس 2022

تم قبوله في: 21 مارس 2022

DOI: 10.1111/epi.17239

Epilepsia[®]

تقرير خاص

**تصنيف وتعريف الرابطة الدولية لمكافحة الصرع لمتلازمات الصرع لدى حديثي الولادة
والرضع: البيان الصادر من فرقة العمل المعنية بعلم الأمراض والتعاريف التابعة للرابطة**

سمير محمد الزبيري 1 | إيلين ويريل 2 | اليسا يوزويتز 3 | جو إم ويلمشورست 4 | نيكولا سبيكيو 5 | كيت
ريني 6،7 | رونيت بريسلر 8،9 | ستيفان أوفين 10 | بولين سامية 11 | إدوارد هيرش 12 | سانتياغو
جاليكو 13 | شاهينز التريكي 14 |
أو.كارتر سنيد 15 | صموئيل ويب 16 | جي هيلين كروس 17 ، 18 | باولو تينوبر 19،20 |
إنجريد إي شيفر 21 | إميليو بيروكا ، 22،23 | سليمان إل موشي 24،25،26 |
ريما نبوط 27

1مجموعة أبحاث علوم الأعصاب للأطفال، المستشفى الملكي للأطفال، معهد الصحة والرفاهية ، المركز
المتعاون للشبكة المرجعية الأوروبية EpiCARE ، جامعة جلاسكو ، جلاسكو ، المملكة المتحدة

2 أقسام طب الأعصاب والصرع للأطفال والمراهقين، قسم طب الأعصاب، مايو كلينك، روتشستر، مينيسوتا،
الولايات المتحدة الأمريكية

- 3 إيزابيل رابين قسم طب الأعصاب للأطفال، ساول آر كوري، قسم طب الأعصاب، مركز مونتيبيور الطبي، برونكس، نيويورك، الولايات المتحدة الأمريكية 4 قسم طب أعصاب الأطفال، مستشفى الصليب الأحمر التذكاري للأطفال، معهد العلوم العصبية، جامعة كيب تاون، كيب تاون، جنوب إفريقيا
- 5 وحدة الصرع النادرة والمعقدة، قسم علم الأعصاب، مستشفى بامبينو جيسو للأطفال، IRCCS، عضو الشبكة المرجعية الأوروبية EpiCARE، روما، إيطاليا
- 6 وحدة علوم الأعصاب، مستشفى كوينزلاند للأطفال، جنوب بريزبن، كوينزلاند، أستراليا
- 7 كلية الطب، جامعة كوينزلاند، سانت لوسيا، كوينزلاند، أستراليا
- 8 UCL، C Clinical Neuroscience - معهد جريت أورموند ستريت لصحة الطفل، لندن، المملكة المتحدة
- 9 قسم الفسيولوجيا العصبية السريرية، مستشفى جريت أورموند ستريت للأطفال، صندوق مؤسسة NHS، عضو في الشبكة المرجعية الأوروبية EpiCARE، لندن، المملكة المتحدة
- 10 AP-HP، Hôpital Robert-Debré، INSERM NeuroDiderot، DMU Innov-RDB، Neurologie Pédiatrique، عضو الشبكة المرجعية الأوروبية EpiCARE، جامعة باريس، باريس، فرنسا
- 11 قسم طب الأطفال وصحة الطفل، جامعة الأغا خان، نيروبي، كينيا
- 12 وحدة الصرع العصبية "فرانسييس رومر"، INSERM 1258، FMTS، جامعة ستراسبورغ، ستراسبورغ، فرنسا
- 13 قسم طب الأعصاب للأطفال، مستشفى فيكتور جي فيليلا للأطفال في روزاريو، سانتا في، الأرجنتين
- 14 قسم طب الأعصاب للأطفال، LR19ES15 طب الأعصاب، كلية الطب بصفاقس، جامعة صفاقس، صفاقس، تونس
- 15 طب أعصاب الأطفال، مستشفى الأطفال المرضى، كلية الطب، جامعة تورنتو، تورنتو، أونتاريو، كندا
- 16 قسم علم الأعصاب السريري، جامعة كالجاري، كالجاري، ألبرتا، كندا
- 17 برنامج علوم الأعصاب التنموية، UCL NIHR BRC معهد جريت أورموند ستريت لصحة الطفل، مستشفى جريت أورموند ستريت للأطفال، عضو في الشبكة المرجعية الأوروبية EpiCARE، لندن، المملكة المتحدة
- 18 صرع الشباب، لينجفيلد، المملكة المتحدة
- 19 قسم العلوم الطبية الحيوية والعصبية، جامعة بولونيا، بولونيا، إيطاليا
- 20 IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche، بولونيا، إيطاليا

21 مستشفى أوستن هيلث والمستشفى الملكي للأطفال، معهد فلوري، معهد مردوخ لأبحاث الأطفال، جامعة
ملبورن ، ملبورن ، فيكتوريا ، أستراليا

22 قسم علم الأعصاب، جامعة موناث، ملبورن، فيكتوريا، أستراليا

هذا مقال مفتوح الوصول بموجب شروط رخصة النشر الإبداعي، والتي تسمح بالاستخدام والتوزيع والاستنساخ
في أي وسيلة، بشرط الاستشهاد بالعمل الأصلي بشكل صحيح.

© 2022 المؤلفون. المجلة نشرته Wiley Periodicals LLC نيابة عن International League
Against Epilepsy

23 قسم الطب ، أوستن هيلث ، جامعة ملبورن ، هايدلبرغ ، فيكتوريا ، أستراليا

24 إيزابيل رابين قسم طب أعصاب الأطفال، ساول آر كوري قسم طب الأعصاب ، برونكس ، نيويورك ،
الولايات المتحدة الأمريكية 25 أقسام علم الأعصاب وطب الأطفال ، كلية ألبرت أينشتاين للطب ، برونكس ،
نيويورك ، الولايات المتحدة الأمريكية 26 مركز مونتيفيور الطبي ، برونكس ، نيويورك ، الولايات المتحدة
الأمريكية

27 المركز المرجعي للصرع النادر، قسم طب الأعصاب لدى الأطفال ، مستشفى نيكر-إنفانتس مالادس
الجامعي ، APHP ، عضو في الشبكة المرجعية الأوروبية EpiCARE ، Institut Imagine ،
INSERM ، UMR 1163 ، جامعة باريس سيتي ، باريس ، فرنسا

للمراسلة:

ريما نبوط، مركز الصرع المرجعي النادر ، طب أعصاب الأطفال ، مستشفى نيكر-إنفانتس مالادس، 149
شارع سيفر، 75015 باريس ، فرنسا.

البريد الإلكتروني: Rima.nabbout@aphp.fr

الملخص:

تقترح فرقة العمل التابعة للرابطة الدولية لمكافحة الصرع (ILAE) والمعنية بعلم الأمراض والتعريف تصنيفًا وتعريفًا لمتلازمات الصرع عند حديثي الولادة والرضع الذين يعانون من نوبة تصل إلى سنتين من العمر. إن معدل حدوث الصرع مرتفع في هذه الفئة العمرية، وكثيرًا ما يرتبط الصرع بأمراض مصاحبة ووفيات كبيرة. يعد ترخيص الأدوية المضادة للصرع الخاصة بالمتلازمة بعد التجارب ذات الشواهد وتطوير علاجات دقيقة مرتبطة بالجينات من العوامل الدافعة التي تحدد الأنواع الظاهرية الإكلينيكية من المتلازمات التي تبدأ في الطفولة. الهدف الرئيسي من هذا الاقتراح، المتوافق مع تصنيف ILAE لعام 2017 للصرع، هو دعم تشخيص الصرع والتأكيد على أهمية تصنيف الصرع لدى الفرد حسب المتلازمة والمسببات. لكل متلازمة، نقوم بالإبلاغ عن الوبائيات، والدورة السريرية، وأنواع النوبات، وتخطيط كهربية الدماغ (EEG)، والتصوير العصبي، وعلم الوراثة، والتشخيص التفريقي. يتم فصل المتلازمات إلى متلازمات محدودة ذاتيًا، حيث من المحتمل أن يكون هناك شفاء تلقائي واعتلال دماغي نمائي وصرع، وهي أمراض يكون فيها ضعف النمو مرتبط بكل من المسببات الأساسية المستقلة عن النشاط الصرعي والاعتلال الدماغي الصرعي. الفئة الناشئة من متلازمات الصرع الخاصة بالمسببات، حيث يوجد مسببات محددة للصرع مرتبطة بنمط ظاهري سريري محدد بوضوح وموحد نسبيًا وتميز في الأفراد الأكثر تضررًا وكذلك مخطط كهربية الدماغ المتسق والتصوير العصبي و / أو الارتباطات الجينية.

سيستمر عدد المتلازمات المحددة المسببات في الزيادة، وسيتم دمج هذه المتلازمات الموصوفة حديثًا في الوقت المناسب في هذا التصنيف. تلخص الجداول السمات الإلزامية، والتنبيهات التحذيرية، والمعايير الاستيعادية للمتلازمات الشائعة.

يتم تقديم التوجيه بشأن معايير تشخيص المتلازمة في المناطق محدودة الموارد حيث قد لا يتوفر التأكيد المختبري، بما في ذلك تخطيط كهربية الدماغ والتصوير بالرنين المغناطيسي والاختبار الجيني.

الكلمات المفتاحية:

اعتلال الدماغ النمائي والصرع، متلازمة دريفت، صرع الأطفال مع نوبات بؤرية مهاجرة، تشنجات طفولية، صرع محدود ذاتيًا

تقترح فرقة العمل التابعة للرابطة الدولية لمكافحة الصرع (ILAE) والمعنية بعلم الأمراض والتعريفات إطاراً لتصنيف وتعريفات متلازمات الصرع التي تبدأ في فترة حديثي الولادة والرضاعة. تشمل هذه المجموعة الأطفال منذ الولادة، سواء الخدج أو مكتملي أشهر الحمل، وحتى عمر سنتين. فريق العمل يقترح التعاريف لمزانات الصرع الراسخة المعرفة إلكترونياً وكلينيكياً. علاوة على ذلك، نقدم مفهوم متلازمات الصرع التي تحددها المسببات في المقام الأول. تتضمن هذه المجموعة المتلازمات التي يوجد لها مسببات محددة للصرع والتي ترتبط بنوع ظاهري سريري محدد بوضوح وموحد نسبياً وتميز في الأفراد الأكثر تضرراً بالإضافة إلى تخطيط كهربية الدماغ (EEG) والتصوير العصبي و / أو الارتباطات الجينية. مع كل الارتباطات الجديدة، سيصبح الطيف النمطي تعريفاً أفضل بمرور الوقت. على غرار جميع تصنيفات ILAE، كان تركيز فريق العمل لدينا هو تطوير وثيقة تعكس أحدث المعارف العلمية التي تعد مجتمع الصرع للتطورات الناشئة في تشخيص وإدارة الصرع.

لا يمكن إجراء تصنيف بيولوجي خالص لمرض الصرع في ظل المستويات الحالية للمعرفة العلمية؛ ومع ذلك، فإن توسيع تعريف متلازمات الصرع ليشمل المسببات يعكس الواقع الحالي لتشخيص وإدارة الصرع السريري. العلاجات الدقيقة للصرع المحدد وراثياً، والتي قد لا تخفف أو توقف النوبات فحسب، بل تعالج أيضاً العديد من الأمراض المصاحبة، قيد التطوير.

تعتمد المفاهيم المقدمة في هذا الاقتراح على عمل العديد من لجان وفرق العمل التابعة لـ ILAE على مدى عدة عقود وتزيد من تطوير إطار عمل ILAE لعام 2017 لتصنيف الصرع وتعديل عام 2021 للنوبات عند المواليد، حيث يتم النظر في المسببات على جميع مستويات التصنيف من نوع النوبة، إلى نوع الصرع، ومتلازمة الصرع.

هناك علاقة معقدة بين المسببات والمظاهر السريرية لدى الأفراد المصابين بالصرع، حيث قد يرتبط أحد المسببات بعدة متلازمات صرع مختلفة وحيث قد ترتبط متلازمة واحدة بمسببات مختلفة. في حالات نادرة، ترتبط المسببات المحددة بمتلازمة كهروكينيكية فريدة لدى معظم الأفراد المصابين. وهذا يتطلب، في أي فرد مصاب بالصرع، أن يتم النظر في كل من المتلازمة الكهربية الإكلينيكية والمسببات معاً عند وضع خطة إدارة المرض. في المناطق محدودة الموارد حيث يمثل هذا النهج تحدياً بسبب محدودية الوصول إلى الاختبارات المتخصصة.

إن تحديد متلازمة الصرع بدقة يمكن أن تشير في كثير من الأحيان إلى المسببات وتوجيه العلاج الأمثل. لذا قد يؤدي التعاون الدولي من خلال الشبكات العالمية و ILAE إلى تعزيز المساواة في الرعاية.

النقاط الرئيسية:

- تعرض هذه الورقة تعريفات الرابطة الدولية لمكافحة الصرع (ILAE) لمتلازمات الصرع المحددة إكلينيكيًا والتي تبدأ عند حديثي الولادة والرضع.
- قمنا بتقسيم المتلازمات إلى مجموعتين: متلازمات الصرع محدودة الذات واعتلال الدماغ النمائي والصرع.
- نقدم مفهوم متزامن الصرع الذي تحدده المسببات في المقام الأول.
- نلخص لكل متلازمة معايير إلزامية، التنبيهات ومعايير استبعادية لدعم الاستخدام الأسهل للأطباء.

1.1 | تعريف متلازمة الصرع

يُعرّف اقتراح تصنيف الصرع ومتلازمات الصرع، الذي نشرته ILAE في عام 1985، متلازمة الصرع على أنها "اضطراب صرع يتميز بمجموعة من العلامات والأعراض، تحدث عادةً معًا". احتفظ الصرع بهذا التعريف، واصفًا متلازمة الصرع على أنها مجموعة من الميزات التي تتضمن أنواعًا نموذجية من النوبات، ومخطط كهربية الدماغ، وميزات التصوير التي تميل إلى الحدوث معًا، غالبًا مع ميزات مرتبطة بالعمر مثل العمر في البداية وفترات الهدوء (عندما ينطبق ذلك)، ومحفزات النوبات، والتباين النهاري، والتشخيص في بعض الأحيان، والأمراض المصاحبة المميزة مثل الاختلال الوظيفي العقلي والنفسي. 2 وقد لوحظ أن المتلازمات قد يكون لها آثار مسببة، وإنذارية، وعلاجية.

يقترح فريق العمل لدينا التعريف التالي لمتلازمة الصرع 1:

"مجموعة مميزة من السمات التي تكشف سريريًا وبخطيط كهربية الدماغ، غالبًا ما تدعمها نتائج مسببات محددة (هيكلية، وراثية، استقلابية، مناعية، ومعديّة)". غالبًا ما يحمل تشخيص المتلازمة لدى الفرد المصاب بالصرع آثارًا تنبؤية وعلاجية. غالبًا ما تحتوي المتلازمات على عوارض تعتمد على العمر ومجموعة محددة من الأمراض المصاحبة.

1.2 | الصرع الذي يبدأ لدى حديثي الولادة والرضع

يعتمد معدل حدوث الصرع على العمر، حيث تشير أعلى المؤشرات (< 60 لكل 100000) في الأفراد الذين تقل أعمارهم عن 5 سنوات والأفراد الذين يبلغون 65 عامًا أو أكثر. انتشار الصرع في السنة الأولى من

العمر أكثر من الأطفال الأكبر سنًا (82.1-118 مقابل 46 لكل 100000 شخص - سنة). 6-8 أظهرت دراسة سكانية محتملة حديثة حدوث 75 لكل 100000 ولادة لطفل حي قبل 6 أشهر و 62 لكل 100000 للمواليد بين عمر 6 و 12 شهرًا، وهي نسبة أعلى بكثير من التقديرات السابقة من الدراسات بأثر رجعي. 12

يعاني الأطفال المصابون بالصرع في وقت مبكر جدًا من الحياة من عبء ثقيل من الاعتلال المعرفي والسلوكي، 13 ومعدلات أعلى من مقاومة الأدوية والوفيات، 15 مع ظهور ما يصل إلى 50٪ من تأخر النمو العالمي بعد عامين من ظهور المرض.

9 الأمراض المصاحبة أكثر شيوعًا بين الأطفال الذين يصابون بنوبات مقاومة للأدوية 14 وأولئك الذين يعانون من نوبات شديدة.

تقليديًا، تم تعريف المتلازمات الأولية من خلال السمات الكهرو سريرية ؛ ومع ذلك، في العقدين الماضيين، سمح اكتشاف الجينات في الصرع بدراسة قرون مشتركة من الحالات ذات المسببات الجينية المشتركة.

ظهرت أنماط ظاهرية كهروسريرية متسقة، مع أمثلة بما في ذلك CDKL5,18 MeCP2,19,20 STXPB1,24 PCDH19,21-23 و dup 15,25 وللمسببات الأيضية والمناعية والمعدية أيضا أنماط ظاهرية كهروسريرية مميزة (1). الصرع بسبب أسباب وراثية، أو هيكلية أو استقلابية أو مناعية أو معدية معينة قد تفي أيضًا بمعايير المتلازمة، عندما ترتبط بخصائص إلكترونيكية متسقة ولها آثار إدارية وآثار تنبؤية. يمكن تصنيف الصرع عند الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 3 سنوات حسب المتلازمة في 54% وبحسب المسببات في 54%، عندما يتم استخدام أحدث تقنيات اختبار الشخوخة العصبية والأبيض والجينات. 7، 9 في المجموعة التي تقل أعمارها عن 12 أشهر، يمكن تحديد المسببات في 64% منهم. وبالمقارنة، يمكن تصنيف الرضع المصابين بالصرع الحاد قبل 18 أشهر بمتلازمة الصرع عند ظهوره في 64%، مع تحديد المسببات في 67%.²⁶⁹

تقتصر متلازمات الصرع المحددة في علم المسببات في هذه الورقة على أولئك الذين لديهم سمات كهربائية متجانسة والتي، على الرغم من أنها أمراض نادرة بشكل فردي، إلا أنها شائعة بما يكفي ليتم رؤيتها في ممارسة أخصائيي صرع الأطفال. سيزداد عدد المتلازمات المحددة مسببًا التي يمكن التعرف عليها، ومن المتوقع إجراء مزيد من التخلص من العلاجات الدقيقة المرتبطة بها. لم ندرج الاستجابة للعلاج كجزء من تعريف متلازمة الصرع، على الرغم من أنه عندما يكون هناك دليل على خصوصية الاستجابة للأدوية، إما تقليل أو تفاقم تكرار النوبات، وقد ناقشنا هذا في النص.

3- الأساليب

ترد منهجية تصنيف المتلازمة وتعريفها التي وضعتها فرقة العمل التابعة لنا في ورقة منفصلة بعنوان «منهجية تصنيف وتعريف متلازمات الصرع مع قائمة بالمتلازمات: تقرير فرقة العمل التابعة للرابطة والمعنية بعلم التصنيف والتعاريف» (1). وعُقد اجتماع لفريق عامل يضم أعضاء فرقة العمل من ذوي الخبرة في مجال طب الأطفال. تم تعيين أحد أعضاء المجموعة لصياغة نموذج لكل متلازمة مقترحة باستخدام البيانات.

من المراجعة الأدبية لما نُشر حتى يوليو 2019، مع أحدث إصدار من «متلازمات الصرع للرضاعة والطفولة والمراهقة» 27 والمعايير الحالية المدرجة في www.epilepsydiagnosis.org. استندت التعاريف المعروضة هنا إلى عملية تكرارية داخل فرقة العمل تستند إلى مزيد من المدخلات والخبرة السريرية لأعضاء فرقة العمل، جنبًا إلى جنب مع بحوث الأدبيات الإضافية. ساعدت عملية دلفي التي تضمنت جولتين من التعليقات وإشراك أطباء خبراء إضافيين خارج الجانب مجموعة التأليف في بناء توافق في الآراء لأي مجالات خلاف. تتناول هذه النسخة المنقحة تعليقات المستعرضين والتعليقات المنشورة على موقع ILAE في التقديم الأول، وعند الحاجة، استندت إلى جولة دلفي الثالثة.

2.1 إطار التصنيف:

الهدف من هذه الورقة هو معالجة السمات السريرية والمختبرية المحددة لمتلازمات الصرع مع بداية فترة حديثي الولادة والطفولة (حتى سن 2 سنوات) وتقديم الأساس المنطقي لأي تغييرات مهمة في التسميات أو التعريف. لكل متلازمة، وضعنا ثلاث مجموعات من المعيار 1:

- إلزامي: المعايير التي يجب أن تكون موجودة من أجل تشخيص المتلازمة. في حالة عدم وجود معيار إلزامي، لا يمكن تشخيص المتلازمة.
- التنبيهات: معايير غائبة في الغالبية العظمى من الحالات داخل المتلازمة، ولكن نادرًا ما يمكن رؤيتها. التنبيهات وحدها لن تستبعد المتلازمة، ولكن يجب أن تدفع الطبيب إلى إعادة التفكير في التشخيص وإجراء مزيد من التحقيقات لاستبعاد الحالات الأخرى. كلما زادت التنبيهات الموجودة، قل ثقة المرء في تشخيص متلازمة معينة.
- الاستبعاد: المعايير التي يجب أن تكون غائبة من أجل تشخيص المتلازمة. في حالة وجود معيار استبعادي، لا يمكن تشخيص المتلازمة.

2.2 | المتلازمات

لقد قسمنا متلازمات الصرع مع بداية في المواليد الجديدة والرضع إلى مجموعتين رئيسيتين: متلازمات الصرع المحدودة ذاتيًا، حيث من المحتمل أن يكون هناك فترات هدوء تلقائية، والاعتلال الدماغي النموي والصرعي، وهي أمراض يوجد فيها ضعف في النمو يتصل بكل من المسببات الكامنة وراء نشاط الصرع واعتلال الدماغ الصرعي (الشكل 1). معظم المتلازمات الخاصة بالمسببات التي تبدأ في فترة حديثي الولادة أو الطفولة هي متلازمات اعتلال الدماغ النمائي DEE. ضمن مجموعة الصرع المحدود ذاتيًا، هناك متلازمات جينية ووراثية على حد سواء.

اعتلال الدماغ النمائي الصرعي	الصرع الذاتي
الاعتلال الدماغي الصرعي في مرحلة مبكرة (EIDEE) من نمو الأطفال	صرع المواليد الذاتي (SeLNE)
صرع الطفولة المصحوبة بنوبات بؤرية مهاجرة (EIMIFS)	الصرع الذاتي (العائلي) عند حديثي الولادة (SeLFNIE)
متلازمة تشنجات صرع الطفولة (IESS)	الصرع الذاتي عند الأطفال (SeLIE)
متلازمة أورافيت (DS)	الصرع العام مع نوبات صرع الحمية الزائدة (GEFS+)
	الصرع العضلي في الطفولة (MEI)

الاعتلالات الدماغية النمائية
الصرعية المسببة بالاسباب التالية
· KCNQ2-DEE
· Pyridoxine-dependent and Pyridox(am)ine 5' phosphate deficiency DEE
المعتمد على البيرودوكسن Pyridox (am) ine 5'
عوز الفوسفات
· CDKL5-DEE
· PCDH19 الصرع
· GLUT1DS-DEE
· متلازمة ستورج ويبر
نوبات ضحكية مع ورم المهاد

الشكل 1 تنظيم متلازمات الصرع التي تبدأ عند حديثي الولادة والرضع. تنقسم المتلازمات على نطاق واسع إلى الصرع المحدود ذاتيًا (حيث من المحتمل أن يكون هناك فترة هدوء عفوية) واعتلالات الدماغ التنموية والصرعية (الاضطرابات التي يكون فيها ضعف النمو مرتبطًا بكل من المسبب الأساسي المستقل عن نشاط الصرع واعتلال الدماغ الصرعي). ترجع متلازمات الصرع الخاصة بعلم المسببات إلى مسببات وراثية، أو هيكلية أو استقلابية أو مناعية أو معدية محددة، ولها سمات كهروسريرية متنسقة وإدارتها وآثارها التنبؤية. معظم المتلازمات الخاصة بالمسببات التي تبدأ في فترة حديثي الولادة أو الطفولة هي متلازمات اعتلال

الدماغ النمائي DEE

ومتلازمات بسبب

ALDH7A1 ، نازعة هيدروجيناز الألدهيد 7 عضو في العائلة A1 ؛ CDKL5 ، كيناز السيكلين 5

؛ KCNQ2 ، قناة البوتاسيوم ذات بوابات الجهد الفرعي Q عضو 2 ؛

PCDH19 بروتوكادين 19؛

PNPO، بيريدوكسامين 5-فوسفات أو أكسيديز

المتغيرات المسببة للأمراض تنتج سمات كهربائية سريرية متشابهة إلى حد كبير في الحالات الوراثية وغير الوراثية. لذلك ، قمنا بتعيين اسم للمتلازمة والوراثة كواصف ثانوي. تم وصف أسباب إعادة وضع مصطلح "حميدة" في قاموس الصرع مع "محدود ذاتيًا" سابقًا. المتلازمات مرتبطة بالإدراك الطبيعي أو ضعفاً إدراكي (اعتلال الدماغ النمائي DEE) "أول اعتلال إدراكي طفيف. يدرك مفهوم "اعتلال الرأس النمائي والصرع أنه في الرضع الذين يعانون من الصرع الشديد في وقت مبكر، قد يُعزى الاعتلال المشترك النمائي العصبي إلى كل من السبب الكامن والآثار العكسية لنشاط الصرع غير المنضبط.

لقد قمنا بتقسيم اعتلال الدماغ النمائي DEEs إلى DEE اعتلال الدماغ النمائي المبكر للرضع (EIDEE)، مع ظهور حصري في عمر أقل من 3 أشهر من العمر، ومتلازمات أخرى تظهر عادة بعد 3 أشهر من العمر أو لديها مجموعة من الأعمار التي تشمل فترات الطفولة المبكرة والمتأخرة. نناقش العمر النموذجي لظهور كل متلازمة.

لم نقم بتقسيم EIDEE فرعياً إلى ظهور في حديثي الولادة وحالات ظهور في شهور لاحقة من الولادة، حيث يمكن أن يظهر المرض في أي وقت من الولادة إلى بضعة أشهر من العمر.

2.2.1 | متلازمات الصرع الذاتي

صرع المواليد الذاتي (العائلي) (SeLNE)

صرع حديثي الولادة الذاتي وصرع حديثي الولادة الذاتي العائلي لهما سمات سريرية وكهربائية متشابهة، ولكن يمكن تمييزهما على أساس تاريخ الأسرة (الجدول 1). يجب البحث عن تاريخ عائلي بعناية لأنه يمكن أن يدعم التشخيص ويوجه القرارات المتعلقة بالتحقيق والعلاج والتشخيص. كانت المتلازمة العائلية تُعرف سابقًا باسم نوبات أو تشنجات حديثي الولادة العائلية الحميدة. تبدأ النوبات عادةً بين الأيام 2 و 7 من الحياة وغالبًا ما يكون لها ميزات منشط بؤري أو مستنسخ بؤري أو قد تتقدم للحصول على ميزات متسلسلة. يمكن أن تتكرر النوبات على مدار ساعات إلى أيام. وعادة ما تكون المعالم الإنمائية طبيعية (31).

الجدول (1) معايير التشخيص لصرع حديثي الولادة المحدود ذاتيًا (العائلي)

المعايير الإلزامية	التنبهات	المعايير الاستيعادية	النوبات
تتميز النوبات بالتوتر البؤري ملامح في البداية، تؤثر على الرأس والوجه والأطراف. قد تتناوب النوبات الارتجاجية البؤرية أو النوبات التوتيرية من نوبة صرع إلى نوبة صرع، وقد تتطور إلى نوبات توتر ثنائية أو ارتجاجية	يوحي التاريخ السريري بحدوث نوبات في الرحم	التشنجات الصرعية نوبات الرمع العضلي النوبات الصرعية العامة النوبات التوتيرية الرمعية المعممة	
تخطيط كهربية الدماغ	بين النوبات: تباطؤ الخلفية معتدل	بين النوبات: تباطؤ بؤري مستمر أو تباطؤ متوسط أو أكبر في الخلفية لا يقتصر على فترة ما بعد النوبة نمط الهبات - الكبت اضطراب النظم المترافع خلال النوبة: عدم وجود ارتباط بين تخطيط كهربية الدماغ والأعراض السريرية	

العمر عند البداية		بعد الشهر الأول من العمر
التطور عند البداية		أي درجة من اعتلال الدماغ
الفحص العصبي	تشوهات كبيرة في الفحص العصبي باستثناء النتائج العرضية	
التصوير		التصوير العصبي يوثق الآفة السببية للنوبات
دراسات أخرى	عدم وجود المتغير الممرض في الجين المرتبط بهذه المتلازمة، والأكثر شيوعًا KCNQ2 أو KCNQ3	عدم وجود تاريخ عائلي يشير إلى اضطرابات وراثية مع اختراقية ناقصة سبب الأعراض الحاد الآخر للنوبات بما في ذلك العدوى داخل الجمجمة، والسكتة الدماغية الإقفارية أو النزفية، وإصابة الدماغ بنقص التأكسج، واضطرابات التمثيل الغذائي الكبيرة
مسار المرض	-إعاقة في النمو العصبي معتدلة إلى شديدة -عدم هدوء الصرع بعد 6 أشهر من العمر -الصرع المقاوم للأدوية	تأخر خفيف في النمو العصبي طويل الأمد
هل التصوير بالرنين المغناطيسي أو مخطط كهربية الدماغ مطلوب للتشخيص؟ مطلوب التصوير بالرنين المغناطيسي خلال النوبة لتشخيص هذه المتلازمة		

متلازمة دون تأكيد مختبري: في المناطق محدودة الموارد، يمكن تشخيص SeLNE بدون تخطيط كهربية الدماغ والتصوير بالرنين المغناطيسي في حديثي الولادة مع وجود تاريخ عائلي يوحي بوجود SeLNE العائلي الذي يلبي جميع المعايير السريرية الإلزامية والإقصائية الأخرى وليس هناك [تشبيهات. ومع ذلك، يجب أن يكون التاريخ السريري لأفراد الأسرة المتأثرين متسقاً مع الدورة التدريجية المتوقعة لـ SeLNE ، ويلزم إجراء متابعة دقيقة للمريض للتأكد من أن مساره مع هذه المتلازمة

الاختصاصات EEG:، مخطط كهربية الدماغ. التصوير بالرنين المغناطيسي، التصوير بالرنين المغناطيسي ؛ SeLNE، صرع حديثي الولادة محدود ذاتياً.

الوبائيات:

تشير التقديرات إلى أن معدل الإصابة بفيروس SeLNE هو 5.3 لكل 10000 مولود حي(9).

السياق السريري:

هذه المتلازمات تظهر بين اليومين 2 و 7 من العمر 29-31 إذا ولد الأطفال قبل الأوان، قد تحدث نوبات صرع في غضون أيام من سن الحمل المصحح وهو 40 أسبوع.

يتأثر كلا الجنسين بالتساوي.

تاريخ الحمل والولادة ليس له تأثير ملحوظ.

يبدو أن الرضع ينمون بشكل مناسب.

بالنسبة للعلاقة بين العمر وحجم الرأس والفحص العصبي فالنتيجة طبيعية.

مسار المرض:

عادة ما تهدأ النوبات عند بلوغ 6 أشهر من العمر، وتتوقف أغلبها عند بلوغ 6 أسابيع من العمر.

إذا بدأ العلاج بمضادات النوبات، فغالبًا ما يمكن إيقافه في غضون أسابيع. عادة ما يكون تطور النمو طبيعيًا،

على الرغم من أن القليل من الحالات قد تعاني من صعوبات في التعلم أو ضعف حركي خفيف. تشير

الدراسات إلى أن ما يصل إلى ثلث الأفراد يعانون من نوبات في وقت لاحق من العمر. 30 وتشمل النوبات

الحموية، ومجموعات من النوبات البؤرية، والنوبات التوتيرية الرمعية المعزولة، وفي البعض، صرع محدود

ذاتيًا مع طفرات مركزية صدغية. 30،32 بعض المرضى الذين يعانون من أسباب جينية محددة قد يكون لديهم

تقلص عضلي موجي (نشاط عضلي مستمر يسبب تصلبًا وارتعاشًا خفيًا)، والتي قد تظهر لاحقًا في مرحلة الطفولة.

النوبات :

تتميز النوبات بسمات منشط بؤري في البداية، مما يؤثر على الرأس والوجه والأطراف. 29,30,34 وقد تتطور هذه في نمط متسلسل مع خصائص منشطة، رمعية، توتيرية، واستقلالية تتبع بعضها البعض دون سمة سائدة واحدة. غالبًا ما يكون هناك تغيير جانبي داخل أو بين النوبات. يمكن معاينة النطق و / أو التلقائية. توجد السمات اللاإرادية مثل انقطاع النفس والزرقعة في ثلث النوبات وقد تكون المظاهر السائدة. توجد ورقة بحثية حديثة تقارن السمات العرضية للصرع الجيني والنوبات الحادة المستحثة في حديثي الولادة تفيد بأن النوبات في الصرع الجيني) بشكل أساسي الصرع الذاتي لدى حديثي الولادة المرتبطة بـ الاعتلال الدماغي النمائي والصرع تميل إلى الظهور في وقت لاحق وتكون ذات مدة أقصر من النوبات الحادة المستحثة المرتبطة بالسكتة الدماغية أو النوبات الصحية أو الاعتلال الدماغي الإقفاري الجدي. 35 قد تحدث مجموعات من النوبات في صرع حديثي الولادة المحدود ذاتيًا على مدار ساعات أو أيام، مع تصرف الوليد بشكل طبيعي بين النوبات إلا في فترة ما بعد النوبة مباشرة أو إذا تم تسكين الرضيع بالأدوية. مخطط كهربية الدماغ:

قد تكون خلفية مخطط كهربية الدماغ طبيعية أو قد تظهر شذوذًا طفيفًا غير محدد. 35 34 خلال فترات النوبات الأكثر نشاطًا، يمكن رؤية تباطؤ بؤري أو واسع الانتشار؛ ومع ذلك، على عكس KCNQ2 اعتلال الدماغ النمائي الصرعي، لا يتم ملاحظة نمط قمع انفجار، أو تباطؤ مستمر بشكل ملحوظ.

تم وصف النمط النبوي النموذجي بتوهين مبدئي في فحص كهربية الدماغ لمدة تصل إلى 20 ثانية، متبوعًا بتفريغات متكررة (بشكل رئيسي صدغي مركزي، على الرغم من أن المناطق الأخرى يمكن أن تتأثر؛ (الشكل 2) ، والتي غالبًا ما تكون ثنائية ولكنها غير متزامنة ومع يمكن أن تتغير التضاريس من نوبة إلى أخرى .

التصوير :لا يظهر التصوير العصبي أفة سببية للصرع.

علم الوراثة:

تظهر أنماط الوراثة الصبغية السائدة داخل العائلات (أحيانًا مع تغلغل غير كامل). قد يكون SeLNE صرع حديثي الولادة الذاتي بسبب المتغيرات المسببة للأمراض في نفس الجينات، KCNQ2 و KCNQ3 ، مثل صرع حديثي الولادة العائلي محدود ذاتيًا. كود الجينات KCNQ2 و KCNQ3 للوحدات الفرعية لقناة

البوتاسيوم، والتي تتجمع لتشكيل قناة أيون بوتاسيوم غير متجانسة) القناة M 38-40

يتطلب تاريخ عائلي لـ SeLNE من أجل الصرع العائلي المحدود ذاتيًا. غالبًا ما يكون هناك تباين في مدة الصرع لدى أفراد الأسرة المصابين. في أكثر من 90% من العائلات، تم تحديد نوع مسبب للمرض. 30 المتغيرات المسببة للأمراض في KCNQ2 هي السبب الأكثر شيوعًا للمتلازمة، حيث توجد في أكثر من 80%، وتتضمن أكواد الإيقاف، والحذف، وطفرات تغيير الإطارات التي تؤدي إلى قصور الفرد، بالإضافة إلى بعض المتغيرات المغلوطة التي تسبب فقدانًا خفيفًا إلى متوسط لوظيفة القناة. المتغيرات المسببة للأمراض KCNQ3 و SCN2A أقل تواترًا بكثير.

التشخيص التفريقي:

- النوبات الحادة المستحثة بسبب اعتلال الدماغ الإقفاري بنقص التأكسج، المسببات الأيضية، انتفاخات الكهارل، والسكتة الدماغية هي أكثر شيوعًا من صرع حديثي الولادة المحدود ذاتيًا. تميل النوبات المستحثة إلى الظهور مبكرًا في اليوم الأول من العمر وتكون أطول. إن وجود اعتلال دماغي يستبعد صرع الأطفال حديثي الولادة المحدود ذاتيًا.
 - الأسباب الهيكلية البؤرية تظهر مع النوبات الارتجاجية البؤرية النمطية.
 - رمع عضلي أثناء نوم الأطفال حديثي الولادة يجب أن يتم تمييزه بسهولة بسبب وجود الرمع العضلي عن النوم عند الرضيع الذي يتمتع بصحة جيدة، والذي يمكن أن يتغير في التردد والسعة والتضاريس.
- الصرع العائلي المحدود ذاتيًا SeLFNIE (SeLFNIE) هو متلازمة سائدة وراثية تبدأ في فترة حديثي الولادة أو الطفولة في مختلف أفراد الأسرة (الجدول 2). المتغيرات المسببة للأمراض من نوع SCN2A الموروثة. 44 بالإضافة إلى ذلك، تمتلك العائلات النادرة المتغيرات المسببة للأمراض KCNQ2 لا يمكن تمييز هذه المتلازمة عن SeLNE أو SeLIE إلا إذا كان هناك تاريخ عائلي يوثق بداية الصرع المحدود ذاتيًا في بعض أفراد الأسرة في فترة حديثي الولادة، والبعض الآخر في فترة الطفولة. تبدأ النوبات بين اليوم الثاني والسبع أشهر من العمر ولديها سيمولوجيا تشبه صرع الأطفال المحدود ذاتيًا، مع سمات توتري ارتجاجي رمعي أو بؤري، غالبًا ما تحدث في مجموعات. يمكن أن تتكرر النوبات على مدار ساعات إلى أيام. عادة ما تكون المعالم التنموية طبيعية.

علم الأوبئة:

معدل الحدوث غير معروف.

السياق السريري:

يظهر SeLFNIE من يوم واحد إلى 23 شهرًا من العمر (متوسط 11 أسبوعًا ، متوسط 13 أسبوعًا). 46. يتأثر كلا الجنسين بالتساوي.

تاريخ فترة ما حول الولادة غير ملحوظ.

الرضع مناسبون من الناحية التنموية للعمر مع الفحص الطبيعي ومحيط الرأس.

لم تظهر أي سمات سريرية أخرى (مثل اضطرابات الحركة).

مسار المرض: يختلف تواتر النوبات، حيث يعاني بعض الأطفال من نوبات قليلة فقط ولا يحتاجون إلى

علاج، بينما يعاني البعض الآخر من مجموعات من العديد من النوبات يوميًا.

تتوقف النوبات في عمر 12-24 شهرًا، ولا تتكرر في وقت لاحق من الحياة.

يتم التحكم في النوبات بسهولة باستخدام الأدوية المضادة للنوبات.

النوبات:

تُلاحظ في البداية سمات منشط بؤري مع انحراف في الرأس والعين، متبوعة بسمات منشط وارتجاجية

أخرى.

يعاني البعض من انقطاع النفس والتحديق. تختلف النوبات في مدتها من 20 ثانية إلى 4 دقائق.

النوبات مع الحمى نادرة.

مخطط كهربية الدماغ:

عادة ما تكون خلفية مخطط كهربية الدماغ طبيعية خلال فترات النوبات الأكثر نشاطًا، قد يُلاحظ وجود

إفرازات بؤرية، والتي تكون بشكل رئيسي في المناطق الخلفية، أو تباطؤ واسع النطاق.

التصوير

لا يظهر التصوير العصبي آفة سببية للصرع

علم الوراثة:

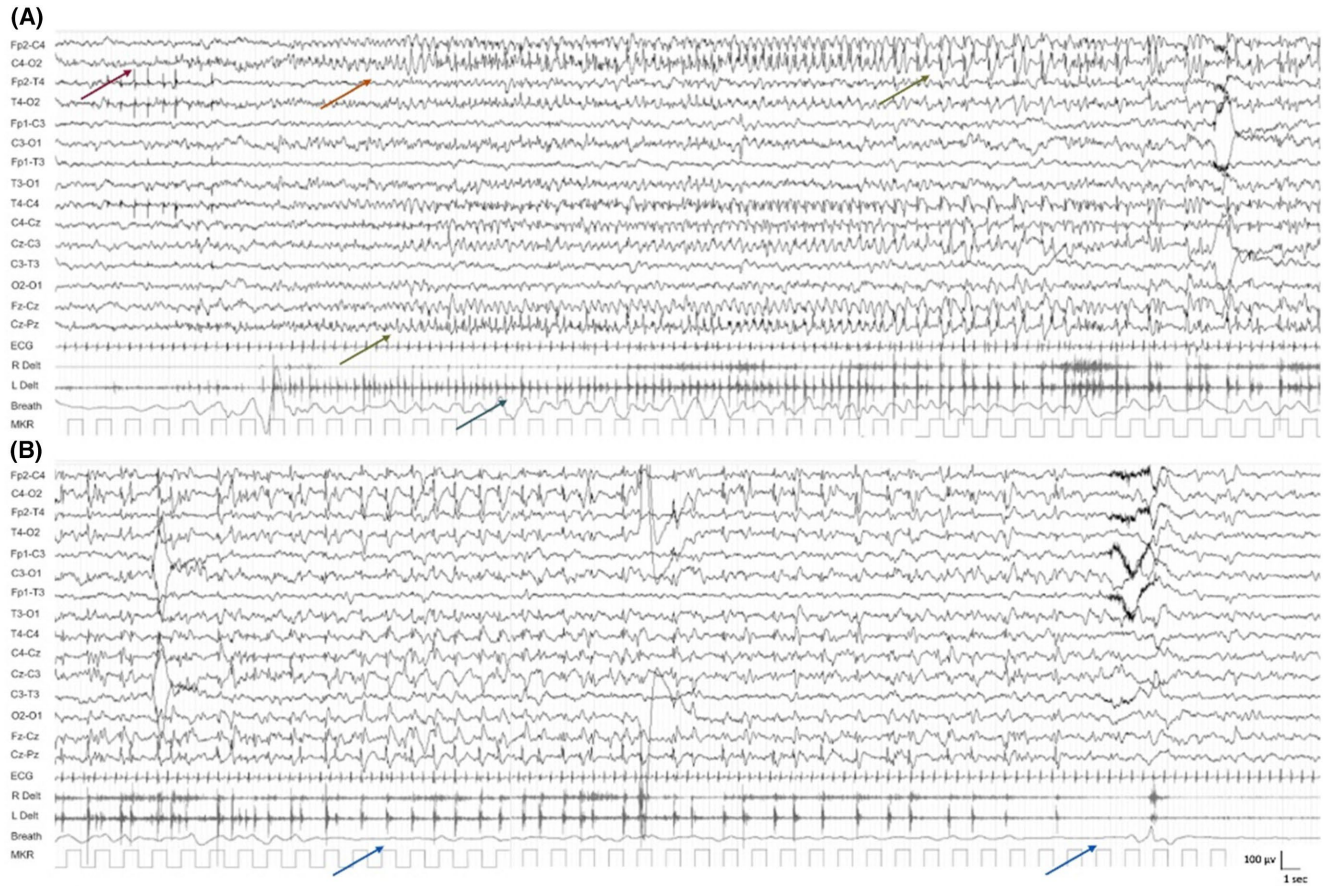
الوراثة الصبغية السائدة ذات النفوذ العالي تُرى مع أفراد الأسرة المختلفين الذين يظهرون مزيجًا من بداية

حديثي الولادة والطفولة.

ترتبط هذه المتلازمة بشكل أساسي بالمتغيرات المسببة للأمراض في جين الوحدة الفرعية لقناة الصوديوم:

SCN2A. قد يكون لدى بعض العائلات التي تعاني من نوبات محدودة ذاتيًا مرتبطة بـ KCNQ2 أفراد

يتعرضون لذلك خارج فترة حديثي الولادة.



الشكل 2

تخطيط كهربية الدماغ في فتاة عمرها 15 يومًا مصابة بـ SELNE مرتبطة بطفرة *KCNQ2 de novo*. يتميز التفريغ خلال النوبة بالنشاط السريع للجهد المنخفض فوق المنطقة المركزية اليمنى (السهم الأحمر، A) والمنطقة الخلفية؛ بعد ذلك، تظهر موجات ثباتا الإيقاعية لمدة 6 ثوانٍ في نفس المنطقة (السهم البرتقالي)، والتي تشمل أيضًا الرأس الأمامي (السهم الأخضر) والمنطقة الوسطى اليمنى. على قناة EMG مخطط كهربية العضل، توجد هزات متكررة بؤرية تؤثر على العضلة الدالية اليسرى (السهم الأزرق الداكن، A)، مع نظير EEG يتميز بالارتفاع والموجة المجمعات. بعد 20 ثانية، تظهر هزات مماثلة أيضًا على العضلة الدالية اليمنى، والتي كانت متزامنة أو غير متزامنة مع الطرف العلوي المقابل. في هذه المرحلة، تظهر مجمعات الموجات والارتفاع في المناطق الثنائية المركزية والخلفية بشكل ثنائي (السهم الأسود، أ). بعد حوالي 70 ثانية، تنتهي النوبة تلقائيًا، ويظهر انقطاع النفس في تتبع الجهاز التنفسي (الأسهم ذات اللون الأزرق الفاتح، ب)

الجدول 2 معايير التشخيص لصرع حديثي الولادة والرضع العائلي المحدود ذاتيًا

المعايير الإلزامية	التنبهات	المعايير الاستيعادية
النوبات	نوبات التوتر البؤري مع انحراف في الرأس والعين، متبوعة بسمات منشط وارتجاجية أخرى وقد تتطور إلى نوبات صرعية ارتجاجية ثنائية	تشنجات صرع نوبات رمع عضلي
تخطيط كهربية الدماغ	بين النوبات: تباطؤ الخلفية معتدل	بين النوبات: تباطؤ بؤري مستمر أو تباطؤ متوسط أو أكبر في الخلفية لا يقتصر على فترة ما بعد النوبة نمط الهبات - الكبت واضطراب النظم المترافع خلال النوبة: عدم وجود ارتباط بين تخطيط كهربية الدماغ والأعراض السريرية
العمر عند البداية		يوم واحد إلى 23 شهر من العمر
التطور عند البداية	تاريخ من النوبات الحادة العرضية السابقة بما في ذلك العدوى داخل الجمجمة، والسكتة الدماغية الإقفارية أو النزفية، وإصابة الدماغ بنقص الأكسج، واضطرابات التمثيل الغذائي الكبيرة	اعتلال الدماغ
الفحص العصبي	شذوذات كبيرة في الفحص العصبي، باستثناء النتائج العرضية	

التصوير	التصوير العصبي يوثق الآفة السببية للنوبات
دراسات أخرى	عدم وجود المتغير الممرض في الجين المرتبط بهذه المتلازمة، عادةً (SCN2A)
مسار المرض	تأخر خفيف في النمو العصبي تأخر معتدل إلى شديد في النمو العصبي طويل الأمد عدم هدوء الصرع بعمر سنتين الصرع مقاوم للأدوية

هل التصوير بالرنين المغناطيسي أو مخطط كهربية الدماغ مطلوب للتشخيص؟

مطلوب تصوير بالرنين المغناطيسي لغير الآفات لتشخيص هذه المتلازمة

لا يشترط وجود مخطط كهربية الدماغ (EEG) للتشخيص

متلازمة دون تأكيد مختبري: في المناطق محدودة الموارد، يمكن تشخيص صرع الأطفال حديثي الولادة المحدود ذاتياً (SeLFNIE) بدون تخطيط كهربية الدماغ والتصوير بالرنين المغناطيسي في حديثي الولادة الذين لديهم تاريخ عائلي يوحى بحدوث صرع عائلي محدود ذاتياً بين الأطفال حديثي الولادة والرضع والذي يلبي جميع المعايير الإلزامية الأخرى والمعايير السريرية الإقصائية وليس هناك تشبهات. ومع ذلك، يجب أن يكون التاريخ السريري لأفراد الأسرة المتأثرين متسقاً مع الدورة التدريجية المتوقعة لـ SeLNIE، ويلزم إجراء متابعة دقيقة للمريض للتأكد من أن مسارهم متوافق أيضاً مع هذه المتلازمة

تشخيص متباين:

• SeLNE: صرع حديثي الولادة الذاتي

• SeLIE: الصرع الذاتي عند الأطفال

• النوبات الحادة التي تظهر على الأطفال حديثي الولادة أو الأطفال بسبب الإصابة بنقص التأكسج الإقفاري ،

أو العدوى ، أو السكتة الدماغية ، أو المسببات الأيضية

• ينبغي النظر في الأسباب الهيكلية البؤرية الأخرى عند الرضع الذين يعانون من نوبات صرع نمطية بؤرية مستمرة.

الصرع الذاتي (العائلي) عند الأطفال SeLIE،

التي كانت تُسمى سابقًا النوبات الطفولية الحميدة (وغير الأسرية) ، هي متلازمة تتميز ببداية النوبات في فترة الطفولة (الجدول 3). غالبًا ما تكون النوبات متكررة وقد يكون من الصعب التحكم فيها في البداية، ولكنها تخفّى تلقائيًا. الأطفال لديهم تقدم تطوري طبيعي. تم وصف المتلازمة لأول مرة في العائلات ذات الوراثة السائدة للنوبات الطفولية. 48 لاحقًا، تم توسيعها لتشمل المتلازمة العائلية للتشنجات الطفولية الرئوية مع اضطراب الحركة من خلل الحركة / خلل التوتر العضلي الانتيابي، مع إصابة أفراد الأسرة المصابين بأي من النوبات. أو اضطراب الحركة أو كليهما

De novo والصرع الذاتي لدى الأطفال (العائلي) متطابقان سريريًا باستثناء وجود تاريخ عائلي في الأخير. المتغيرات المسببة للمرض في PRRT2 هي المسببات الجينية الأكثر شيوعًا. تظهر الحالات العائلية ووراثة جسمية سائدة، مع تغلغل غير كامل.

الجدول 3 معايير التشخيص للصرع الطفلي المحدود ذاتيًا (العائلي)

المعايير الإلزامية	التنبهات	المعايير الاستيعادية	النوبات
تحدث النوبات البؤرية مع الاعتقال السلوكي، وضعف الوعي، التلقائية ، نسخة الرأس / العين ، والحركات الرمعية (غالبًا ما تتناوب من جانب إلى آخر وتتقدم إلى نوبة هيكلونية أو بؤرية إلى نوبة توتريه رمعية ثنائية). عادة ما	النوبات الرمعية المطولة أو البؤرية (الهيمكلونية) النوبات أقل من 10 دقائق	تشنجات صرع نوبات رمع عضلي النوبات المتسلسلة نوبات توتريه	

		تكون النوبات قصيرة (أقل من 3 دقائق)	
بين النوبات: تباطؤ بؤري مستمر أو تباطؤ متوسط أو أكبر في الخلفية لا يقتصر على فترة ما بعد النوبة واضطراب النظم المترافع	بين النوبات: تباطؤ الخلفية معتدل		تخطيط كهربية الدماغ
العمر في البداية أقل من شهر واحد أو أقل من 36 شهرًا	بداية من 18 إلى 36 شهرًا من العمر		العمر عند البداية
تأخير في الانحدار العصبي معتدل إلى عميق	تأخر بسيط في النمو		التطور عند البداية
	شذوذات كبيرة في الفحص العصبي، باستثناء النتائج العرضية		الفحص العصبي
الآفة السببية للنوبات تظهر في تصوير الرنين المغناطيسي			التصوير
عدم وجود تاريخ عائلي يشير إلى اضطرابات وراثية مع اختراقية ناقصة	عدم وجود المتغيرات المسببة للأمراض الموجودة في PRRT2 أو SCN2A أو KCNQ2 أو KCNQ3 OR		دراسات أخرى
الانحدار العصبي المعرفي مع نوبات رمع عضلي، ترنح ، تشنج	عدم هدوء الصرع في فترة الطفولة المتأخرة		مسار المرض
هل التصوير بالرنين المغناطيسي أو مخطط كهربية الدماغ مطلوب للتشخيص؟ مطلوب تصوير بالرنين المغناطيسي لغير الآفات لتشخيص هذه المتلازمة			

لا يشترط وجود مخطط كهربية الدماغ (EEG) للتشخيص

متلازمة دون تأكيد مختبري:

في المناطق محدودة الموارد، يمكن تشخيص المتلازمة بدون تخطيط كهربية الدماغ والتصوير بالرنين المغناطيسي في الرضيع المصاب الذي لديه تاريخ عائلي يوحى بـ الصرع الذاتي لدى الأطفال العائلي الذي يفى بجميع المعايير السريرية الإلزامية و المعايير الاستبعادية الأخرى وليس لديه تنبيهات . ومع ذلك، يجب أن يكون التاريخ السريري لأفراد الأسرة المتأثرين متسقاً مع الدورة التدريجية المتوقعة لـ SeLIE، يجب متابعة المريض للتأكد من أن مسار مرضه يتوافق أيضاً مع هذه المتلازمة

علم الأوبئة

يعتبر SeLIE شائعاً نسبياً، حيث يمثل 7 % - 9 % من جميع حالات الصرع التي تبدأ قبل عامين من العمر 50. وتقدر الإصابة بـ 14.2 / 100000 ولادة حية

السياق السريري:

يتراوح العمر في البداية من 3 إلى 20 شهراً مع ذروة 6 أشهر. عادة ما يكون تاريخ ما قبل الولادة والولادة وحديثي الولادة طبيعياً. حجم الرأس والفحص العصبي طبيعياً .

مسار المرض :

قد تكون النوبات متكررة في البداية ولكنها عادة ما تهدأ في غضون عام واحد من البداية. في الحالات غير المعالجة يمكن أن تكون هناك مجموعات متفرقة أو قصيرة من النوبات خلال هذه الفترة من البداية إلى الهدوء 51. قد تعاني أقلية من الأفراد من الصرع يستمر حتى مرحلة لاحقة من الحياة. المرضى الذين يعانون من المتغيرات المسببة للأمراض (PRRT2) قد يصابون بخلل الحركة / خلل التوتر العضلي الانتيابي بداية من الطفولة إلى حياة البالغين. وغالباً ما يتم تفويت التشخيص .النوبات:

النوبات البؤرية إلزامية للتشخيص، وتحدث مع الاعتقال السلوكي ، والزرقة ، والتحديق بضعف الوعي ، والتلقائية، ونسخة الرأس / العين ، والحركات الارتجاجية.

قد تتناوب النوبات الرمعية البؤرية من واحدة من جانب إلى آخر والتقدم إلى نوبة توترية رمعية ثنائية ولكن لا تهجر من جانب إلى آخر في نفس النوبة.

تكون النوبات قصيرة (أقل من 3 دقائق) ولكن يمكن أن تكون متكررة (على سبيل المثال ، 5-10 في اليوم على مدى 1-3 أيام في البداية). يعاني ثلث المرضى من نوبة صرع واحدة من 10 إلى 15 يوماً قبل بدء النوبات المتكررة.

يمكن أن تحدث نوبات أطول ولكنها نادرة. تنتقل النوبات ولكنها تتكرر بعد 1-3 أشهر في ثلث المرضى. تشنجات الصرع و / أو نوبات الرمع العضلي هي استثناء لهذا التشخيص.

مخطط كهربية الدماغ :

يكون مخطط كهربية الدماغ في الخلفية طبيعياً، على الرغم من أن التباطؤ البؤري قد يحدث بشكل خلفي. ينبغي النظر في شذوذ الدماغ الهيكلي. قد يشير التباطؤ المنتشر والمستمر إلى متلازمة مختلفة. يتميز التسجيل النبوي بالتفريغ البؤري، والذي غالباً ما يبدأ في مناطق الرأس الصدغية أو الخلفية ، والذي قد ينتشر إلى نصفي الكرة الأرضية 88 (الشكل 3). نوبات في نفس المريض. ومع ذلك، فإن نمط النوبة داخل نفس النوبة لا يُظهر نمطاً للهجرة .

التصوير:

لا يظهر التصوير العصبي آفة سببية للصرع. إذا كان التشخيص الإكلينيكي واضحاً وكان هناك تاريخ عائلي و / أو متغير مسبب للأمراض PRRT2 ، فإن التصوير العصبي ليس إلزامياً . علم الوراثة

PRRT2 هو الجين الأكثر شيوعاً. 9،41،53، الحينات الأخرى نادراً ما ترتبط بهذه المتلازمة تشمل SCN8A، حيث لوحظ أيضاً اضطراب الحركة. (راجع ما سبق). في الحالات العائلية، الوراثة سائدة مع نسبة اختراق عالية. يمكن تحديد المسببات الوراثية في حوالي 80٪ من الحالات تشخيص متباين:

يتم التمييز إلى حد كبير على العمر عند التقديم في أفراد الأسرة المتأثرين (انظر القسم أعلاه) .

نوبات الصرع بسبب أسباب حادة، مثل النزيف والعدوى ونقص السكر في الدم .

المسببات الهيكلية مثل تشوهات النمو القشري أو إصابات الدماغ .

صرع الطفولة مع هجرة النوبات البؤرية: تأخر النمو العصبي ونمط الهجرة على EEG في نفس النوبة .

متلازمة دريفت (DS) يجب أن تشير النوبات الارتجاجية البؤرية (hemi-clonic) لفترات طويلة ، بدلاً

من النوبات القصيرة ، إلى متلازمة دريفت

•اضطرابات التمثيل الغذائي: يجب أن يؤدي اعتلال الدماغ التدريجي و / أو اختلال وظيفي آخر في الأعضاء إلى التفكير في اضطراب التمثيل الغذائي.

الصرع الجيني المصحوب بنوبات حموية زائد (GEFS +)

تم وصف GEFS + في البداية على أنه صرع عائلي سائد وراثي مع نفاذ متغير. GEFS + يتضمن مجموعة من أنماط الصرع بما في ذلك الصرع مع نوبات رمع عضلي، متلازمة دريفت ، 61 ومتلازمات الصرع المعممة الوراثية الأخرى ، 62 والصرع البؤري مع أنماط ظاهرية غير متجانسة ، توجد عادة في نفس العائلة. على الرغم من أن نوبات الحمى هي السمة المميزة لـ GEFS + وتحدث في العديد من أفراد الأسرة المصابين، إلا أنه لا يعاني جميع أفراد الأسرة المصابين من نوبات الحمى.

يحتوي GEFS + على مسببات وراثية غير متجانسة، مع تحديد المتغيرات المسببة للأمراض في العديد من الجينات .

على الرغم من أن النمط الظاهري الأكثر شيوعًا في GEFS + هو نوبات الحمى التقليدية، فإن النوع الظاهري الأكثر شيوعًا هو نوبات الحمى الإضافية (FS +) قد يكون لدى الأطفال المصابين بـ FS + عدة أشكال مختلفة: الأكثر شيوعًا هو حيث تستمر نوبات الحمى النموذجية بعد سن 6 سنوات ، وهو العمر النموذجي الذي تتوقف فيه معظم نوبات الحمى. في مرحلة الطفولة ، يشير التاريخ العائلي القوي للأنماط الظاهرية لـ GEFS + إلى هذا التشخيص ، ولكن في الأونة الأخيرة ، تم تحديد الحالات المصابة بالأنماط الظاهرية FS + بدون تاريخ عائلي ومتغير ممرض في جين 64. GEFS + علم الأوبئة:
GEFS + : هو متلازمة عائلية شائعة. ومع ذلك، فإن البيانات الوبائية يوجد بها نقص .

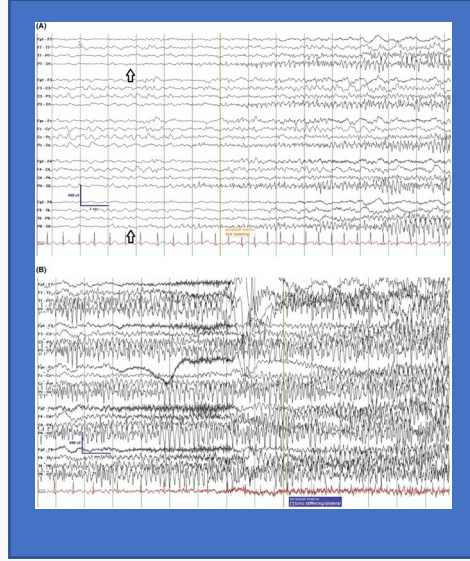
السياق السريري :

ما يلي يصف النمط الظاهري FS + المحدد. تم وصف متلازمات محددة في مكان آخر. قد تبدأ نوبات الحمى في عائلات GEFS + قبل 6 أشهر من العمر على عكس نوبات الحمى النموذجية (التي تبدأ بعد سن 6 أشهر وبشكل رئيسي بعد 12 شهرًا) وتستمر بعد 6 سنوات من العمر 60,65 FS + هو المصطلح المستخدم لوصف نوبات الحمى تستمر بعد 6 سنوات من العمر و / أو تتطور إلى نوبات الحمى. قد تتطور أنواع نوبات الحمى الأخرى في أعمار مختلفة.

يجب أن تشير النوبات الارتجاجية البؤرية المطولة (hemiclonic) المصحوبة بالحمى قبل 15 شهرًا ، ولا سيما إذا كانت متكررة، إلى متلازمة دريفت، عادة ما يكون الفحص العصبي والقدرات المعرفية طبيعية .

مسار المرض: عادة ما تستجيب النوبات في FS + للأدوية المضادة للنوبات ، على الرغم من أنه لا يحتاج جميع المرضى إلى علاج وقائي.

المرضى الذين يعانون من FS + فقط عادة ما يكون لديهم صرع محدود ذاتيًا مع حل النوبات بحلول سن البلوغ⁶⁰. يعتمد مسار المرض للأفراد الذين يعانون من أنواع صرع أخرى أو متلازمات صرع ضمن نطاق GEFS + على نوع الصرع أو المتلازمة.



الشكل 3 يُظهر الشكلان (أ) و (ب) صفحات متتالية من مخطط كهربية الدماغ من قِدة عمرها 6 أشهر ، طبيعية النمو مصابة بصرع أطفال محدود ذاتيًا. كانت لديها مجموعة من ثلاث نوبات صرع قصيرة في عمر 4 أشهر ، وصفت بأنها توقف سلوكي مع انحراف في العين اليسرى ، وعانت مرة أخرى في 6 أشهر من نوبات متكررة. كان تسجيلها بين النوبات طبيعيًا ؛ ومع ذلك ، تم تسجيل نوبة قصيرة من النوم ، والتي بدأت بفتح العين وانحراف العين اليمنى ، ثم تطورت إلى توتر ثنائي ، ثم حركات ارتجاجية لجميع الأطراف. في مخطط كهربية الدماغ ، تبدأ النوبة في منطقتي الرأس الخلفية (الأسهم) ، وتنتشر إلى المناطق الصدغية النقطية ، ثم تنتشر بشكل أكبر. لوحظ عدم انتظام دقات القلب في تصوير خلال النوبة.

النوبات:

نوبات الحمى، التي قد تكون معممة أو بؤرية، إلزامية للتشخيص.

بالإضافة إلى ذلك، يمكن رؤية مجموعة متنوعة من النوبات الحموية العامة أو البؤرية. مخطط كهربية

الدماغ: مخطط كهربية الدماغ في الخلفية طبيعي.

من حين لآخر، يمكن رؤية ارتفاع وموجة بؤرية أو معممة. يختلف مخطط كهربية الدماغ النسائي باختلاف

نوع النوبة

التصوير :

لا يُظهر التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ (MRI) ، إذا تم إجراؤه ، المسببات السببية في المرضى الذين يعانون من متلازمات GEFS +. علم الوراثة :

الوراثة سائدة وراثية، مع تأثير متغير .

على الرغم من أن SCN1B كان أول جين تم تحديده،⁶⁷ فهو ليس الجين الأكثر شيوعًا المرتبط بـ GEFS +، مع المتغيرات المسببة للأمراض SCN1A التي تم تحديدها في حوالي 10 ٪ من عائلات GEFS +^{62,68}، متغيرات جينية أخرى ترميز الصوديوم والكالسيوم والبوتاسيوم تم أيضًا ربط قنوات السيوم ، والقنوات الأيونية المرتبطة بالبوابات - بما في ذلك الوحدات الفرعية لمستقبلات الكولين النيكوتين ، والوحدات الفرعية لمستقبلات حمض أمينوبوتيريك (GABA) ، وسينتاكسين 1 (STX1B) بالمتلازمة. تشخيص متباين :

- نوبات الحمى العائلية دون وجود تاريخ عائلي يوحى بـ GEFS +.
- النوبات الطفولية الناتجة عن أسباب حادة، مثل نقص السكر في الدم والعدوى ونقص السكر في الدم
- المسببات الهيكلية مثل تشوهات النمو القشري أو إصابات الدماغ السابقة.

الصرع الرمعي العضلي في الطفولة (MEI)

تظهر هذه المتلازمة مع نوبات الرمع العضلي في البداية، والتي يمكن تنشيطها عن طريق الضوضاء المفاجئة أو الجفل أو اللمس، وأقل شيوعًا عن طريق التحفيز الضوئي (الجدول 4). يقترح بعض المؤلفين استخدام مصطلح "الصرع الانعكاسي الرمعي العضلي في مرحلة الطفولة" إذا تم تنشيط النوبات العضلية الارتجاجية من خلال عوامل محفزة مثل الضوضاء المفاجئة أو الذهول، واقترحوا أن الأطفال المصابين بهذه المتلازمة في عمر مبكر قليلاً في البداية، لديهم استجابة أفضل للأدوية المضادة للنوبات، ومعدل هدوء أعلى، ونتائج معرفية أكثر ملاءمة.⁷¹ ومع ذلك، يمكن اعتبار هذه المتلازمة مجموعة فرعية من MEI. النوبات محدودة ذاتيًا في معظم الحالات.

يُعد مخطط كهربية الدماغ، الذي يستخدم بشكل مثالي مع الفيديو وتخطيط الكهرباء العضلي (EMG) ، إلزاميًا لتأكيد طبيعة الصرع في الرمع العضلي واستبعاد الصرع عند الأطفال.

متلازمة التشنجات (IESS)

وهي أكثر شيوعًا وشدة من متلازمة MEI.

علم الأوبئة:

MEI : هو اضطراب نادر، يمثل أقل من 0.8% من الأطفال المصابين بالصرع الذين تم علاجهم في مركز متخصص 72. وهو يمثل 1.1% من جميع حالات الصرع مع ظهوره قبل 36 شهرًا من العمر في مجموعة سكانية .

السياق السريري :

تبدأ المتلازمة بين سن 4 أشهر و 3 سنوات، وتبلغ ذروتها من 6 إلى 18 شهرًا.

يتأثر الذكور بشكل أكثر شيوعًا، حيث تكون نسبة M: F 1.72 : 2 ~ ، وعادة ما يكون التطور قبل بداية النوبة أمرًا طبيعيًا. ومع ذلك، قد تتواجد الصعوبات المعرفية أو السلوكية أو الحركية المعتدلة في البداية ويجب ألا تستبعد التشخيص، لأنها قد تكون عرضية.

الفحص العصبي طبيعي .

مسار المرض :

تختفي نوبات الرمع العضلي في جميع الحالات تقريبًا، في غضون 6 أشهر إلى 5 سنوات من البداية، ويمكن لمعظم الأطفال التوقف عن العلاج بمضادات الصرع. في حالات نادرة، قد تظهر النوبات التوتيرية الارتجاجية المعممة في وقت لاحق من الحياة.

ما يقرب من 10% يصابون بنوبات صرع أخرى في أواخر الطفولة أو المراهقة - معظمها صرع رمعي يفي. 72 قد يعاني المرضى المصابون بالحساسية الضوئية من نوبات يصعب السيطرة عليها. في المتابعة طويلة الأمد، كانت النتيجة التطورية طبيعية في 63%-85% من الحالات. 72-77 من حين لآخر، تتطور الإعاقة الذهنية الخفيفة، أو اضطرابات التعلم، أو مشاكل الانتباه بمرور الوقت.

نادرًا ما يمكن رؤية إعاقة ذهنية معتدلة إلى شديدة، ولا ترتبط بالضرورة بتكرار النوبات النوبات:

نوبات الرمع العضلي إلزامية للتشخيص وتشمل الرأس والذراعين العلويين. عادة ما تحدث عدة مرات في اليوم، سواء في اليقظة أو النوم. يمكن أن تحدث في مجموعات ويمكن أن تؤدي إلى السقوط. تُلاحظ نوبات الرمع العضلي الناجم عن الانعكاس في حوالي ثلث الحالات وتحدث بسبب الضوضاء المفاجئة أو اللمس أو الجفل. توجد نوبات الحمى فيما يصل إلى ثلث الحالات، وقد تسبق نوبات الرمع العضلي أو تتبعها.

تشنجات الصرع، ونوبات التوتر، والغيباب، والنوبات البؤرية هي إقصائية.

بالإضافة إلى ذلك، فإن النوبات الارتجاجية أو النوبات الارتجاجية المعممة الموجودة في بداية الصرع هي نوبات إقصائية.

المعايير الإلزامية	التنبهات	المعايير الاستيعادية
النوبات	نوبات رمع عضلي (اقرأ النص)	أي من أنواع النوبات التالية • نوبات الغياب • النوبات الونائية • تشنجات الصرع • نوبات الوعي الضعيف البؤرية • النوبات الارتجاجية البؤرية • hemiclonic نوبات الغياب الرمعي العضلي • النوبات التوتيرية
تخطيط كهربية الدماغ	بين النوبات: عدم وجود تصريف موجي ارتفاع عام عند تسجيل النوم الاستجابة الضوئية عند التحفيز الضوئي منخفض التردد (مرض CLN2مُتترح)	خلال النوبة: حدث رمعي عضلي مسجل بدون وجود ارتباط في EEG بين النوبات: اضطراب النظم المتراجع موجة ارتفاع بطيئة معممة (هرتز <2.5)
العمر عند البداية		السن في بداية نوبات الرمع العضلي أصغر أو يساوي 4 أشهر أو أكثر من 3 سنوات
التطور عند البداية	تأخر الكلام في وقت التشخيص متوسط إلى عميق	
الفحص العصبي	شذوذات كبيرة في الفحص العصبي، باستثناء النتائج العرضية	تشوه الشكل أو التشوهات الخلقية الأخرى (تشير إلى اضطراب الكروموسومات)

تشوهات كبيرة في تصوير الأعصاب			التصوير
انخفاض جلوكوز السائل الدماغي النخاعي أو متغيرات SLC2A1 المسببة للأمراض (Glut1DS)			دراسات أخرى
تأخر عصبي			مسار المرض
<p>هل التصوير بالرنين المغناطيسي أو مخطط كهربية الدماغ مطلوب للتشخيص؟ مطلوب التصوير بالرنين المغناطيسي لغير الآفات للتشخيص. لا يلزم إجراء مخطط كهربية الدماغ النسبي للتشخيص، ولكن يجب أن يؤخذ في الاعتبار بشدة إذا كان تسجيل النوم بين النوبات لا يُظهر موجة ارتفاع معممة لتأكيد أن الرمع العضلي هو صرعي. متلازمة دون تأكيد مختبري: في المناطق محدودة الموارد ، على الأقل ، يلزم إجراء تخطيط كهربية الدماغ أثناء النوم يظهر موجة ارتفاع معممة لإجراء هذا التشخيص</p>			

الجدول 4 المعايير التشخيصية للصرع الرمعي العضلي في مرحلة الطفولة

مخطط كهربية الدماغ :

خلفية مخطط كهربية الدماغ في اليقظة طبيعية.

بشكل متبادل، يمكن رؤية التصريفات المعممة في شكل موجة وموجة مسمارية، أو في كثير من الأحيان، polyspike-and-wave هي الأكثر شيوعًا في المراحل المبكرة من النوم (الشكل 4).

لا يؤدي التنبيه الضوئي إلى إفراز الموجات السفلية دون الرمع العضلي المصاحب، ولكن يمكن رؤية الاستجابة الضوئية بعد ظهور نوبات الرمع العضلي في أقلية من المرضى.

يظهر مخطط كهربية الدماغ خلال النوبة دفعات موجزة من الارتفاع والموجة المعممة، والموجة المسمارية، والموجة المسمارية والموجة عند 3~ هرتز أثناء الرمع العضلي.

يتم تسجيل نوبات الرمع العضلي بشكل أكثر شيوعًا عند النوم، وقد تحدث بسبب الضوضاء المفاجئة أو اللمس أو الجفلة، أو أحيانًا عن طريق التحفيز الضوئي المتقطع التصوير:

لا يظهر تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي آفة سببية للصرع . علم الوراثة

تم تسجيل تاريخ عائلي للإصابة بالصرع أو نوبات الحمى في حوالي 10% من الحالات. 72

لم يتم العثور على جينات مسببة التشخيص التفريقي:

الصرع

- متلازمة التشنجات الصرعية الطفولية (IESS) يتم تمييزها عن طريق مجموعات من التشنجات الصرعية، وليس نوبات الرمع العضلي. غالبًا ما تظهر التشنجات الصرعية بعد الاستيقاظ بفترة قصيرة، مقارنةً بالرمع العضلي في MEI ، والذي يمكن رؤيتها أثناء اليقظة والنوم. تستمر تشنجات الصرع لفترة أطول من ثانية واحدة.

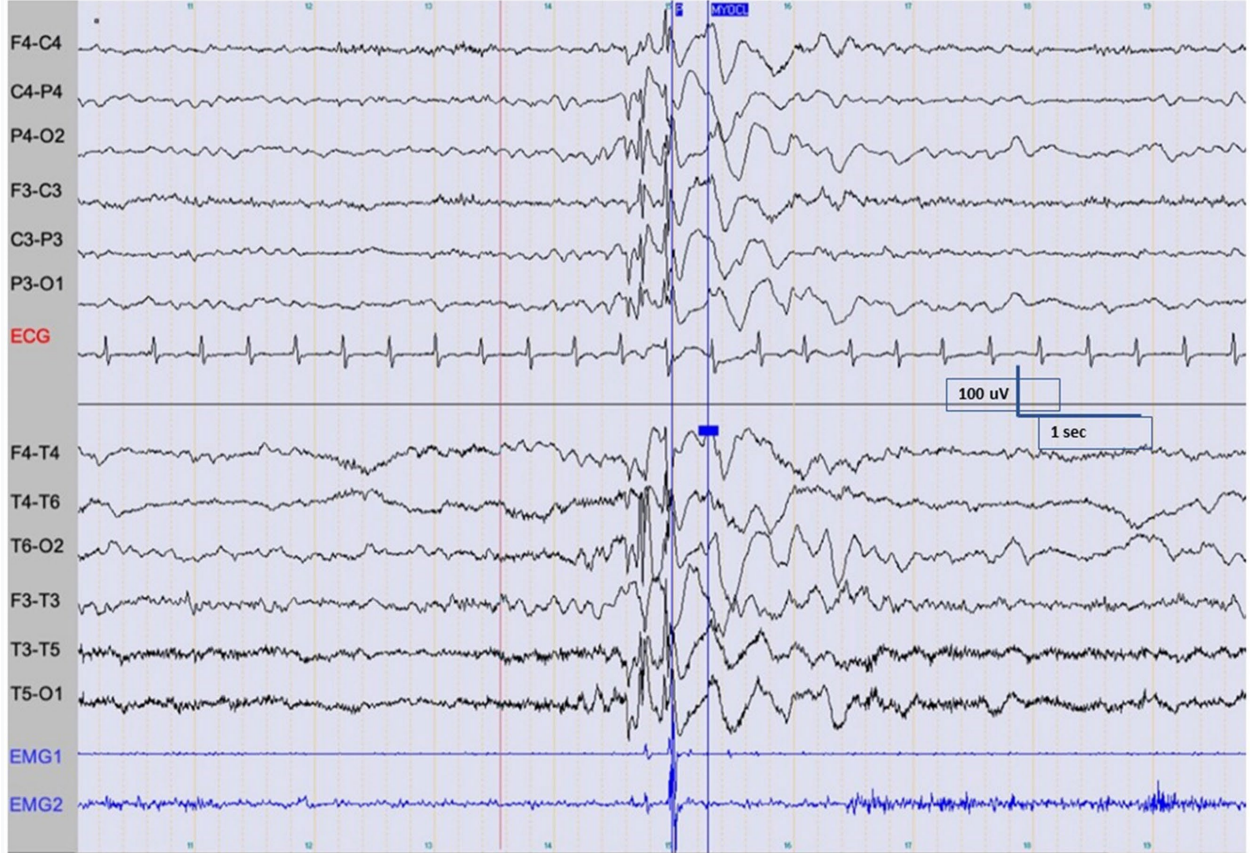
إن مخطط كهربية الدماغ بين النوبات في IESS غير طبيعي للغاية في معظم الحالات، مع اضطراب النظم المترافع أو إفرازات متعددة البؤر.

يمكن أن يميز التسجيل أثناء النوبة أيضًا تشنجات الصرع عن العضل العضلي (الشكل 8).

- يصحب متلازمة دريفت نوبات مطولة ناتجة عن الحمى والحالة الصرعية. يظهر الرمع العضلي عادة في وقت لاحق

- تتميز متلازمة لينوكس غاستو بنوبات صرع متوترة ومنشطة وغير نمطية لا تظهر في MEI.

- يتميز الصرع مع النوبات الرمعية العضلية بنوبات الرمع العضلي، والغياب غير النمطي، ونوبات المنشط العام، ونوبات حالة الصرع غير الرمعي، والتي لا تظهر في MEI، والتي تظهر أيضًا في وقت لاحق في سنوات ما قبل المدرسة.
- يتميز DEE في مرحلة الطفولة المبكرة (EIDEE) بأنواع النوبات المتعددة بالإضافة إلى الرمع العضلي، والتأخر التنموي الملحوظ، والتخطيط الكهربائي للدماغ غير الطبيعي بشدة
- قد تظهر اضطرابات استقلابية عصبية مختلفة بما في ذلك اضطرابات الجزيئات الصغيرة والميتوكوندريا والتخزين، مع نوبات الرمع العضلي في وقت مبكر من الحياة. وغالبًا ما ترتبط هذه مع التحديد العصبي التدريجي واختلال وظائف الأعضاء الأخرى
- تتميز متلازمة نقص الجلوكوز 1 (Glut1DS) بصغر الرأس الخفيف إلى المتوسط، وأنواع النوبات الأخرى بالإضافة إلى الرمع العضلي، وانخفاض الجلوكوز في السائل الدماغي النخاعي (CSF)، وانخفاض نسبة الجلوكوز السائل الدماغي النخاعي / البلازما بالإضافة إلى أحد المتغيرات المسببة للأمراض في SLC2A1 عندما يكون الاختبار الجيني متاحًا
- يتميز الصرع الرمع العضلي التقدمي بوجود انكسار لغوي أو حركي كبير، والارتباط المتكرر بأنواع النوبات الأخرى إلى جانب الرمع العضلي، والضمور المتكرر في التصوير بالرنين المغناطيسي، والاستجابة الفوسفورية للترددات الضوئية المنخفضة) مما يشير إلى مرض CLN2 غير الصرعية:
- الرمع العضلي الحميد للرضع يتميز بنقص التخطيط الدماغي المرتبط بالنفذات الرمعية العضلية
- فرط التنشج يظهر بردود فعل مرضية لا يوجد ارتباط بينها في EEG.
- رعشات النوم هي نوبات طبيعية من رمع النوم تظهر بشكل متكرر في النوم الخفيف
- الهجمات المرتعشة تظهر مع ارتجافات سريعة متكررة، غالبًا ما تثيرها الإثارة (الانفعال). لا يوجد ارتباط في EEG



الشكل 4 طفل يبلغ من العمر 14 شهرًا مصابًا بالصرع الرمعي العضلي في الطفولة. يُظهر مخطط كهربية الدماغ تفريغًا معمّمًا لموجة مسمارية، مع رعدة رمعية سريرية تم تحديدها من خلال مخطط كهربية العضل.

اعتلال دماغي نمائي في الطفولة الطفولة EIDEE :

EIDEE هي متلازمة تتميز بـ (الجدول 5) :

بداية الصرع في الأشهر الثلاثة الأولى من العمر مصحوبة بنوبات متكررة مقاومة للأدوية

- نتائج الفحص العصبي غير الطبيعية، على سبيل المثال، تشوهات وضع الجسم، أو الطبقة، أو الحركة.
- ضعف النمو المعتدل إلى الشديد الذي يظهر مع مرور الوقت
- تخطيط كهربية الدماغ غير الطبيعي بين النوبات، والذي قد يشمل نمط قمع انفجار، أو تباطؤ منتشر، أو

تفريغ متعدد البؤر

• يسمح التصوير العصبي، والاختبارات الأيضية، والوراثية بالتصنيف الدقيق للمسببات في حوالي 80٪

من الحالات. تشمل أنواع النوبات السائدة تشنجات التوتر البؤري، والتوتر العام، والتشنجات الرمعية

العضلية، والتشنجات الارتجاجية البؤرية، والتشنجات الصرعية. قد يحدث الاختلاج المتسلسل.

كانت الأوصاف الكهربائية السريرية لمتلازمة أوتهارا (يظهر نمط EEG الهبات - الكبت ونوبات الصرع النشطة) واعتلال الدماغ الرمع العضلي المبكر.

(النوبات الرمعية العضلية في الغالب وإما نمط الهبات - الكبت أو أي تشوهات أخرى مهمة في مخطط كهربية الدماغ) قيمة للغاية في تصنيف الصرع.

سمح للأطباء والباحثين بدراسة أسباب ونتائج وعلاج الولدان والرضع المصابين بالصرع الوخيم المبكر وتزويد العائلات بالمعلومات الحاسمة حول التشخيص. ومع ذلك، فإن السمات الكهربائية السريرية تتداخل هاتان المتلازمتان بشكل كبير وتتشاركان معاً في الأسباب الكامنة المتشابهة 80، 83، 85.

علم الأوبئة:

يقدر معدل حدوث EIDEE بـ 100000/10 ولادة حية

السياق السريري:

تبدأ هذه المتلازمة في فترة الطفولة المبكرة (تتراوح من 0 إلى 3 أشهر) وتؤثر على الأولاد والبنات على حد سواء. غالباً ما يكون الفحص العصبي شاداً بشدة، مع تشوهات في الطبقة (غالباً نقص التوتر المركزي)، والوضعية، والسلوك الحركي مع ضعف البصر القشري.

غالباً ما يظهر السلوك أو التطور العصبي غير الطبيعي قبل ظهور النوبات، ولكن قد يكون من الصعب التعرف عليه بسبب البداية المبكرة للغاية (يمكن أن تكون مراجعة مقاطع الفيديو المبكرة مفيدة). يعاني معظم الأطفال من ضعف متوسط إلى شديد في النمو. عادة ما تكون الأسرة والحمل وتاريخ الولادة طبيعية. يختلف حجم الرأس حسب المسببات، ولكنه قد يكون طبيعياً عند الولادة.

الجدول 5 معايير واعتلال الدماغ النائي والصرع في الطفولة المبكرة

المعايير الاستيعادية	التنبهات	المعايير الإلزامية	النوبات
		النوبات التوتيرية و / أو الرمع العضلي	
		بين النوبات: إما قمع انفجار أو متعدد البؤر، تفریغات ذات تباطؤ منتشر	تخطيط كهربية الدماغ

		من الولادة حتى 3 أشهر (معدلة ل الخدج)	العمر عند البداية
تأخير في الانحدار العصبي معتدل إلى عميق	التطور الطبيعي في البداية، على الرغم من أنه من المسلم به أن هذا يمكن أن يشكل تحدياً لتقييم دقيق تاريخياً		التطور عند البداية
	فحص عصبي طبيعي، على الرغم من أنه من المسلم به أن هذا قد يكون صعباً للتقييم التاريخي أو عند الرضيع الذي عانى من نوبات متكررة جداً و / أو تلقى أدوية مضادة للنوبات التي قد تغير اختبارهم		الفحص العصبي
		يوجد ضعف في النمو قبل أو بعد وقت قصير من بداية النوبة	الأمراض المصاحبة المبكرة
		نمو عصبي غير طبيعي بما في ذلك الإعاقة الذهنية	مسار المرض
<p>هل التصوير بالرنين المغناطيسي أو مخطط كهربية الدماغ مطلوب للتشخيص؟</p> <p>التصوير بالرنين المغناطيسي ليس مطلوباً للتشخيص، ولكن يوصى به بشدة لاستبعاد الأسباب الهيكلية لا يلزم إجراء مخطط كهربية الدماغ النسائي عند الرضيع ذي السمات السريرية المميزة حيث يُظهر مخطط كهربية الدماغ بين النوبات نمط الهبات - الكبت وتفريغاً متعدد البؤر مع تباطؤ منتشر</p> <p>متلازمة دون تأكيد مختبري:</p> <p>في المناطق محدودة الموارد، لا يمكن تشخيص هذه المتلازمة بدون تخطيط كهربية الدماغ بين النوبات</p>			

مسار المرض:

عادة ما تكون النوبات مقاومة للأدوية ما لم يتم تحديد الأهداف الاستقلابية أو الجينية للعلاج الدقيق أو التشوهات الهيكلية القابلة للجراحة^{86,87} على سبيل المثال، المرضى الذين يعانون من المتغيرات المسببة للأمراض في SCN2A أو SCN8A يظهرون استجابة النوبات لعوامل قناة الصوديوم، غالبًا عند مستويات عالية جرعة⁹⁰⁻⁸⁸

EIDEE، بغض النظر عما إذا كانت التشنجات الصرعية هي نوع من النوبات الحالية ، قد تتطور إلى IESS مع ظهور نمط الهبات - الكبت أو تشوهات في تخطيط كهربية الدماغ، متعددة البؤر التي تتطور في بعض الحالات إلى نمط اضطراب النظم المترافع. عند الولادة والرضع الصغار جدًا، قد يكون من الصعب تقييم مدى أي ضعف في النمو؛ ومع ذلك، فإن جميع الأطفال الذين يعانون من EIDEE تقريبًا يعانون من إعاقة ذهنية متوسطة إلى شديدة.

تشمل المعايير الاستيعادية بعض الأفراد الذين لديهم علاج مبكر فعال للمسببات الأساسية، كما هو الحال في الصرع المعتمد على البيريدوكسين ' 5 ine (am) Pyridox عوز الفوسفات، بما في ذلك الرمع العضلي، والرقص وخلل التوتر والرعشة. قد تظهر هذه قبل بداية النوبة، في وقت مبكر من تطور المتلازمة، أو تتطور مع مرور الوقت. قد يكون التفريق بين اضطرابات الحركة الانتيابية والنوبات أمرًا صعبًا، لا سيما في سياق مخطط كهربية الدماغ غير الطبيعي الشديد بين النوبات. في مثل هذه الحالات، ينبغي النظر في تصوير مخطط كهربية الدماغ بالفيديو لفترات طويلة مع تسجيلات قوائم تخطيط كهربية العضل لتأكيد نوع الحدث الانتيابي.

تعتبر الأمراض المصاحبة المرتبطة بالإعاقة العصبية العالمية، بما في ذلك ضعف البصر القشري، والضعف الحركي، ومشاكل العظام، والمشاكل السلوكية، وصعوبات التغذية، والوفيات المبكرة والمتزايدة، ارتباطات معترف بها مع المتلازمة.

النوبات:

يتطلب تشخيص EIDEE واحدًا أو أكثر من أنواع النوبات التالية

1. نوبات توتيرية، و / أو نوبات صرعية، و / أو ذاتية، بالإضافة إلى آليات بدون نوع نوبة سائد واح، تتكرر النوبات التشنجية ويمكن أن تحدث منعزلة أو في مجموعات تتكون من 10 إلى 20 نوبة في اليوم. إذا حدثت هذه في مجموعات، فإن السمات المميزة للتشنجات تشمل (1) نوبات الصرع تحدث عادة بشكل مستقل عن دورة النوم، على عكس تشنجات الصرع التي تظهر غالبًا عند

الاستيقاظ؛ و (2) نوبات الصرع تستمر لفترة أطول من التشنجات الصرعية التي تستمر أقل من 3 ثوان. النوبات التوترية هي نوبات بؤرية أو غير متماثلة في فترة حديثي الولادة. قد يكون الرمع العضلي البؤري أو متعدد البؤر هو نوع النوبة السائد. يختلف تواتر الرمع العضلي عن: من حين لآخر إلى شبه مستمر.

يمكن أن يكون الرمع العضلي مثيرًا أو ضخماً وثنائياً. الرمع العضلي غير المنتظم غير متزامن وغير متماثل وعشوائي. يمكن أن يحدث في الوجه أو الأطراف أو قد يقتصر على الحاجب أو الشفة أو الإصبع فقط. يحدث أثناء اليقظة والنوم.

يرتبط الرمع العضلي غير المنتظم بشكل أكثر شيوعاً بمسببات التمثيل الغذائي. تحدث تشنجات صرع في بعض المرضى. يتم رؤيتها بشكل متكرر بعد الشهر الأول من الحياة. عادة ما تحدث في مجموعات - غالباً عند الاستيقاظ. تتميز النوبات المتسلسلة بالعديد من مظاهر النوبات التي تحدث بالتسلسل أثناء النوبة. 3. على سبيل المثال، قد يبدأ الحدث بخصائص منشط بؤري تليها سمات ارتجاجية بؤرية ثم تشنجات صرع بدون مظهر واحد سائد.

بالإضافة إلى أنواع النوبات المذكورة أعلاه، قد تحدث أيضاً نوبات حركية بؤرية.

مخطط كهربية الدماغ:

بين النوبات:

الخلفية غير طبيعية وقد تُظهر نمط الهبات - الكبت، وموجات متعددة البؤر / موجات شائكة /

موجات حادة مع أو بدون تباطؤ، وانقطاع و / أو تباطؤ انتشار (الشكل 5).

قد تكون التشوهات الخلفية نادرة في وقت مبكر جداً من الدورة في مرضى نادرين ولكنها ستتدهور بسرعة مع زيادة وتيرة النوبات.

يتكون نمط الهبات - الكبت من هبات عالية الجهد (150-300 فائق التوهج) من النوبات المختلطة،

وموجات حادة وبطيئة تدوم من 1 إلى 5 ثوان، بالتناوب مع فترات كبت ملحوظ (<5 ميكرو فولت)

تدوم من 3 إلى 10 ثوان؛ ومع ذلك، قد تتأثر الجورة بالأدوية المصاحبة. عادة ما يُرى في اليقظة

والنوم ولا يستجيب للتحفيز. عادة ما يكون نمط الهبات - الكبت ثنائياً، ولكن يمكن أن يكون غير

متماثل أو غير متزامن أو حتى أحادي الجانب. يمكن أحياناً رؤية التوهين البؤري العشوائي.

في بعض الأطفال، يمكن رؤية نمط خلفية غير طبيعي في مخطط كهربية الدماغ قبل النوبات مع

ظهور نمط الهبات - الكبت بشكل ظاهر فقط. قد يختلف نمط الهبات - الكبت مع تقدم العمر، ولكن

سيظل مخطط كهربية الدماغ غير طبيعي. بالنسبة للرضع الذين يتطورون إلى متلازمة IESS ، قد

يظهر اضطراب النظم المترافع مع تقدم العمر. إذا كان المسببات قابلة للعلاج (آفة استقلابية أو هيكلية قابلة للجراحة)، فقد يتحسن مخطط كهربية الدماغ أو حتى يصبح طبيعياً خلال النوبة:

يعتمد النمط على نوع النوبة. في فترة حديثي الولادة، تكون الأنماط النبوية بؤرية أو غير متناظرة. مع النوبات التوترية، يضعف نمط الهبات - الكبت مع ظهور نشاط سريع منخفض الجهد وعالي التردد. قد يكون للرمع العضلي علاقة بالارتفاع / الموجة الحادة. قد لا يكون للرمع العضلي غير المنتظم / المجزأ علاقة ارتباط نزلي. ترتبط النوبات البؤرية بإيقاع تجنيد عصبي بؤري. سيتغير نمط النوبة في النوبة المتسلسلة خلال النوبة مع تغير المظاهر السريرية. تشنجات الصرع مصحوبة بموجة عالية الجهد معممة أو بؤرية حادة أو بطيئة تليها نشاط سريع منخفض السعة والتوهين. علاوة على ذلك، يمكن رؤية أنماط تخطيط كهربية الدماغ مع أو بدون نوبات سريرية.

التصوير:

تشوهات الدماغ الهيكلية هي سبب مهم ومتكرر لـ EIDEE ويجب البحث عنها في جميع الأطفال. عندما تكون النوبات مقاومة للأدوية وتكون السمات البؤرية بارزة، ينبغي النظر في طرق تصوير أخرى لاستبعاد الآفة التي يمكن علاجها جراحياً. بالنسبة لبعض المسببات الجينية، غالباً ما يكون التصوير طبيعياً في البداية أو قد يُظهر انخفاضاً في حجم المخ أو دليل على نقص / خلل الميالين في المادة البيضاء.

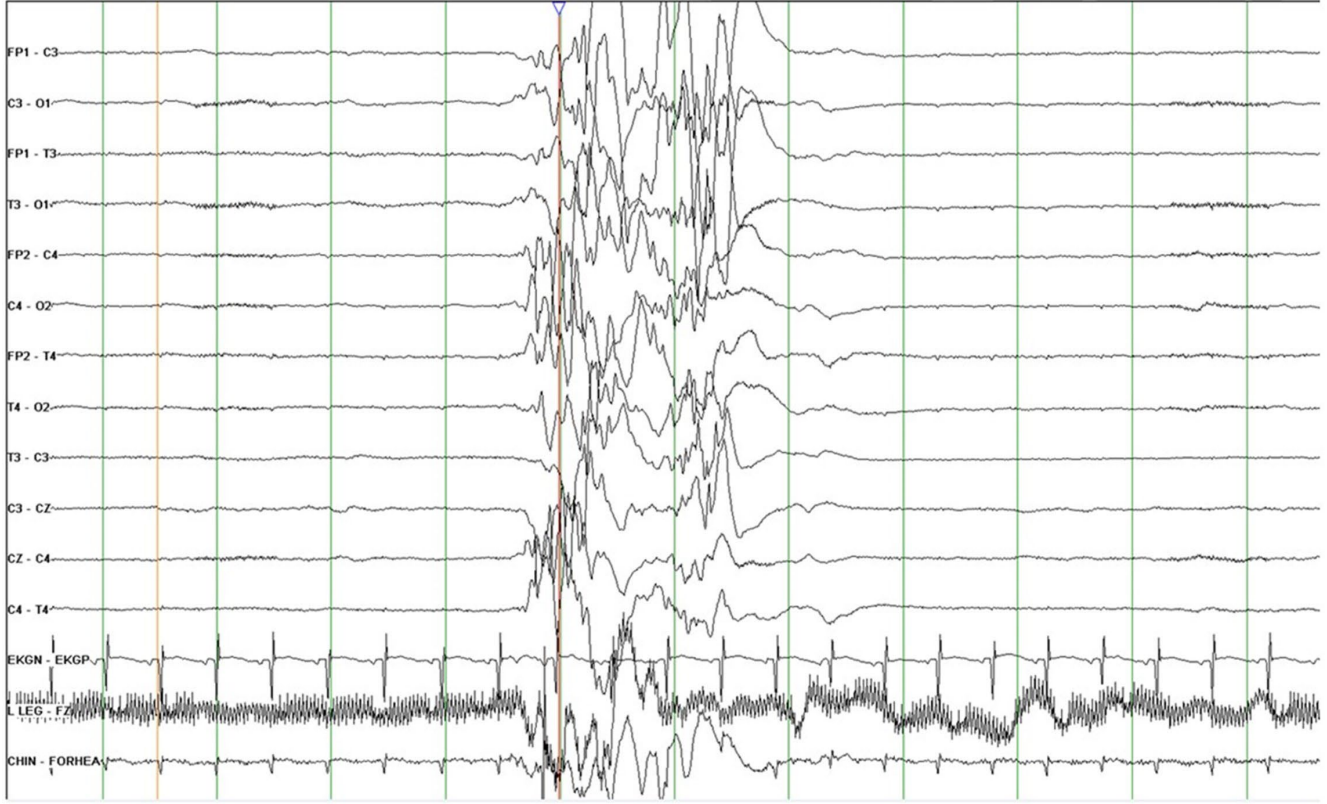
بمرور الوقت قد يتطور إلى ضمور دماغي.

علم الوراثة: ينبغي النظر في التحقيقات التالية

- ميكروأري للكروموسومات ، النمط النووي (على سبيل المثال ، كروموسوم الحلقة 14)
- لوحة الجينات أو الإكسوم الكامل أو تسلسل الجينوم - يمكن أن يكون مفيداً لجودة تقرير الاختبار الناتج لتسليط الضوء على السمات المظهرية المتوافقة مع الجينات المحددة ، حيثما وجدت (انظر القسم أدناه)

يمكن تحديد المتغيرات الجينية المسببة للأمراض في أكثر من نصف المرضى الذين يعانون من

EIDEE



(الشكل 5) طفل يبلغ من العمر 4 أسابيع مع اعتلال دماغي نمائي صرعي في وقت مبكر من الطفولة. قدم في اليوم الثاني من حياته نوبات متتابة مع عنصر منشط بارز واعتلال دماغي حاد. يُظهر مخطط كهربية الدماغ (20 ميكرو فولت / مم ، 30 مم / ثانية) نمط الهبات - الكبت. أظهر الاختبار الجيني المتغير الممرض KCNQ2. أظهر المريض انخفاضًا ملحوظًا في النوبات مع دواء الكاربامازيبين لكنه ظل متأخرًا بشدة.

قد يتنبأ نوع (أنواع) النوبة و EEG مع ميزات النمط الظاهري الأخرى بالنمط الجيني:

ترتبط المتغيرات المسببة للأمراض KCNQ2- DEE بنوبات متسلسلة (مع مكون منشط في الغالب ولكن أيضًا مع تشنجات ارتجاجية أو توترية أو عضلية أو صرعية أو نوبات صرعية ذاتية) (انظر القسم أدناه).

يُنظر إلى هذا البديل أيضًا مع نوبات توترية حصريًا مرتبطة بنمط الهبات - الكبت أو تخطيط كهربية الدماغ متعدد البؤر.

قد يشمل التاريخ العائلي الأفراد المصابين بصرع الرضع العائلي المحدود ذاتيًا. 88 ، 98-93

• قد تشمل المتغيرات المسببة للأمراض SCN2A-DEE نوبات متسلسلة ذات سمات منشط واستقلالية في الغالب

- ترتبط المتغيرات المسببة للأمراض SCN8A-DEE بالنوبات البؤرية
- ترتبط المتغيرات المسببة للأمراض STXBP1-DEE بنوبات منشط غير متماثلة أو نوبات متسلسلة (تشنجات توتريية، تشنجات ذاتية، وتشنجات رمعية، وتشنجات صرعية)
- يرتبط CDKL5-DEE بنوبات صرع توتري. عادة ما تتكرر النوبات المتسلسلة مع النمط الظاهري "فرط الحركة - التشنجات التوتريية"
- "يمكن أن تظهر المتغيرات المسببة للأمراض KCNT1-DEE مع نوبات توتريية بؤرية مصحوبة بأعراض لا إرادية.¹⁰³
- يمكن أن تظهر المتغيرات المسببة للأمراض UBA5-DEE مع نوبات رمع عضلي سائدة.¹⁰⁴

دراسات التمثيل الغذائي:

يجب أن تؤخذ الدراسات الأيضية في الاعتبار بقوة، لا سيما إذا لم يتم العثور على خلل بنيوي واضح في التصوير 86 علاوة على ذلك، قد تشير ميزات التصوير أو مخطط كهربية الدماغ إلى مسببات استقلابية معينة.

يجب أن توجه المصادر الأخرى اختبارات الاستقلاب العصبي المفصلة؛ ومع ذلك، يجب أن تشمل التحقيقات البول الأحماض العضوية والأمينية بما في ذلك s-sulfocysteine ، والبول alpha aminoacid- ipic semialdehyde، والأحماض الأمينية البلازمية، واللاكتات، وحمض اليوريك ، والنحاس / سيرولوبلازمين، والأمونيا، وملف الأسيل كارنيتين، وتركيز ترانسفيرين متساوي الكهراء، وسلسلة طويلة جدًا من الأحماض الدهنية و CSF الجلوكوز واللاكتات والبيروفات والأحماض الأمينية والناقلات العصبية.

تشخيص متباين:

- النوبات المستحثة المرتبطة باعتلال الرأس الإقفاري بنقص التأكسج، والعدوى، واضطراب التمثيل الغذائي الحاد القابل للانعكاس، والسكتة الدماغية، أو النزف داخل الجمجمة وقد تكون رمع عضلي، رمعي بؤري، ومنشط بؤري.
- قد يكون هناك اعتلال دماغي حاد وتخطيط كهربية دماغ قمعي.
- النوبات المستثارة أكثر شيوعًا من تلك المرتبطة باعتلال دماغي نمائي صرعي في الطفولة المبكرة EIDEE، ويجب إجراء التحقيقات ذات الصلة لاستبعاد الأسباب الحادة.

ومع ذلك، فإن بعض الأسباب الجينية لـ EIDEE بما في ذلك نقص العامل المساعد في الموليبدينوم ونقص أوكسيديز الكبريتيت لها ميزات تصويرية قد تحاكي إصابة الدماغ بنقص التأكسج.

صرع الطفولة المصحوبة بنوبات بؤرية مهاجرة (EIMFS)

EIMFS هو اعتلال دماغي نمائي وصرع نادر يبدأ بنوبات بؤرية مقاومة للأدوية في السنة الأولى من العمر، مع اعتلال دماغي حاد مرتبط به (الجدول 6).

يمكن أن تنشأ النوبات البؤرية في نصفي الدماغ وتنتقل من منطقة قشرية إلى أخرى داخل النوبة.

غالبًا ما تطول النوبات مع نوبات الحالة الصرعية. قد يكون، جزئيًا، متعلقًا بطفرة جينية محددة،^{108 105} على الرغم من الإبلاغ عن تطور أكثر اعتدالًا في عدد قليل من الأطفال. علم الأوبئة:

يبلغ معدل انتشار EIMFS حوالي 0.11 لكل 100000 طفل

السياق السريري:

تبدأ هذه المتلازمة عادة في الأشهر الستة الأولى (المتوسط 3 أشهر)، مع ظهور حالات نادرة في

النصف الأخير من السنة الأولى من العمر، يتأثر الذكور والإناث بالتساوي^{105.108.110}.

عادة ما يكون حجم الرأس والفحص العصبي طبيعيين في البداية.

يصاب معظم المرضى بصغر الرأس عند بلوغهم عام واحد. ومع ذلك، فإن الانحدار والتأخير الشديد اللاحق هو أمر عادي.

مسار المرض:

التنبؤ ضعيف، مع نوبات مقاومة مستمرة للأدوية، وعجز شديد في النمو العصبي والحركي،

وانخفاض متوسط العمر المتوقع،^{110 105} على الرغم من الإبلاغ عن تطور أكثر اعتدالًا في عدد قليل من الأطفال.

يتأثر بعض المرضى أيضًا بضعف حركي شديد في القناة الهضمية وقد يعانون من اضطراب

حركي،¹⁰⁹ كما هو شائع في العديد من حالات اعتلال الدماغ الصرع النمائي الوراثي.

النوبات:

تعتبر النوبات الارتجاجية الحركية البؤرية أو النوبات التوتيرية إلزامية للتشخيص.

تكون في البداية متقطعة، ولكن تزداد وتيرتها بسرعة في الأسابيع والأشهر التي تلي ظهور النوبة.

قد تكون النوبات أيضًا أكثر خفية، مع توقف سلوكي مع أو بدون نسخة الرأس والعين، وخصائص

بارزة مستقلة.

تُظهر النوبات البؤرية نمط انتقال على مخطط كهربية الدماغ، والذي قد يتم تقويته إذا لم يتم تنفيذ مخطط كهربية الدماغ بالفيديو لفترات طويلة. - نشاط على مدار النوبة.
الحالة الصرعية شائعة¹¹² تم الإبلاغ عن حالات نادرة لها تاريخ من التشنجات الصرعية¹⁰⁹⁻¹¹⁴.
¹¹⁶ نوبات الرمع العضلي هي إقصائية.

مخطط كهربية الدماغ:

يمكن أن تكون خلفية مخطط كهربية الدماغ طبيعية في البداية؛ ومع ذلك، يحدث التباطؤ المنتشر للخلفية مع مرور الوقت.

يتم تعزيز شذوذ مخطط كهربية الدماغ بالحرمان من النوم والنوم.

نادرًا ما يتم الإبلاغ عن اضطراب النظم المترافع

يرتبط مخطط كهربية الدماغ أثناء النوبة بالسيمولوجيا السريرية، وهناك مشاركة في عدة مناطق قشرية مستقلة على التوالي في نفس حدث النوبة الفردية (الشكل 6).

^{112,113} يتميز EEG أثناء النوبة بنشاط رتيب في النطاق 4-10 هرتز، بدءًا من المناطق الصدغية القذالية مع نمط معين ومرضي من هجرة الانتشار.

التصوير :

يعد التصوير العصبي الطبيعي في البداية، مع وجود تقارير عن تضخم خفيف إلى متوسط في الفراغات تحت العنكبوتية والفراغات الوريدية.

تم الإبلاغ عن ضمور الدماغ، في الغالب في منطقة المخيخ، عند متابعة بعض الحالات.

غالبًا ما يتم الإبلاغ عن تأخر تكوّن النخاع مع فرط كثافة المادة البيضاء في التصوير بالرنين

المغناطيسي وانخفاض Nacetyl aspartate في التحليل الطيفي بالرنين المغناطيسي^{106,109,110}.
علم الوراثة:

الوراثة العائلية نادرة الحدوث، يظهر تباينًا بين الأسرة (يتأثر الوالدان بشكل خفيف مع أطفال رضع

مصابين بصرع الطفولة المصحوب بنوبات بؤرية مهاجرة¹¹⁷ .¹¹⁸

الشذوذ الجيني دي نوفو هو الأكثر شيوعًا، KCNT1 هو الجين الرئيسي وتم الإبلاغ عنه في نصف

الحالات تقريبًا.^{106, 107, 119} الجينات الأخرى المرتبطة بهذه المتلازمة تشمل بشكل أساسي SCN1A

و SCN2A و SLC12A5 و BRAT1 و TBC1D24¹⁰⁷

اختبار التمثيل الغذائي:

تم العثور على بعض الأطفال المصابين بـ EIMFS لديهم اضطرابات خلقية أساسية للجليكوزيل 120
تشخيص متباين:

• تتميز SeLNE و SeLFNIE و SeLIE بالتطور الطبيعي والافتقار إلى نمط الهجرة داخل
نفس النوبة على EEG

• تتميز أنواع الصرع البؤرية الأخرى المبكرة بسبب المسببات الهيكلية بوجود نوبات مجسمة، غالبًا
مع تركيز ثابت واحد دون نمط الهجرة على مخطط كهربية الدماغ

• EIDEE أخرى، قد يعاني هؤلاء الأطفال من نوبات متعددة البؤر و / أو نوبات معممة شديدة مع
تأخر شديد في النمو العصبي، ولكن لا تظهر نمط الهجرة المميز في نفس النوبة على مخطط كهربية
الدماغ.

قد يصاب العديد من هؤلاء الأطفال أيضًا باضطرابات حركية.

• أخطاء وراثية أخرى في التمثيل الغذائي

• تتميز متلازمة دريفت DS بالنوبات الارتجاجية البؤرية الطويلة (hemi-clonic) التي تتناوب
من جانب إلى آخر مع نوبات مختلفة. ومع ذلك، فإن هؤلاء المرضى لا يُظهرون نمط هجرة في نفس
النوبة.

الجدول 6 معايير التشخيص لصرع الأطفال مع النوبات البؤرية المهاجرة

المعايير الإلزامية	التنبهات	المعايير الاستيعادية	النوبات
النوبات البؤرية / متعددة البؤر أو النوبات الرمعية ، مع أو بدون توقف سلوكي خفي وخصائص ذاتية بارزة تهاجر النوبات من فص إلى آخر سريريًا يزداد تواتر النوبات بسرعة في الأسابيع والأشهر		نوبات رمع عضلي	

		الأولى ، وغالبًا ما يتطور إلى حالة الصرع	
	بين النوبات: - نمط الهبات - الكبت قبل الدواء - تركيز نوع صرع واحد مستمر على مخطط كهربية الدماغ - اضطراب النظم المترافع	يُظهر التسجيل أثناء النوبة نمط هجرة (قد يتم تفويته إذا لم يتم تنفيذ مخطط كهربية الدماغ بالفيديو لفترات طويلة) بين النوبات: تصريفات متعددة اليور	تخطيط كهربية الدماغ
	بداية من 6 إلى 12 شهر	أقل من 12 شهر	العمر عند البداية
	تأخير شديد قبل بدء النوبة		التطور عند البداية
	شذوذ كبير في الفحص العصبي قبل بداية النوبة		الفحص العصبي
		ارتفاع في النمو أو الانحدار مع نوبات متكررة	الأمراض المصاحبة
تصوير عصبي غير طبيعي مصحوب بأفة هيكلية سببية			التصوير
	تحرر من النوبات عدم وجود ضمور في الدماغ في التصوير بالرنين المغناطيسي	تأخر النمو العصبي	مسار المرض
هل التصوير بالرنين المغناطيسي أو مخطط كهربية الدماغ مطلوب للتشخيص؟ مطلوب التصوير بالرنين المغناطيسي للتشخيص لاستبعاد المسببات الهيكلية السببية قد لا تكون هناك حاجة إلى مخطط كهربية الدماغ (EEG) في حالة ملاحظة الهجرة السريرية.			

ومع ذلك يوصى بشدة باستخدام مخطط كهربية الدماغ لتوثيق نمط الهجرة

متلازمة بدون تأكيد مختبري: في المناطق محدودة الموارد، يمكن التشخيص من خلال الملاحظة السريرية لهجرة النوبات بدون تخطيط كهربية الدماغ أو التصوير بالرنين المغناطيسي ، بشرط استيفاء جميع المعايير السريرية الإلزامية و المعايير الاستيعادية الأخرى

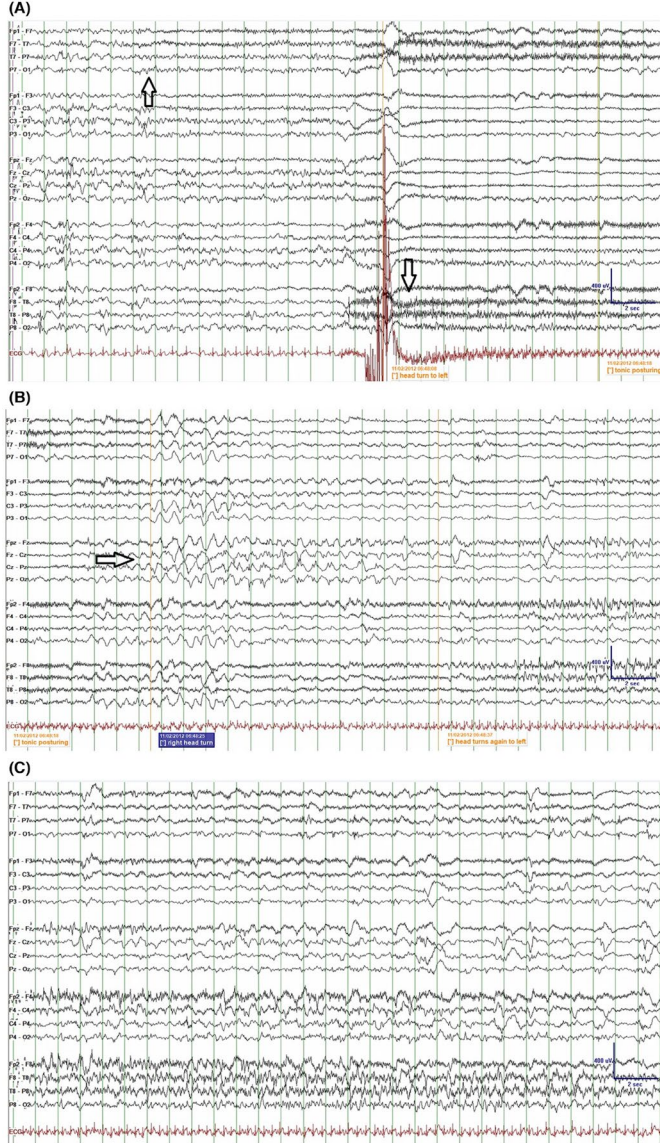
متلازمة تشنجات الصرع عند الأطفال (IESS)

IESS هو مصطلح مقترح ليشمل كلا من متلازمة ويست وكذلك الرضع الذين يعانون من تشنجات صرع والذين لا يستوفون جميع معايير متلازمة ويست (الجدول 7). تشير متلازمة ويست كلاسيكيا إلى ثالث تشنجات الصرعية واضطراب النظم المترافع والركود النمائي أو الانحدار. ¹²¹ ومع ذلك، غالبًا ما يفتقر الأطفال المصابون بـ IESS إلى أحد هذه المعايير الثلاثة. على سبيل المثال، قد لا يكون التأثير التنموي واضحًا أو قد لا يكون هناك اضطراب النظم المترافع نموذجي.

تم تحديد هذا الأمر المقلق سابقًا من قبل مجموعة West Delphi ، الذين اقترحوا مصطلح متلازمة تشنجات الأطفال لجميع حالات تشنجات الأطفال ، بغض النظر عن نتائج تخطيط كهربية الدماغ، واحتفظوا بمصطلح متلازمة ويست للحالات التي يكون فيها اضطراب النظم المترافع كان مرتبطًا ، بغض النظر عن الانحدار النمائي ¹²² ويؤكد هذا التغيير على أهمية التشخيص والعلاج المبكر لأن الفاصل الزمني الأقصر للمعالجة يرتبط بنتائج أفضل. ¹²³ تمت إضافة مصطلح "الصرع" إلى اسم المتلازمة بناءً على طلب العديد من خبراء طب الأعصاب / الصرع للأطفال من أجل تجنب أي خلط مع التشنجات غير الصرعية والتأكيد على طبيعة الصرع لهذه المتلازمة. يتميز IESS ببداية التشنجات الصرعية بين 1 و 24 (الذروة 3 و 12) شهرًا من العمر، على الرغم من أنه قد يحدث في وقت لاحق. قد لا يكون للرضع تاريخ سابق، أو قد يعكس التاريخ السابق السبب الأساسي، على سبيل المثال، الدماغ البنيوي المكتسب أو الشذوذ الجيني.

في بعض الحالات، قد يتطور الرضع المصابون بالصرع EIDEE أو غيره من الصرع المبكر (عادةً مع نوبات بؤرية) ليكون لديهم سمات سريرية ومخطط كهربية الدماغ لـ IESS بعد 3-4 أشهر

من العمر. ¹²⁴



الشكل 6 يُظهر الأشكال من (أ) إلى (ج) صفحات متتالية من تسجيل مخطط كهربية الدماغ لدى فتاة تبلغ من العمر 3 أشهر مصابة بالصرع في مرحلة الطفولة مع نوبات بوزية مهاجرة بسبب متغير مرض من نوع SCN2A. يُظهر مخطط كهربية الدماغ نوبة طويلة بدأت في المنطقة الزمنية اليسرى (السهم المتجه لأعلى، أ) وانتقلت إلى المنطقة الزمنية اليمنى (السهم لأسفل، أ) ، ثم إلى المنطقة المركزية (السهم ، ب) وانتهت في الوقت الزمني الأيمن المنطقة (ج) أثناء النوبة، كانت الطغلة تعاني أولاً من انحراف الرأس الأيسر ، متبوعاً بوضعية التوتر الثنائية ، وانحراف الرأس الأيمن ، ثم انحراف الرأس الأيسر ، جنباً إلى جنب مع اضطراب النظم المترافع (انظر توجيه مخطط كهربية القلب)

علم الأوبئة:

الحدوث المقدر لمتلازمة IESS هو 100000/30 من الرضع الأحياء، مع بعض الدراسات تشير إلى معدلات أعلى للإصابة مع خطوط العرض الجغرافية الأعلى (السويد، فنلندا، الدنمارك).

9،125،126،127

الصرع الذي يبدأ قبل 36 شهراً^{41،9}

يتأثر كلا الجنسين، وتكون نسبة الإصابة أعلى عند الذكور. 8،38

السياق السريري:

بدأت متلازمة IESS بين 3 و 12 شهراً، مع نطاق يتراوح من 1 إلى 24 شهراً.

في حالة حدوث البداية قبل 3 أشهر، ينبغي النظر في بدايات النمو والدماغ الصرع الأخرى. قبل ظهور IESS ، يمكن أن يكون التطور طبيعيًا، ولكن غالبًا ما يكون هناك تاريخ سابق لتطور غير طبيعي واضح أو مشتبه به. يُلاحظ تباطؤ النمو أو توقفه أو ارتداده مع ظهور التشنجات، على الرغم من أنه قد لا يكون واضحًا في وقت مبكر جدًا من الدورة. يمكن للوالدين الإبلاغ عن تراجع معزل في الانتباه البصري أو الاستجابة الاجتماعية المتغيرة في الأيام أو الأسابيع التي تسبق ظهور التشنجات. عادة ما تسوء حالة مرتفع النمو والتراجع دون علاج عاجل وفعال.

على الرغم من أن حجم الرأس والفحص قد يكونان طبيعيين، إلا أن الفحص العصبي الدقيق قد يوفر أدلة على المسببات، بما في ذلك حجم الرأس غير الطبيعي أو نتائج الفحص العصبي. بالإضافة إلى ذلك، يعد الفحص الجلدي (للوصمات التي توحى باضطراب جلدي عصبي مثل التصلب الجلدي) وتقييم طب العيون وفحص سمات التشوه مهمًا لأنها يمكن أن تشير إلى سبب أساسي. مسار المرض:

يتطور IESS كثيرًا إلى أنواع أو متلازمات صرع أخرى، خاصة متلازمة لينوكس غاستو، أو الصرع البؤري المقاوم للأدوية. على الرغم من عدم وجود بيانات دقيقة، فقد تم اقتراح أن حوالي 30 ٪ من المرضى الذين يعانون من IESS قد يتطورون إلى متلازمة لينوكس غاستو 128-136. قد يبدأ بعض الأطفال بالصرع البؤري الذي يتطور إلى IESS ، وبعد ذلك ، عندما يكبر الطفل أو يستجيب للعلاج ، يعود إلى الصرع البؤري. في مثل هذه الحالات، غالبًا ما تُرى السمات البؤرية على مخطط كهربية الدماغ وقد يكون اضطراب النظم المترافع النموذجي غائبًا. من المفترض أن تؤدي النوبات البؤرية المتزامنة والتشنجات الصرعية غير المتماثلة والميزات البؤرية المتسقة في مخطط كهربية الدماغ إلى زيادة احتمالية حدوث خلل بنيوي في الدماغ.

قد تستمر التشنجات الصرعية في بعض الحالات، خاصة مع بعض أمراض الدماغ الجينية أو البنيوية. في بعض الأفراد، يتم حل مشكلتهم بالعلاج الفعال ولا يظهر الصرع اللاحق. من الناحية التنموية، يُترك العديد من الأطفال بنتائج نمو ضعيفة، بغض النظر عن نتيجة النوبة. ترتبط شدة التأخر في النمو في الغالب بالمسببات وسرعة العلاج. يكون التشخيص أكثر ملاءمة

للرضع الذين سبق لهم التطور الطبيعي، ولا يوجد سبب معروف، ويجب بدء العلاج الخاص

بالمتلازمة بشكل سريع 123 ، 125 .

النوبات:

تشنجات الصرع إلزامية لتشخيص IESS ، وتتكون من تقلصات منشط قصيرة للعضلات المحورية ، يستمر كل منها عادةً أقل من 3 ثوانٍ، والتي قد تكون مرنة أو باسطة أو مختلطة.

تحدث هذه عادة في سلسلة أو مجموعات، مع زيادة بروز السمات الحركية من خلال المجموعات، غالبًا على مدى دقائق (على الرغم من أن المجموعات قد تستمر لمدة 30 دقيقة أو أكثر) وغالبًا ما يتم رؤيتها عند الاستيقاظ.

قد تكون هذه متناظرة أو غير متماثلة وقد تكون خفية، مع إيماءات طفيفة في الرأس، أو حركات العين أو الذقن. يمكن أيضًا رؤية النوبات البؤرية وقد تحدث بشكل متزامن عند الرضيع المصاب بالتشنجات، خاصة في تحديد المسببات الهيكلية، على سبيل المثال، التصلب الحدبي أو خلل التنسج القشري البؤري.

قد تحدث النوبات البؤرية إما بشكل مستقل عن التشنجات أو قد تسبق أو تحدث أثناء أو بعد مجموعة من التشنجات الصرعية، أو حتى تحدث خلال سلسلة التشنجات الصرعية.

النوبات التشنجية في البداية غير نمطية ويجب أن تثير القلق بشأن بداية مبكرة أخرى في النمو واعتلال الدماغ الصرعي.

مخطط كهربية الدماغ:

بين النوبات، غالبًا ما يُرى اضطراب النظم المترافع (الفوضوي ، السعة العالية ، التباطؤ المفرط ، التفريغ الصرعي متعدد البؤر) ويكون عائد الكشف أكبر إذا تم تسجيل النوم بدون حركة العين السريعة) (الشكل 7 أ).

قد يكون لدى بعض الأطفال صرع نشط للغاية متعدد البؤر - شكل مخطط كهربية الدماغ بدون الخلفية الفوضوية التي تميز اضطراب النظم المترافع. يجب أن يشير التفريغ الصرعي البؤري المتسق أو النشاط البؤري السريع إلى وجود خلل بنيوي أساسي. في وقت مبكر جدًا من الدورة، أو عند الأطفال الأكبر سنًا، قد يكون اضطراب النظم المترافع غائبًا أيضًا. يجب على الأطباء ألا يحجبوا العلاج القياسي للأطفال المصابين بـ IESS الذين لا يعانون من اضطراب النظم المترافع. يتميز التسجيل أثناء النوبة للتشنج الصرعي بموجة عالية السعة، أو معممة أو حادة أو بطيئة متبوعة بسعة منخفضة ونشاط سريع، والتي قد تظهر على شكل انحلال كهربائي قصير (الشكل 7 ب).

عادةً ما يخفف اضطراب النظم المترافع أو يتوقف خلال سلسلة من التشنجات الصرعية. يساعد مخطط كهربية العضل على التمييز بين التشنجات الصرعية ونوبات الرمع العضلي والنوبات التوتيرية (انظر الشكل 8). 137. نمط الهبات-الكبت في مخطط كهربية الدماغ يوحي بـ EIDEE التصوير العصبي:

يوصى بشدة بالتصوير العصبي لتوضيح المسببات، والتي قد تؤثر على اتخاذ قرار العلاج. التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ غير طبيعي في نصف إلى ثلثي الأطفال المصابين بـ IEISS ، و 138-142 ويمكن أن يظهر إما آفات مكتسبة أو خلقية تكون بؤرية، متعددة البؤر، أو منتشرة. يجب تكرار التصوير المبكر بعد عامين من العمر عندما يكون من المحتمل أن يكتمل تكوين الميالين ، إذا كان هناك اشتباه في وجود آفة بنيوية بؤرية ، أو عند الرضع الذين يعانون من تشنجات طفيلية مقاومة للعلاج مجهول السبب.

قد يكون من الضروري التصوير والتحليل المحسن للكشف عن خلل التنسج القشري البؤري الدقيق، ويمكن أن تكون الطرائق مثل التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني الفلوري أو كسي جلوكوز أو وضع العلامات الدورانية الشريانية مفيدة للكشف عن التشوهات الهيكلية البؤرية في وجود التصوير بالرنين المغناطيسي الطبيعي 143،144. يجب إحالة هؤلاء الأطفال مبكرًا للتقييم الجراحي للصرع. بالإضافة إلى ذلك، قد تشير تشوهات التصوير بالرنين المغناطيسي إلى اضطرابات استقلابية معينة.

الجدول 7 معايير التشخيص لمتلازمة تشنجات الصرع عند الأطفال

المعايير الإلزامية	التنبيهات	المعايير الاستيعادية
النوبات	التشنجات المرنة أو الباسطة أو المختلطة الصرع والتي تحدث غالبًا في مجموعات	
تخطيط كهربية الدماغ	بين النوبات: تخطيط كهربية الدماغ الطبيعي نمط الهبات - الكبت	خلال النوبة: تخطيط كهربية الدماغ الطبيعي أثناء الأحداث السريرية المسجلة للتشنجات المشتبه بها

		بسرعة بعد ظهور التشنجات)	
	العمر في البداية من شهر إلى شهرين	1-24 شهرًا في حين أن التشنجات الصرعية قد تبدأ في وقت لاحق ، فإن هذا لن يكون ISS	العمر عند البداية
		تباطؤ في النمو بعد ظهور التشنجات، ولكنه قد يكون غائبًا في وقت مبكر من مسار المرض (يصعب تحديده عند الطفل الذي يعاني من اضطرابات نمو كبيرة موجودة)	الأمراض المصاحبة

هل التصوير بالرنين المغناطيسي أو مخطط كهربية الدماغ مطلوب للتشخيص؟

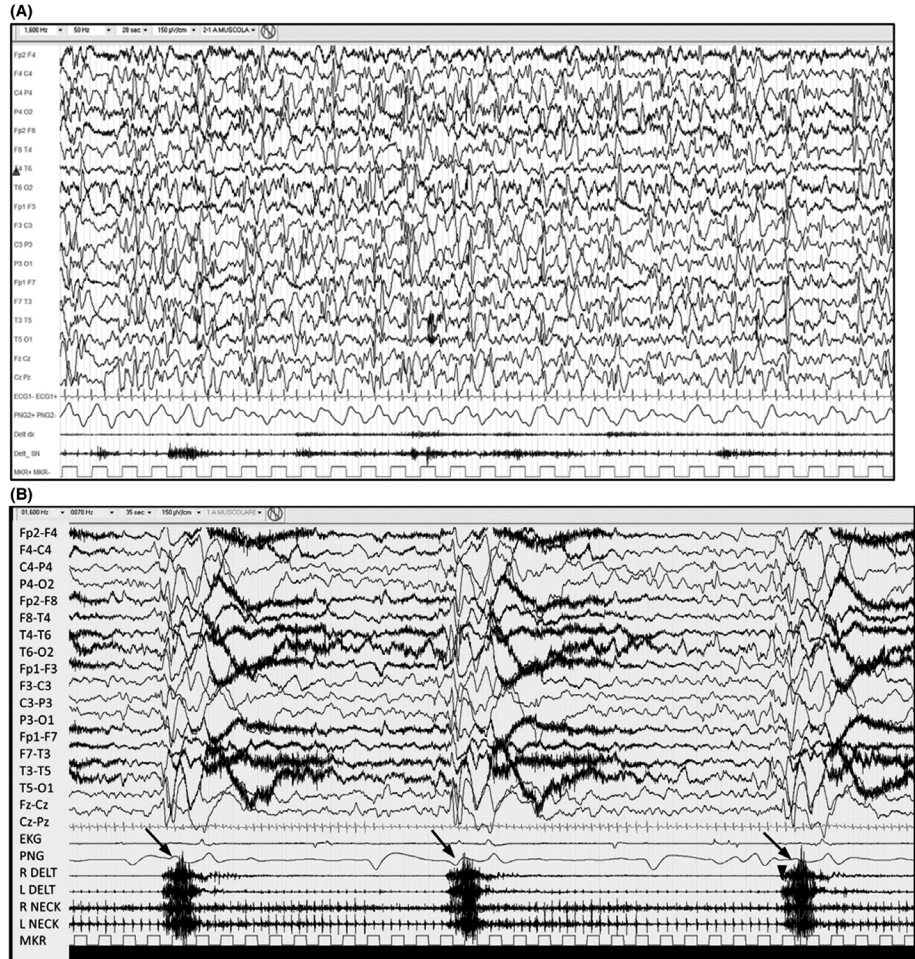
التصوير بالرنين المغناطيسي ليس مطلوبًا للتشخيص، ولكن يوصى به بشدة لتقييم السبب الأساسي. لا يشترط وجود مخطط كهربية الدماغ (EEG) للتشخيص بشرط أن تظهر دراسة النوبات اضطراب النظم المترافع أو تشوهات صرعية أو تأخر في النمو.

في حالة عدم وجود اضطراب النظم المترافع أو التشوهات الصرعية، يلزم إجراء تسجيل صوتي متلازمة التطور المحتملة: الرضع الذين يعانون من إصابات دماغية سابقة، أو تشوهات نمو دماغية، أو حالات وراثية محددة، بما في ذلك من لديهم اعتلال دماغي نمائي صرعي في الطفولة المبكرة، الذين يظهرون تشوهات كبيرة في التخطيط الدماغية (سعة عالية، تباطؤ في الخلفية، و / أو التفريغ متعدد البؤر) يجب مراقبتها بعناية لتطور التشنجات السريرية الصرع. ومع ذلك، فإن متلازمة ISS لا يمكن تشخيصها قبل ظهور نوع النوبة الإلزامية

متلازمة بدون تأكيد مخبري:

في المناطق محدودة الموارد، يوصى بشدة بإجراء مخطط كهربية الدماغ بين النوبات. ومع ذلك، إذا كان EEG غير متوفر، إذا شاهد طبيباً متمرساً مجموعات واضحة من التشنجات الصرعية النموذجية (شخصياً أو على تسجيل فيديو) ، مع المعايير السريرية الإلزامية و المعايير الاستيعادية الأخرى ، يمكن تشخيص متلازمة

الشكل 7 يظهر A و B طفل يبلغ من العمر 7 أشهر مصاباً بمتلازمة تشنج الصرع عند الأطفال. يُظهر مخطط كهربية الدماغ (A) بين النوبات نمط اضطراب النظم المترافع. يُظهر التسجيل النبضي (B) موجة حادة عالية السعة متبوعة بتناقص نسبي مع تقلص عضلي على مخطط كهربية العضل.



علم الوراثة :

ينبغي النظر في الدراسات الجينية إذا لم يتم العثور على مسببات بعد الفحص السريري والتصوير بالرنين المغناطيسي 145 - 147 بالإضافة إلى ذلك، ينبغي النظر في الاختبارات الجينية للمرضى الذين يعانون من اضطرابات الدماغ الهيكلية المعروف أنها مرتبطة بأساس وراثي. ارتبطت المتغيرات المسببة للأمراض في العديد من الجينات بمتلازمة تشنجات الصوع لدى الأطفال IESS وغالبًا ما تكون دي نوفو لدى الطفل.

يمكن تحديد المسببات الجينية في ما يصل إلى 41% من الحالات . 9:41 المسببات تشمل Trisomy 21 و ARX و CDKL5 و STXBP1 و IQSEC2 و TSC1 و TSC2 وغيرها الكثير. يمكن أن تُورث الطفرة الجينية من أحد الوالدين المصابين بأعراض خفيفة أو من والد غير مصاب. بالإضافة إلى ذلك، ارتبطت مجموعة من تشوهات الكروموسومات ومتغيرات عدد النسخ بـ IESS ، لذلك ينبغي النظر في المصفوفة الدقيقة للكروموسومات والنمط النووي الروتيني.

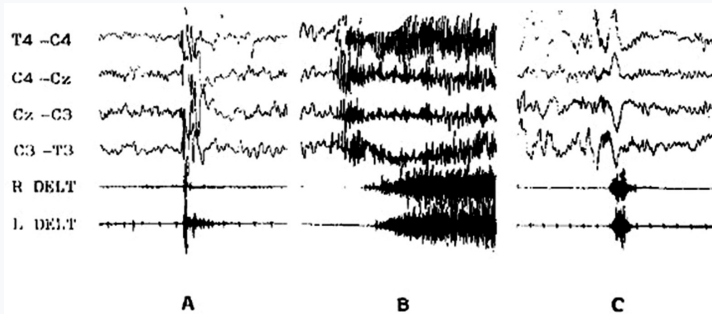


FIG. 1. Three different EMG and EEG representations. **A:** A myoclonic jerk. **B:** A tonic seizure. **C:** A spasm, where the EMG correlate of a spasm appears as a rhombus, and the EEG correlate as a slow wave, with an inverse phase reversal over the vertex regions.

الشكل 8: التمايز بين التشنج، الرمع العضلي والنوبة التوتيرية. رمع عضلي (أ) ، نوبة توتيرية (ب) ، تشنج صرع (ج)
دراسات الأيض وغيرها من الدراسات المعملية:

المسببات الأيضية هي سبب نادر ولكنه مهم لـ IESS متلازمة تشنجات الصرع الطفولية، يجب أخذ اختبار الأيض في الاعتبار إذا لم يتم العثور على المسببات في الفحص السريري ولم تظهر أي عوامل طبيعية في التصوير بالرنين المغناطيسي. في حالة عدم وجود مسببات معروفة، ينبغي النظر في الاعتماد على البيريدوكسين.

إذا كانت الدراسات المختبرية غير متوفرة لاستبعاد هذا التشخيص بسرعة يجب أخذ الأطفال في الاعتبار لتجربة البيريدوكسين¹⁴⁸.

ومع ذلك، نظرًا لندرة هذا الاضطراب، يجب إجراء مثل هذه التجربة في نفس وقت الخط الأول للعلاج.

التشخيص التفريقي: الصرع:

• يبدأ EIDEE قبل 3 أشهر من العمر. على الرغم من احتمال وجود تشنجات، إلا أن أنواع النوبات الأخرى بما في ذلك النوبات التوتيرية والنوبات العضلية والتشنجات تتواجد في نفس الوقت.

• الصرع الرمعي العضلي في الطفولة MEI يظهر مع نوبات رمع عضلي وليس تشنجات صرع. يمكن لـ EEG و EMG التمييز بين عضلة القلب والتشنجات الصرعية. يُظهر مخطط كهربية الدماغ (EEG) أرضية خلفية طبيعية مع تصريفات موجة مرتفعة معممة .

• غير الصرعي:

• رمع النوم الحميد: رعشات النوم ظاهرة طبيعية

• الرمع العضلي الحميد للرضع يتظاهر بالرمع العضلي وتخطيط الدماغ الطبيعي بين النوبات

• مغص الأطفال يظهر بنوبات متقطعة من البكاء والتصلب.

• إن مخطط كهربية الدماغ طبيعي

• الارتجاج المعدي المريئي أو متلازمة سانديفر

• نوبات الارتجاج الحميدة للطفولة

• انخفاضات رأس حميدة عند الأطفال: انخفاض متكرر بالرأس تبدأ عند عمر 3-6 أشهر.

هذا الأمر محدود ذاتيًا وتخطيط كهربية الدماغ طبيعي

• فرط التشنج

متلازمة دريفنت (DS)

DS (المعروف سابقًا باسم الصرع الرمعي الشديد للرضع) ، يظهر في السنة الأولى من الحياة في الطفل العادي المصاب بنوبات صرع مطولة، حموية ، أو ارتجاجية بؤرية (عادةً نصفية) ، أو نوبات ارتجاجية معممة (الجدول 8). 149 أنواع النوبات الأخرى بما في ذلك النوبات الرمعية العضلية وغير النمطية تظهر بين سن 1 و 4 سنوات. عادة ما تكون النوبات مستعصية على الحل، واعتبارًا من السنة الثانية من العمر يُظهر الأطفال ضعفًا إدراكيًا وسلوكيًا. 149 تشوهات المشية بما في ذلك مشية الانحناء المميز عادة ما تُرى في أواخر الطفولة. جين قناة الصوديوم SCN1A (موجود في أكثر من 80% من الحالات). 151. علم الأوبئة:

يؤثر DS على 6.5 / 100000 مولود حي. 9،41،152. السياق السريري:

تتراوح بداية النوبات عادة بين 3 و 9 أشهر، بمتوسط عمر 6 أشهر. 154 153 149 يمكن أن تظهر الحالات النادرة في وقت مبكر من شهر واحد، أو متأخرة حتى 20 شهرًا في عدد قليل من الحالات المبلغ عنها؛ ومع ذلك، يجب أن ينبه البدء قبل شهرين أو بعد 15 شهرًا الطبيب لمراجعة التشخيص والنظر في إجراء مزيد من التحقيقات لاستبعاد الحالات الأخرى. يبدو التطور طبيعيًا في بداية النوبة 155-153 والفحص العصبي طبيعي في بداية النوبة.

قد يتأخر المشي قليلاً (متوسط 16-18 شهرًا) وقد يكون هناك عدم استقرار في المشي. حجم الرأس طبيعي خلال السنوات الأولى.

إن التأخر الكبير في النمو، أو تشوهات الفحص العصبي، أو اضطرابات الحركة، أو صغر الرأس في وقت بداية النوبة تشير إلى تشخيص بديل.

الجدول 8 معايير التشخيص لمتلازمة دريفت

المعايير الإلزامية	التنبهات	المعايير الاستبعادية	النوبات
النوبات الارتجاجية البؤرية المتكررة (hemiclonic) نوبات الحمى (والتي غالبًا ما تتناوب بين الفصين من النوبة إلى	لا يوجد تاريخ من النوبات المطولة (أكثر من 10 دقائق) تفتقر إلى حساسية الحمى كمحفز للنوبات	تشنجات صرع الاعتلال النمائي الصرعي في الطفولة المبكرة SCN1A	

		النوبة) ، والنوبات البؤرية إلى النوبات الارتجاجية الثنائية ، و / أو النوبات الرمعية المعممة	
	خلفية EEG طبيعية بدون تفرغ بين النوبات بعد عمر سنتين		تخطيط كهربية الدماغ
	من شهر إلى شهرين أو من 15 إلى 20 شهرًا	من 1 إلى 20 شهرًا	العمر عند البداية
	تأخر النمو في بداية النوبة		التطور عند البداية
	النتائج العصبية البؤرية (بخلاف شلل تود)		الفحص العصبي
يظهر التصوير بالرنين المغناطيسي آفة بؤرية سببية			التصوير
	عدم وجود السبب الممرض SCN1A أو متغير سببي آخر		اختبارات أخرى: مثل علم الوراثة وما إلى ذلك
	فعالية جيدة مع عوامل قنوات الصوديوم الوقائية بما في ذلك كاربامازيبين وأوكسكاربازيبين والفينيتوين	الصرع المقاوم للأدوية الإعاقة الذهنية	مسار المرض

هل التصوير بالرنين المغناطيسي أو مخطط كهربية الدماغ مطلوب للتشخيص؟
التصوير بالرنين المغناطيسي ليس مطلوبًا للتشخيص ولكن يوصى به بشدة لاستبعاد الأسباب الأخرى
لا يشترط وجود مخطط كهربية الدماغ خلال النوبة (EEG) للتشخيص.

متلازمة التطور المحتملة: في طفل يقل عمره عن 12 شهرًا والذي يعاني من نوبة هيكلونية مطولة أو نوبة توترية ارتجاجية ثنائية مع ارتفاع في درجة الحرارة، ولا يوجد سبب أساسي آخر، ينبغي النظر في إمكانية الإصابة بمتلازمة دريفت. مزيد من النوبات التشنجية (غالبًا مع الحمى، وإذا كان مطولاً أو نصفياً) سيسمح بتشخيص أكثر دقة لمتلازمة دريفت. سيتم دعم التشخيص بشكل أكبر من خلال إيجاد متغير SCN1A الممرض متلازمة دون تأكيد مختبري: في المناطق محدودة الموارد، يمكن تشخيص متلازمة دريفت عند الأطفال الذين ليس لديهم تنبيهات والذين يستوفون جميع المعايير السريرية الإلزامية والاستبعادية الأخرى، بدون تخطيط كهربية الدماغ والتصوير بالرنين المغناطيسي والاختبارات الجينية

مسار المرض:

النوبات مقاومة للأدوية وتستمر طوال الحياة. تكون نوبات الحالة الصرعية أكثر تكرارًا قبل سن 5 سنوات. ومع ذلك، يمكن أن تحدث في وقت لاحق، حتى في حياة البلوغ، خاصة مع المرض أو الحمى¹⁵³ في سن المراهقة / البلوغ المبكر، تكون الحالة الصرعية والغياب غير النمطي نادرة - النوبات هي في الغالب قصيرة، مع أنواع مختلفة (بؤرية مع فقدان الوعي، رمعية، توترية، رمعية، الغيبية غير النمطية). قد تظهر النوبات الليلية المقوية والنوبات الارتجاجية في هذا العمر وتصبح النوع السائد من النوبات¹⁵⁶. 157. بمرور الوقت، يتباطأ تقدم النمو وقد يكون التأخير واضحًا من 12 إلى 60 شهرًا بعد ظهور النوبات¹⁵⁸. 160- تأخر الكلام هو السائد.

يظهر معظم المرضى درجة من الإعاقة الذهنية تتراوح من الخفيف إلى الشديد (50%).¹⁵⁸. 155. يصاب العديد من المرضى باضطرابات سلوكية وبعضهم يعاني من قلة الانتباه وفرط النشاط. ومع ذلك، في معظم المرضى، يكون النمط أكثر تباطؤًا في النمو وما يترتب عليه من ضعف عقلي¹⁵⁸. وبمرور الوقت، يصاب معظم المرضى بعلامات هرمية خفية واضطراب في المشي يتطور إلى مشية جاثمة، عادةً في أواخر الطفولة إلى المراهقة¹⁵⁰.

النوبات:

النوبات الرمعية البؤرية المتكررة (نوبات الصرع النصفي التي تؤثر على جانب واحد من الجسم) أو النوبات الارتجاجية المعممة في البداية، والتي غالبًا ما تكون مطولة وغالبًا ما تسببها الحمى أو ارتفاع درجة الحرارة البيئية أو التطعيم، إلزامية للتشخيص 149 | 154

لفترات طويلة، النوبة الرمعية البؤرية (hemiclonic) مع الحمى (خاصة الحمى منخفضة الدرجة) قبل 12 شهرًا من العمر، في حالة عدم وجود عدوى أو آفة هيكلية في الدماغ، في الرضيع الطبيعي سابقًا، توحى بشدة بمتلازمة دريفت 153

بنسبة 1.5 إلى 5 في العمر، يمكن أن تحدث أنواع إضافية من النوبات (ولكنها ليست موجودة دائمًا)

- نوبات رمع عضلي • نوبات وعي ضعيف البؤري • نوبات بؤرية إلى نوبات توترية رمعية ثنائية
- نوبات غيبية غير النمطية • النوبات اللاوتونية • الحالة الصرعية غير الاختلاجية (التي كانت تسمى في الأصل حالة التجمد) ، • النوبات التوترية والارتجاجية بشكل رئيسي أثناء النوم وفي مجموعات.

بحلول هذا العمر، بالإضافة إلى المرض، يمكن أن تحدث النوبات أيضًا من خلال النشاط البدني، والتغير في درجة حرارة البيئة، والأنماط البصرية (نادرًا)، والتحفيز الضوئي (15 ٪ من المرضى)، والإثارة

139،153،159

النوبات التوترية والتوترية الارتجاجية بشكل رئيسي في النوم وبشكل مجموعات، قد تظهر لاحقًا في مسار المرض، من حوالي 4-5 سنوات ، وتصبح أكثر وضوحًا في حياة البالغين.

تشنجات الصرع إقصائية. تتفاقم النوبات باستخدام عقاقير حجب قنوات الصوديوم (يمكن أن يكون هذا دليلًا على التشخيص) مثل lamotrigine و carba- mazepine و oxcabazepine و phenytoin¹⁴⁵ ومع ذلك، نادرًا ما يكون للاموتريجين دور في المرضى الأكبر سنًا كما هو مقترح في سلسلة الحالات الصغيرة 163

مخطط كهربية الدماغ:

قد تكون الخلفية طبيعية أو بطيئة قبل سن عامين. يكون التباطؤ نموذجيًا بعد عامين من العمر. 154. 159 164

غالبًا ما تكون التفريغ بين النوبات بؤرية ومتعددة البؤر ومعقدة، وتظهر بعد عامين من العمر. 164.

في المرضى الذين يعانون من نوبات صرع في النوم، غالبًا ما يُلاحظ تفريغ كهربائي أمامي بين النوبات 164. 164. تحدث استجابة ضوئية في 15٪ من المرضى وهو أكثر شيوعًا عند الأطفال الأصغر سنًا. 164.

تسجيل بين النوبات يعتمد على نوع النوبة.

التصوير العصبي:

يعد التصوير بالرنين المغناطيسي طبيعي عند بداية النوبة. 165. بمرور الوقت، قد يتطور ضمور خفيف في المخ والمخ، وهناك أقلية من المرضى يعانون من تصلب الحُصين 166. 165؛ ومع ذلك، لا يوصى بإجراء جراحة الصرع.

علم الوراثة:

يوصى بإجراء الاختبارات الجينية في جميع الأعمار، بما في ذلك البالغين الذين يشتبه في تشخيصهم ولكن قد يصعب الوصول إلى تفاصيل التاريخ في مرحلة الطفولة. يوجد متغير مسبب للأمراض في SCN1A في أكثر من 80٪-85٪ من الحالات.

ومع ذلك، فإن ما يصل إلى 10٪ من المرضى الذين يُعتقد أن لديهم طفرة دي نوفو سيكون لديهم أحد الوالدين الفسيفسائي للمتغير.¹⁶⁷

قد تحدث متلازمة دريفت DS في أحد أفراد الأسرة المصابة بـ GEFS الصرع الجيني المصحوب بحمى زائد.

يمكن العثور على المتغيرات المسببة للأمراض SCN1A في متلازمات الصرع الأخرى مثل GEFS + واعتلال الدماغ النمائي المبكر لدى الأطفال SCN1A مع ضعف شديد.

يتطلب تشخيص DS السمات السريرية النموذجية ولا يمكن إجراؤه على أساس المتغير الجيني وحده، ولا ينبغي أن يحول عدم وجود متغير جيني دون التشخيص السريري للمتلازمة¹⁶¹. لا ينبغي أن يتأخر العلاج خلال تحديد التشخيص السريري.

نادرًا ما ارتبطت جينات أخرى بـ DS بما في ذلك المتغيرات السائدة والمرضة في GABRG2 و

GABRA1 و STXBP1 والحالات المتنحية النادرة مع متغيرات SCN1B¹⁶⁸

يمكن رؤية التاريخ العائلي للنوبات الحموية أو أنواع الصرع الأخرى في 30٪ - 50٪ من الحالات، وقد

يقترح علم الأحياء بوجود GEFS +

دراسات الأيض وغيرها من الدراسات المعملية:

لم يتم العثور على تشوهات متسقة

تشخيص متباين

الصرع:

• نوبات الحمى المتكررة + FS على الرغم من أن هذه الحالة قد تظهر أيضًا مع نوبات حموية في وقت مبكر من الحياة، إلا أن وجود نوبات صرع رمعية متكررة وطويلة الأمد (hemiclonic) في مرحلة الطفولة يجب أن يشير إلى DS. متلازمة دريفت

• متلازمة لينوكس غاستو: يمكن تمييز متلازمة لينوكس غاستو بسهولة عن متلازمة دريفت، حيث تكون النوبات التوتيرية بارزة في وقت مبكر، والنوبات الارتجاجية البؤرية الطويلة (hemiclonic) لا تحدث.

علاوة على ذلك، يُظهر مخطط كهربية الدماغ في Lennox-Gastaut خلفية بطيئة، مع موجة ارتفاع بطيئة بارزة سائدة أمامياً <2.5> هرتز) ونشاط سريع انتيبي في النوم

• الصرع المصحوب بنوبات رمعية عضلية: يبدأ الصرع المصحوب بنوبات رمعية عضلية بعد DS متلازمة دريفت على الرغم من أن بعض الحالات قد يكون لها تاريخ من النوبات الحموية ، إلا أن النوبات الارتجاجية البؤرية الطويلة (hemiclonic) والنوبات البؤرية الأخرى لا تُرى. النوبات الوتونية الرمعية العضلية اعتيادية.

قد يصاب الأطفال بحالة صرع رمعي عضلي غير متشنج ولكن الحالة الصرعية المتشنجة المتكررة نادرة أيضاً.

Protocadherin 19 Clustering Epilepsy (PCDH19 Epilepsy) يظهر عادة مع مجموعات من النوبات ، على عكس النوبات الارتجاجية البؤرية الطويلة. (hemiclonic) ومع ذلك، على غرار DS متلازمة دريفت، تحدث النوبات بشكل رئيسي في الطفولة وتسببها الحمى. يصيب الصرع العنقودي PCDH19 في الغالب الإناث، وهناك نمط وراثي مرتبط بالكروموسوم X يمنع الذكور . يتميز الاعتلال الدماغى النمائي الصرعي-SCN1A عن DS بظهوره المبكر جداً (أقل من 3 أشهر)، والذي يسبق تأخر النمو واضطراب الحركة البارز.

ترتبط بعض حالات البداية المبكرة لـ الاعتلال الدماغى النمائي الصرعي في الطفولة المبكرة SCN1A مثل 169Thr226Met بمتغيرات اكتساب وظيفية/ وبالتالي تستجيب لعوامل حجب قناة الصوديوم •. قد يبدأ الصرع البؤري الهيكلي بنوبات بؤرية طويلة تسببها الحمى. ومع ذلك، فإن النوبات المتكررة تؤثر على نفس الجانب أو الطرف ، على عكس DS متلازمة دريفت ، مما يؤدي إلى نوبات ارتجاجية بؤرية (hemiclonic) والتي غالباً ما تتناوب على الجانبين. نوبات الغياب الرمعي العضلي وغير النمطي غير معتادة. غالباً ما يُظهر التصوير بالرنين المغناطيسي آفة سببية اضطرابات الميتوكوندريا:

قد يصاب الأطفال المصابون باضطرابات الميتوكوندريا أيضاً بأنواع متعددة من النوبات في وقت مبكر من الحياة. ومع ذلك، هناك علامات أخرى لمرض الميتوكوندري، مثل اختلال وظائف الأعضاء الأخرى، وارتفاع اللاكتات، والتشوهات المميزة في التصوير بالرنين المغناطيسي.

غير الصرعي:

يجب استبعاد العدوى داخل الجمجمة مثل التهاب السحايا أو التهاب الدماغ في حالة حدوث نوبة حموية طويلة الأمد.

2.2.3 | المتلازمات المحددة المسببات:

على نحو متزايد، يتم التعرف على أنماط ظاهرية كهربائية متنسقة مع ارتباطات قوية بمسببات محددة. بعض المتلازمات المعروفة لها مسببات محددة مثل المتغيرات المسببة للأمراض SCN1A في متلازمة دريفت؛ ومع ذلك، بالنسبة للمسببات الأخرى، ترتبط أنماط ظاهرية مميزة جديدة.

في بعض الحالات، يكون للمسببات نمط ظاهري واحد فقط، بينما في حالات أخرى، خاصةً بعض الاضطرابات الوراثية، قد يختلف النمط الظاهري اعتمادًا على عمر وطبيعة المتغير.

يمكن تحديد المتلازمات الخاصة بالمسببات، حيث يوجد سبب محدد للصرع يرتبط بنمط ظاهري سريري محدد بوضوح وموحد نسبيًا ومتميز في الأفراد الأكثر تضررًا (العرض السريري، أنواع النوبات، الأمراض المصاحبة، مسار المرض، و / أو الاستجابة لعلاجات محددة)، بالإضافة إلى مخطط كهربية الدماغ المتسق، والتصوير العصبي، و / أو الارتباطات الجينية¹.

لم تهدف فرقة العمل الخاصة بنا إلى تحديد ووصف جميع المتلازمات الخاصة بالمسببات، ولكنها قدمت تعريفات لعدد محدود، بما في ذلك DEEs المرتبطة بـKCNQ2، SCL2A1، PCDH19، CDKL5، البيريديوكسين والبيريديوكس (am) الصرع المعتمد على 5-عوز الفوسفات، متلازمة ستورج ويبر، والنوبات الجلستينية مع الورم الحميد تحت المهاد.

الاعتلال النمائي الصرعي-KCNQ2

يتسبب KCNQ2-DEE في ظهور اعتلال دماغي حديثي الولادة ويرجع ذلك إلى متغيرات خطأ de novo التي تنتج اضطرابًا مختلفًا عن صرع حديثي الولادة المحدود ذاتيًا.

قد تستجيب النوبات لحاصرات قنوات الصوديوم (الجدول 9).

علم الأوبئة:

معدل حدوث KCNQ2-DEE غير معروف

السياق السريري:

تبدأ النوبة في غضون الأيام القليلة الأولى من الحياة في سياق اعتلال دماغي حاد عند الأطفال حديثي الولادة مع فحص وسلوك عصبي شاذ. 93، 97، 171-176 النوبات لا تستجيب عادةً لأدوية الخط الأول مثل الفينوباربيتون.

يجب اعتبار عوامل حصر قنوات الصوديوم مثل الكاربامازيبين والفينيتوين مبكرًا في هذا السياق السريري. مسار المرض:

قد تستجيب النوبات جزئياً أو كلياً لحاصرات قنوات الكالسيوم. كثيراً ما يهدأ الصرع.

ومع ذلك، فإن النتيجة التنموية عادة ما تكون متوسطة إلى شديدة الضعف¹⁷⁴

سيصبح أكثر من نصف المرضى خاليين من النوبات، ويتراوح عمرهم من بضعة أشهر إلى عدة سنوات¹⁷⁴.

من المحتمل أن يتم تحديد المزيد من الحالات ذات النتائج الوسيطة بين صرع حديثي الولادة المحدود ذاتياً و

KCNQ2-DEE يمكن رؤية أنماط ظاهرية أكثر اعتدالاً في حالات التزيُّق.

الجدول 9 Diagnostic criteria for KCNQ2-DEE

المعايير الاستيعادية	التنبهات	المعايير الإلزامية
النوبات	النوبات التوترية و / أو الرمع العضلي و / أو اليورية	
تخطيط كهربية الدماغ	إما نمط الهبات - الكبت أو التفريغ متعدد البؤر ؛ انتشار متباطئ	
العمر في البداية	يظهر بعد الأسبوع الأول من الحياة (عمر الحمل المصحح)	أقل من 3 شهور
الفحص العصبي	فحص عصبي طبيعي	
الأمراض المصاحبة	تباطؤ النمو العصبي يظهر اعتلال الدماغ عند بداية النوبة /	
اختبارات أخرى مثل الجينات وغيرها	المتغير الممرض KCNQ2	
مسار المرض	نمو عصبي غير طبيعي، مع ضعف عميق إلى متوسط	
هل التصوير بالرنين المغناطيسي أو مخطط كهربية الدماغ مطلوب للتشخيص؟		
تأكيد مختبري . التصوير بالرنين المغناطيسي غير مطلوب للتشخيص ولكن يوصى به بشدة لاستبعاد الأسباب الأخرى		

في المناطق محدودة الموارد، لا يمكن تشخيص KCNQ2-DEE بدون اختبار وراثي

النوبات:

تُلاحظ نوبات التشنج البؤري بشكل متكرر، على الرغم من أن أنواع النوبات الأخرى بما في ذلك النوبات

الارتجاجية البؤرية والرمع العضلي قد تظهر أيضاً^{97,172,174} السمات اللاإرادية، وانقطاع النفس، والبكاء

النوبات قد تكون بارزة أثناء النوبات.

تم تسجيل تشنجات صرع في بعض الأفراد. ومع ذلك، فإن التطور إلى IESS يُرى بشكل أقل تكراراً في

KCNQ2-DEE منه في EIDEES الأخرى الشديدة.

تشبه سيمبولوجيا النوبات عند الولدان تلك التي شوهدت في SeLNE صرع حديثي الولادة الذاتي، ومع ذلك، فإن تكرار النوبات، والتشوهات الخلفية ل-EEG ، والفحص العصبي غير الطبيعي في-KCNQ2 DEE تسمح بتمييز المتلازمات¹⁷⁴

مخطط كهربية الدماغ:

في أكثر من 60 ٪ من الحالات، يُظهر مخطط كهربية الدماغ نمط الهبات - الكبت، والذي قد يكون غير متماثل في بعض الأحيان (الشكل 5)^{173 96}

في حالات أخرى، يمكن رؤية تشوهات متعددة البؤر بما في ذلك التموجات، والموجات الحادة، وقمع نصف كروي

التصوير العصبي:

يمكن رؤية تشوهات إشارة التصوير بالرنين المغناطيسي في العقد القاعدية أو المهاد خلال فترة حديثي الولادة.

في بعض الحالات، قد تختفي فرط الكثافة المرئية في تسلسل T1 في الكرة الشاحبة مع مرور الوقت.⁹⁰⁻⁹² تم الإبلاغ عن ضمور خفيف في الفص الأمامي ورقة في الجسم الثفني. علم الوراثة:

تُنتج متغيرات De novo في مناطق معينة (النقاط الساخنة) من جين KCNQ2 خسارة سالبة مهيمنة ووظيفة القناة أكثر شدة مما يظهر في صرع حديثي الولادة الذاتي SeLNE¹⁷³⁻¹⁷⁵⁻¹⁷⁶

الاعتلال الدماغى الصرعى النمائى على البيريدوكسين والاعتلال الدماغى الصرعى النمائى المعتمد على (PNPO)

Pyridoxine-dependent (ALDH7A1)-DEE (PD-DEE) and pyridox(AM)INE 5'-phosphate deficiency (PNPO)-DEE (P5PD-DEE)

علم الأوبئة:

تقديرات الوقوع متاحة فقط لـ الاعتلال الدماغى الصرعى النمائى المعتمد على البيريدوكسين PD-DEE بسبب المتغيرات المسببة للأمراض في ALDH7A1 وتتنوع

من 1 في 65000 ولادة، 1 من كل 273000 ولادة ، إلى 1 من كل 783000 ولادة.¹⁸⁰⁻¹⁷⁸ مقدار حدوث

P5P-DEE الاعتلال الدماغى الصرعى النمائى المعتمد على (PNPO) غير معروف

الجدول 10 معايير التشخيص للاعتماد المبكر على الفيتامينات) البيريدوكسين أو البيريدوكس 5'-phosphate (am)

المسببة لـ الاعتلالات الدماغية النماية الصرية المسببة

المعايير الإلزامية	التنبهات	المعايير الاستيعادية
النوبات	أنواع النوبات المتغيرة، والتي قد تشمل • : النوبات البؤرية / متعددة البؤر • تشنجات الصرع • النوبات التوتيرية • المعجمة • النوبات الرمعية المعجمة النوبات مقاومة للأدوية ومتكررة (غالبًا ما تتطور إلى الصرع) ولكنها تستجيب بسرعة للبيريدوكسين (DEE) المعتمد على) البيريدوكسين أو البيريدوكسال - 5- فوسفات (بيريدوكسين 5'-phosphate- (am) (DEE) المسبب بعوز الفوسفات	
تخطيط كهربية الدماغ	بين النوبات: غير طبيعي مع تفرغات بطيئة وبؤرية / متعددة	

		البؤر أو نمط الهبات - الكبت	
	العمر أكبر من 3 سنوات في البداية (هناك أشكال نادرة تظهر لاحقاً من الصرع المعتمد على البيريدوكسين)		العمر عند البداية
	عدم وجود اعتلال الدماغ والتهيج		الفحص العصبي
		الاختبارات المعملية تقدم أدلة مؤكدة، والتي قد تتضمن 1. ميزات التمثيل الغذائي: زيادة- α aminoadipic semialdehyde / أو حمض البيكوليك في البول والبلازما ، و / أو CSF (المعتمد على البيريدوكسين) DEE أو منخفض بيريدوكسال - 5-فوسفات في CSF (البيريدوكسين-5 (am) فوسفات) DEE -أو 2. السمات الجينية: المتغيرات المسببة للأمراض في ALDH7A1 أو	اختبارات أخرى مثل الجينات وغيرها

		<p>PLBP البيريدوكسين المعتمد على (DEE أو جين PNPO بيريدوكسين-5' (am) phosphate- المعتمد على عوز الفوسفات (DEE)</p>	
	نتيجة النمو العصبي الطبيعي	<p>النوبات التي تظهر انخفاضًا ملحوظًا مستدامًا أو التوقف عن تناول البيريدوكسين مدى الحياة أو بيридوكسال – 5 فوسفات.</p>	مسار المرض

هل التصوير بالرنين المغناطيسي أو مخطط كهربية الدماغ مطلوب للتشخيص؟

التصوير بالرنين المغناطيسي ليس مطلوبًا للتشخيص، ولكن يوصى به بشدة لاستبعاد الأسباب الأخرى.

لا يشترط وجود مخطط كهربية الدماغ (EEG) للتشخيص

متلازمة دون تأكيد مختبري:

في المناطق محدودة الموارد، يمكن أن يكون البيريدوكسين أو البيريدوكس (am) ine 5'-phosphate-DEE تم تشخيصه عند الأطفال الذين ليس لديهم تشبهات والذين يستوفون جميع المعايير السريرية الإلزامية والاستبعادية الأخرى والذين تتوقف نوباتهم مع مكملات البيريدوكسين أو P5P ، وتكرر عند إيقاف المكملات ، وتتوقف مرة أخرى مع إعادة إدخال المكملات

السياق السريري:

المرضى الذين يعانون من PD-DEE الاعتلال الدماغي الصرعي النمائي المعتمد على البيريديوكسين و P5PD-DEE الاعتلال الدماغي الصرعي النمائي المعتمد على (PNPO) يتواجدون بعد الولادة بفترة وجيزة مع اعتلال دماغي ونوبات صرع أو تشنجات داخل الرحم.

ومع ذلك، فإن ما يصل إلى 25٪ من المرضى الذين يعانون من الصرع المعتمد على البيريديوكسين قد يتواجدون خارج فترة حديثي الولادة، خاصة في السنوات الثلاث الأولى من العمر، على الرغم من الإبلاغ عن حدوث نوبات جديدة في سن 17 عامًا.

غالبًا ما يولدون مبكرًا، والذين يعانون من PD-DEE الاعتلال الدماغي الصرعي النمائي المعتمد على البيريديوكسين و P5PD-DEE الاعتلال الدماغي الصرعي النمائي المعتمد على (PNPO) قد تظهر عليهم علامات الضائقة الوليدية والتهيج والقيء في بعض الأحيان مع الحماض وانخفاض درجات أبقار، مما يؤدي إلى التشخيص الخاطئ للإصابة بنقص التأكسج الدماغي عند الأطفال حديثي الولادة. 182 183 قد يكون هناك تاريخ عائلي من EIDEE والعقم والموت في الأشقاء. 184 النوبات تقاوم الأدوية المضادة للنوبات القياسية.

مسار المرض:

تشير الدلائل المستمدة من سلسلة الحالات الصغيرة والدراسات القائمة على الملاحظة إلى أن علاجات تقليل اللايسين بما في ذلك نظام غذائي مقيد بالليسين وعلاج إل-أرجينين قد توفر فائدة إضافية من حيث التحكم في النوبات والنتائج المعرفية. (148)

على الرغم من التحكم المناسب في النوبات، فإن غالبية الأشخاص يعانون من درجات متفاوتة من الإعاقة الذهنية من خفيفة إلى شديدة.

ومع ذلك، يمكن أن يكون هذا أمرًا طبيعيًا بالنسبة للمرضى الذين يبدأون في أي عمر مع كل من PD-DEE و P5PD-DEE ، مع التأكيد على أهمية العلاج المبكر والكافي (187)

قد يحدث انتكاس النوبة أثناء أمراض الحمى، ويمكن مضاعفة جرعات العلاج من البيريديوكسين في هذه

الأوقات 148

يؤدي سحب البيريديوكسين إلى تكرار النوبات؛ لذلك ، يجب أن يستمر العلاج مدى الحياة مع تعديل الجرعة

حسب الحاجة.

قد يؤدي الاستخدام المزمّن للبيريدوكسين إلى اعتلال الأعصاب المحيطية، ولكن هذا نادر الحدوث إذا لم تتجاوز الجرعات 200 ملغ / يوم ويمكن مراقبته من خلال اختبار ردود الفعل الوترية العميقة ودراسات التوصيل العصبي¹⁸⁸

قد يكون الأشخاص المصابين بـ P5PD-DEE حساسين للغاية لجرعات وتوقيت البيريدوكسال-5 الفوسفات ، مع استفادة البعض من جرعات متعددة في اليوم.

تم الإبلاغ عن تليف الكبد في P5PD-DEE ومن المناسب مراقبة هذا الارتباط¹⁸⁹ النوبات:

قد تظهر النوبات قبل الولادة على شكل حركات جنينية مفرطة وعادة ما تظهر في الساعات الأولى إلى الأيام الأولى من الحياة.

قد يكون دم الرضيع حامضياً وعضلاته شديدة التوتر؛ ومع ذلك ، قد تظهر النوبات على أنها رمع عضلي متعدد البؤر متكرر ومتواصل أحياناً يؤثر على الأطراف والجذع والعينين وعضلات الوجه. قد تحدث مجموعة متنوعة من أنواع النوبات، بما في ذلك النوبات البؤرية والتشنجات والنوبات التوتيرية الرمعية المعممة.⁽¹⁴⁸⁾

يجب أن تنبه سيميولوجيا الرضيع مفرط الحركة، والذي يبدو أنه يعاني من الضيق والاضطراب مع رمع عضلي متعدد البؤر وتشنجات، تنبه الطبيب إلى احتمال الإصابة بـ PD-DEE أو P5PD-DEE. عند الرضع الأكبر سناً، قد يكون العرض مصحوباً بنوبات صرع توتيري حموي أو صرع حموي أو حالة صرع أو مجموعات من النوبات البؤرية.

إذا تم تفويت جرعات من بيريدوكسال-5-فوسفات أو لم يتم تحملها أثناء أمراض القيء، فقد يصاب المرضى الذين يعانون من P5PD-DEE بحسب علم الأعراض، بما يشير إلى اكتناف الشبكة القذالية، ويتضمن ذلك الأضواء الملونة، والعمى النسيجي، وحركات العين السريعة.

التشنجات الطفولية في وقت لاحق في مرحلة الطفولة أمر نادر الحدوث، ولكن تم الإبلاغ عنه في-PD-DEE.¹⁹⁰

يستلزم التنوع الكبير في أنواع النوبات عند التقديم أن يتم أخذ PDE-DEE و P5PD-DEE في الاعتبار عند جميع الرضع الذين يعانون من نوبات مقاومة للأدوية في مرحلة الطفولة. قد يستجيب بعض الأطفال المصابين بـ PDE-DEE جزئياً للأدوية المضادة للنوبات.

مخطط كهربية الدماغ:

يمكن أن يُظهر مخطط كهربية الدماغ في PD-DEE و P5PD-DEE عند الولدان المصابين باعتلال دماغي حاد قبل العلاج نمط الهبات - الكبت.

في حالات أخرى، يمكن رؤية التصريفات البورية أو متعددة البؤر على خلفية إيقاعات بطيئة. إذا تم إعطاء البيريدوكسين عن طريق الوريد لمريض اعتلال دماغي (من الناحية المثالية يجب أن يتم ذلك تحت سيطرة مخطط كهربية الدماغ) ، فيجب أن يتم ذلك في مكان يمكن فيه تنبيب الطفل للدعم التنفسي في حالة تسببه في انقطاع النفس.

يمكن أن يظهر نمط الهبات -الكبت EEG أو EEG مع موجات حادة أو حادة متعددة البؤر بشكل منتشر بعد إعطاء البيريدوكسين وقد يستغرق عدة ساعات أو أيام للعودة لإظهار إيقاعات الخلفية الطبيعية. تم الإبلاغ عن اضطراب النظم المترافع في 1 من 30 مريضاً في سلسلة واحدة 181 التصوير العصبي:

قد يكون التصوير العصبي طبيعياً، ولكن في كل من PD-DEE و P5PD-DEE ، يعاني أكثر من نصف المرضى من تشوهات في التصوير بالرنين المغناطيسي. بما في ذلك وذمة المادة البيضاء في حالات اعتلال الدماغ الشديد. علم الوراثة:

ترتبط معظم حالات PD-DEE بمتغيراتbiallic ثنائية فيALDH7A1 ، والمعروف أيضاً باسم antiquitin مضاد كويتن، مع وجود أقلية مرتبطة بمتغيراتbiallelic في PLBP المعروفة سابقاً باسم PROSC المتغيراتbiallelic في جين PNPO.¹⁹¹

الاضطراب، الذي كان يُطلق عليه سابقاً الصرع المستجيب لحمض الفولينيك، هو شكل من أشكال-PD DEE المرتبط بمتغيرات في ALDH7A1 وله استجابة أفضل للبيريدوكسين من حمض الفولينيك وحده⁹¹ إذا تم تحديد متغير ممرض واحد، في السياق السريري المناسب، إذا يجب إجراء تضخيم مسبار الربط المتعدد والمصفوفة الدقيقة للكروموسومات لتحديد عمليات حذف الجينات الكاملة أو داخل الجين ، أو الازدواجية التي تنطوي على الجين ذي الصلة على صبغيات الأليل الآخر.

إذا تم تحديد المتغيرات ذات الأهمية غير المؤكدة، فإن التحقيقات الأيضية ستساعد في تقييم الأمراض. ينبغي النظر في الاختبارات الجينية السابقة للولادة وعلاج الأم بالبيريدوكسين في حالات الحمل اللاحقة.

اختبار التمثيل الغذائي:

المؤشرات الحيوية (α -AASA) α -aminoadipic semialdehyde وحمض البيبكوليك مرتفعة في

البول والبلازما وCSF¹⁴⁸.

من الناحية المثالية يجب أخذ عينات من البول والبلازما قبل العلاج بالبيريدوكسين؛ ومع ذلك ، لا ينبغي أن يؤخر هذا العلاج في الحالات المشتبه فيها ، قد يتم تقليل هذه المؤشرات الحيوية ولكنها تظل مرتفعة عادةً. يعتبر α -AASA الاختبار الأكثر موثوقية.

مع استخدام المؤشرات الحيوية واختبار الجينات، أصبح سحب العلاج كاختبار تشخيصي من الماضي.

CDKL5-DEE اعتلال دماغي نمائي صرعي

CDKL5-DEE، المعروف أيضاً باسم اضطراب نقص CDKL5 ، هو اعتلال نمائي صرعي نتيجة

للمتغيرات المسببة للأمراض في كيناز المعتمد على السيكلن مثل الجين 5. (CDKL5) إنه سبب مهم

للصرع المبكر جداً (متوسط العمر 6 أسابيع) مع نقص التوتر الواضح (الجدول 11).

يعتبر الجمع بين مجموعات من التشنجات الطفولية والنوبات التوتيرية في الأشهر القليلة الأولى من الحياة سمة مميزة، ولكن يمكن أن تحدث أنواع متعددة من النوبات.

غالبًا ما يكون للنوبات مراحل متعددة، مع نوبة تشنجات متسلسلة كلاسيكية مفرطة الحركة (فرط الحركة).

إن التأخير العالمي البليغ إلى الشديد موجود بشكل أساسي في جميع الحالات.

الجدول 11 معايير التشخيص للاعتلال الدماغي النمائي الصرعي -CDKL5

المعايير الإلزامية	التنبهات	المعايير الاستيعادية
النوبات	النوبات، والتي قد تشمل النوبات التوتيرية، وتشنجات الصرع ، والنوبات التوتيرية الرمعية العامة ، و / أو النوبات البؤرية، نوبات تسلسل فرط الحركة - التوتيرية - تشنجات مميزة ولكنها لا تُرى في جميع الحالات)	عدم وجود تشنجات صرع في السنة الأولى من العمر

	خلفية تخطيط كهربية الدماغ طبيعية بدون تفريغ بين النوبات بعد 4 أشهر من العمر		تخطيط كهربية الدماغ
	بداية الصرع في عمر أكبر من 3 شهور		العمر عند البداية
	تطور طبيعي قبل بداية النوبة		التطور عند البداية
	انطباع عادي، عدم وجود اعتلال دماغي		الفحص العصبي
		البديل الممرض في جين CDKL5 مرتبط بـ الجنس لكن عدد الإناث يفوق الذكور بنسبة 4 : 1	اختبارات أخرى مثل الجينات وغيرها
		إعاقة ذهنية شديدة ومزمنة، الصرع المقاوم للأدوية	مسار المرض

هل التصوير بالرنين المغناطيسي أو مخطط كهربية الدماغ مطلوب للتشخيص؟

التصوير بالرنين المغناطيسي ليس مطلوباً للتشخيص، ولكن يوصى به بشدة لاستبعاد الأسباب الأخرى.

لا يشترط وجود مخطط كهربية الدماغ (EEG) للتشخيص

متلازمة دون تأكيد مختبري: في المناطق محدودة الموارد، لا يمكن تشخيص CDKL5-DEE دون اختبار

وراثي تأكيدي

علم الأوبئة:

CDKL5-DEE نادر الحدوث، حيث يقدر حدوث ما بين 1/40000 و 1/60000 من المواليد الأحياء

41.192.193 وهو مرتبط بـ الجنس ويفوق عدد الإناث عدد الذكور بنسبة 4:1. 194.195

السياق السريري:

يبلغ متوسط عمر بدء النوبة 6 أسابيع، وتبدأ 90% من الحالات قبل 3 أشهر،^{197 196}

مخاوف تتعلق بالنمو موجودة في وقت بداية النوبة ولكنها تصبح أكثر وضوحًا بمرور الوقت.

الانحدار الحقيقي نادر.¹⁹⁴ يظهر الفحص العصبي نقص التوتر المنتشر ولكن محيط الرأس طبيعي في البداية

194، 18

ضعف البصر القشري، مع ضعف ملامسة العين ونقص التتبع البصري شائع.¹⁹⁴

كما تم وصف ملامح تشوه خفية مع عيون عميقة، وجبهة عريضة، وشفاه بارزة، ونثرة عميقة، وسلامى أصابع منتفخة بأصابع مدببة.

مسار المرض:

يبقى الصرع عادة مقاوماً للأدوية ويصاب معظم المرضى بإعاقة ذهنية شديدة.

لا يزال معظم المرضى يعانون من نوبات يومية، على الرغم من أن فترات عرضية من النوبات تصل إلى شهرين أو أكثر تظهر في أقل من نصف الحالات.¹⁹⁴ تم تحقيق المشي المستقل والقدرة على التحدث بكلمات مفردة في أقل من ربع الحالات.

يمكن أن تؤثر الاضطرابات، بما في ذلك الكنع الرعوي، والكدمات، وخلل التوتر، والشلل الرعاش على أقلية من المرضى.¹⁹⁴ الذكور أكثر تضرراً.

النوبات:

يمكن أن يختلف نوع النوبة الأولية، ولكن الأكثر شيوعاً هي النوبات التوتيرية والتشنجات والنوبات التوتيرية الرمعية المعممة أو النوبات البؤرية.¹⁹⁵

بمرور الوقت، يمكن أن تحدث أنواع أخرى من النوبات.

الغالبية سيكون لديهم تشنجات صرع و / أو نوبات توتيرية. أحد أنواع النوبات المميزة، الذي شوهد في كثير من الحالات وليس كلها، هو نوبات فرط الحركة - التشنجات التوتيرية المتسلسلة.

يبدأ الجزء الأول من هذه النوبة بمرحلة مفرطة الحركة مع التآرجح والركل والنطق الذي يستمر من 10 إلى 60 ثانية.

يتبع ذلك مرحلة توتر، إما بتمديد جميع الأطراف أو تمديد الأطراف العلوية وابتداء الأطراف السفلية لمدة 20-

45 ثانية. تتطور النوبة إلى سلسلة من التشنجات الباسطة، والتي تستمر من 1 إلى 15 دقيقة.

النوبات المماثلة التي تتطوي على مراحل متعددة مع مجموعة من النوبات التوتيرية والتشنجات، ولكن مع ترتيب

متغير لأنواع النوبات، هي نوبات شائعة.¹⁹⁵

تُرى السمات اللاإرادية بشكل شائع مع النوبات المذكورة أعلاه، مع احمرار الوجه، وتمدد الحديقة، والتنفس غير المنتظم. يمكن رؤية النوبات الرمعية، والنوبات الغائبة، والنوبات الوثائية مع مرور الوقت.

بشكل مميز، فإن الصرع المرتبط بـ CDKL5- DEE يتبع ثلاث مراحل متتالية¹⁹⁹:

المرحلة 1: بداية الصرع المبكرة مع نوبات منشط وجيزة، غالبًا مع احمرار الوجه

المرحلة الثانية: اعتلال دماغي صرعي مع نوبات توتيرية وتشنجات طفولية

المرحلة 3: الصرع المتأخر متعدد البؤر والرمع العضلي المصحوب بنوبات توتيرية أو عضلية أو نوبات صرع

أو نوبات متعددة البؤر

مخطط كهربية الدماغ:

في المرحلة 1 ، يكون مخطط كهربية الدماغ بين النوبات أمرًا طبيعيًا، لكن التسجيلات خلال النوبة تظهر توهينًا

عامًا يتبعه نشاط سريع في مناطق الرأس الأمامية أو المركزية أثناء النوبة التوتيرية¹⁹⁹. لا يُرى نمط الهبات -

الكبت في هذه المرحلة.

في المرحلة 2 ، يكون مخطط كهربية الدماغ بين النوبات غير طبيعي بشدة، ويظهر تباطؤًا ثنائيًا أو معممًا مع

طفرات أو موجات مسمارية متعددة.

حيث يظهر تباطؤًا ثنائيًا أو عامًا مع طفرات أو نبضات كهربائية.

نادرًا ما تم الإبلاغ عن نمط الكبت - الهبات في هذه المرحلة²⁰⁰.

في المرحلة 3 ، يُظهر التسجيل بين النوبات تباطؤًا دلتا منتشرًا وعالي السعة مع رشقات دورية زائفة من الموجات

المسماوية، ومتعدد الموجات ، ومجمعات الموجات المسننة التي تكون قسوى في المناطق المركزية أو الزمانية

أو الصدغية القذالية¹⁹⁹.

علم الوراثة:

يتطلب وجود متغير مُمرض أو مُمرض في جين CDKL5 لتأكيد تشخيص CDKL5-DEE ، وقد تم الإبلاغ

عن متغيرات متعددة في الأفراد المصابين.

هناك بيانات محدودة عن ارتباط النمط الوراثي والنمط الظاهري. ومع ذلك، قد ترتبط متغيرات الخطأ

باضطراب أقل حدة بقليل من المتغيرات المبتورة¹⁹⁴.

PCDH19 الصرع العنقودي:

PCDH19 Clustering Epilepsy هو مرض مرتبط بالكروموسوم X ، يُرى في الغالب في الإناث،

وينتج عن المتغيرات المسببة للأمراض في جين PCDH19 (الجدول 12).

تم الإبلاغ عن عدد قليل من الذكور.

غالبًا ما يحدث ظهور الصرع خلال السنة الأولى من العمر (غالبًا خلال السنوات الثلاث الأولى)، والميزة الأكثر تميزًا هي نوبات الصرع التي تسببها الحمى غالبًا. تم الإبلاغ عن الإعاقة الذهنية والأعراض النفسية في حوالي ثلثي الحالات. يبدو أن شدة النمط الظاهري مرتبطة بعمر بداية الصرع. علم الأوبئة:

البيانات عن معدل الحدوث محدودة، لكن إحدى الدراسات تشير إلى حدوث تقديري قدره 42000/1 ولادة حية. 41 تظهر مجموعات كبيرة من الإناث المصابات بنوبات صرع ناجمة عن الحمى معدلات من المتغيرات المسببة للأمراض PCDH19 تتراوح من 2% إلى 20%. السياق السريري:

تبدأ النوبة عادة قبل عام واحد، بمتوسط عمر يبلغ 10 أشهر (1.5-60 شهرًا في الإناث). 21، 202. يعد الفحص التنموي والعصبي أمرًا طبيعيًا عند بداية النوبة. محيط الرأس طبيعي.

مسار المرض:

تحدث النوبات في مجموعات، والتي تسببها الحمى وغالبًا ما تكون مقاومة للأدوية. بعد العقد الأول، يحدث انخفاض في تواتر نوبات الصرع بشكل عام بغض النظر عن العلاج، وقد يحدث هدوء النوبات في ربع واحد على الأقل، عادةً في فترة المراهقة حتى منتصف مرحلة البلوغ. 204-21، 22، 202. تظهر علامات الإعاقة الذهنية واضطراب طيف التوحد، التي تؤثر على ما يصل إلى 70%، خلال السنة الثانية من العمر وغالبًا ما تصبح أكثر الأعراض ذات الصلة بعد العقد الأول.

الاضطرابات السلوكية، مع فرط النشاط البارز والذهان المحتمل لدى ما يصل إلى 25% من النساء، غالبًا ما تكون إشكالية في مرحلة المراهقة والبالغين 205 النوبات:

في البداية، تكون النوبات ضعف بؤري إدراكي لتمدد الذراعين العلويين، وانحراف الرأس والعينين، وشحوب الوجه، والتعبير عن الخوف، والصراخ في نصف المرضى. 21، 202.

يمكن أيضًا ملاحظة حالات الغياب غير النمطية. 202

تحدث النوبات في (عناقيد) مجموعات، وغالبًا ما تكون مرتبطة بالحمى، وقد تم الإبلاغ عن حالة الصرع 206

مخطط كهربية الدماغ:

أظهر مخطط كهربية الدماغ بين النوبات نشاطاً بطيئاً في الخلفية مع طفرات بؤرية نادرة وموجات بطيئة تزيد في التردد خلال التجمعات.

مع تقدم العمر، قد يصبح نشاط الخلفية طبيعياً.

يُظهر ثلث المرضى استجابة ضوئية للضوء وقليل من المرضى لديهم رشقات معممة من الموجات المسمارية والموجات 21. 202.

غالباً ما تنشأ النوبات المسجلة على مخطط كهربية الدماغ من المناطق الصدغية، ولكن يمكن أيضاً رؤية البداية الجدارية القذالية أو الأمامية أو المركزية.

في نصف الحالات، تبدو النوبات بؤرية، ولكن لا يتم تحديدها بشكل جيد أو موضعي في مخطط كهربية الدماغ.

21

التصوير العصبي:

عادة ما يكون التصوير بالرنين المغناطيسي طبيعياً عند بداية النوبة.

علم الوراثة:

تم التعرف على المتغيرات المسببة للأمراض PCDH19 في البداية في سلالات كبيرة حيث تأثرت الإناث فقط بالصرع والإعاقة الذهنية (الصرع عند الإناث ذوات التخلف العقلي)

حالياً، ما يقرب من نصف الحالات المبلغ عنها هي بسبب *de novo* 22

على الرغم من أن جين PCDH19 يقع في Xq22، إلا أن هذه الحالة لها وضع غير عادي مرتبط بـ الجنس من وراثة تجنيب الذكور.

تتأثر فقط الإناث متغايرة الزيجوت والذكور المتريفة بسبب التداخل الخلوي المفترض.

تم الإبلاغ عن عدد قليل من الذكور المصابين بنوع مماثل من النوع phe-notype حتى الآن (تم الإبلاغ عن تسع حالات في الأدبيات).

يمكن أن يحاكي DEE - SMC1A الصرع العنقودي PCDH19 ويمكن أن يظهر مع مجموعات مطولة من النوبات البؤرية والمعممة المتعددة المقاومة للأدوية المضادة للنوبات، وأحياناً تستمر لأيام.

يعاني الرضع المصابون بهذا الاضطراب من اعتلال دماغي نمائي حاد وخصائص تشوه خفيفة 208

دراسات الأيض وغيرها من الدراسات المعملية:

لم يتم العثور على تشوهات متنسقة للتمثيل الغذائي

متلازمة نقص الجلوكوز 1 (Glut1DS) (Glut1DS) هو اضطراب عصبي معقد يرتبط بمجموعة من الأعراض العصبية بما في ذلك بداية صرع الرضع واضطرابات الحركة والإعاقة الذهنية (الجدول 13). الصرع هو السمة العرضية الأكثر شيوعًا لـ Glut1DS وهو مقاوم للأدوية ولا يعالج بنظام الكيتو²¹³⁻²¹¹ ترتبط المتلازمة بمتغيرات مسببة للأمراض في جين SLC2A1 الذي يشفر النوع الأول لناقل الجلوكوز، مما يضعف نقل الجلوكوز عبر الحاجز الدموي الدماغي²⁰⁹

علم الأوبئة: معدل الحدوث لـ Glut1DS الذي يظهر على أنه صرع عند الرضع هو 1/24000 ولادة حية ومع ذلك، قد تكون المتلازمة ككل أكثر شيوعًا، حيث قد يظهر الأفراد لاحقًا في مرحلة الطفولة ولديهم أعراض أخرى غير النوبات. 41.

الجدول 12 معايير تشخيص الصرع العنقودي PCDH19

المعايير الإلزامية	التنبيهات	المعايير الاستبعادية
النوبات	نوبات بؤرية (صراخ مخيف نموذجي) ونوبات توترية رمعية، في عناقيد (مجموعات)؛ قد تحدث بسبب الحمى	النوبات الارتجاجية البؤرية المطولة (hemiclonic) في مرحلة الطفولة) ضع في اعتبارك متلازمة دريفت، لا عناقيد (مجموعات)
تخطيط كهربية الدماغ	عدم وجود تفرغات صرعية الشكل (والتي عادة ما تكون بؤرية، ولكن نادرًا ما تكون معممة	
العمر عند البداية	1.5-60 شهرًا عند الإناث؛ من 5 إلى 96 شهرًا عند الذكور	
اختبارات أخرى مثل الجينات وغيرها	المتغير الممرض PCDH19: (انظر النص التالي لمزيد من التفاصيل حول نمط الوراثة)	

هل التصوير بالرنين المغناطيسي أو مخطط كهربية الدماغ مطلوب للتشخيص؟

التصوير بالرنين المغناطيسي ليس مطلوباً للتشخيص، ولكن يوصى به بشدة لاستبعاد الأسباب الأخرى.

لا يشترط وجود مخطط كهربية الدماغ (EEG) للتشخيص

متلازمة التطور المحتملة: يجب أخذ هذه المتلازمة بعين الاعتبار عند الطفلة الرضعية التي تعاني من مجموعة

أولى من النوبات الحموية

متلازمة بدون تأكيد مختبري:

في المناطق محدودة الموارد، يمكن تشخيص الصرع العنقودي PCDH19 مؤقتاً بدون اختبار جيني تأكيد،

وتحديداً في تاريخ عائلي يوحى بوجود وراثية سائدة مرتبطة بالجنس، مع تجنب الذكور

السياق السريري:

قد يصاب الأطفال بالعديد من أنواع النوبات المختلفة، ولكن النوبات ذات البداية المعممة أكثر شيوعاً من النوبات

النورية. 214:211

في أي طفل يعاني من الصرع واضطراب الحركة، يجب اعتبار $Glut1DS$ 215

قد يكون هناك تاريخ من النوبات المرتبطة بالصيام أو في الصباح الباكر.

تشمل الدلائل الأخرى للتشخيص حركات العين السريعة والحلمقة (التي تتكون من حركات العين السريعة متعددة

الاتجاهات، مصحوبة بحركات الرأس في نفس الاتجاه) في الطفولة المبكرة وصغر الرأس (موجود في 50٪ من

الحالات) أو تباطؤ نمو الرأس 209.213.216

يتم تأكيد التشخيص عن طريق البزل القطني لتحديد مستوى جلوكوز السائل النخاعي المنخفض مع لاكتات

السائل النخاعي الطبيعي أو المنخفض بعد صيام 4-6 ساعات في سياق جلوكوز الدم الطبيعي. 217

في $Glut1DS$ ، تتراوح القيم المئوية الخامسة لجلوكوز السائل الدماغي الشوكي من 1.8 إلى 2.9 ملليمول / لتر

، ونسبة الجلوكوز السائل النخاعي / البلازما تتراوح القيم المئوية الخامسة من 0.41 إلى 0.510

في حالة وجود نمط ظاهري نموذجي للغاية مع متغير $SLC2A1$ الممرض، قد لا يكون البزل القطني ضرورياً

213 في الصرع المتأخر المرتبط بـ $GLUT1DS$ ، قد لا تكون مستويات الجلوكوز CSF منخفضة 218.

مسار المرض:

تختلف النوبات في تواترها من عدة نوبات في اليوم إلى نوبات قليلة كل عام وهي مقاومة للأدوية المضادة

للنوبات.

يميل تواتر النوبات إلى الانخفاض لاحقاً في مرحلة الطفولة وحياة البالغين، حيث قد تكون الإعاقة الذهنية

واضطرابات الحركة والصداع النصفي هي السمات السائدة 213:219

قد يتحكم النظام الغذائي الكيتوني مع الكيتوزية الكافية في النوبات تمامًا. على الرغم من أن هذا العلاج قد يخفف من التدهور المعرفي، إلا أن العديد من المرضى لا يزالون يعانون من درجات متفاوتة من الإعاقة الذهنية.

النوبات:

النوبات المعممة عادة ما تكون رمعية عضلية، أو التوتيرية الرمعية، أو توتيرية رمعية معممة، أو غيبية غير نمطية أو مبكرة.

يجب التحقق من حالات الغياب المبكر (أقل من 4 سنوات)، والتي غالبًا ما تظهر مع مكون رمعي عضلي، عن طريق البزل القطني والاختبار الجيني 220

بالإضافة إلى ذلك، ينبغي النظر إلى هذا الاضطراب عند الأشخاص المصابين بالصرع الذين يعانون من نوبات رمع عضلي أو صرع بغياب مقاوم للأدوية، خاصة إذا كانت هناك مخاوف معرفية.

تم الإبلاغ أيضًا عن تشنجات صرع وحالة صرع توتيري معمم 41 مخطط كهربية الدماغ:

غالبًا ما يكون مخطط كهربية الدماغ بين النوبات طبيعيًا.

هناك بعض الدلائل على التغيرات الخاصة بالعمر، مع تباطؤ بؤري أو معمم لإيقاعات الخلفية في مرحلة الطفولة مع أو بدون ارتفاعات وموجة بؤرية متقطعة أو معممة.

في الأطفال الذين تزيد أعمارهم عن عامين، يُلاحظ ارتفاع موجة معممة تبلغ 2.5-4 هرتز. 221

في بعض الحالات، يمكن تحسين شذوذ EEG قبل الأكل أثناء التسجيل عن طريق التغذية حيث يعبر الجلوكوز الحاجز الدموي الدماغي - قد تكون إيقاعات خلفية تخطيط كهربية الدماغ أقل شذوذًا في النظام الغذائي الكيتوني

222

الجدول 13 معايير التشخيص لـ GLUT1DS

المعايير الإلزامية	التنبيهات	المعايير الاستيعادية
النوبات	النوبات، التي قد تكون بؤرية أو عامة، بما في ذلك النوبات المصحوبة بغيبية (غالبًا ما تبدأ قبل سن 3 سنوات)	

	نتائج عصبية بؤرية (بخلاف شلل تود الجزئي)		الفحص العصبي
مسببات أخرى موثقة لنقص السكر في الدم		متغير SLC2A1 الممرض أو انخفاض نسبة الجلوكوز السائل الدماغي النخاعي الصائم ونسبة الجلوكوز السائل الدماغي النخاعي / البلازما	اختبارات أخرى مثل الجينات وغيرها
	النوبات التي يتم التحكم فيها بالأدوية عدم تحسن النوبات مع النظام الغذائي الكيتون، قلة اضطرابات الحركة مثل الرنج، خلل الحركة الناجم عن التمرين الانتبائي ، خلل التوتر	الإعاقة الذهنية	مسار المرض

هل التصوير بالرنين المغناطيسي أو مخطط كهربية الدماغ مطلوب للتشخيص؟

التصوير بالرنين المغناطيسي ليس مطلوباً للتشخيص، ولكن يوصى به بشدة لاستبعاد الأسباب الأخرى.

لا يشترط وجود مخطط كهربية الدماغ (EEG) للتشخيص

متلازمة بدون تأكيد مختبري:

في المناطق محدودة الموارد، يمكن تشخيص GLUT1DS بدون EEG أو التصوير بالرنين المغناطيسي أو دراسة الجينات للأطفال الذين ليس عليهم تنبيهات والذين يستوفون جميع المعايير السريرية الإلزامية والاستبعادية الأخرى.

دراسات السائل النخاعي مطلوبة للتشخيص.

قد لا يكون جلوكوز السائل الدماغي النخاعي منخفضاً في نوبات الصرع اللاحقة المرتبطة بمتلازمة نقص

GLUT1.

التصوير العصبي:

يعاني ما يقرب من 25٪ من المرضى من تشوهات تصوير الأعصاب بما في ذلك الشدة المفرطة لألياف U تحت القشرية، و بروز مساحات فيرخوف حول الأوعية الدموية، والبطينين البارزين، وتأخر تكوّن النخاع بالنسبة

للعمر 209،223،224

قد يُظهر التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني Deoxyglucose - 18F توقيماً محددًا للتصوير بما في ذلك الإشارة المنخفضة من القشرة الدماغية والمخيخ والمهاد مع زيادة الجلوكوز الظاهرة في المخطط²²⁵

علم الوراثة والتحقيقات الأخرى:

يحدد تحليل تسلسل الجينات المتغيرات الممرضة متغايرة الزيغوت والأقل شيوعاً المتتحية في SLC2A1 في

81٪ - 89٪ من الحالات²⁰⁹

مع وجود نوع ظاهري سريري مشبوه للغاية، عدا البزل القطني غير التشخيصي والاختبار الجيني، ينبغي النظر في التحقيقات الأخرى بما في ذلك اختبارات امتصاص كريات الدم الحمراء وقياس ناقل الجلوكوز من النوع 1

على سطح خلايا الدم الحمراء^{225،226}

متلازمة Sturge-Weber (SWS)

متلازمة ستورج وبيبر SWS هي متلازمة جلدية عصبية خلقية يتم تعريفها من خلال ارتباط تشوه شعري وجهي يُشار إليه على أنه وحة بورتوينية مع ورم وعائي جذعي سحائي ممائل وزرق متكرر ممائل.

وهو ناتج عن طفرات تنشيط جسمية في جين بروتين ربط النوكليوتيدات ألفا-كيو (GNAQ) (الجدول 14)²²⁷

إن تشخيص SWS متغير للغاية ويرتبط بالمضاعفات المحتملة التي تحدث غالباً في مرحلة الطفولة المبكرة، بما في ذلك الصرع، والعجز العصبي البؤري، والزرق²²⁸

يتم تأكيد التشخيص عن طريق تصوير الدماغ الذي يظهر دليلاً مباشراً أو غير مباشر على الورم الوعائي السحائي.

علم الأوبئة:

معدل حدوث SWS المقدر هو 1/20000 إلى 1/50000 ولادة حية.

المرضى الذين يعانون من الوحة الخمرية على الجبهة و / أو الجفن العلوي لديهم مخاطر تقديرية تتراوح بين

20٪ و 70٪ من الإصابة بمتلازمة ستورج وبيبر^{229،230}

السياق السريري:

يُشتبه في تشخيص SWS عند الولادة عند الأطفال حديثي الولادة الذين يظهرون وحة خمرية اللون على الوجه تغطي الجبهة و / أو الجفن العلوي.

الفحص الدقيق تحت خط الشعر مهم للكشف عن المزيد من الآفات الدقيقة.
يمكن للتصوير بالرنين المغناطيسي المعزز بالتباين أن يكتشف الورم الوعائي الليفي السحائي قبل 3 أشهر من العمر.²³¹

ونادرًا ما يكون الورم الوعائي بالوجه غائبًا²³² وعادة ما تكون النوبات هي المظهر الأول ، حيث تصيب 75٪ إلى 85٪ من المرضى بمتوسط عمر 6 أشهر²³³

تم الإبلاغ أيضًا عن حالات نادرة مع ظهور النوبات في مرحلة البلوغ²³³
بالإضافة إلى الصرع، 40٪ إلى 60٪ من مرضى SWS سيصابون بمرض الجلوكوما مع خطر ضعف البصر المبكر²³³

الجدول 14 معايير التشخيص لمتلازمة ستورج ويبر

المعايير الاستيعادية	الاستثناءات	المعايير الإلزامية
		النوبات
		النوبات الحركية البؤرية أو النوبات اللاإرادية مع أو بدون وعي ضعيف، والتي قد تتطور إلى نوبات التوتر الارتجاجية الثنائية
فحص كهربية الدماغ	بين النوبات عدم وجود خلفية غير متناظرة مع انخفاض الجهد والتباطؤ على النصف المصاب	
الفحص العصبي	عدم وجود ورم وعائي شعري في الوجه يؤثر على V1 الجلد	
التصوير	يظهر التصوير بالرنين المغناطيسي التعزيز السحائي الذي يؤحي بوجود ورم وعائي سحائي ، مع حدوث تكلس فتشري وضمور دماغي بؤري مع مرور الوقت	
مسار المرض	عدم وجود فحص عصبي غير طبيعي - قد يقتصر على عجز المجال البصري عدم وجود إعاقة ذهنية تتراوح من خفيفة إلى شديدة	

هل التصوير بالرنين المغناطيسي أو مخطط كهربية الدماغ مطلوب للتشخيص؟ مطلوب التصوير بالرنين المغناطيسي
قد تكون التغييرات طفيفة للغاية أو غائبة في التصوير بالرنين المغناطيسي الذي يتم إجراؤه قبل شهرين من العمر لا .للتشخيص
للتشخيص (EEG) يشترط وجود مخطط كهربية الدماغ

متلازمة دون تأكيد مختبري: في المناطق محدودة الموارد، يمكن تشخيص متلازمة

Sturge-Weber افتراضياً بدون تخطيط كهربية الدماغ أو التصوير بالرنين المغناطيسي في الأشخاص الذين ليس لديهم تنبيهات والذين يستوفون جميع المعايير السريرية الإلزامية

مسار المرض:

التاريخ الطبيعي متغير بدرجة كبيرة ولكنه يتميز عادة بمسار تقدمي مع مظاهر عصبية مرتبطة بالعمر تشمل المظاهر المبكرة أثناء الطفولة: الصرع، والشلل النصفي، والتأخر الحركي النفسي، والأحداث الشبيهة بالسكتة الدماغية.

تشمل العلامات والأعراض اللاحقة في سن المدرسة الصداع والصعوبات الأكاديمية والمشكلات السلوكية. في مرحلة البلوغ، يمكن أن تكون الاضطرابات النفسية بما في ذلك الاكتئاب كبيرة، ويمكن أن تستمر أحداث الصرع والأحداث الشبيهة بالسكتة الدماغية طوال الحياة.

تعد بداية النوبة المبكرة (قبل سن 12 شهرًا)، وتكرار النوبات المرتفع، ومقاومة الأدوية من أكثر العوامل التي يمكن الاعتماد عليها للتنبؤ بضعف النتائج^{233,234}

ترتبط المشاركة الواسعة من جانب واحد أو ثنائي داخل الجمجمة بالبداية المبكر للنوبات وتطور معرفي أسوأ مقارنة بالورم الوعائي السحائي الأحادي الجانب²³⁵

تقييم ما قبل الجراحة يجب أن يؤخذ في الاعتبار في المرضى الذين يعانون من مرض أحادي ومقاوم للأدوية²³⁶ النوبات:

عادة ما تكون النوبات الأولى هي المحرك البؤري²³⁷ كما تتكرر النوبات البؤرية اللاإرادية مع درجات متفاوتة من ضعف الوعي يمكن أن تكون النوبات صغيرة، والتعرف السريع عليها مهم لأن النوبات المطولة والحالة الصرعية يمكن أن تحدث بشكل متكرر²³⁷

حوالي 30% من الحالات قد تظهر نوبات خلال نوبات الحمى وهناك قابلية متزايدة للنوبات التي تسببها الحمى في أي عمر²³⁷

تم الإبلاغ أيضًا عن تشنجات طفيلية ونوبات رمع عضلي ونوبات هلامية²³⁹

النوبات العنقودية بعد فترة طويلة من عدم حدوث النوبات أمر شائع (40% من الحالات)

نظرًا لارتفاع معدل حدوث النوبات المبكرة وتأثيراتها الضارة المحتملة على الدماغ النامي، يوصى بتثقيف

الوالدين في التعرف على النوبات المبكرة وخطط الطوارئ الفردية بما في ذلك استخدام العلاج الإنقاذي

بالبنزوديازيبين²⁴⁰

مخطط كهربية الدماغ:

يُظهر مخطط كهربية الدماغ بشكل مميز انخفاضًا غير متماثل في الجهد وتباطؤ الخلفية فوق نصف الكرة

المصاب (الشكل 9)²⁴¹

قد تكون الخلفية طبيعية، مع ذلك، خلال السنة الأولى من العمر. قد تظهر التشوهات الصرعية بين النوبات في وقت لاحق وتتكون من موجات بؤرية حادة أو رشقات موجات مسمارية متكررة ²⁴¹ قد تكون هذه التشوهات الصرعية بين النوبات قبل بداية النوبة علامة مفيدة لتحديد المرضى الذين يعانون من SWS المعرضين لخطر الإصابة بالصرع ²⁴² يختلف نشاط التخطيط أثناء النوبة اعتمادًا على تركيز النوبة.

التصوير العصبي:

يؤكد التصوير بالرنين المغناطيسي الدماغ المعزز بالتباين تشخيص SWS من خلال التصور المباشر لتعزيز السحايا الليفي (الشكل 10)

يمكن أن يكون الاكتشاف صعبًا عند الرضع الصغار جدًا.

يمكن أن تساعد ميزات التصوير الأخرى مثل تضخم الضفيرة المشيمية المائل، وتضخم الأوردة عبر النخاع، وتقصير T2 من المادة البيضاء في تحديد التشخيص. ²³¹

تظهر التكتلات القشرية والضمور الدماغى بمرور الوقت.

علم الوراثة: تحتوي الوحمة الخمرية المنعزلة و SWS على مسببات وراثية مشتركة، مع متغير ممرض جسدي من التزيُّق تم تحديده مؤخرًا في جين GNAQ ²²⁷

النوبات الصرعية الضحكية مع ورم المهاد الحميد:

الأورام الوعائية تحت المهاد هي آفات خلقية غير ورمية نادرة جدًا، ترتبط بشكل مميز بالهلام (نوبات الضحك بدون فرح) أو، بشكل أقل شيوعًا، نوبات البلورية (البكاء) التي تبدأ عادةً في مرحلة الرضاعة أو الطفولة المبكرة (الجدول 15).

قد تتطور أنواع النوبات الأخرى بما في ذلك الوعي بضعف البؤرة أو النوبات المعقدة المختلفة، ومع مرور الوقت هناك ارتفاع أو تراجع معرفي وتشنجات سلوكية تقدمية بما في ذلك الاندفاع والعدوانية. البلوغ المبكر موجود في بعض الحالات.

تظل النوبات مقاومة للأدوية، ولكنها قد تتحسن بشكل ملحوظ بالتدخل الجراحي.

يجب التفكير في العلاج الجراحي المبكر للسيطرة على النوبات ومنع التدهور المعرفي والسلوكي التدريجي. علم الأوبئة :

وثقت دراسة واحدة انتشار الورم الوعائي تحت المهاد مع نوبات هلامية بنسبة 0.5 / 100000 في الأطفال أقل

من 20 عامًا ²⁴³

السياق السريري:

يبدأ المرض في السنة الأولى من العمر في حوالي 85% من الحالات ²⁴⁴

يمكن أن تبدأ العديد من الحالات في وقت مبكر إلى منتصف الطفولة ^{243,245}

لا يوجد استعداد جنسي، الفحص العصبي طبيعي. ومع ذلك، قد يكشف الفحص البدني العام عن سمات البلوغ المبكر.

مسار المرض:

الصرع الناجم عن الورم الوعائي تحت المهاد مقاوم للأدوية. هناك تقدم بمرور الوقت في معظم الحالات، مع تطور الوعي بضعف البؤرة والنوبات المعقدة ^{246,247} قد يصاب بعض المرضى بغياب منشط أو متوتر أو غير نمطي مما يوحى بمتلازمة لينوكس غاستو.

العلاج الجراحي الذي يستهدف الورم الوعائي تحت المهاد يمكن أن يخفف من هذا التطور غير المواتي. عادةً ما يكون الإدراك طبيعيًا عند بداية النوبة، ولكن بمرور الوقت، عادةً ما يُلاحظ ارتداد أو تراجع في النمو. يمكن للأطفال أيضًا تطوير مشاكل سلوكية تقدمية بما في ذلك العدوانية والاندفاع وفرط النشاط واضطراب طيف التوحد.

النوبات:

النوبات الجلاستيكية هي نوع النوبة المميزة وهي إلزامية للتشخيص، تظهر في بداية الصرع، وتكون قصيرة، وعادة ما تستمر لأقل من دقيقة واحدة. إنها تتألف من ضحك ميكانيكي لا يرحم، غير ملائم للوضع، غالبًا لا يضعف الوعي ويغيب الارتباك الذي يلي النوبة.

وتيرة النوبات مرتفعة، وعادة ما تكون متعددة في اليوم، وقد تتجمع النوبات.

النوبات مع الابتسام وحده، ولكن من دون ضحك مميز، ليست نوبات هلامية.

قد توجد أيضًا نوبات بلورية، تتميز بالدمع النمطي، والبكاء، أو التجهم، أو الصراخ، غير المناسب للسياق. إن الجمع بين النوبات الجيلاتينية والبلورية في نفس المريض يوحى بشكل خاص بوجود ورم دموي تحت المهاد.

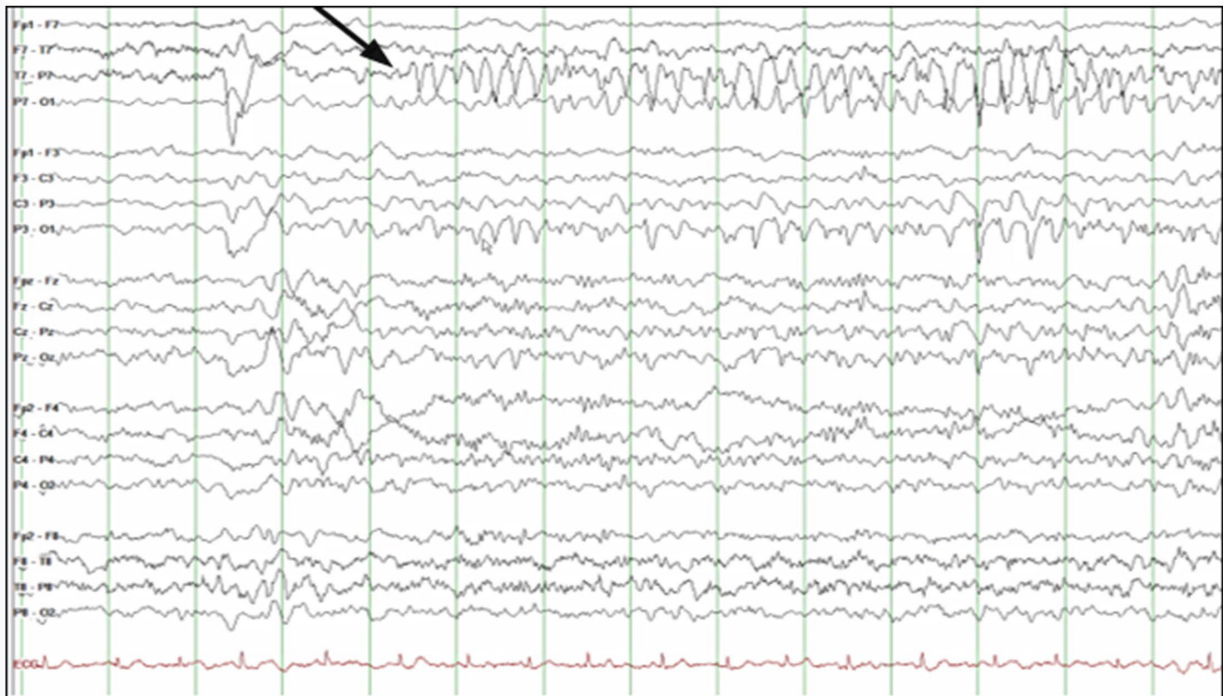
تشمل أنواع النوبات الأخرى التي يمكن أن تحدث نوبات بؤرية مع سيميولوجيا الفص الجبهي أو الصدغي ونادرًا، تشنجات صرع.

في وقت لاحق في مرحلة الطفولة، قد تتطور نوبات التوتر والهبوط، وكذلك الغيبة غير النمطية،

(A)



(B)



الشكل 9 مخطط كهربية الدماغ لطفل يبلغ من العمر سنتين ونصف مصاب بمتلازمة ستورج ويبر، مع ورم وعائي سحائي يؤثر على نصف الكرة الأيسر

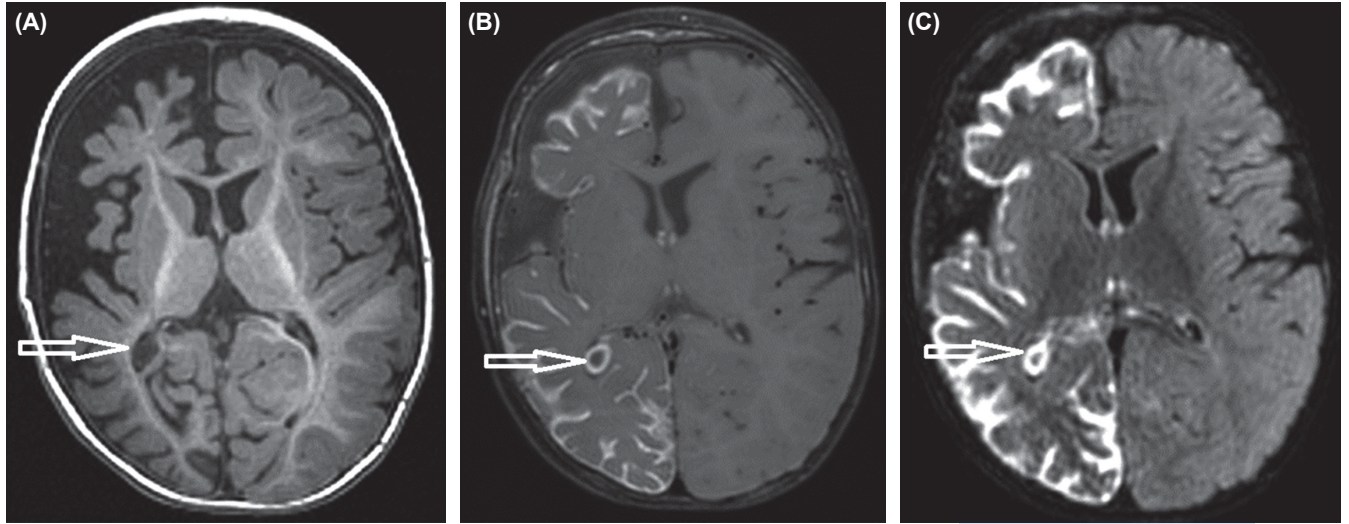
لاحظ القمع النسبي في جميع أنحاء نصف الكرة الأيسر (مظلل باللون الرمادي) مع انخفاض محاور النوم. (A) كانت هناك نوبات سريرية متكررة تنشأ من المنطقة الخلفية اليسرى (السهم)

(B)

الشكل 10 التصوير بالرنين المغناطيسي لطفل يبلغ من العمر 12 شهرًا مصابًا بمتلازمة ستورج ويبر يُظهر ورماً وعائياً ساحلياً نصف كروياً يميناً. يوضح تسلسل (A) T1 ضمور نصف

الكرة المخي الأيمن والتضخم المحتمل للصفيرة المشيمية (السهم). يوضح تسلسل T1 مع الجادولينيوم (B) واسترداد الانعكاس المخفف بالسوائل (FLAIR) مع الجادولينيوم (الشكل C)

تعزيز الجادولينيوم السحائي الصحيح وتضخم الصفيرة المشيمية اليمنى (السهم)



الجدول 15 معايير التشخيص للنوبات الصرعية الضحكية مع ورم المهاد الحميد

المعايير الإلزامية	التنبيهات	المعايير الاستيعادية
النوبات	نوبات جلاستيكية مصحوبة بضحك ميكانيكي بلا رحمة وغير مناسب للسياق	تكرار النوبة أقل من يومياً
تخطيط كهربية الدماغ	بين النوبات: تباطؤ الخلفية العامة أو البؤرية (باستثناء فترة ما بعد النوبة مباشرة) خلال النوبة: قد تفتقر النوبات الضحكية إلى وجود ارتباط أثناء تخطيط كهربية الدماغ	

العمر عند البداية	البداية في عمر أكبر من 5 سنوات		
التطور عند البداية	تأخر واضح في النمو عند بداية النوبة		
الفحص العصبي	النتائج العصبية بؤرية (بخلاف شلل تود النصفي) أو نقص التوتر العام		
التصوير		الورم الوعائي تحت المهاد (قد يتطلب تصوير شرائح رقيقة عبر منطقة تحت المهاد للتأكيد)	
مسار المرض	عدم وجود المشاكل السلوكية بما في ذلك العدوانية والاندفاع وفرط النشاط	الصرع المقاوم للأدوية	

هل التصوير بالرنين المغناطيسي أو مخطط كهربية الدماغ مطلوب للتشخيص؟

مطلوب التصوير بالرنين المغناطيسي للتشخيص

لا يشترط وجود مخطط كهربية الدماغ (EEG) للتشخيص

علاوة على ذلك، قد تفتقر النوبات الضحكية إلى الارتباط النبضي على مخطط كهربية الدماغ

متلازمة دون تأكيد مختبري:

في المناطق محدودة الموارد، لا يمكن تشخيص HH-GS في غياب التصوير بالرنين المغناطيسي، حيث قد تنشأ

نوبات سرعية ضحكية من مناطق الدماغ الأخرى

مخطط كهربية الدماغ:

الخلفية عادة ما تكون طبيعية. تظهر التصريفات بين النوبات عادةً بعد الطفولة وعادة ما تظهر بشكل أكثر شيوعًا في المناطق الصدغية، على الرغم من وجود طفرات بؤرية من أي منطقة.

قد يُظهر الأطفال المصابون بالتشنجات الطفولية نمط اضطراب النظم المترافع 248 في مرحلة الطفولة المتأخرة، يمكن أن تحدث موجة مسمارية بطيئة معمة، أو ارتفاع معمم أو موجة مسمارية، بالإضافة إلى التفريغ البؤري أو متعدد البؤر.

قد لا تظهر التسجيلات خلال النوبة للنوبات الصرعية الضحكية أي تغيير، أو بدلاً من ذلك قد تظهر تغيرات طفيفة وغير محدد، مثل انخفاض في السعة، أو انخفاض في تواتر التموجات بين النوبات.

عند تسجيل فروة الرأس، قد تظهر النوبات لتترجم إلى المنطقة الصدغية أو الأمامية.

ومع ذلك، فإن الأقطاب الكهربائية العميقة في الورم الدموي ستؤكد أنها بؤرة البداية النزلية 244،249، وبالتالي يجب أن تستهدف الجراحة الورم العضلي، على عكس الاستئصال الصدغي أو الجبهي البؤري.

في مرحلة الطفولة المتأخرة، سيظهر المرضى الذين يعانون من أنواع النوبات المعمة بداية النوبة المعمة. التصوير العصبي:

يُظهر التصوير بالرنين المغناطيسي آفة معنقة أو لاطئة (الشكل 11) تقع بين ساق أسفل الفك من الأمام والأجسام الحلمية للخلف 250

الآفات عادة ما تكون غير قوية إلى خفيفة قليلاً إلى المادة الرمادية في الدراسات المرجحة T1 ، ومنتزادة في الدراسات المرجحة T2

هم عادة لا يعززون مع التباين، في حالات النوبات الصرعية الضحكية المشتبه بها، يجب الحصول على شرائح رقيقة من خلال منطقة تحت المهاد علم الوراثة:

معظم الحالات متفرقة. ما يقرب من 5 ٪ من الحالات لديهم متلازمة باليستر هول مع متغير ممرض GL13

251

تشخيص متباين • لا ترتبط النوبات الجلاستيكية دائماً بالأورام الوعائية الوريدية، ولكنها قد تنشأ من بؤر أخرى (غالبًا ما تكون الصدغي والجبهي).

في المرضى الذين لا يعانون من ورم عضلي تحت المهاد، يجب الحصول على التصوير بالرنين المغناطيسي الأولي للصرع لتقييم الآفات الهيكلية الأخرى

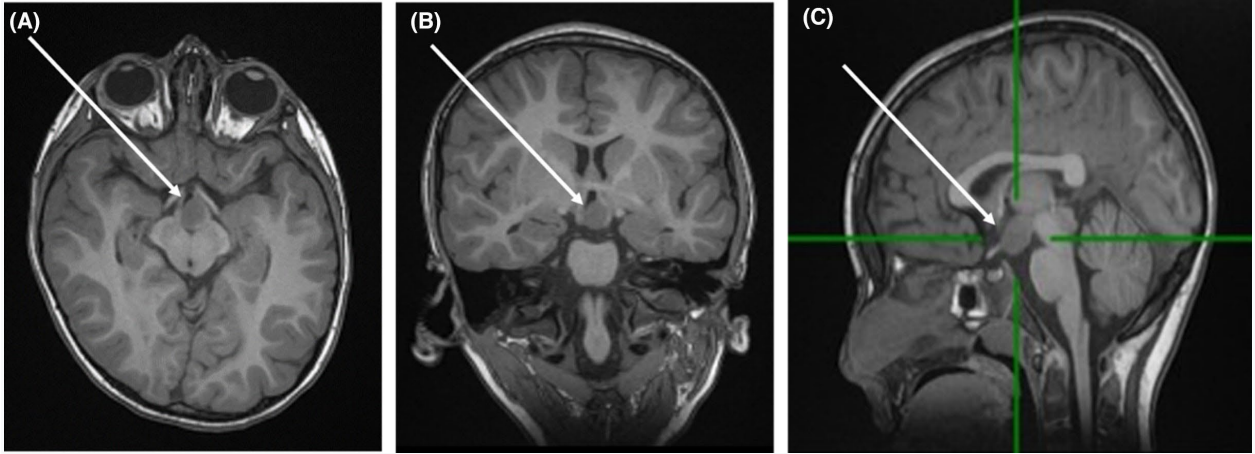
- الصور النمطية المعقدة
- إرضاء الطفل عن نفسه

3 | المناقشة:

في تحديد متلازمات الصرع عند الولدان والرضع، نركز على الصورة الإكلينيكية الكهربائية، مع وصف دقيق لنوع (أنواع) النوبات، والعوامل السابقة المهمة، والفحص العصبي والأمراض المصاحبة، وأنماط EEG بين النوبات وخلالها.

نأمل أن يكون هذا التصنيف مناسباً لجميع الأطباء، مع مراعاة موارد الرعاية الصحية .

على الرغم من أن نسبة الأطفال الذين يعانون من مسببات معروفة آخذة في التوسع، إلا أن العديد منهم ما زالوا يعانون من أسباب غير معروفة، لكنهم ما زالوا يستوفون معايير متلازمة الصرع، والتي توفر للأطباء والعائلات إرشادات بشأن العلاجات المثلى، والأمراض المصاحبة، والتشخيص.



الشكل 11 شرائح التصوير بالرنين المغناطيسي - T1 محورية (أ) إكليلية (ب) وسهمي (ج) تظهر ورمًا عضليًا تحت المهاد في طفل يبلغ من العمر 6

سنوات يعاني من نوبات صرعية ضحكية يشير السهم الأبيض إلى الورم الدموي المعنوق الذي يظهر في الصهريج فوق القنفي

.تكون إشارة الورم العضلي متجانسة إلى شديدة النعومة إلى مادة رمادية في الدراسات الموزونة على T1. الخطوط الخضراء على (C) هي أشعة

للتحضير لاجتثاث الورم الدموي بالليزر

رغب فريق عمل علم التصنيف في الابتعاد عن الأسماء التي تحمل أسماء عامة مع بعض الاستثناءات.

لقد اخترنا الحفاظ على عدد قليل من المتلازمات، بما في ذلك متلازمة دريفت) أو DS ، بسبب الاستخدام الواسع

لهذا المصطلح في البحث والتجارب السريرية الدقيقة المستمرة وتعيين الأدوية اليتيمة وتسجيلها.

نقترح استخدام مصطلحات شفافة تصف الحالة السريرية، مثل IESS من خلال تحديد المتلازمة حسب نوع النوبة المميزة، فإن هدفنا هو تمكين التشخيص المبكر والعلاج المناسب.

لا يستوفي العديد من الأطفال الثالث الكامل لمتلازمة ويست، حيث قد يفتقرون إلى اضطراب النظم المترافع أو الانحدار ، لذلك نقترح مصطلح IESS هناك تداخل كهربائي سريري بين متلازمة أو هتاراً واعتلال الدماغ الرمع العضلي المبكر، حيث تشترك كلتا المتلازمتين في المسببات الجينية والبنوية.

بالإضافة إلى ذلك، لا يستوفي العديد من الأطفال معايير أي من المتلازمة، مما يسلب الضوء على مجموعة واسعة من الظهور داخل EIDEE.

وهكذا، دمج فريق العمل لدينا كلا الكيانين في متلازمة واحدة تسمى EIDEE قمنا بمواءمة التسميات الخاصة

بنا مع جهود التصنيف السابقة 2 تم تغيير أسماء المتلازمة التي تحتوي على مصطلحات مثل الصرع الرمعي

العضلي الشديد في الطفولة) ، والخبيثة (النوبات الجزئية الخبيثة المهاجرة في الطفولة) ، والحميدة (النوبات

الوليدية الحميدة) لتتماشى مع أحدث تصنيف 2 وبالمثل ، تم استبدال مصطلح "النوبات الجزئية" بعبارة "النوبات

البؤرية". لتجنب أي خلط بين أنواع النوبات ومتلازمة الصرع، قمنا باستبدال مصطلح "التشنجات" بمصطلح

"الصرع" في بعض المتلازمات مثل صرع حديثي الولادة المحدود ذاتياً.

علاوة على ذلك، نظراً لاختلاف تاريخ العائلة فقط بين SeLNE و SeLIE العائلي وغير العائلي، فقد قمنا

بدمجهما معاً باستخدام المصطلح "صرع حديثي الولادة المحدود ذاتياً (عائلي)" و "صرع الأطفال المحدود ذاتياً

(العائلي)"، مما يسمح بالمصطلح "عائلي" لاستخدامه عند الاقتضاء.

أخيراً، نقدم مفهوم المتلازمات الخاصة بعلم المسببات لبعض المسببات الوراثية والهيكلية. سمحت الاكتشافات

الجينية بتحديد المتلازمات الكهربائية السريرية الجديدة، مثل PCDH19 Clustering Epilepsy و

CDKL5-DEE. تشير المتلازمات الخاصة بالمسببات إلى التشخيص السريع وتحسين الرعاية الطبية،

وتضمن الاستعداد لتجارب الطب الدقيق.

نظراً للعواقب المدمرة للعديد من حالات الصرع عند الأطفال، فإن تشخيص المسبب للمرض يوفر الأمل في أن

العلاجات الدقيقة الجديدة ستحسن التشخيص على المدى الطويل. لا يعتمد التقدم في هذا المجال على التقدم في علم

الوراثة والتصوير والمناعة فحسب، بل يتطلب أيضاً من الأطباء أن يضعوا بعناية النمط الظاهري للميزات

التنموية والكهربائية والنتائج طويلة المدى عند الأطفال المصابين بالصرع في مراحل مبكرة من حياتهم .

شكر وتقدير:

نحن نقدر بامتنان المدخلات من الأشخاص التالية أسماؤهم خارج فريق عمل علم تصنيفات لدينا الذين ساعدوا

في لوحات دلفي Delphi Panels: الدكتور بيرينوس أديكايب ، ورائدة البرادعي ، ودانييل أندراي ، وتوماس

باست ، وأحمد بيضون ، وكريستيان بين ، وروبرتو كارابالو ، وأنا كارولينا كوان ، وماري كونولي ، وجون دن ، وشيريل أوت ، ودور يانسن ، وباربرا جوبست ، وريتا كالفياينز ، أنجيلا كاكوزا ، ميتسو هيرو كاتو ، كيلي نوب ، سيلفيا كوشن ، ليفين لاغاي ، لويس كارلوس مايور ، ناتيليا أوكوجافا ، كوروبات راداكيشنان ، إيلان روليت بيريز ، لوريتو ريوس ، لينيت سادلير ، دانيال سان جوان أورتا ، خوسيه سيراتوسا ، رينيه شيلهاس ، مينج -هان تساي ، فراجيش أوداني ، هيلين يو- هوا زانغ ، ودونغ زو.

الإفصاح:

تلقى SM Zuberi دعمًا بحثيًا من Glasgow و Tenovus Foundation و Epilepsy Research UK و Children's Hospital Charity و Scottish Government Digital Health & Care. أجرت مؤسسته تجارب تجارية لشركة GW Pharma و Zogenix و Stoke Therapeutics و Encoded و Therapeutics و Marinus Pharmaceuticals. حصل على تكريم للندوات التعليمية ، والمجالس الاستشارية ، والأعمال الاستشارية من GW Pharma ، و UCB Pharma ، و Eisai ، و Zogenix ، و Arvelle Therapeutics ، و GRIN Therapeutics ، و Jaguar Gene Therape و Encoded و Therapeutics. عمل E Wirrell كمستشار مدفوع الأجر لـ Encoded Therapeutics و Biomarin. هي رئيسة تحرير موقع Epilepsy.com. تلقى JM Wilmsurst مكافآت مدفوعة الأجر لأنشطته كمحرر مشارك لمجلة الصرع. عمل إن سبيشيرو في المجالس الاستشارية العلمية لشركة GW Pharma و BioMarin و Arvelle و Marinus و Takeda. تلقى تكريم المتحدثين من Eisai و Biomarin و LivaNova و Sanofi؛ عمل محققًا في Zogenix و Marinus و Biomarin و UCB و Roche. عمل آر بريسلر كمحقق للدراسات مع يو سي بي وجونسون أند جونسون. تلقت رسوم استشارية و / أو تكريمًا من UCB و Eisai و Natus و GW. يتم دعم أبحاثها من قبل المعهد الوطني للبحوث الصحية (NIHR) مركز البحوث الطبية الحيوية في مستشفى جريت أورموند ستريت ، ومركز كامبريدج للبحوث الطبية الحيوية ، والمعهد الوطني لحقوق الإنسان ومؤسسة GOSH الخيرية. عمل S Auvin كمستشار أو حصل على مرتبة الشرف للمحاضرات من Biocodex و Biomarin و Eisai و GW Pharma و Neuraxpharma و Nutricia و UCB Pharma و Xenon و Zogenix. لقد كان باحثًا في التجارب السريرية لكل من Eisai و UCB و Pharma و Zogenix. وهو محرر مشارك لمجلة الصرع. حصل E Hirsch على تكريم من UCB و Eisai و Livanova و Novartis و GW Pharmaceuticals. تلقى S Wiebe دعمًا بحثيًا - من المعاهد الكندية للأبحاث الصحية و Alberta Innovates Health Solutions. يرأس وحدة البحوث السريرية في جامعة كالجارى ، والتي تتلقى الدعم من كلية الطب كومينغ. تلقت مؤسسته منحًا تعليمية غير مقيدة من UCB

Zogenix و Pharma و Eisai و Sunovion. عمل JH Cross كمستكشف للدراسات مع GW Pharma و Zogenix و Vitaflo و Eisai و GW Pharma و Neuraxpharma و Nutricia و UCB Pharma و Xenon و Zogenix. لقد كان باحثًا في التجارب السريرية لكل من Eisai و UCB Pharma و Zogenix. وهو محرر

مشارك لمجلة الصرع. حصل E Hirsch على تكريم من UCB و Eisai و Livanova و Novartis و GW Pharmaceuticals. تلقى S Wiebe دعمًا بحثيًا - من المعاهد الكندية للأبحاث الصحية و Alberta Innovates Health Solutions. يرأس وحدة البحوث السريرية في جامعة كالجارى ، والتي تتلقى الدعم من

كلية الطب كومينغ. تلقت مؤسسته منحًا تعليمية غير مقيدة من UCB Pharma و Eisai و Sunovion. لقد عمل JH Cross كمدرس للدراسات مع GW Pharma و Zogenix و Vitaflo و Ovid و Marinus. كانت متحدثة وعضو في مجالس المشورة لشركة GW Pharma و Zogenix و Stoke Therapeutics و

Nutricia؛ تم دفع جميع المكافآت إلى قسمها. يتم دعم بحثها من قبل المعهد الوطني للبحوث الصحية (NIHR) مركز البحوث الطبية الحيوية في مستشفى جريت أورموند ستريت. وهي تشغل كرسيًا ممنوحًا في معهد UCL Great Ormond Street لصحة الطفل ؛ حصلت على منح من NIHR و EPSRC و GOSH و

Charity و ERUK و Waterloo Foundation. تلقت P Tinuper رسوم التحدث أو الاستشارات من Arvelle و Eisai و GW Pharma و LivaNova و UCB Pharma و Xenon Pharma و Zogenix. لقد عمل IE Scheffer في مجالس المشورة العلمية لكل من UCB و Eisai و

GlaxoSmithKline و BioMarin و Nutricia و Rogcon و Chiesi و Encoded Therapeutics و Xenon Pharmaceuticals. تلقى تكريم المتحدثين من GlaxoSmithKline و UCB و BioMarin و

Biocodex و Eisai ؛ تلقى تمويلًا للسفر من UCB و Biocodex و GlaxoSmithKline و Biomarin و Eisai و عمل كباحث عن Zogenix و Zynerva و Ultragenyx و GW Pharma و UCB و Eisai و Anavex Life Sciences و Ovid Therapeutics و Epigenyx و Encoded Therapeutics و

Marinus؛ وقد قدم الاستشارات لشركة Zynerva Pharmaceuticals و Atheneum Partners و Ovid Therapeutics و Care Beyond Diagnosis و Epilepsy Consortium و UCB. تلقى E Perucca المتحدث و / أو الاستشارات الرسوم من Angelini و Arvelle و Biogen و Biopas و Eisai و

و GW Pharma و مجموعة شركات Sanofi و SK Life Science و Takeda و UCB Pharma و Xenon Pharma و Zogenix ؛ والعائدات من Wiley و Elsevier و Wolters Kluwer. إس. إل. المؤسسات ، وعائلات Abbe Goldstein / Joshua Lurie و Laurie Marsh / Dan Levitz. يعمل SL

Moshé كمحرر مشارك في علم الأعصاب للأمراض. وهو عضو في هيئة تحرير مجلة Brain and

MedLink Neurology و Annals of Neurology و Pediatric Neurology و Development
Neurobiology of and the Physiology of Neurobiology of في عمله كمحرر مشارك في Elsevier من يتلقى تعويضًا من
Disease و من MedLink عن عمله كمحرر مشارك. والعائدات من كتابين شارك في تحريرهما. عمل R
Nabbout كمستثمر رئيسي في التجارب السريرية لشركة Novartis و Nutricia و Eisai و UCB و GW
Pharma و LivaNova. تلقت الاستشارات والمحاضرات الفخرية من Biogene و BiMarin و Praxis و
GW Pharma و Zogenix و Novartis و Nutricia و Stoke و Ionis و Targeo n و
Neuraxpharma و Takeda و Nutricia و Biocodex و Advicenne و Eisai. حصلت على منح بحثية
غير مقيدة من Eisai و UCB و LivaNova و GW Pharma ، ومنح بحث أكاديمية من (EJP-RD أفاق
E Yozawitz 2020 و K Riney و P Samia و S Galicchio و C Triki و OC Snead لا يرون أي
تضارب في المصالح.

ORCID

   Elaine Wirrell <https://orcid.org/0000-0003-3015-8282> Elissa Yozawitz
0001-8230-8364 Jo M. Wilmshurst <https://orcid.org/0000-0001-8230-8364>

<https://orcid.org/0000-0001-8230-8364>

[org/0000-0001-7328-1796](https://orcid.org/0000-0001-7328-1796)

      Nicola Specchio

<https://orcid.org/0000-0002-8120-0287> Kate Riney

<https://orcid.org/0000-0002-1122-3555> Ronit Pressler

<https://orcid.org/0000-0002-2905-6839>

6839 Stephane Auvin

<https://orcid.org/0000-0003-3874-9749> Pauline Samia

<https://orcid.org/0000-0002-7427-0439> Edouard Hirsch

<https://orcid.org/0000-0003-0833-8850> Samuel Wiebe

<https://orcid.org/0000-0002-1061-9099>

 J. Helen Cross <https://orcid.org/0000-0001-7345-4829>

 Ingrid E. Scheffer <https://orcid.org/0000-0002-2311-2174>

 Emilio Perucca <https://orcid.org/0000-0001-8703-223X>

 Solomon L. Moshé <https://orcid.org/0000-0001-9427-9476>

 Rima Nabbout <https://orcid.org/0000-0001-5877-4074>