

لرابطة الدولية لمكافحة الصرع تصنيف وتعريف متلازمات الصرع مع ظهورها في عمر متغير: بيان الموقف من قبل فرقة العمل ILAE على علم التصنيف والتعريف

الملخص

الهدف من هذه الورقة هو توفير معايير تشخيصية محدثة لمتلازمات الصرع التي لها عمر متغير للظهور، بناءً على إجماع الخبراء لفريق عمل الرابطة الدولية لمكافحة الصرع لعلم الأمراض والتعريفات (2017-2021). نحن نستخدم لغة تتفق مع تصنيفات الصرع والنوبات المقبولة حاليًا وندمج المعرفة من التطورات في علم الوراثة وتخطيط كهربية الدماغ والتصوير. إن هدفنا في تحديد متجانسات الصرع التي تظهر في عمر متغير هو المساعدة في التشخيص وتوجيه الفحوصات بشأن المسببات والعلاجات لهؤلاء المرضى.

1 - المقدمة

يمكن أن يبدأ الصرع في أي عمر طوال العمر. على الرغم من أن العديد من متلازمات الصرع تبدأ عادةً عند حديثي الولادة أو الرضع أو الأطفال، وكان هناك تركيز أكبر على تحديد المتلازمة في هذه الأعمار، إلا أن هناك العديد من المتلازمات المهمة التي تبدأ في عمر متغير حيث يمكن تحسين نتائج المرضى بسرعة. التعرف على هذه المتلازمات. الغرض من هذه الورقة هو تحديد هذه المتلازمات الصرعية. تم وصف المنهجية التي استخدمتها الرابطة الدولية لمكافحة الصرع (ILAE) فريق عمل التصنيف والتعريفات (2017-2021) في تحديد ماهية متلازمة الصرع، وتجميعها حسب العمر في البداية، بالتفصيل من قبل Wirrell وآخرون.¹

متلازمة الصرع يتعرف بأنها مجموعة مميزة من السمات السريرية والتخطيط الكهربائي للدماغ (EEG)، والتي غالبًا ما تدعمها نتائج مسببة محددة (هيكلية، وجينية، وإيضية، ومناعية، ومعدية). تشخيص متلازمة الصرع في كثير من الأحيان يحمل آثارًا تنبؤية وعلاجية. غالبًا ما تحتوي المتلازمات على أعراض تقديمية تعتمد على العمر ومجموعة من الأمراض المصاحبة المحددة. المتلازمة التي لها "عمر متغير" للظهور إذا كان يمكن أن يبدأ في كل من الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين ≥ 18 عامًا وأولئك الذين تتراوح أعمارهم بين ≤ 19 عامًا (أي في كل من المرضى الأطفال والبالغين). يتم تغطية متلازمات الصرع التي عادة ما تبدأ فقط عند حديثي الولادة أو الرضيع أو الطفل في مكان آخر. تنقسم متلازمات الصرع التي تظهر في عمر متغير (الشكل 1) على نطاق واسع إلى المجموعات التالية:



الشكل رقم (١)

- ١- متلازمات الصرع المعممة، مع مسببات متعددة الجينات: ثلاثة أنواع من الصرع المعمم مجهول السبب (IGEs) - صرع غياب الأحداث [JAE] ، الصرع الرمعي العضلي الأحداث [JME] ، والصرع المعمم الأكبر (التشنجي الارتجاجي) [GTCA].
 - ٢- متلازمات الصرع البؤري المحدود ذاتياً مع الوراثة المعقدة المفترضة: الصرع البصري القذالي في مرحلة الطفولة (COVE) وصرع الفص القذالي الحساس للضوء (POLE).
 - ٣- متلازمات الصرع البؤري مع مسببات وراثية أو هيكلية أو وراثية - هيكلية: صرع فرط الحركة (فرط الحركة) المرتبط بالنوم (SHE) ، صرع الفص الصدغي الإنسي العائلي (FMTLE) ، صرع بؤري عائلي مع بؤر متغيرة (FFEVF) ، صرع مع السمات السمعية (EAF).
 - ٤- متلازمة الصرع المعممة والبؤرية مجتمعة مع مسببات متعددة الجينات: الصرع مع النوبات الناجمة عن القراءة (EwRIS).
 - ٥- متلازمات الصرع المصحوبة باعتلال دماغي (DE)، أو اعتلال دماغي صرعي (EE) ، أو كليهما ، ومتلازمات الصرع المصحوبة باكتشاف تدهور عصبي تدريجي: ¹ صرع رمعي عضلي تافقي (PME) ومتلازمة الصرع المرتبطة بالعدوى الحموية (FIRES)
- في هذه الورقة، نقدم أيضاً تعريفات لمتلازمتين من متلازمات الصرع الخاصة بالمسببات 1 والتي تبدأ النوبة في عمر متغير، مع الاعتراف بأن المزيد من متلازمات الصرع الخاصة بالمسببات يمكن تحديدها في المستقبل: • صرع الفص الصدغي المتوسط مع تصلب الحصين (قرن امون) (MTLE-HS).

• متلازمة راسموسن (RS).

النقاط الرئيسية

- تقدم الرابطة الدولية لمكافحة الصرع تصنيفًا وتعريفات لمتلازمات الصرع التي تبدأ في عمر متغير
- يمكن أن تبدأ المتلازمات التي تبدأ في عمر متغير في كل من أولئك الذين تتراوح أعمارهم بين 18 عامًا وأولئك الذين تتراوح أعمارهم بين 19 عامًا
- يمكن تقسيم المتلازمات على نطاق واسع إلى متلازمات صرع عامة وبؤرية ومجمعة
- يمكن أن تترافق بعض المتلازمات مع اعتلال الدماغ النمائي و / أو الصرع عند الأطفال أو مع تدهور عصبي تدريجي إذا بدأت في وقت لاحق في الحياة
- تمت مناقشة أمثلة على متزامن الصرع الخاص بالمسببات

على الرغم من أن مجموعة المتلازمات المذكورة أعلاه متضمنة في هذه الورقة، إلا أنه من الجدير بالذكر أنه يمكن تطبيق هذا بمرونة. على سبيل المثال، يمكن اعتبار بعض المرضى الذين يعانون من صرع فرط الحركة (فرط الحركة) المرتبط بالنوم SHE (على سبيل المثال، أولئك الذين لديهم متغيرات الجينات المسببة للأمراض KCNT1) لديهم متلازمات الصرع المصحوبة باعتلال دماغي DE ، حيث يكون سبب ضعف الإدراكي العصبي هو نفسه مسببا للصرع. المرضى الذين يعانون من متلازمة راسموسن أو صرع الفص الصدغي الانسي مع تصلب الحصين (قرن امون) يمكن ان يكون اعتلال دماغي صرعي، كما يتضح من تحسين ضعف الإدراك العصبي من خلال جراحة الصرع الناجحة. قد يصاب المرضى المصابون بالـ PME صرع رمعي عضلي تفاعلي في البداية بمتلازمة صرع معقدة، لا يمكن تمييزها عن الصرع الرمعي العضلي للأحداث JME، قبل أن يصابوا بتدهور عصبي تدريجي، حيث يمكن تشخيص هذه المتلازمة. لذلك، فإن كيفية تصنيف متلازمات الصرع التي تظهر في عمر متنوع يعتمد على العرض السريري والتطور في مرضى معينين.

تم اختيار التسمية لكل متلازمة لتعكس السمات الرئيسية للنوع الظاهري الكهربائي (مثل نوع النوبة الإلزامية) و / أو المسببات حيث يكون هذا مهمًا لتشخيص المتلازمة. وبالتالي، يعكس اسم المتلازمة النوبات المميزة في JAE و JME و GTCA و SHE و FMTLE و EAF و MTLE-HS و EwRIS و PME. تعكس المصطلحات FFEVF و FMTLE الطبيعة العائلية لمتلازمات الصرع البؤرية هذه.

على الرغم من الابتعاد عن استخدام المتلازمات التي تحمل أسماء الأفراد، فقد تم الاحتفاظ بمصطلح RS. لم يكن فريق العمل قادرًا على اقتراح بديل لهذا الاسم الراسخ الذي يشمل الصرع، وخصائص التصوير المميزة، والتدهور العصبي التدريجي الذي شوهد في هذه الحالة. ، فضل فريق العمل الاستخدام المحتمل لمصطلح RS. عندما تم استخدام مصطلح "المُمرض" للإشارة إلى المتغيرات الجينية التي تسبب متلازمات معينة، فإننا نقر بأن المتغيرات الخمسة "المسببة للأمراض" في نفس الجين يمكن أن تسبب أيضًا المتلازمة. بالإضافة إلى تقديم تعريفات لكل متلازمة، يوفر فريق العمل أيضًا معايير لتحديد "المتلازمة دون تأكيد مختبري" (الجدول 3-10). 1. يصف هذا الحد الأدنى من معايير تشخيص المتلازمة، لاستخدامها فقط في المناطق محدودة الموارد حيث يكون الوصول إلى EEG أو التصوير أو الدراسات الجينية ضئيلاً أو معدومًا. بالنسبة لبعض المتلازمات، لا يزال التشخيص ممكنًا مع التعديل (على سبيل المثال، التصوير المقطعي المحوسب [CT] بدلاً من التصوير بالرنين المغناطيسي [MRI] ، فيديو النوبات) أو بدون إجراء تحقيق. بالنسبة لبعض المتلازمات، تفرقة العمل بأن التشخيص غير ممكن في هذا المكان.

الجدول رقم (1). السمات المميزة ل SHE, FMTLE, FFEVF, and EAF

اسم المتلازمة	وقت حدوثها	الاعراض السريرية	تخطيط الدماغ بين النوبات	تصوير الدماغ
الصرع المرتبط بفرط الحركة (فرط الحركة) SHE	العقد الثاني	خلال النوم، فرط حركة لفترة وجيزة أو تشنج غير متماثل/نوبة توترية عضلية	خلفية التخطيط طبيعية عادة/تغيرات صرعية بؤرية (الفص الجبهي عادة) من الممكن رؤيتها	طبيعي، نمو بؤري شاذ في قشرة الدماغ، أو خلل في التنسج القشري
صرع الفص الصدغي الإنسي العائلي (وراثي) FMTLE	المراهقة والبلوغ	نموذجيا، نوبة صرع بؤرية بدون فقدان الوعي مع شعور شديد بالعيش بتجربة سابقة مثل احساس بالحلم، خوف أو هلع، حركته بطيئة، أو هام بصرية أو سعيه، وأيضا اعراض الجهاز العصبي اللاإرادي.	عادة تكون الخلفية في تخطيط الدماغ طبيعية أو يكون تباطؤ صدغي، أحيانا يكون هناك شذوذا صرعيا صدغيا من الممكن رؤيته.	طبيعي ، ونادرا ما يحدث ضمور في قرن امون أو زيادة في إشارة T2
الصرع البؤري العائلي (الوراثي) مع بؤر متغيرة FFEVF	العقد الأول والثاني	نوبة بؤرية، شكل النوبة يعتمد على القشرة البؤرية لمصابة للمريض ولكن ثابتة عند هذا المريض	يكون مخطط كهربية الدماغ مابين النوبات طبيعيا ؛ يمكن رؤية شذوذ صرع بؤري في الخلفية	طبيعي أو خلل في التنسج القشري
الصرع مع السمات السمعية EAF	العقد الثاني والثالث	نوبات حسية (سمعية) ، نوبات ادراكية ذهنية مع عدم القدرة على فهم اللغة	عادة ما يكون مخطط كهربية الدماغ بين النوبات في الخلفية طبيعيا ؛ يمكن رؤية شذوذ صرعي بؤري (عادة ما يكون مؤقتا)	عادة يكون طبيعي، أحيانا يسجل ان هناك خلل في التنسج القشري في المنطقة الخلفية للفص الصدغي

2 | تعريفات متلازمة الصرع التي تبدأ في عمر متغير

2.1 | متلازمات الصرع المعممة مع المسببات متعددة الجينات

2.1.1 | الصرع المعمم مجهول السبب

أكثر أنواع الصرع شيوعاً التي تبدأ في فترة المراهقة والبلوغ هي IGEs، وهي JAE و JME و GTCA. إن IGEs هي مجموعة فرعية من الصرع المعمم الجيني (GGEs) التي لها أهمية وبائية خاصة، حيث تشير التقديرات إلى أن 15% - 20% من جميع المصابين بالصرع لديهم IGE. ولهذا السبب، فإن متلازمات IGE، بما في ذلك تلك التي يتم تقديم التقديم في عمر متغير (JAE و JME و GTCA) في ورقة منفصلة بواسطة Hirsch et al.⁶

2.2 | متلازمات الصرع البؤري المحدود ذاتياً مع الوراثة المعقدة المفترضة

تمثل حالات الصرع البؤري المحدود ذاتياً (SeLFES) ما يصل إلى 25% من جميع حالات الصرع لدى الأطفال³. وهؤلاء لديهم بداية وانحسار للحالة تعتمد على العمر، وشبه نوبات مميزة، وخصائص محددة لـ EEG (مع خلفية EEG طبيعية)، تستجيب للأدوية، والإدراك عادة ما يكون طبيعياً. المسببات تكون وراثية، يدعمها ارتفاع معدل الإصابة بالصرع في العائلات والاستعداد العائلي لخاصية EEG. ومع ذلك، لم يتم تحديد أي جينات، ويفترض أن المسببات للصرع تكون وراثية معقدة في سن معين. تظهر الحالات النادرة التداخل مع IGEs. تبدأ أعراض SeLFES في الغالب في مرحلة الطفولة، ولكن يمكن أن تبدأ متلازمتان في عمر متغير: COVE و POLE. على الرغم من توقع الانحسار في هذه المتلازمات، إلا أنه قد لا يحدث في جميع المرضى. يتميز COVE بنوبات بؤرية حسية قصيرة متكررة مع عدم التغيير في الوعي مع ظواهر بصرية أثناء اليقظة، وغالباً ما يتبعها صداع. بدء الحالة يكون حتى سن 19 عاماً. يُظهر مخطط كهربية الدماغ (EEG) خلفية طبيعية مع وجود موجات شبه حادة أو حادة مع موجه في الفص القذالي بين النوبات، والتي تُرى بشكل أساسي أثناء النوم. يحدث انحسار في 50% - 80% من المرضى في غضون 2-7 سنوات بعد ظهورها مع أو بدون إعطاء دواء مضاد للنوبات.^{8,9} يتميز POLE بنوبات حسية بؤرية مستحثه بالضوء مع ظواهر بصرية. تبدأ في مرحلة البلوغ.¹⁰ تكون نسبة الإناث أعلى. يُظهر مخطط كهربية الدماغ خلفية طبيعية، مع وجود موجة حادة أو موجة حادة متعددة بين النوبات، تتحفز عند إغلاق العين والتنبيه الضوئي المتقطع. يمكن أيضاً رؤية الارتفاع والموجة المعممة. تمت مناقشة كل من COVE و POLE بمزيد من التفصيل في ورقة منفصلة عن متلازمات الصرع التي تبدأ في الطفولة.

2.3 | متلازمات الصرع البؤري مع مسببات وراثية أو هيكلية أو وراثية هيكلية

تتضمن مجموعة متلازمات الصرع البؤرية التي تظهر في عمر متغير عددًا من المتلازمات التي تم تكييفها من تقارير لجنة ILAE السابقة.¹¹ وهذه المتلازمات هي SHE و FMTLE و FFEVF و EAF. "صبغي جسدي سائد الفص الجبهي الليلي تمت إعادة تسميته إلى صرع فرط الحركة المرتبط بالنوم" SHE "ليعكس الفهم الحالي بأن هذه المتلازمة تتضمن أنواعًا مميزة من النوبات الحركية (نوبات فرط الحركة و / أو نوبات حركية ذات سمات تشنجية / خلل التوتر) ، في الغالب من النوم ، وأن هذه يمكن أن تكون بدايتها خارج الفص الجبهي . مجموعة من المسببات الآن مرتبطة بهذه المتلازمات، المستمدة من التطورات في الفحوصات التصويرية، الجينية، و EEG. وهكذا، حيثما كان ذلك مناسبًا، تم توسيع هذه المتلازمات لتشمل كل من المسببات الهيكلية والوراثية التي قد تؤدي إلى نفس الكهربائية السريرية. نظر فريق العمل فيما إذا كانت الاضطرابات الأخرى التي تؤدي إلى نوبات ذات سمات سريرية ومخطط كهربية الدماغ التي تنطوي على شبكات دماغ بؤرية محددة يجب اعتبارها متلازمات صرع. قرر فريق العمل تضمين تعريفات فقط لمتلازمات الصرع البؤري المعروضة في هذه الورقة ولكنها تتناسب مع المعارف التي قد تلتقي بها بعض أنواع الصرع البؤري الأخرى (على سبيل المثال ، الحزامية ، الحزامية الأمامية ، القذالي) التعريف المتفق عليه لمتلازمة الصرع.

من المفيد لتشخيص معظم متلازمات الصرع البؤرية هذه النوبات المميزة (الجدول 1). تشير العلامات السريرية النوبات النموذجية لنوبات فرط الحركة التي تحدث أثناء النوم في SHE أو النوبات السمعية الحسية البؤرية في EAF إلى تشخيص المتلازمة وتساعد على إجراء فحوصات في مناطق معينة من الدماغ والمسببات الوراثية. يتطلب تشخيص بعض هذه المتلازمات مراجعة دقيقة لتاريخ العائلة. تم تحديد المتغيرات المسببة للأمراض في العديد من الجينات على أنها تسبب هذه المتلازمات (الجدول 2) ، والتي قد تكون موروثة ، أو تنشأ من جديد ، أو تكون بسبب متغيرات الجينات المسببة للأمراض الجسدية. قد يتم تقويت تاريخ العائلة بسبب قلة الاختراق الجيني، وشدة متغيرة لنوبات الصرع والعلامات السريرية للنوبة، والتشخيص الخاطئ لأفراد الأسرة المتأثرين.^{12,13} إذا كان أفراد العائلة مصابين بنوبات بؤرية (سمات سمعية، أحداث قد شوهدت من قبل، أحداث حركية خلال النوم فقط) ، ربما لم يتم تحديدها على أنها نوبات صرع ، إلا إذا طلب أحد أفراد الأسرة من قبل طبيب يدرك أهميتها. في بعض العائلات، فإن الدراسة التفصيلية فقط لجميع الأفراد المتأثرين مع التتميط الظاهري السريري، وتخطيط كهربية الدماغ، والتصوير (على سبيل المثال ، استبعاد أفراد الأسرة الذين يعانون من شذوذ دماغي هيكلية مكتسب) ، جنبًا إلى جنب

مع البحث الجيني ، سيسمح بالتشخيص الواثق للمرض. يمكن أن يكون التشخيص أكثر تعقيداً بسبب متغيرات الجينات المسببة للأمراض نفسها التي تسبب متلازمات صرع بؤرية مختلفة (على سبيل المثال، تم تحديد المتغيرات المرضية للجين DEPDC5 في SHE و FMTLE و FFEVF). لذلك، قد تعتمد متلازمة الصرع التي يتم تشخيصها في الأسرة على ما إذا كان يمكن تأكيد أن جميع أفراد الأسرة لديهم نفس النمط الظاهري (على سبيل المثال ، SHE ، FMTLE ، EAF) أو ما إذا كان هناك علامات سريرية لنوبات بؤرية مختلفة شوهدت في الأفراد المصابين في الأسرة (FFEVF) .

جدول رقم (٢). متلازمات الصرع الجيني البؤري والجينات المسؤولة حالياً

الجينات المتعلقة	متلازمة الصرع البؤري
CHRNA4, CHRNA2, CHRN2, DEPDC5, KCNT1, NPRL2, NPRL3, PRIMA1	الصرع المرتبط بفرط الحركة (فرط الحركة) SHE
DEPDC5 الميراث المنجلي نادر الحدوث، عادةً ما يُظهر FMTLE ميراثاً معقداً	صرع الفص الصدغي الإنسي العائلي (وراثي) FMTLE
TSC1, TSC2, DEPDC5, NPRL2, NPRL3	الصرع البؤري العائلي (الوراثي) مع بؤر متغيرة FFEVF
LGI1, RELN, MICAL1	الصرع مع السمات السمعية EAF

2.3.1 | الصرع المرتبط بفرط الحركة (فرط الحركة)

تتميز SHE (الجدول 3) بمجموعات من النوبات الحركية التي تحدث من النوم. تكون النوبات مفاجئة في البداية والنهاية ، وعادة ما تكون قصيرة (أقل من دقيقتين) ، مع وجود وعي محفوظ ونمط حركي مفرط الحركة أو غير متماثل / تشنجي . يمكن أن تكون متلازمة الصرع هذه، خاصةً إذا كانت مرتبطة بخل بنيوي في الدماغ أو جين محدد (مثل KCNT1)، مقاومة للأدوية. تشمل SHE وتستبدل سيناريوهات الصرع السابقة لخلل التوتر العضلي التوتومي - الليلي - الصرع ، صرع الفص الأمامي الليلي (NFLE) ، و NFLE الموروثة السائدة ، وتشمل المسببات الوراثية والهيكلية. الصرع هو المصطلح المستخدم في الأدبيات الحديثة لهذه المتلازمة،^{20، 15 - 24} ويلاحظ فريق العمل أن "فرط الحركة" بدلاً من "مفرط الحركة العضلية" هو حالياً المصطلح المقبول للنوبة الحركية البؤرية ذات الحركة القوية التي يمكن رؤيتها في هذه المتلازمة.²⁵ اتفقت فرقة العمل على أن اسم هذه المتلازمة يمكن أن يكون "صرع فرط الحركة المرتبط بالنوم" أو "صرع فرط الحركة المرتبط بالنوم"، حيث أن بعض المرضى قد يعانون من نوبات فرط الحركة وحدها ، ولكن قد يعاني البعض الآخر من نوبات حركية بؤرية ذات سمات تشنجية / توتر عضلي.

علم الأوبئة

SHE هي متلازمة نادرة ، مع انتشار تقديري للشكل غير العائلي في السكان البالغين من 1.8-1.9 لكل

100000.21-22

جدول رقم (3). المعايير الأساسية لتشخيص صرع فرط الحركة (فرط الحركة) المرتبط بالنوم SHE

الزامية	التنبه،الإشعار	استبعادية
نوبة الصرع	نوبات حركية بؤرية وجيزة مع فرط الحركة أو حركة تشنجية غير متماثلة / خلال التوتر (تصلب) تحدث في الغالب من النوم	عند حدوث النوبات فقط في حالة الصحو عندما تكون بداية النوبة معممة
تخطيط كهربائية الدماغ	شذوذ صرعي متكرر خارج مناطق الفص الجبهوي شذوذ صرعي معمم	
العمر عند بداية الحالة	< 10 او > 20 سنة	< 2 شهر او > 6 سنة
التطور العقلي عند بداية الحالة	الإعاقة الذهنية من متوسط الى شديد	
الفحص السريري	ضرر عصبي بؤري	

التصوير بالرنين المغناطيسي ليس مطلوباً للتشخيص ولكن يجب إجراؤه لتقييم المسببات الأساسية.

لا يشترط وجود مخطط كهربية الدماغ عند حدوث النوبة للتشخيص.

متلازمة دون تأكيد مختبري: في المناطق محدودة الموارد ، يمكن تشخيص SHE إذا تم استيفاء معايير الزامية واستثنائية أخرى ، وشهد المريض أو سجل الفيديو نوبات فرط الحركة أثناء النوم.

معايير التنبيه غائبة في الغالبية العظمى من الحالات ، ولكن نادراً ما يمكن رؤيتها. يجب أن يؤدي وجودهم إلى الحذر في تشخيص المتلازمة والنظر في الحالات الأخرى.

السياق السريري

يكون العمر عند بداية النوبة في الغالب في العقدين الأولين من العمر، وعادةً في فترة المراهقة (11-14

عامًا) ، ولكنه يتراوح من شهرين إلى 64 عامًا. 13,21,26,27 نسبة الإصابة بالذكور اعلى من الاناث.

الفحص العصبي السريري طبيعي. تاريخ الفترة المحيطة بالولادة، ومعالم تطور النمو، والإدراك- نشوئها

عادة طبيعية. تم تسجيل الإعاقة الذهنية واضطرابات نفسية أو اضطرابات سلوكية في SHE. 23,28,29.

مسار المرض

يرتبط مسار SHE في الغالب بالمسببات الأساسية. 21 يتمتع معظم المرضى بفكر طبيعي وتصوير طبيعي،

ويستجيبون للخط الأول من ASMs. المرضى الذين لديهم فكر او فحص عصبي او تصوير غير طبيعي

يكونون أقل احتمالاً لتحقيق انحسار مستمر النوبة. 21,30

جراحة الصرع، في مسببات مختارة، قد تكون فعالة. تظهر أفضل نتيجة جراحية عندما يكون المسببات

مرض بنيوي واضح المعالم، وخاصة خلل التنسج القشري البؤري (FCD) من النوع IIb. 31

النوبات

النوبات الحركية البؤرية المصحوبة بفرط الحركة الشديد أو عدم الانتظام تُرى ميزات تشنج / توتر عضلي

، عادةً مع علامات للجهاز العصبي الذاتي (عدم انتظام دقات القلب ، عدم انتظام التنفس ، الجهاز التنفسي

غير المنتظم الإيقاع) والنطق والتجارب العاطفية السلبية مثل الخوف.²⁴ قد يكون هناك انحراف في الرأس والعين. تتضمن الحركات المفرطة حركة العضلات طرفاً قريباً أو محورياً، وتنتج حركات ذات سعة كبيرة غير منتظمة، مثل دواسة الدراجة الهوائية ، أو دفع الحوض ، أو القفز ، أو الضرب ، أو حركات التآرجح.²⁵ قد تكون النوبات الحركية البؤرية مخفية (يُطلق عليها سابقاً "الاستنارة الارتياحية") أو قد يكون لها مدة أطول وتعقيد أكبر (مثل شرود صرعي).¹³ يمكن للمرضى وصف النوبة كبؤره النوبة الحسية أو الإدراكية قبل الإصابة بالحركة- ممكن تبده بجهة واحدة ثم تتحول الى تبدأ للنوبات التشنجية الارتجاجية الثنائية .^{13,21,30} على الرغم من حدوث النوبات من النوم سمة من سمات هذه المتلازمة، إلا ان النوبات من اليقظة في 27% - 45% من المرضى في وقت ما من حياتهم.^{13,21,26}

مخطط كهربية الدماغ

عادة ما تكون خلفية مخطط كهربية الدماغ طبيعية. يكون مخطط كهربية الدماغ المستيقظ غير صرعي في معظم المرضى (50% - 90%).¹³ أثناء النوم، تظهر تشوهات صرعية بين النوبات فوق المناطق الجبهية في حوالي 50% من المرضى (الشكل 2 أ) محجوباً بواسطة أداة الحركة، أو إظهار الموجات الحادة أو الموجية الغير الحادة ، أو النشاط البطيء الإيقاعي ، أو تسطيح الخلفية المنتشرة فوق المناطق الأمامية (الشكل 2 ب). يمكن رؤية التباطؤ البؤري اللاحق. فيديو مطول - يعد تسجيل مخطط كهربية الدماغ هو أفضل اختبار تشخيصي للتعرف على الأحداث مع الاعراض السريرية النمطية من النوم لتأكيد التشخيص، خاصة في الحالات التي لا يوجد بها ارتباط واضح لمخطط كهربية الدماغ (EEG). أظهرت تسجيلات مخطط كهربية الدماغ داخل الجمجمة (على سبيل المثال، ادخال الأقطاب داخل الدماغ- EEG) أن الايعازات البؤرية اثناء النوبة قد تبدأ في مناطق مختلفة خارج الجبهية (القشرة الجزئية والصدغية والجدارية).

التصوير

عادة ما يكون التصوير العصبي طبيعياً. من حين لآخر ، تم العثور على خلل بنيوي في الدماغ ، والأكثر شيوعاً FCD (الشكل C2) ولكن أيضاً ، بشكل أقل شيوعاً ، خلل بنيوي مكتسب.²⁰

علم الوراثة

قد تكون مسببات SHE وراثية أو وراثية - بنيوية أو مكتسبة. يجب البحث عن تاريخ العائلة بعناية ، ولكن لا يُتوقع في SHE المتفرق أو المكتسب.³⁰ عادةً ما يتم توريث SHE العائلي في صيغة وراثية سائدة (SHE جسمية سائدة [ADSHE]) ، مع اختراق جيني ما يقرب من 70%.²⁶ تم العثور على متغير الجينات المسببة للأمراض في حوالي 19% من ADSHE وفي 7% من SHE المنقطع. وتشمل الأسباب

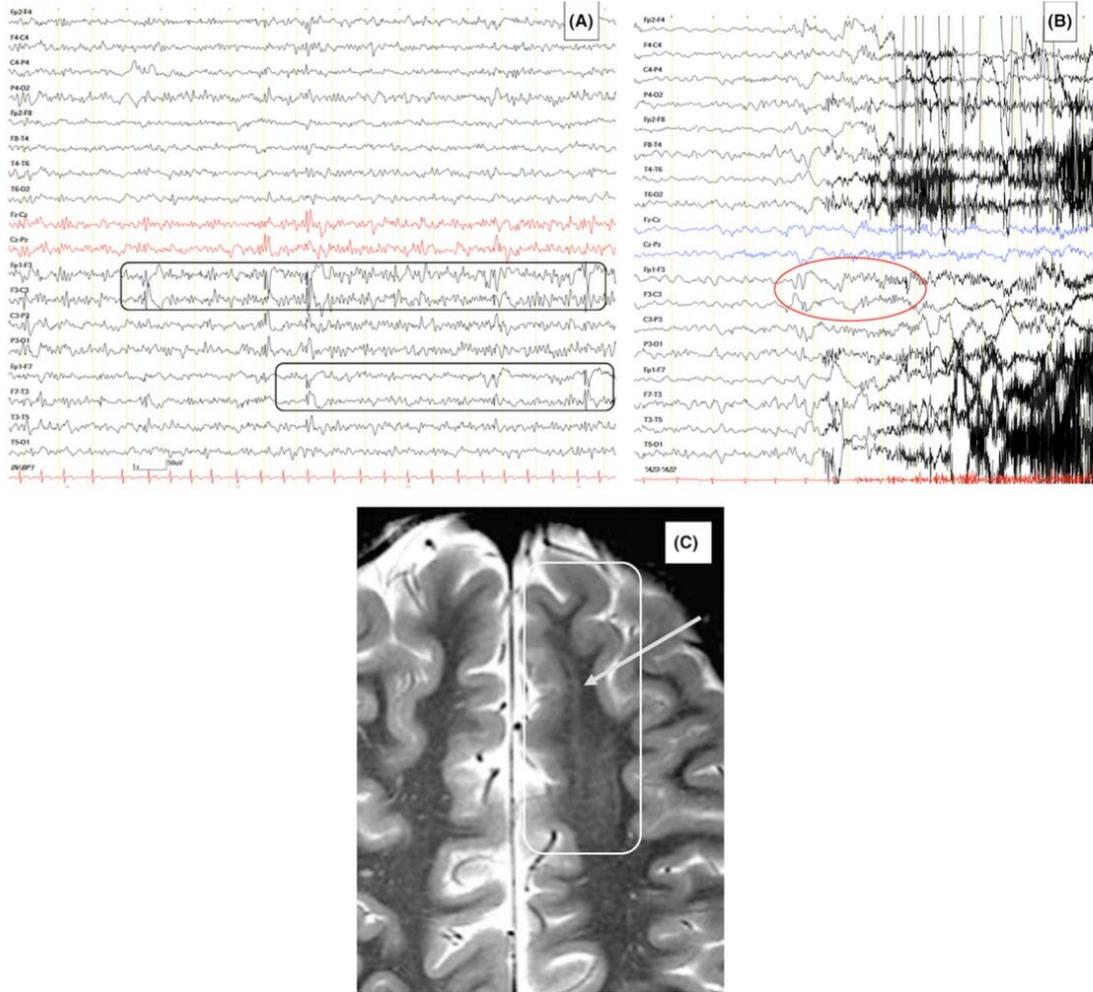


FIGURE 2 Interictal epileptiform activity in an 8-year-old boy with sleep-related hypermotor (hyperkinetic) epilepsy. (A) Electroencephalogram shows repetitive spiking over the anterior regions of the left hemisphere with phase reversals at F3 and F7 electrodes (boxes). (B) A hyperkinetic seizure during non-rapid eye movement sleep in the same boy. The tracing is almost masked by muscle artifact due to movement. It is possible to see a leading sharp wave followed by fast activity (ellipse) in the left frontal region. (C) Magnetic resonance imaging shows a subtle band heterotopia in the subcortical white matter of the left frontal lobe, seen as a linear signal abnormality, isointense to overlying cortex, running in an anterior-posterior direction in the white matter (arrow), which is subtly brighter on this T2 image compared to the same area in the right frontal lobe (box)

الوراثية لـ ADSHE المتغيرات المرضية في الجينات المعقدة GATOR1 (DEPDC5) أقل تكراراً
 NPRL2 أو NPRL3)،¹⁶⁻¹⁹ في إستيل أستيل كولين - جينات الوحدة الفرعية (CHRNA4) ، بتكرار
 أقل (CHRNB2 أو CHRNA2)،³⁵⁻³⁷ وفي جين قناة البوتاسيوم المنشط بالصوديوم KCNT1.²⁸
 الأفراد الذين لديهم متغيرات جينية ممرضة معقدة GATOR قد يكون لديهم FCD ، يستفيدون من عمليات
 جراحية الصرع.¹⁵ الأفراد الذين يعانون من المتغيرات المسببة للأمراض KCNT1 لديهم شكل أكثر
 حدة من SHE ، مع إعاقة ذهنية ، والذهان ، وأحياناً الانتكاس ،^{28,29} وتغلغل أعلى في العائلات. تم وصف
 العائلات النادرة ذات الصبغة الوراثية المتنحية SHE ، وتم تحديد المتغيرات المرضية في PRIMA1
 في عائلة واحدة.

التشخيصات التفاضلية

- باراسومنيا حركة العين غير السريعة (REM): قد يتم تشخيص المرضى الذين يعانون من SHE خطأ على أنهم يعانون من الخطل النومي (باراسومنيا)، غالبًا لبعض الوقت قبل التعرف على الصرع. لديهم سمات حركية نمطية من النوبة إلى النوبة، ويمكن أن تحدث ليلاً مع التجمع خلال الليل (من بداية النوم إلى الصباح الباكر) ، وغالبًا ما يكون هناك وعي مسبق أثناء النوبة. الباراسومنيا هي أطول مدتها (< 10 دقائق) ، ولها سمات متغيرة من حدث إلى آخر ، وتكون أقل تواترا ، وغالبًا ما تكون مفردة في الليل ، وتكون بارزة من ساعة إلى ساعتين بعد النوم. يشعر المريض بالارتباك أثناء الحدث ولا يتذكره بعد ذلك.
- نوبات الصرع نفسية المنشأ (PNES): قد يتم تشخيص المرضى الذين يعانون من SHE خطأ على أنهم مصابون بـ PNES ، لأنهم قد يكونون قد حافظوا على الوعي في وجود حركات ثنائية أثناء نوباتهم ، وقد لا يُظهر مخطط كهربية الدماغ (EEG) أنماطًا صرعية أثناء نوبة الصرع. يمكن تمييز SHE عن PNES من خلال السمات الحركية النمطية، وقصر فترة النوبة ، وتكثف النوبات خلال الليل من النوم ، في حين أن الأحداث في PNES أقل نمطية وتحدث أثناء اليقظة.

• اضطراب سلوك حركة العين السريعة (REM): هذا هو باراسومنيا REM الذي يبدأ عادة في وقت لاحق في الحياة (< 50 سنة). الحركات المفرطة الحركة ليست نمطية وتتوافق مع الأحلام الشديدة المزعجة.

• FFEVF: في حين أن النوبات المتوافقة مع SHE يمكن أن تحدث في فرد في عائلة مع FFEVF ، يتم تمييز SHE العائلية عن FFEVF من قبل جميع الأفراد المصابين في الأسرة الذين يعانون من نوبات متوافقة مع SHE.¹⁴

• نوبات بؤرية أخرى تحدث في الغالب من النوم: لا تحتوي هذه النوبات على السمات المميزة لفرط الحركة أو عدم التناسق / التوتر العضلي التي تظهر في SHE.

2.3.2 | صرع الفص الصدغي الأنسي العائلي

FMTLE (الجدول 4) هي متلازمة صرع بؤرية شائعة مع وضع معقد للوراثة ، وعادة ما تظهر في مرحلة المراهقة أو البلوغ.⁴⁰ هذه المتلازمة تتكون من أحداث بؤرية واعية مع أعراض سريرية تعطي سمات الفص الصدغي الأنسي . لتصوير بالرنين المغناطيسي طبيعي، وتستجيب النوبات للعلاج. تم أيضًا وصف بعض العائلات التي لديها شكل غير متجانس سريريًا من FMTLE، التي تضم نوبات حموية سابقة، يظهر التصوير بالرنين المغناطيسي ضمور الحُصين ، وتكون أقل استجابة للأدوية المضادة للصرع

علم الأوبئة

تشير التقديرات إلى أن FMTLE يمثل ما يقرب من خمس الحالات التي تم تشخيصها من صرع الفص الصدغي الإنسي الغير مسببة بضرر نسيجي واضح.⁴³ بسبب. كون ان الاعراض بسيطة ومخفية، غالبًا ما يتم التعرف على FMTLE دون استجواب موجه من الأقارب.

السياق السريري

يتراوح العمر عند بداية النوبة بين 3 و 63 عامًا، وعادة ما تبدأ الأعراض في مرحلة المراهقة أو البلوغ.^{40,44} الاناث اكثر عرضة للإصابة من الذكور.^{40,44,45} يكون التطور الفكري طبيعي وعدم وجود تشوهات عصبية مصاحبة. إن تاريخ النوبات الحموية غير شائع في المرضى الذين يعانون من العرض التقديمي النموذجي، ولكن قد يكون موجودًا في المرضى الذين يعانون من النمط الظاهري الأكثر شدة، والذي غالبًا ما يكون مقاومًا للأدوية.

مسار المرض

في المجموعات التي تم تشخيصها في عيادات الصرع الأولى ومع إجراء تحليلات استباقية لأفراد الأسرة، يظهر FMTLE نسبة مؤاتيه للشفاء.

جدول رقم (٤) المعايير الأساسية لتشخيص صرع الفص الصدغي الإنسي العائلي(وراثي)FMTLE

الزامية	التنبية,الاشعار	استبعادية
النوبات الصرعية	الإدراك البؤري (خاصة الاحساس الخاطئ بالمرور بتجربة سابقة)أو النوبات الحسية أو اللاإرادية	بداية النوبة معممة
تخطيط كهربائية الدماغ	عيوب صرعية معممة	
التطور العقلي عند بداية الحالة	وجود اعاقه ذهنية	
الفحص السريري	ضرر عصبي بؤري	
فحص الرنين المغناطيسي	طبيعي او ضمور قرن امون/تصلب	
فحوصات أخرى: جينية،....	تاريخ عائلي للأفراد الذين يعانون من نوبات بؤرية تنشأ من الفص الصدغي الإنسي	

التصوير بالرنين المغناطيسي مطلوب للتشخيص لاستبعاد الأسباب الأخرى.

لا يشترط وجود مخطط كهربية الدماغ عند حدوث النوبة للتشخيص.

متلازمة دون تأكيد مختبري: في المناطق محدودة الموارد الرنين المغناطيسي مطلوب لغرض استبعاد وجود اسباب أخرى .

معايير التنبية غائبة في الغالبية العظمى من الحالات ، ولكن نادرًا ما يمكن رؤيتها. يجب أن يؤدي وجودهم إلى الحذر في تشخيص المتلازمة والنظر في الحالات الأخرى.

الكثير من المصابين الذين لديهم نوبات المرور بتجربة سابقة يعتقدون انها حالة فسلجيه طبيعية، وبالتالي لا يلجؤون الى العناية الطبية. في مثل هذه الحالات، يكون للنوبات تأثير ضئيل أو ليس لها تأثير على الروتين اليومي. غالبًا ما يتم تشغيل التشخيص من خلال ظهور بؤري للنوبة تتطور الى النوبة التوتيرية الارتجاجية الثنائية المعممة، والتحقق في النوبات السابقة غير المعترف بها، والتأكد من الأقارب المحتمل تأثرهم.⁴³ الأفراد الذين يعانون من مظاهر خفيفة قد لا يحتاجون إلى علاج مضاد للصرع. عندما يتم

تحديد العلاج، فإن معظم المرضى يحققون خلواً من النوبات على الادوية المضادة للصرع الموصوفة لهم مبدئياً، ويحتاج القليل منهم إلى المعالجة بأدوية متعددة ، وفي حالات استثنائية فقط يلزم إجراء جراحة الصرع.⁴⁰ في المجموعات التي تخضع الى فحوصات خاصة لعدم استجابتها للعلاج الدوائي او التحضير لعملية الصرع يكون مسار الصرع أقل ملاءمة ، مع نوبات متكررة أكثر و وهنا تبرز الحاجة إلى جراحة الصرع.^{41,46} لا يبدو أن نتائج النوبات في الأفراد الذين يحتاجون إلى جراحة الصرع تختلف عن المرضى الذين يعانون من MTLE المتقطع.

النوبات

يعاني المرضى عادةً من نوبات واعي بؤرية تتكون أساساً من نوبات الشعور بالمرور بتجربة سابقة ، والتي يبلغ عنها أكثر من 70 ٪ من الأفراد المصابين. تشمل المظاهر المرتبطة عادة بـ نوبات المرور بتجربة سابقة الإدراك الحالم، والخوف أو الذعر ، والحركة البطيئة ، والأوهام البصرية أو السمعية ، والمظاهر اللاإرادية (ارتفاع الإحساس الحشوي أو الشرسوفي ، والغثيان ، وعدم انتظام دقات القلب ، والتعرق ، والاحمرار ، أو الشحوب).^{40,44} قد تتطور هذه النوبات إلى ضعف في الإدراك، أو نادراً إلى نوبات توترية ارتجاجية ثنائية معممة. في معظم المرضى الذين يعانون من الشكل النموذجي من FMTLE، تكون النوبات خفيفة وتحدث بشكل غير منتظم.⁴⁰

مخطط كهربية الدماغ

في ما يقرب من 60 ٪ من الأفراد المصابين، يكون مخطط كهربية الدماغ طبيعياً أو يُظهر تباطؤاً مؤقتاً خفيفاً.^{40,43} بقية الحالات تظهر موجات كهربائية بين النوبات وتكون غالباً من جهة واحدة. يمكن تنشيط التشوهات الصرعية البؤرية عن طريق النوم لدى بعض الأفراد.⁴⁴

التصوير

المرضى الذين يعانون من العرض التقديمي النموذجي لا يظهرون أي تشوهات صريحة في التصوير بالرنين المغناطيسي.⁴⁰ يرتبط وجود ضمور قرن امون أو زيادة إشارة T2 بشكل عام بضعف الاستجابة للعلاج الطبي.^{41,42}

علم الوراثة

يتم توفير الدليل على المسببات الجينية من خلال ملاحظة التوافق العالي في التوائم أحادية الزيجوت مقارنة بالتوائم ثنائية الزيجوت.⁴⁴ تحدث المتلازمة في الأقارب بنسبة اقل من تلك التي تنبأت بها النماذج المنديلية المهيمنة ، وبنسبة اقل للعائلات التي تحمل صفة الجينات المتنحية.⁴⁰ بناءً على هذا ، يعتبر FMTLE مرض جيني مع وراثه معقدة (أكثر من جين او اكثر من سبب). نادراً تم الإبلاغ عن عوائل التي تعرض الميراث المنديلي مع المتغيرات المرضية في DEPDC5.

التشخيصات التفاضلية

• FFEVF: في حين أن النوبات المتوافقة مع MTLE يمكن أن تحدث في فرد في عائلة مع FFEVF ، حتى يتم تشخيص FMTLE ، يجب أن يكون لدى جميع الأفراد المصابين في العائلة نوبات متوافقة مع MTLE.

• MTLE مع خلل هيكل في الدماغ: المرضى الذين يعانون من FMTLE لديهم تاريخ عائلي للأفراد المصابين بنوبات متوافقة مع MTLE والذين لا يعانون من تشوهات هيكلية في الدماغ في التصوير بالرنين المغناطيسي ، باستثناء الحالات النادرة مع ضمور أو تصلب الخُصين.

• المرور بتجربة سابقة (فسلجيه): يختلف déjà vu الفسيولوجي عن الصرع déjà vu من حيث أنه عادة ما يكون خفيفًا وعابرًا وندارًا (سنويًا أو أقل) ، ولا يحدث في مجموعات ، ولا يرتبط بسمات أخرى (بما في ذلك التقدم إلى أنواع النوبات الأخرى) ، وغالبًا ما تسرعه ظروف معينة (على سبيل المثال ، زيارة مكان جديد ، وأداء إجراءات محددة).⁴³

2.3.3 | الصرع البؤري العائلي مع بؤر متغيرة

FFFEVF (الجدول 5) عبارة عن متلازمة صرع بؤري عائلي سائدة وراثيًا ، مع اختراق غير كامل ، يتم تصنيفها بنوبات صرع بؤرية تنشأ من مناطق قشرية مختلفة (غالبًا جبهية أو صدغية) في أفراد الأسرة المختلفين مع شدة متغيرة ، ولكن مع كل فرد في عائلة تعاني من نوع نوبة بؤرية واحدة. كانت هذه المتلازمة تُعرف سابقًا باسم "الصرع الجزئي العائلي ذو البؤر المتغيرة" و "الصرع الجزئي السائد ذو البؤر المتغيرة".^{12,14} تشمل المسببات أسبابًا وراثية وتركيبية. معظم الحالات تستجيب للأدوية المضادة للصرع. في المرضى المختارين بشكل مناسب الذين يعانون من نوبات مقاومة للأدوية و خلل التنسج القشري البؤري FCD ، قد تؤدي جراحة الصرع إلى شفاء كامل. قد يكون التقييم والاستشارة الجراحيين على علم من خلال تحديد المسببات الجينية المحددة ، على سبيل المثال ، الجين الممرض الذي يستدعي خطر الإصابة بخلل التنسج المتعدد.

علم الأوبئة

لا توجد دراسات وبائية عن انتشار متلازمة الصرع هذه. تعتبر حالة نادرة.

جدول رقم (٥) المعايير الأساسية لتشخيص الصرع البؤري العائلي (الوراثي) مع بؤر متغيرة FFEVF

الزامية	التنبه، الاشعار	استبعادية
نوبة الصرع	بداية النوبة بؤرية	بداية النوبة معممه
تخطيط كهربائية الدماغ	عيوب صرعية معممه	
العمر عند بداية الحالة	حديثي الولادة	
التطور العقلي عند بداية الحالة	الإعاقة الذهنية من متوسط الى تأثير عميق	
الفحص السريري	ضرر عصبي بؤري	
الرنين المغناطيسي	طبيعي او خلل بؤري في التنسج القشري	
فحوصات أخرى: جينية،...	تاريخ عائلي للأفراد الذين يعانون من نوبات بؤرية تنشأ من مناطق مختلفة من قشرة الدماغ	تاريخ عائلي للأفراد الذين يعانون من نوبات بؤرية تحدث حصرياً قبل عمر ٢٠ شهر.

التصوير بالرنين المغناطيسي مطلوب للتشخيص. قد يكون التاريخي العائلي للصرع البؤري عرضي بسبب حالة مكتسبة. لا يشترط وجود مخطط كهربية الدماغ عند حدوث النوبة للتشخيص. متلازمة دون تأكيد مختبري: في المناطق محدودة الموارد FFEVF تستطيع التشخيص بدون فحص كهربائية الدماغ للمريض اذا كانت معايير التنبه والاستبعاد متحققة. مع ذلك، الرنين المغناطيسي والمفراس الحزوني مطلوب لغرض نفي تغييرات في نسيج الدماغ. معايير التنبه غائبة في الغالبية العظمى من الحالات ، ولكن نادراً ما يمكن رؤيتها. يجب أن يؤدي وجودهم إلى الحذر في تشخيص المتلازمة والنظر في الحالات الأخرى.

السياق السريري

عادة ما يكون العمر عند بداية النوبة في العقد الأول إلى الثاني (الذروة = 12-13.5 سنة) ولكن له نطاق واسع حتى في نفس العائلة، يتراوح من شهر واحد إلى 52 سنة.^{12,14} عادة ما يكون التاريخ السابق ، والولادة ، وحديثي الولادة أمراً طبيعياً. الفحص العصبي السريري طبيعي. المعالم التنموية المبكرة، عادة ما يكون الفكر والإدراك طبيعيين، على الرغم من الإبلاغ عن إعاقة ذهنية خفيفة وخصائص نفسية عصبية بما في ذلك اضطراب طيف التوحد والاضطرابات السلوكية.^{49,50}

مسار المرض

تستجيب معظم الحالات للأدوية المضادة للصرع؛ ومع ذلك ، قد تصل معدلات مقاومة الأدوية إلى 30٪.⁵¹ قد تكون جراحة الصرع ، في حالات مختارة ، فعالة وتؤدي إلى شفاء كامل للنوبات.⁵²

النوبات

تحدث النوبات البؤرية، حيث يعتمد شكل النوبة على طبيعة الشبكة البؤرية المسؤولة في الفرد. عادة ما يكون لكل فرد مصاب في الأسرة نوع واحد من النوبات البؤرية. تم وصف النوبات البؤرية الإدراكية، أو الحسية أو اللاإرادية أو الحركية. يمكن أن تنشأ النوبات من النوم أو اليقظة أو كليهما. قد تحدث نوبات بؤرية للنوبات التوتيرية الارتجاجية الثنائية (المعممة).

مخطط كهربية الدماغ

خلفية مخطط كهربية الدماغ طبيعية. يُظهر مخطط كهربية الدماغ بين النوبات عادة تشوهات صرعية بؤرية (جبهية، صدغية، جدارية مركزية أكثر من الفص القذالي).¹⁴ في كل فرد مصاب في الأسرة ،

تظل هذه المنطقة البؤرية ثابتة بمرور الوقت. يتم تعزيز شذوذ الصرع بالحرمان من النوم والنوم. يوضح مخطط كهربية الدماغ اثناء النوبة الأنماط البؤرية المتعلقة بشبكة الدماغ البؤرية المتورطة في الفرد.

التصوير

قد يكون التصوير العصبي طبيعيًا أو قد يظهر خلل تنسجي قشري بؤري FCD (والذي قد يكون خفيًا).^{16,52}

علم الوراثة

قد تكون مسببات FFEVF وراثية أو هيكلية مع حدوث خلل تنسجي قشري بؤري FCD (عادةً من النوع الثاني).⁵² الوراثة هي سائدة وراثية مع عدم اكتمال الاختراق. بعض العائلات التي لديها متغيرات مرضية في التصلب الحدبي TSC1 أو TSC2 تتلاقى بمعايير هذه المتلازمة.

التشخيصات التفاضلية

- فرط الحركة اثناء النوم المتوارث: SHE في حين أن النوبات الليلية المتوافقة مع SHE شائعة في الأفراد في العائلات المصابة بـ FFEVF،¹⁴ بالنسبة لهذه المتلازمة، يجب أن يعاني جميع الأفراد المصابين في الأسرة من نوبات متوافقة مع SHE. عندما تكون نوبات اليقظة هي الغالبة هي أيضًا تمييز مفيد بين FFEVF و SHE.¹⁴
- FMTLE: بالنسبة لهذه المتلازمة، يجب أن يعاني جميع الأفراد المصابين في الأسرة من نوبات متوافقة مع MTLT.
- EAF العائلي: بالنسبة لهذه المتلازمة: يجب أن يعاني جميع افراد الأسرة المصابين من نوبات متوافقة مع EAF.

2.3.4 | الصرع مع السمات السمعية EAF

EAF (الجدول 6) عبارة عن متلازمة صرع بؤرية تظهر في مرحلة المراهقة / مرحلة البلوغ دون أي تاريخ سابق وتتميز بنوبات صرع مدركة (بدون فقدان الوعي) بؤرية مع أعراض سمعية و / أو فقدان القدرة على فهم اللغة. نادرًا ما يعاني المرضى من نوبات الصرع بؤرية تتحول الى التوتيرية الارتجاجية الثنائية (معهمه). يعاني بعض المرضى من نوبات تثيرها أصوات معينة. كانت هذه المتلازمة تُعرف سابقًا باسم صرع الفص الصدغي الوحشي والسائد وراثيًا صرعًا جزئيًا سائدًا مع ميزات سمعية. قد يحدث هذا

المرض كمتلازمة صرع بؤري عائلي، EAF العائلي (FEAF) ، والذي قد يكون موروثاً في شكل صبغي (جسمي سائد (EAF [ADEAF) مع اختراق قليل.

جدول رقم (٦) المعايير الأساسية لتشخيص الصرع مع السمات السمعية EAF

استبعادية	التنبه، الأشعار	الزامية	نوبة الصرع
بداية النوبة معممه بداية النوبة بؤرية اخرى		نوبات سرعة حسية (سمعية) مع/ او نوبات ادراكية ذهنية بؤرية مع عدم القدرة على فهم اللغة	
	تغييرات سرعة معممه		تخطيط كهربائية الدماغ
الاعاقة الذهنية من متوسط الى شديد			التطور العقلي عند بداية الحالة
	ضرر عصبي بؤري		الفحص السريري
		طبيعي او خلل بؤري تنسجي قشري	الرنين المغناطيسي

التصوير بالرنين المغناطيسي مطلوب لتشخيص لاستبعاد الأسباب الأخرى. لا يشترط وجود مخطط كهربية الدماغ عند حدوث النوبة للتشخيص. متلازمة دون تأكيد مختبري: في المناطق محدودة الموارد الرنين المغناطيسي مطلوب لغرض استبعاد وجود اسباب أخرى . معايير التنبيه غائبة في الغالبية العظمى من الحالات ، ولكن نادراً ما يمكن رؤيتها. يجب أن يؤدي وجودهم إلى الحذر في تشخيص المتلازمة والنظر في الحالات الأخرى.

علم الأوبئة: انتشار هذه المتلازمة غير معروف.

السياق السريري

يتراوح العمر عند بداية النوبة عادة من 10 إلى 30 سنة (يتراوح 5-54 سنة).⁵⁴ لم يتم الإبلاغ عن هيمنة بين الذكور او الاناث. عادة ما يكون التاريخ المرضي السابق، والولادة، وحديثي الولادة أمراً طبيعياً. الفحص العصبي السريري طبيعي. عادة ما تكون المعالم التنموية المبكرة والفكر / الإدراك طبيعية.

مسار المرض

يمكن أن تتراوح نتائج النوبات من نوبات خفيفة مع شفاء تلقائي إلى نوبات شديدة المقاومة للأدوية. يمكن علاج أولئك الذين يعانون من خلل نسيجي هيكل جراحياً.⁵⁴ كان المعدل التراكمي للشفاء من النوبات في تلك التي تم اتباعها لمدة 5 سنوات متتالية على الأقل 50٪ تقريباً بحلول 30 عاماً من تشخيص الصرع.⁵⁴ التنبؤات بعدم الاستجابة للعلاج تشمل اذا بدأت النوبات في عمر (أقل من 10 سنوات) ، شذوذ صرعي بؤري في مخطط كهربية الدماغ بين النوبات ، ونوبات معرفية بؤرية مع هلوسة سمعية معقدة.⁵⁴

النوبات

النوبات الحسية (السمعية) و / أو الإدراكية (عدم فهم اللغة) إلزامية لهذه المتلازمة. تتكون الأعراض الحسية السمعية عادة من أصوات بسيطة غير متشكلة (على سبيل المثال، أزيز ، أو رنين ، أو طنين) ، أو تشوهات سمعية أقل شيوعًا (مثل التغيير في شدة الصوت) أو أصوات معقدة (مثل الأغاني أو الأصوات المحددة). تتكون توبة فقدان فهم اللغة من عدم القدرة على فهم اللغة المنطوقة في غياب ضعف الوعي. يمكن أن تحدث أعراض نوبات بؤرية إضافية، بما في ذلك تغيير الرؤية (تشوهات الوجوه / الأشياء) والدوار.^{55,56} قد تحدث نوبات بؤرية مع قلة الإدراك أو بؤرية تتحول إلى معمة تشنجية ارتجاجية (غالبًا من حالة النوم). قد لا يتم تقدير النوبات الواعية البؤرية على أنها صرع حتى هذه تحدث النوبات ، لذلك ، فإن التاريخ الدقيق مهم لاستنباط تاريخ أنواع النوبات السابقة . قد تحدث النوبات الانعكاسية التي يُسرّعها الصوت (مثل رنين الهاتف) في بعض المرضى.⁵⁴

مخطط كهربية الدماغ

يعتبر مخطط كهربية الدماغ بين النوبات أمرًا طبيعيًا في معظم المرضى. إذا شوهدت حالة طبيعية، فإن هذا يتسم بالحادّة والموجة البؤرية (عادة ما تكون صدغية) أو الحادة؛ وقد تكون هذه أيضًا منتشرة على نطاق واسع.⁵⁴ يمكن تنشيط مخطط كهربية الدماغ عن طريق فرط التنفس والحرمان من النوم والنوم أيضًا. نادرًا ما يتم الإبلاغ عن تسجيلات كهربية الدماغ أثناء النوبة.

التصوير

عادة ما يكون التصوير العصبي أمرًا طبيعيًا، ولكن نادرًا ما يتم العثور على مسببات هيكلية.⁵⁵

علم الوراثة

يحدث EAF في الغالب بشكل متقطع، على الرغم من أن FEAF يحدث أيضًا، وله وراثة سائدة جسمية (ADEAF) مع اختراق غير كامل.⁵⁴ المتغيرات المسببة للأمراض (أو الحذف الصغير) في LGI1 ((epitempin) أو RELN تتسبب بما يقرب من نصف حالات ADEAF.⁵⁷⁻⁶⁰ تعد المتغيرات الجينية في MICAL1 سببًا نادرًا.⁵⁹ كما تم الإبلاغ عن المتغيرات المسببة للأمراض في DEPDC5 و SCN1A و CNTNAP2.⁶¹

التشخيصات التفاضلية

- FFEVF: في حين أن النوبات المتوافقة مع EAF يمكن أن تحدث في فرد في عائلة مع FFEVF ، حتى يتم تشخيص FEAF ، يجب أن يكون لدى جميع الأفراد المصابين في العائلة نوبات متوافقة مع EAF.
- الاضطرابات النفسية: تتميز الهلوسة السمعية بسهولة عن EAF من خلال الطبيعة المزمنة والتعقيد للهلوسة السمعية النفسية.
- طنين الأذن: هذا الاضطراب شائع وبالتالي قد يكون موجودًا بالصدفة في أسرة المريض. يتميز هذا عن النوبات السمعية الحسية البؤرية من خلال طول مدة الطنين عادة في اضطرابات الجهاز السمعي المحيطي ، ووجود سمات أخرى للنوبات المصاحبة للأحاسيس السمعية .

2.4 | متلازمات الصرع الخاصة بالمسببات

يمكن تحديد متلازمات الصرع الخاصة بالمسببات عندما يكون هناك مسببات للصرع مرتبطة بنمط ظاهري سريري محدد بوضوح وموحد نسبيًا وتميز في معظم الأفراد المصابين (اعراض سريرية ، نوبات متشابهة، أمراض مصاحبة ، مسار المرض و / أو الاستجابة لعلاجات معينة) ، أيضًا بصفاتها متسقة في مخطط كهربية الدماغ ، وتصوير الدماغ و / أو الارتباط الجيني.¹ يتم مناقشة متلازمتين من متلازمات الصرع الخاصة بالمسببات والتي تبدأ في عمر متغير في هذا القسم. قد يتوسع العمل المستقبلي في تعريفات متلازمات الصرع الأكثر تحديدًا للمسببات. قد يساعد هذا في التعرف السريري المبكر على بعض مسببات المناعة الذاتية أو الايضية (على سبيل المثال ، نقص ناقل الجلوكوز 1) التي تستفيد من العلاج المستهدف الفوري.

2.4.1 | صرع الفص الصدغي المتوسط مع تصلب الحصين MTLE

MTLE هو صرع بؤري متكرر عند البالغين ، على الرغم من أنه يظهر أيضًا في مرحلة الطفولة. على الرغم من أن العديد من العوامل المساهمة يمكن أن تؤدي إلى تصلب الحصين (قرن امون)، بما في ذلك الأمراض الجينية والوراثية الهيكلية والمناعة ، فإن متلازمة MTLE-HS (الجدول 7) تتطلب تأكيدًا تصويريًا لـ إلى تصلب الحصين (قرن امون) - سبب الصرع - للتشخيص. غالبًا ما تكون متلازمة الصرع هذه مقاومة للأدوية. ومع ذلك ، فإن جراحة الصرع قد تحول النتيجة إلى شفاء كامل للصرع.

جدول رقم(٧) المعايير الأساسية لتشخيص صرع الفص الصدغي الانسي مع تصلب قرن امون

استيعادية	التنبه، الاشعار	الزامية	نوبة الصرع
نوبة صرع مع بداية معممة	الاعراض الأولية التي تشير إلى غير الشبكات الصدغية الإنسية (على سبيل المثال ، عدم الراحة في الحلق ، الحركات الارتجاجية أو التوتيرية ، الأعراض الحسية الجسدية ، النشاط الحركي المفرط ، الأعراض البصرية ، الأعراض السمعية ، الضحك)	نوبات بؤرية مع بقاء الوعي أو وعي مشوش مع اعراض تشير إلى شبكات الفص الصدغي الوسطي	
نوبات مسجلة مع بداية معممة تسجيل كهربائية دماغية لنوبات مع ظهورها في مناطق خارج الفص الصدغي	النقص المستمر في شذوذ الصرع الصدغي ، على الرغم من تكرار تخطيط كهربية الدماغ شذوذ صرعي معمم أفقي ثنائي القطب شذوذ صرعي بين النوبات أو بؤري متباطئ خارج المناطق الصدغية أو فوق المنطقة الصدغية الخلفية		تخطيط كهربائية الدماغ
	>٢ سنة		العمر عند بداية الحالة
	الاعاقة الذهنية من متوسط الى شديد		التطور العقلي عند بداية الحالة
	ضرر عصبي بؤري مثل شلل شقي (غير العصب الوجهي الغير متماثل		الفحص السريري
		تصلب قرن امون(جهة واحدة او جهتين) للرنين المغناطيسي	الرنين المغناطيسي

التصوير بالرنين المغناطيسي يؤكد تصلب قرن امون مطلوب للتشخيص . لا يشترط وجود مخطط كهربية الدماغ عند حدوث النوبة للتشخيص. متلازمة دون تأكيد مخبري: في المناطق محدودة الموارد الرنين المغناطيسي مطلوب لغرض تأكيد التشخيص . معايير التنبه غائبة في الغالبية العظمى من الحالات ، ولكن نادرًا ما يمكن رؤيتها. يجب أن يؤدي وجودهم إلى الحذر في تشخيص المتلازمة والنظر في الحالات الأخرى.

علم الأوبئة

هناك عدد قليل من الدراسات الوبائية القائمة على السكان من MTLE. معظم الدراسات مستمدة من الرعاية المتخصصة (على سبيل المثال، جراحة الصرع) مع تحيز الإحالة تجاه المرضى المقاومين للأدوية. تم حساب معدل انتشار TLE عند 1.7 الى 1000 شخص في دراسة واحدة.⁶² معدل الانتشار المقدر لـ MTLE-HS المقاوم للأدوية أقل بكثير، حيث يتراوح بين 0.51 و 0.66 لكل 1000 شخص، مع معدل حدوث يقدر بـ 3.1-3.4 لكل 100000 شخص سنويًا .⁶³

السياق السريري

العمر عند بداية النوبة عادة ما يكون في سنوات المراهقة والشباب البالغين، على الرغم من الإبلاغ عن ظهورها في وقت متأخر أو مبكر. لا توجد غلبة بين الذكور او الاناث. عادة ما يكون التاريخ السابق ، والولادة ، وحديثي الولادة أمرًا طبيعيًا. يعد الفحص العصبي السريري أمرًا طبيعيًا، على الرغم من أنه يمكن ملاحظة انخفاض حركة الوجه على الجانب المعاكس .⁶⁴ يمكن العثور على تاريخ سابق للنوبات الحرارية في الطفولة المبكرة،⁶⁵⁻⁶⁷ ونوبات الحمى الطويلة في الطفولة قد تسبب HS .^{65، 68} معالم النمو المبكرة تقع ضمن الحدود الطبيعية. يتم التعرف على الاعتلال المرضي المعرفي ، مع وجود عجز في الذاكرة اللفظية المرتبطة بـ MTLE-HS التي تؤثر على الفص الصدغي الإنسي السائد (عادةً الأيسر) والعجز في الذاكرة المرئية المرتبطة بـ MTLE-HS التي تؤثر على الفص الصدغي غير السائد.

مسار المرض

غالبًا ما يكون MTLE-HS مقاومًا للأدوية. قد تحول جراحة الصرع ، في مسببات مختارة ، النتيجة من نوبات مقاومة للأدوية غير مسيطر عليها إلى شفاء كامل للصرع. تظهر أفضل نتيجة جراحية عندما يتم تحديد النسيج الغير طبيعي بشكل جيد في التصوير.

النوبات

تحدث نوبات وعي بؤرية أو وعي ضعيف بسمات واعراض سريرية تشير إلى شبكات الفص الصدغي الانسي. قد تكون نوبات الصرع البؤرية اللاإرادية (على سبيل المثال، ارتفاع الإحساس الشرسوفي ، عدم الراحة في البطن ، الغثيان ، التهوع ، الشحوب ، الاحمرار ، عدم انتظام دقات القلب) ، الإدراك (على سبيل المثال ، شعور الالفة لحالة جديدة غير مألوفة او شعور بعدم الالفة لحالة مألوفة) ، عاطفي (على سبيل المثال ، الخوف) ، أو حسي (على سبيل المثال ، ، حاسة الشم ، الذوقية). قد تكون النوبات الواعية البؤرية هي النوع الأولي الوحيد من النوبات، وقد لا يتم التعرف عليها على أنها نوبات ، وقد تحدث لبعض الوقت قبل النظر في تشخيص الصرع. في نوبات ضعف الإدراك البؤري، عادة ما يكون هناك توقف سلوكي وغالبًا ما تكون تلقائية قد تكون عن طريق الفم (المضغ، لعق الشفاه، البلع) ، صوتي (الكلام ، في MTLE-HS غير السائد) ، أو إيمائي. قد تكون الحركة المتكررة للطرف العلوي أحادية الجانب في نفس جهة نشوء النوبة. قد يحدث خلل التوتر العضلي في الطرف العلوي المعاكس لنشوء النوبة. يمكن أن تحدث استدارة الرأس والعين الى الجهة المعاكسة ،^{69,70} على الرغم من أنه في بعض المرضى ، قد يكون هناك انعطاف مبدئي للرأس الى نفس الجهة قبل الاستدارة الى الجهة المعاكسة.⁷¹ القدرة على الكلام طبيعية في النوبة التي تنشأ MTLE-HS الغير سائد .على العكس من ذلك ، فإن عدم القدرة على الكلام ينشأ مع MTLE-HS السائد. النوبات لها تنتهي بصورة تدريجية ، وعادة ما تستمر من 1-5 دقائق ، على الرغم من أن نوبات الصرع البؤرية يمكن أن تكون أقصر. بعد نوبات ضعف الوعي البؤري ، قد يعاني المرضى من ارتباك يستمر لعدة دقائق. قد تتطور النوبات إلى النوبة البؤرية التي تتحول الى النوبة الارتجاجية الثنائية (المعممة) ، وقد يكون هناك اهتزازات ارتجاجية جانبية (وجه أكبر من الذراع والساق) واستدارة الراس قبل البؤري إلى مرحلة التوتر الارتجاجية الثنائية (المعممة).

يمكن أن تنشأ النوبات البؤرية اللاإرادية والمعرفية والعاطفية والحسية في شبكات الدماغ الأخرى ؛ ومع ذلك ، فإن أعراض وعلامات الظهور أثناء تطور النوبة وفترة ما بعد النوبة مختلفة. تشير الأعراض والعلامات الأولية التالية إلى ظهور النوبة في شبكات الدماغ بخلاف تلك الموجودة في المنطقة الصدغية الإنسية: انزعاج الحلق ، والحركات الارتجاجية أو المتوترة ، والأعراض الحسية الجسدية ، والنشاط الحركي المفرط ، والأعراض البصرية ، والأعراض السمعية ، والضحك.

مخطط كهربية الدماغ

خلفية مخطط كهربية الدماغ طبيعية أو قد تظهر تباطؤًا بؤريًا على المنطقة (المناطق) الصدغية. يمكن تعزيز التباطؤ البؤري عن طريق فرط التنفس. شذوذ الصرع الامامي أو منتصف الصدغي هو سمة مميزة وغالبًا ما تزداد أثناء النوم (الشكل 3 أ). قد يكون نشاط دلتا الإيقاعي المتقطع موجودًا أيضًا.⁷² قد يتم تنشيط شذوذ الصرع أحيانًا عن طريق فرط التنفس.⁷³ قد يكون ثنائيًا ومستقلًا ، أو مترامنًا ثنائيًا. تخطيط كهربية الدماغ أثناء النوبة (الشكل B3) بشكل شائع يبدأ بالتنقيص الكهربائي البؤري والنشاط السريع للجهد المنخفض ليحل محل الخلفية العادية لمخطط كهربية الدماغ. يتطور هذا إلى ألفا أو ثيتا الإيقاعي الجبهي الصدغي ، مع أو بدون ارتفاعات متراكبة أو حادة وموجة. قد تسبق الأعراض أو العلامات السريرية الأولى ظهور الإيقاع النوبي السطحي على مخطط كهربية الدماغ. يعد التباطؤ للجهة التي هي نفس منشأ النوبة بعد حدوث النوبة أمرًا شائعًا.

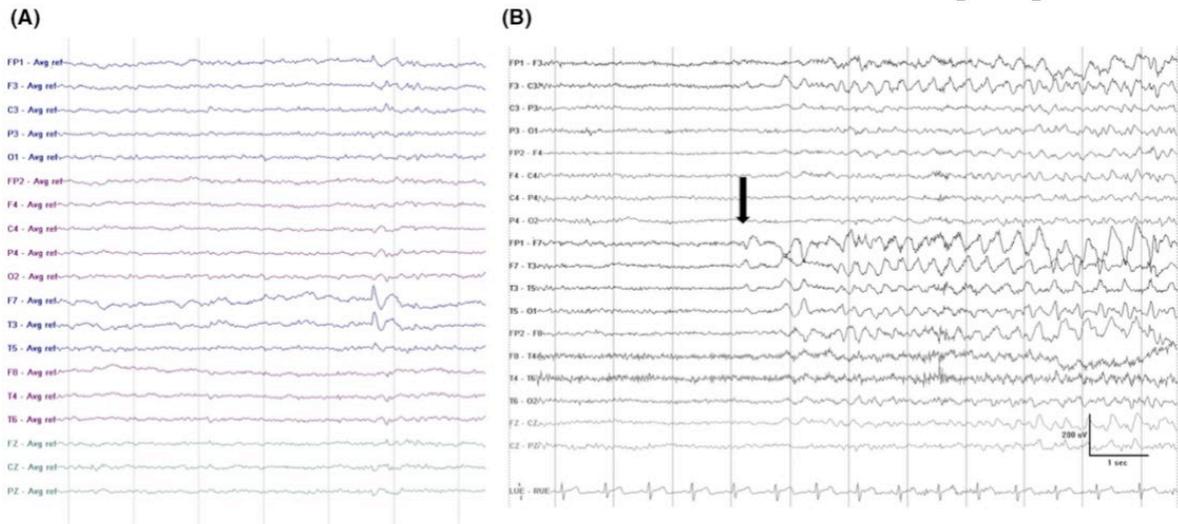


FIGURE 3 Electroencephalogram in a 53-year-old patient with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (left-sided hippocampal sclerosis). (A) Interictal: There is continuous polymorphic slowing and a spike followed by a slow wave at the F7 electrode (drowsy, average reference montage). (B) Ictal: Seizure onset is depicted by the arrow (longitudinal bipolar montage)

التصوير

يتميز تصلب الحصين (قرن امون) بانخفاض حجم الحصين (يُشاهد بشكل أفضل على صدى التدرج المكتسب السريع المُعد للمغنطة الإكليلية أو المتواليات الموزونة على شكل T1 عند الزوايا اليمنى للمحور الطويل للحصين) ، مع زيادة كثافة إشارة الحصين (يُشاهد بشكل أفضل على العاكس الموهن للسوائل الإكليلية - استعادة سيون [FLAIR] وتسلسل T2 ؛ الشكل 4). ما يصل إلى 15٪ من المرضى قد يتعايشون مع تصلب الحصين مع شذوذ هيكلية آخر ، مثل FCD أو الأمراض المكتسبة ("خلل نسيجي مزدوج")⁷⁴⁻⁷⁶ ؛ لذلك يجب البحث عن هذه الآفات بعناية. يتم تصنيف حدوث FCD مع HS في تصنيفات ILAE

لـ FCD على أنها نوع FCD IIIa⁷⁶ ؛ قد يكون هذا مرتبطاً بعمر مبكر عند بدء النوبة عند الأطفال ويتطلب رعاية إضافية في التقييم قبل الجراحة لتحديد الآفة الأولية التي تقود الصرع.

علم الوراثة

MTLE-HS هو في الغالب حالة مكتسبة⁶⁵ ؛ لذلك ، لا يشار إلى الدراسات الجينية في كثير من الأحيان. النوبات المطولة، بما في ذلك النوبات الحموية ، يمكن أن تسبب تصلب الحصين ؛ لذلك ، فإن الصرع الجيني المصحوب بنوبات حموية ، خاصة إذا كان لفترة طويلة (على سبيل المثال ، متلازمة درافيتت أو الصرع الوراثي مع نوبات حموية زائد ؛ الجينات SCN1A أو SCN1B) ، يمكن أن يهيئ الفرد لتطوير MTLE-HS. قد يؤدي العثور على أحد هذه الجينات إلى إحداث تغييرات في العلاج (على سبيل المثال ، النظر في إمكانية حدوث النوبات عن طريق ASMs التي تحجب قنوات الصوديوم) ، مما قد يحسن التحكم في النوبات. إن تحديد المسببات الجينية ليس بالضرورة من موانع جراحة الصرع في المرضى المقاومين للأدوية ، ولكن قد يسترشد بالمشورة.

التشخيصات التفاضلية

- الفيروسي (على سبيل المثال ، فيروسات الهربس) والتهاب الرأس الحوفي المناعي يمكن أن يصاحبا نوبات مصحوبة بأعراض الفص الصدغي ، ولكن بعد ذلك يصاب المرضى باعتلال دماغي حاد أو تحت الحاد.
- MTLE لأسباب أخرى غير HS: الأمثلة تشمل FCD والأسباب الجينية (انظر FMTLE).
- النوبات خارج الصدغ التي تنتشر في شبكات الفص الصدغي الإنسي، وخاصة من القشرة الأمامية المدارية والمنطقة القطبية المعزولة ، ولكن أيضاً من الفصوص القذالية أو الجدارية.
- قد يكون من الصعب التفريق بين النوبات غير الصرعية و MTLE عندما لا تتطور النوبات إلى ضعف الوعي ، أو السمات الحركية ، كما قد يكون تخطيط كهربية الدماغ السطحي طبيعياً أثناء نوبات الصرع البؤرية ، كما أن التشوهات العرضية للحصين (مثل عدم تناسق الحجم) ليست شائعة. ومما يزيد التحدي هو أن القلق واضطرابات المزاج من العوامل المشتركة الشائعة في المرضى الذين يعانون من MTLE

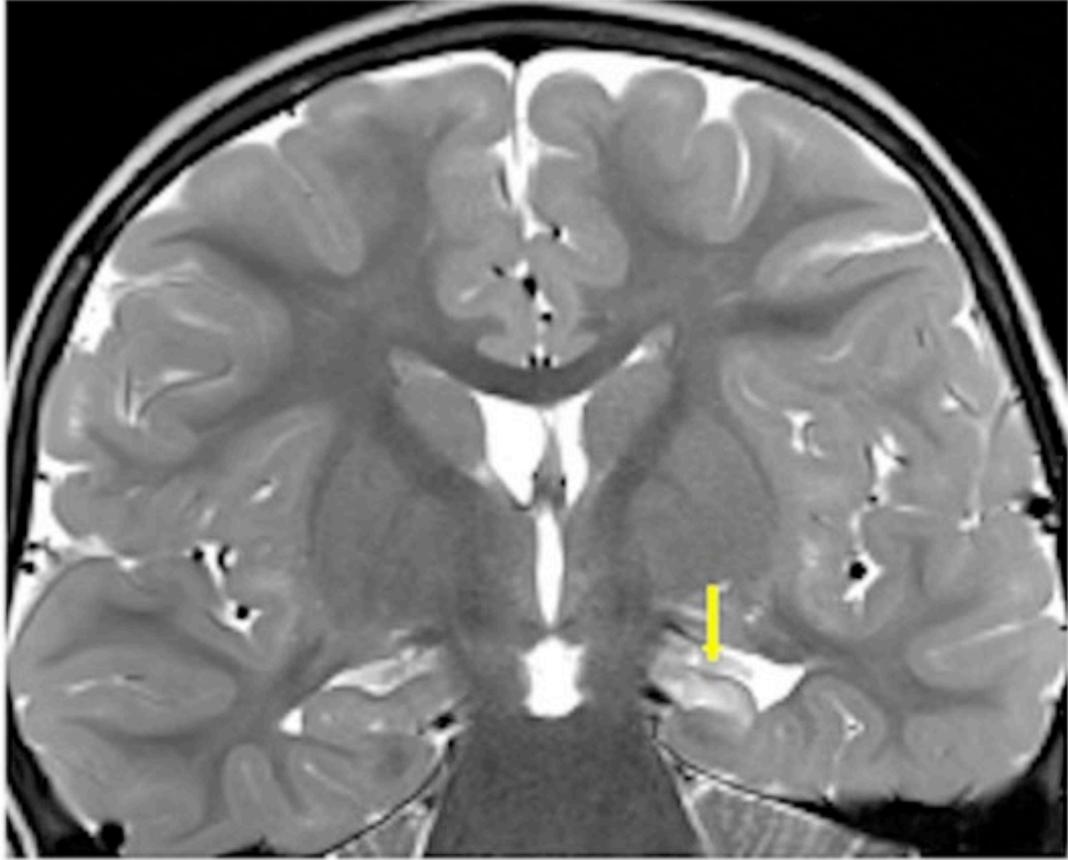


FIGURE 4 T2-weighted imaging in a coronal plane at right angles to the long axis of the hippocampus showing increased signal and loss of volume in the left hippocampus (arrow)

2.4.2 | متلازمة راسموسن .RS

RS (المعروف سابقًا باسم التهاب الدماغ Rasmussen ، الجدول 8) هو اضطراب يظهر في الأطفال والمراهقين وشباب. يظهر ضمور نصف الدماغ التدريجي في التصوير العصبي. سبب ذلك غير معروف، ولم يتم تحديد جسم مضاد مسبب. يمكن أن يُظهر السائل الدماغي الشوكي نتائج طبيعية، ولكنه قد يُظهر كثرة كريات الدم البيضاء، والبروتين المرتفع قليلاً ، والعصابات قليلة النسيلة. يعاني المرضى من نوبات بؤرية (عادة نوبات حركية، بما في ذلك الصرع الجزئي المستمر) ، والتي تتطور بمرور الوقت في وتيرتها وشدتها. يتطور شلل شقي متقدم في الجانب المعاكس لنشوء النوبة. يعتمد التشخيص على العرض السريري المميز ونتائج التصوير. ^{78,79} قد لا تكون خزعة الدماغ مطلوبة ، ولكن إذا تم إجراؤها تظهر التهابًا قشريًا متعدد البؤر ، وفقدان الخلايا العصبية ، ودبقًا محصورًا في نصف الدماغ المصاب. يعتبر RS أحد المسببات الخاصة بمتلازمة الصرع ، لأنه على الرغم من أن سبب ضمور نصف الدماغ غير معروف ، فإن هذا المرض نفسه هو مسببات المتلازمة الكهربائية السريرية لـ RS.

جدول رقم (٨) المعايير الأساسية لتشخيص متلازمة راسموسن RS

الزامية	التنبؤ،الإشعار	استيعادية
نوبة الصرع	النوبات البورية / الشقية التي غالبًا ما تزداد وتيرتها على مدار أسابيع إلى شهور	بداية النوبة معممه
تخطيط كهربائية الدماغ	تباطؤ نصف دماغي مع عيوب صرعية	قمم مستمرة ذوات نهايات مدببة وموجات معممه
العمر عند بداية الحالة	تطور غير طبيعي قبل حدوث النوبات	عمر المراهقة والبلوغ
التطور العقلي عند بداية الحالة		
الفحص السريري		شلل شقي عند بدء النوبة(إذا كان هناك شلل شقي مستمر موجود بعد الصرع الشديد المستمر فيكون التشخيص متلازمة النصف نوبة الشلل النصفي (HHE)
الرنين المغناطيسي	ضمور الدماغ النصفي التدريجي(الضمور المبكر للفص الجزيري ورأس النواة الذنبية)	عدم وجود إشارة مفرطة الشدة و / أو ضمور في رأس الذنب بنفس الجانب ، و / أو نقص إشارة T2 / FLAIR / شديدة الكثافة للمادة الرمادية أو البيضاء
فحوصات أخرى: جينية،....		السبب الأيضي للصرع الجزئي المستمر حالات سببها التهاب دماغي محدد بواسطة الأجسام المضادة
نتيجة طويلة الامد	صرع معند للأدوية تدهور عصبي تدريجي	

التصوير بالرنين المغناطيسي ضروري للتشخيص . لا يشترط وجود مخطط كهربية الدماغ عند حدوث النوبة للتشخيص. متلازمة في التطور: الأطفال الذين يعانون من نوبات نصف دماغية بورية مقاومة للأدوية تزداد بشكل تدريجي في تواترها ، مع عجز عصبي تدريجي ، ولكن يظل التصوير بالرنين المغناطيسي طبيعيًا ، وحيث تم استبعاد مسببات التمثيل الغذائي والمناعة الذاتية الأخرى ، يجب أن يشتبه بشدة في ظهور RS. متلازمة دون تأكيد مختبري: في المناطق محدودة الموارد ، تستطيع تشخيص RS بدون تخطيط الدماغ الكهربائي لمرضى لديه نوبة بورية نصف دماغية والذي تظهر لديه اعراض سريرية نموذجية ،والذي تتوفر لديه كل الإعراض السريرية الإلزامية والمستبعدة ،ولا يملك الإشعار مع ذلك، المفراس الحلزوني او الرنين المغناطيسي ضروري لغرض استبعاد الاسباب الأخرى .

علم الأوبئة

RS هو مرض نادر ، مع حدوث 1.7-2.4 لكل 10 مليون فرد.^{80,81}

السياق السريري

العمر عند البدء هو 1-10 سنوات (متوسط = 6 سنوات). تشكل أشكال الظهور المتأخر ، التي تبدأ في حياة المراهقين أو البالغين ، حوالي 10٪ من الحالات.⁸² يتأثر كلا الجنسين بالتساوي. عادة ما يكون تاريخ الولادة والسابق طبيعياً ؛ ومع ذلك ، فقد تم الإبلاغ عن مضاعفات الحمل أو الفترة المحيطة بالولادة في 19٪ من المرضى في سلسلة جراحية واحدة أجريت في الفترة ما بين 1945 و 1987 .⁸³ عند بداية المرض ، يكون الأطفال عادةً طبيعيين من الناحية التطورية. بمرور الوقت ، يظهر ضعف الإدراك. في البداية عادة ما يكون الفحص السريري طبيعياً. في حالات نادرة ، قد يُصاب الأطفال بخلل التوتر العضلي أحادي الجانب أو اضطراب حركي (رقصيه) قبل بداية النوبة. بمرور الوقت ، يصاب المرضى بشلل نصفي تدريجي ، وقد يصابون بالعمى الشقي. لوحظ الخلل اللغوي المكتسب في الحالات التي تؤثر على نصف الدماغ السائد. يكون تقدم RS أبطأ في المرضى الذين يعانون من بداية المراهقة أو البالغين منها في أولئك الذين يعانون من ظهور المرض لدى الأطفال ، وقد يكون العجز النهائي أقل حدة.^{82,84}

مسار المرض

يرتبط RS بنوبات متكررة مقاومة للأدوية وتدهور عصبي تدريجي (شلل نصفي ، عمى نصفي شقي ، ضعف إدراكي). عادة ما تكون هناك ثلاث مراحل من RS: مرحلة بادرية أولية (تستمر من شهور إلى سنوات ، على الرغم من أنها أقصر عند الأطفال الأصغر سنًا) ، مع نوبات متكررة وشلل نصفي خفيف ؛ مرحلة حادة (تستمر من شهور إلى سنوات ، على الرغم من أنها أقصر عند الأطفال الأصغر سنًا) ، مع نوبات متكررة بشكل متزايد ، وفي بعض الأحيان مع استمرار الصرع الجزئي ، والشلل النصفي التدريجي ، والنصف الشقي ، والتدهور المعرفي واللغوي (الأخير إذا كان نصف الدماغ السائد) ؛ وأخيرًا ، المرحلة المزمنة ، مع شلل جزئي دائم ومستقر وإعاقات عصبية أخرى ، ونوبات مستمرة (على الرغم من أنها أقل تواترًا مما كانت عليه في المرحلة الحادة).⁷⁹ إن جراحة فصل نصف الكرة المخية (ما يسمى بقطع نصف الكرة المخية) أو استئصال نصف الكرة هي العلاجات التعريفية الوحيدة المعروفة للنوبات التي يمكن أن تغير مسار الحالة .

النوبات

تحدث النوبات البؤرية ، وعادةً ما تكون نوبات صرع حركية ، وقد تكون خفية سريريًا في البداية. في مرحلة الطفولة RS ، النوبات عادة ما تكون نوبات صرع مدركة بؤرية ، بينما في المرضى الأكبر سنًا ، نوبات ضعف الوعي البؤري تكون أكثر شيوعًا.⁸⁴ المظاهر الحركية السريرية هي في الجهة المعاكسة لنصف الدماغ المصاب. تزداد النوبات بشكل نموذجي على مدى أسابيع إلى شهور ويمكن أن تشمل الصرع الجزئي المستمر ، مع ارتعاش مستمر في جانب واحد من الجسم ، وغالبًا ما يكون الوجه والأطراف العلوية. قد تتطور النوبات البؤرية إلى نوبات توترية ارتجاجية ثنائية (معهمه). قد تحدث أيضًا نوبات وهنية بؤرية. قد تشتبك النوبات بسرعة في شبكات الدماغ الثنائية، ويمكن رؤية النوبات التي تبدو عامة.

مخطط كهربية الدماغ

قد يكون مخطط كهربية الدماغ في الخلفية طبيعيًا في بداية المرض ، ولكنه يظهر عادةً بطيئًا ، مع فقدان الإيقاعات الطبيعية وبنية النوم على الجانب المصاب. مع مرور الوقت ، يصبح عدم التناسق الخلفي أكثر بروزًا. عادة ما يُرى شذوذ الصرع إلى أقصى حد فوق نصف الدماغ المصاب (الشكل 5). مع مرور الوقت ، يمكن رؤيتها في نصف الدماغ المعاكس. هذا لا يستبعد المريض من التقييم الجراحي. يمكن تخفيف شذوذ الصرع بالنوم. يُظهر مخطط كهربية الدماغ إفرازات نوبة بؤرية. قد تنشأ النوبات من عدة بؤر داخل نصف الدماغ المصاب. غالبًا ما لا يصاحب الصرع الجزئي المستمر إيقاع خلال النوبة واضح في مخطط كهربية الدماغ لفروة الرأس. مع ضمور نصف الدماغ المصاب، قد يُظهر مخطط كهربية الدماغ تركيزًا غير

متماثل للنوبة على الجانب المعاكس. ومع ذلك ، نادرًا ما تم الإبلاغ عن حدوث نوبة بؤرية مستقلة حقيقية في نصفي الدماغ (RS "الثنائية") (2٪ من الحالات).⁷⁹

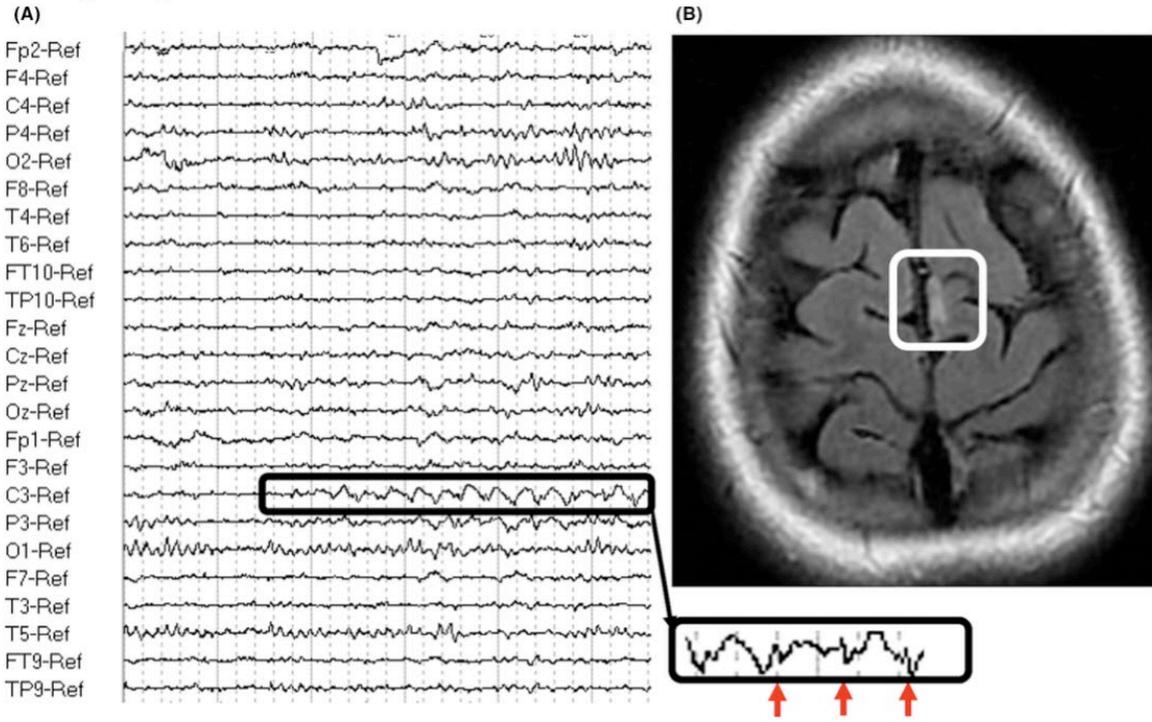


FIGURE 5 A 12-year-old female with Rasmussen syndrome affecting the left hemisphere, 18 months after seizure onset. (A) The interictal electroencephalogram (referential montage) shows a low-voltage spike wave discharge at C3 (box shows the spikes denoted by arrows). (B) The axial fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging performed at the same age shows focal hyperintensity and atrophy in the left supplementary motor area (square)

التصوير

عادة ما يكون التصوير بالرنين المغناطيسي طبيعياً في المرحلة المبكرة من المرض ، على الرغم من أنه تم الإبلاغ عن حدوث RS في المرضى الذين يعانون من FCD أو تشوه الأوعية الدموية.⁸⁵ يمكن ملاحظة كثافة T2 / FLAIR في المنطقة الجزرية. يعد ضمور الرأس المذنب أيضاً علامة مبكرة (الشكل 6). مع مرور الوقت ، هناك ضمور تدريجي في نصف الدماغ المصاب (الشكل 7) ، وغالباً ما يبدأ في المنطقة المعزولة ، مع اتساع القرن الصدغي للبطين الجانبي والشق السيلفي.^{79,86} عادةً ما يُرى ضمور خلال السنة الأولى من بداية المرض ويرتبط مع شلل نصفي تدريجي.

علم الوراثة

لا يعتبر هذا الاضطراب وراثياً في المسببات.

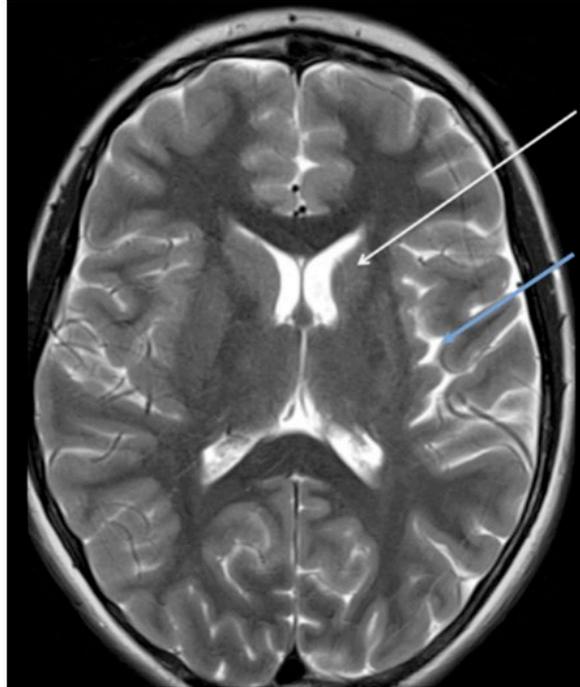


FIGURE 6 T2-weighted axial image in a patient with Rasmussen syndrome showing atrophy of the caudate (white arrow) with subtle loss of volume of the left insular region (blue arrow, evident as increased sulcal spaces)

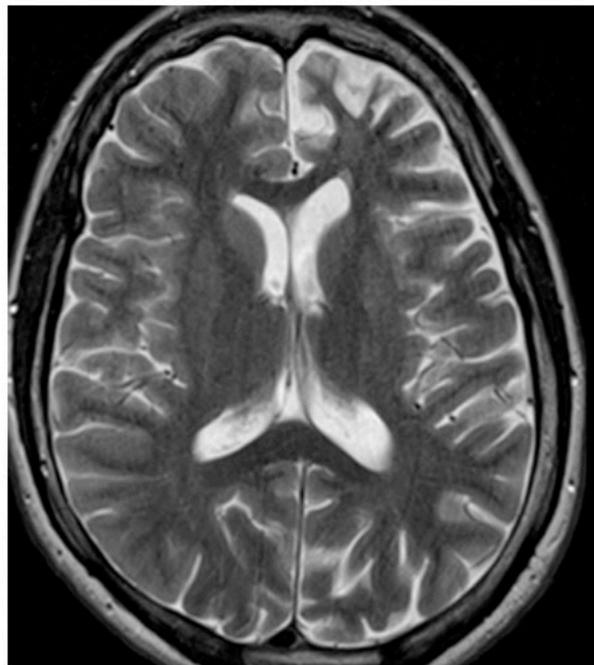


FIGURE 7 T2-weighted axial image in the same patient with Rasmussen syndrome as for Figure 6, showing increased atrophy of the left hemisphere with time (interval of 8 years between imagings)

التشخيصات التفاضلية

- التهاب الدماغ المناعي الذاتي: لا يُتوقع أن يقتصر هذا على نصف الدماغ ، والأعراض المعرفية والسلوكية والنفسية واضطراب الحركة تسبق النوبات بشكل نمطي.
- اضطرابات الميتوكوندريا: ومن الأمثلة على ذلك الاضطرابات المرتبطة ببوليبيراز جاما (POLG) واعتلال عضلة الدماغ بالميتوكوندريا ، والحمض اللبني ، والنوبات الشبيهة بالسكتة الدماغية (MELAS).
- التشوهات الهيكلية نصف الدماغية (على سبيل المثال ، الأوعية الدموية ، نوع FCD الأول): قد تترافق مع النوبات ، شلل نصفي ، وضمور الدم في التصوير بالرنين المغناطيسي. ومع ذلك ، لا يُتوقع حدوث انخفاض تدريجي في الوظائف الحركية والإدراكية بمرور الوقت.
- متلازمة الشلل النصفي - الشلل النصفي - الصرع: تتميز هذه الحالة بنوبة أولية طويلة الأمد ، ثم يتبعها على الفور شلل نصفي غير متضخم.

2.5 | متلازمة الصرع المعممة والبؤرية مع المسببات متعددة الجينات

2.5.1 | الصرع مع نوبات القراءة EwRIS

EwRIS (الجدول 9) هي متلازمة صرع عامة وبؤرية مشتركة نادرة ، تتميز بنوبات صرع رمع عضلي انعكاسي تؤثر على عضلات الفم والوجه الناتجة عن القراءة. إذا استمرت القراءة، فقد تتفاقم هذه الأعراض، وقد تحدث نوبة صرع توترية رمع معمة. لذلك، يعد أخذ التاريخ الجيد أمرًا بالغ الأهمية للتشخيص، وكذلك الوعي بهذه المتلازمة، حيث يمكن أن يؤدي استنباط الأعراض الخاصة بالمهمة إلى تشخيص خاطئ للنوبات مثل نوبات نفسية غير صرعية PNES أو التشنجات اللاإرادية أو التلعثم. تحدث النوبات بشكل رئيسي من خلال القراءة، ولكن أيضًا من خلال المهام الأخرى المتعلقة باللغة. يعد التشخيص مؤاتيا ، حيث لا يُتوقع حدوث نوبات عفوية ، كما أن النوبات تستجيب للعلاج ويمكن تجنبها من خلال تقليل التعرض للمنبهات المحفزة. في معظم المرضى، تتطلب النوبات علاجًا طويل الأمد ، على الرغم من أن بعض المرضى قد يعانون من شفاء في الوقت المناسب.

ما هي النوبة الانعكاسية

النوبة الانعكاسية هي نوبة تحدث باستمرار أو تقريبًا بشكل متسق عن طريق منبه معين ، والذي قد يكون حسيًا أو حسيًا - حركيًا أو معرفيًا. قد يكون المنبه "أوليًا" (على سبيل المثال ، الضوء ، إزالة التثبيت البصري ، اللمس) ، "معقد" (مثل تنظيف الأسنان بالفرشاة ، الأكل) ، أو مدروس (مثل القراءة والحساب

والتفكير والاستماع إلى الموسيقى). سيكون لمثل هذا المنبه احتمالية عالية لإثارة النوبة ، على عكس المنبه الذي قد يسهل الشذوذ الصرعي (مثل الاستجابات الضوئية على مخطط كهربية الدماغ) أو يثير نوبة ، ولكن ليس باستمرار.

هل ان الصرع الذب يحدث مع النوبات الانعكاسية هي متلازمات صرع؟

نظرت فرقة العمل فيما إذا كانت الظروف الأخرى غير EwRis ، التي تحدث فيها نوبات الانعكاس ، قد تكون متلازمات الصرع. على الرغم من أن المرضى الذين يعانون من هذه الحالات لديهم منبه معين مشترك مما يؤدي إلى نوباتهم ، إلا أن ميزاتهم الكهروسريرية ومسبباتهم وتوقعاتهم متنوعة. لذلك ، قررت فرقة العمل عدم إدراجها على أنها متلازمات صرع في الوقت الحالي. تعتبر الحساسية للضوء سمة شائعة للعديد من متلازمات الصرع ، وخلص فريق العمل إلى أن الاضطرابات المرتبطة بالحساسية الضوئية كانت متنوعة للغاية ، عند تجميعها ، بحيث لا تفي بمعايير متلازمة الصرع.

جدول رقم (٩) المعايير الأساسية لتشخيص الصرع مع النوبات الناتجة عن القراءة

استبعادية	التنبه، الاشعار	الزامية	نوبة الصرع
جميع أنواع النوبات الأخرى ، باستثناء النوبات التوتيرية الارتجاجية المعمة	نفضات رمعية عضلية بارزة تؤثر على الأطراف العلوية	نوبات الرمع العضلي الانعكاسية التي تؤثر على عضلات الفم والوجه الناتجة عن القراءة / المهام المتعلقة باللغة	
تباطؤ الخلفية في مخطط كهربية الدماغ ، باستثناء مرحلة ما بعد النوبة للنوبة التوتيرية الارتجاجية المعمة			تخطيط كهربائية الدماغ
		< ٢٠ سنة	العمر عند بداية الحالة
		طبيعي	النظور العقلي عند بداية الحالة
		طبيعي	الفحص السريري
		طبيعي	الرنين المغناطيسي

التصوير بالرنين المغناطيسي مطلوب للتشخيص لغرض استبعاد الضرر البنيوي. لا يشترط وجود مخطط كهربية الدماغ ، ومع ذلك ينصح بشدة الملاحظة أثناء القراءة (إما مباشرة أو عن طريق الفيديو) ، لأنها تظهر الرمع العضلي المميز الذي يؤثر على عضلات الفم والوجه. متلازمة دون تأكيد مختبري: في المناطق محدودة الموارد ، يمكن تشخيص هذه المتلازمة لدى الأطفال والبالغين الذين يستوفون جميع المعايير الإلزامية وليس لديهم أنواع نوبات إحصائية. معايير التنبه غائبة في الغالبية العظمى من الحالات ، ولكن نادرًا ما يمكن رؤيتها. يجب أن يؤدي وجودهم إلى الحذر في تشخيص المتلازمة والنظر في الحالات الأخرى.

علم الأوبئة

هذه متلازمة صرع نادرة. لذلك ، الوقوع الحقيقي غير معروف.

السياق السريري

العمر في البداية يكون عادة في أواخر سن المراهقة (المتوسط = 17.5 سنة ، النطاق = 10-46 سنة) 87. يتم التعرف على غلبة الجنس للذكور (~ 2: 1). 87،88 التاريخ السابق والولادة والمواليد الطبيعي عادة . عادة ما يكون التطور والإدراك طبيعيين. الفحص السريري العصبي طبيعي.

مسار المرض

نظرًا لندرة هذه المتلازمة (تقارير الحالة فقط) ، يُعرف القليل عن مسارها. يُنظر إلى التكهّنات بشكل عام على أنه ملائم ، مع استجابة جيدة للادوية المضادة للصرع الموصوفة في البحوث ، وإمكانية التعافي لدى أقلية من المرضى مع تقدم العمر. 88] قد ينجح تقليل التعرض للمنبهات المحفزة في تقليل النوبات ؛ ومع ذلك ، فإن الحد من القراءة يمكن أن يؤدي إلى قيود كبيرة على القدرة على التعليم والتوظيف ونمط الحياة وحتى بالنسبة للممارسة الدينية. 89

النوبات

تحدث نفضات رمعية منخفضة السعة، تؤثر بشكل رئيسي على عضلات المضغ والفم وحول الفم (الفك والشفة واللسان). يمكن أن يسبب ذلك إحساسًا بالنقر، والتلعثم، أو تغيير الكلام. 90 يختلف وقت القراءة لبدء النوبة من مريض لآخر وفي كل مريض على حدة. 87 قد تظهر نوبة توترية رمعية. قد تتعجل الهزات الرمعية الفموية الوجهية ليس فقط من خلال القراءة، ولكن أيضًا من خلال المهام الأخرى المتعلقة باللغة (النوبات الناتجة عن اللغة) في نفس المريض ، على سبيل المثال ، عن طريق التحدث (عند التوتر أو الجدل) ، أو الكتابة ، أو اتخاذ قرارات معقدة. 87،91 تظهر هزات رمعية اليد في أولئك الذين يعانون من حدوث النوبة أثناء الكتابة. لكل مريض، قد يكون المحفز محددًا ؛ على سبيل المثال ، قد تحدث النوبات عند القراءة بصمت ولكن ليس عند القراءة بصوت عالٍ ، 92 عند قراءة لغة معينة ولكن ليس الرياضيات ، 86 عند قراءة الموسيقى ، أو عند قراءة لغة دون أخرى. 89 قليلي من المرضى EWRIS لديهم مظاهر بصرية وعينية متزامنة (على سبيل المثال ، وميض ، وصعوبة في تثبيت العين ، ورأفة ، وهلوسة بصرية معقدة) 87،91 أو رمع عضلي عفوي نادر . 87

تخطيط كهربية الدماغ

خلفية مخطط كهربية الدماغ طبيعية. قد لا يتم رؤية شذوذ صرعي بين النوبات، على الرغم من أنه قد يتم تسهيله أثناء النوم أو عند الاستيقاظ. نوبات الرمع العضلي يصاحبها نشاط قصير حاد ، حاد ، حاد وموجي أو موجة وموجة (والتي قد تكون ذات جهد منخفض ؛ انظر الشكل 8). ما يقرب من 75٪ من الحالات

تظهر إفرزات نخبيه معممة، وحوالي 25% لديها إفرزات ثنائية ولكن غير متماثلة أو أحادية الجانب (تنحرف إلى نصف الدماغ المهيمن في الكل ؛ 10% لديها إفرزات صدغية جدارية).⁸⁷ قد يكون من الصعب تمييزها عن المصاحبة للتشوش العضلي. قد يكون من الصعب تقدير ميزات النوبة على الفيديو ، بسبب الطبيعة الدقيقة للرمع العضلي الفموي والوجه المحدود لميزات الوجه أثناء التصوير بالفيديو.

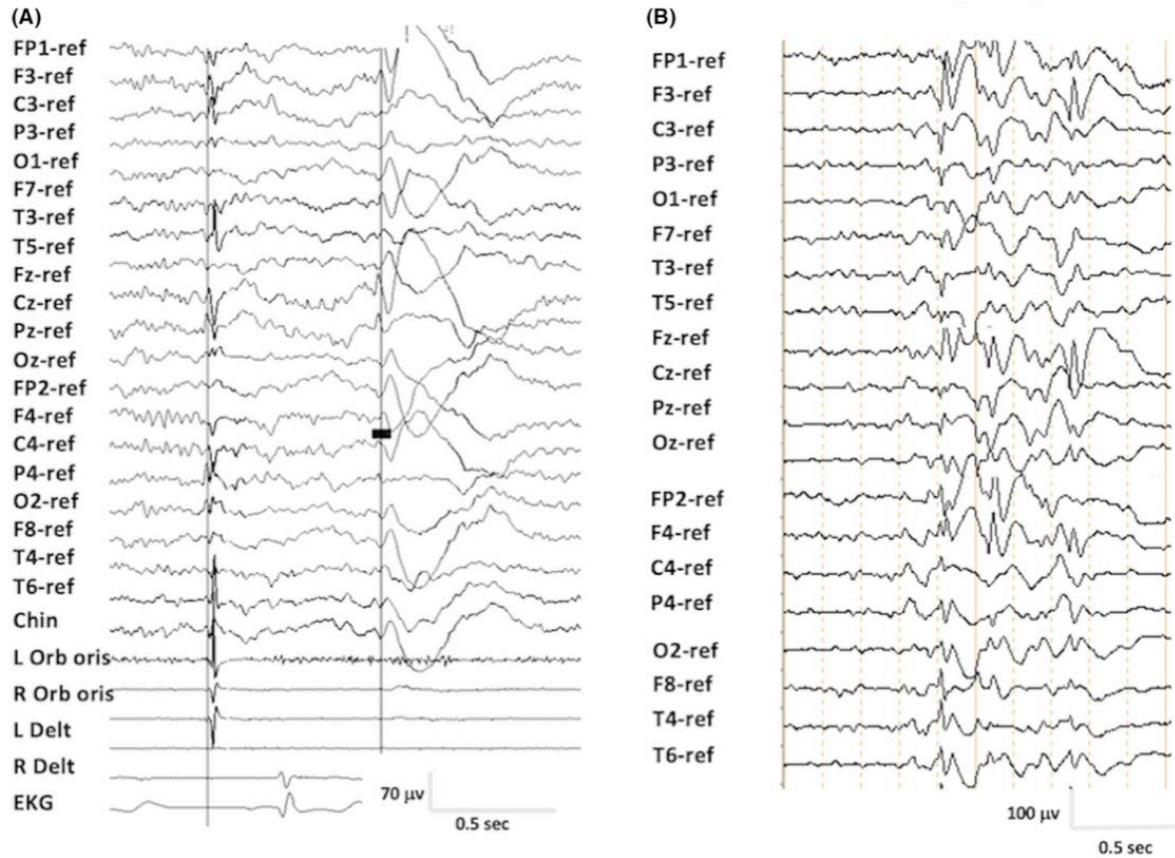


FIGURE 8 A 42-year-old woman with epilepsy with reading-induced seizures from 18 years of age. Electroencephalogram shows (A) spikes with perioral bilateral myoclonia, followed by a bilateral spike-and-wave; and (B) 3-6-Hz generalized spike-and-wave discharges without a seizure (consistent asymmetry of the spike-and-wave discharges was not seen throughout the EEG recording)

التصوير

من المتوقع أن يكون التصوير العصبي طبيعيًا. إذا كانت هناك سمات غير نمطية في العرض السريري ، فينبغي اعتبار التصوير لاستبعاد المسببات النسيجية.

علم الوراثة

تم العثور على تاريخ عائلي إيجابي للصرع ، وعادة ما يكون أحد متلازمات IGE أو GGE ، في 20% - 40% من المرضى الذين يعانون من EwRIS.^{87,91} يعتبر هذا ليعكس مساهمة جينية قوية.⁸⁸

التشخيصات التفاضلية

- التلعثم غير الصرعي: يتسم التلعثم غير الصرعي بالتكرار اللاإرادي أو إطالة الأصوات أو المقاطع أو الكلمات أو العبارات بالإضافة إلى فترات التوقف الصامت اللاإرادي التي لا يستطيع خلالها الشخص المتلعثم إصدار الأصوات.
- JME: في EwRIS ، يكون الرمع العضلي كله أو تقريبًا (على سبيل المثال ، 80٪ - 90٪) متعلق بالقراءة أو متعلق باللغة ،^{88،93} موضعياً للفك ، ولا يحدث غالباً في الصباح.⁸⁷ يختلف وقت قراءة النوبة من مريض لآخر وفي المرضى الأفراد . إذا استمر المريض في القراءة بعد ظهور الرمع العضلي، يمكن أن تزداد حدة الرمع العضلي ، وينتشر إلى عضلات الجذع والأطراف ، وبصاحب ذلك ضعف الإدراك ، أوفي ، يحدث الرمع العضلي تلقائياً (على الرغم من التعرف على الحث المعرفي عن طريق الممارسة - التفكير أو اتخاذ القرار) ،⁹⁴ يؤثر على الأطراف العلوية ، وأكثر شيوعاً في الصباح ، وقد يحدث استجابة ضوئية للضوء. يمكن رؤيته على مخطط كهربية الدماغ.
- نادراً ما يمكن أن تحدث النوبات البورية في الشبكات القذالية الصدمية عن طريق القراءة، ولكن لا يوجد رمع عضلي فموي.⁹⁵

2.6 | متلازمات الصرع مع اعتلال الدماغ النمائي و / أو الصرع ومتلازمات الصرع مع التدهور العصبي التدريجي

ينطبق المصطلح "DE" عندما يكون هناك بداية لحالة تتظاهر بضعف إدراكي أو عصبي أو نفسي أو ركود أو انحدار ، ويرجع ذلك مباشرة إلى مسببات معينة. في المقابل ، يوجد اعتلال دماغي صرعي EE عندما يحدث اعتلال الدماغ بسبب نشاط الصرع. يُستخدم مصطلح "اعتلال الدماغ النمائي والصرع" (DEE) عندما يساهم كلا العاملين في حالة المريض. يمكن أن يكون مصطلح "DE" صعباً للتطبيق في الأفراد الأكبر سناً الذين أكملوا جميع عمليات التطوير بشكل طبيعي. لمعالجة هذا ، يقترح فريق العمل مصطلح "التدهور العصبي التدريجي" بدلاً من DE لمثل هؤلاء المرضى الذين يصابون بضعف إدراكي أو عصبي أو نفسي بسبب المسببات الأساسية مباشرة. في هذا القسم من الورقة ، نناقش الصرع الرمعي العضلي التدريجي PME ، والتي يمكن أن تكون ، اعتماداً على المسببات والعمر في البداية، متلازمة الصرع مع DEE أو متلازمة الصرع مع التدهور العصبي التدريجي. اعتماداً على العمر في البداية ، فإن متلازمة الصرع RS الخاصة بالمسببات (نوقشت سابقاً) هي أيضاً متلازمة صرع مع DEE أو مع تدهور عصبي تدريجي. يمكن أن تبدأ متلازمة الصرع المرتبطة بالعدوى الحموية (FIRES) في عمر متغير ولكنها نادرة عند البالغين ؛ تمت مناقشته في ورقة منفصلة عن متلازمات الصرع التي تبدأ في الطفولة

مرض الجسد الذي يحتوي على السربين العصبي ، تلاشي المادة البيضاء الدماغية ، ظهور مبكر لمرض الزهايمر ، المتغيرات المسببة للأمراض GOSR2 ، الصرع الرمعي العضلي في متلازمة داون ، جرعات الغنغليوز العضلية GM2 ، عوز تيترا هيدروبي- opterin ، مرض كوشير غير المستديم ، مرض غوشيه. ومرض داء حساسية الحنطة . الاختبارات الجينية مطلوبة لمعظم هذه الشروط لتأكيد التشخيص السريري وتحديد المسببات. يمكن استخدام الاختبار النسيجي أو الكيميائي الحيوي لدعم التشخيص في ظروف محددة (على سبيل المثال ، أجسام لافورا في خلايا مجرى العرق ، والألياف الحمراء الممزقة في العضلات التي تم أخذ عينة منها).

الجدول 11. الخصائص الرئيسية لمسببات الصرع التدريجي الرمعي العضلي التي نوقشت في هذه الورقة

نوع PME	وقت بدايتها	تطور الحالة	التشخيص
مرض أنفيرخت لوندبور ULD	٧-١٣ سنة	تدهور بطيء للقابليات الإدراكية والحركية مع الاستقرار في مرحلة البلوغ	تمثل اختلافات توسع Cystatin B (EMP1) حوالي 90 ٪ من الحالات في جميع أنحاء العالم
مرض لافورا LD	٦-١٩ سنة	تدهور سريع ولميكر للقابليات الإدراكية والحركية والرؤية؛ فائلة بعد ما يقرب من عقد من ظهورها ؛ النوبات البؤرية مع الأعراض البصرية هي سمة مبكرة	Laforin (EMP2A) المتغير الجيني المسبب للمرض في 70 ٪ ، malin (EMP2B) المتغير الجيني المسبب للمرض في 27 ٪ ، لا يوجد متغير مسبب للمرض في 3 ٪؛ نوى أجسام لافورا في خلايا الفأه العرفية أو الأنسجة الأخرى
داء سيرويد لايبوفوسنوسز CLN2	٢-٤ سنة	بالبداية تأخر النطق ونوبات صرع ، وبالتالي تدهور في الإدراك والمهارات الحركية ، ثم يظهر فقدان البصر في عمر ٤-٦ سنوات	المتغيرات الجينية المسببة للأمراض CLN2 / TPP1 يتم تقليل نشاط إنزيم TPP1؛ يمكن أن تظهر استجابة صوتية صونية منخفضة (1-3 Hz) في التخطيط الكهربائي للدماغ ؛ صورة أجسام منحنية الأضلاع لتراكم الليبوفوسين في الأنسجة (على سبيل المثال ، الجلد) أو الخلايا الليمفاوية
داء سيرويد لايبوفوسنوسز CLN3	٤-١٠ سنة	تقدم سريع في فقدان الرؤية ، مع ضور البقعة الشبكية ، ضور العصب البصري ، التهاب الشبكية الصباغي ؛ البقاء على قيد الحياة: المراقبة المتأخرة - 30 عامًا	المتغيرات الجينية المسببة للأمراض CLN3؛ ملف بصمات الأصابع لتراكم الدهون في الأنسجة (على سبيل المثال ، الجلد) أو الخلايا الليمفاوية، الخلايا الليمفاوية مفرعة
بدء البالغين داء الليبوفوسينيس سيرويد العصبوني (نوع A) NCL	١١-٥٠ سنة	التطور البطيء للحرف والرنج. لا يتوقع ضعف البصر	المتغيرات الجينية المسببة للأمراض CLN6 (تم الإبلاغ أيضًا عن CLN5 و PPT1 و CTSD و CLN3 و CLN5 و CTSE و GRN)؛ ثوانب مختلطة (بصمة ، منحنية ، مستقيمة) في الأنسجة (على سبيل المثال ، الجلد) أو الخلايا الليمفاوية

مرض أنفيرخت لوندبورج ULD

يُعرف أيضًا باسم الصرع مع الرمع العضلي التدريجي 1 أو الصرع الرمعي البلطقي. هذا هو السبب الأكثر شيوعًا لظهور المرض PME في جميع أنحاء العالم ويرتبط بنمط ظاهري أقل حدة مما لوحظ في PME. 97 تنشأ معظم الحالات من المناطق الاسكندنافية أو البلطيق في أوروبا ، أو شمال إفريقيا. قد يصل معدل الانتشار إلى 1:20000 في فنلندا. 98 يعتمد متوسط العمر المتوقع على شدة الحالة لذلك يختلف اختلافًا كبيرًا. 97-99 يبدأ ULD قبل سن 18 عامًا ، غالبًا من 7 إلى 13 عامًا ، 99 مع نوبات توتيرية رمعية أو رمع عضلي ؛ يمكن أن تحدث نوبات الغياب. قد يحدث الرمع العضلي عن طريق اللمس أو التحفيز الضوئي وعادة ما يكون أكثر وضوحًا عند الاستيقاظ. يمكن أن يتفاقم بشكل ملحوظ بسبب عقار الفينيتوين. 100 يظهر التدهور في سن المراهقة ، وعادة ما يبدأ في السنوات الست الأولى بعد بداية النوبة ، مع تفاقم الرمع العضلي ، وتطور الرنج ، وتدهور إدراكي بسيط . تميل الحالة إلى الاستقرار في مرحلة

البلوغ المبكرة ، مع الحد الأدنى من التدهور المعرفي أو عدمه ، وقد يؤدي الرمع العضلي والرنح إلى تحسن. قد تكون خلفية مخطط كهربية الدماغ طبيعية في البداية؛ عادةً ما يظهر التباطؤ التدريجي للخلفية بمرور الوقت. التحفيز الضوئي يسهل الارتفاع والموجة على مخطط كهربية الدماغ في معظم الحالات⁹⁶ ؛ يمكن ملاحظة ذلك مبكرًا في الحالة. التخطيط الكهربائي ما بين النوبات يكون موجات مستدقة معممة مع موجات مستدقة معممة وموجة (الشكل 9). يُظهر مخطط كهربية الدماغ أثناء نوبات الرمع العضلي موجات مستدقة وموجة معممة. عادة ما يكون التصوير بالرنين المغناطيسي طبيعيًا في المراحل المبكرة من الحالة؛ في وقت لاحق ، يمكن رؤية ضمور خفيف. يمثل تباين التمدد المتكرر في جين السيستاتين B (EMP1، CSTB) حوالي 90 ٪ من الحالات في جميع أنحاء العالم ؛ الوراثة متنحية. يمكن أن يرتبط نوع المتغير الممرض بخطورة المرض.⁹⁹

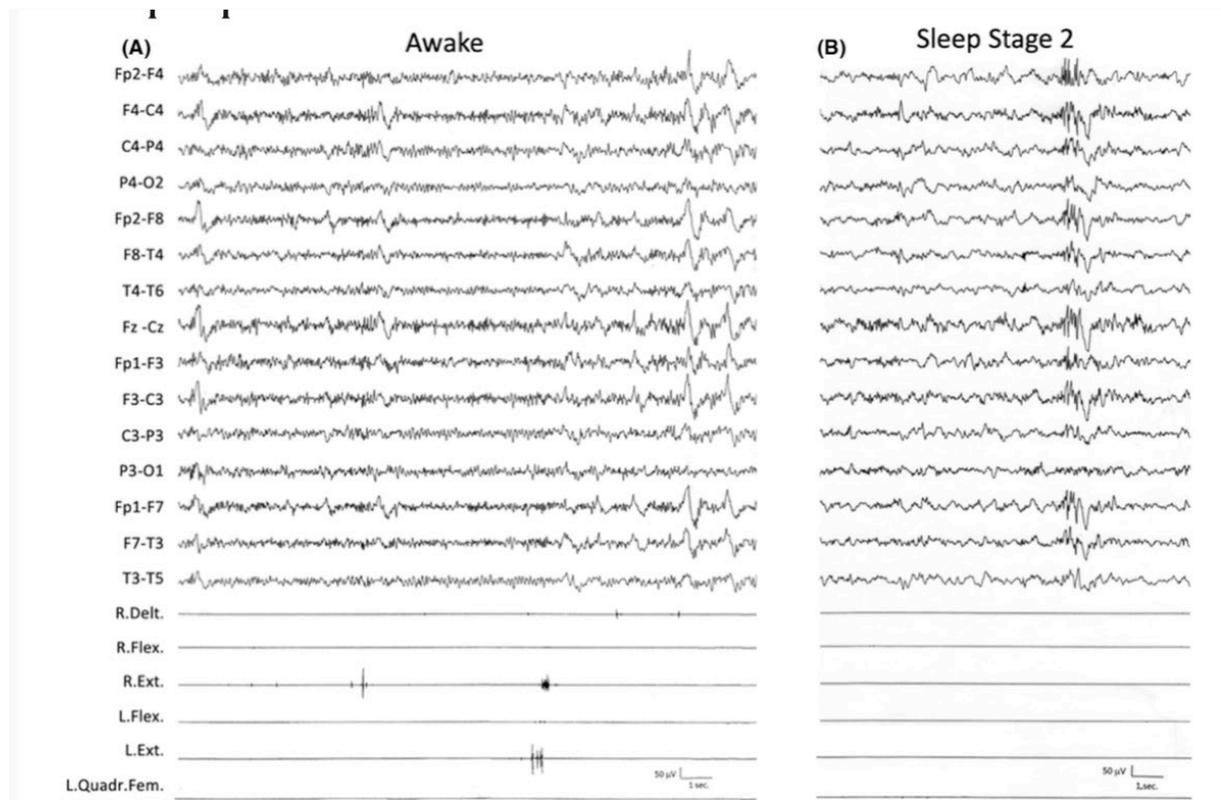


FIGURE 9 Polygraphic recording in a 16-year-old boy with Unverricht-Lundborg disease. (A) In the awake state, abundant fast rhythms (due to benzodiazepines) and bilateral spike-and-sharp-and-wave discharges are seen; on electromyogram (EMG), there are bursts of myoclonic activity without a simultaneous electroencephalographic discharge. (B) In stage 2 sleep, polyspike discharges are seen with an anterior predominance and without myoclonic activity on EMG. L.Ext./R.Ext., left/right arm extensors; L.Flex./R.Flex., left/right arm flexors; L.Quadr.Fem., left quadriceps femoralis; R.Delt., right deltoid

مرض لافورا LD

يُعرف أيضاً باسم مرض جسم لافورا، الصرع الرمعي العضلي التدريجي 2A AND 2B. ينتشر مرض لافورا بشكل أكبر في جنوب أوروبا، وشمال أفريقيا، ووسط وجنوب آسيا.¹⁰¹ وعادة ما يكون الاضطراب قاتلاً بعد حوالي 10 سنوات من ظهوره. ومع ذلك، تم وصف الشكل التدريجي البطيء أيضاً.¹⁰² يبدأ هذا النوع الفرعي من PME بين 6 و 19 عامًا من العمر، عادةً من 14 إلى 15 عامًا، مع تدهور معرفي، وعلامات مخيخيه (ترنح، عدم تناسق)، وفقدان البصر، ورمع عضلي وتعميم. النوبات الارتجاجية. النوبات البؤرية المصحوبة بأعراض بصرية (عمى عابر، أو ظواهر بصرية معقدة، أو هلوسة بصرية) هي بشكل مميز مظهر مبكر.¹⁰¹ نوبات الرمع العضلي تتفاقم تدريجياً وتصبح مستعصية على العلاج، ويستمر التدهور المعرفي التدريجي. بحلول 10 سنوات بعد ظهور المرض، يعاني الأفراد المصابون من رمع عضلي مستمر تقريباً مع نوبات مصحوبة بغيبوبة، ونوبات توتيرية رمعية متكررة، وخرف عميق أو في حالة شبة فقدان للوعي التام. في البداية، يكون لـ EEG خلفية طبيعية، مع ظهور موجة مستدقة وموجة مع موجة مستدقة متعددة معممها ما بين النوبات التي يتم تنشيطها عن طريق التحفيز الضوئي عند الترددات المنخفضة. على عكس JME، لا يتم تنشيط شذوذ الصرع المعمم أثناء النوم،¹⁰¹ على الرغم من أن شذوذ الصرع البؤري في المناطق الخلفية يمكن أن يكون له تأكيد في المناطق الخلفية (الشكل 10). يمكن للمرضى الذين يعانون من مرض لافورا يمتلكون رمع عضلي غير منتظم بدون ارتباط EEG، وهو تمييز آخر عن JME. عادةً ما يكون التصوير بالرنين المغناطيسي طبيعياً، ولكن قد يُظهر التحليل الطيفي بالرنين المغناطيسي انخفاضاً كبيراً في نسبة N-acetylaspartate / الكرياتين في القشرة الأمامية والعقد القاعدية ونسفي الكرة المخية.¹⁰⁵ متغيرات الجينات الممرضة في EPM2A (لافورين) 70% و EPM2B (مالين) في 27% من الحالات، مع عدم وجود متغير مُمرض في 3%.¹⁰⁶ أجسام لافورا (تراكم الجليكوجين؛ الشكل 11) تُلاحظ في خلايا القناة العرقية والأنسجة الأخرى.¹⁰⁷ تختلف هذه الحالة عن ULD من خلال وجود التدهور المعرفي المبكر والتقدم السريع للـ PME.

FIGURE 10 Electroencephalographic recording in an adult female with Lafora disease showing low-amplitude spikes in the posterior regions (examples underlined)

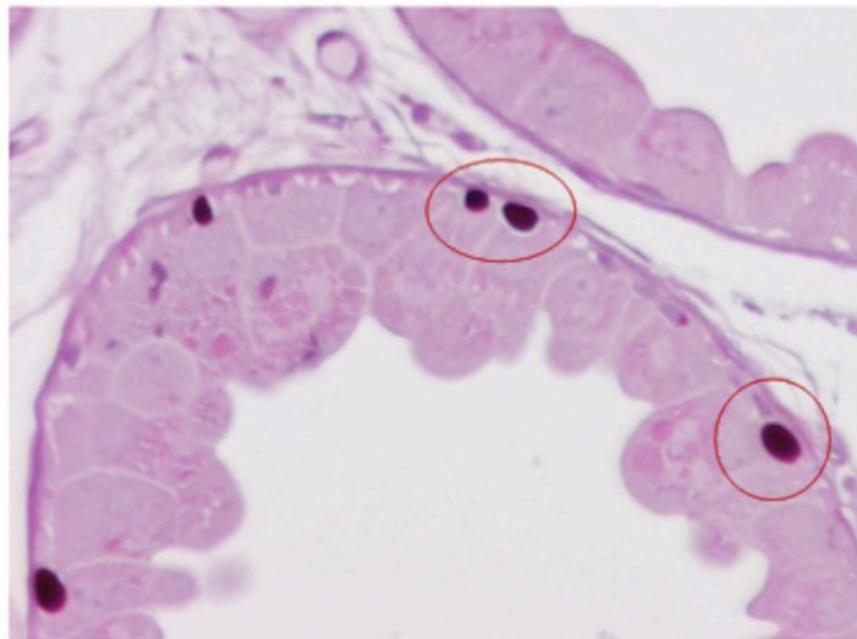
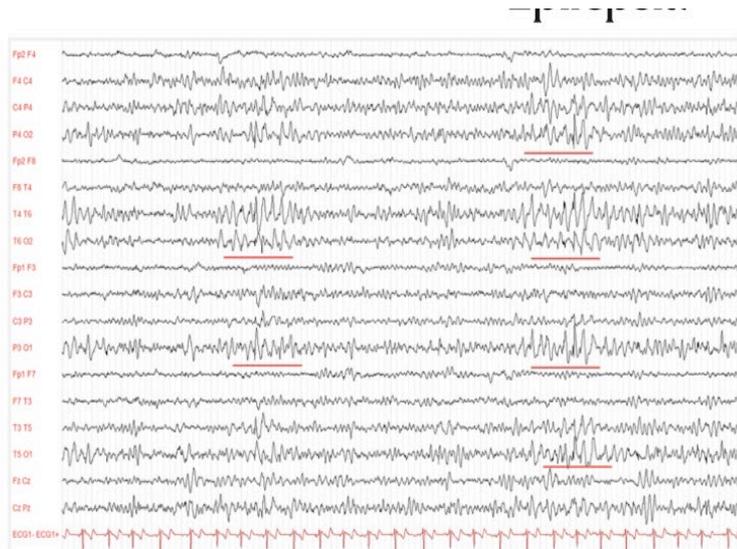


FIGURE 11 Axillary skin biopsy from a patient with Lafora disease. The picture is taken of apocrine gland cells under light microscopy. Intensely periodic acid-Schiff positive material (Lafora bodies) is observed scattered in the cytoplasm of several cells (circles)

اللييوفوسينوسز سيرويد العصبوني. NCL

يُعرف أيضًا باسم مرض باتن ، داء اللييوفوسينوسز. NCLs هي مجموعة من اضطرابات التخزين الليوزومية التنكسية العصبية ، مما يؤدي إلى زيادة تراكم الأصباغ الدهنية (lipofuscin). تم تصنيفها في الأصل حسب العمر في البداية: شكل بداية الطفولة ("الشكل الفنلندي" ؛ وليس PME) ، شكل بداية الطفولة المتأخرة ، شكل بداية الحدث ، وشكل بداية البالغين. مع تحديد المتغيرات الجينية السببية، يتم تصنيف NCLs الآن وفقًا للجين الممرض الأساسي والعمر في البداية. حتى الآن، تم التعرف على أكثر من اثني عشر مرضًا متميزًا وراثيًا.^{108,109} يعتمد التشخيص على الاختبارات الجينية و (في بعض الأنواع) فحوصات نشاط الإنزيم. قد يكون الفحص المجهر الإلكتروني للخلايا الليمفاوية أو الأنسجة مفيدًا للعروض التقليدية غير الكلاسيكية. أكثر NCLs انتشارًا هي:

• داء اللييوفوسينوسز السيريويد من النوع 2 (CLN2) ؛ المعروف سابقًا باسم NCL النوع 2 ، بداية الطفولة الكلاسيكية المتأخرة من NCL ، ومرض (Jansky – Bielschowsky). هذا هو NCL الأكثر انتشارًا وقد تم الإبلاغ عنه في مجموعات عرقية مختلفة.^{110,111} ظهور جديد للصرع في طفل عمره 2-4 سنوات ، مع تاريخ من تأخر اللغة المبكر ، يجب أن يدفع النظر في CLN2. يمكن أن تحدث أنواع متعددة من النوبات ، بما في ذلك النوبات الحموية ، والتوتيرية الارتجاجية ، والغياب ، والنوبات العضلية ، الوهنية ، والنوبات البؤرية (مع أو بدون نوبات بؤرية إلى ثنائية الأطراف - ارتجاجية). قد لا تكون نوبات الرمع العضلي موجودة في البداية. غالبًا ما يتم التعرف على تأخر تطور الكلام قبل ظهور النوبات. غالبًا ما يكون تطور المرض سريعًا ، مع فقدان القدرة على الحركة واللغة في سن 4-5 سنوات. يحدث مزيد من الانحدار ، مع حدوث فقدان للرؤية خلال السنوات القليلة القادمة. يموت المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 8 و 12 سنة. قد يُظهر مخطط كهربية الدماغ استجابة ضوئية للضوء عند الترددات المنخفضة لتحفيز الفلاش (1-3 هرتز ؛ الشكل 12)¹¹² ؛ الموجة المستدفة والموجات مقفولة زمنيًا إلى المنبهات الضوئية. يُظهر التصوير بالرنين المغناطيسي تغييرًا في إشارة المادة البيضاء الخلفية أو ضمورًا مخيخيًا. التشخيص المبكر مهم في مرض CLN2 ، لأن العلاج ببدائل الإنزيم متاح ، وهذا يمكن أن يؤخر التحلل الحركي واللغة. النقص والتراكم اللاحق للأصباغ الدهنية (lipofuscin) في الخلايا العصبية والأنسجة الأخرى. قد تكون المتغيرات من بداية الطفولة المتأخرة NCL ناتجة أيضًا عن متغيرات الجينات المسببة للأمراض في CLN1 و CLN5 و CLN6 و CLN7 و CLN8 و CTSD.

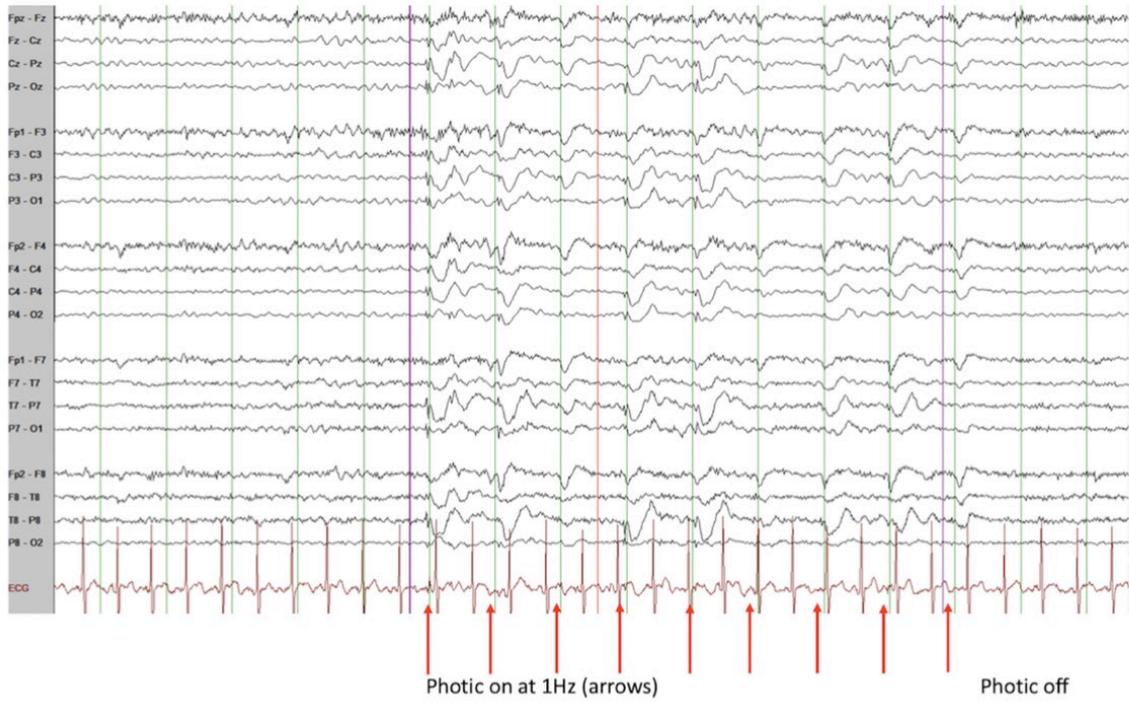


FIGURE 12 Electroencephalogram showing slow photoparoxysmal response to 1-Hz photic stimulation (applied at the time of the arrows in the image) in a child 3 years 9 months old with ceroid lipofuscinosis type 2 disease

CLN3 (المعروف سابقاً باسم NCL من النوع 3 ، بداية الأحداث الكلاسيكية من NCL ، أو مرض باتن ، أو مرض (Spielmeyer - Vogt - Sjögren)). هذا شائع في الدول الاسكندنافية (1% من السويديين يحملون الجين) ⁹⁶ ولكنه نادر في مناطق أخرى. هذا NCL مشابه سريريًا للشكل الطفولي المتأخر ، لكن العمر عند البدء متأخر (4-10 سنوات) ، وفترة البقاء أطول (13-30 سنة). يتزايد الفقد البصري بسرعة مع التنكس البقعي وضمور العصب والتهاب الشبكية الصباغي. يحتفظ بروتين CLN3 الطافر بالوظيفة المتبقية ، موضحًا سبب ظهور هذا الشكل من CLN لاحقًا وأقل حدة ، مقارنة بالأشكال الأخرى من CLN. و CLN9 و ATP13A2. ^{108,109}

• **NCL عند الكبار.** هذا NCL (المعروف سابقاً باسم مرض Kufs) نادر ويظهر كحالة متفرقة. إنه موجود في شكلين ؛ النوع (أ) له عرض شبيه بالـ PME مع تطور لاحق للخرف والرنح ، والنوع B (ليس واحدًا من PME) يتميز بخرف مع اعراض مخيخي أو أعراض حركية أخرى . لا يتوقع ضعف البصر. يبدأ المرض من عمر 11 إلى 50 عامًا ، وعادةً ما يكون 30 عامًا ¹¹⁶ التطور المرضي سيئ ، مع الموت بعد حوالي 10 سنوات من ظهور المرض. تحتوي مادة تخزين اللاصقات الدهنية على أنماط هيكلية فائقة مختلفة ، مع مجموعات مختلطة من التشكيلات الجانبية "الحبيبية" و "المنحنية" و "بصمات الأصابع" (الشكل 13). يحدث هذا NCL بسبب المتغيرات المسببة للأمراض في جين CLN6. ¹¹⁷ قد تكون متغيرات ظهور NCL البالغة أيضًا بسبب متغيرات الجينات المسببة للأمراض في CTSD و

CLN1 و CLN3 و CLN5 و CLN6 و CTSD و GRN. ^{108,109}

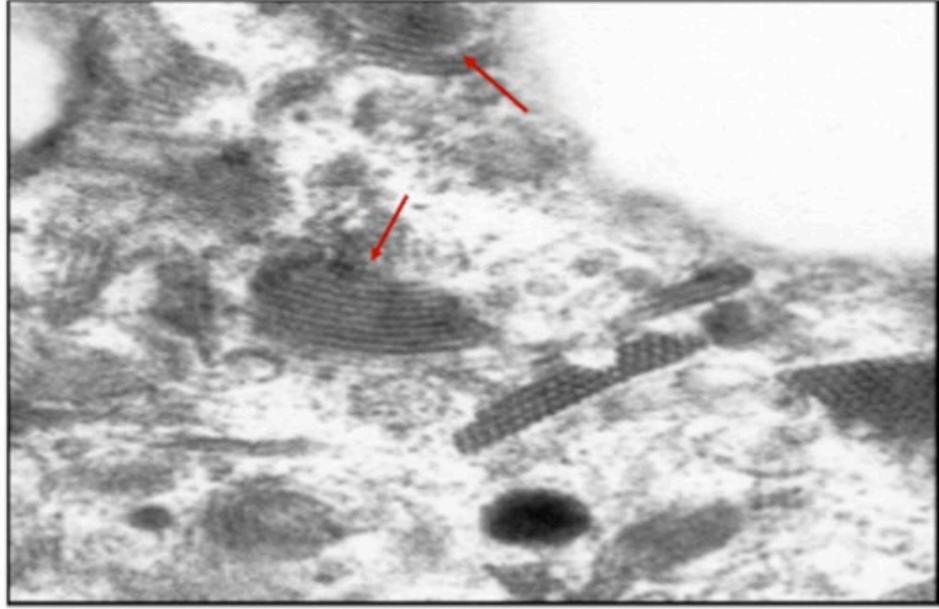


FIGURE 13 Typical "fingerprint" inclusion bodies (arrows) in a patient with adult onset neuronal ceroid lipofuscinosis, seen on electron microscopy of a skin biopsy

3 | نقاش

على الرغم من أنه لا يمكن وصف كل شخص مصاب بالصرع بأنه مصاب بمتلازمة الصرع ، إلا أن تحديد التزامن يمكن أن يوفر إرشادات مهمة حول التحقيق في المسببات والتشخيص العلاج. يعتمد تشخيص المتلازمة في الغالب على العرض السريري الكهربائي مع أنواع نوبات محددة في سياقات سريرية محددة وأنماط معينة من تخطيط كهربية الدماغ بين النوبات. في العصر الحديث ، تم تحسين التتبع الظاهري السريري من خلال استخدام الفيديو المنزلي للنوبات ، مما يسمح للأطباء بالوصول إلى تفاصيل علم الأحياء الدقيقة ، وغالبًا ما يكون مكملاً أو متفوقاً على الفيديو الذي تم الحصول عليه أثناء تخطيط كهربية الدماغ بالفيديو.¹¹⁸ يختار الطبيب الفحوصات المناسبة (الاستيقاظ مع التحفيز الضوئي ، النوم ، المطول ، اثناء الليل ، أو مع تسجيل متعدد الرسومات في وقت واحد) التي تساعد في تأكيد متلازمة الصرع المحددة. نظرًا لأن تحديد متلازمة الصرع يُطلعنا على المسببات المحتملة ، فإن تشخيص المتلازمة يسمح للأطباء بالبدء في تحقيق أعلى إنتاجية وأكثرها فعالية من حيث التكلفة للحصول على تشخيص مسبب

للمرض ، مما يحد من الانزعاج والمخاطر على المريض. يعد التحقيق في التاريخ العائلي للفرد (بما في ذلك الأنماط الظاهرية السريرية وتخطيط كهربية الدماغ والتصوير لكل عضو مصاب) أمرًا ضروريًا بالنسبة إلى تشخيص العديد من متلازمات الصرع البؤرية التي تظهر في عمر متغير ويعزز تقييم الأمراض المتغيرات الجينية التي تم تحديدها خلال الاستقصاء الجيني ، والتي يتم استخدامها بشكل متزايد في العصر الحالي.

يمكن أن يساعد تحديد المتلازمة أيضًا على اتخاذ قرارات العلاج. يمكن توقع شفاء الصرع في معظم المرضى المصابين بـ COVE و POLE. يمكن أن يعاني المريض المصاب بال JME من تفاقم صرعه ، بحيث أنه يشابه PME ، عند معالجته بمثبطات قنوات الصوديوم (مثل كاربامازيبين).¹ يمكن أن تتفاقم النوبات في PME بشكل كبير بسبب مثبطات قنوات الصوديوم (مثل الفينيتوين).¹⁰⁰ على الرغم من أن المرضى الذين يعانون من MTLE-HS هو صرع بؤري ، نادرًا ما يعانون من تفاقم صرعه مع مثبطات قنوات الصوديوم ، إذا كان هناك اعتلال قناة الصوديوم المصاحب. علاوة على ذلك ، بالنسبة لمتلازمات الصرع البؤرية (SHE و FMTLE و FFEVF و EAF و MTLE-HS و RS) ، قد تكون جراحة الصرع فعالة إذا كانت النوبات لا تستجيب لـ الأدوية المضادة للصرع. يتضمن ذلك عندما يكون هناك مسببات وراثية هيكلية أساسية (على وجه التحديد في الثدييات هدف الجينات مسار الرابامايسين [mTOR] TSC1 و TSC2 و DEPDC5 و NPRL2 و NPRL3) ، لكن جراحة الصرع لم ترتبط بالغاء النوبات في متلازمة درافيت المرتبطة بـ MTLE-HS.⁷⁷ بهذه الطريقة ، يكون كل من المتلازمة والمسببات أمرًا مهمًا لاختيار العلاج المناسب ، وتقديم المشورة فيما يتعلق بالقابلية للجراحة والنتائج الجراحية المحتملة. على الرغم من أهمية التعرف على حالات الصرع المرتبطة بالمناعة الذاتية¹¹⁹ بخلاف RS ، نظرًا لأن التعرف السريع عليها يسمح بعلاج مبكر وتحسين النتائج المعرفية ، فإن البحث في هذه الصرع (على عكس اضطرابات المناعة الذاتية المرتبطة بالنوبات الحادة العرضية / النوبات الحادة) هي لا يزال ينشأ. يقر المؤلفون بأن بعض الصرع المرتبط بالمناعة الذاتية المرتبطة بالأجسام المضادة قد يفي بمعايير متلازمة الصرع الخاصة بالمسببات وأن العمل المستقبلي سيطور تعريفات مثل هذه المتلازمات. لحسن الحظ ، فإن متلازمات الصرع مع DEE ومتلازمات الصرع مع متلازمات عصبية تقدمية.

نادرًا ما يكون التدهور الذي يظهر في عمر متغير ، على وجه التحديد ، FIRES و RS و PME. في هذه المتلازمات ، يكون الضعف الإدراكي والعصبي دائمًا تقريبًا موجودًا في النهاية. الخيارات العلاجية محدودة لهذه المتلازمات. على سبيل المثال ، فصل فصي الدماغ من بعض في RS ، على الرغم من أنه يحل مشكلة الصرع ، لكنه يؤدي إلى عجز عصبي دائم في المخ أو الدماغ. الخيارات العلاجية محدودة للعديد من PME ، على الرغم من أن العلاج البديل بالإنزيم أصبح متاحًا مؤخرًا لـ CLN2.¹¹³ هناك حاجة كبيرة

إلى علاجات أفضل لهذه الاضطرابات ، وتحديدها ضروري لتسهيل إدراج المرضى في التجارب السريرية.

ستتطلب تعريفات متلازمات الصرع الواردة في هذه الورقة التحقق من صحتها في دراسات مطولة وقد يتم تنقيحها بشكل أكبر مع نشر بيانات جديدة بمرور الوقت. من الناحية التاريخية ، تطورت متلازمات الصرع من تصنيف المرضى (والعوائل) في عروض سريرية كهربائية محددة تجريبياً ، ومن ثم البحث عن البيانات الواردة من تلك المجموعات ، واصفة النمط الظاهري (سريري ، مخطط كهربية الدماغ ، التصوير) والمسببات المرتبطة بها. لقد أثر هذا النهج السابق بشدة في التوصيف المبكر لمتلازمات الصرع. مع مرور الوقت ، وبمساهمات من الأبحاث الجينية ، اتسع نطاق الطيف الظاهري لبعض المتلازمات وأصبحت متلازمات الصرع الخاصة بالمسببات تزداد انتشاراً.

من المحتمل أن يستمر هذا ، وستزداد أهمية متلازمات الصرع الخاصة بالمسببات. يمكن أن يكون التحديد الصارم لمتلازمات الصرع ضاراً إذا استبعدوا المرضى الذين لا يستوفون معايير المتلازمة بدقة من إجراء الاستقصاء والعلاج المناسبين للمتلازمة (والمسببات ذات الصلة) التي يقاربونها، ولكنهم لا يلبونها بدقة. يجب أن تكون المتلازمات ، لذلك ، يجب مراجعتها في المستقبل لتعكس الطرز المظهرية الموسعة ، أو بدلاً من ذلك المزيد من الصفات المقيدة ، عندما يتم التعرف عليها على أنها ذات صلة ، ولتضمن المسببات المحددة حديثاً ، عند اكتشافها. قد يكون لهذا أهمية عندما تكون هناك تدخلات محددة لتنظيم الأسرة، أو وقائية ، أو مخففة متاحة للمسببات و / أو عقابيلها العصبية النمائية والمعرفية - على سبيل المثال ، استراتيجيات التكوّن المضادة للصرع قبل ظهور النوبات في حالات mTOR معينة. في المستقبل، مع البحث المستمر الذي يحسن تحديد تشوهات الدماغ الهيكلية ، والأمراض التي تتوسطها المناعة ، والمتغيرات الجينية المسببة للأمراض ، فمن المحتمل ظهور المزيد من متلازمات الصرع الخاصة بالمسببات. ومع ذلك ، ستستمر متلازمات الصرع في أن تكون ذات صلة ، حيث قد لا تكون الأنماط الظاهرية المرتبطة ببعض المسببات محددة (على سبيل المثال ، DEPDC5) ، وسيظل تحديد المتلازمة مهماً لاستهداف التحقيق نحو مجموعة من المسببات المحتملة ، وتوجيه العلاج ، والتشخيص. تقديم المشورة. سيكون العمل المستقبلي الذي يضع معايير تشخيص لمتلازمات الصرع الخاصة بالمسببات مهماً للبحث في العلاجات الدقيقة (على سبيل المثال ، مثبطات mTOR لـ TSC1: mTORopa- thies ، TSC2 ، DEPDC5 ، NPRL2 ، NPRL3) ، وتعزيز المعرفة بالأمراض ولتحديد المجموعات الفرعية ضمن محددة المسببات التي لها استجابة علاجية أفضل. ومن المتوقع أن يكون هذا هو دور فرق العمل المستقبلية لـ ILAE.

REFERENCES

1. Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, French J, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
2. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst J, Specchio N, Riney K, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes in the neonate and infant: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
3. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
4. Hirsch E, French J, Scheffer IE, Bogacz A, Alsaadi T, Sperling M, et al. ILAE definition of idiopathic generalized epilepsy syndromes: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
5. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–24. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
6. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl 9):10–4.
7. Gastaut H, Zifkin BG. Benign epilepsy of childhood with occipital spike and wave complexes. In: Andermann F, Lugaresi E, editors. *Migraine and epilepsy*. Boston, MA: Butterworths; 1987. p. 47–81.
8. Gastaut H, Roger J, Bureau M. Benign epilepsy of childhood with occipital paroxysms. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss F, Perret A, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. London, UK: John Libbey & Company; 1992. p. 201–17.
9. Caraballo RH, Cersósimo RO, Fejerman N. Childhood occipital epilepsy of Gastaut: a study of 33 patients. *Epilepsia*. 2008;49(2):288–97.
10. Koutroumanidis M, Tsirka V, Panayiotopoulos C. Adult-onset photosensitivity: clinical significance and epilepsy syndromes including idiopathic (possibly genetic) photosensitive occipital epilepsy. *Epileptic Disord*. 2015;17(3):275–86.
11. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009.
12. Scheffer IE, Phillips HA, O'Brien CE, Saling MM, Wrennall JA, Wallace RH, et al. Familial partial epilepsy with variable foci: a new partial epilepsy syndrome with suggestion of linkage to chromosome 2. *Ann Neurol*. 1998;44:890–9.
13. Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain*. 1999;122(Pt 6):1017–31.
14. Berkovic SF, Serratosa JM, Phillips HA, Xiong L, Andermann E, Diaz-Otero F, et al. Familial partial epilepsy with variable foci: clinical features and linkage to chromosome 22q12. *Epilepsia*. 2004;45:1054–60.
15. Licchetta L, Pippucci T, Baldassari S, Minardi R, Provini F, Mostacci B, et al. Sleep-related hypermotor epilepsy (SHE): contribution of known genes in 103 patients. *Seizure*. 2020;74:60–4.
16. Scheffer IE, Heron SE, Regan BM, Mandelstam S, Crompton DE, Hodgson BL, et al. Mutations in mammalian target of rapamycin regulator DEPDC5 cause focal epilepsy with brain malformations. *Ann Neurol*. 2014;75:782–7.
17. Picard F, Makrythanasis P, Navarro V, Ishida S, de Bellescize J, Ville D, et al. DEPDC5 mutations in families presenting as autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology*. 2014;10(82):2101–6.
18. Ricos MG, Hodgson BL, Pippucci T, Saidin A, Ong YS, Heron SE, et al. Mutations in the mammalian target of rapamycin pathway regulators NPRL2 and NPRL3 cause focal epilepsy. *Ann Neurol*. 2016;79:120–31.
19. Korenke GC, Eggert M, Thiele H, Nürnberg P, Sander T, Steinlein OK. Nocturnal frontal lobe epilepsy caused by a mutation in the GATOR1 complex gene NPRL3. *Epilepsia*. 2016;57:e60–3.
20. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, Hesdorffer D, Kahane P, Nobili L, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*. 2016;10(86):1834–42.
21. Licchetta L, Bisulli F, Vignatelli L, Zenesini C, Di Vito L, Mostacci B, et al. Sleep-related hypermotor epilepsy: long-term outcome in a large cohort. *Neurology*. 2017;3(88):70–7.
22. Vignatelli L, Bisulli F, Giovannini G, Licchetta L, Naldi I, Mostacci B, et al. Prevalence of sleep-related hypermotor epilepsy—formerly named nocturnal frontal lobe epilepsy—in the adult population of the Emilia-Romagna region, Italy. *Sleep*. 2017;1:40.
23. Licchetta L, Poda R, Vignatelli L, Pippucci T, Zenesini C, Menghi V, et al. Profile of neuropsychological impairment in sleep-related hypermotor epilepsy. *Sleep Med*. 2018;48:8–15.
24. Gibbs SA, Proserpio P, Francione S, Mai R, Cardinale F, Sartori I, et al. Clinical features of sleep-related hypermotor epilepsy in relation to the seizure-onset zone: a review of 135 surgically treated cases. *Epilepsia*. 2019;60:707–17.

25. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:522–30.
26. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann E, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain*. 1995;118(Pt 1):61–73.
27. Oldani A, Zucconi M, Asselta R, Modugno M, Bonati MT, Dalprà L, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A video-polysomnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome. *Brain*. 1998;121(Pt 2):205–23.
28. Heron SE, Smith KR, Bahlo M, Nobili L, Kahana E, Licchetta L, et al. Missense mutations in the sodium-gated potassium channel gene *KCNT1* cause severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*. 2012;44:1188–90.
29. Derry CP, Heron SE, Phillips F, Howell S, MacMahon J, Phillips HA, et al. Severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy associated with psychiatric disorders and intellectual disability. *Epilepsia*. 2008;49:2125–9.
30. Perucca P. Genetics of focal epilepsies: what do we know and where are we heading? *Epilepsy Curr*. 2018;18:356–62.
31. Losurdo A, Proserpio P, Cardinale F, Gozzo F, Tassi L, Mai R, et al. Drug-resistant focal sleep related epilepsy: results and predictors of surgical outcome. *Epilepsy Res*. 2014;108(5):953–62.
32. Ryvlin P, Minotti L, Demarquay G, Hirsch E, Arzimanoglou A, Hoffman D, et al. Nocturnal hypermotor seizures, suggesting frontal lobe epilepsy, can originate in the insula. *Epilepsia*. 2006;47:755–65.
33. Nobili L, Francione S, Mai R, Cardinale F, Castana L, Tassi L, et al. Surgical treatment of drug-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Brain*. 2007;130:561–73.
34. Proserpio P, Cossu M, Francione S, Tassi L, Mai R, Didato G, et al. Insular-opercular seizures manifesting with sleep-related paroxysmal motor behaviors: a stereo-EEG study. *Epilepsia*. 2011;52:1781–91.
35. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*. 1995;11:201–3.
36. De Fusco M, Becchetti A, Patrignani A, Annesi G, Gambardella A, Quattrone A, et al. The nicotinic receptor beta 2 subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*. 2000;26:275–6.
37. Aridon P, Marini C, Di Resta C, Brilli E, De Fusco M, Politi F, et al. Increased sensitivity of the neuronal nicotinic receptor alpha 2 subunit causes familial epilepsy with nocturnal wandering and ictal fear. *Am J Hum Genet*. 2006;79:342–50.
38. Hildebrand MS, Tankard R, Gazina EV, Damiano JA, Lawrence KM, Dahl HH, et al. *PRIMA1* mutation: a new cause of nocturnal frontal lobe epilepsy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015;2:821–30.
39. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann F, et al. Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. *Lancet*. 1994;26(343):515–7.
40. Crompton DE, Scheffer IE, Taylor I, Cook MJ, McKelvie PA, Vears DF, et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy: a benign epilepsy syndrome showing complex inheritance. *Brain*. 2010;133:3221–31.
41. Kobayashi E, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA, Sousa SC, Guerreiro MM, Cendes F. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2001;23(56):166–72.
42. Cendes F, Lopes-Cendes I, Andermann E, Andermann F. Familial temporal lobe epilepsy: a clinically heterogeneous syndrome. *Neurology*. 1998;50:554–7.
43. Perucca P, Crompton DE, Bellows ST, McIntosh AM, Kalincik T, Newton MR, et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy and the borderland of déjà vu. *Ann Neurol*. 2017;82:166–76.
44. Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA, Mitchell A, Sheffield LJ, Hopper JL. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol*. 1996;40:227–35.
45. Cvetkovska E, Kuzmanovski I, Babunovska M, Boshkovski B, Cangovska TC, Trencavska GK. Phenotypic spectrum in families with mesial temporal lobe epilepsy probands. *Seizure*. 2018;58:13–6.
46. Morita ME, Yasuda CL, Betting LE, Pacagnella D, Conz L, Barbosa PH, et al. MRI and EEG as long-term seizure outcome predictors in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2012;79:2349.
47. Kobayashi E, D'Agostino MD, Lopes-Cendes I, Andermann E, Dubeau F, Guerreiro CAM, et al. Outcome of surgical treatment in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44:1080–4.
48. Striano P, Serioli E, Santulli L, Manna I, Labate A, Dazzo E, et al. *DEPDC5* mutations are not a frequent cause of familial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56:e168–71.
49. Callenbach PMC, Van Den Maagdenberg AMJM, Hottenga JJ, Van Den Boogerd EH, De Coo RFM, Lindhout D, et al. Familial partial epilepsy with variable foci in a Dutch family: clinical characteristics and confirmation of linkage to chromosome 22q. *Epilepsia*. 2003;44:1298–305.
50. Klein KM, O'Brien TJ, Praveen K, Heron SE, Mulley JC, Foote S, et al. Familial focal epilepsy with variable foci mapped to chromosome 22q12: expansion of the phenotypic spectrum. *Epilepsia*. 2012;53:e151–5.
51. Picard F, Baulac S, Kahane P, Hirsch E, Sebastianelli R, Thomas P, et al. Dominant partial epilepsies. a clinical, electrophysiological and genetic study of 19 European families. *Brain*. 2000;123(Pt 6):1247–62.

52. Baulac S, Ishida S, Marsan E, Miquel C, Biraben A, Nguyen DK, et al. Familial focal epilepsy with focal cortical dysplasia due to DEPDC5 mutations. *Ann Neurol*. 2015;77:675–83.
53. Dibbens LM, de Vries B, Donatello S, Heron SE, Hodgson BL, Chintawar S, et al. Mutations in DEPDC5 cause familial focal epilepsy with variable foci. *Nat Genet*. 2013;45:546–51.
54. Bisulli F, Menghi V, Vignatelli L, Licchetta L, Zenesini C, Stipa C, et al. Epilepsy with auditory features: long-term outcome and predictors of terminal remission. *Epilepsia*. 2018;59:834–43.
55. Kobayashi E, Santos NF, Torres FR, Secolin R, Sardinha LAC, Lopez-Cendes I, et al. Magnetic resonance imaging abnormalities in familial temporal lobe epilepsy with auditory auras. *Arch Neurol*. 2003;60:1546–51.
56. Winawer MR, Ottman R, Hauser WA, Pedley TA. Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features: defining the phenotype. *Neurology*. 2000;13(54):2173–6.
57. Michelucci R, Pulitano P, Di Bonaventura C, Binelli S, Luisi C, Pasini E, et al. The clinical phenotype of autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy related to reelin mutations. *Epilepsy Behav*. 2017;68:103–7.
58. Fanciulli M, Santulli L, Errichiello L, Barozzi C, Tomasi L, Rigon L, et al. LGI1 microdeletion in autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Neurology*. 2012;24(78):1299–303.
59. Dazzo E, Rehberg K, Michelucci R, Passarelli D, Boniver C, Vianello Dri V, et al. Mutations in MICAL-1 cause autosomal-dominant lateral temporal epilepsy. *Ann Neurol*. 2018;83:483–93.
60. Dazzo E, Fanciulli M, Serioli E, Minervini G, Pulitano P, Binelli S, et al. Heterozygous reelin mutations cause autosomal-dominant lateral temporal epilepsy. *Am J Hum Genet*. 2015; 4(96):992–1000.
61. Pippucci T, Licchetta L, Baldassari S, Palombo F, Menghi V, D'Aurizio R, et al. Epilepsy with auditory features: a heterogeneous clinico-molecular disease. *Neurol Genet*. 2015;1:e5.
62. Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia*. 1975;16:1–66.
63. Asadi-Pooya AA, Stewart GR, Abrams DJ, Sharan A. Prevalence and incidence of drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy in the United States. *World Neurosurg*. 2017;99:662–6.
64. Cascino GD, Luckstein RR, Sharbrough FW, Jack CR Jr. Facial asymmetry, hippocampal pathology, and remote symptomatic seizures: a temporal lobe epileptic syndrome. *Neurology*. 1993;43:725–7.
65. Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, Bagiella E, Bello JA, Chan S, et al. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Ann Neurol*. 2014;75:178–85.
66. Mathern GW, Pretorius JK, Babb TL. Influence of the type of initial precipitating injury and at what age it occurs on course and outcome in patients with temporal lobe seizures. *J Neurosurg*. 1995;82:220–7.
67. Davies KG, Hermann BP, Dohan FC Jr, Foley KT, Bush AJ, Wyler AR. Relationship of hippocampal sclerosis to duration and age of onset of epilepsy, and childhood febrile seizures in temporal lobectomy patients. *Epilepsy Res*. 1996;24:119–26.
68. Lewis DV. Febrile convulsions and mesial temporal sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 1999;12:197–201.

69. Bleasel A, Kotagal P, Kankirawatana P, Rybicki L. Lateralizing value and semiology of ictal limb posturing and version in temporal lobe and extratemporal epilepsy. *Epilepsia*. 1997;38:168–74.
70. Dupont S, Samson Y, Nguyen-Michel V-H, Zavanone C, Navarro V, Baulac M, et al. Lateralizing value of semiology in medial temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2015;132:401–9.
71. Fakhoury T, Abou-Khalil B. Association of ipsilateral head turning and dystonia in temporal lobe seizures. *Epilepsia*. 1995;36(11):1065–70.
72. Gambardella A, Gotman J, Cendes F, Andermann F. Focal intermittent delta activity in patients with mesiotemporal atrophy: a reliable marker of the epileptogenic focus. *Epilepsia*. 1995;36(2):122–9.
73. Miley CE, Forster FM. Activation of partial complex seizures by hyperventilation. *Arch Neurol*. 1977;34:371–3.
74. Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy: analysis of patients with dual pathology. *Acta Neurol Scand*. 2004;109:126–31.
75. Mehvari Habibabadi J, Badihian S, Tabrizi N, Manouchehri N, Zare M, Basiratnia R, et al. Evaluation of dual pathology among drug-resistant epileptic patients with hippocampal sclerosis. *Neurol Sci*. 2019;40:495–502.
76. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011;52:158–74.
77. Stevelink R, Sanders MWCB, Tuinman MP, Brilstra EH, Koeleman BPC, Jansen FE, et al. Epilepsy surgery for patients with genetic refractory epilepsy: a systematic review. *Epileptic Disord*. 2018;1(20):99–115.

78. Olson HE, Lechpammer M, Prabhu SP, Ciarlini PDSC, Poduri A, Gooty VD, et al. Clinical application and evaluation of the Bien diagnostic criteria for Rasmussen encephalitis. *Epilepsia*. 2013;54:1753–60.

79. Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain*. 2005;128: 454–71.

80. Bien CG, Tiemeier H, Sassen R, Kuczaty S, Urbach H, von Lehe M, et al. Rasmussen encephalitis: incidence and course under randomized therapy with tacrolimus or intravenous immunoglobulins. *Epilepsia*. 2013;54:543–50.

81. Lamb K, Scott WJ, Mensah A, Robinson R, Varadkar S, Cross J. Prevalence and clinical outcome of Rasmussen encephalitis in children from the United Kingdom. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55:14.

82. Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, Jensen FE, Bauer J, Pardo CA, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol*. 2014;13:195–205.

83. Oguni H, Andermann F, Rasmussen TB. The syndrome of chronic encephalitis and epilepsy. A study based on the MNI series of 48 cases. *Adv Neurol*. 1992;57:419–33.

84. Dupont S, Gales A, Sammey S, Vidailhet M, Lambrecq V. Late-onset Rasmussen encephalitis: a literature appraisal. *Autoimmun Rev*. 2017;16:803–10.

85. Prayson RA. Dual pathology in Rasmussen's encephalitis: a report of coexistent focal cortical dysplasia and review of the literature. *Case Rep Pathol*. 2012;2012:569170.

86. Chiapparini L, Granata T, Farina L, Ciceri E, Erbetta A, Ragona F, et al. Diagnostic imaging in 13 cases of Rasmussen's encephalitis: can early MRI suggest the diagnosis? *Neuroradiology*. 2003;45: 171–83.

87. Radhakrishnan K, Silbert PL, Klass DW. Reading epilepsy. An appraisal of 20 patients diagnosed at the Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, between 1949 and 1989, and delineation of the epileptic syndrome. *Brain*. 1995;118 (Pt 1):75–89.

88. Haykal MA, El-Feki A, Sonmezturk HH, Abou-Khalil BW. New observations in primary and secondary reading epilepsy: excellent response to levetiracetam and early spontaneous remission. *Epilepsy Behav*. 2012;23:466–70.

89. Miller S, Razvi S, Russell A. Reading epilepsy. *Pract Neurol*. 2010;10:278–81.

90. Valenti MP, Rudolf G, Carre S, Vrielynck P, Thibault A, Szepetowski P, et al. Language-induced epilepsy, acquired stuttering, and idiopathic generalized epilepsy: phenotypic study of one family. *Epilepsia*. 2006;47:766–72.
91. Wolf P. Reading epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. London, UK: John Libbey; 1992. p. 281–98.
92. Millichap JG. Reading epilepsy response to anticonvulsants. *Pediatr Neurol Briefs*. 2012;26:39–40.
93. Striano P, Striano S. Reading epilepsy and its variants: a model for system epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011;20:591.
94. Ferlazzo E, Zifkin BG, Andermann E, Andermann F. Cortical triggers in generalized reflex seizures and epilepsies. *Brain*. 2005;128:700–10.
95. Koutroumanidis M, Koepp MJ, Richardson MP, Camfield C, Agathonikou A, Ried S, et al. The variants of reading epilepsy. A clinical and video-EEG study of 17 patients with reading-induced seizures. *Brain*. 1998;121(Pt 8):1409–27.
96. Genton P, Delgado-Escueta AV, Serratosa JM, Bureau M. Chapter 33: Progressive myoclonus epilepsies. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta AV, Tassinari CA, Thomas P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5th ed. London, UK: John Libbey Eurotext; 2012. p. 575–606.
97. Magaudda A, Ferlazzo E, Nguyen VH, Genton P. Unverricht-Lundborg disease, a condition with self-limited progression: long-term follow-up of 20 patients. *Epilepsia*. 2006;47:860–6.
98. Norio R, Koskiniemi M. Progressive myoclonus epilepsy: genetic and nosological aspects with special reference to 107 Finnish patients. *Clin Genet*. 1979;15:382–98.
99. Hypponen J, Aikia M, Joensuu T, Julkunen P, Danner N, Koskenkorva P, et al. Refining the phenotype of Unverricht-Lundborg disease (EPM1): a population-wide Finnish study. *Neurology*. 2015;14(84):1529–36.
100. Ferlazzo E, Trenite D-N, Haan G-J, Felix Nitschke F, Ahonen S, Gasparini S, et al. Update on pharmacological treatment of progressive myoclonus epilepsies. *Curr Pharm Des*. 2017;23:5662–6.
101. Turnbull J, Tiberia E, Striano P, Genton P, Carpenter S, Ackerley CA, et al. Lafora disease. *Epileptic Disord*. 2016;1(18):38–62.
102. Ferlazzo E, Canafoglia L, Michelucci R, Gambardella A, Gennaro E, Pasini E, et al. Mild Lafora disease: clinical, neurophysiologic, and genetic findings. *Epilepsia*. 2014;55:e129–33.
103. Tassinari CA, Bureau-Paillat M, Dalla Bernardina B, Picornell-Darder I, Mouren MC, Dravet C, et al. La maladie de lafora. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*. 1978;8(1):107–22.
104. Villanueva V, Alvarez-Linera J, Gómez-Garre P, Gutiérrez J, Serratosa JM. MRI volumetry and proton MR spectroscopy of the brain in Lafora disease. *Epilepsia*. 2006;47:788–92.
105. Muccioli L, Farolfi A, Pondrelli F, d’Orsi G, Michelucci R, Freri E, et al. FDG-PET assessment and metabolic patterns in Lafora disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:1576–84.
106. Serratosa JM, Delgado-Escueta AV, Posada I, Shih S, Drury I, Berciano J, et al. The gene for progressive myoclonus epilepsy of the Lafora type maps to chromosome 6q. *Hum Mol Genet*. 1995;4:1657–63.
107. Carpenter S, Karpati G. Sweat gland duct cells in Lafora disease: diagnosis by skin biopsy. *Neurology*. 1981;31:1564–8.
108. Nita DA, Mole SE, Minassian BA. Neuronal ceroid lipofuscinosis. *Epileptic Disord*. 2016;1(18):73–88.
109. Mole SE, Williams RE. Neuronal ceroid-lipofuscinoses – retired chapter, for historical reference only. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al. *GeneReviews* [Internet]. Seattle, WA: University of Washington; 2013. [cited 2022 Apr 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1428/>
110. Moore SJ, Buckley DJ, MacMillan A, Marshall HD, Steele L, Ray PN, et al. The clinical and genetic epidemiology of neuronal ceroid lipofuscinosis in Newfoundland. *Clin Genet*. 2008;74:213–22.
111. Santorelli FM, Garavaglia B, Cardona F, Nardocci N, Bernardina BD, Sartori S, et al. Molecular epidemiology of childhood neuronal ceroid-lipofuscinosis in Italy. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;2(8):19.
112. Specchio N, Bellusci M, Pietrafusa N, Trivisano M, de Palma L, Vigevano F. Photosensitivity is an early marker of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease. *Epilepsia*. 2017;58:1380–8.
113. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, et al. Study of intraventricular cerliponase alfa for CLN2 disease. *N Engl J Med*. 2018;17(378):1898–907.

114. Boustany RM. Neurology of the neuronal ceroid-lipofuscinoses: late infantile and juvenile types. *Am J Med Genet.* 1992;15(42): 533–5.
115. Kitzmüller C, Haines RL, Codlin S, Cutler DF, Mole SE. A function retained by the common mutant CLN3 protein is responsible for the late onset of juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Hum Mol Genet.* 2008;15(17):303–12.
116. Berkovic SF, Carpenter S, Andermann F, Andermann E, Wolfe LS. Kufs' disease: a critical reappraisal. *Brain.* 1988;111(Pt 1):27–62.
117. Arsov T, Smith K, Damiano J, Franceschetti S, Canafoglia L, Bromhead C, et al. Kufs disease, the major adult form of neuronal ceroid lipofuscinosis, caused by mutations in CLN6. *Am J Hum Genet.* 2011;13(88):566–73.
118. Tatum WO, Hirsch LJ, Gelfand MA, Acton EK, LaFrance WC, Duckrow RB, et al. Assessment of the predictive value of outpatient smartphone videos for diagnosis of epileptic seizures. *JAMA Neurol.* 2020;1(77):593–600.
119. Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: conceptual definitions. *Epilepsia.* 2020;61:1341–51.
110. 120. Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, Weschke B, Riney K, Jansen F, et al. Prevention of epilepsy in infants with tuberous sclerosis complex in the EPISTOP trial. *Ann Neurol.* 2021;89:304–14.