

BENIGNI EPILEPTIČKI SINDROMI DJEČJE DOBI

MILJEN GAZDIK, ELA PAUČIĆ-KIRINČIĆ, MLADEN KRIŽ*

Benigne epilepsije u dječjoj dobi su dobrooovisne, najčešće genetski prenosive, bez podliježeće organske lezije mozga, čiji je prirodni tijek predvidiv u smislu potpune remisije u više od 90% bolesnika prije odrasle dobi, bez neuromentalnih posljedica. Prototip predstavlja benigna epilepsija sa centrotemporalnim šiljcima ("rolandička epilepsija"), kao i kasnije definirane benigna epilepsija sa afektivnom simptomatologijom ("benigna psihomotorička epilepsija"), te benigna epilepsija sa okcipitalnim paroksizmima. Neki kasnije uočeni, najvjerojatnije srodni entiteti (noćna familijarna frontalna epilepsija, benigne familijarne neonatalne konvulzije, benigna epilepsija sa ekstremnim evociranim potencijalima, benigna žarišna epilepsija u adolescentnoj dobi) zahtijevaju daljnja istraživanja patofizioloških značajki, uloge nasljeđa, te time i njihovu bolju klasifikaciju i strategiju adekvatnoga liječenja.

Deskriptori: BENIGNA EPILEPSIJA; PARCIJALNA EPILEPSIJA; CENTROTEMPORALNA; OKCIPITALNA; PSIHOMOTORIČKA

Mišljenja o epilepsiji kao kroničnoj, neizlječivoj bolesti vladalo je stoljećima. Držalo se da je mogućnost izlječenja, osobito u žarišnih oblika, zbog njihova uzroka u kortikalnome oštećenju ili dizgenezi, minimalna ili gotovo nemoguća što je u odraslih bolesnika uglavnom točno. Novo svjetlo i bolju perspektivu unijela su zapažanja da u dječjoj dobi postoje mnogi oblici bez podliježeće kortikalne lezije, da su često genetski prenosivi, te da se njihova patofiziologija danas može jasnije definirati.

U nastojanju boljeg utvrđivanja prognoze bolesti, te strategije optimalnoga liječenja, u žarište pozornosti izbija razlikovanje dviju skupina epilepsija: onih "benignih", "funkcionalnih", te "strukturalnih", "lezijskih", pokatkad "malig-nih", "teško liječivih".

Razmišljanja o "benignosti" inicirala je Yvette Gastaut 1952. uočivši da je

nalaz šiljaka i zašiljenih valova nad centrotemporalnom regijom često benigna pojava, nazvala ih "funkcionalnima", naglasivši da nisu odraz kortikalne lezije nego "specifičnog oblika odgovora precentralnog korteksa na proprioceptivne utjecaje" (1). Nayrac i Beaussart su 1958. epilepsiju sa rolandičkim šiljcima nazvali "benignom epilepsijom dječje dobi" (2). Beaussard 1972. navodi da "...kada roditelji dovedu dijete u dobi od 5-10 godina, u punome zdravlju, zbog motoričkoga napada u vrijeme spavanja ili zbog kratkoga hemifacijalnog napada, u EEG-u će se gotovo sigurno istoga dana ili uskoro uočiti rolandički šiljci da potvrde dijagnozu." (3).

Na moguću genetsku transmisiju ukazuju Bray i Wisser 1964, kada su u 40 obitelji sa po jednim djetetom s epilepsijom u 12 slučajeva kod jednoga člana utvrdili EEG-promjene, a bez kliničkih manifestacija. Pretpostavljaju da je riječ o dobro-vezanome, autosomno dominantno genu niske penetracije (4).

Prema današnjim saznanjima, više od 50% svih epilepsija javlja se prije 15. godine života. Među njima su najpreciznije definirane benigne žarišne epilepsije. One su najčešće genetski prenosive, dobro-ovisne, bez kortikalne lezije, a njihova se patofiziologija, na osnovi novih istraživanja u molekularnoj biolo-

giji, može sada jasnije razaznati. Daljnje istraživanje nasljeđa, genetskih markera i produkcije gena, te bolje razumijevanje patofiziološke osnove, zasigurno će doprinijeti pravilnoj identifikaciji i klasifikaciji epileptičkih sindroma, te primjeni novih metoda liječenja (5). Restriktivni kriteriji za razlučivanje benignih epilepsija su slijedeći:

1. Klinički kriteriji

- Neuromentalni status je uredan i odgovara dobi;
- Obiteljska anamneza, osobito za benigne oblike je pozitivna;
- Napadi su kratkotrajni, stereotipni u kliničkoj prezentaciji, češće s noćnim javljanjem;
- Bolest se uspješno liječi;
- Izlječenje nastupa do adolescentne dobi.

2. EEG kriteriji

- Osnovna aktivnost je normalna;
- Paroksizmi su karakteristične morfologije i lokalizacije;
- Izbijanja se aktiviraju tijekom spavanja;
- Povremeno se uočavaju generalizirana izbijanja šiljak-valova.

* Klinički bolnički centar Rijeka
Klinika i za pedijatriju "Kantrida"
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. sc. Miljen Gazdik
Klinički bolnički centar Rijeka
Klinika i za pedijatriju "Kantrida"
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
51000 Rijeka, Istarska 43/3

Na osnovi iznesenih uvodnih napomena i spomenutih restriktivnih kriterija, gradi se, i svakodnevno popunjuje složeni mozaik benignih epilepsija u dječjoj dobi. One se uglavnom nalaze među parcijalnim "funkcionalnim" epilepsijama (prototip je "rolandička epilepsija"), iako i neki primarno generalizirani oblici (absence, juvenilna mioklonička epilepsija, idiopatski grand mal u adolescentnoj dobi) imaju relativno povoljan tijek, ali njihov postotak remisije najčešće nije veći od 80%, a i po nekim drugim karakteristikama ne zadovoljavaju prethodno navedene kliničke i elektroencefalografske kriterije "benignosti".

- *Benigna epilepsija sa centrotemporalnim šiljcima* (BECT) - "rolandička epilepsija" opisana je godine 1958. (Nayrac i Beaussart) (2) Prema našim ispitivanjima (6, 7) javlja se u 13,4% djece s epilepsijom, najčešće u dobi između 7. i 8. godine, s tipičnom dobnom raspodjelom od 3. do 13. godine života. Napadaji su u 52% bolesnika noćni, kada se u slučajevima sekundarne generalizacije žarišni početak često previdi. Žarišne krize obično započinju u području lica. Dominiraju motorički ili somatosenzorički fenomeni, koji odgovaraju funkcionalnoj organizaciji rolandičkoga korteksa.

U starije djece češće se javljaju hemifacijalni, a u mlađe (2-5 godina) hemikonvulzivni ili generalizirani napadi tijekom spavanja (sekundarna generalizacija, gdje je previden žarišni početak napada!). Elektroencefalografski nalaz tipičnih paroksizama (visoko-voltažni šiljci ili zašiljeni valovi nad centralnom ili srednje-temporalnom regijom) potvrđuju dijagnozu.

Neuromentalni status oboljeloga je uredan. Obradom nije moguće utvrditi "strukturno" oštećenje. Čak kada su u prvoj fazi bolesti napadaju učestali, u daljnjemu tijeku javljaju se sve rjeđe, da bi konačno potpuno iščezli uz istovremenu normalizaciju EEG nalaza.

Prognoza je, dakle, izvanredna, pa mnogi terapeuti drže da rolandičku epilepsiju ne treba liječiti. Ukoliko se anti-epileptici i primijene, napade je lako kontrolirati. Većina bolesnika nema teškoća u verbalnoj komunikaciji, međutim, ukoliko se posebna pozornost obrati

analizi disfunkcije govora, određeni broj bolesnika iskazuje određene smetnje (8), što govori o mogućem kliničkom kontinuitetu prema sindromu stečene epileptičke afazije (Landau-Kleffner).

- *Benigna epilepsija sa afektivnom simptomatologijom* (benigna psihomotorička epilepsija) opisana je 1980. (Dalla Bernardina) (9). Karakterizirana je složenim parcijalnim napadima koji se javljaju pretežito noću, u djece u dobi od 7 do 16 godina, s osjećajem iznenadnoga užasa i straha praćenoga "vrištanjem" (najčešće posljedicom zastrašujućih halucinacija, što se nerijetko pogrešno dijagnosticira kao "pavor nocturnus").

Pokatkad su udruženi sa simptomima izbijanja iz područja autonomnoga živčanog sustava (bljedilo, znojenje, hipersalivacija, bolovi u trbuhu), automatizmima, afazijom, te blagom alteracijom svijesti, ali najčešće bez sekundarne generalizacije. U jednom našem ranijem istraživanju (10) benigni psihomotorički (afektivni) oblici činili su 17% od svih "psihomotoričkih" epilepsija u dječjoj dobi.

Napadi su počinjali između 4 i 12 godine života, po obliku su najčešće bili psihosenzorni sa afektivnom simptomatologijom. U EEG nalazu u svih je bolesnika utvrđeno srednje-temporalno žarište šiljaka ili zašiljenih valova (nalik "rolandičkim" paroksizmima). U gotovo svih bolesnika klinički i elektrografski oporavak uslijedio je unutar dvije godine od početka liječenja.

- *Benigna epilepsija s okcipitalnim paroksizmima* (BEOP), koju je kao kliničko-elektrografski entitet opisao i potpuno definirao Gastaut 1982., karakteriziran je kombinacijom različitih vizualnih simptoma, konvulzivnih fenomena i migrenoznih simptoma (11, 12). Vizualni se simptomi sastoje iz jednostavnih ili kompleksnih vizualnih halucinacija (raznobojne svjetle točke u dijelu vidnoga polja, halucinacije brojeva), vizualnih iluzija (mikropsija, makropsija, metamorfopsija, palinopsija), nakon čega minutama može trajati djelomični ili potpuni gubitak vida.

Ne-vizualni simptomi često slijede nakon početne faze, po obliku su advezivni, hemikonvulzivni, kompleksni parcijalni praćeni automatizmima, ili generalizirani. U trećine bolesnika uo-

čena je migrenska simptomatologija (glavobolja, mučnina, povraćanje). EEG- promjene sastoje se iz visokovoltažnih šiljaka, šiljak-valova ili zašiljenih valova iznad okcipitalnoga ili stražnje-temporalnoga područja. Paroksizmalna aktivnost iščezava promptno nakon otvaranja, i ponovno se javlja nakon zatvaranja očiju ("skotosenzitivnost").

Vidni evocirani potencijali (VEP) najčešće ukazuju na asimetričan odgovor (zakašnjeli, sa višim amplitudama na strani žarišta!). Somatosenzorni evocirani potencijali u bolesnika sa hemikonvulzivnim napadima također imaju višu amplitudu na strani žarišta.

Bolest je rjeđa od "rolandičke" epilepsije i nešto teža za liječenje. U naših ispitanika (13) bolest se javila u 1,05% djece s epilepsijom, u dobi od 4 do 13 godina, sa maksimalnom učestalošću u dobi od 6 do 8 godina. Obiteljska anamneza u odnosu na febrilne konvulzije ili epilepsiju bila je pozitivna u 36% bolesnika. U više od 50% bolesnika prezentirala se vizualnom, a u 12,5% motoričkom simptomatologijom.

"Migrenozni sindrom" (nalik bazilarnoj migreni) bio je uočen u 2/3 (69%) bolesnika. U EEG-u su, uz normalnu osnovnu aktivnost, registrirani šiljci i spori valovi, rijeđe žarišni šiljak-valovi i zašiljeni valovi nad okcipitalnim područjem, uz javljanja "izbijanja" nakon zatvaranja očiju. Neuropsihologijskim ispitivanjem u gotovo polovici bolesnika utvrđena je nezrelost vizualno-motoričke koordinacije, a u jednome dijelu bolesnika i sumnja u organsku cerebralnu disfunkciju.

Liječenjem karbamazepinom postignut je dobar učinak (osim u jednoga bolesnika, koji je zbog gastrične nepodnošljivosti primao valproat). Terapija je u gotovo svih, usporedno sa prestankom napadaja i normalizacijom EEG nalaza, ukinuta nakon 2 godine.

Prethodno navedeni glavni oblici benignih epilepsija u dječjoj dobi izdvojeni su na osnovi kompleksnih istraživanja mnogih ispitivača na većemu broju ispitanika. Postoji još nemali broj entiteta koji se za sada ne mogu potpuno uklopiti u restriktivne kriterije "benignosti":

• *Noćna familijarna frontalna epilepsija* sa žarišnim napadima i početkom u adolescentnoj dobi identificirana je 1995. Nasljeđuje se autosomno dominantno, uz 70% penetracije. Bolesnik se probudi ubrzo nako što zaspe, sa nespecifičnom aurom (strah, drhtanje, senzacije u glavi i ekstremitetima), te motoričkim poremećajem u obliku hiperkineze ili toničkih kriza, što traje manje od 60 sekundi. Bolesnik nakon napada ponovno zaspe, da bi se probudio nakon nekoliko minuta sa narednim stereotipnim napadom.

Ovo se pokatkad ponavlja i do 7 puta u nekoliko sati. Nakon buđenja je uplašen, boji se ponovno zaspati. U 50% bolesnika dolazi do sekundarne generalizacije. Stanje je teško razlučiti od parasomnija ili noćnoga straha. Ključ dijagnoze leži u podatku o obiteljskoj pojavnosti. Napadaji su blagi, uspješno se liječe monoterapijom karbamazepinom. U EEG-u se rijetko dokaže spora epileptiformna aktivnost nad prednjim regijama, koju je iktalno teško razlučiti od artefakata.

Neuroradiološke pretrage su uredne, osim što povremeno SPECT iktalno ukazuje na hipoperfuziju (14). Na ovoj bolesti je godine 1995. identificiran prvi gen za idiopatsku epilepsiju (mutacija alfa-4 dijela nikotinsko-acetilkolinskoga receptora neurona), što uz otkriće poremećaja u kanalima za kalij i natrij stanične membrane i u drugih benignih idiopatskih epilepsija, te benignih familijarnih neonatalnih konvulzija snažno ukazuje na ulogu poremećaja funkcije ionskih kanala u patogenezi idiopatskih epilepsija (15).

• *Benigne familijarne neonatalne konvulzije*, iako do sada uključene u generalizirane, izgleda da pripadaju skupini parcijalnih napada (16-18). Javljaju se u prvome tjednu života, kratkotrajne su (1-2 minute), po kliničkoj prezentaciji su toničke ili kloničke, praćene autonomnim senzacijama (apnoični napadaji). Neuromentalni status, interiktalni EEG i neuroradiološki nalazi su uredni. Većina novorođenčadi nakon par dana ili tjedana više nema napadaja. Ipak, učestalost konvulzija nakon novorođenačke dobi viša je nego u ostale populacije.

Postoje i drugi kliničko-elektrografski oblici epilepsija u razvojnoj dobi sa naznakama "benignosti" u kojih će se, većom pozornošću na novoj klasifikaciji, nasljednim značajkama, i boljem razumijevanju patofiziološke osnovice, doprinijeti njihovom boljem liječenju. To su za sada:

• *Benigna epilepsija sa ekstremnim somatosenzornim evociranim potencijalima*. De Marco i Negrin (19) su 1973. uočili da se podraživanjem dlanova ili tabana u 1% djece mogu provocirati visoko-voltažni evocirani potencijali uz istovremenu registraciju visoko-voltažnoga šiljka u parijetalnom ili parasagitalnom području suprotne hemisfere mozga. U jednoga dijela ispitanika istovremeno se mogu javiti parcijalni motorički napadi (verzivni napadi glave i tijela), najčešće bez poremećaja svijesti. Do remisije dolazi unutar jedne godine, iako EEG abnormalnostimogu trajati i nešto duže (20).

Daljnja istraživanja u području nasljednih osobitosti, genetskih markera i produkcije gena, identifikacije neurofizioloških i molekularnih mehanizama, te objašnjenja jedinstvenih EEG značajki doprinjet će njihovoj boljoj identifikaciji i klasifikaciji, kako bismo bolesniku i njegovoj obitelji mogli ukazati na relativno dobru prognozu i primijeniti adekvatno liječenje.

• *Benigna žarišna epilepsija u adolescentnoj dobi* javlja se između 10. i 20. godine života, u neuromentalno očuvane djece, pretežito muškoga spola. Riječ je o jednostavnim ili složenim žarišnim napadima sa motoričkom i/ili senzoričkom simptomatologijom, te čestom sekundarnom generalizacijom. Većina bolesnika doživi samo jedan napadaj. U preostalih 20% dva do pet recidiva javlja se unutar narednih 36 sati. Interiktalni nalaz je uredan ili pokazuje tek blagu nespecifičnu dizitriju.

Veoma je vjerojatno da će sa povećanom pozornošću, te novijim istraživanjima na klasifikaciji (osobito temeljem patofizioloških i nasljednih osobitosti), biti otkriveni i drugi oblici benignih epilepsija.

Koncept žarišne, "ne-lezionalne", odnosno "funkcionalne" epilepsije važan je kako sa teorijskoga, tako i sa praktičkoga gledišta. Obzirom da u većina bo-

lesnika do kliničko-elektrografske rezolucije, bez neuromentalnih posljedica, dolazi prije odrasle dobi, postavlja se pitanje "Da li ih uopće treba liječiti?". Odluka uvijek treba biti utemeljena na procjeni "rizik-dobrobit". Tako neki autori predlažu da liječenje treba odložiti do javljanja trećega napadaja, drugi pak da treba liječiti samo one bolesnike u kojih je interval između prva tri napadaja kratak i mlađe su životne dobi, ili one sa dnevnim ritmom javljanja napadaja, one sa sekundarnom generalizacijom, ili pak do kraja "kritične dobi", odnosno do 16. godine života (21).

Priklanjamo se još uvijek onoj, za sada većinskoj, grupi terapeuta koja drži da ih treba liječiti. Postoje, naime, još uvijek oblici, proglašeni potencijalno benignima, čiji tijek nije potpuno benignan, i gdje diferencijalna dijagnoza nije jednostavna, te zahtjevaju daljnju evaluaciju nakon nužne "vremenske cenzure", a i epileptički događaj sam po sebi često je frustrirajući za bolesnika i njegove roditelje, osobito ako se češće javljaju i dulje traju. Ukoliko benignu epilepsiju liječimo prvenstveno primijenjujemo monoterapiju karbamazepinom, najčešće 2 godine nakon zadnjega napada, uzimajući u razmatranje i elektroencefalografsku evoluciju. Mišljenja smo da su naša stajališta utemeljena, ali i da oni terapeuti suprotnoga mišljenja imaju valjane argumente za svoj pristup.

LITERATURA

1. Gastaut Y. Un element deroutant de la séméiologie electroencephalographique: les pointes prerolandiques sans signification focale, Rev Neurol 1952; 87: 488-51.
2. Nayrac P, Beaussart P. Les pointes-ondes prerolandiques. Expression EEG tres particuliere. Rev neurol 1958; 99: 201-6.
3. Beaussart M. Benign epilepsy of children with rolandic (centro-temporal) paroxysmal foci, Epilepsia (Amst) 1972; 13: 795-803.
4. Bray FP, Wisser WC. Evidence for genetic etiology of temporal central abnormalities in focal epilepsy. N Eng J Med 1964; 271: 926-33.
5. Kellaway P, Mizrahi EM, Noebels JL. Benign focal epilepsies of childhood: Genetically determined pathophysiology. Epilepsia 2000; 41: 1049-50.
6. Križ M, Gazdik M. Epilepsy with centrotemporal (Rolandic) spikes. A peculiar seizure disorder of childhood. Neur Neurochir Pol 1978; 12: 413-18.

7. Križ M, Gazdik M. The benign epilepsies of childhood. Klinische Neuro-Elektrodiagnostik (Klinik und Psychopathologie der Epilepsien). Friedrich-Schiller Universität Jena, 1990; 115-8.
8. Staden U, Issacs E, Boyd SG, Brandl U, Neville BG. Language dysfunction in children with rolandic epilepsy. Neuropediatrics 1999; 29: 242-8.
9. Dalla Bernardina B, Bureau M, Dravet C, Dulac O, Tassinari CA, Roger J. Epilepsie benigne de l'enfant avec crises a semiologie affective. Rev EEG Neurophysiol 1980; 10: 8-10.
10. Križ M, Ela Paučić-Kirinčić, Gazdik M. Longitudinal outcome of the benign epilepsies of childhood. Pediatr Croat 1997; 41: 71-3.
11. Gastaut H. "Benign" or Functional ("versus "Organic") epilepsies in different stages of life: an analysis of the corresponding age-related variations in the predisposition to epilepsy. EEG Clin Neurophysiol 1982; 35 (Suppl): 17-44.
12. Gastaut H. Benign epilepsy of childhood with occipital paroxysms. In: Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence, Eurotext, London, Paris, 159-170.
13. Gazdik M, Ela Paučić-Kirinčić, Križ M, Vitezić D, Sasso A. A contribution to the understanding of clinical and electroencephalographic characteristics of benign epilepsy with occipital paroxysms in children. Period Biol 1996; 98: 61-6.
14. Berkovic SF. Familial temporal lobe epilepsy. In: Berkovic S, Genton P, Hirsch E, Picard F, eds. Familial temporal lobe epilepsy. London: John Libbey & Comp. 1999; 85-93.
15. Scheffer IE. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. Epilepsia 2000; 41: 1059-60.
16. Hirsch E, Velez A, Sella F, Maton B, Grinspan A, Malafosse A, Marescaux C. Electroclinical signs of benign neonatal familial convulsions. Ann Neurol 1993; 34: 835-41.
17. Leppert M, Anderson E, Quattlebaum T, Stauffer D, Nakamura Y, Lalouel JM, White R. Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. Nature 1989; 337: 647-8.
18. Singh NA, Charlier C, Stauffer D et al. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. Nat Genet 1998; 18: 25-9.
19. De Marco P, Negrin P. Parietal focal spikes evoked by contralateral tactile somatotopic stimulations in four nonepileptic subjects. EEG Clin Neurophysiol 1973; 34: 308-12.
20. Tassinari CA, De Marco P. Benign partial epilepsy with extreme somatosensory evoked potentials. In: Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P, eds. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. London: John Libbey Eurotext 1985; 176-80.
21. Križ M, Gazdik M. Le epilepsie benigne: Perche curare. Medico e Bambino 1988; 7: 198-210.

Summary

BENIGN EPILEPTIC SYNDROMES OF CHILDHOOD

M. Gazdik, E. Paučić-Kirinčić, M. Križ

Benign epilepsies of childhood are age dependent, with distinct clinical and EEG- characteristics, with no pathologic substrate, and spontaneous recovery without intellectual deficit. The paradigmatic example of these epileptic syndromes is the benign epilepsy with centrotemporal spikes ("rolandic epilepsy"), benign epilepsy with affective symptomatology, and benign epilepsy with occipital paroxysms. The more uncommon forms (autosomal dominant nocturnal familial lobe epilepsy, benign familial neonatal seizures, benign epilepsies with extreme somatosensory evoked potentials, benign focal epilepsy in adolescents, and some other types) have to be better investigated, to accurate their better classification, inheritance patterns and pathophysiology, and the mode of their drug treatment.

Descriptors: BENIGN EPILEPSY; PARTIAL SEIZURES; CENTROTEMPORAL; OCCIPITAL; PSYCHOMOTOR