

Çocukluk Çağının Sentrotemporal Dikenli Selim Epilepsisinde Tedavi Yaklaşımı ve Prognoz

Gonca BEKTAŞ*, Edibe Pembegül YILDIZ*, Mine ÇALIŞKAN*

Çocukluk Çağının Sentrotemporal Dikenli Selim Epilepsisinde Tedavi Yaklaşımı ve Prognoz

Çocukluk çağının sentrotemporal dikenli selim epilepsisi (rolandik epilepsi), çocukluk çağında en sık görülen fokal epilepsi sendromudur. Bu hastalığın selim bir seyri olduğu kabul edilmesine karşın konuşma, davranış anormalliklerine ve kognitif bozulmaya yol açabileceği bildirilmiştir. Nöbet sıklığından bağımsız olarak, interiktal rolandik epileptiform deşarjların nörofizyolojik fonksiyonlar açısından potansiyel bir risk faktörü olduğu öne sürülmektedir. Rolandik epilepsinin tipik klinik seyri ile bu hastalar üzerinde yapılan nörofizyolojik çalışmalar irdelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Rolandik epilepsi, antiepileptik ilaçlar, çocukluk çağı epilepsisi

Çocuk Dergisi 2016; 16(1-2):11-15

Therapeutic Management and Prognosis in Benign Epilepsy with Centrottemporal Spikes in Childhood

Benign epilepsy with centrottemporal spikes (rolandic epilepsy) is the most common childhood focal epilepsy syndrome. Although rolandic epilepsy is characterized by a benign clinical course, deterioration of language, behaviour, and cognitive functions have been also reported. Interictal rolandic epileptiform discharges are suggested to be a potential risk factor for neurophysiological impairment regardless of frequency of seizures. Typical clinical course of rolandic epilepsy and neurophysiological studies performed on patients with rolandic epilepsy were evaluated.

Keywords: Rolandic epilepsy, antiepileptic drugs, childhood benign epilepsy

J Child 2016; 16(1-2):11-15

GİRİŞ

Çocukluk çağının sentrotemporal dikenli selim epilepsisi (rolandik epilepsi, RE), çocukluk çağında başlayan ve adolesan dönemde remisyona giren nöbetlerle karakterize olan çocukluk çağının en sık görülen selim epilepsi sendromudur ⁽¹⁾. Nöbetlerin başlangıç yaşı 3 ile 13 yaşları arasında değişmektedir. İlk nöbet sıklıkla 7 ile 10 yaşları arasında görülür ⁽²⁾. Erkeklerde kızlara oranla daha sıktır (E/K: 1.5). İnsidansı 10-20/100.000 olarak bildirilmektedir. Afebril nöbet ile başvuran 15 yaşından küçük çocukların %15'i RE tanısı alır ⁽³⁾. Bununla birlikte, rolandik nöbetler başlamadan önce vakaların %10-20'sinde febril nöbet öyküsü bildirilmiştir ⁽²⁾.

Etiyopatogeneizde yaşa bağlı beyin matürasyonunda genetik olarak belirlenmiş bir gecikmenin yer aldığı düşünülmektedir. Beyin matürasyonunda gecikme

nöromotor gelişimde gecikmeyi içermemektedir. Bununla birlikte, nöbetlerin adolesan yaşlarda spontan olarak sona ermesinden yola çıkılarak beyin matürasyonunda gecikme hipotezi öne sürülmektedir. Bu durum RE'nin de içinde bulunduğu "selim çocukluk çağı nöbetlere yatkınlık sendromu" olarak tanımlanmaktadır ⁽⁵⁾. Bu sendromda beyin matürasyonunun tamamlanması ile hastalığın remisyona girmesi beklenir ⁽²⁾. Bazı vakalarda klinik remiyon gelişmesine karşın, elektroensefalografi (EEG) bulguları yaşa bağlı olarak devam edebilmektedir. Belirli yaş aralığında beliren tipik EEG bulguları için otozomal dominant geçiş tanımlanmıştır, ancak bu genetik geçiş RE fenotipi için tanımlanmamıştır ⁽⁶⁾. Literatürde RE ile 15q14 kromozomunun ilişkilendirildiği bildirilmiştir ⁽⁷⁾.

Klinik bulgular

Unilateral fasiyal duysal-motor semptomlar (%30), oro-farıngeo-laringeal semptomlar (%53), konuşmada duraklama (%40) ve hipersalivasyon (%30) gibi otomatik bulguların eşlik edebildiği, sıklıkla 1-3 dk'da süren fokal nöbetler RE'nin tipik özelliğidir ⁽¹⁾. Nöbetler sırasında bilinç genellikle korunur. Unilateral duysal-motor nöbetler, alt dudakta birkaç saniye ile 1

Alındığı tarih: 08.08.2016

Kabul tarihi: 20.02.2017

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Gonca Bektaş, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Fatih / İstanbul
e-posta: goncabektas@gmail.com

dk. arasında değişen klonik kontraksiyonlar, ağız ipsilateral tonik deviasyonu ve ağız kenarında uyuşmayla karakterize olup, bazen ipsilateral kol ve daha ender olarak bacağı da yayılım gösterebilir. Oro-faringo-laringeal nöbetler ise vakaların yarısından fazlasında görülmekte olup, tipik olarak tek taraflı dil, dudak, damak, yanağın iç kısmında uyuşma, karıncalanma, iğnelenme veya elektriklenmeye benzeyen duyuşsal semptomlar ve gargara sesi, gırtlak sesi, homurtu gibi motor semptomlarla seyredir. Atak süresince oro-faringo-laringeal kasların kasılması sonucu konuşmada duraklama olur. Anlama korunmuş olmakla birlikte, artikülasyon için gerekli kaslarda güç kaybı olduğundan ve koordinasyon bozulduğundan çocuklar gargara benzeri laringeal sesler dışında anlamlı bir kelime söyleyemezler veya konuşma anlaşılmayacak şekilde dizartriktir. Bu çocuklar jestlerle iletişim kurmaya çalışırlar.

Vakaların yaklaşık %75'inde nöbetler yalnızca gündüz veya gece uykusu sırasında ortaya çıkar. Nöbetler çoğunlukla non-REM (rapid eye movement) uyku sırasında, esas olarak uykuya dalarken ya da uyanmadan hemen önce görülür. Nöbetler genellikle seyrekdir. RE'li hastalar remisyon dönemine dek genelde 10'dan az sayıda nöbet geçirir. Sıklık tek nöbetten (%13) yılda birkaç nöbete (%66) kadar değişimle

birlikte, bazı vakalarda (%10-20) tablonun başlangıcında nöbetler sık yineleyebilir ya da uyanıklıkta görülebilir. Nöbetler diziler oluşturacak biçimde, birkaç gece veya gün üst üste yineleyebilir. Uzamış nöbetlerde Todd parezi (postiktal parezi) ortaya çıkabilir (prognozu ya da tedaviyi etkilemez). Vakaların %5-10'unda ise fokal motor veya jeneralize konvülviz status epileptikus gelişebilir. Ender olarak atipik vakalarda ya da lamotrijin, karbamazepin gibi antiepileptik ilaçlarla indüklenen status epileptikus tablosu görülebilir⁽⁴⁾. Bununla birlikte nöbetler yaşla birlikte azalma göstermektedir.

Tanı

Rolandik epilepsili hastalarda beyin görüntülemesi normaldir. EEG bulguları, tipik nöbet özellikleri varlığında RE tanısını destekleyici niteliktedir. İnteriktal EEG'de normal zemin aktivitesi ile sıklıkla uykuda artış gösteren fokal sentro-temporal bölge yerleşimli, izole ya da diziler halinde, bi-fazik diken-dalgı veya diken-yavaş dalgaların varlığı RE'ye özgü olmamakla birlikte, RE'nin karakteristik EEG bulgusudur (Resim 1). RE'de EEG bulgularında non-REM uyku sırasında artış gözlenir. Klinik olarak RE tanısı konan bazı hastalarda sentrotemporal dikenler yalnızca non-REM uykusu sırasında ortaya çıkabileceği gibi ender



Resim 1. RE tanılı 9 yaşındaki hastanın antiepileptik tedavi başlanmadan önceki uyku EEG'sinde her iki hemisferde sentral bölgelerde lokalize diken deşarjlar.

olarak normal EEG bulguları da saptanabilir (%3-35)⁽²⁾. Bazen diken dalgalar bilateral olabilir, ancak bu durumda sıklıkla asimetrik ve asenkron durlar. Bir taraftaki diken dalgalar hem amplitüd hem de sıklık bakımından daha belirgin olabilir. Aynı hastanın farklı zamanlarda yapılan EEG incelemelerinde bu dikenlerin taraf ve lokalizasyon değiştirdiği izlenebilir. Bazı vakalarda sentro-temporal odaktan bağımsız olarak oksipital, parietal veya frontal bölgelerde de dikenler bulunabilir. Epileptik aktivitelerin sıklık, yoğunluk ve süresi ile nöbet sıklığı arasında ilişki yoktur.

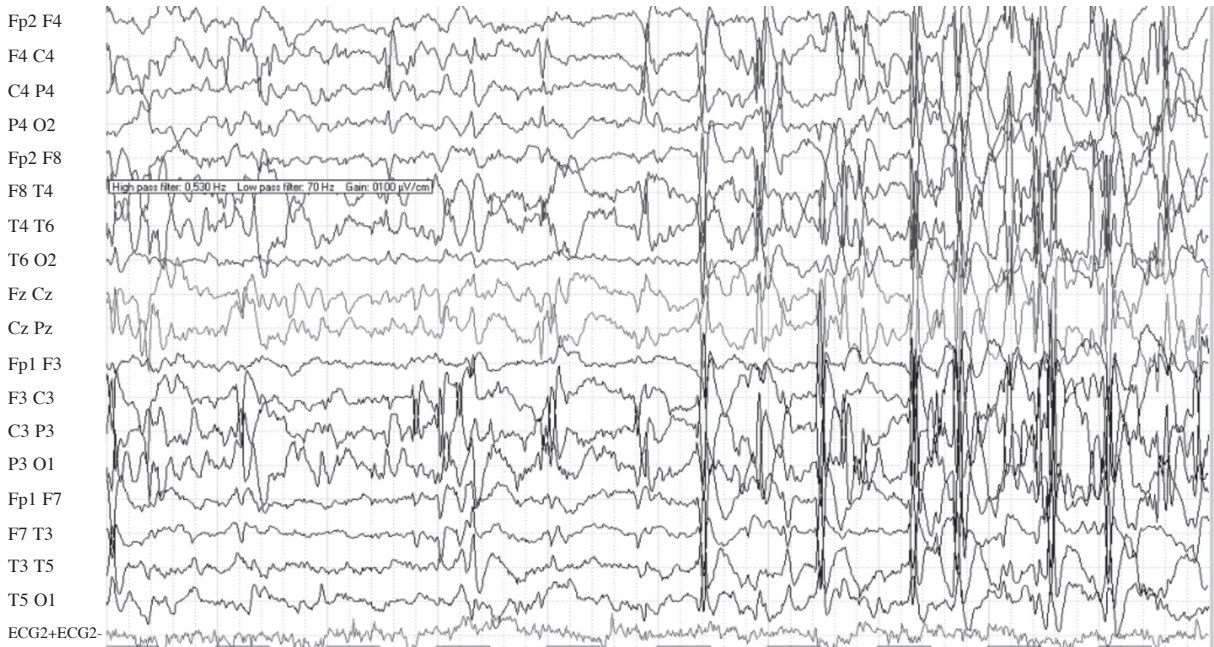
EEG'de sentrot temporal dikenler RE dışında sağlıklı çocuklarda, serebral tümörlü hastalarda, Rett sendromu, Frajil X sendromu, fokal kortikal displazi varlığında görülebilir. Ayrıca baş ağrısı, öğrenme güçlüğü, konuşma veya davranış bozukluğu olan epileptik olmayan çocuklarda da saptanabilir⁽⁸⁾. Bir çalışmada ise, 1057 sağlıklı çocuğa EEG çekilmiş ve bunların %2-3'ünde sentrot temporal diken deşarjlar saptanmış, ancak EEG bulgusu olanlar ile diğer çocuklar arasında davranış ve duygusal bozukluklar açısından fark saptanmadığı bildirilmiştir⁽⁹⁾. Buna karşın, RE tanısı almış hastaların asemptomatik kardeşlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, EEG'lerinde rolandik deşarj saptanan kardeşlerin konuşma, dikkat, uzun ve kısa dönem sözel belleklerinin RE tanılı hastalarla

benzer olarak etkilenmiş olduğu bildirilmiştir⁽¹⁰⁾.

Tedavi

Rolandik Epilepsi'de tedavi yaklaşımı hastadan hastaya değişmektedir ve bireyselleştirilmesi gereklidir. Rolandik Epilepsi'li hastaların neredeyse tümünde adolesan yaşta nöbetler spontan olarak sonlanmaktadır. Bu nedenle özellikle az sayıda nöbet geçirenlerin, nöbetleri uyku sırasında veya hafif geçirenlerin ve hastalığın remisyon yaşına yakın yaşlarda tanı alan hastaların tedavisiz izlenmesi önerilmektedir⁽²⁾. Sık nöbet geçiren, nöbetleri sekonder jeneralize ve eşlik eden ek bir hastalığı olan çocuklarda ise antiepileptik tedavi başlanması gerekebilmektedir. Bununla birlikte, az sayıda nöbet görülmesine karşın spesifik kognitif bozukluklar ve davranış sorunları gelişebileceği için hastaların bu yönden izlenmesi ve bu durumun tedavisi için antiepileptik başlanması gerekebilmektedir⁽⁵⁾. Karbama-zepin ilk seçenek ilaç olarak belirtilmektedir⁽²⁾. Val-proik asit, levetirasetam ve sulthiam da nöbet kontrolünü sağlamada etkin antiepileptik ilaçlardır^(12,13).

Antiepileptik tedavi başlanan hastaların yan etkiler yönünden izlenmesi çok önemlidir. Karbamazepin tedavisi ile nöbetlerin artabileceği (Resim 2), valproik asit ile hepatotoksisite gibi ciddi yan etkiler geliş-



Resim 2. Karbamazepin tedavisi almakta olan RE tanılı 9 yaşında hastanın uyku EEG'sinde bilateral senkron sentrot temporal diken dalga deşarjları.

bileceği akılda tutulmalıdır ⁽¹⁴⁾.

Prognoz

Rolandik nöbetlerin prognozu kusursuzdur. Tanıdan sonraki 2 ile 4 yıl içerisinde ya da 16 yaşından önce nöbetlerin remisyona girmesi beklenir. Yetişkin dönemde jeneralize tonik klonik nöbet geçirme oranı < %2 olarak bildirilmektedir. Ancak, RE'li çocuklarda hastalığın aktif fazında konuşma, kognitif ve davranış anormallikleri gelişebilir. Bu durumun sıklıkla geri dönüşümlü olduğu bildirilmiştir ⁽²⁾. Tipik RE tanılı çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada, EEG'de saptanan interiktal sentrotemporal diken dalgaların konuşma, davranış ve kognitif fonksiyonlardan sorumlu beyin alanlarında işleyişin aksamasına neden olduğu saptanmıştır ⁽¹⁵⁾. Bu nedenle nöbet sıklığı fazla olmayan hastalarda dahi epileptik deşarjların antiepileptik tedavi ile baskılanması önerilmektedir. Özellikle nöbetleri 8 yaşından önce başlayan ve EEG'de sık ve multifokal yerleşimli epileptik deşarjları olanlarda kognitif etkilenmenin daha sık olduğu bildirilmektedir. Tam remisyon gelişen vakalar kognitif fonksiyonlar açısından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında fark görülmediği bildirilmiştir.

Tipik nöbet özellikleri ve EEG bulguları dışında atipik özellikleri olan hastalarda uyku sırasında sürekli elektriksel status epileptikus (electrical status epilepticus during slow-wave sleep; ESES) gelişebilir. Yalnızca gündüz olan nöbetler, erken başlangıç yaşı, postiktal Todd parezisi varlığı, uzamış nöbetler ile EEG'de atipik diken dalga morfolojisi, diken dalgaların anormal yerleşimi ya da anormal zemin aktivitesi varlığı atipik özellikler olarak tanımlanmaktadır. Özellikle atipik RE hastalarında gelişebilen ESES tablosunda, nöbet sıklığında artış ile ilişki olmaksızın kognitif fonksiyonlarda gerileme ve davranış sorunları gelişebilmektedir ⁽¹⁶⁾.

Sonuç olarak, RE çocukluk çağında görülen en sık selim epilepsi sendromu olup, hastalık remisyona girene dek az sayıda nöbet beklenirken konuşma, davranış ve kognitif fonksiyonlarda bozulma gelişebileceği için bu açıdan hastaların takibi önemlidir. Antiepileptik tedavi kararında nöbet sıklığı dışında, hastalık seyri davranış ve konuşma bozukluklarının ve kognitif fonksiyonlarda gerilemenin olup olmadığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Engel J Jr, Pedley TA, Fejerman N. Benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes. In: Engel J Jr, Pedley TA, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: A Wolters Kluwer Business; 2008. p. 2369-77.
2. Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain* 2008;131:2264-86. <https://doi.org/10.1093/brain/awn162>
3. Larson K, Eeg-Olofsson O. A population based study of epilepsy in children from a Swedish county. *Eur J Paediatr Neurol* 2006;10:107-13. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2006.02.005>
4. Parmeggiani L, Seri S, Bonanni P, Guerrini R. Electrophysiological characterization of spontaneous and carbamazepine-induced epileptic negative myoclonus in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Clin Neurophysiol* 2004;115:50-8. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00327-4](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00327-4)
5. Panayiotopoulos CP. Benign childhood partial epilepsies: benign childhood seizure susceptibility syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1993;56:2-5. <https://doi.org/10.1136/jnnp.56.1.2>
6. Bali B, Kull LL, Strug LJ, Clarke T, Murphy PL, Akman CI, et al. Autosomal dominant inheritance of centrottemporal sharp waves in rolandic epilepsy families. *Epilepsia* 2007;48:2266-72. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01221.x>
7. Neubauer BA, Fiedler B, Himmelein B, Kampfer F, Lassker U, Schwabe G, et al. Centrottemporal spikes in families with rolandic epilepsy: linkage to chromosome 15q14. *Neurology* 1998;51:1608-12. <https://doi.org/10.1212/WNL.51.6.1608>
8. Panayiotopoulos CP. Benign childhood partial seizures and related epileptic syndromes. London: John Libbey & Company Ltd; 1999.
9. Okubo Y, Matsuura M, Asai T, Asai K, Kato M, Kojima T, et al. Epileptiform EEG discharges in healthy children: prevalence, emotional and behavioral correlates, and genetic influences. *Epilepsia* 1994;35:832-41. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02520.x>
10. Verrotti A, Matricardi S, Di Giacomo DL, Rapino D, Chiarelli F, Coppola G. Neuropsychological impairment in children with Rolandic epilepsy and in their siblings. *Epilepsy Behav* 2013;28:108-12. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.04.005>
11. Tan HJ, Singh J, Gupta R, de Goede C. Comparison of antiepileptic drugs, no treatment, or placebo for children with benign epilepsy with centro temporal spikes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD006779. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006779.pub2>
12. Whless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion. *Epileptic Disord* 2007;9:353-412.
13. Ben Zeev B, Watemberg N, Lerman P, Barash I,

- Brand N, Lerman-Sagie T.** Sulthiame in childhood epilepsy. *Pediatr Int* 2004;46:521-4.
<https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.2004.01954.x>
- 14. Kikumoto K, Yoshinaga H, Oka M, Ito M, Endoh F, Akiyama T, et al.** EEG and seizure exacerbation induced by carbamazepine in Panayiotopoulos syndrome. *Epileptic Disord* 2006;8:53-6.
- 15. Xiao F, An D, Lei D, Li L, Chen S, Wu X, et al.** Real-time effects of centrotemporal spikes on cognition in rolandic epilepsy: An EEG-fMRI study. *Neurology* 2016;86:544-51.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002358>
- 16. Aicardi J.** Atypical semiology of rolandic epilepsy in some related syndromes. *Epileptic Disord* 2000;2 Suppl 1: S5-9.