

İdyopatik Jeneralize Epilepsiler

Güzide Turanlı

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Doç.Dr.

Bebeklikte görülen benign myoklonik epilepsi:
Myoklonik astatik nöbetli epilepsi:
Çocukluk absans epilepsisi:
Myoklonik absanslı epilepsi:
Değişik fenotipli idyopatik jeneralize epilepsiler:
Juvenil absans epilepsi
Juvenil myoklonik epilepsi
Yalnız jeneralize tonik klonik nöbetli epilepsi
Febril konvulsiyona eklenen jeneralize epilepsiler

Myoklonik Astatik Epilepsi

Myoklonik astatik epilepsi yoğun myoklonuslar nedeniyle hastanın düşmesine neden olan genetik geçişli bir durumdur. EEG de diğer generalize nöbet tiplerinde görülen generalize diken dalgalar ve kognitif gerileme ile birliktedir. 18-60 ay arasında bulgular başlamadan önce gelişimi tamamen normaldir. Tüm çocukluk epilepsilerinin % 1-2'ni oluşturur. Erkeklerde daha sıktır (3:1). Ailede epilepsi hikayesi değişik serilerde % 15-32 arasında bulunmuştur. Çeşitli nöbet tipleri gösterebilir: Hastalarında hepsinde myoklonik ve myoklonik astatik nöbetler vardır. Myoklonik nöbetler kısadır (0.3-1 sn), generalize ve izole jerkler şeklindedir. Nöbetin çok kısa, şurur değişikliğinin çok hafif olması nedeniyle yaralanma olmayabilir. Bazen myoklonik nöbetler ışık uyaran ile tetkilebilir. Generalize Tonik-klonik nöbetler (GTK) çocukların % 75-95'inde ortaya çıkan ikinci sıklıkta görülen nöbetlerdir. Genellikle ilk belirtidir. Gün içinde ve hastalığın ileri dönemlerinde gece uykuda görülürler. Absans nöbetler hastaların % 62-89'unda görülür. Sıklıkla kas tonusunda azalma ile giden atipik absanslarla birliktedir. Çocukların % 14-95'inde yüz ve ekstremitelerde çok odaklı, aritmik sızramalar ile birlikte stupor, apati şeklinde konvulsiyonsuz status görülebilir. Tonik nöbetler hastaların %30-95'inde görülebilir. Tonik nöbetli hastaların yalnızca 1/3 inde sonuçlar iyidir. Febril konvulsiyonlar genellikle basit tiptedir ve çocukların % 11-28'inde bildirilmiştir. Nöbetler başlangıçtan itibaren 3 yıl içinde kontrol altına alınmış ise sonuçlar iyi olabilir ve kognitif gelişimi normaldir. İlaça dirençli olanlarda kognitif bozulma görülebilir. Tonik nöbetler ve uzamış myoklonik status kötü prognoz göstergesidir. Myoklonik astatik epilepsiyi geç başlangıçlı kriptojenik spazmlardan ve bebeklikte görülen benign myoklonik epilepsilerden ayırdedilmelidir. Kriptojenik Lennox-Gastaut Sendromu (LGS) dan ve atipik benign rolandik epilepsiden ve yavaş uykuda epileptik statusdan (ESES), geç infantil seroid lipofuksinozisden ayırdedilmelidir. Tedavisinde valproat ilk tercih edilecek ilaçtır. VPA başarısız olursa LTG eklenebilir. Myoklonus ve absans nöbetleri belirgin olanlarda etosüksimid etkili olabilir. VPA ile birlikte küçük dozda benzodiazepinin birlikte kullanılmasının etkin olduğu gösterilmiştir. Dravet Sendromunda ve JME de LTG ihtiyatlı kullanılmasına rağmen burada etkilidir. Yeni ilaçlardan TPM ve levitirasetam diğer alternatiflerdir. Bu hastalarda CBZ ve VGB den nöbet sıklığını artırması ve myoklonik statusu tetiklemeden dolayı kaçınılmalıdır.

Çocukluk Absans Epilepsisi (ÇAE)

ILAE'nin tanımına göre "Çocukluk absans epilepsisi (piknolesi)" tamamen normal olan okul çağı çocuklarda güçlü bir genetik yatkınlık ile oluşur. Başlangıcı 4-8 yaş arasındadır, 6-7 yaşında pik yapar. Epileptik çocuklar arasında prevalansı % 2-10 dur. Kızlarda daha sık görülür. Ergenlerde GTK nöbetler sıktır. Absanslar "göze çarpan konvulsiyon olmaksızın geçici şuur kaybı olmasıdır. Hasta yapmakta olduğu işi bir an için bırakır, sıklıkla soluklaşır, elindekini düşürür...". Hafif öne doğru eğilme veya göz kapaklarında titreme olabilir. Ataklar genellikle birkaç saniye sürer. Şuur hızla geri gelir ve hasta bir anlık boşluktan sonra atak öncesi durumuna döner. Tedavi edilmeyen hastalarda iyi bir HPV ile 3 Hz lik jeneralize diken ve yavaş dalgalar ile eş zamanlı absanslar kolaylıkla gözlenebilir. İktal EEG de 3 Hz lik jeneralize diken veya iki dikenli (üç-dikenliden fazlası görülmez) yavaş dalga kompleksleri (deşarjların başlangıcında 2.7 Hz den daha az, 4 Hz den daha fazla olmayan, sona doğru frekansında azalma olur) görülür. Genellikle 10-12 saniye sürer, 4 s den kısa ve 20 s den uzun olmaz. Parsiyel nöbetler, myoklonik jerkler, GTK nöbetler ve diğer bazı bizar nöbetler çocuklukta absansla birlikte görülebilir. GTK nöbetler tipik absanslardan önce başlamış ise ÇAE si kabul edilemez. Saf ÇAE sinde daha sonra GTK nöbet görülmeye sıklığı oldukça azdır (% 3 den fazla değil). Erken başlangıçlı tipik absansların prognozu geç çocuklukta veya ergenlikte başlayanlardan daha iyidir. İktal myoklonik veya atonik komponentli, fotosensitivite gösteren ve tedaviye cevabı kötü olan absanslarda diğer jeneralize nöbetlerle kombine olarak nöbetler devam eder. Tipik absansların başlaması ile eş zamanlı veya öncesinde GTK nöbetlerin görülmesi kötü prognozu gösterir. İlk seçenek ilaçlar ESM, VPA ve LTG in yalnız veya birlikte kullanılmasıdır. CLN, CLB ve asetozolamid ikinci seçenek ilaçlardır. VPA hastaların absanslarını % 75, GTK nöbetlerini %70, myoklonik jerklerini % 75 kontrol altına alır. Benzer şekilde ESM absansları % 70 kontrol eder. LTG de absansları % 50-60, GTK nöbetleri % 50-60 kontrol eder. Asetozolamid ve benzodiazepinler bu üç ilaçla başarısız olunan bazı vakalarda denenmiştir. Klonazepam myoklonik bulguları olan hastalarda özellikle tercih edilir. Felbamat absanslar için seçilebilecek iyi ilaçlardandır, fakat ciddi yan etkileri nedeniyle kesilmesi gerekebilir. Karbamazepin, fenitoin ve vigabatrin kontrendikedir çünkü klinik ve deneysel çalışmalarda GABAB antagonistleri ile absansların arttığı gösterilmiştir. ÇAE sinde ilaç tedavisi 2 yıllık nöbetsiz dönemden sonra zaman içinde azaltılarak (3-6 ayda) kesilir.

Çocuklukta Başlayan Tipik Absanslı Diğer Sendromlar

Myoklonik absanslı epilepsi (EMA): Myoklonik absanslı bu epileptik sendrom klinik olarak ciddi iki yanlı ritmik klonik jerklerle (sıklıkla tonik bir kasılmada vardır) birlikte absansların görülmesi ile karakterizedir. EEG de bu klinik görünüm her zaman çocukluk absansında olduğu gibi iki yanlı eş zamanlı ve simetrik 3 Hz lik ritmik diken dalgalar ile karakterizedir. Nöbetler günde pek çok kez olur ve hasta jerklerin farkındadır. Birlikte görülen diğer nöbetler nadirdir. Başlangıç yaşı yaklaşık 7 y ve erkeklerde daha sık görülür. Prognoz nöbetlerin ilaçlara direnci, mental gerileme ve LGS gibi muhtemel diğer tip nöbetlerin daha sonra gelişmesi gibi nedenlerle piknolepsiden daha kötüdür. Absansların süresi 10-60 s arasında değişir. Nöbetler sıklıkla piknoleptiktir ve HPV ile ortaya çıkartılır ve esas olarak uyanıklıkta olur. Fotosensitivite yaygın değildir (% 14). Klinikte nöbetler tek taraflı veya asimetrik olsa bile jeneralize 3 Hz diken veya çok dikenli yavaş dalga deşarjları gösterir. Vakaların % 45'inde GTK bildirilmiştir. VPA ve ESM birlikte kullanılması ile vakaların çoğunda nöbetler kontrol altına alınabilir. Bazı vakalarda PHB, VPA ve BDP nöbetleri kontrol edebilir. VPA veya ESM in LTG ile birlikte kullanılması da tedavide etkili olabilir.

Absanslı göz kapağı myoklonisi (Jeavons Sendromu): Absanslı göz kapağı myoklonisi henüz ILAE tarafından tanımlanmamış idiopatik jeneralize epilepsi sendromudur. Başlangıç genellikle erken çocuklukta (6y) olur. Bu sendromunun özelliği absanslar değil (bunlar nöbetin yalnızca bir parçasıdır) göz kapağı myoklonisidir. Göz kapağı myoklonisinde 4-6 Hz lik hızlı göz kapağı ve göz küresi jerkleri vardır, eğer bunlar kısa ise izole olarak oluşur veya bir absansı takiben göz kapağının hızlı jerkleri ile birlikte devam edebilir. Absanslar göz kapağı myoklonisi olmaksızın olmaz. Uygun ilaçlarla absanslardan sonra diğer tip nöbetleri kontrol altına alınsa bile göz kapağı myoklonisi kalabilir. EEG de esas olarak çok dikenli dalgalar hakimdir. Nöbetler kısadır (3-6 s) ve özellikle göz kapamadan sonra oluşur. Tüm hastalar fotosensitiftir, bu özellik yaşla azalır. Sık olmayan GTK nöbetler vardır ve flaş uyarana, uykusuzlukla yorgunlukla ve alkol alımı ile ortaya çıkabilir. Ekstremitelerdeki myoklonik jerkler hastaların yarısında oluşur fakat sık değildir ve rastgeledir. Prognoz ÇAE si kadar iyi değildir. Göz kapağı myoklonisi tedaviye dirençlidir ve hayat boyu sürebilir fakat şuur kaybı ile birlikte daha azdır ve yaşla ciddiyeti azalır. Absanslı göz kapağı myoklonisi için en uygun ilaç valproattır, bazı dirençli vakalar ESM veya düşük doz klonazepam ile birlikte tedavi edilir. Tedavi hayat boyu olabilir. Pek çok hastada absanssız göz kapağı myoklonileri devam edebilir.

Absanslı ağız çevresi myoklonisi: Absanslı ağız çevresi myoklonisi çocukluk ve ergenlikte başlayan ağız çevresi yüz kaslarında görülen ritmik myoklonus ve şuurda çeşitli derecelerde bozulma ile giden sık tipik absanslarla karakterize idiopatik jeneralize epilepsi sendromudur. Başlangıç yaşı 2-13 y arasında oldukça geniş bir aralık gösterir (10y). Nöbetlerin hem sıklığı (haftada 1-2) hem de şuurdaki bozulmanın ciddiyeti hafif ile ciddi arasında olabilir. Absanslar kısadır, ortalama 3.7 s sürer (2.4-8.7 s). ÇAE ve JAE den belirgin şekilde kısadır fakat JME ye yakındır. Deşarjların görüldüğü ilk saniyede myokloniler başlar ve çoğu absansın süresi içinde devam eder. Tüm hastalarda GTK nöbetler gelişir ve bunların yarısında absansların başlangıcından önce GTK nöbetler görülür. GTK nöbetler genellikle sık değildir ve sıklıkla absans kümelerinin veya absans statusun habercisidir. Erken çocukluktan ergenliğe kadar genellikle bir GTK nöbeti takiben veya daha az sıklıkla absanslarla veya absans status ile görülebilir. Hastalar normal zekaya sahiptir.

Semptomatik ve kriptojenik absanslar:

Tipik absanslar IGE nin örnek nöbet tipi olarak düşünülmesine rağmen bunlar genellikle semptomatik olabilir, SSS nin bilinen bir hastalığı sonucunda ortaya çıkar. Bunlar fokal veya diffüz, travmatik, metabolik veya inflamatuvar olabilir. Vakaların çoğunda bir etyolojik bağlantı gösterilemez ve tesadüfi olabilir. Tipik absansın delilleri fokal beyin patolojisinden gelebilir. Frontal lobun mesial yüzü tipik absansların kaynaklandığı yer gibi durmaktadır. Kortikal disgenezisi ve epilepsisi olan 100 erişkin hastanın 14 ünün EEG sinde 3 Hz diken ve dalga paroksizmleri görülmüştür. Subependimal heterotopileri olan birkaç hastada "kısa karanlık ataklar" şeklinde nöbetler bildirilmiştir. Göz kapağı myoklonisi ve myoklonik absanslarla birlikte 3 Hz diken ve yavaş dalga jeneralize deşarjları olan hastalar semptomatik/kriptojenik epilepsilerle ilişkili görünmektedir. Bunların idiopatik absanslı göz kapağı myoklonisinden ve myoklonik absans epilepsiden ayırımı esastır.

Juvenil Absans Epilepsisi (JAE)

JAE piknolepsi ile aynıdır fakat absanslar daha az görülür. Belirtiler ergenlik çağında görülür. GTK nöbetlerin birlikteliği daha sıktır ve absansların ortaya çıkmasından önce görülen GTK nöbetler ÇAE ne göre daha daha sıktır ve çoğunlukla uyanıklıkta oluşur. Myoklonik nöbetler sık değildir. Cinsiyet ayırımı yoktur. JAE prevalansı absanslı hastaların içinde % 13.3, idiopatik jeneralize epilepsiler içinde % 10.2 dir. Diken ve dalgalar 3 Hz den daha hızlıdır. Tedaviye cevap iyidir. Başlangıç yaşı 7-16 yaş arasında değişir, 10-12 yaşlarında pik yapar. ÇAE den daha az (1-10 kez/gün) görülür. EEG yüksek oranda fotosensitivite gösterir ve % 33'ünde çok dikenlidir. İktal klinik bulgular ciddi şuur bozukluğu gösterir fakat ÇAE de görülen kadar ciddi değildir. Farkındalık, algılama, cevap verme, hafıza ve hatırlama güçtür fakat tam olarak bozulmamıştır. Aynı hastada bile bazen nöbetten nöbete belirgin değişkenlikler gösterebilir. Absans nöbetlerin süresi genellikle uzundur (16.3±7.2 s), herhangi bir diğer idiopatik jeneralize absans epilepsi sendromundan daha uzundur. EEG bulguları ÇAE sindekine benzer. JAE de deşarjlarda bölünmeler ve çok dikenler daha sıktır. JAE li hastaların % 80'inde GTK nöbetler, % 15-25'inde myoklonik jerkler görülür. GTK nöbetler esas olarak uyandıktan sonra oluşur, Uyku deprivasyonundan sonra, alkol alımını takiben ve yorgunluk sonrası sıktır. Myoklonik jerkler genellikle hafiftir, sık değildir ve gün içinde dağılımı tesadüfidir. Bazı araştırmacılar sık absans status tanımlamışlardır, fakat JAE de GTK nöbetlerden önce absans status olmaz. Myoklonik jerkler absans nöbetleri anında oluşmaz. JAE li bir hastada üç tip jeneralize nöbet olabilir fakat absanslar her zaman baskın nöbet tipidir. Hastaların % 70-80'inde absanslar kontrol edilebilmesine rağmen JAE si muhtemelen hayat boyu süren bir hastalıktır. GTK nöbetler nadirdir ve genellikle JME de olduğu gibi aynı faktörlerle ortaya çıkartılırlar. Sıklıkla absanslar GTK nöbetler ile birlikte görüldüğü için valproat ile tedaviye başlanır. Hastaların % 70-80'inde tüm nöbetleri kontrol eder. Eğer valproatla tedavi kısmen etkili olmuşsa lamotrigin veya ESM (özellikle absanslar ısrarcı ise) ilave edilmesi önerilir. Bazı araştırmacılar CBZ, PHT ve VGB nin absansları arttırdığını JAE de kullanılmaması gerektiğini söylerler. Tedavi hayat boyu devam edebilir, çünkü ilaç kesimi genellikle çok uzun yıllar nöbetsiz kalmış olsa bile yeniden nöbet görülebilir. Ancak bu konuda yeterli prospektif çalışma yoktur.

Juvenil Myoklonik Epilepsi (JME)

JME (Janz'ın impulsif petit mali) ergenlikte iki taraflı nöbetlerle, özellikle kollarda belirgin tek veya tekrarlayıcı aritmik, düzensiz myoklonik jerkler ile karakterizedir. Tüm epilepsilerin % 5-10'unu oluşturur. Çocuklarda (% 3-5) daha az görülmeyle birlikte ergen (%10) ve yetişkinlerde (%11) sıklıdır. Kızlarda biraz daha fazla görülür. Başlangıcı 8-26 yaş arasında değişmekle birlikte 12-18 yaş arasında yoğunudur. Hastalık başlangıç yaşı kızlarda erkeklerden biraz daha küçüktür (14y/15.5y). Myoklonik sızramaların başlangıç yaşı GTK nöbetlerden daha erkendir (15y/16y). JME'nin başlangıç yaşı fotosensitif olanlarda olmayanlara oranla daha erkendir. JME güçlü bir genetik yapı gösterir. JME hastalarının 1/3'ünün ailesinde epilepsi hikayesi vardır. Bilinen bir dış nedenin olmaması ikiz çalışmalarındaki yüksek birliktelik JME etyolojisinde genetik etkinin olduğunu düşündürmüştür. JME nin en önemli bulgusu (myoklonik sızramalar) özellikle omuzlar ve kollarda görülen kısa süreli, iki taraflı, simetrik ve senkron kas kasılmalarıdır. Sızramalar genellikle uyandıktan sonra olur. Yoğun sızramalar hastanın düşmesine neden olabilir, birkaç saniye sürer ve tekrar ayağa kalkar. Absans nöbetleri göz kapaklarında, göz kürelerinde ve kollarda sızramalarla birlikte, sızramalar aritmiktir ve şuur korunur. Sızramalar çok yoğun olduğunda bir an için hasta dalgın hale gelebilir veya myoklonik statusa yol açtığında şuur ciddi olarak bozulur. Bu nedenle myoklonik absanslardan ayırılması karışıklık olabilir. JME gibi ışığa duyarlı olan başka epileptik sendrom yoktur. JME hastalarının % 30-42'si ışığa duyarlı iken çocukluk ve juvenil absanslarda bu oran % 18'dir. Görülme sıklığı kızlarda biraz daha yüksek oradadır. JME'li hastalarda bazı AEI'lar nöbetlere etkili bazıları da artırıcı etki yapar. Barbitüratlar hastaların % 86'ında etkili iken PHT vakaların %33'ünde etkisiz veya artırıcı etki yapmıştır. PHB ve PRM önceleri ilk seçenektir. VPA ile hastaların % 86'sında nöbet kontrolü sağlanmaktadır. İnteriktal EEG de aktivitelerin kalması kötü prognoz göstergesi değildir. JME de VPA ile birlikte kullanılan diğer bir ilaç klonazepamdır. Yeni AEI lar arasında VPA ile birlikte kullanılan LTG ve TPM umut verici görünmektedir. Levetiracetam da antimyoklonik etkisi nedeniyle son zamanlarda bildirilmeye başlanmıştır. CBZ JME de nöbetleri en çok arttıran ilaçtır ve myoklonik status gelişebilir. VGB ve tiagabinin etkisi hakkında farklı yazılar vardır. OXB ve GBP hakkında fazla çalışma yoktur fakat bunlarda nöbetleri artırabilir.