

PILEPSIJA U DJECE S TIPIČNIM APSANSIMA I ŽARIŠNIM ELEKTROENCEFALOGRAFSKIM PROMJENAMA S KLINIČKIM MANIFESTACIJAMA ILI BEZ NJIH

ZLATKO SABOL, MATILDA KOVAČ ŠIŽGORIĆ, FILIP SABOL*

Istodobna pojava žarišnih elektrokortikalnih izbijanja, s manifestnim parcijalnim napadajima ili bez njih, u bolesnika s epilepsijom s apsansima dječje dobi (EADD) rijetka je, ali moguća.

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost žarišnih elektroencefalografskih promjena s kliničkim manifestacijama ili bez njih u djece s EADD-om te klinički tijek bolesnika s dvovrsnim oblicima epileptičkih napadaja: jednostavnog apsansa i parcijalnih napadaja.

Bolesnici i metode: U desetogodišnjem razdoblju (1998.-2008.) liječili smo i klinički pratili 66-ero bolesnika (35 djevojčica i 31 dječak), u dobi od 1,8 – 13 godina (srednja dob 6,7 godina) s tipičnim apsansima. Prosječno vrijeme kliničkog praćenja bilo je pet godina.

Rezultati: U 11/66 (16,7%) djece s EADD-om nađene su žarišne EEG-promjene identične onima u benignih parcijalnih epilepsija (BPE). Petero od 11-ero bolesnika imalo je i manifestne parcijalne napadaje primjerene Panayiotopoulosovom sindromu (PS) (4-ero djece), odnosno benignoj parcijalnoj epilepsiji s okcipitalnim paroksizmima-Gastatutov tip (1 bolesnik). Dob djece u vrijeme prvih parcijalnih napadaja kretao se od 1,7-11 godina. U troje djece napadaji BPE-a prethodili su, a u dvoje su se javili približno u isto vrijeme, odnosno nakon nastupa apsansa. U svih bolesnika kontrola napadaja apsansa uspostavljena je unutar šest tjedana do 11 mjeseci. Žarišne EEG promjene nestale su u 7/11 bolesnika, u četvero još perzistiraju, ali bez recidiva parcijalnih napadaja.

Zaključak: Povezanost parcijalnih i generaliziranih napadaja u istog bolesnika može biti puka slučajnost, ali se ne može isključiti mogućnost njihove genetske povezanosti, za što su potrebna daljnja istraživanja. Detaljnija analiza kliničkih i elektroencefalografskih značajki, rezultata liječenja te utvrđivanje udaljene prognoze bolesnika s udruženom pojavom žarišnih elektroencefalografskih promjena, s kliničkim manifestnim parcijalnim napadajima ili bez njih, karakterističnih za BPE i generaliziranih promjena karakterističnih za EADD mogli bi dovesti do definiranja posebnog oblika EADD-a.

Deskriptori: EPILEPSIJA, APSANSI – dijagnoza, genetika; ELEKTROENCEFALOGRAFIJA

UVOD

Epilepsija s tipičnim apsansima (*od engl. absence*) dječje dobi (EADD), poznata i kao petit mal, piknolesija ili Friedmanov sindrom, dobno je ovisan, idiopatski oblik generalizirane epilepsije, jasno definiran u Klasifikaciji i terminologiji epilepsija i epileptičkih sindroma Inter-

nacionalne lige za borbu protiv epilepsije (1). EADD karakteriziraju sljedeće kliničke značajke: početak prije puberteta u djece s normalnim psihomotornim razvojem, relativno česta pojava sličnih napadaja u više članova obitelji, učestalija pojava u djevojčica, tipično kliničko ispoljavanje brojnih napadaja u tijeku dana, iktalne elektroencefalografske (EEG) promjene u vidu bilateralnih, simetričnih i sinhronih izbijanja pravilnih šiljak valova 3 Hz uz normalnu osnovnu cerebralnu aktivnost, predispozicija za razvoj generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u tijeku adolescentnog razdoblja, dobar odgo-

vor na liječenje i dobra prognoza. Učestalost EADD-a je od 6-ero do 8/100,000 djece do dobi 15 godina, a prevalencija od 10-12% među epilepsijama s početkom do 16. godine (2). Početak napadaja u EADD-u obično se javlja u dobi između 4. i 10. godine (najčešće od 5. do 7. godine). Međutim, prvi napadaji u EADD-u mogu se javiti i u djece prije četvrte godine (u 3. i 4.) kao i poslije desete godine života (2).

Iznenadni gubitak svijesti s prekidom trenutne psihofizičke aktivnosti, koji se lako može provocirati hiperventilacijom, glavna je značajka absence napadaja, iako

* Poliklinika za dječje bolesti Dr. Sabol

Adresa za dopisivanje:

Prim. mr. sc. Zlatko Sabol, dr. med., Poliklinika za dječje bolesti Dr. Sabol, 10000 Zagreb, IV Cvjetno naselje 21, e-mail: poliklinika.sabol@zg.t-com.hr

se kao izoliran znak javlja u manje od 10% napadaja (5, 6). Napadaji su povezani i s drugim kliničkim znacima kao što su blagi i diskretni mioklonizmi (treptanje kapaka, trzajevi lične muskulature), pojačanje posturalnog tonusa s toničkim kontrakcijama mišića (obično ograničeni na oči s devijacijom bulbusa prema gore ili na glavu koju bolesnik blago zabaci unatrag) te vegetativnim promjenama (širenje zjenica, promjene boje lica, piloerekcija, tahikardija, inkontinencija urina i hipersalivacija). U oko 60% napadaja javljaju se automatizmi (7).

Tipični napadaji apsansa nisu isključivo vezani za EADD, već se mogu javiti i u drugim generaliziranim epilepsijama kao što su epilepsija s mioklonim apsansima (8), juvenilna epilepsija s apsansima (9) i juvenilna mioklona epilepsija (10).

Udruženost EADD-a i idiopatskih benignih parcijalnih epilepsija (BPE) - benigne parcijalne epilepsije dječje dobi s centrotemporalnim šiljcima (BPECŠ), rane benigne okcipitalne epilepsije -Panayiotopoulosovog sindroma (BOE-PS) i kasne benigne okcipitalne epilepsije dječje dobi Gastaut (BOE-G) u istog djeteta do sada je uočeno i objavljeno u više izvješća (11 – 16).

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost žarišnih elektroencefalografskih promjena, sličnim onima u idiopatskim parcijalnim epilepsijama, s kliničkim manifestacijama ili bez njih, u djece s EADD-om te klinički tijek bole-

snika s dvovrsnim oblicima epileptičkih napadaja: jednostavnog apsansa i parcijalnih napadaja.

ISPITANICI I METODE

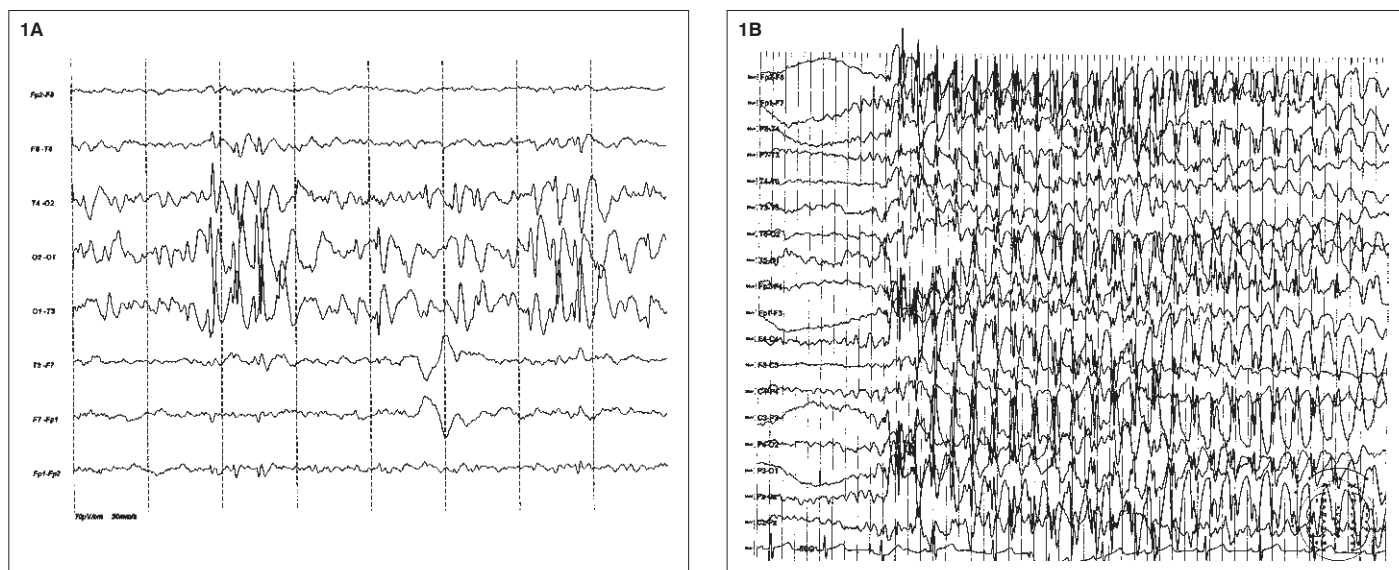
U desetogodišnjem razdoblju (1998. – 2008. godine) dijagnosticirali smo, liječili i klinički pratili 66-ero bolesnika (35 djevojčica i 31 dječak, omjer 1,1:1) dječje dobi s kliničkim i elektroencefalografskim promjenama koje su zadovoljavale kriterije EADD-a. Djeca su klinički praćena od 0,5 do 10 godina (srednja dob 5 godina). Svi bolesnici imali su klinički klasične napadaje jednostavnog apsansa s karakterističnim, odnosno tipičnim elektroencefalografskim promjenama – bilateralna, sinhrona i simetrična izbijanja šiljak-valova 3 Hz. Bolesnici s drugim oblicima generaliziranih epilepsija s apsansima (8-10) nisu bili uključeni u ovo istraživanje. Analizirali smo pojavu epilepsije i epileptičkih sindroma u bolesnikovoj obitelji, pojavu drugih oblika epileptičkih napadaja u ispitanika, posebno idiopatskih parcijalnih i generaliziranih napadaja, te febrilnih konvulzija, dob početka i kliničke manifestacije napadaja tipičnih apsansa, rezultate elektroencefalografskih, kliničkih psiholoških i neuroloških pregleda te slikovnih pretraživanja kompjutoriziranom tomografijom (CT) i magnetskom rezonancijom (MR) mozga.

REZULTATI

Kliničke značajke bolesnika s napadajima tipičnog apsansa

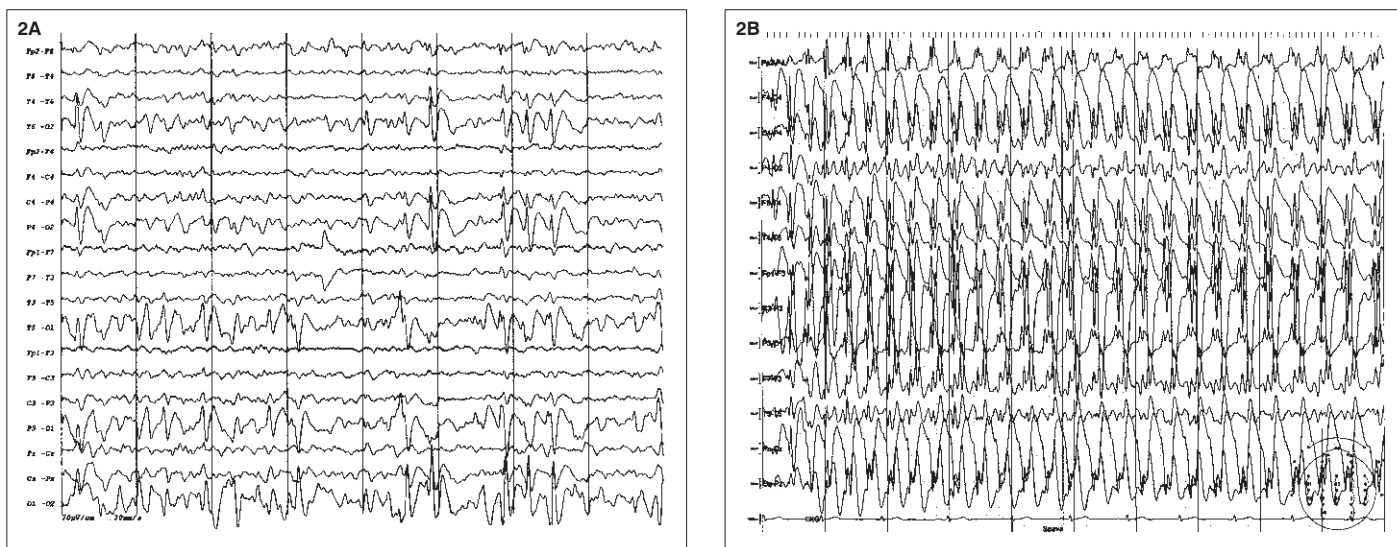
Dob bolesnika u vrijeme prvih napadaja tipičnih apsansa kretala se od 1,8 do 13 godina (srednja dob 6,7 godina). Desećero djece bilo je u vrijeme prvih napadaja mlađe od 4 godine (dvoje mlađe od tri godine), a petero starije od 10 godina. Svi bolesnici su imali tipične EEG promjene za napadaje apsansa u trajanju 4 – 23 sekunde, osim najmlađe bolesnice u koje smo u dobi nepune dvije godine registrirali karakteristična izbijanja u trajanju 2-3 sekunde. U troje djece napadaje nisu klinički zapazili roditelji, već su klinički i elektroencefalografski bili dijagnosticirani za vrijeme hiperventilacije u tijeku snimanja EEG-a zbog drugih razloga: u dječaka u dobi od 10 godina i 5 mjeseci zbog glavobolja, u drugog dječaka u dobi od 5 godina i 2 mjeseca u tijeku kliničkog praćenja zbog febrilnih konvulzija, a u jedne djevojčice u dobi 9 godina i 3 mjeseca u tijeku praćenja zbog usporenog govorno-jezičnog razvoja. Prosječno vrijeme kliničkog praćenja djece s EADD-om bilo je 5 godina (raspon 1,8 – 10 godina).

Pozitivnu obiteljsku anamnezu za pojedinačne, recidivirajuće i raznovrsne epileptičke napadaje imalo je 20/66 bolesnika (30,3%). Pojava konvulzija u prvom krvnom srodstvu nađena je u 12-ero bolesnika s EADD-om: febrilne konvulzije u ranoj dječjoj dobi imalo je sedmero rodi-



Slika 1. A: Postiktalni EEG u budnosti dječaka (bolesnik 3 u tablici 1) u dobi od 4 godine i 3 mjeseca s napadajem PS pokazuje obostrana izbijanja šiljaka iznad okcipitalnih regija; B: EEG istog djeteta u dobi od 5,5 godina pokazuje ritmička, sinhrona, bilateralna i simetrična izbijanja visokovoltaznih šiljak-valova 3Hz (slika tipičnog apsansa).

Figure 1. A: Postictal awake EEG of boy 4 years and 3 months old (patient 3 in table 1) with seizure of PS reveals bilateral occipital spikes; B: EEG of the same child, at 5 years and 6 months of age shows rhythmic 3 Hz, synchronous, bilateral and symmetric, high amplitude, spike-wave discharges (the picture of typical absence).



Slika 2. A: Interiktalni EEG djevojčice (bolesnik 1 u tablici 1) u dobi od 8 godina i 10 mjeseci s napadajima BOE-G-a, pokazuje bilateralne okcipitalne paroksizme koji se sastoje od viševoltnih kompleksa šiljaka, oštih i sporih valova preko parijetookcipitalnih i temporooccipitalnih regija; B: EEG u spavanju iste bolesnice šest mjeseci kasnije pokazuje generalizirane šiljak val komplekse frekvencije izbijanja oko 2.5-3 Hz (klinički djevojčica ima učestale jednostavne apsane u budnosti)
Figure 2. A: The interictal EEG of 8 years and 10 months old girl with seizures of benign childhood epilepsy with occipital paroxysms – Gastaut type. It shows bilateral occipital paroxysms which consist of higher-voltage spikes, sharp waves and slow wave complexes over the posterior parietooccipital and temporooccipital regions; B: The sleep EEG of the same patient six months later shows the generalized spike-wave complexes 2.5-3 Hz (girl has often awake typical simple absence seizures).

telja, odnosno braće/sestara; dvije majke i sestra bolesnika imale su idiopatske generalizirane toničko-kloničke konvulzije, a otac jednog bolesnika simptomsku epilepsiju nakon uklonjenog tumora mozga; dvije majke bolesnika bile su liječene u djetinjstvu zbog napadaja tipičnog apsansa. U 8-ero bolesnika pojava konvulzija i epilepsije bila je prisutna u drugom, odnosno trećem stupnju krvnog srodstva.

Neurološki pregled bio je uredan u 63-je djece. Jedan dječak bolovao je od cerebralne dječje kljenuti – diskretne ljevostrane spastičke hemipareze s normalnim mentalnim sposobnostima, a dvoje djece pokazivalo je umjerenu motoričku nespretnost. Usporen kognitivni razvoj imalo je četvero djece: troje je imalo granične intelektualne sposobnosti, a jedan dječak laku mentalnu retardaciju. Neuroradiološkim slikovnim ispitivanjima bilo je podvrgnuto 37-ero djece s EADD-om (MR mozga – 19-ero, a CT mozga – 18-ero bolesnika). Normalne nalaze imalo je 35-ero djece, a u dvije djevojčice dijagnosticirane su ciste glandule pinealis, koje se ne mogu povezati s EADD-om.

Djeca s EADD-om bila su liječena valproičnom kiselinom (VPA) (od engl. valproic acid) – 36-ero bolesnika; etosuksimidom (ESM) (od engl. ethosuximide) – 3-je bolesnika; kombinacijom VPA-a i ESM-a njih 24-ero, kombinacijom VPA-a i clonazepama (CZP) – 3-je bolesnika. U tijeku liječenja, zbog perzistiranja napa-

daja jednostavnog apsansa ili perzistiranja tipičnih EEG promjena, šestoro djece liječeno je i lamotriginom (LTG), a dvoje djece i topiramatom (TPM) zbog udruženosti napadaja jednostavnog apsansa i parcijalnih motornih napadaja. Troje djece nakon ukidanja terapije, u razdoblju od 0,5 - 1,4 godine ponovo je dobilo napadaje apsansa pa je ponovo uvedena terapija. Jedna djevojčica je 3,5 godine nakon ukidanja terapije VPA-om, u dobi od 18 godina, dobila generalizirani toničko-klonički napadaj.

Bolesnici s EADD-om i žarišnim promjenama u EEG-u

Učestalost, spol, dob u vrijeme početka i kliničke manifestacije napadaja apsansa

Od 66-ero djece s EADD-om u njih 11-ero (16,7%), 6 dječaka i 5 djevojčica, nađene su žarišne promjene identične onima u BPE – fokus u vidu pojedinačnih i multiplih bifazičkih šiljaka umjerenih ili visokih amplituda, većinom više od 100µV koje slijedi spori val (17). Dob u vrijeme prvih napadaja tipičnih apsansa kretala se od 1,8 - 12 godina (srednja dob 6,8 godina). Kliničko ispoljavanje napadaja bilo je tipično sa znacima „odsutnosti“ kao jedinim znakom u 9-ero djece, dok je dvoje bolesnika u napadajima apsansa imalo i popratne manifestacije u vidu blagog treptanja kapaka, uz devijaciju očnih jabučica prema gore.

Elektroencefalografske značajke

U svih 11-ero bolesnika napadaji jednostavnog apsansa bili su povezani s tipičnim interiktalnim i iktalnim EEG promjenama, u budnosti, hiperventilaciji i površnim stadijima 1 i 2 nREM spavanja u vidu generaliziranih, bilateralnih sinhronih izbijanja šiljak/polišiljak-valova 3 Hz, s višim amplitudama u anteriornim regijama. Osnovna cerebralna aktivnost bila je normalna u svih bolesnika. Trajanje navedenih promjena kretalo se od 4 – 23 sekunde. Dvoje bolesnika pokazivalo je interiktalne promjene u vidu sinusoidne aktivnosti viševoltnih delta valova 3 Hz, pretežno u parijetookcipitalnim regijama i koja se dobro blokirala otvaranjem očiju i pojačavala hiperventilacijom. Fotostimulacijom su inducirane tipične paroksizmalne generalizirane promjene u trajanju od 3-6 sekunda u troje bolesnika (s klinički jasnom korelacijom u vidu napadaja apsansa u jednog djeteta). Zatvaranje očiju nije aktiviralo atake apsansa ni u jednog djeteta ove skupine.

Fokalne EEG-abnormalnosti u 11-ero djece s EADD bile su prema lokalizaciji i izgledu identične onima u tipičnim BPE dječje dobi: BPECŠ (6-ero bolesnika), BOE-PS (4-ero bolesnika) i BOE-G (1 bolesnik). U 10/11 djece žarišne promjene bile su uočene u budnosti, a u 1/11 djece samo u spavanju. U pravilu su u sve djece žarišne disritmičke promjene bile učestalije i izrazitije u spavanju.

Tablica 1. Kliničke značajke 5-ero djece s EADD-om i napadajima BPE-a

Table 1. Clinical characteristics of 5 children with childhood absence epilepsy and seizures of benign partial epilepsy

Bolesnik/ Patient	Spol/ Gender	Tip BPE/ Type BPE	Dob (god.) na početku BPE/ Age (years) at the beginning of BPE	Broj napadaja/ No. of seizure attacks	Dob (god.) u vrijeme zadnje atake BPE/ Age (years) at the time of last attack	Liječenje/ Treatment	Dob (god.) na početku EADD/ Age (years) at the beginning of EADD	Liječenje/ Treatment	Dob (god.) zadnjih ataka EADD/ Age (years) of the last attacks of EADD	Dob EEG-s/ Years of EEG
1	Ž	BOE-G	8,8	3	9,3	VPA	9,3	VPA+ESM LTG	10,1	11,2
2	Ž	BOE-PS	11	6	11,3	TPM	10,5	VPA+TPM	10,6	12
3	M	BOE-PS	4,2	1	4,2	CBZ	5,4	VPA+ESM	6,1	10,9
4	M	BOE-PS	3,7	2	4,5	TPM+VPA	4,5	VPA+(CZP)+ESM	5,4	7,7
5	M	BOE-PS	1,7	1	1,7	PRM	1,8	VPA+ESM	2	1,8

BPE: benigna parcijalna epilepsija; EADD:epilepsija s apsansima dječje dobi; BOE-G: benigna okcipitalna epilepsija-Gastatut; BOE-PS:benigna okcipitalna epilepsija-Panayiotopoulosov sindrom; VLA:valproična kiselina; ESM:etosuksimid; LTG:lamotrigin; TPM:topiramat; CBZ:karbamazepin; PRM:primidon

U 6-ero djece žarišta su bila pojedinačna - unilateralna, a 5-ero djece imalo je multifokalne obostrano disritmičke promjene – sa dva i više neovisnih žarišta. Frontocentrotemporalni šiljci bili su nađeni u 2-je bolesnika, centrotemporalni u 2-je, parijetookcipitalni šiljci u 4-ero te centralni i frontoparietookcipitalni u 2-je bolesnika. U šestoro djece ove skupine žarišne promjene u EEG-u bile su bez kliničkih manifestacija, a petero djece imalo je epileptičke napadaje (tablica 1).

Dob u vrijeme parcijalnih napadaja i klinički oblici

Dob u vrijeme prvih parcijalnih napadaja bila je od 1,7 – 11 godina (srednja dob 5,9 godina). U troje djece napadaji BPE-a prethodili su napadajima jednostavnog apsansa (bolesnici 1, 3, 4), u jedne djevojčice (bolesnica 2) recidivirajući parcijalni napadaji uslijedili su šest mjeseci poslije klinički i elektroencefalografski dijagnosticiranog EADD-a, dok su u jednog dječaka (bolesnik 5) napadaji apsansa i parcijalni napadaji nastupili približno u isto vrijeme (u razmaku od 1 mjesec). Heteroanamnestički podatci roditelja ovog dječaka upućuju na mogućnost i ranijeg nastupa apsansa („ataka zagledavanja bez kontakta u trajanju do desetak sekunda“) već od dobi od oko 12 mjeseci. No ni u jednom od EEG-a koji su obavljani u budnosti i spavanju zbog tri napadaja febrilnih generaliziranih toničko kloničkih konvulzija, koje je dječak pretpio u dobi od 11, 13 i 14 mjeseci, nisu nađene promjene za tipični apsans. Vremenski razmak između dva oblika napadaja bio je od 1 – 14,5 mjeseci (srednja dob 7,5 mjeseci). Prema kliničkim i elektroencefalografskim značajkama parcijalni napadaji su u četvero djece odgovarali onima u BOE-PS-u, a u jednog djeteta BOE-G-u.

Dvoje djece imalo je febrilne konvulzije prije nastupa parcijalnih, odnosno napadaja apsansa.

Obiteljska anamneza za febrilne konvulzije i epilepsiju

Pozitivnu obiteljsku anamnezu za epilepsiju imalo je dvoje djece: starija sestra jednog bolesnika imala je idiopatsku primarno generaliziranu epilepsiju u dobi od 16 godina, a očeva nećakinja druge bolesnice parcijalnu epilepsiju u dobi od 3 godine, koja najvjerojatnije odgovara BOE-PS-u. Otac jednog bolesnika pretrpio je napadaj febrilnih konvulzija u ranom djetinjstvu.

Liječenje i klinički tijek

Samo dvoje od 11-ero bolesnika liječeno je monoterapijom, VPA-om, a ostalih devetero politerapijom – sa dva anti-epileptika u različitim kombinacijama: sedmero VPA-om i ESM-om, a dvoje VPA-om i TPM-om.

Četvero djece liječeno je monoterapijom, a jedno politerapijom različitim antiepilepticima nakon pojave parcijalnih napadaja, koji su većinom prethodili napadajima apsansa. Nakon nastupa napadaja apsansa svih petero liječeno je dvama antiepilepticima, najčešće VPA-om + ESM-om, kojima je uspostavljena kontrola napadaja u razdoblju od šest tjedana do 11 mjeseci (u prosjeku 6,5 mjeseci). Svi bolesnici su bez napadaja u tijeku razdoblja praćenja od 1,3 do 10 godina (prosječno 5,5 godina). Žarišne promjene u tijeku kliničkog elektroencefalografskog praćenja nestale su u 7/11 bolesnika u razdoblju od 0,5 – 5 godina (srednje razdoblje od 2 godine), a u četvero bolesnika još perzistiraju (troje od njih imalo je klinički manifestne parcijalne napa-

daje). Na posljednjoj kliničkoj procjeni (raspon dobi od 6,7 – 19,3 godina) svi bolesnici imali su optimalan neuropsihološki status.

RASPRAVA

Dosadašnja istraživanja nedvojbeno su utvrdila značajne kliničke i elektroencefalografske različitosti napadaja tipičnih apsansa u EADD-u od sličnih napadaja u drugim epilepsijama i epileptičkim sindromima kao što su juvenilna epilepsija s apsansima, juvenilna mioklona epilepsija s apsansima i epilepsija s mioklonim apsansima (6). Tako npr. interiktalne promjene u EEG-u, različiti oblici napadaja, mentalna retardacija ili usporen psihomotorni razvoj češći su u bolesnika s atipičnim apsansima. S druge strane, automatizmi se javljaju učestalije u tipičnim, a sniženje posturalnog tonusa ili pojačanje toničke aktivnosti u atipičnim apsansima (5). Ispitanici u ovom istraživanju imali su dobne značajke (prosječna dob nastupa apsansa 6,8 godina) te elektrokliničke značajke u ispoljavanju napadaja kao i tijek bolesti primjeren tipičnim apsansima opisanim u literaturi (1, 2, 7). Zbog nekih specifičnosti epilepsije s apsansima u ranoj dječjoj dobi (prije 3. godine), u smislu moguće pojave generaliziranih toničko-kloničkih i/ili mioklono-astatskih napadaja na početku ili kasnije u životu takvih bolesnika, iregularnih izbijanja šiljak valova 2-3 Hz i nepovoljnog tijeka i prognoze bolesti, u literaturi se raspravlja kao o mogućem zasebnom nozološkom entitetu među epilepsijama s apsansima (3, 4, 24, 25). Naša bolesnica, sada trinaestogodišnjakinja, u koje su apsansi počeli u dobi od tri godine, imala je brzu i izvršnu kontrolu napadaja VPA-om, koji je ukinut nakon šest godina od uvođenja, i uredan psihomotorni razvoj. Drugi bolesnik s na-

padajima u dobi od 1 godine i 10 mjeseci, unatoč pojavi recidivirajućih febrilnih konvulzija prije nastupa apsansa te pozitivne obiteljske anamneze za epilepsiju od koje boluje sestra, također je imao dobar klinički tijek. Na posljednjoj procjeni u dobi od 10 godina EEG u budnosti i spavanju bio je uredan, ukinuta je terapija VPA-om.

Moguća je udruženost različitih oblika napadaja i različitih tipova abnormalnosti u EEG-u u istog bolesnika. Generalizirani toničko klonički napadaji javljaju se u 16% – 45% bolesnika s EADD-om u adolescentnoj ili odrasloj dobi (1, 2). Dosad je objavljeno relativno malo izvješća o rijetkim bolesnicima s tipičnim apsansima i parcijalnim napadajima, koji se javljaju u različitim oblicima benignih parcijalnih epilepsija (11-16, 18). Dosad je također opisana pojava žarišnih izbijanja pojedinačnih i multiplih šiljaka u bolesnika s EADD-om bez kliničkih manifestacija (19-23). U ovom radu ispitivali smo istodobnu pojavu žarišnih abnormalnosti u EEG-u s parcijalnim motornim napadajima ili bez njih u djece s EADD-om. Našli smo učestalost od 16,7% (11-ero od 66-ero bolesnika), što je sukladno rezultatu od 15% u najnovijim izvješćima Caraballo i sur. (18) i Sadleira i sur. (22). Polovina (5/11) naših bolesnika s EADD-om - nositelja fokalnih EEG promjena imalo je parcijalne napadaje, koji su prema elektrokliničkim karakteristikama odgovarali benignim parcijalnim epilepsijama tipa BOE-PS (4-ero djece) i BOE-G (1 dijete).

Semiologija napadaja BOE-PS koju je opisao Panayiotopoulos (26) sadrži specifične kliničke promjene (iktalno povraćanje, devijacija glave i očiju, često s pomućenjem svijesti s progresijom u generalizirane toničko-kloničke konvulzije, česti napadaji u spavanju, najčešće u dobi od 3-6 godina) i elektroencefalografske abnormalnosti u vidu izbijanja šiljaka u okcipitalnim regijama, s nerijetkom pojavom i ekstraokcipitalnih multifokalnih epileptiformnih promjena. BOE-G koji je opisao Gastaut (27) rjeđi je, često nepredvidive prognoze, ali karakterističnih vizualnih simptoma (halucinacije, iluzije, pomućenje vida do sljepoće) koje slijede hemikonvulzije, a u polovici bolesnika javlja se postiktalna migrenska glavobolja. Elektroencefalogram pokazuje okcipitalne paroksizme šiljak valova, koji se pojačavaju otvaranjem očiju.

Niti jedan od naših šestoro nositelja žarišnih promjena koje su karakteristične za Rolandički BPECŠ, najčešću epi-

lepsiju među BPE-om nije imao kliničke manifestacije. Kliničke manifestacije EADD-a i BPECŠ-a u istog bolesnika ekstremno je rijetka i dosad objavljena u pojedinačnim slučajevima (15). To se može objasniti činjenicom da se i u općoj populaciji centrotemporalni šiljci javljaju relativno često, kao koincidentalna pojava u djece bez kliničkih simptoma i spontano nestaju. Samo 9% djece s tipičnim centrotemporalnim šiljcima imat će klinički manifestne napadaje (28). Caraballo i sur. (18) također među njihova 30-ero bolesnika s EADD-om i žarišnim promjenama u EEG-u (10-ero s tipičnim centrotemporalnim šiljcima), od kojih je sedmero (23%) imalo parcijalne napadaje (4-ero BOE-G, 3-je tipa BPE-PS) ne nalaze niti jednog bolesnika s napadajima Rolandičke epilepsije. U svih njihovih bolesnika parcijalni napadaji prethodili su početku napadaja apsansa u razmaku od 1-4 godine. U skupini 12-ero bolesnika Sofuea i sur. (29) parcijalni napadaji su uvijek prethodili napadajima apsansa u vremenskom razmaku od 1 mjeseca do 7 godina. Među našim ispitanicima razmak između dvaju oblika napadaja bio je kraći – od 1 mjeseca do 14,5 mjeseci. U troje djece napadaji BPE-a su prethodili, u jednog nastupili približno istodobno, a u jedne djevojčice šest mjeseci poslije klinički i elektroencefalografski dijagnosticiranog EADD-a.

Uzrok razvoja žarišnih EEG promjena u bolesnika s tipičnim generaliziranim izbijanjima šiljak-valova 3Hz u bolesnika s EADD-om je nejasan, to više što je etiologija EADD-a i BPE-a različita, ali upućuje na neurobiološku i genetsku povezanost ovih dvaju oblika epilepsija (30). Berkovic (31) smatra da fokalni i generalizirani paroksizmi mogu biti ekspresija raširenih gena u obiteljima s generaliziranim epilepsijama i onih u obiteljima s BPE-om. Ova hipoteza mogla bi objasniti i učestalost pojavu generaliziranih šiljak-valova u bolesnika s BPE-om (30-34). S patofiziološkog stanovišta postoji mogućnost da epilepsija s apsansima može imati i žarišni početak. Kortikalno žarište, šireći se na talamus, može ga inducirati i pobuditi na bilateralna sinhrona generalizirana izbijanja šiljak-valova (35, 36). Stoga povezanost žarišnih i generaliziranih bioelektričkih promjena u istog bolesnika ne može biti slučajna (37).

Prema literaturnim podatcima, benigni tijek EADD-a može se očekivati u oko polovine bolesnika (35, 36). Rezultati ovog istraživanja sukladni su onima u drugim istraživanjima (12, 14, 15, 16, 18,

37) i pokazuju relativno benignu prirodu napadaja apsansa u naših bolesnika s EADD-om i žarišnim promjenama u EEG-u, bez obzira na kliničku prisutnost ili odsutnost parcijalnih napadaja, u tijeku prosječnog prospektivnog praćenja od 5,5 godina. U svih bolesnika je uspostavljena kontrola napadaja apsansa nakon početka liječenja, ali žarišne promjene u EEG-u perzistiraju još u četvero bolesnika. Dugim vremenskim praćenjem naših bolesnika moći ćemo pouzdanije definirati udaljenu prognozu epilepsije u ovoj specifičnoj skupini bolesnika.

ZAKLJUČAK

Učestalost žarišnih elektroencefalografskih promjena od 16,7% u bolesnika s EADD-om sukladna je rezultatima dosadašnjih istraživanja. Povezanost parcijalnih i generaliziranih napadaja u istog bolesnika može biti puka slučajnost, ali se ne može isključiti mogućnost njihove genetske povezanosti, za što su potrebna daljnja istraživanja. Detaljnija analiza kliničkih i elektroencefalografskih značajki, rezultata liječenja te utvrđivanje udaljene prognoze bolesti mogli bi dovesti do definiranja posebnog oblika EADD-a.

LITERATURA

1. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
2. Hirsch E, Panayiotopoulos CP. Childhood absence epilepsy and related syndromes. U: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. Eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5. izd. Montrouge: John Libbey Eurotext Ltd, 2005:315-36.
3. Cavazzuti GB, Ferrari F, Galli V, Benatti A. Epilepsy with typical absence seizures with onset during the first year of life. *Epilepsia* 1989;30:802-6.
4. Darra F, Fontana E, Scaramuzzi V, Santorum E, Zoccante L, Zuluni E, Dalla Bernardina B. Typical absence seizures in the first three years of life: electroclinical study of 31 cases. *Epilepsia* 1996;37 (Suppl 4):95.
5. Holmes GL, McKeever M, Adamson M. Absence seizures in children: clinical and electroencephalographic features. *Annul Neurol* 1987;21:268-73.
6. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Waheed G. Differentiation of typical absence seizures in epileptic syndromes: a video EEG study of 224 seizures in 20 patients. *Brain* 1989;112:1039-56.
7. Penry JK, Dreifuss FE. Automatism associated with the absence petit mal epilepsy. *Arch Neurol* 1969;21:142-8.
8. Tassinari CA, Rubboli G, Gardella E, Michelucci R. Epilepsy with myoclonic absences. U: Wallace SJ, Farrell K. Eds. *Epilepsy in children*. 2. izd. London: Arnold, 2004;189-94.
9. Panayiotopoulos CP. Juvenile absence epilepsy. U: Wallace SJ, Farrell K. Eds. *Epilepsy in children*. 2. izd. London: Arnold, 2004;237-40.

10. Grünwald RA, Panayiotopoulos CP. Juvenile myoclonic epilepsy. U: Wallace SJ, Farrell K. Eds. *Epilepsy in children*. 2. izd. London: Arnold, 2004; 231-6.
11. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
12. Gambardella A, Aguglia U, Guerrini R, Morelli F, Zappia M, Quattrone A. Sequential occurrence of benign partial epilepsy and childhood absence epilepsy in three patients. *Brain Dev* 1996;18:212-5.
13. Agantonikou A, Panayiotopoulos CP. Benign partial epilepsy with centrotemporal spikes and idiopathic generalized seizures. *Epilepsia* 1996;37:S86.
14. Echenne B, Rivier F, Roubertie A, Touzery A, Humbertclaude V. Simultaneous occurrence of benign partial epilepsy and childhood absence epilepsy: report of 2 cases in 2 families. *Epilepsia* 1997;38:S120.
15. Ramelli GP, Donati F, Moser H, Vassella F. Concomitance of childhood absence and Rolandic epilepsy. *Clin Electroencephalogr* 1998;29:177-80.
16. Caraballo RH, Sologuestua A, Granana N i sur. Idiopathic occipital and absence epilepsies appearing in the same children. *Pediatr Neurol* 2004;30:24-8.
17. Dalla Bernardina B, Sgró V, Fejerman N. Epilepsy with centrotemporal spikes and related syndromes. U: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. Eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5. izd. Montrouge: John Libbey Eurotext Ltd, 2005:203-25.
18. Caraballo RH, Fontana E, Darra F i sur. Childhood absence epilepsy and electroencephalographic focal abnormalities with or without clinical manifestations. *Seizure* 2008;17:617-24.
19. Hedström A, Olsson I. Epidemiology of absence epilepsy: EEG findings and their predictive value. *Pediatr Neurol* 1991;7:100-4.
20. Dalla Bernardina B, Fontana E, Zullini F i sur. PM absences and Rolandic spikes: an occasional association or a genetic relationship? *Epilepsia* 1995;36(Suppl. 3):S200.
21. Yoshinaga H, Ohtsuka Y, Tamai K, Tamura I, Ito M, Ohmori I, Oka E. EEG in childhood absence epilepsy. *Seizure* 2004;13:296-302.
22. Sadleir LG, Farrell K, Smith S, Connolly MB, Scheffe IE. Electroclinical features of absence seizures in childhood absence epilepsy. *Neurology* 2006;67:413-8.
23. Teber S, Yilmaz A, Deda G. Absence epilepsy and electroencephalographic focal abnormalities. *Paediatr Neurol* 2009;13(Suppl. 1): S56.
24. Doose H. Absence epilepsy of early childhood. *Eur J Pediatr* 1994;153:372-7.
25. Chaix Y, Daquin G, Monteiro F, Villeneuve N, Laguiton V, Genton P. Absence epilepsy with onset before age three years: a heterogeneous and often severe condition. *Epilepsia* 2003;44:944-9.
26. Panayiotopoulos CP. Panayiotopoulos syndrome. A common and benign childhood epileptic syndrome. London: Libbey Ltd, 2002.
27. Gastaut H. A new type of epilepsy: Benign partial epilepsy of childhood with occipital spikes-waves. *Clin Electroencephalogr* 1982;13:13-22.
28. Watanabe K. Benign partial epilepsies: U: Wallace SJ, Farrell K. Eds. *Epilepsy in children*. 2. izd. London: Arnold, 2004;199-220.
29. Sofue A, Okumura A, Negoro T, Hayakawa F, Nakai Y, Toyota N, Watanabe K. Absence seizures in patients with localization-related epilepsy. *Brain Dev* 2003;25:422-6.
30. Gelisse P, Genton P, Bureau M i sur. Are there generalised spike waves and typical absences in benign rolandic epilepsy? *Brain Dev* 1999;21:390-6.
31. Berkovic SF. Regional manifestation of idiopathic epilepsies: an antithesis. U: Wolf P, ED. *Epileptic seizures and syndromes*. London: John Libbey Ltd; 1994:267-9.
32. Beaussart M. Benign epilepsy of children with Rolandic (centro-temporal) paroxysmal foci. A clinical entity. Study of 221 cases. *Epilepsia* 1972;13:795-811.
33. Beaumanoir A, Ballis T, Varfis G, Ansari K. Benign epilepsy of childhood with Rolandic spikes. A clinical, electroencephalographic, and telencephalographic study. *Epilepsia* 1974;15:301-15.
34. Beydoun A, Garofalo EA, Drury I. Generalized spike-wave, multiple loci, and clinical course in children with EEG features of benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 1992;33:1091-6.
35. Loiseau P, Panayiotopoulos CP, Hirsch E. Childhood absence epilepsy and related syndromes. U: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. Eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3. izd. Montrouge: John Libbey Ltd, 2002:285-303.
36. Panayiotopoulos CP. Idiopathic generalized epilepsies. U: Panayiotopoulos CP, Ed. *The epilepsies: seizures, syndromes and management*. Oxfordshire, UK: Bladon Medical Publishing; 2005:271-348.
37. Grosso S, Galimberti D, Gobbi G, Farnetani M, Di Bartolo RM, Morgese G, Balestri P. Typical absence seizures associated with localization-related epilepsy: a clinical and electroencephalographic characterization. *Epilepsy Res* 2005;66:13-21.

Summary

CHILDHOOD ABSENCE EPILEPSY AND ELECTROENCEPHALOGRAPHIC FOCAL ABNORMALITIES WITH OR WITHOUT CLINICAL MANIFESTATIONS

Z. Sabol, M. Kovač Šižgorić, F. Sabol

Introduction: Evidence of focal electrocortical discharges, with or without evident partial seizures in patients with childhood absence epilepsies (CAE) is rare, but possible.

The aim of this study was to establish the frequency of focal electroencephalographic discharges with or without clinical evidence in children with CAE and to explore the clinical course in patients with two types of epileptic seizures: simple absences and partial seizures.

Patients and methods: During a 10-year period (1998-2008) we treated and followed-up 66 patients (35 girls and 31 boy), from 1.8 to 13 years of age (median age 6.7 years) with typical absences. Average duration of clinical follow-up was five years.

Results: In 11/66 (16, 7%) children with CAE focal EEG discharges revealed changes identical to those in benign partial epilepsies (BPE). Five of 11 patients also manifested partial seizures indicative of Panayiotopoulos syndrome (PS) (4 children), or benign partial epilepsy with occipital paroxysms – of the Gastaut type (1 patient). The age of children at the time of the first partial seizure was 1.7 - 11 years. In three children BPE attacks proceeded, and in two they began simultaneously or after the beginning of the absences. In all patients absence seizure control was achieved inside six weeks to 11 months. Focal EEG discharges disappeared in 7/11 patients, in four they are still present, but without relapse of partial seizures.

Conclusion: Although the relationship between partial and generalized seizures in the same patient can be coincidental, the possibility of genetic linkage cannot be excluded and further investigation is needed. Detailed analysis of clinical and electroencephalographic features, the results of treatment and establishment of long-term prognosis in patients with focal electroencephalographic changes with or without clinically evident partial seizures characteristic for BPE and generalized changes characteristic for CAE, could lead us to the definition of the specific form of CAE.

Descriptors: EPILEPSY, ABSENCE – diagnosis, genetics; ELECTROENCEPHALOGRAPHY

Primljeno/Received: 29. 9. 2009.

Prihvaćeno/Accepted: 19. 10. 2009.