

Absanslı Gözkapağı Myoklonisi ve İkiz Kardeşinde Fotosensitif Epilepsi: Olgu Sunumu

Eyelid Myoclonia with Absences and Reflex Epilepsy in his Twin Brother: Case Reports

Seher Naz YENİ, Naci KARAAĞAÇ, Sevda DAĞCIOĞLU

Epilepsi 2001;7(1-2):35-41

Absanslı gözkapağı myoklonisi (AGM), International League Against Epilepsy'nin (ILAE) epileptik sendromlar sınıflamasında yer almayan seyrek bir epilepsi sendromudur. Bu yazıda AGM tanısı koyduğumuz 11 yaşında bir erkek çocuk hasta ve fotosensitif epilepsili ikiz erkek kardeşinin klinik ve EEG özellikleri sunuldu. Birinci hastanın nöbetleri altı yaşında başlamıştı. Absanslarına ek olarak, sekiz yaşında televizyon karşısında jeneralize tonik-klonik nöbet geçiren hastanın absans nöbetleri lamotrijin, klonazepam ve etosüksimid kombinasyonu ile kontrol altına alındı. İkiz eşinde 11 yaşında televizyon ışıkları karşısında ortaya çıkan ve jeneralize tonik-klonik olarak tanımlanan nöbetler valproik asit ile kontrol altına alındı ve nöbet tekrarı görülmedi.

Anahtar Sözcükler: Elektroensefalografi; epilepsi, myoklonik/tanı; epilepsi, absans/tanı; gözkapağı hastalıkları; ışık/olumsuz etkiler; fotik stimülasyon.

Eyelid myoclonia with absences is a rare syndrome, not yet recognized by the International League Against Epilepsy (ILAE). We report an 11-year-old boy who was diagnosed as having eyelid myoclonia with absences and his twin brother with photosensitive epilepsy. The former patient began to experience absences at the age of six years and had generalized tonic-clonic seizures while watching television at the age of eight years. His absences remitted with a combination of lamotrigine, clonazepam, and ethosuccimide treatment. His twin brother also developed tonic-clonic seizures while watching television at the age of 11 years, which were relieved with valproic acid treatment. No seizure recurrences were encountered.

Key Words: Electroencephalography; epilepsies, myoclonic/diagnosis; epilepsy, absence/diagnosis; eyelid diseases; light/adverse effects; photic stimulation.

Absanslı gözkapağı myoklonisi (AGM), henüz "International League Against Epilepsy"nin (ILAE) epilepsi sendromları sınıflamasında yer almayan yeni tanımlanmış bir sendromdur.^[1] Kendine özgü klinik ve EEG özellikleri ile diğer idyopatik jeneralize epilep-

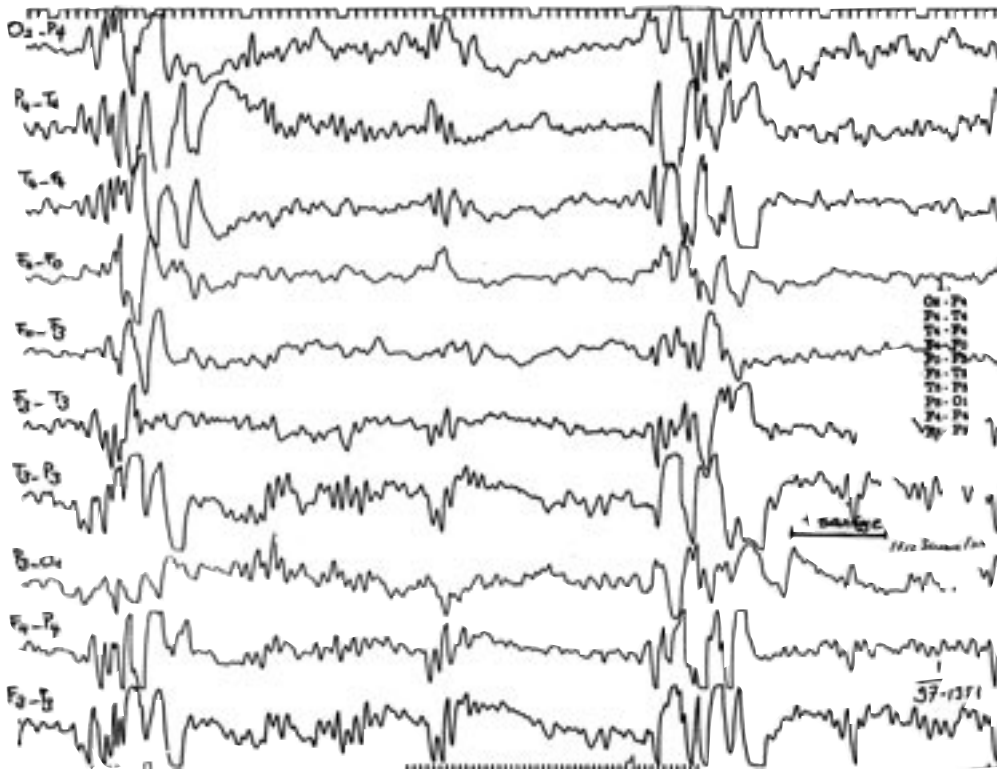
silerden ve absans epilepsilerinden kolaylıkla ayırt edilebilir. Hastalık, çocukluk çağında (ortalama altı yaş) başlar. Tipik nöbetler, kısa absanslara eşlik eden oldukça sık tekrarlayan (günde yüzlerce) gözkapağı myoklonilerinden oluşur. Seyrek jeneralize tonik klonik nöbetle-

rin ortaya çıkabildiği bu sendrom erişkin dönemi boyunca devam eder. Fotosensitivite mutlaka bulunur. Sendroma özgü interiktal ve iktal deşarjlar, jeneralize 3-6 Hz'lik, kısa (genellikle 3-4 sn süreli) multipl dikenler ve yavaş dalgalar gözlenir. Tanımlanan bu aktivite göz kapama ile tetiklenir ve karanlıkta kaybolur. Nöbetler diğer absans epilepsilerinden farklı olarak, sadece valproik asit (VPA) tedavisine genellikle dirençlidir.^[2,3] Bu yazıda AGM'li 11 yaşında erkek çocuk hasta ile fotosensitivitesi olan ve bir kez jeneralize tonik klonik nöbet geçirmiş ikiz erkek kardeşi klinik ve EEG bulgularıyla sunuldu.

OLGULAR

Olgu 1- On bir yaşında erkek hastada, beş yıldır var olan, şiddetli ışık karşısında, bazen ışık kaynağı olmaksızın, bir-iki saniye süreli dalma ve o sırada her iki gözkapığında göz kırpma şeklinde, başlangıçta günde ortalama 10 kez olabilen nöbetler tarif edildi. Hasta sekiz yaşında ve tedavisiz iken, video oyunları ile çok oynadığı bir dönemde bilinç kaybının olduğu muhtemel jeneralize tonik klonik bir nö-

bet geçirerek kliniğimize getirilmişti. İkiz erkek kardeşi olan hastanın miadından 21 gün önce ve sezaryen ile dünyaya gelmiş olduğu öğrenildi. Kan grubunun A Rh pozitif olduğu bildirildi. Perinatal anamnezinde başka bir özellik tanımlanmayan hastanın, motor ve mental gelişimi normal bulundu. Anamnezde anne-baba akrabalığı tanımlanmadı. Nörolojik ve fizik muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Rutin EEG incelemesinde gözkapığı myoklonilerine eşlik eden jeneralize diken dalga paroksizmleri gözlemlendi; bu bulguların fotik stimülasyona duyarlı olduğu ve zaman zaman göz kapamakla da ortaya çıktığı dikkat çekti. Uyku EEG'sinde paroksizmal aktivitede uyanıklığa göre artış izlenmedi. Valproik asit tedavisine başlandı; ancak çok kısa bir süre içinde lökopeni gelişmesi üzerine tedaviye son verildi. Hastanın VPA tedavisi sırasında lökosit seviyesinin $1900 \text{ mm}^3/\text{dl}$ 'ye kadar düşmüş olması nedeniyle tekrar VPA tedavisi düşünülmedi. Lamotrijin tedavisine başlandı ve 125 mg/ye kadar çıktı. Dozun artırıldığı ortalama bir haftalık dönemlerde nöbet sıklığında azalma gözlemlendi, ancak bu yanıt geçici oldu. Bunun üzerine tedavi-



ŞEKİL 1

Birinci olgunun sekiz yaşında gerçekleştirilen EEG incelemesinde fotoparoksizmal yanıt örneği.

ye klonazepam eklendi ve 1 mg/gün'e çıkıldı. O tarihte ikiz kardeşinde yapılan değerlendirmede herhangi bir özellik saptanmadı. Hasta, 11 yaşında yapılan muayenesinde lamotrijin 125 mg/gün, klonazepam 1 mg/gün kullanılmaktaydı; ailesi tarafından tanımlanana göre, haftada 1-2 kez bu nöbetlerin devam ettiği, televizyona 30 cm yaklaştığında etkilenerek nöbetin oluştuğu ve zaman zaman impulsif bir şekilde kendiliğinden televizyona yaklaşım nöbetleri kolaylaştırdığı öğrenildi. Nöbetlerin sürmesi nedeniyle tedaviye etosüksimid 500 mg/gün eklendi ve tam nöbetsizlik sağlandı. Bu aşamada klonazepam tedavisinin azaltılması denendi, ancak nöbetler tekrar ortaya çıktı. Hastanın nöbetleri üçlü anti-epileptik tedavi ile dört aydır kontrol altındadır. Son yapılan EEG değerlendirmesinde göz açıp kapama ile etkilenmenin olmadığı, fotik uyaran sırasında da paroksizmal aktivitenin azaldığı gözlemlendi. Hastanın okul başarısının çok iyi olduğu öğrenildi.

Olgu 2- Daha önce tamamen şikayetsiz olan 11 yaşında erkek çocuk hastada, akşam televizyon izlediği sırada, odadan dışarı çıkarken sol da şekilsiz parlak bir ışık görme, bulantı ve baş dönmesinin hemen ardından jeneralize tonik

klonik nöbet tarif edildi. Birinci olgunun ikiz kardeşi olan hastanın doğumda geç ağlamasının olduğu, ancak resüsitasyona gerek duyulmadığı bildirildi. Motor ve mental gelişimi normal olan hastanın okul başarısı, kardeşi kadar olmasa da iyi olarak tanımlandı. Kan grubu AB Rh pozitif idi. Kranyal manyetik rezonans incelemesi normal bulunan hastanın, rutin EEG kayıtlarında temel biyoelektrik aktivitenin hafifçe aksadığı gözlemlendi. Spontan ve göz kapama ile seyrek olarak yaygın, keskin-yavaş dalgardan oluşan paroksizmal aktiviteler izlendi. Aralıklı fotik stimülasyon sırasında bu paroksizmal aktivitenin arttığı ve sürelerinin uzadığı; yer yer multipl diken aktivitelerinin de eklendiği gözlemlendi. Valproik asit tedavisine başlandı. Tedavi sırasında yapılan değerlendirmede hastada nöbet olmadığı bildirildi. Hasta tedavi altında iken, ilk nöbetten beş ay sonra video-EEG ile izlendi. Uyku-uyanıklık sırasında yapılan EEG'de ayrıca, üç kez aralıklı ışık uyarımı verildi ve çeşitli kereler göz açıp-kapama yanıtları incelendi. Altı saat süreli bu incelemede herhangi bir epileptiform aktiviteye rastlanmadı. Temel biyoelektrik aktivite yeterli olarak değerlendirildi; önceki yavaşlamanın postiktal nitelikte olabileceği düşünüldü.



ŞEKİL 2

Birinci olgunun 11 yaşındaki EEG incelemesinde göz kapatma ile ortaya çıkan epileptiform deşarj.

TARTIŞMA

Bu yazıda klinik olarak az rastlanması nedeniyle AGM'li bir olgu ve kan grubu farklılığı nedeniyle dizigotik olarak değerlendirilen ikiz kardeşlerde ortaya çıkan fotosensitif epilepsi ele alındı.

Absanslı gözkapağı myoklonisi, ILAE'nin epilepsiler ve sendromları sınıflandırmasında yer almayan bir idiyopatik jeneralize epilepsi sendromudur.^[1] Bu sendrom Jeavons^[4] tarafından tanımlanmıştır; hastalığın tipik bulguları gözkapağı myoklonileri ve bunlara eşlik eden kısa süreli absans nöbetleri, fotosensitivitenin varlığı ve göz kapama sırasında EEG'de izlenen jeneralize deşarjlardır. Sendromun tipik absanslı idiyopatik jeneralize nöbetler ile seyreden epilepsiler arasında %12.9 oranında görüldüğü ileri sürülmüştür.^[5]

Absans nöbetleri çeşitli jeneralize epilepsi sendromları ile birlikte görülebilir. Bu nedenle AGM ayırıcı tanısında absansların eşlik ettiği diğer epilepsi sendromları yer almaktadır. Bu sendromlardan olan çocukluk çağı absans epilepsisinde, fotosensitivite ve oto-indüksiyon beklenen özelliklerden değildir.^[3] Birinci olguda fotosensitivitenin ve oto-indüksiyonun ön

planda oluşu bizi bu sendromdan uzaklaştırmıştır. Juvenil absans epilepsisinde fotosensitivite daha sıklıkla izlenebilmesine karşın, ön planda görülen gözkapağı myoklonileri, juvenil absans epilepsisi tanısında dışlama kriteri olarak tanımlanmıştır.^[3] Juvenil myoklonik epilepsi ya da myoklonik absans epilepsileri de absans nöbetlerinin eşlik edebildiği sendromlardır. Ancak tanı için bu tablolarda jeneralize myoklonilerin varlığı gerekmektedir.^[1,3] Hastamızda, beş yaşında başlayan, gözkapağı myoklonilerine eşlik eden absans nöbetleri tanımlanmıştır. Hastanın 11 yaşına kadar olan takiplerinde tedaviye dirençli absans nöbetlerine karşın hiçbir zaman myoklonilerin klinik tabloya eşlik etmemiş olması ve erken başlangıç yaşı juvenil myoklonik epilepsi tanısından uzaklaştırmaktadır.^[3] Myoklonik absans epilepsisi ise semptomatik jeneralize epilepsiler arasında yer alan ve mental retardasyon ile seyreden bir epilepsi sendromudur.^[3] Nöbetlerin fotik uyarılara duyarlı oluşu, EEG'de zaman zaman göz kapatma ile deşarjların izlenmesi ve hastanın televizyon gibi nöbeti hızlandırıcı uyarılara impulsif bir şekilde yönelme davranışı dikkat çekici olarak değerlendirilmiştir. Tanımlanan özellikler ile hastada AGM tanısı konmuştur.

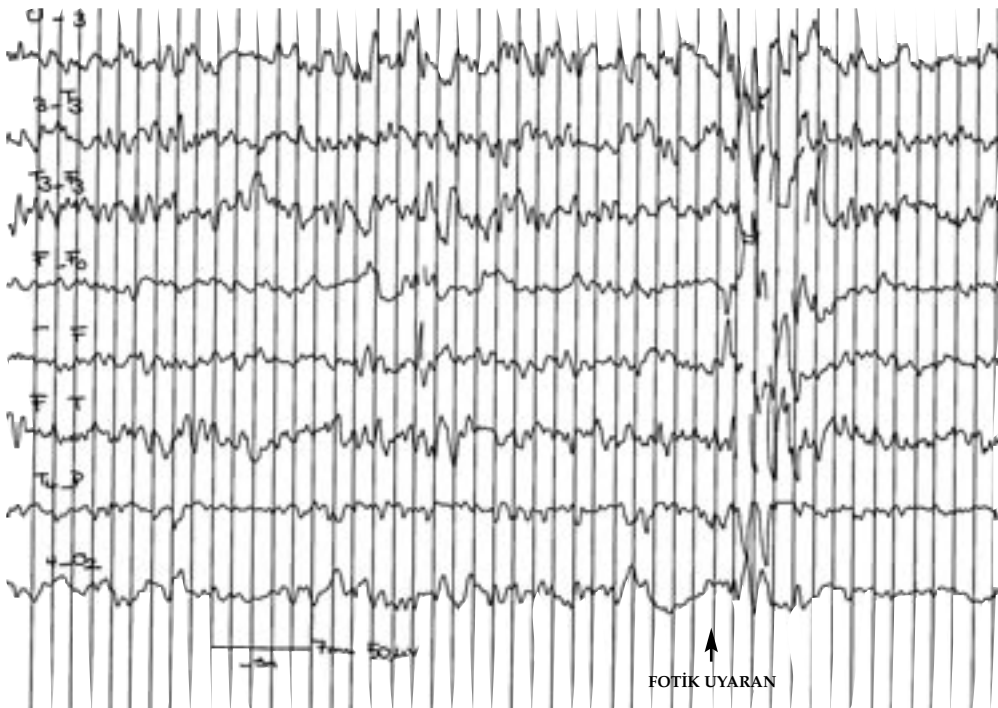


ŞEKİL 3

İkinci olgunun 11 yaşında gerçekleştirilen EEG'sinde göz kapatma yanıtı.

Fotosensitivite yanıtı epilepsi hastalarının %5'inde tanımlanan bir bulgudur.^[3,6] Fotosensitivite üç şekilde karşımıza çıkabilir: Birinci grupta, günlük hayatta yanıp sönen ışıklarla nöbetleri ortaya çıkan hastalar; ikinci grupta sadece laboratuvar koşullarında ışık uyarılarına karşı nöbetleri ortaya çıkan hastalar; üçüncü grupta ise, günlük hayatta nöbet geçirmediği halde laboratuvar koşullarında ışık uyarana karşı EEG'de anormal deşarjları izlenen hastalar yer alır.^[7] Her iki hastamız da ışık uyarı ile nöbet geçirmektedir. Ancak birinci olguda, fotosensitivite özelliğine ek olarak, nöbetlerin oto-indüksiyonu dikkat çekmiştir. Oto-indüksiyon, Jaevons ve Harding^[8] tarafından fotosensitif 460 hastanın beşinde tanımlanmıştır. Binnie ve ark.^[9] ise oto-indüksiyonun fotosensitif hastaların %27'sinde görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu yazarların çalışmasında EEG incelemesi öncesinde oto-indüksiyondan şüphe edilmediği vurgulanmış; ancak iyi aydınlatılmış bir odada gözler açık halde 10 dak. süreli bazal EEG incelemesi yapıldığında hastaların nöbetlerini uyacak şekilde gözkapaklarını kapatıp gözlerini yukarı doğru döndürdükleri gözlenmiştir.^[9] Birinci olgumuzda otoindüksiyon aile tarafından

tanımlanmıştır. Bu nedenle tarafımızdan ek bir araştırma yapmaya gerek kalmamıştır. Düşünüldüğünden daha sık karşılaşılabilen bir durum olduğu göz önüne alınarak, şikayet olarak ortaya koymasa bile, oto-indüksiyon tüm fotosensitif hastalarda oluşturulmalı ve daha detaylı EEG incelemeleri yapılmalıdır. Otoindüksiyonun AGM'de bir bulgu olduğu bildirilmiş olmasına karşın, bazı araştırmacılar kendi hasta gruplarında bu bulguyu doğrulamamışlardır.^[3,5,10] Göz kapama ile EEG'de deşarjların izlenmesi, fotosensitif hastalarda görülen ve karanlık ortamda ortaya çıkmayan bir bulgudur. Bu yanıt sırasında klinik bir nöbet izlenmeyebilir. Göz kapama ile ortaya çıkan epileptiform deşarjlar, Binnie ve ark.'nın^[9] bahsettikleri yukarıda tanımlanan oto-indüksiyondan farklıdır. En temel farklılık, oto-indüksiyon ile ilgili olanlarda göz kapatma artefaktlarının epileptiform deşarjlardan önce izlenmesidir. Halbuki, spontan göz kapama ile ortaya çıkan göz kapatma artefaktı epileptiform deşarjdan önce veya sonra izlenebilir. Ayrıca, oto-indüksiyon sırasında izlenen okulografik artefaktlar, spontan göz kapatma artefaktından daha yüksek amplitütlü ve yavaş olmaktadır.^[11]



ŞEKİL 4

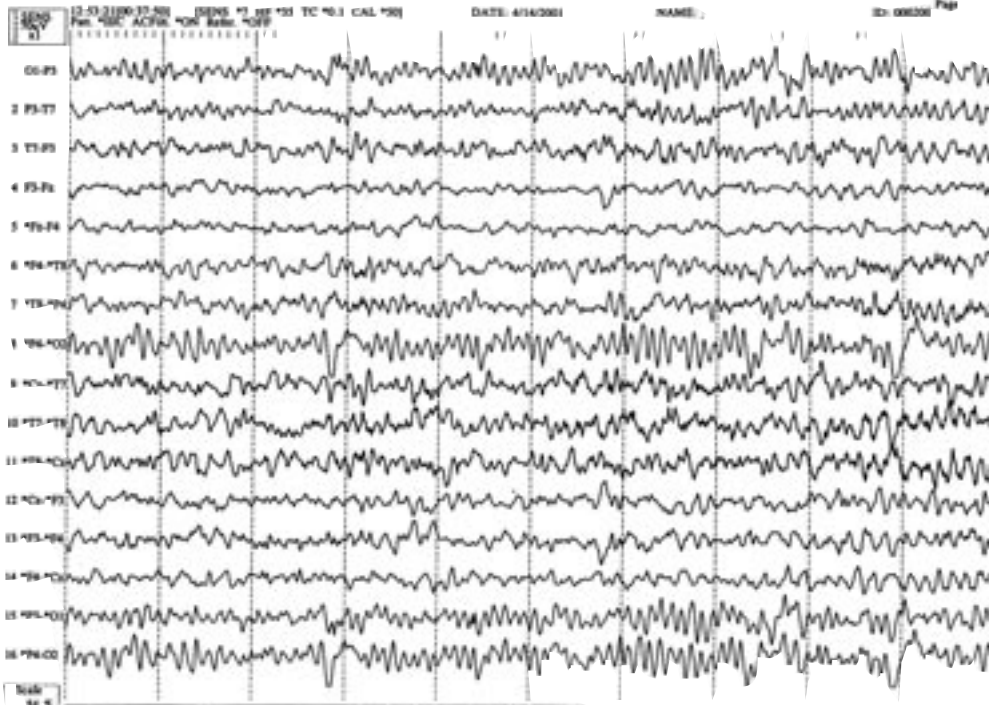
İkinci olgunun 11 yaşında gerçekleştirilen EEG'sinde fotoparoksizmal yanıt.

Göz kapatma ile ortaya çıkan epileptiform deşarjların, gözler kapalı iken ortaya çıkan epileptiform deşarjlardan ayrılması gerekir. Göz kapatma deşarjları, göz kapatmayı takiben 2-4 saniye içerisinde ortaya çıkan ve üç saniyeden kısa süren jeneralize deşarjlardır. Gözlerin kapalı kaldığı geri kalan sürede izlenmezler. Bu bulgu fotosensitif hastalarda izlenir ve karanlıkta kaybolur. Fotosensitif hastalarda gözler kapalı iken izlenen deşarjlar ise, gözlerin kapalı kaldığı sürece aralıklı ya da sürekli, fokal veya jeneralize olarak izlenir; gözler kapalı iken ve gözler açıkken tam karanlıkta devam edebilirler.^[12,13]

İkinci olgumuzu şu an için sadece refleks epilepsiler grubundan saf fotosensitif epilepsi olarak değerlendirebiliriz. Nöbetin başlangıcında izlenen özellikler, fokal epilepsiyi düşündürmektedir. Fotosensitif epilepsilerde tonik klonik nöbetler, absans nöbetleri, parsiyel nöbetler ya da myoklonik nöbetler izlenebilir. Epilepsi ile ilişkili fotosensitivite çoğunlukla aileseldir ve multifaktöryel genetik geçiş göstermektedir. En sık olarak 12-14 yaşları arasında gözlenir.^[6] Bizim hastamızda da jeneralize tonik klonik nöbetler ile seyreden fotosensitif epilep-

si, nöbet başlangıç özelliğinden dolayı fokal başlangıçlı olarak değerlendirilmiştir. Semptomatik oksipital lob epilepsilerinde fotosensitivite nadir görülen bir durum olmasına karşın, idiyopatik/kriptojenik fotosensitif parsiyel epilepsilerde görsel semptomlar tanımlanmaktadır.^[11] İdiyopatik jeneralize epilepsiler ile fotosensitivite arasındaki yakın ilişkiye rağmen, son yıllarda fotik ile uyarılan epileptik fenomenlerin esasında lokalizasyonla ilişkili olduğu tartışılmaktadır. Yaygın bir kortikal hiperaktivitenin olduğu hastalarda, yeterli bir fizyolojik uyaran koşulunda, korteksin sınırlı bir bölgesinin uyarılarak parsiyel bir nöbeti doğurabilmesinin mümkün olduğu ileri sürülmüştür. Bu açıdan değerlendirildiğinde, insan fotosensitif epilepsisinin görsel korteksten kaynaklanan jeneralizasyona eğilimli, refleks parsiyel bir epilepsi olması mümkündür.^[14]

Tek yumurta ikizlerinde idiyopatik jeneralize epilepsinin tekrarlama riski %70-95 olarak bildirilmektedir. Monozigotik ikizler her zaman aynı jeneralize epilepsi subtipini göstermektedirler. Çift yumurta ikizlerinde ise, ortaya çıkan epilepsi hastalığı farklı fenotiplerde olabilmektedir.^[15] Bu yazıda bildirilen ve muh-



ŞEKİL 5

İkinci olgunun tedavisi altında gerçekleştirilen video-EEG incelemesinde temel aktivitenin düzeldiği ve epileptiform deşarjların izlenmediği görüldü.

temelen dizigotik olan ikiz kardeşlerde farklı fenotiplerde ortaya çıkan epilepsi nöbetleri söz konusudur. İstirahatte ve hiperventilyasyonda beliren diken-dalga deşarjları aynı hastalarda fotoparoksizmal deşarjlarla birlikte izlenebilirler de, fotosensitif deşarjlar farklı bir genetik geçiş gösterirler. Bu farklılık aynı zamanda nörokimyasal olarak da destek bulmaktadır; dopaminin fotosensitiviteden sorumlu olduğu ancak diğer deşarjların oluşumuna katılmadığı bildirilmiştir.^[16] Birinci hastada fotosensitif özellikleri olan bir epilepsi sendromu izlenmiştir. İkinci hasta için henüz kesin bir sendromik tanı koymak mümkün değilse de saf fotosensitif bir epilepsi olarak değerlendirilebilir. Bu hastalardaki fenotipik benzerliğin, fotosensitivite ve göz kapama yanıtı olduğunu söylemek mümkündür.

Absanslı gözkapağı myoklonisinde tedaviye yanıt tipik absans epilepsileri kadar iyi değildir. Tek başına VPA tedavisi yeterli olmamaktadır. Bu nedenle, etosüksimid ve VPA kombinasyonu tavsiye edilmektedir.^[3,5] Ancak, gelişen lökopeni nedeniyle hastamızda VPA tedavisi sürdürülememiştir. Valproik asit kullanımına bağlı lökopeni nadir görülen bir yan etkidir. Tohen ve ark.^[17] VPA kullanımı sırasında bu yan etkinin %0.4 oranında izlendiğini bildirmişlerdir. Valproik asit kullanılmaması nedeniyle, ikinci bir seçenek olan lamotrijin ve daha sonra da klonazepam kombinasyonu uygulanmıştır. Ancak etosüksimid eklenmesi ile hasta da tam nöbetsizlik elde edilebilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
2. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
3. Panayiotopoulos CP. Absence epilepsies. In: Engel JR, Pedley TA, editors. *Epilepsy. A comprehensive textbook*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Press; 1998. p. 2327-46.
4. Jeavons PM. Nosological problems of myoclonic epilepsies in childhood and adolescence. *Dev Med Child Neurol* 1977;19:3-8.
5. Giannakodimos S, Panayiotopoulos CP. Eyelid myoclonia with absences in adults: a clinical and video-EEG study. *Epilepsia* 1996;37:36-44.
6. Binnie CD, Jeavons PM. Photosensitive epilepsies. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolff P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. London: John Libbey; 1992. p. 299-305.
7. Jeavons PM, Bishop A, Harding GF. The prognosis of photosensitivity. *Epilepsia* 1986;27:569-75.
8. Jeavons PM, Harding GF. Photosensitive epilepsy. 1st ed. London: Heinemann; 1975.
9. Binnie CD, Darby CE, De Korte RA, Wilkins AJ. Self-induction of epileptic seizures by eye closure: incidence and recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:386-9.
10. Baykan Kurt B, Gökyiğit A, Şahin H, Kınay D. Absanslı gözkapağı myoklonisi: İki olgu. *Epilepsi* 1996;2:149-52.
11. Binnie CD. Activation of seizures by photic stimulation. In: Lüders HO, Noachtar S, editors. *Epileptic seizures: pathophysiology and clinical semiology*. 1st ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 2000. p. 593-97.
12. Duncan JS, Panayiotopoulos CP. The differentiation of 'eye closure' from 'eyes-closed' EEG abnormalities and their relation to photo- and fixation-off sensitivity. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP, editors. *Eyelid myoclonia with absences*. 1st ed. London: John Libbey; 1996. p. 77-87.
13. Harding GF. Eye closure and EEG abnormalities, darkness, fixation-off and photosensitivity. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP, editors. *Eyelid myoclonia with absences*. 1st ed. London: John Libbey; 1996. p. 69-76.
14. Hennessy MJ, Binnie CD. Photogenic partial seizures. *Epilepsia* 2000;41:59-64.
15. Sander T. The genetics of idiopathic generalized epilepsy: implications for the understanding of its aetiology. *Mol Med Today* 1996;2:173-80.
16. Berkovic SF, Andermann F, Andermann E, Gloor P. Concepts of absence epilepsies: discrete syndromes or biological continuum? *Neurology* 1987;37:993-1000.
17. Tohen M, Castillo J, Baldessarini RJ, Zarate C Jr, Kando JC. Blood dyscrasias with carbamazepine and valproate: a pharmacoepidemiological study of 2,228 patients at risk. *Am J Psychiatry* 1995;152:413-8.