



Epileptički napadaji u multiploj sklerozi

L. Radolović Prenc, I. Vidović, M. Prenc, L. Maračić

SAŽETAK - Brojne su studije u kojima se pokušalo utvrditi incidenciju i prevalenciju epileptičkih napadaja u bolesnika s multiplom sklerozom (MS). Egzaktna prevalencija epileptičkih napadaja u pacijenata s MS-om još je uvijek kontroverzna. Cilj ove studije je procijeniti povezanost između multiple skleroze (MS-a) i epilepsije; analizirati kliničke karakteristike epilepsije u pacijenata sa MS-om, procijeniti nalaze elektroencefalografije (EEG-a) i magnetske rezonancije (MR) središnjeg živčanog sustava (SŽS-a), odgovor na antiepileptičku terapiju, te moguću korelaciju učestalosti epileptičkih napadaja i tijeka odnosno težine MS-a. Analizirali smo 224 bolesnika s MS-om, dijagnosticiranih u Općoj bolnici Pula tijekom 25-godišnjeg razdoblja (1985.-2010.). Rizik za pojavu epilepsije je veći u bolesnika s MS nego u ostaloj populaciji. Uobičajena je pojava parcijalnih napadaja s generalizacijom ili bez generalizacije. Rijetko se javlja epileptički status. Epileptički napadaj se javlja najčešće neposredno nakon pojavnosti MS-a ili se javljaju istodobno. EEG promjene su prisutne u većini bolesnika, ali uglavnom u smislu nespecifičnih difuznih dizritmičnih promjena. Patogenetsku osnovu čine demijelinizacijske lezije koje zahvaćaju moždanu koru i supkortikalnu regiju u epileptogenim područjima (predominantno frontalno i temporalno). Epileptički napadaji reagiraju dobro na antiepileptičku terapiju.

Ključne riječi: epileptički napadaji, multipla skleroza

UVOD

Multipla skleroza (MS) upalna je demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS). Pojavljuje se većinom u mladih odraslih osoba. Najčešće je relapsno-remitirajućeg tijeka. U malog broja bolesnika razvija se progresivno pogoršanje od samog početka bolesti (1). Dijagnoza MS-a postavlja se na temelju kliničkih i parakliničkih kriterija (nalaza magnetske rezonancije (MR) mozga i kralješnične moždine, nalaza vidnih evociranih potencijala

(VEP) i nalaza cerebrospinalnog likvora (CSL). Osnovni dijagnostički pokazatelj su oštećenja SŽS-a „razasuta u vremenu i prostoru“, uz isključivanje drugih uzroka koji mogu imati takve kliničke pokazatelje, te potvrdu specifičnih abnormalnosti tijekom analize evociranih moždanih potencijala (EMP) ili MR živčanog sustava (2,3).

Djelatnost za neurologiju, Opća bolnica Pula, Pula, Hrvatska

Epileptički napadaji u MS-u zamijećeni su kao simptom koji se može pojaviti na početku ili tijekom razvoja MS-a i registrirani su u studijama prije više od 100 godina. U svojoj su studiji "Epilepsija kao simptom diseminirane skleroze" Kinier Wilson i Macbride 1925. godine, iz tada do-

stupne literature i na temelju vlastitih promatranja, pokušali utvrditi njihovu stvarnu korelaciju (4). Iako se učestalost epileptičkih napadaja u bolesnika s MS razlikuje od studije do studije, sve pokazuju da je učestalost epileptičkih napadaja u bolesnika s MS veća nego u općoj populaciji (5).

Tablica 1. Analiza kliničkih parametara epilepsije u pacijenata s MS-om

R. br.	Inicijali	Spol	Godište	Oblik MS	EDSS	Početak MS (godina)	Prvi epi napadaj (godina)	Vrsta epi napadaja	Učestalost napadaja	Učestalost napadaja poslije Th	EEG	MR	Th
1	BM	M	1983.	RR	EDSS 2.5	2001.	2002.	EPAM	2 do 5	bez napadaja	DD	SK, F	lamotrigin
2	CT	Ž	1965.	RR	EDSS 2.5	2004.	1990.	GTCS	>5	>5	DD	K, T	lamotrigin, valproatna kiselina
3	RZ	Ž	1953.	RR	EDSS 2.5	2007.	1995.	EPAM	>5	<5	Ž	PV, K	lamotrigin
4	SZ	Ž	1961.	SP	EDSS 2.5	1995.	2003.	EPAM	>5	>5	P	SK, K T	karbamazepin
5	VD	Ž	1982.	RR	EDSS 1.0	2000.	1995.	GTCS	>5	<5	SV	SK, T	karbamazepin
6	FV	M	1959.	RR	EDSS 1.5	2007.	2007.	EPAM	2 do 5	bez napadaja	DD	MD, MM	karbamazepin
7	HJ	M	1968.	RR	EDSS 1.0	2003.	2009.	EPAM	<2	bez napadaja	DD	SK, K, F	karbamazepin
8	MM	M	1965.	RR	EDSS 1.5	2003.	2003.	GTCS	2 do 5	<5	SV	SK, K, F	valproatna kiselina
9	BL	Ž	1978.	RR	EDSS 1.5	2008.	1991.	GTCS	>5	<5	DD	PV, SK, T	valproatna kiselina
10	ID	Ž	1955.	RR	EDSS 1.5	2002.	2009.	EPAM	2 do 5	bez napadaja	DD	K, SK, F, T	lamotrigin
11	GN	Ž	1967.	SP	EDSS 2.0	2003.	2008.	GTCS	2 do 5	bez napadaja	SV	MM	lamotrigin, valproatna kiselina
12	NR	Ž	1953.	PP	EDSS 3.5	1972.	1989.	GTCS	>5	>5	P	K, SK, T	metilfenobarbital, karbamazepin
13	MG	M	1948.	RR	EDSS 2.0	1998.	2007.	EPAM	<2	bez napadaja	DD	K, SK, T	karbamazepin
14	GN	Ž	1962.	PP	EDSS 5.0	1991.	2009.	EPAS	2 do 5	<5	SV	MD, MM	lamotrigin, valproatna kiselina
15	BLJ	Ž	1951.	RR	EDSS 1.0	2009.	2009.	CPA	<2	bez napadaja	DD	K, SK, F	karbamazepin

Legenda: EPAM – elementarne parcijalne atake motorne; GTCS – generalizirane toničko-kloničke atake; EPAS – elementarne parcijalne atake somatosenzorne; CPA – kompleksne parcijalne atake; DD – difuzno disritmičan; P – paroksizmalan; SV – spori valovi; Ž – žarišno promijenjen nalaz; RR – relapsno remitirajuća; PP – primarno progresivna; SP – sekundarno progresivna; PV – paraventrikularno; F, T – frontalno, temporalno; MD, MM – moždano deblo, mali mozak; K, SK – kortikalno, supkortikalno

ISPITANICI I METODE

Analizirali smo 224 bolesnika s dokazanom MS, dijagnosticiranih u Općoj bolnici Pula, tijekom 25-godišnjeg razdoblja (1985.-2010.). Kod svih je bolesnika isključen drugi uzrok epilepsije (genetski poremećaji, prenatalna oštećenja mozga - razvojna, infektivna, vaskularna, perinatalna oštećenja mozga - porođajne traume i anoksije, hipertermija, intrakranijske neoplazme, cerebrovaskularni incidenti, toksički i metabolički čimbenici, idiopatske - kriptogene epilepsije). Pri analizi bolesnika promatrali smo životnu dob, spol, dužinu trajanja, oblik, stupanj težine MS-a; vrijeme pojave prvog epileptičkog napadaja, njihovu učestalost prije i nakon terapije; antiepileptičku terapiju; MR i EEG nalaze. Ispitanici su imali jedan od ovih oblika MS-a: relapsno remitirajući, relapsno remitirajući sa sekundarnom progresijom, primarno progresivni. Stupanj težine bolesti određen je ljestvicom EDSS (engl. *Expanded Disability Status Scale*).

Vrijeme pojave prvog epileptičkog napadaja registrirano je kao: pojava epileptičkog napadaja prije dijagnosticiranja MS-a; istodobna pojava obje bolesti, pojava epileptičkog napadaja nakon početka MS-a. Vrsta epileptičkog napadaja podijeljena je u četiri skupine: kompleksne parcijalne epileptičke atake (CPA - engl. *Complex Partial Attacks*); elementarne parcijalne epileptičke atake (EPA - engl. *Elementary Partial Attacks*)-motorne ili somatosenzorne; generalizirani toničko-klonički napadaji (GTCS, engl. *Generalized Tonic-Clonic Seizures*); epileptički status.

Učestalost epileptičkog napadaja određena je kao jedan izoliran napadaj; 2-5 napadaja te više od pet napadaja tijekom praćenja bolesti. Svi bolesnici podvrgnuti su standardnoj EEG i MR pretrazi. EEG nalaz okarakteriziran je kao normalan; fokalne ili generalizirane epileptiformne promjene ili EEG uz pojavnost sporih valova. MR mozga učinjen je kod svih bolesnika, demijelinizacijske lezije su podijeljene po lokalizaciji kao: kortikalne, supkortikalne; lezije na predilekcijskim lokacijama za epilepsiju (predominantno frontalno, temporalno); lezije nespecifične lokalizacije za epilepsiju (okcipitalno, moždano deblo, mali mozak).

Učinak antiepileptičke terapije ocijenjen je po kriterijima nakon uvođenja te terapije: bolesnik je bez napadaja; ima rijetke napadaje do pet puta godišnje; ima više od pet ponavljajućih napadaja tijekom godine. Dobiveni rezultati navedeni su tablici 1.

REZULTATI

Od analiziranih 224 MS bolesnika, 15-ero ih je imalo epileptičke napadaje (7,33%). Od toga deset bolesnika bile su žene (66,7%), petorica muškarci (33,3%), srednje životne dobi 45,5 godina (28-63 godine). Analizirajući oblik MS-a, 11 (73,4%) bolesnika imalo je relapsno remitirajući tijekom MS-a, dvoje (13,3%) sa sekundarnom progresijom. Dvije bolesnice (13,3%) imale su primarno progresivni oblik MS-a. Ljestvica EDSS kretala se od 1,5 do 5,0. U četvero bolesnika (26,7%) epilepsija je počela prije nastupa MS-a, u petoro (33,3%) ih je registrirano istodobno pojavljivanje bolesti, dok se u šestoro bolesnika (40%) epilepsija javila nakon nastupa MS-a (u razdoblju između jedne do pete godine). GTCS napadaj registriran je u pet bolesnika (33,3%), EPA sa sekundarnom generalizacijom u dva (13,3%), EPA motorni bez sekundarne generalizacije u sedam (46,7%) i CPA u jednog (6,7%) bolesnika. Dva bolesnika (13,3%) doživjela su epileptički status. Patološki EEG nalaz imalo je 12 bolesnika (80%). Od toga su paroksizmalne promjene registrirane u dva (16,7%), žarišno promijenjeni EEG nalaz u jednog (8,3%) i difuzne disritmičke promjene u pet (41,7%) te spori valovi u četiri bolesnika (33,3%). MR mozga pokazivao je brojne demijelinizacijske lezije kortikalno i supkortikalno u osam (53,3%), žarišnu kortikalnu atrofiju u tri bolesnika (20%). Demijelinizacijske lezije u predilekcijskim regijama za epileptički napadaj (temporalno i frontalno) evidentirane su u osam bolesnika (53,3%), dok su u troje (20%) one bile locirane u nespecifičnim regijama (moždano deblo, mali mozak i okcipitalna regija).

Analiza učestalosti epileptičkih napadaja pokazuje da je šest (40%) pacijenata imalo dva do pet napadaja, šest (40%) više od pet, a troje (20%) bolesnika samo jedan napadaj tijekom praćenja. Nakon uvođenja antiepileptičke terapije u sedam (46,7%) bolesnika epileptički su napadaji odmah prestali. Troje bolesnika (20%) imalo je do pet napadaja tijekom praćenja više godina, a pet bolesnika (33,3%) imalo je unatoč terapiji više od pet napadaja godišnje.

RASPRAVA

Brojne studije potvrđuju da je incidencija i prevalencija epileptičkih napadaja u bolesnika s MS-om viša nego u općoj populaciji (6-8). Egzaktna prevalencija epileptičkih napadaja u pacijenata s MS-om još je uvijek kontroverzna (8, 9). Unatoč među-

sobnim razlikama u raznim studijama možemo zaključiti da će 5-6% bolesnika s MS-om doživjeti epileptički napadaj (5,10,11,12). Rezultati naše studije također pokazuju značajnu učestalost epileptičkih napadaja u MS bolesnika koja se postotkom ne razlikuje od citiranih studija.

Etiopatogeneza napadaja u MS-u nije u potpunosti razjašnjena. Pretpostavka je da kortikalne i supkortikalne demijelinizacije i upalne promjene uz prateći edem imaju ulogu u nastanku napadaja (13-15). Cerebralna biopsija lezija (16) pokazala je upalu izazvanu produktom propadanja mijelina. Analizom nalaza MR mozga naših ispitanika dokazali smo da je većina bolesnika s MS-om koji su doživjeli epileptički napadaj imala demijelinizacijske lezije kortikalno i supkortikalno, predominantno frontalno i temporalno, dakle u predilekcijskim područjima za epileptički napadaj. Kortikalna hiperekscitabilnost vjerojatno je posljedica demijelinizacije, upalnih promjena i edema udružena s aktivnim lezijama MS-a (15). Prema nekim razmišljanjima demijelinizacijskim lezijama možda prethodi epileptogenost određenih područja koja bi u drugim okolnostima ostala neaktivna (15). Napadaji su učestaliji na početku bolesti, prije same dijagnoze MS-a i unutar pet godina od dijagnoze što ukazuje u prilog pretpostavci da je u podlozi upalna etiologija (16). Diseminacija lezija u vremenu i prostoru i multifokalnost lezija otežava povezivanje MR nalaza s epileptogenezom (13, 16).

Rezultati većine studija pokazuju da se epileptički napadaji mogu pojaviti u bilo kojoj fazi MS-a, uključujući i pojavljivanje u ranom tijeku bolesti. Ipak, epileptički napadaj je rijetko opisan kao vodeći simptom MS-a (17-20). On može biti početni simptom i jedina klinička manifestacija relapsa MS-a (21-23). Uпитno je mogu li se epileptički napadaji koji se javljaju godinama prije dijagnoze MS-a povezati s tom bolesti ili se radi o koincidenciji dvaju entiteta u istog bolesnika. Rezultati naše studije pokazuju podjednaku pojavnost epileptičkog napadaja prije i poslije, te istodobno s prvom manifestacijom MS-a, uz naznačeno učestaliju pojavnost epileptičkog napadaja neposredno nakon pojave MS-a (u razdoblju do pet godina).

Napadaji se javljaju i u relapsno-remitirajućem i u progresivnom obliku MS-a (15,24), u čemu se rezultati naše studije poklapaju s rezultatima drugih autora.

Promatrajući brojne studije pojava generaliziranih napadaja u MS-u rjeđa je od pojave parcijalnih napadaja. Iz oskudnih podataka tada dostupnih pionirima u istraživanju ove teme, vidljivo je da su

Jacksonovi parcijalni napadaji učestaliji nego generalizirani toničko-klonički napadaji (15, 25, 26). Isto potvrđuje i naša studija. Naime, najčešće su ispitanici imali elementarne parcijalne napadaje, dok su generalizirani toničko-klonički epileptički napadaji bili rjeđi, a osobito je rijetka pojava epileptičkog statusa.

U većini pacijenata bilježe se abnormalnosti EEG-a, ali nema specifičnih promjena koje bi ukazivale na MS kao etiologiju (15). Analizom EEG nalaza naših ispitanika također smo registrirali difuzne disritmičke promjene u većine bolesnika, dok su specifične - žarišne promjene, ili paroksizmalna izbijanja, rijetka.

Prevalencija epileptičkih napadaja u populaciji s MS je viša nego u općoj populaciji. To bi trebalo uzeti u obzir u procjeni terapije, uvoditi antiepileptike nakon prvog napadaja (8, 15). Prognoza epilepsije tijekom trajanja MS-a obično je dobra, a izbor antiepileptika ostaje stvar individualnog izbora. Izbor ovisi o vrsti i učestalosti napadaja, stupnju invaliditeta i potencijalnoj škodljivosti lijeka. Rezultati naše studije također potvrđuju dobru učinkovitost antiepileptičke terapije u bolesnika s MS i epilepsijom.

ZAKLJUČAK

Rizik za pojavu epilepsije veći je u bolesnika s MS nego u ostaloj populaciji. Napadaji se registriraju u svim oblicima MS-a. Uobičajena je pojava elementarnih parcijalnih napadaja. Rijetko se javlja epileptički status. Epileptički napadaj javlja se najčešće u razdoblju neposredno nakon pojavnosti MS-a, rjeđe istodobno ili prije dijagnoze MS-a.

Specifične epileptiformne EEG promjene rijetke su u MS-u, uglavnom se registriraju difuzno disritmičke promjene. Patogenetsku osnovu čine demijelinizacijske lezije koje zahvaćaju moždanu koru i supkortikalnu regiju. Većina pacijenata ima demijelinizacijske lezije na lokacijama specifičnim za epilepsiju (predominantno frontalno i temporalno). Epileptički napadaji reagiraju dobro na anti-epileptičku terapiju.

LITERATURA

1. Fieschi C, Gasperini C, Ristori G. Differential diagnosis in multiple sclerosis. In: Thompson AJ, Polman C, Hohlfeld R. Multiple sclerosis clinical challenges and controversies. London: Martin Dunitz, 1997: 65-85.

2. Giang DW, Grow VM. Clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1994; 51:61-66.
3. Revised Diagnostic Criteria, McDonald, 2010; Polman, Chris *et al.* (2011). *Annals of Neurology*, Diagnostic criteria for multiple sclerosis; 2010 Revisions to the McDonald criteria.
4. Kinnier Wilson SA, Macbride HJ. Epilepsy as symptom of disseminated sclerosis. *J Neurol Psychopathol* 1925; 6: 91-103.
5. Sokic DV, Stojavljević N, Drulović J, *et al.* Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia* 2001; 42: 72-9.
6. Bertol V, Gros MB, Ara JR, Uson M, Perez MI, Oliveros A. Multiple sclerosis as a cause of partial complex epilepsy. *Rev Neurol* 1997; 25: 78-9.
7. Buttner T, Hornig CR, Dorndorf W. Multiple sclerosis and epilepsy. An analysis of 14 case histories. *Nervenarzt* 1989; 60: 262-7.
8. Engelsen BA, Gronning M. Epileptic seizures in patients with multiple sclerosis. In the prognosis of epilepsy underestimated? *Seizure* 1997; 6: 377-82.
9. Gurubay IG, Gila L, Morales G, Gallego-Culleire J, Ayuso MT, Manubens JM. Multiple sclerosis and epileptic seizures. *Rev Neurol* 2000; 30: 827-32.
10. Poser CM, Brinar V. Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 6-12.
11. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V *et al.* Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci* 2003; 24: 322-8.
12. Kinnunen E, Wikstrom J. Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis. *Epilepsia* 1986; 27: 729-33.
13. Moreau T, Sochurkova D, Lemesle M *et al.* Epilepsy in patients with multiple sclerosis: radiological-clinical correlations. *Epilepsia* 1998; 39: 893-6.
14. Nicoletti A, Sofia V, Biondi R *et al.* Epilepsy and multiple sclerosis in Sicily: a population-based study. *Epilepsia* 2003; 44: 1445-8.
15. Kelley BJ, Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2009; 23: 805-15.
16. Thompson AJ, Kermode AG, Moseley IF, MacManus DG, Mc Donald WI. Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations. *J Neurol Neurosurg Psych* 1993; 56: 1317-20.
17. Garcia-Asensio S, Lopez del Val J, Barrena R, Guelbenzu S, Mazas L. Epilepsy as the first sign of multiple sclerosis. *Rev Neurol* 1997; 25: 2060-1.
18. Gandelman-Marton R, Rabey JM, Flechter S. Periodic lateralized epileptiform discharges in multiple sclerosis: a case report. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 117-21.
19. Nyquist PA, Cascino GD, Mc Clelland RL, Annegers Jf, Rodriguez M. Incidence of seizures in patients with multiple sclerosis: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 910-2.
20. Nyquist PA, Cascino GD, Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis seen at Mayo Clinic, Rochester, Minn, 1990-1998. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 983-6.
21. Striano P, Striano S, Carrieri PB, Boccella P. Epilepsia partialis continua as a first symptom of multiple sclerosis: electrophysiological study of one case. *Mult Scler* 2003; 9: 199-203.
22. Truyen L, Barkhof F, Frequin ST *et al.* Magnetic resonance imaging of epilepsy in multiple sclerosis: a case control study. Implications for treatment trials with 4-aminopyridine. *Mult Scler* 1996; 1: 213-7.
23. Spatt J, Chaix R, Mamoli B. Epileptic and non epileptic seizures in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001; 248: 2-9.
24. Eriksson M, BenMenachem E, Andersen O. Epileptic seizures, cranial neuralgias and paroxysmal symptoms in remitting and progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8: 495.
25. Ghezzi A, Montanini R, Basso PF, Zaffaroni M, Massimo E, Cazzullo CL. Epilepsy in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1990; 30: 218-23.
26. Jankovic SM, Sokic DV, Levic ZM, Susuc V, Stojavljevic N, Drulovic J. Epilepsy, eponyms and aprtin saints (history of Western civilization) *Srp Arh Celok Lek* 1996; 124: 162-5.

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Lorena Radolović Prenc, dr. med., Djelatnost za neurologiju, Opća bolnica Pula, A. Negri 6, 52100 Pula, Hrvatska; e-pošta: lorena.radolovic@net.hr