

Smjernice u klasifikaciji i dijagnostici epilepsija

Guidelines for the classification and diagnostics of epilepsy

Radna skupina

Sažetak:

Posljednjih nekoliko godina prati se značajna ekspanzija našeg razumijevanja patofiziologije i etiologije epilepsije, jedne od najčešćih neuroloških bolesti, zahvaljujući napretku prvenstveno neuroslikovnih dijagnostičkih metoda i molekularno-genetskog testiranja. Prilikom postavljanja ispravne dijagnoze i odabira adekvatnog terapijskog pristupa važno je poznavati semiologiju epileptičnog napadaja, kao i klasifikaciju epilepsije, odnosno epileptičnog sindroma. Godine 2010. ILAE (engl. International League Against Epilepsy) predlaže reviziju klasifikacije u skladu sa novim shvaćanjem epilepsije kao poremećaja mozgovne mreže uz prijedlog promjene terminologije slijedom koje je 2017. godine objavljena nova operativna (praktična) klasifikacija epileptičnih napadaja, uvelike bazirana na ranijim smjernicama. U ovim se smjernicama, nastavno na novu terminologiju i podjelu epilepsija prema preporukama ILAE, predlaže terminologija klasifikacije epilepsija na hrvatskom jeziku.

Deskriptori: epilepsija, klasifikacija, dijagnoza, smjernice, Hrvatska

Summary: Recently, we have been witnesses of enormous expansion in understanding pathophysiology and etiology of epilepsy, one of the most common neurological diseases, thanks to the development of neuroimaging methods and molecular-genetic analysis. When making a proper diagnosis and adequate treatment, knowledge of seizure semiology, as well as classification of different types of epilepsy or epileptic syndrome is essential. In 2010 ILAE (International League Against Epilepsy) proposed revised operational classification of seizures in light with the new concept of understanding epilepsy as a brain network disorder together with a proposal for a change of terminology. In 2017 ILAE presented new operational (practical) classification of epileptic seizures that is largely based on earlier guidelines.

We present Croatian guidelines for the classification and diagnostics of epilepsy, according to the ILAE recommendations, and suggest terminology of epilepsy classification in Croatian language.

Descriptors: epilepsy , classification, diagnosis, guidelines, Croatia

I. Uvod

Za postavljanje pravilne dijagnoze i potom odabir optimalnog antiepileptika jednako je značajno poznavanje kliničke semiologije epileptičnih napadaja kao i klasifikacije epilepsije, odnosno epileptičnog sindroma. Posljednjih nekoliko godina prati se značajna ekspanzija našeg razumijevanja patofiziologije i etiologije epilepsije (Tablica 1.), zahvaljujući napretku neuroslikovnih dijagnostičkih metoda i molekularno-genetskog testiranja. Slijedom navedenog ranija terminologija i podjela epilepsija na „idiopatske“, „kriptogene“ te „simptomatske“ se sve manje upotrebljava. Prema smjernicama Internacionalne lige protiv epilepsije - ILAE (engl. International League Against Epilepsy) iz 2017. god. **epilepsije prema etiologiji** možemo podijeliti na:¹

1) genetske epilepsije

a) *kromosomske abnormalnosti* (npr. Down sindrom /trisomija 21/, Klinefelterov sindrom /XXY/, Miller Dieker sindrom /DEL 17p/, itd.)

b) *genetske abnormalnosti* (npr. mutacije gena SCN1A, kromosom 2q24.3, koji kodira alfa podjedinicu voltažno-ovisnog Na kanala, tip I – genetske epilepsije s febrilnim napadajima „plus“ i Dravetov sindrom /teška mioklona epilepsija ranog djetinjstva/ - kanalopatije)

* navedeni pojam nije isto što i nasljedne epilepsije jer uključuje, osim potonjih i „de novo“ mutacije. Okolišni čimbenici također nisu isključeni.

2) strukturalne epilepsije

a) *kongenitalne malformacije kortikalnog razvoja* (prije češće korišten naziv “poremećaji neuronalne migracije”) prisutne su u oko 20% bolesnika s epilepsijom. Rezultat su poremećaja u normalnoj migraciji i diferencijaciji živčanih stanica za vrijeme razvoja u prvih 16 tjedana gestacije. Razlikuju se generalizirane kortikalne malformacije koje se očituju lizencefalijom (oštećenje kortikalnih konvoluta, uz agiriju /bez girusa/ i pahigiriju /široke giruse/) i fokalne kortikalne malformacije – kortikalna displazija, polimikrogirija (ekscesivna giracija), fokalne heterotopije sive tvari, shizencefalija (šupljina ispunjena likvorom, omeđena polimikrogiričnim korteksom, koja se proteže od ventrikularne površine do pjalne površine mozga). Ovdje se svrstavaju i tuberozna skleroza, hemimegalencefalija te hipotalamički hamartomi, kao i supkortikalna „band“ heterotopija (engl. „double cortex syndrome“, „traka“ sive tvari lokalizirana između lateralne komore i korteksa).

b) *vaskularne malformacije (angiomi, Sturge Weber sindrom, arteriovenske malformacije)*

c) *hipokampalna skleroza* – patohistološki je karakterizirana gubitkom piramidnih neurona, disperzijom granularnih stanica i gliozom u hipokampusu. Ukoliko promjene zahvaćaju susjedne strukture govorimo o mezijalnoj temporalnoj sklerozi. Radi se o stečenoj strukturalnoj abnormalnosti koja se razvija kao posljedica epileptičnih napadaja, posebno prolongiranih febrilnih napadaja.

d) *hipoksijsko-ishemijske strukturalne abnormalnosti mozga* – hipoksijsko-ishemijska lezija mozga (prenatalna lezija posteriornih periventrikularnih regija zbog vaskularne teritorijalne distribucije u fetalnom mozgu – periventrikularna leukomalacija, itd.); moždani udar (hemoragijski i ishemijski)

e) *traumatska ozljeda mozga*

f) *tumori mozga* – najčešći tumori povezani s epilepsijom su glioneuronalni tumori: DNET (disembrioplastični neuroepitelijalni tumori i gangliogliomi)

g) *porencefaličke ciste*

3) metaboličke epilepsije – mitohondrijski poremećaji (MELAS /mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes/, MERRF /myoclonic epilepsy with ragged red fibres/), peroksizmalni poremećaji, itd.

4) imunološki-posredovane epilepsije – Rasmussen sindrom (progresivna hemiatrofija, patohistološki kronični encefalitis, najvjerojatnije autoimune etiologije /prijasnje studije koje su ukazivale na virusnu etiologiju nisu potvrđene); epilepsije koje se javljaju u sklopu autoimunih encefalitisa, uzrokovanih protutijelima na NMDA receptore, protutijelima na voltažno ovisne kalijске kanale (LGI1 ili CASPR2), protutijelima na AMPA 1 i 2 receptore, protutijelima na GABA-B receptore, te protutijelima na GAD65 receptore, kao i u seronegativnim (bez izoliranih protutijela) autoimunim encefalitisima; te epilepsije u sklopu steroidne encefalopatije povezane s tiroidnom bolešću.

5) epilepsije uzrokovane infekcijama središnjeg živčanog sustava

6) nepoznata etiologija

Primjer: FIRES (engl. Febrile infection related epilepsy syndrome), epileptični sindrom povezan s infekcijom, febrilitetom uzrokovana refrakтерна epilepsija u djece školske dobi. Teški postinfekcijski neurološki poremećaj koji se prezentira intraktabilnim epileptičnim statusom u prethodno zdravog djeteta (rjeđe u odrasle osobe) nakon febrilne bolesti.

Tablica 1. Česti uzroci epileptičnih napadaja
Primarni neurološki poremećaji
Benigne febrilne konvulzije u djetinjstvu
Malformacije kortikalnog razvoja
Trauma glave

Moždani udar ili vaskularne malformacije
Ekspanzivni procesi mozga
Infekcije SŽS-a
Genetske epilepsije
Sistemske poremećaji
Hipoglikemija
Hiponatrijemija
Hiperosmolarna stanja
Hipokalcemija
Uremija
Hepatička encefalopatija
Porfirija
Toksičnost lijekova
Prestanak uzimanja lijekova
Intoksikacija alkoholom ili drogama
Globalna cerebralna ishemija
Hipertenzivna encefalopatija
Hipertermija
Eklampsija

II. Klasifikacija epileptičnih napadaja i epileptičnih sindroma

Klasifikacija epileptičnih napadaja još se uvijek pretežno temelji na karakteristikama (fenomenologiji) napadaja. U klasifikaciji epileptičnih napadaja do nedavno se upotrebljavala pojednostavnjena verzija *ILAE iz 1981. i 1989. (1981 – klasifikacija napadaja, 1989 – klasifikacija epilepsija i sindroma*, koja je zapravo klasifikacija elektrokliničkih značajki; Tablica 2.). Dijagnoza tipa napadaja i epileptičnog sindroma se bazira na kliničkim i elektroencefalografskim (EEG) manifestacijama, uz dodatnu pomoć neuroslikovnih metoda te rezultata molekularno-genetskih analiza u pojedinim slučajevima.^{2,3}

Tablica 2. Klasifikacija epilepsija i epileptičnih sindroma ILAE (1981. i 1989.)

1. Uz lokalizaciju vezane (žarišne, parcijalne) epilepsije i sindromi

- 1.1. Idiopatske epilepsije, vezane uz životnu dob
- benigna dječja epilepsija sa centrot temporalnim šiljcima (rolandička epilepsija)
 - dječja epilepsija s okcipitalnim paroksizmima
- 1.2. Simptomatske epilepsije

2. Generalizirane epilepsije i sindromi

- 2.1. Idiopatske epilepsije, vezane uz životnu dob
- benigne neonatalne familijarne konvulzije
 - benigne neonatalne konvulzije
 - benigna mioklona epilepsija u ranom djetinjstvu
 - dječja absence epilepsija (piknoepsija) (engl. „childhood absence epilepsy“, CAE)

- juvenilna absence epilepsija (JAE)
- juvenilna mioklona epilepsija (impulzivni *petit mal*) (JME)
- epilepsija s grand mal napadajima pri buđenju (engl. *generalised tonic clonic seizures on awakening*)

2.2. Idiopatske i/ili simptomatske epilepsije

- Westov sindrom
- Lennox-Gastautov sindrom (LGS)
- epilepsija s mioklono-astatskim napadajima
- epilepsija s mioklonim absence napadajima

2.3. Simptomatske epilepsije

- nespecifično uzrokovana rana mioklona encefalopatija
- specifični sindromi

3. Epilepsije i sindromi za koje nije određeno da li su žarišni ili generalizirani

3.1. Epilepsije i sindromi s generaliziranim i žarišnim napadajima

- neonatalni epileptični napadaji
- teška mioklona epilepsija u ranom djetinjstvu

<ul style="list-style-type: none"> - epilepsija s kontinuiranim šiljcima i valovima tijekom sporovalnog spavanja - stečena epileptična afazija (Landau-Kleffnerov sindrom). <p>3.2. Epilepsije i sindromi sa samo generaliziranim ili žarišnim napadajima</p>
<p>4. Specijalni sindromi</p>
<p>4.1. Epileptični napadaji vezani uz specifične situacije</p> <ul style="list-style-type: none"> - febrilne konvulzije (FK) - izolirani, prividno neprovocirani epileptični napadaji <p>4.2. Epilepsije karakterizirane specifičnim načinom provokacije napadaja</p> <ul style="list-style-type: none"> - refleksne epilepsije <p>4.3. Kronična progresivna epilepsija <i>partialis continua</i> u djece</p>

Godine 2010. ILAE je predložila reviziju klasifikacije epileptičnih napadaja koja reflektira napredak u razumijevanju epilepsije kao poremećaja mozgovne mreže (eng. „brain network disorder“). Predložena je nova terminologija glede etiologije:

1. „idiopatska“ postaje „genetska“ epilepsija (epilepsija je direktan rezultat poznatog ili pretpostavljenog genetskog defekta (defekata) u kojem su napadaji ključan simptom poremećaja).
2. „simptomatska“ postaje „strukturalna“/“metabolička“ epilepsija (jasan strukturalni ili metabolički poremećaj ili bolest su povezani s povećanim rizikom razvoja epilepsije)
3. „kriptogena“ epilepsija postaje epilepsija nepoznatog uzroka (uzrok je još nepoznat, može se u osnovi raditi o genetskom defektu ili posljedici neprepoznatog poremećaja).

U potonjoj klasifikaciji zadržani su termini žarišni i generalizirani napadaji kako bi reflektirali način početka i kliničke prezentacije napadaja. Žarišni napadaji uključuju mozgovnu mrežu ograničenu na jednu hemisferu, dok generalizirani napadaji počinju u bilateralno distribuiranim mozgovnim mrežama, sinkrono, u obje hemisfere od početka (mogu uključiti i kortikalne i subkortikalne strukture, ali ne obvezno i cijeli korteks). Nadalje, umjesto termina jednostavni i kompleksni parcijalni napadaj predlažu se više deskriptivni termini – npr. umjesto potonjeg predlaže se termin „žarišni diskognitivni napadaj“ (reflektirajući poremećaj svijesti u povezanosti sa žarišnim napadajem) koji su prema mišljenju mnogih stručnjaka teški i neprikladni te se tada još uvijek u svakodnevnoj kliničkoj praksi predlagalo korištenje oba termina dok definitivni klasifikacijski sistem ne bude prihvaćen. Štoviše, modifikacija spomenute predložene klasifikacije upotrebljava termin „žarišni napadaj s gubitkom

svjesnosti“ umjesto termina „kompleksni parcijalni napadaj“, što je dodatno kompliciralo epileptološku terminologiju.⁴

Godine 2017. ILAE objavljuje operativnu (praktičnu) klasifikaciju epileptičnih napadaja baziranu na klasifikaciji iz 1981. god., koja je revidirana 2010. godine (Tablica 3). Potonja klasifikacija ne predstavlja fundamentalne promjene, ali dopušta veću fleksibilnost i transparentnost u imenovanju tipova epileptičnih napadaja. Predložene su slijedeće promjene: (1) „parcijalni“ postaje „žarišni“ napadaj, (2) svjesnost se koristi u klasifikaciji žarišnih napadaja, (3) termini poput „diskognitivni“, „jednostavni parcijalni“, „kompleksni parcijalni“, „psihički“, „sekundarno generalizirani“ se više ne koriste, (4) novi tipovi žarišnih napadaja uključuju automatizme, prekid radnje, hiperkinetske, autonomne, kognitivne i emocionalne napadaje, (5) atonički, klonički, tonički napadaji, epileptični spazmi te miokloni napadaji mogu biti ili žarišni ili generalizirani, (6) žarišni napadaj s prelaskom u bilateralni toničko-klonički napadaj zamjenjuje sekundarno generalizirani napadaj, (7) dodatak novih generaliziranih tipova napadaja: apsans s mioklonusom vjeđa, miokloni apsans, mioklono-atonički napadaj, mioklono-toničko-klonički napadaj, epileptični spazmi; (8) napadaji nepoznatog početka mogu imati značajke koje još uvijek mogu biti klasificirane.⁵

Tablica 3. Operativna klasifikacija epileptičnih napadaja ILAE, 2017. god.

Žarišni početak	Generalizirani početak	Nepoznati početak
Očuvana/Poremećena svjesnost		
Motorički početak automatizmi atonički ^A klonički epileptični spazmi ^A hiperkinetički miokloni tonički	Motorički toničko-klonički klonički tonički miokloni mioklono-toničko-klonički mioklono-atonički atonički epileptični spazmi	Motorički toničko-klonički epileptični spazmi Nemotorički prekid aktivnosti
Nemotorički početak autonomni prekid aktivnosti kognitivni emocionalni senzorni	Nemotorički (apsans) tipični atipični miokloni mioklonus vjeđa	Neklasificirani^B
Žarišni napadaji s prelaskom u		

Modificirano prema Fisher RS i sur, 2017. (5). Legenda: ^AStanje svijesti obično nije specificirano; ^BZbog neadekvatnih informacija ili nemogućnosti da se napadaji klasificiraju u druge kategorije

III. Dijagnoza epilepsije

1. Dijagnostički pristup bolesniku nakon prvog epileptičnog napadaja

Epileptični napadaji su relativno česti, s pojavnosti od 8-10% u populaciji tijekom života. Ujedno su i čest razlog dolaska u hitnu službu, a otprilike ¼ svih bolesnika koji se javljaju dolaze nakon prvog epileptičnog napadaja. Pri tome je vrlo važna evaluacija bolesnika i određivanje da li se radi o akutnom simptomatskom ili neprovociranom napadaju. Akutni simptomatski napadaji čine 25-30% prvih prezentacija epileptičnih napadaja. Pojam akutni simptomatski napadaj se odnosi na epileptične napadaje koji se javljaju u trenutku nastanka sistemskog poremećaja ili su u bliskom vremenskom odnosu s ozljedom mozga, a prema preporukama obuhvaćaju napadaje koji se javljaju: a) unutar jednog tjedna od moždanog udara, traumatske ozljede mozga, anoksične encefalopatije ili intrakranijske operacije, b) prilikom prve prezentacije subduralnog hematoma, c) tijekom aktivne faze infekcije središnjeg živčanog sustava i d) unutar 24 sata od nastanka teškog metaboličkog poremećaja. Prema nekim podacima akutni simptomatski napadaji čine 25-39% svih prvih epileptičnih napadaja. U odraslih su česti uzroci akutnih simptomatskih napadaja: akutni ishemijski ili hemoragijski moždani udar, subduralno i subarahnoidalno krvarenje, traumatska ozljeda mozga, hipoksično-ishemijska ozljeda, apscesi mozga, meningitis i encefalitis, metabolički poremećaji (hipoglikemija, hiperglikemija, hiponatrijemija, hipokalcemija, hipomagnezemija, uremija, hipertireoidizam, poremećaji metabolizma porfirina, intoksikacija lijekovima, otrovanje ili predoziranje te stanja ustezanja, npr. od alkohola ili bezodiazepina). Neprovocirani napadaji su napadaji nepoznatog uzroka kao i oni koji se javljaju kao posljedica preegzistentne lezije mozga ili progresivnog neurološkog poremećaja.⁸

U diferencijalnoj dijagnostici bolesnika nakon prvog epileptičnog napadaja treba prvenstveno isključiti: sinkope, tranzitornu ishemičku ataku (osobito kod osoba starije životne dobi), migrenu, panične atake i anksioznost, psihogene ne-epileptične napadaje, tranzitornu globalnu amneziju (rijetka prije 50. godine života), narkoplesiju s katapleksijom i paroksizmalne poremećaje pokreta.

Inicijalna evaluacija bolesnika započinje s pažljivim uzimanjem anamnestičkih i heteroanamnestičkih podataka, neurološkim i fizikalnim pregledom odnosno opisom premonitornih

simptoma, samog napadaja i postiktalnog perioda, podataka o prethodnim napadajima, prethodnim bolestima, obiteljskoj anamnezi te lijekovima koje uzima bolesnik. Kod nekih bolesnika se mogu identificirati „trigeri“ napadaja, kao što su snažne emocije, intenzivno vježbanje, glasna muzika i bliješuća svjetla (fotosenzitivnost) koje bolesnik doživljava vrlo često neposredno prije napadaja. Ostala fiziološka stanja kao što su vrućica, deprivacija spavanja, stres i perimenstrualno razdoblje precipitiraju napadaje vjerojatnije snižavanjem praga napadaja. Neurološki pregled je u većini bolesnika uredan, ali treba obratiti pozornost na žarišne ispade koji mogu upućivati na strukturalnu leziju mozga. U laboratorijskoj evaluaciji bolesnika s prvim napadajem važni su nalazi glukoze u serumu, kompletne krvne slike i ostalih relevantnih biokemijskih parametara (elektrolita, jetrenih i bubrežnih testova, urina, razine alkohola u serumu i urinu, eventualno amonijaka u serumu i drugih toksikoloških pretraga). Također je potrebno učiniti EKG kako bi se utvrdile eventualne aritmije kao uzrok sinkope, kao što je npr. sindrom produljenog QT-a. Obrada uključuje i slikovne metode (MSCT i MR mozga) i EEG te analizu likvora (osobito u slučaju pojave febriliteta, promjene mentalnog statusa i glavobolje radi isključenja infektivnog zbivanja središnjeg živčanog sustava - SŽS).

2. Praktična klinička definicija epilepsije

Dijagnoza epilepsije se postavlja nakon dva neprovocirana (ili refleksna) epileptična napadaja koja su se dogodila u vremenskom razmaku duljem od 24 sata. Nova praktična klinička definicija epilepsije predložena od strane *ILAE 2014. god.*, osim potonjeg, uključuje određene bolesnike nakon njihova prvog epileptičnog napadaja. To su bolesnici s jednim neprovociranim (ili refleksnim) epileptičnim napadajem i s vjerojatnošću daljnjih napadaja slično općem riziku ponavljanja napadaja (najmanje 60%) nakon dva neprovocirana napadaja u narednih 10 godina. Potonji rizik prisutan je u bolesnika s preboljelim cerebralnim infarktom, infekcijom središnjega živčanog sustava (SŽS), kod određenih tipova traume mozga, tumora mozga, kongenitalnih malformacija kortikalnog razvoja, itd. Definicija također uključuje bolesnike s dijagnozom epileptičnog sindroma. Epilepsija se smatra „riješeno“ u bolesnika koji imaju epileptični sindrom ovisan o dobi, a prošli su životnu dob specifičnu za određeni sindrom, te u bolesnika koji su bez epileptičnih napadaja tijekom 10 godina, od toga posljednjih 5 godina bez antiepileptične terapije. Upotrebljava se termin „riješena“ što implicira da osoba više nema epilepsiju, ali se ne može sa sigurnošću potvrditi da se bolest neće vratiti.⁹

Literatura

1. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G i sur. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4):512–521. doi: 10.1111/epi.13709.

2. *Commission on Classification and Terminology of ILAE*. Proposal for a revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501. doi: 10.1111/j.1528-1157.1981.tb06159.x.
3. *Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy*. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389–399.
4. *Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy*. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51:676–685. doi: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x.
5. *Fisher RS, Cross H, French J i sur*. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):522–530. doi:10.1111/epi.13670.
6. *Hajnšek S*. Epilepsije: klasifikacija i klinička slika. *Neurol Croat* 2010; 59(1-2): 5-22.
7. *Petelin Ž, Hajnšek S, Wellmer J, Mrak G, Radoš M, Paladino J*. Smjernice u preoperativnoj dijagnostičkoj obradi bolesnika s farmakorezistentnom epilepsijom. *Neurol Croat* 2010; 59(1-2): 23-34.
8. *Krumholtz A, Wiebe S, Gronseth GS, i sur*. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2015; 84 (16): 1705-13. doi: 10.1212/WNL.0000000000001487.
9. *Fisher RS, Acevedo A, Arzimanoglou A. i sur*. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550.