

Down Sendromlu Hastada Demans ile Beraber Senil Miyoklonik Epilepsi

Senile Myoclonic Epilepsy in Down Syndrome with Dementia

Mine Hayriye Sorgun, Çiğdem Kudiaki, Aytaç Yiğit

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İbn-i Sina Hastanesi, Ankara

Özet

Down sendromunda ilerleyici kognitif yıkımın ardından miyoklonik nöbetlerin başladığı olgu sunumları bulunmaktadır. Biz de ilerleyici kognitif yıkımı olan ve miyoklonik nöbetler geçiren bir Down sendromu olgusu sunuyoruz. Olguya tonik-klonik nöbetler de eşlik etmektedir. EEG'de yaygın yavaşlama zemininde her iki ön bölgede keskin ve yavaş dalga aktivitesi tespit edilmiştir. Lamotrijine cevap vermeyen tonik-klonik ve miyoklonik nöbetler, tedaviye levitirasetam eklenerek kontrol altına alınmıştır. Down sendromunda epilepsi ile demansın birlikte bulunması, altta yatan ortak bir patofizyoloji olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Demans; Down sendromu; epilepsi.

Summary

We report a Down syndrome case with progressive deterioration of cognitive functions and myoclonic seizures. She had generalized tonic-clonic seizure (GTCS) as well. The EEG showed slight diffuse slowing with frontal sharp-waves. Myoclonic jerks and GTCS persisted after lamotrigine; however, these seizures subsided with levetiracetam. Epilepsy in Down syndrome is associated with dementia, and all these points suggest that a common underlying physiopathology may exist.

Key words: Dementia; Down syndrome; epilepsy.

Giriş

Genton ve Paglia, Down sendromu ve Alzheimer tipi demansı olan iki yaşlı hastada ortaya çıkan miyoklonik epilepsi bildirmiştir.^[1] Ardından, Down sendromunda ilerleyici kognitif yıkımın ardından miyoklonik nöbetlerin başladığı olgu sunumları olmuştur.^[2,3] Son olarak, De Simone ve arkadaşları, Down sendromuna davranışsal veya kognitif bozulmanın ve geç başlangıçlı miyoklonik epilepsinin eşlik ettiği 18 hasta bildirmişlerdir.^[4]

Bu yazıda, kognitif yıkımı olan ve miyoklonik nöbetler geçiren Down sendromlu bir olgu sunuldu.

Olgu Sunumu

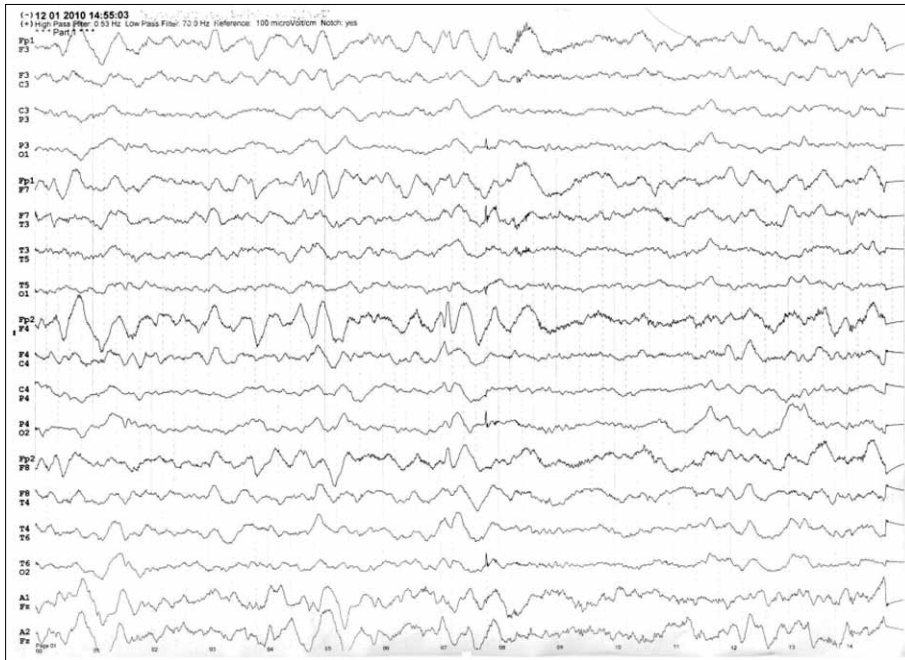
Elli bir yaşındaki Down sendromu hastası, tonik-klonik nöbet geçirme şikayetiyle başvurdu. Hasta sorgulandığı zaman, üç yıldan beri giderek artan bir bellek kaybı ve davranış değişiklikleri olduğu, bir yıldan beri miyoklonik sıçramaların başladığı, ardından haftada üç kez jeneralize tonik-klonik nöbetleri geçirmesi üzerine lamotrijin başlandı fakat miyoklonik ve tonik-klonik nöbetlere etkisi olmadığı öğrenildi.

Kraniyal MRG'de kortikal atrofi, EEG'de ise yaygın yavaşlama zemininde her iki ön bölgede keskin ve yavaş dalga aktivitesi saptandı (Şekil 1). Valproik asit 500 mg/gün başlandıktan dört gün sonra döküntü gelişmesi üzerine, levatirasetam başlandı ve miyoklonik ve tonik-klonik nöbetler kontrol altına alındı.

Tartışma

Down sendromunda nöbet sıklığı, normal popülasyona göre daha siktir (%8).^[5] Bu nöbetlerin %47'si parsiyel, %32'si infantil spazm ve %21 jeneralize tonik klonik nöbetlerdir.^[6] Alzheimer hastalarının %10'unda nöbet gözlemlenir ve bu nöbetlerin %10'u miyokloniktir. Miyoklonik nöbetler geç dönemde meydana gelir.^[7] Kırk beş yaş üstü Down sendromu hastalarında demans gelişme riski artar ve bu hastaların %84'ünde nöbet de görülür.^[8]

Sunduğumuz Down sendromu olgusunda, ilerleyici kognitif bozukluğa miyoklonik ve tonik-klonik nöbetler eşlik etmektedir. EEG'de yaygın yavaşlama zemininde her iki ön bölgede keskin ve yavaş dalga aktivitesi tespit edilmiştir. Lamotrijine cevap vermeyen tonik-klonik ve miyoklonik nöbetler, tedaviye levatirasetam eklenerek kontrol altına alınmıştır.



Şekil 1. Yaygın yavaşlama zemininde her iki ön bölgede keskin ve yavaş dalga aktivitesi.

De Simone ve arkadaşlarının^[2] sunduğu Down sendromlu iki olguda ilerleyici kognitif yıkımın ardından miyoklonik nöbetler başlamıştır. Hastaların birinde bir kez de jeneralize tonik-klonik nöbet olmuştur. EEG’de yaygın yavaşlama zemininde diken dalga aktivitesi tespit edilmiştir; bir hastada bu aktivite frontal bölgelerde daha belirgindir. Hastalardan biri levatirasetama yanıt verirken, diğeri valproata yanıt vermiştir. Crespel ve arkadaşları da benzer iki olgu bildirmişlerdir. Down sendromlu olan bu hastalarda epilepsi başlamadan birkaç yıl önce ilerleyici kognitif bozulma tespit edilmiştir. EEG’de miyoklonik sıçramalarla birlikte olan veya olmayan hızlı diken-dalga veya çoklu diken tespit edilmiştir. Hastaların birinde miyoklonik sıçramalarla birlikte fotoparoksizmal yanıt alınmıştır. Her iki olgu da levatirasetama iyi yanıt vermiştir.^[3] Bu olgular, hikayeleri ve levatirasetam tedavisine yanıt açısından bizim hastamıza benzemektedir. Bu olguların hepsinin EEG’lerinde diken ve diken-dalga aktivitesi tespit edilirken, bizim olgumuzda farklı olarak sadece yaygın yavaşlama zemininde her iki ön bölgede keskin ve yavaş dalga aktivitesi tespit edildi, fotoparoksizmal yanıt ise tespit edilmedi.

De Simone ve arkadaşları, senil miyoklonik epilepsisi ile beraber davranışsal veya kognitif bozulma ile giden 18 Down sendromlu hasta bildirmiştir. Kognitif bozulma ve miyoklonik atımlar tüm hastalarda mevcut iken, 13 hasta jeneralize tonik-klonik nöbet de geçirmektedir. Miyoklonik atımlar bazen asimetrik olarak görülmüştür ve her zaman jeneralize diken-dalga aktivitesi eşlik etmiştir. Altı hastada ise aralıklı fotik stimülasyona yanıt alınmıştır. Valproat, levetirasetam, topiramet, lamotrijin veya pirasetam tedavisiyle iyi sonuçlar alınmıştır.^[4]

Genetik mental retardasyonun en sık nedeni Down sendromu iken, demansın en sık nedeni Alzheimer hastalığıdır.^[9] Down sendromlularda trizomi 21’in fazla gen etkisi, amiloid prekürsör protein üretiminin artmasına neden olmaktadır. Böylece erken dönemde ve fazla miktarda senil plak oluşumuna yol açar. Alzheimer tipi nöropatolojisi olan nörofibriller yumaklar, nöritik plaklar ve nöron kaybı, demansı olsun olmasın Down sendromlu hastalarda gösterilmiştir.^[10] Bu durum 40 yaşın üzerindeki Down sendromlu hastalarda gelişen Alzheimer nöropatolojisini açıklamaktadır.^[9] Bu, altta yatan ortak bir patofizyoloji olabileceğine işaret etmektedir.^[9]

Bazı yazarlar, Alzheimer hastalığının nöropatolojik değişimlerinin geç başlangıçlı epilepsi ile birlikte olabileceğine

işaret etmektedir.^[5,6] Özellikle ileri yaşta olan Down sendromlu hastalarda miyoklonus sıklığının artmış olması, bu hastalarda demansın erken başlanması ile açıklanmaktadır.^[11] Bununla birlikte, miyoklonus aynı zamanda Alzheimer hastalığının da bulgusudur.^[9] Hauser ve arkadaşları,^[7] 83 Alzheimer hastasında demans gelişiminden 10 yıl sonraki miyoklonusun kümülatif riskini %12 ve 16 yıl sonra ise %17 olarak bildirmektedir. Bu yüzden miyoklonus Alzheimer hastalığının kabul edilebilir semptomları arasındadır ve fizyolojik temeli net anlaşılamamıştır. Wilkins ve arkadaşları^[12] nöbet ve miyoklonus bağlantısında bir kortikal köken olduğunu önermektedirler.

Down sendromundaki epilepsinin mekanizması net anlaşılamamıştır ama merkezi sinir sisteminin yapısal anormalliği veya biyokimyasal bozuklukların neden olabileceğine dair hipotezler bulunmaktadır. Bazı yazarlar tarafından bu hastalarda beyinin nöronal yoğunluğunda azalma, özellikle II ve IV kortikal katmanlarda anormal nöronal dağılım, dentritik çıkıntılarının boynunda uzama ve incelme, Down sendromlu fetüslerden elde edilen dorsal kök ganglionlarında hiper-eksitabl membran özellikleri olduğu ileri sürülmüştür.^[13-15] Down sendromunun kritik bölgesi olan 21. kromozonun distal kolundan kodlanan glutaminerjik reseptörün GluR5 subünitindeki gen defektinin, epilepside rol oynayabileceğine dair bildirimler mevcuttur.^[16] Sonuç olarak pek çok faktör epilepsiye neden olabilir.

Down sendromu hastalarında demans ile beraber görülen senil miyoklonik epilepsi olguları, sınırlı sayıda bildirilmiştir. Bizim sunduğumuz hasta da, Down sendromunda Alzheimer tipi demans ve senil miyoklonik epilepsinin beraber bulunduğu olgulardan biridir. Down sendromunda epilepsi ile demansın birlikte bulunması altta yatan ortak bir patofizyoloji olabileceğine düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Genton P, Paglia G. Epilepsie myoclonique senile: Myoclonies d'apparition tardive dans le syndrome de Down. *Epilepsies* 1994;15:5-11.
2. De Simone R, Daquin G, Genton P. Senile myoclonic epilepsy in Down syndrome: a video and EEG presentation of two cases. *Epileptic Disord* 2006;8:223-7.
3. Crespel A, Gonzalez V, Coubes P, Gelisse P. Senile myoclonic epilepsy of Genton: two cases in Down syndrome with dementia and late onset epilepsy. *Epilepsy Res* 2007;77:165-8.

4. De Simone R, Puig XS, Gélisse P, Crespel A, Genton P. Senile myoclonic epilepsy: delineation of a common condition associated with Alzheimer's disease in Down syndrome. *Seizure* 2010;19:383-9.
5. Lai F, Williams RS. A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome. *Arch Neurol* 1989;46:849-53.
6. Pueschel SM, Louis S, McKnight P. Seizure disorders in Down syndrome. *Arch Neurol* 1991;48:318-20.
7. Hauser WA, Morris ML, Heston LL, Anderson VE. Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1986;36:1226-30.
8. Puri BK, Ho KW, Singh I. Age of seizure onset in adults with Down's syndrome. *Int J Clin Pract* 2001;55:442-4.
9. Menéndez M. Down syndrome, Alzheimer's disease and seizures. *Brain Dev* 2005;27:246-52.
10. Evenhuis HM. The natural history of dementia in Down's syndrome. *Arch Neurol* 1990;47:263-7.
11. Johannsen P, Christensen JE, Goldstein H, Nielsen VK, Mai J. Epilepsy in Down syndrome--prevalence in three age groups. *Seizure* 1996;5:121-5.
12. Wilkins DE, Hallett M, Berardelli A, Walshe T, Alvarez N. Physiologic analysis of the myoclonus of Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:898-903.
13. Kemper TL. Neuropathology of Down syndrome. In: Nadel L, editor. *The Psychopathology of Down Syndrome*. Cambridge, Mass: MIT Press; 1988. p. 269-89.
14. Wisniewski KE, Laure-Kamionowska M, Wisniewski HM. Evidence of arrest of neurogenesis and synaptogenesis in brains of patients with Down's syndrome. *N Engl J Med* 1984;311:1187-8.
15. Scott BS, Petit TL, Becker LE, Edwards BA. Abnormal electric membrane properties of Down's syndrome DRG neurons in cell culture. *Brain Res* 1981;254:257-70.
16. Eubanks JH, Puranam RS, Kleckner NW, Bettler B, Heinemann SF, McNamara JO. The gene encoding the glutamate receptor subunit GluR5 is located on human chromosome 21q21.1-22.1 in the vicinity of the gene for familial amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:178-82.