

EPILEPSI ROLANDIK, SINDROMA EPILEPSI PADA ANAK DENGAN PROGNOSIS BAIK

ROLANDIC EPILEPSY, EPILEPSY SYNDROME IN CHILDREN WITH GOOD PROGNOSIS

Jesica Ery¹, MN Gaharu²

¹Dokter Muda Fakultas Kedokteran UNIKA Atmajaya, Jakarta

²Dokter Spesialis Saraf RS Bhayangkara Tk.1 Pusdokkes Polri, Jakarta

ABSTRAK

Epilepsi Rolandik (ER) merupakan sindroma epilepsi jinak yang paling sering pada anak-anak dan terjadi pada 15 – 25% kasus sindroma epilepsi pada anak dibawah usia 15 tahun. Manifestasi klinisnya berupa bangkitan motorik, sensorik, orofaringolaringeal, henti bicara, dan hipersalivasi. Faktor genetik diyakini berperan pada patofisiologi ER. Ketepatan diagnosis dapat mencegah perburukan klinis. ER sulit dideteksi karena terjadi saat tidur sehingga banyak sekali orang tua yang tidak sadar akan kejadian kejang tersebut, sehingga masih banyak kasus ER yang tidak terdiagnosis dan tidak mendapatkan perhatian dalam kasus epilepsi pada anak.

Kata Kunci: Epilepsi Rolandik, Faktor Genetik, Orofaringolaringeal

ABSTRACT

Rolandic Epilepsy (RE) is the most common benign epilepsy syndrome in children and occurs in 15 – 25% of epilepsy syndromes cases in children under 15 years. Clinical manifestations include motoric, sensory, oropharyngolaringeal, speech arrest, and hypersalivation. Genetic factors are believed to play a role in the pathophysiology of RE. Accurate diagnosis can prevent clinical deterioration. RE is difficult to detect because it occurs during sleep so many parents are unaware of these seizures, so there are still many cases of RE that are not diagnosed and do not get attention in cases of epilepsy in children.

Keywords: Rolandic Epilepsy, Genetic Factor, Oropharyngolaringeal

Sitasi : **Jesica Ery dkk.** J Med Bhay 2023;1:19-24

Korespondensi : Jesica Ery, ery.jesicaa@gmail.com

Dikirim : 29 Januari 2023

Diterima : 28 Maret 2023

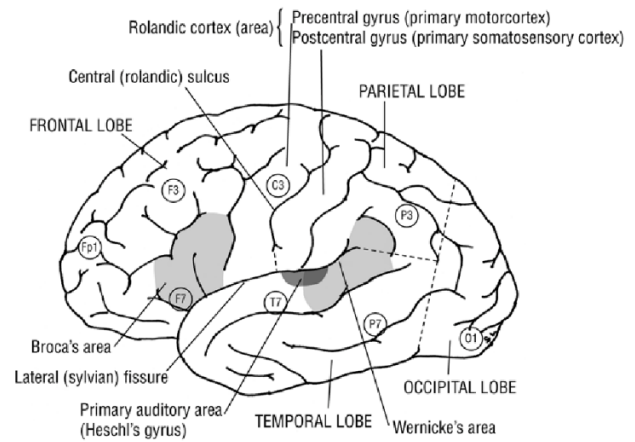
PENDAHULUAN

Epilepsi adalah sekelompok gangguan yang ditandai dengan bangkitan (*seizure*) berulang tanpa provokasi. Epilepsi Rolandik (ER) atau *Benign Rolandic Epilepsy* (BRE) atau *Benign Rolandic Epilepsy of Childhood* (BREC) atau *Benign Epilepsy with Centrotemporal Spike* (BECTS) atau *Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes* (CECTS) atau *Benign Epilepsy of Childhood with Centrotemporal Spike* (BECCTS) merupakan sindroma epilepsi dengan prognosis baik yang paling sering pada anak-anak dan menyumbang 15 – 25% kasus sindroma epilepsi pada anak dibawah usia 15 tahun.¹ Insidensi ER 7,1 – 21 per 100.000 pada populasi anak usia kurang dari 15 tahun. Onset bangkitan antara usia 1 – 10 tahun dengan puncak usia 6 – 7 tahun, terutama terjadi pada anak laki-laki (1,5 :1).^{2,3,4} Di Indonesia belum terdapat penelitian nasional mengenai prevalensi dan insidensi mengenai ER. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Hamid DH dkk di RSUD Pasar Rebo, onset usia ER sekitar 8-9 tahun dengan rasio perbandingan laki-laki dan perempuan adalah 1,75:1.⁵ Fenglai X dkk mendapatkan 37% kasus keterlambatan penegakan diagnosis ER disebabkan ketidaktahuan orang tua bahkan dokter pada manifestasi klinis ER.⁶ Hal ini menunjukkan banyak kasus ER yang tidak terdiagnosis dengan baik. Berikut tinjauan Pustaka ER, yang membahas diagnosis, etiologi, manifestasi klinis, tatalaksana serta diagnosis banding.

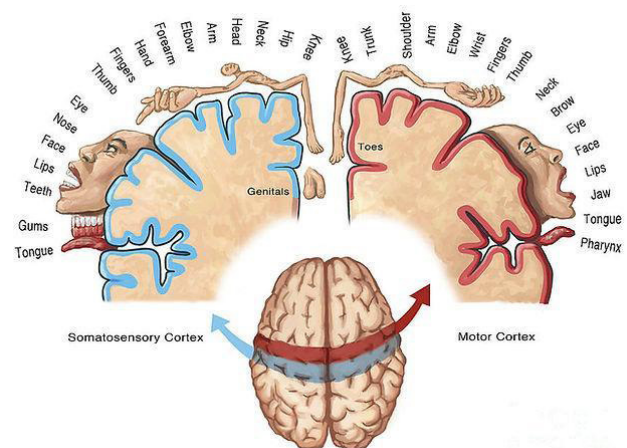
DEFINISI

Epilepsi Rolandik (ER) merupakan sindroma epilepsi yang sering terjadi pada anak-anak di bawah 15 tahun. Fokus epileptik sindroma ini terjadi di area korteks Rolandik. Area *Rolandic* atau area sentrotemporal merupakan area otak yang mengelilingi sulkus sentralis, yang terdiri dari girus pre-sentral dan girus post-sentral.^{7,8} (Gambar 1.) Girus pre-sentral merepresentasikan distribusi motorik tubuh manusia, sedangkan girus post-sentral merepresentasikan distribusi sensorik. Peta distribusi ini disebut juga dengan homunculus, yang dikenalkan oleh Wilder Penfield and Edwin

Boldrey pada tahun 1937. (Gambar 2.)



Gambar 1. Area Rolandik



Gambar 2. Peta distribusi homunculus area girus Rolandik

ETIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO

Dahulu, ER terkategori sebagai epilepsi idiopatik pada anak-anak. Etiologi ER masih tidak diketahui secara pasti. Faktor genetik diduga menjadi salah satu penyebab terjadinya, namun hingga saat ini belum diketahui secara pasti penanda gen (*genetic marker*) yang memicu timbulnya ER. Oleh karena itu, berdasarkan klasifikasi *International League Against Epilepsy* (ILAE) terbaru, istilah “idiopatik” pada RE diubah menjadi “genetik”.^{1,7} Pewarisan ER bersifat poligen yang kompleks karena hampir tidak mengikuti kaidah hukum Mendel. Interaksi antara faktor genetik dan faktor lingkungan juga dapat menjadi salah satu etiologi ER.^{1,5,7}

Berikut ini beberapa gen yang berkaitan dengan RE:⁹

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

Gen BDNF terletak pada lengan pendek kromosom 11. Berdasarkan hasil penelitian, diduga efek gen tersebut pada sistem saraf pusat adalah efektor kejang berulang pada girus dentatus.

DEP domain containing 5 (DEPDC5)

Gen DEPDC5 terletak pada kromosom 22 yang berperan dalam regulasi target jalur *rapamycin complex 1* (mTORC1) yang mengaktivasi perkembangan kortikal dan berkaitan dengan epilepsi.

Elongator protein complex 4 (ELP4)

Gen ini terletak pada kromosom 11p13 yang memiliki keterkaitan terhadap CTS. Penyimpangan gen ELP4 dikaitkan dengan disregulasi maturasi neuron kortikal. Lokus gen ini juga berdekatan dengan gen BDNF sehingga diduga kedua gen tersebut bekerja sama dalam mempengaruhi ER. Pada lokus kromosom yang sama terdapat gen PAX6. *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) pada ELP4 memicu terjadinya peningkatan ekspresi PAX6 dengan mengganggu proses penempelan miRNA. Oleh karena itu, gen PAX6 juga diduga memiliki keterkaitan terhadap ER.

Gamma-aminobutyric acid type A receptor (GABA_A-R)

GABA_A-R merupakan kanal ligan klorida yang berfungsi dalam transmisi sinaps inhibitorik pada otak. Mutasi GABA_A-R berkaitan dengan sindroma epilepsi akibat ketidakseimbangan neurotransmitter eksitatorik dan inhibitorik.

Glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A (GRIN2A)

Gen GRIN2A terletak pada kromosom 16p13.2 yang berfungsi dalam mengkode subunit reseptor NMDA GluN2A. Pada sebuah studi, didapatkan pasien dengan ER dan gangguan intelektual memiliki mutasi delesi pada gen tersebut. Studi oleh Lesca dkk, menyatakan gen GRIN2A berperan dalam menentukan spektrum ER.

Potassium voltage-gated channel subfamily Q members 2 and 3 (KCNQ2 dan KCNQ3)

Gen KCNQ2 terletak pada kromosom 20 dan gen KCNQ3 terletak pada kromosom 8. Gen ini berperan dalam mengkode subunit alfa dari kanal kalium yang bertugas mengatur frekuensi lonjakan dan kontrol rangsang saraf. Mutasi gen ini dapat menimbulkan efek epileptogenik.

RNA binding Protein, fox-1 homolog 1/3 (RBFOX1/3)

Gen RBFOX berperan dalam meregulasi calon gen yang dapat memicu epilepsi. Oleh karena itu, pasien dengan gangguan perkembangan saraf, seperti spektrum autisme, retardasi mental, dan epilepsi memiliki mutasi pada gen tersebut.

MANIFESTASI KLINIS

Berdasarkan klasifikasi ILAE 2017, manifestasi klinis khas pada ER adalah kejang fokal dengan gejala motorik dan sensorik area wajah unilateral, gejala orofaringolaringeal (OFL), henti bicara, dan hipersalivasi.¹⁰ Gejala motorik yang timbul adalah kejang tonik klonik pada area wajah, sedangkan gejala sensorik yang timbul adalah sensasi baal pada area wajah. Sensasi baal yang umumnya timbul terjadi pada sudut bibir. Manifestasi OFL yang timbul dapat berupa gejala sensorik, seperti parestesia di dalam mulut dan gejala motorik, seperti munculnya suara aneh, seperti *death rattle* sound, mengerang, berkumur, *wheezing* ataupun suara parau. Manifestasi henti bicara (*speech arrest*) disebabkan oleh hilangnya kekuatan dan koordinasi otot yang bertanggung jawab terhadap artikulasi, berupa kesulitan pengucapan kata-kata yang dapat dimengerti sehingga cenderung berkomunikasi melalui gestur tubuh.^{3,7,10} Manifestasi otonom yang timbul pada berupa hipersalivasi akibat keterlibatan area fisura Silvii superior. Xiuhe Z dkk melaporkan manifestasi Todd's paresis pasca iktal pada 39% kasus.¹¹

Bangkitan epileptik ER dapat berubah dari fokal menjadi bilateral, durasi 30 detik hingga tiga menit.³ Apabila durasi cukup lama, maka dapat meningkatkan risiko kejang berubah menjadi bilateral. Kejang paling sering terjadi saat malam hari ketika tidur, mulai mengantuk, atau sesaat

sebelum bangun. Probabilitas kejang terjadi dalam keadaan sadar hanya sepuluh persen. Frekuensi terjadinya kejang cukup jarang, di mana sebagian besar pasien mengalami kurang dari sepuluh kali kejang. Sekitar 10 – 20% pasien hanya mengalami kejang tunggal.^{3,7,10}

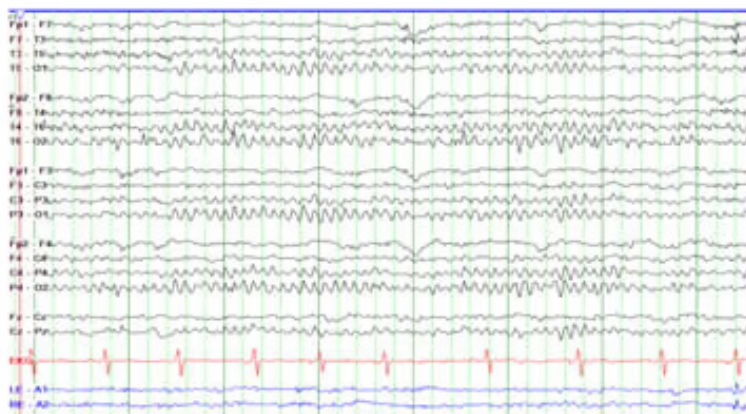
ER juga memiliki tipe yang atipikal atau *Atypical Rolandic Epilepsy* (ARE). Kondisi ARE lebih buruk jika dibandingkan ER, dikarenakan disertai gangguan kognitif dan gangguan neuropsikologikal. ER juga dapat berkembang menjadi *Rolandic Status Epilepticus*, namun kasusnya sangat jarang terjadi. *Rolandic Status Epilepticus* merupakan kondisi status epileptikus pada ER, di mana kejang dapat berlangsung selama beberapa hari hingga minggu yang disertai dengan gejala khas ER dengan hipersalivasi persisten dan gangguan menelan. Kondisi ini dapat resolusi dengan baik jika diberikan terapi

yang tepat. Tanpa pemberian terapi, kejang dapat bertahan hingga satu bulan serta risiko gangguan kognitif dan neuropsikologikal menjadi permanen.^{3,14} Saat ini, istilah jinak telah diganti menjadi *self limiting* karena adanya perbaikan klinis seiring perkembangan usia, frekuensi bangkitan minimal, responsi baik dengan obat-obatan, dan tanpa disertai gangguan kognitif.⁶ Namun, beberapa penelitian melaporkan manifestasi klinis sindroma ini dapat bersifat jangka pendek maupun panjang.^{1,2,3,4}

DIAGNOSIS

Anamnesis dan pemeriksaan elektroensefalografi (EEG) merupakan modalitas utama dalam penegakan diagnosis ER.^{3,7,10} Gambaran elektroensefalografi (EEG) berupa gelombang epilptiform sentrotemporal (CTS). Gelombang CTS umumnya bilateral. (Gambar 3.)

Normal EEG Awake

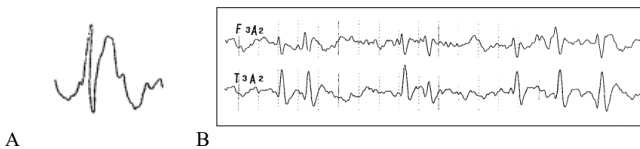


Benign Rolandic Epilepsy



Gambar 3. Perbedaan EEG normal dan EEG pada ER

Gelombang CTS berupa gelombang paku ombak (*spike and wave*) durasi < 74 milidetik dengan sudut puncak 0,022 mikrovolt/mdet/8 mdet dan amplitudo 160 – 300 mikrovolt pada regio centro-temporal (C3/C4, T3,T4).¹⁵ Terdapat fase reversal berupa gelombang positif pada area rolandik dan gelombang negatif pada area frontal. (Gambar 4.)



Gambar 4.¹⁵ A. Morfologi *Spike and Wave*, B. Fase Reversal Regio Frontal-Temporal

Fokus epileptik sentrofrontotemporal lebih banyak dari pada sentroparietotemporal (47%:12%).⁶ Pembentukan CTS dipicu saat mengantuk dan fase non-REM. Peter K melaporkan adanya keterkaitan antara gelombang epileptiform interiktal dengan gelombang *spindle* tidur.¹⁵ CTS tampak terutama pada 15 menit awal fase tidur bersamaan dengan kemunculan *spindle* tidur dan berkurang saat fase REM. Fase siklus tidur ini akan berulang lima kali dalam semalam. Penggunaan gelombang CTS pada ER hanya dapat digunakan sebagai apabila pasien memiliki manifestasi klinis ER. Pada fase interiktal, Stimulasi somatosensori dengan mengetukkan jari tangan atau jari kaki pada 1 Hz mengaktifasi CTS pada hemisfer kontralateral. Pada fase iktal, pola gelombangnya adalah gelombang tajam monomorfik tanpa diikuti perlambatan post-iktal.^{3,7,10}

TATALAKSANA

Berdasarkan beberapa penelitian, pemberian terapi obat-obatan tidak diperlukan pada ER dengan gejala tipikal karena prognosinya yang baik. Bahkan sekitar 40 – 50% tetap tidak dapat dikontrol dengan pemberian obat anti epilepsi (OAE). Indikasi pemberian obat anti-kejang pada ER adalah adanya kejang saat siang hari, kejang tonik-klonik, dan onset usia lebih awal. Pada beberapa negara, levetiracetam, karbamazepin, asam valproat, okskarbazepin, dan lamotrigin merupakan terapi lini pertama. Terapi ER onset

baru secara global adalah karbamazepin 20 – 40 mg/kg/hari dan asam valproat 20 – 30 mg/kg/hari. Namun dilaporkan pemberian OAE pada ER, terutama karbamazepin meningkatkan risiko perburukan kejang pada EEG, dimana terdapat peningkatan abnormalitas epileptiform saat tidur.^{3,16}

Menurut beberapa penelitian, pemberian monoterapi levetiracetam 20 – 30 mg/kg/hari dan okskarbazepin 20 – 35 mg/kg/hari efektif pada pasien baru terdiagnosis ER. Pemberian sulthiame 3,1 – 5,7 mg/kg/hari juga dinilai efektif. Sebuah studi menyatakan, pemberian sulthiame dan levetiracetam selama 12 minggu menunjukkan perbaikan epileptiform pada EEG. Penelitian yang dilakukan oleh Kessi M dkk, levetiracetam memperbaiki kejang, mencegah penurunan kognitif dan memiliki efek samping yang minimal sehingga dapat digunakan sebagai terapi lini pertama pada pasien ER.^{3,16}

PROGNOSIS

Prognosis RE sangat baik meskipun tanpa pemberian terapi pengobatan. Sekitar lebih dari 95% remisi spontan saat mencapai usia remaja, sekitar usia 15 – 16 tahun. Sebagian besar pasien mengalami kejang kurang dari sepuluh kali. Anak dengan onset kejang dini, frekuensi kejang lebih banyak, dan durasi kejang yang lebih panjang memiliki risiko terjadinya gangguan kognitif. Namun, umumnya gangguan tersebut akan mengalami resolusi pada usia pubertas. Kurang 2% ER berkembang menjadi epilepsi jenis lain saat mencapai usia dewasa.^{1,7}

KESIMPULAN

Epilepsi Rolandic (ER) merupakan salah satu kejang pada anak yang bersifat jinak. Berdasarkan hasil beberapa penelitian, etiologi RE diduga adanya keterlibatan pewarisan gen autosomal dominan, bahkan perpaduan faktor genetik dan faktor lingkungan juga dapat menjadi pencetus. Gejala khas berupa manifestasi motorik dan sensorik fasial unilateral, gejala OPL, henti bicara, dan hipersalivasi. Pada EEG akan ditemukan gelombang epileptiform sentrotemporal.

Pemberian terapi OAE masih kontroversial.

DAFTAR PUSTAKA

- Amrutkar C, Riel-Romero RM. Rolandic Epilepsy Seizure [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534845/>
- Addis L, Sproviero W, Thomas SV, Caraballo RH, Newhouse SJ, Gomez K, et al. Identification of new risk factors for rolandic epilepsy: CNV at Xp22.31 and alterations at cholinergic synapses. *Journal of Medical Genetics* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Jan 16];55(9):607–16. Available from: <https://jmg.bmj.com/content/55/9/607.abstract>. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105319
- Guliyeva U, Nino Tatishvili N, Kaiyrzhanov R. Rolandic Epilepsy: Self-Limited Epilepsy with Centrottemporal Spikes. *Epilepsy - Update on Classification, Etiologies, Instrumental Diagnosis and Treatment*. 2021 Apr 28; doi: 10.5772/intechopen.96148
- Hammad R, Jadah S, Yusra S, Aljailani M, Ahmed L, Zaidi A. Benign Rolandic Epilepsy (BRE): Seizure Semiology and the Role of an EEG Study. *Bahrain Medical Bulletin* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 18];43(4). Available from: https://www.bahrainmedicalbulletin.com/DEC_2021/BMB-21-98.pdf
- Hamid DH, Syairah S, Melani S, Budikayanti A. Profil klinis benign rolandic epilepsy (bre) di rsud pasar rebo tahun 2013-2018. *Majalah Kedokteran Neurosains Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia*. 2020 Sep 29;36(4).
- Xiao F, An D, Chen S, Ren J, Zhou D. Clinical and Electroencephalographic (EEG) Features Associated With Refractoriness in Benign Childhood Epilepsy With Centrottemporal Spikes. *Journal of Child Neurology* [Internet]. 2015 Mar 19 [cited 2019 Nov 27];30(12):1591–7. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0883073815575367>
- Rajeswari S, Jayapriyanjali J. A Case Report on Rolandic Epilepsy. *Pondicherry Journal of Nursing*. 2021 Aug 6;14(2):48–50.
- Bunyaratevej K, Wangsawatwong P. Rolandic cortex morphology: Magnetic resonance imaging-based three-dimensional cerebral reconstruction study and intraoperative usefulness. *Asian Journal of Neurosurgery*. 2021;16(4):805. doi: 10.4103/ajns.ajns_307_21
- Xiong W, Zhou D. Progress in unraveling the genetic etiology of rolandic epilepsy. *Seizure*. 2017 Apr;47:99–104. doi: 10.1016/j.seizure.2017.02.012
- Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain*. 2008 Aug 21;131(9):2264–86. doi: 10.1093/brain/awn162
- Zhao X, Wang A, Wang S, Zhang T, Chi Z, Liu Y. Atypical features of benign rolandic epilepsy in Chinese children: Retrospective study. *Pediatrics International*. 2017 Jul;59(7):793–7. doi: 10.1111/ped.13274
- Catani M. A little man of some importance. *Brain*. 2017 Oct 27;140(11):3055–61. doi: 10.1093/brain/awx270
- Nguyen J, Duong H. Neurosurgery, Sensory Homunculus [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549841/>.
- Lee YJ, Hwang SK, Kwon S. The Clinical Spectrum of Benign Epilepsy with Centro-Temporal Spikes: a Challenge in Categorization and Predictability. *Journal of Epilepsy Research*. 2017 Jun 30;7(1):1–6. doi: 10.14581/jer.17001
- Kellaway P. The Electroencephalographic Features of Benign Centrottemporal (Rolandic) Epilepsy of Childhood. *Epilepsia*. 2000 Aug;41(8):1053–6. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00296.x
- Kessi M, Yan F, Pan L, Chen B, Olatoutou E, Li D, et al. Treatment for the Benign Childhood Epilepsy With Centrottemporal Spikes: A Monocentric Study. *Frontiers in Neurology*. 2021 May 6;12. doi: 10.3389/fneur.2021.670958