

Ťažká myoklonická epilepsia dojčiat (Dravetovej syndróm)

doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc.

Klinika detskej neurológie LF UK a DFNSP, Bratislava

Autor uvádza kazuistiku 13-ročného chlapca s geneticky podmienenou epilepsiou s nepriaznivou prognózou. Ťažká myoklonická epilepsia dojčiat, Dravetovej syndróm, je spôsobená de novo mutáciou génu SCN1A pre sodíkový kanál. Manifestuje sa v prvom roku života febrilnými záchvatmi, v druhom roku života sa rozvíja ťažká epileptická encefalopatia s deterioráciou intelektových a motorických funkcií. Neskôr sú záchvaty zriedkavejšie, ale závažný mentálny defekt zostáva nezmenený.

KLúčové slová: ťažká myoklonická epilepsia dojčiat, Dravetovej syndróm, SCN1A gén, epileptická encefalopatia.

Pediatr. prax, 2010, 11 (2): 79–80

Úvod

Ťažká myoklonická epilepsia dojčiat (SMEI), Dravetovej syndróm (DS), je zriedkavá forma epilepsie s nepriaznivou prognózou, ktorá dostala pomenovanie po francúzskej neurologičke z Marseille, ktorá v roku 1978 prvá popísala túto formu epilepsie (2). Epilepsia nie je nozologická jednotka, je skupinou ochorení a podľa klasifikácie ILAE (Medzinárodnej ligy proti epilepsii) existuje viac ako 30 foriem epilepsií a epileptických syndrémov s rôznou etiológiou, klinickým obrazom, priebehom, liečbou a prognózou. Asi 30 – 40 % epilepsií je idiopatických, geneticky podmienených, častejšie sú epilepsie symptomatické v dôsledku poškodenia kortikálnych neurónov rôznej etiológie (trauma, ischemia, hemorágia, dysplázia). Niektoré epilepsie sú nozologickou jednotkou s jednotnou, geneticky determinovanou etiológiou, jednotným klinickým obrazom, priebehom a prognózou. SMEI je typickým príkladom takejto epilepsie, a preto si dovoľujeme uviesť priebeh ochorenia 13-ročného chlapca s touto diagnózou, ktorý je dispenzarizovaný na ambulancii Kliniky detskej neurológie DFNSP v Bratislave.

Kazuistika

13-ročný chlapec je z 3. fyziologickej gravidity, pôrod bol indukovaný 10 dní po termíne, p. hm. 3 850 g/55 cm, po pôrode krátko kriesený, očkovaný bol podľa kalendára, chorý nebýval. Dvaja súrodenci, 12 a 15-roční a rodičia sú zdraví, epilepsia sa v rodine nevyskytuje. Ako 6-mesačný mal prvý epileptický záchvat provokovaný teplotou. Pri teplote 37,8 °C mal 10-minútové rytmické, klonické záškľby ľavých končatín, bez poruchy vedomia. O dva mesiace neskôr mal podobný stav, pri teplote 37,4 °C mal klonické záškľby ľavých končatín, neskôr generalizované klony bez poruchy vedomia, po záchvate nehýbal ľavými končatinami. V 8. mesiaci bol neuro-

logický a kineziologický nález veku primeraný. V EEG bola prítomná len nešpecifická abnormalita základnej aktivity. USG a CT vyšetrenie mozgu bolo v norme, skrining vrodených metabolických porúch bol negatívny. Záchvaty sa vždy pri teplote opakovali, boli vždy ľavostranné, klonické, len niekedy s poruchou vedomia a liečba valproátom bola bez efektu. Psychomotorický vývoj bol primeraný, dieťa samostatne chodilo od 13. mesiaca, v 1,5 roku povedal niekoľko jednoduchých slov. V druhom roku života sa pridružili afebrilné ľavostranné klonické záchvaty, myoklonie, astatické záchvaty s náhlym poklesom hlavy, pádom a myokloniami končatín, klonické záchvaty v spánku nad ráno. Vo veku 2,5 roka mal okrem toho poruchy vedomia bez kŕčov provokované prerušovaným svetlom. EEG boli generalizované výboje viacpočetných hrotov a vlny (VHV). Opakovane bola upravovaná AE liečba, užíval klonazepam, etosukcinimid, fenobarbital fenytoín, dexametazón. Kombinácia valproátu a lamotrigínu spôsobila zmnoženie atonických a myoklonických záchvatov, preto bol lamotrigín po 5 mesiacoch vysadený. Vo veku 3 rokov sa stav výrazne zhoršil, zvýšila sa frekvencia záchvatov. Nasledujúceho pol roka bol pacient hospitalizovaný pre myoklonický status so soporom s generalizovanými myokloniami a generalizovanými klonickými záchvatmi a atypickými absenciami. Liečený bol valproátom, klonazepamom, topiramátom, kortikoidmi a ACTH. Vo veku 3,5 roka bola prítomná výrazná deteriorácia motorických a mentálnych funkcií. Prestal rozprávať, prestal chodiť, udržiavať čistotu. Od 4,5 roku redukcia záchvatov a postupná úprava kognitívnych a motorických funkcií. Znova sa naučil chodiť, chôdza bola ataktická, bazofobická s drobnými krôčikmi, reč bola dyslalicá s niekoľkými slovami, bol instabilný s poruchami koncentrácie pozornosti. Užíval topiramát, klonazepam, valproát a dexametazón. Záchvaty

sa zredukovali len na klonické záchvaty v spánku nad ráno. Každý pokus o redukciu liečby viedol k zvýšeniu frekvencie záchvatov. Navštevoval predškolské zariadenie, neskôr špeciálnu školu. Vo veku 8 rokov boli jeho intelektové schopnosti na úrovni 3,6 roka so slabou dynamikou vývoja, s výrazným postihnutím jemnej motoriky a pozornosti. Klinická diagnóza SMEI bola stanovená v 3. roku na základe klinického obrazu. V 12. roku bolo urobené ciele DNA vyšetrenie, ktoré zistilo v géne SCN1A mutáciu pASP1372GlyfsX4 v heterozygótnom stave, ktorá spôsobuje posun čítacieho rámca (frameshift), čo vedie k vzniku predčasného stop kodómu v aminokyselínovom reťazci a k vzniku skráteného proteínu. Nález je v kauzálnej súvislosti s klinickou diagnózou SMEI. V ostatnom vyšetrení vo veku 13 rokov pretrvávajú záchvaty v noci nad ráno, sú generalizované klonické, niekoľkokrát týždenne. V liečbe je trojkombinácia AE: topiramát, klonazepam a valproát. V objektívnom náleze dominuje porucha jemnej motoriky a ataxia, intelektové schopnosti sú na úrovni 2 rokov 9 mesiacov, sú nerovnomerne rozložené s lepšími výsledkami vo verbálnej časti. Osobnosť je detská s poruchou pozornosti, je nesamostatný, ale hygienické návyky sú osvojené.

Diskusia

Dravetovej syndróm (DS) alebo SMEI je zriedkavá geneticky podmienená progresívna epileptická encefalopatia. Prevalencia je asi 3 – 6 % epilepsií so začiatkom pred 3. rokom života, incidenciacia je 1 : 30 000, v SR je 50 – 60 detí s touto diagnózou (6, 8). Je príkladom epilepsie ako nozologickej jednotky so známou etiológiou. U väčšiny detí je prítomná de novo mutácia alfa1 podjednotky sodíkového kanála (SCN1A) (1, 9). Táto mutácia sa zistila aj u iných foriem epilepsií, ako napr. febrilné kŕče plus syndróm, hraničné formy DS alebo farmakorezistentná epilepsia

detí s GTK záchvatmi. Klinicky je fenotyp epilepsie výsledkom vzájomnej interakcie defektného génu SCN1A s inými génmi (5).

Ochorenie začína vždy v prvom roku života, s maximom v 5. mesiaci u dovtedy zdravého dieťaťa. U chlapcov je ochorenie dvakrát častejšie. Je charakterizované klonickými záchvatmi provokovanými teplotou, neskôr myoklóniami, atypickými absenciami, komplexnými fokálnymi a generalizovanými klonickými záchvatmi s častým výskytom epileptických stavov. Možno rozlíšiť tri obdobia ochorenia. Prvé trvá 2 týždne až 6 mesiacov a je charakterizované unilaterálnymi, menej často generalizovanými klonickými záchvatmi provokovanými teplotou. Záchvaty sú časté, raz za 6 – 8 týždňov, neskôr sú aj afebrilné. Druhé obdobie medzi 2. – 6. rokom života je charakterizované rôznymi typmi záchvatov, dominujú myoklonické, záchvaty sú často provokované prerušovaným svetlom (fotosenzitívne), atypické absencie, fokálne záchvaty s generalizáciou a častý je výskyt myoklonických alebo konvulzívnych epileptických stavov. Je to obdobie s výraznou deterioráciou kognitívnych a neurologických funkcií. Dominuje závažná deteriorácia intelektových schopností, neurologický deficit pozostáva z ataxie, lézie pyramídovej dráhy a paroxyzmálnych pohybov vo forme dystónie a choreoatetózy (4). V treťom období, zvyčajne po 11. – 12. roku života sa výrazne redukuje počet záchvatov, ale nikdy celkom nevymiznú. Typické sú klonické záchvaty nad ránom, často precipitované teplotou. Myoklonické záchvaty a atypické absencie a epileptické stavy sú zriedkavé, ale môžu sa vyskytovať až do adolescencie.

Závažný mentálny a neurologický defekt zostáva nezmenený (2, 3, 5, 6).

Nie je žiadny diagnostický test typický pre DS, nie sú metabolické zmeny, bioptické vyšetrenia sú negatívne, CT a MRI sú v norme, EEG môže byť na začiatku ochorenia v norme, ale býva fotoparoxyzmálna odpoveď s epileptiformnými výbojmi po stimulácii prerušovaným svetlom. V priebehu roku sa EEG výrazne zhoršuje, spomaľuje sa základná aktivita a dominujú krátke asymetrické výboje viacpočetných hrotov (VHV) alebo komplexov hrotov a pomalých vln (HV). Často je nález s fokálnymi alebo multifokálnymi ostrými vlnami alebo komplexy HV. EEG nález závisí od klinickej formy záchvatov (myoklónie, absencie, fokálne záchvaty). V diferenciálnej diagnostike je dôležité na začiatku ochorenia odlišiť benigne febrilné kŕče (FK) od záchvatov u DS. Febrilné záchvaty sú u DS prolongované, trvajú 15 – 30 min, sú zvyčajne jednostranné, prevažne klonické, vyskytujú sa častejšie ako obyčajné FK, sú často provokované nízkou teplotou (< 38 °C), začínajú v mladšom veku a súčasne sa vyskytujú aj afebrilné záchvaty. Diagnóza je skoro istá, ak sa v 2. roku života objavia myoklonické záchvaty a rýchla a závažná deteriorácia intelektových schopností. DS je však potrebné odlišiť od iných progresívne prebiehajúcich epileptických encefalopatií, ako napr. neurónová ceroidná lipofuscinóza alebo Lennoxov-Gastautov syndróm. Záchvaty sú farmakorezistentné, liečba môže redukovať počet záchvatov, ale nikdy sa nedosiahne stav bez záchvatov. Neodporúča sa lamotrigín, karbamazepín a fenytoín, lebo zhoršujú myoklonické záchvaty (2, 5, 7). Efektívny je

valproát, benzodiazepíny, fenobarbital, z novších liekov je účinný stiripentol, vhodný je topiramát a levetiracetam (5, 7). Prognóza je nepriaznivá, záchvaty pretrvávajú do dospelosti, dominuje mentálny defekt na úrovni vzdelateľnosti.

Literatúra

1. Claes L, Coulemans B, Audenaert D et al. De novo SCN1A mutation are major cause of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Hum Mutat* 2003; 21: 615–621.
2. Dravet Ch, Bureau M, Oguni H et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dreves Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. John Libbey & Co Ltd. Eastleigh, UK; 2002: 81–104.
3. Dravet C, Bureau M. Dravet syndrom (severe myoclonic epilepsy in infancy). In: Gilman S, ed. *Medling Neurology 2004*, ed. San Diego, CA. Arbor Publishing Corp, 2004.
4. Ohtsuka Y, Ohmori I, Ogino T et al. Paroxysmal movement in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev* 2003; 25: 401–405.
5. Panayiotopoulos CP. *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. Springer Verlag, London 2007: 231–235.
6. Sýkora P. Epilepsia a epileptické syndrómy v detskom veku – diagnostika a liečba. *Neurol. prax* 2004; 1: 33–38.
7. Sýkora P. Liečba epileptických syndrómov v detskom veku s nepriaznivou prognózou. *Neurol. prax* 2007; 2: 87–89.
8. Yakoub M, Dulac O, Jambaque I, Chiron C, Pluin P. Early diagnosis of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev* 1992; 14: 299–303.
9. Wallace RH, Hodgson BL, Grinton BE, et al. Sodium channel alpha-subunit mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy and infantile spasms. *Neurology* 2003; 61: 765–769.

doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc.

Klinika detskej neurológie LF UK
Detská fakultná nemocnica
s poliklinikou
Limbová 1, 833 40 Bratislava
sykorap@nextra.sk



Sympóziu praktickej neurológie Neurológia PRE PRAX

14. – 16. október 2010
Hotel Átrium, Nový Smokovec

4.
ročník

www.solen.sk