

LIEČBA EPILEPTICKÝCH SYNDRÓMOV V DETSKOM VEKU S NEPRIAZNIVOU PROGNOZOU

doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc.

Klinika detskej neurológie LF UK a DFNSP, Bratislava

Autor v prehľadnom článku definuje epileptické encefalopatie, popisuje stručne ich klinický obraz, EEG nálezy a priebeh a sumarizuje doterajšie poznatky o ich liečbe. Zaoberá sa predovšetkým včasnými epileptickými encefalopatiami, Westovým, Lennox-Gastautovým, Dravetovej a Laudau-Kleffnerovým syndrómom a syndrómom s kontinuálnymi výbojmi v pomalom spánku. Liečba týchto syndrómov je prevažne empirická, chýbajú rozsiahlejšie klinické štúdie a je vo všeobecnosti neúspešná.

Kľúčové slová: epileptické encefalopatie, Westov, Lennox-Gastautov, Dravetovej a Landau-Kleffnerov syndróm, ESES, liečba, prognóza.

Neurol. pro praxi, 2007; 2: 91–93

Zoznam skratiek

AAN – American Academy of Neurology

ACTH – adrenokortikotropný hormón

CSWS – syndróm s kontinuálnymi hrotmi a vlnami počas pomalého spánku

ESES – elektrický status epilepticus v pomalom spánku

DNET – dysembryonálny nádor

IS – infantilné spazmy

JV – jav vyhasínania

HV – hrot a vlna

LGS – Lennox-Gastautov syndróm

LKS – Landau-Kleffnerov syndróm

VGB – vigabatrin

WS – Westov syndróm.

Napriek výraznému pokroku v liečbe epilepsií v detskom veku v ostatných desaťročiach niektoré epileptické syndrómy zostávajú ťažko liečiteľné a sú spojené s postihnutím kognitívnych a behaviorálnych funkcií. Táto skupina epileptických syndrómov sa označuje ako epileptické encefalopatie. Irreverzibilná dysfunkcia mozgu, ktorá sa prejavuje progresívnym poklesom kognitívnych a behaviorálnych funkcií je v kauzálnnej súvislosti s frekventnými epileptickými záchvatmi a/alebo interiktálnou epileptiformnou aktivitou. Nie sú časté, predstavujú len 5–10 % zo všetkých detských epilepsií, ale sú spojené s vysokou morbiditou a mortalitou. Majú vysoké riziko úrazov, zvýšené riziko úmrtí, sú spojené s ťažkou mentálnou retardáciou, poruchami správania a autistickými prejavmi. Do tejto skupiny sa zaraďuje: včasná myoklonická encefalopatia, včasná epileptická encefalopatia s javom vyhasínania (Ohtaharov syndróm), malígne migrujúce parciálne záchvaty dojčiat, Westov a Lennoxov-Gastautov syndróm, ťažká myoklonická epilepsia dojčiat, Landau-Kleffnerov syndróm a syndróm s kontinuálnymi výbojmi v pomalom spánku (CSWS) (17).

Včasná myoklonická encefalopatia (EME) je ochorenie zriedkavé. Manifestuje v novorodenckom veku, zvyčajne v priebehu niekoľkých hodín po pôrode myoklóniami. Myoklónie sú nepravidelné, masívne meniace lokalizáciu, vyskytujú sa v spánku aj bdelom stave s kolísaním intenzity so stavmi s nahromadením sérií fragmentálneho eratického myoklonu. Často sa vyskytujú aj parciálne záchvaty, zriedka tonické spazmy. V EEG je jav vyhasínania (JV) s epileptiformnými výbojmi trvajúcimi 1–5 sekúnd s následným 3–10 sek. potlačením aktivity s plochou aktivitou alebo izoelektrickou čiarou. Etiologicky sa najčastejšie jedná o vrodené poruchy metabolizmu. Prognóza je nepriaznivá s mortalitou do 50 %, prežívajúce deti sú vo vegetatívnom stave. Záchvaty sú farmakorezistentné. Antiepileptiká, kortikoidy, ACTH a pyridoxín sa ukázali ako neúčinné (17).

Včasná epileptická encefalopatia s javom vyhasínania (EIEE) alebo Ohtaharov syndróm. Začína prvé tri mesiace života, zvyčajne prvých 10 dní. Pre túto formu sú patognomické krátke tonické spazmy so zriedkavým výskytom parciálnych záchvatov alebo myoklónií. V EEG je typický obraz s javom vyhasínania, ktorý je prítomný v spánku aj počas bdenia. Etiologicky ide zvyčajne o deti s vrodenými vývojovými anomáliami mozgu. Prognóza je nepriaznivá s mortalitou do 50 %, prežívajúce deti majú ťažké reziduálne neurologické nálezy. Záchvaty sú farmakorezistentné a asi v 75 % prechádzajú do Westovho syndrómu. V niektorých prípadoch bola efektívna liečba s ACTH alebo vigabatrinom (1, 11).

Malígna migrujúca parciálna epilepsia dojčiat je ochorením, ktoré začína v 2. týždni až v 7. mesiaci života s parciálnymi záchvatmi spočiatku s vegetatívnym komponentom, neskôr fokálne motorické záchvaty, žuvacie pohyby, slinenie, striedajúce strany a často s generalizáciou. Záchvaty sú v sériách 5–30x niekoľkokrát denne, niekedy kontinuálne, niekedy 4–5 dní po sebe s následnou redukciou. V EEG je pomalá základná aktivita a multifokálne

hroty. Prognóza je nepriaznivá s ťažkou mentálnou retardáciou. Záchvaty sú farmakorezistentné doporúča sa vigabatrin, fenytoín, topiramát (17).

Westov syndróm je relatívne častým ochorením s incidenciou 3–4,5/100 000 živonarodených detí. Začína medzi 4.–6. mesiacom, vo viacej ako 90 % sa začína do 1. roku života. Je charakterizovaný triádou príznakov: záchvaty typu infantilných spazmov, zástava alebo regres vývoja a hypsarytmia v EEG. Záchvatmi sú zmiešané flekčné-extenčné kontrakcie (infantilné spazmy) v sériách pri zaspávaní. V EEG je obraz hypsarytmie, niekedy v spánku obraz s JV. V 85–90 % ide o symptomatickú epilepsiu u detí s vývinovými chybami CNS, kortikálnymi dyzpláziami, infekciami CNS a s hypoxicko-ischemickou encefalopatiou. Prognóza je nepriaznivá. IS pretrvávajú do veku 1–3 rokov, 30 % prejde do LGS a ďalších 30 % má naďalej sporadické záchvaty. 80 % detí ma ťažký mentálny defekt s autistickými črtami v spávaní alebo hyperkinetickým syndrómom (16, 17).

Liekom voľby IS je ACTH. Neexistujú placebom kontrolované štúdie s ACTH alebo steroidmi, ale vo väčšine otvorených štúdií je liečba ACTH alebo steroidmi spojená s výraznou redukciou alebo vymiznutím záchvatov a zlepšením EEG nálezu u 50–75 % detí. Podľa výsledkov štúdií je liečba ACTH efektívnejšia ako liečba steroidmi. V literatúre je navrhnutých viacero protokolov liečby. Nepotvrdilo sa, že by vysoké dávky a predĺžené podávanie ACTH zlepšovali efekt liečby. Doporučujeme stredné dávky: 14denné podávanie ACTH, depotnej formy v dávke 0,5 mg (20 IU) u detí do roka a 1,0 mg (40 IU) u detí starších ako rok, potom 2 týždne 2x týždenne a 2 týždne 1x týždenne. Celková doba podávanie je 6 týždňov. Pri relapse sa doporučuje kúra ACTH opakovať, ale efektivita je len u 1/3 až 1/2 pacientov. Liečba má veľa nežiadúcich účinkov: príberanie na váhu, cushingoidný habitus, výrazná podráždenosť s poruchami spánku, arteriálna hypertónia, zvýšená

incidencia infektov, steroidný diabetes, potreba substitúcie kortikoidov pri záťaži (15, 17, 18).

Ak sú liekom voľby kortikosteroidy doporučujú sa vyššie dávky až 2 mg/kg/deň v 3 dávkach na dobu 14 dní s postupným znižovaním po dobu 10 týždňov.

Druhým liekom voľby je vigabatrin. Má však menší bezprostredný efekt a z hľadiska dlhodobej prognózy detí liečené vigabatrínom majú neskôr nižšiu kognitívnu kapacitu. U detí s tuberóznou sklerózou a infantilnými spazmami je liekom prvej voľby. Doporučené dávkovanie sa pohybuje medzi 50–150 mg/kg deň. Nástup účinku je pomerne rýchly, ale na definitívny efekt liečby je potrebné počkať aspoň dva týždne. Nežiaduce účinky, koncentrické zúženie zorného poľa sú všeobecne známe, preto dlhodobá liečba VGB je indikovaná len pri jednoznačnom efekte liečby (5).

Valproát je na základe placebo kontrolovaných štúdií efektívnou liečbou IS, podobne ako felbamát, lamotrigín a topiramát. Pri vysokých dávkach (až 24 mg/kg) topiramátu môže u dojčiat vzniknúť závažná metabolická acidóza (3, 9, 13, 17).

Ak je príčinou IS štrukturálna abnormita (DNET, kortikálna dyzplázia, cysta) je v každom prípade potrebné zvážiť epileptochirurgický zákrok s leziektómiou (20).

Najnovšie komisia AAN a Spoločnosti detskej neurológie publikovala svoje odporúčenia liečby infantilných spazmov na základe rigorózných kritérií liečby založenej na dôkazoch. Konštatuje, že ACTH je efektívnym liekom v liečbe IS, ale nie je dostatok údajov na odporúčenie vhodnej dávky, tiež nie je dostatok dôkazov na odporúčenie steroidov v liečbe IS. Vigabatrin je „pravdepodobne“ účinný u IS u detí s tuberóznou sklerózou a nie je dostatok údajov na odporúčenie inej účinnej liečby IS (9).

Dravetovej syndróm (DS) – ťažká myoklonická epilepsia dojčiat. Incidencia ochorenia sa udáva 1/20–40 000 detí, vyskytuje sa dva razy častejšie u chlapcov a predstavuje 3–5 % epilepsií vznikajúcich v prvom roku života. U časti detí s DS sa dokázala mutácia sodíkového kanála a/alebo GABA receptora (SCN1A, GABRG2). Ochorenie začína v prvom roku života u detí s normálnym psychomotorickým vývojom zvyčajne vo forme prolongovaných parciálnych alebo generalizovaných záchvatov alebo status epilepticus (SE) pri teplote. V 2. roku života sa objavujú myoklonické záchvaty postihujúce prevažne trup a horné končatiny. Vyskytujú sa aj atypické absencie alebo parciálne záchvaty s autonómnym komponentom. Je prítomná fotosenzitivita a sú časté nekonvulzívne SE. Neskôr dominujú klonické záchvaty ráno pri zobúdzaní. V EEG sú generalizované výboje komplexov HV alebo viacpočetných hrotov a vlny o frekvencii 3 a viac Hz. V druhom roku sa objavuje regresia vývoja a ataxia pri chôdzi. Väč-

šina detí ma závažnú mentálnu retardáciu, poruchy správania a často autistické prvky v správaní (17).

Zatiaľ neexistuje liečba, ktoré by viedla v úplnému vymiznutiu záchvatov. Karbamazepín a lamotrigín môže exacerbovať myoklonické záchvaty. V otvorených štúdiách valproát redukoval frekvenciu záchvatov. V randomizovanej kontrolovanej štúdii sa ukázal byť efektívny stiripentol, ak sa pridá k valproátu (6). Sú publikované práce aj o efektívnej liečbe ketogénnou diétou. Dôležitá je intenzívna liečba SE a dôsledná antipyretická liečba pri horúčnatých infektoch (8).

Lennox-Gastautov syndróm (LGS) začína medzi 2–8 rokom života a viacej sú postihnutí chlapci. Je charakterizovaný viacerými typmi záchvatov predovšetkým tonickými záchvatmi, myoklonickými a atonickými záchvatmi s pádom, skoro vždy sú atypické absencie a generalizované tonicko-klonické záchvaty. Ochorenie má nepriaznivú prognózu so závažným mentálnym defektom. Až 95 % detí s LGS je mentálne retardovaných z toho až 80 % má IQ < 50. Sú prítomné poruchy správania s perseveráciami, autistické až psychotické črty. V EEG je pomalá základná aktivita, pomalé komplexy hrotu a pomalé vlny o frekvencii < 2,5 Hz a výboje rýchlej aktivity o frekvencii 10–12 Hz počas spánku (náborový rytmus).

Liečba je často neúspešná. Aj keď neboli nikdy urobené randomizované klinické štúdie s valproátom u detí s LGS, zostáva valproát liekom I. voľby. Dvojítmými slepými štúdiami sa dokázala účinnosť felbamátu u LGS, ale jeho použitie je obmedzené jeho nežiadúcimi účinkami s výskytom fatálnej aplastickej anémie. V otvorených štúdiách sa ukázala efektivita lamotrigínu, ktorý znížil frekvenciu tonických, atonických záchvatov ako aj atypických absencií (19). Podobne topiramát znižuje frekvenciu tonicko-klonických, tonických záchvatov a atonických pádov (4). Liekom voľby u detí s LGS je valproát, lamotrigín a topiramát. Sukcinimidy môžu mať prídavnú úlohu v liečbe atypických absencií. Efekt liečby sa dá očakávať asi u 1/3 pacientov. V prípadoch farmakorezistencia je indikovaný felbamát (17).

Antiepileptická liečba je však často neúčinná a ketogénna diéta je najčastejšie ordinovaná práve u detí s LGS. Účinnosť ketogénnej diéty sa potvrdila vo viacerých otvorených štúdiách (8). Ďalšou možnosťou liečby je stimulácia n. vagus. Indikáciou sú frekventné, na liečbu rezistentné atonické a tonické záchvaty s pádom.

Medzi epileptické syndrómy s nepriaznivou prognózou patrí ešte Landau-Kleffnerov syndróm a syndróm s kontinuálnymi hrotmi a vlnami počas pomalého spánku (CSWS).

Landau-Kleffnerov syndróm (LKS) je charakterizovaný akútnou alebo subakútnou stratou rečových schopností u dovtedy celkom zdravých

detí. Porucha reči má charakter akustickej agnózie. Väčšina detí (70–80 %) má epileptické záchvaty a poruchy správania až psychotické prejavy.

Syndróm s kontinuálnymi hrotmi a vlnami počas pomalého spánku (CSWS) začína vo veku 4–5 rokov u dovtedy zdravých detí. Prvým príznakom sú parciálne alebo generalizované záchvaty, väčšinou parciálne komplexné záchvaty v spánku, nikdy nie tonické záchvaty. Po 1–2 rokoch sa rozvinie elektroencefalografický obraz s kontinuálnym výbojmi komplexov hrotu a vlny v pomalom spánku (ESES) spolu s výraznou regresiou kognitívnych funkcií. Z neurologickej symptomatológie je prítomná ataxia, dyspraxia a dystónia (17).

Charakteristickou súčasťou oboch týchto malígnych syndrómov je obraz ESES (elektrický status epilepticus v pomalom spánku). U detí s CSWS je diagnostickým kritériom, u LKS však nemusí byť vždy prítomný. ESES je EEG abnormita, ktorá pozostáva so spánkom indukovaných generalizovaných výbojov komplexov hrotu a vlny (HV) o frekvencii 1,5–3,5 Hz, a ktorá je prítomná viacej ako v 85 % pomalého spánku v troch po sebe idúcich EEG vyšetreniach v priebehu dlhšom ako 1 mesiac (12). Predpokladá sa kauzálna súvislosť s kontinuálnou epileptiformnou aktivitou v spánku a vznikom špecifických alebo generalizovaných kognitívnych porúch. Závažnosť poruchy reči a kognitívnych porúch závisí od lokalizácie výbojov a ich trvania. Trvanie ESES viacej ako 3 roky spôsobuje ireverzibilné poruchy kognície (17).

Liečba LKS je problematická a ťažko hodnotiteľná vzhľadom na niektoré diskrepantné javy: epilepsia samotná má priaznivý priebeh, ale je prítomná ťažká devastujúca porucha reči, stupeň závažnosti afázie kolíše, nie je jasná korelácie medzi poruchou reči a EEG nálezom, ochorenie je vzácne a tak zatiaľ neexistujú kontrolované klinické štúdie a samotné hodnotenie účinnosti liečby je komplikované.

Je všeobecná zhoda, že fenobarbital, karbamazepín a fenytoín nie sú účinné. Posledné dva môžu priebeh zhoršiť a predĺžiť trvanie výbojov v EEG počas spánku a fenobarbital môže zvýrazniť poruchy správania. Valproát, sukcinimidy a klonazepam sa ukázali účinné, ale ich efekt je prechodný. Podobne je popísaný priaznivý efekt vigabatrínu, sulthiamu, felbamátu a levetiracetamu (7, 17).

Kortikoidy sú účinné a zlepšujú klinické a EEG abnormity, efektivita sa zvyšuje včasným podávaním a vysadenie môže viesť v relapsu afázie. Dlhodobá, chronická alebo intermitentná liečba kortikoidmi je indikovaná len v prípadoch významného zlepšenia neuropsychických funkcií. Doporučuje sa iniciálne dávkovanie 1 mg/kg/deň s postupným znižovaním a udržiavacou dávkou 0,3 mg/kg/deň. Niektorí autori doporučujú 5 dňovú kúru metylprednisolonom izolovane alebo s následnou perorálnou kortikoterapiou.

V jednotlivých prípadoch je efektívna aj liečba i. v. imunoglobulínmi (5 dní po 400 mg/kg/deň) alebo podávanie kúry ACTH v dávke 1 mg/deň s podobným protokolom ako pri WS s dĺžkou podávania až do 3 mesiacov. Mnohopočetné subpiálne transekcie sú možnosťou chirurgickej liečby LKS, ale výsledky operácií nie sú jednoznačné. Prognóza LKS je variabilná a individuálna od kompletnej úpravy po permanentnú ťažkú afáziu, najčastejšie je však zlepšenie s rôznym stupňom jazykového deficitu (7, 10, 17).

Podobná situácia je v aj liečbe CSWS. Popísaný bol efekt valproátu, sukcinimidov, nitrazepam, klonazepam, leviteracetamu, ACTH, perorálnych kor-

tikoidov a pulznej liečby kortikoidmi. Efektívna sa ukazuje liečba vysokými dávkami diazepam v krátkych cykloch. Ak je pozitívny diazepamový test s potlačením epileptiformnej aktivity doporučuje sa podávanie Diazepam 0,5–0,75 mg/kg/deň po dobu 3–4 týždne. Efekt liečby je v 64 % (2). V stratégii liečby CSWS sa doporučuje postupne liečba sulthiamom, cykly s vysokými dávkami diazepam, leviteracetam a valproát. Poslednou možnosťou je liečba ACTH alebo kortikoidmi (7).

Epileptické encefalopatie predstavujú smutnú kapitolu detskej epileptológie. Mnohé etiologické, patofyziologické a kauzálne súvislosti nie sú známe

a doteraz prevažne empirická liečba nie je zatiaľ veľmi úspešná. Problematika si vyžaduje cielený multidisciplinárny a multicentrový výskum a ďalšie kontrolované klinické štúdie.

doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc.

Klinika detskej neurológie LF UK
Detská fakultná nemocnica s poliklinikou
Limbova 1, 833 40 Bratislava
e-mail: sykora@nextra.sk

Literatúra

1. Dalla Bernardina B, Dulac O, Fejerman N et al. Early myoclonic epileptic encephalopathy (EMEE). *Eur J Pediatr* 1983; 140: 248–252.
2. De Negri M, Baglietto MG, Battaglia FM, Gaggero R, Pessagno A, Recanati L. Treatment of electrical status epilepticus by short diazepam (DZP) cycles after DZP rectal bolus test. *Brain Dev* 1995; 17: 330–333.
3. Glauser TA, Clark PO, Strawsburg R. A pilot study of TPM in the treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1998; 39: 1324–1328.
4. Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F, Sachdeo RC. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2000; 41 (suppl 1): S86–S90.
5. Hancock E, Osborne JP. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: literature review. *J Child Neurol* 1999; 14: 71–74.
6. Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d'Athis P, Vincent J, Dulac O, Pongs G. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet* 2000; 356 (9242): 1638–1642.
7. Inutsuka M, Kobayashi K, Oka M, Hattori J, Ohtsuka Y. Treatment of epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep and its related disorders. *Brain Dev* 2005; 24: 1–6.
8. Kolníková M, Sýkora P. Ketogénna diéta – alternatívna liečba farmakorezistentnej epilepsie. *Neurologie pro praxi* 2005; 3: 154–156.
9. Mackey MT, Weiss SK, Adams-Webber MLS et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms. Report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2004; 62: 1668–1681.
10. Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL. *Child Neurology* 7th ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2006: 857–942.
11. Ohtahara S, Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression burst. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20 (6): 398–407.
12. Patry G, Laygoubi S, Tassinari CA. Subclinical electrical status epilepticus induced by sleep in children. *Arch Neurol* 1971; 24: 242–252.
13. Philippi H, Boor R, Reitter B. Topiramate and metabolic acidosis in infants and toddlers. *Epilepsia* 2002; 43: 744–747.
14. Pearl PL, Carrazana EJ, Holmes GL. The Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsy Curr* 2001; 1 (2): 39–45.
15. Riikonen R, Donner M. ACTH in infantile spasms: side effects. *Arch Dis Child* 1980; 55: 664–672.
16. Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics* 1982; 13: 14–23.
17. Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* 3rd ed. 2002; John Libbey&Co Ltd. Eastleigh UK, 544 s.
18. Snead OC, Benton JW, Myers GJ. ACTH and prednisone in childhood seizure disorders. *Neurology* 1983; 33: 966–970.
19. Trevathan E, Motte J, Arvidsson J, Manasco P, Mullens L. Safety and tolerability of adjunctive Lamictal for the treatment of the Lennox-Gastaut syndrome: results of multinational, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 1996; 37: 202 (Abstract).
20. Uthman BM, Reid SA, Wilder BJ, Andriola MR, Beydoun AA. Outcome for West syndrome following surgical treatment. *Epilepsia* 1991; 32: 668–671.