

Chirurgická léčba epilepsie u dětí: současné trendy

MUDr. Anežka Bělohávková¹, Ing. Petr Ježdík, Ph.D.², MUDr. Alena Jahodová, Ph.D.¹, MUDr. Martin Kudr, Ph.D.¹, MUDr. Barbora Beňová¹, Mgr. Alice Maulisová^{1,3}, MUDr. Petr Libý, Ph.D.⁴, MUDr. Martin Kynčl, Ph.D.⁵, prof. MUDr. Vladimír Komárek, CSc.¹, doc. MUDr. Michal Tichý, CSc.⁴, prof. MUDr. Pavel Kršek, Ph.D.¹

¹Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Fakulta elektrotechnická, Katedra teorie obvodů, České vysoké učení technické v Praze

³Oddělení klinické psychologie FN Motol, Praha

⁴Neurochirurgická klinika dětí a dospělých 2. LF UK a FN Motol, Praha

⁵Klinika zobrazovacích metod 2. LF UK a FN Motol, Praha

Chirurgická léčba epilepsie představuje významnou terapeutickou alternativu u pacientů s farmakorezistentní epilepsií. Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol se v rámci Centra pro epilepsie Motol zabývá chirurgickou léčbou epilepsie u dětí od roku 2000. K 1. 11. 2017 zde bylo realizováno 263 výkonů u 232 pacientů. V našem článku shrneme základní principy epileptochirurgie, předoperační diagnostiky a představíme výsledky epileptochirurgického programu dětské části Centra pro epilepsie Motol včetně aktuálních trendů. 80,7% dětí v našem souboru je dva roky po operaci bez záchvatů. Základním předpokladem úspěchu epileptochirurgie zůstává včasné provedení výkonu, které pro dětské pacienty představuje navíc šanci na zachování jejich kognitivního potenciálu.

Klíčová slova: epilepsie, děti, chirurgická léčba, výsledky.

Trends in paediatric epilepsy surgery

Surgical treatment of epilepsy represents an important therapeutic option in patients with drug-resistant epilepsy. At Department of Paediatric Neurology, Motol Epilepsy Center, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital paediatric epilepsy surgery has been practiced since 2000. Up to 1st November 2017 263 surgeries in 232 patients have been performed. This article aims to summarize essential principles both epilepsy surgery and preoperative diagnostic work-up as well as results of our paediatric epilepsy surgery programme including recent trends. 80,7 % children in our series are seizure-free at 2 year follow-up. Candidates undergoing early surgery have better chance gaining both seizure and AED freedom and (in children) their cognitive potential is more likely to be preserved.

Key words: epilepsy, children, surgical treatment, outcome.

Principy epileptochirurgie – indikace, diagnostika, typy výkonů, výsledky

Chirurgická léčba epilepsie (tzv. epileptochirurgie) zahrnuje škálu operačních výkonů zaměřených na zmírnění či eliminaci epileptických záchvatů u nemocných, u kterých v tomto směru selhala konzervativní (farmakologická) terapie. Rozlišujeme výkony kurativní, prová-

děné s cílem epilepsii kauzálně vyléčit odstraněním části mozkové tkáně zodpovědné za vznik záchvatů (resekční) či zabráněním šíření patologické elektrické aktivity do druhé hemisféry (hemisferotomie). U pacientů, kde toto není možné, představují alternativu výkony paliativní, zaměřené na snížení frekvence záchvatů a/nebo zmírnění jejich dopadu na život pacienta (výkony neurostimulační – např. stimulace nervus va-

gus, a některé diskonekční – např. kalosomie). V dalším textu se zaměříme pouze na kurativní výkony.

Možnost provedení epileptochirurgie by měla být zvážena u všech pacientů trpících tzv. farmakorezistentní epilepsií. Mezinárodní liga proti epilepsii (ILAE) definovala farmakorezistenci jako selhání dvou správně zvolených a tolerovaných antiepileptik podávaných v dostatečné dávce,

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Pavel Kršek, Ph.D., pavel.krsek@lfmotol.cz

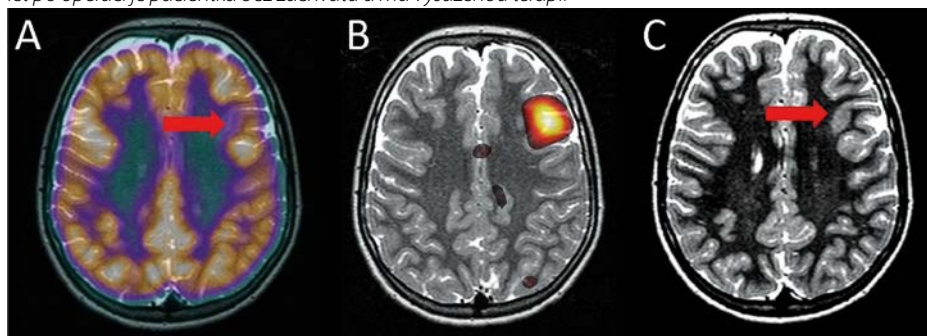
Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(2): 88–91

Článek přijat redakcí: 4. 12. 2017

Článek přijat k publikaci: 11. 2. 2018

Obr. 1. Komplexní neurozobrazení u deset let staré dívky, na základě funkčních vyšetření, (A) FDG-PET a (B) iktální SPECT, byla zpětně identifikována diskrétní MR léze (C) charakteru fokální kortikální dysplazie, devět let po operaci je pacientka bez záchvatů a má vysazenou terapii



při dodržování protizáchvatové životosprávy a vyloučení non-compliance (Kwan et al., 2010). Přes pokroky ve farmakoterapii představuje podíl těchto pacientů stále až 30% všech nemocných s epilepsií. Větší zátěž než samotné záchvaty často představují komplikace s epilepsií sdružené např. vyšší riziko úmrtí (SUDEP, úrazy), kognitivní a psychiatrické komorbididy, nežádoucí účinky léčby, nutnost opakovaných hospitalizací, ekonomická zátěž a vyčlenění z kolektivu (tzv. stigma). Specifickým rizikem v dětském věku je narušení psychomotorického vývoje, zejména negativní ovlivnění kognitivního potenciálu dítěte.

Vzhledem k těmto nebezpečím je vhodné realizovat epileptochirurgii co nejdříve; pacienti s kratším trváním epilepsie mají navíc prokazatelně lepší výsledky stran pooperační bezzáchvatovosti a úspěšného vysazení terapie (Rydenhag et al., 2013). Včasné odeslání pacienta na specializované pracoviště hraje v tomto směru nezapustitelnou roli.

Vzhledem k etiologické rozmanitosti farmakorezistentní epilepsie nepředstavuje epileptochirurgie univerzální řešení; profitovat z ní může pouze podskupina pacientů s fokální epilepsií. Vzhledem k jednoznačným benefitům pro potenciální kandidáty by měli být všichni farmakorezistentní pacienti alespoň jednou za život komplexně vyšetřeni ve specializovaném centru. V ČR se jedná o tzv. Centra vysoce specializované péče pro farmakorezistentní epilepsie (Centrum pro epilepsie Motol, Centrum pro epilepsie Brno a Centrum pro epilepsie Nemocnice Na Homolce; první dvě se zabývají i diagnostikou a léčbou dětských pacientů).

Vlastnímu výkonu předchází neurozobrazovací, elektrofyziologická a neuropsychologická vyšetření, jejichž cílem je stanovit, zda lze výkon u konkrétního pacienta provést, specifikovat typ operace, individuální šance na po-

operační bezzáchvatovost a riziko komplikací. Ideální epileptochirurgický výkon by měl vést ke kompletnímu odstranění nebo odpojení tzv. epileptogenní zóny (teoretický koncept – mozková tkáň nezbytná pro vznik záchvatů; její přímý průkaz není v současnosti možný), aniž by způsobil nepřijatelný neurologický či neuropsychologický deficit.

Diagnostickeý plán je vytvořen individuálně pro každého pacienta na základě jeho věku, kognitivních schopností a dalších faktorů (četnost záchvatů, vztah předpokládané epileptogenní zóny k elokventním oblastem, atd.). Za nepodkročitelné minimum je považováno provedení MR mozku specializovaným protokolem, video/EEG monitorování ze skalpových elektrod se zachycením pacientova typického záchvatu a neuropsychologické vyšetření. Pro účely zpřesnění lokalizace výkonu a minimalizace vzniku komplikací mohou být v jednotlivých případech doplněna další vyšetření, např. funkční magnetická rezonance (fMRI), traktografie (DTI), iktální či postiktální jednofotonová emisní počítačová tomografie (SPECT), pozitronová emisní tomografie (PET), magnetická rezonanční spektroskopie (MRS) či WADA test.

Volba konkrétního typu výkonu závisí na lokalizaci, rozsahu a etiologii předpokládaného epileptogenního ložiska. Rozsah operace je variabilní – od diskrétních cílených výkonů, přes lobární a multilobární resekce, po odpojení celé hemisféry. Rozlišujeme výkony jednoduché a dvoudobé, u kterých vlastní resekci předchází invazivní video/EEG monitorování z intracerebrálních (subdurálních či intracerebrálních) elektrod. To je nutné realizovat v případech absence strukturální patologie na MR mozku, nejednoznačných výsledků neinvazivních vyšetření nebo úzkého vztahu předpokládané epileptogenní zóny a elokventních oblastí.

Dle publikovaných výsledků má resekční epileptochirurgie asi 1% riziko úmrtí a 5% riziko dlouhodobých následků v důsledku nepředvídatelné komplikace (Bjellvi et al., 2015).

Definice komplikací a hodnocení jejich závažnosti se mezi jednotlivými centry liší; je proto obtížné tyto údaje porovnávat. Etiologicky se může jednat například o krvácení, ischemii, otok, atd. Konkrétní rizika úzce souvisí s rozsahem a lokalizací epileptogenní zóny. Ve většině případů dnes dokážeme vzniku komplikací předcházet, zcela vyloučit je však nelze.

Pravděpodobnost dosažení pooperační bezzáchvatovosti je u každého pacienta individuální. Průměrně 60–70% dětí podstupujících kurativní epileptochirurgický výkon je dva roky po operaci zcela bez záchvatů (Edelvik et al., 2013), u některých z nich lze posléze (dle aktuálních doporučení za 6–12 měsíců od výkonu) přistoupit k postupné redukci antiepileptické.

Metodika studie

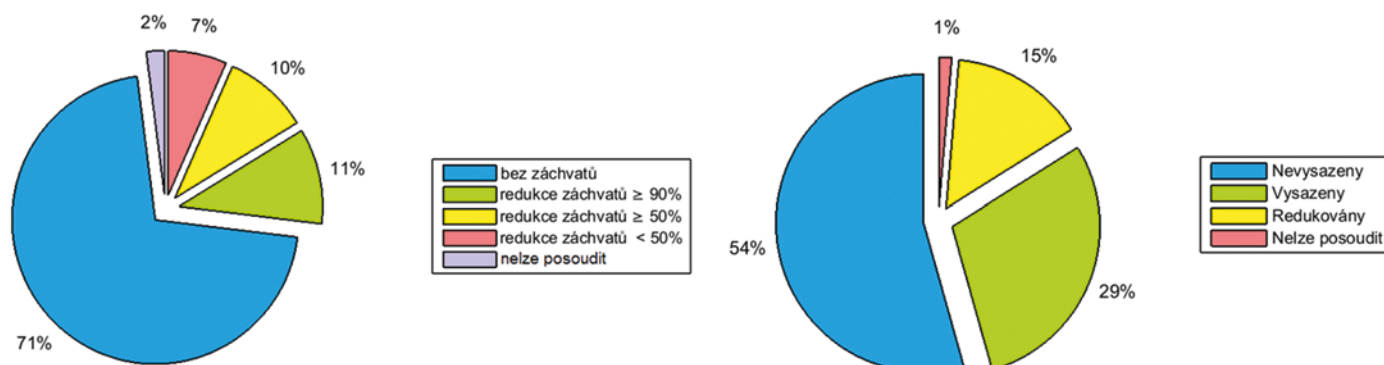
Retrospektivně jsme analyzovali data dětských pacientů (tj. do 19 let věku) operovaných v našem centru od roku 2000 do 1. 11. 2016, kteří podstoupili kurativní výkon (resekce nebo hemisferotomie). Celkem šlo o 240 výkonů u 210 pacientů (z celkového počtu 263 výkonů u 232 pacientů k 1. 11. 2017).

Pacienty jsme podle data operace rozdělili do dvou skupin (u reoperovaných dle posledního výkonu). První tvoří operovaní v letech 2000–2011, druhou v roce 2011–2016.

Rozdělení koresponduje s rozvojem epileptochirurgického programu, kdy do roku 2010 počet výkonů narůstal a poté se ustálil. Statisticky jsme zhodnotili rozdíly v 50 proměnných s cílem objektivizovat trendy ve vývoji programu. Analyzovaná data zahrnovala anamnestické údaje pacienta, výsledky vyšetření realizovaných v rámci předoperační diagnostiky, průběhu operace (včetně komplikací a histopatologického nálezu) a konečný výsledek epileptochirurgie (hodnocený z hlediska pooperační kompenzace záchvatů, redukce farmakoterapie a změny v neuropsychologickém profilu).

Pro definici komplikací a hodnocení jejich závažnosti jsme modifikovali systém publikovaný švédskou skupinou (Bjellvi et al., 2015), který definuje komplikaci jako nežádoucí, neočekávanou a neobvyklou událost vzniklou v souvislosti s diagnostickým či terapeutickým výkonem,

Graf 1 a 2. Finální výsledky: graf 1 kompenzace záchvatů dva roky po operaci, graf 2 vysazení antiepileptické terapie na konci sledování (pozn. jsou zahrnuti i pacienti, u kterých redukce léčby nemohla být zahájena vzhledem ke krátkému odstupu od výkonu)



manifestující se nejpozději do tří měsíců. Dle závažnosti rozlišuje komplikace významné (major) a méně významné (minor). Major komplikace bezprostředně ohrožují život pacienta, způsobují významný neurologický deficit nebo omezení v základních sebeobslužných aktivitách (ADL, activities of daily living) a trvají déle než tři týdny. Minor komplikace trvají méně než tři týdny, anebo neovlivňují ADL. Naproti tomu očekávaný neurologický deficit je pevně spjat s konkrétním typem výkonu a jeho rozsah lze predikovat předem (např. hemianopsie či zhoršení hemiparézy u pacientů po hemisferotomii).

Na soubor parametrizovaných patientských dat byly použity popisné statistiky četnosti nominálních a spojitých proměnných ve dvou skupinách. První zahrnovala pacienty s operací v letech 2000–2011 (n1=86), druhá 2011–2016 (n2=124, při hodnocení kompenzace po dvou letech podмноžina operovaných 2011–2014, n2=85). Pro testování nominálních proměnných byl použit Fisherův exaktní test hypotézy o rozdílnosti souboru. Spojité proměnné byly porovnány pomocí neparametrického Wilcoxonova rank sum testu.

Výsledky

Poměr dívek a chlapců v souboru je v čase stabilní (52% dívek, 48% chlapců). Z epileptických syndromů dlouhodobě převažují pacienti s extratemporální fokální (45%) a meiotemporální (33%) epilepsií, méně zastoupeny jsou epilepsie z temporálního neokortexu (12%), hemisferální (9%) a jiné (převážně hypotalamický hamartom, 2%). Od roku 2011 je operováno více pacientů s frekvencí záchvatů minimálně jednou týdně (71% vs. 87% p<0,005), přičemž počet kandidátů s každodenními záchvaty zůstal nezměněn. Snížil se medián věku při posledním výkonu z 12,02 na 9,805 let, tedy o více než dva

roky (2,195, p<0,05) a o 1,8 roku se zkrátil medián doby trvání epilepsie (6,8 vs. 5 let, p<0,05). Snížil se výskyt febrilních křečí (14% vs. 3%, p<0,005), ostatní anamnestické údaje (výskyt infantilních spasmů, záchvatů s přechodem do bilaterálního tonicko-klonického záchvatu a status epilepticus) se signifikantně nezměnily.

Profil pacientů z hlediska kognitivních schopností je stabilní – většina kandidátů měla podprůměrnou či vyšší inteligenci (IQ≥90 38%, ≥70 32%, ≥50 20%, ≥35 9%, <35 1%).

Poklesl počet dětí bez detekované abnormality na předoperační MR ("neleziálních", 8% vs. 1%, p<0,005). Je patrný trend k častějšímu užití fMRI (33% vs. 49%, p<0,005) a DTI (15% vs. 65%, p<0,0005), naproti tomu je méně často indikován iktální SPECT (41% vs. 27%, p<0,05), MRS (62% vs. 13%, p<0,0005) a WADA test (21% vs. 4%, p<0,0005). Počet vyšetření FDG-PET zůstal stabilní. Etiologické složení souboru se významně změnilo – ubylo nemocných s hipokampální sklerózou (10% vs. 4%), naopak vzrostl počet pacientů s fokální kortikální dysplazií (FCD, 29% vs. 36%), benigními tumory (18% vs. 30%), tuberózní sklerózou (TSC, 5% vs. 8%) a hypotalamickým hamartomem (2% vs. 7%, vše p<0,05).

Je patrný odklon od dvoudobých výkonů (28% vs. 14%, p<0,005). Pokud je invazivní monitorování realizováno, dominuje užití stereotakticky zavedených intracerebrálních elektrod (SEEG, 0% vs. 63%), subdurální stripy a gridy byly téměř opuštěny (59% vs. 5%) a také implantace kombinující oba typy elektrod jsou užívány méně (41% vs. 32%, vše p<0,0005).

Podíl výkonů s intraoperační elektrokortikografií je stabilní (78%), ale poklesl počet poresekcčních monitorací (41% vs. 28%, p<0,05). Kontinuální intraoperační monitorování mo-

torických funkcí (IOM) se stalo rutinním postupem (11% vs. 32%, p<0,0005). Zastoupení typů výkonů se nezměnilo (individuální resekce 41%, standardizované 22%, rozšířené leziotomie 16%, leziotomie 13%, hemisferotomie 9%). Změny rozsahu resekce byly nesignifikantní (fokální výkony 33% vs. 49%, hemisferotomie 8% vs. 10%, lobární 43% vs. 32%, multilobární 16% vs. 10%). Dle pooperační MR a EEG jsou výkony častěji hodnoceny jako kompletní (63% vs. 76%, p<0,05). Počet reoperací se nezměnil (13%).

Výskyt komplikací resekce (15% vs. 10%) a očekávaného pooperačního neurologického deficitu (20% vs. 15%) se nezměnily (pod hranici statistické signifikance naznačen úbytek minor komplikací). Úspěšnost výkonu z hlediska kompenzace záchvatů dva roky po výkonu je relativně stabilní (84% vs. 79% pacientů bez záchvatů, 8% vs. 4% více než 90% redukce, 0% vs. 12% více než 50% redukce, 8% vs. 4% méně než 50% redukce, p<0,0005). 37,5% pacientů s odstupem minimálně dva roky od výkonu mělo vysazenou antiepileptickou léčbu a u 18,7% byla redukována. Pooperační neuropsychologické testování rok po výkonu je u většiny pacientů v porovnání s předoperačním v obou skupinách beze změny (69% vs. 75%, posun do vyššího pásma 21% vs. 18%, zhoršení 9% vs. 7%).

Diskuze

Naše studie objektivizuje recentní trendy v chirurgické léčbě epilepsie u dětí. Umožňuje tak porovnat vývoj našeho programu s publikovanými celosvětovými trendy, dává příležitost poučit se z vlastních chyb a poukázat na oblasti vyžadující zdokonalení.

Ačkoli je patrný trend k častější indikaci epileptochirurgie a provedení výkonu v mladším věku, vidíme v této oblasti značný prostor ke

zlepšení. Dle naší zkušenosti je prodleva nejčastěji způsobena pozdní indikací vyšetření na specializovaném pracovišti; jindy pacient či jeho zákonní zástupci možnost operace odmítají. Obecně lze říci, že jsou dnes k epileptochirurgii indikováni i pacienti, u kterých by dříve operace nepřipadala v úvahu, což odráží změny v etiologickém spektru onemocnění (např. nárůst epileptochirurgie u TSC nebo hypotalamického hamartomu).

V souvislosti s tím je určitým paradoxem pokles pacientů bez detekovatelné léze na MR, který vysvětlujeme větší zkušeností týmu a zdokonalením diagnostiky (vyšší kvalita snímků, možnost koregistrace s jinými modalitami, např. PET, SISCOM, apod.). Snížení počtu dvou-

dobých výkonů dáváme do souvislosti právě se snížením počtu MR "neleziálních" případů a častějším využitím metod funkčního zobrazení, včetně možnosti integrace jejich výsledků do neuronavigačního software. Změna typu elektrod používaných k dlouhodobému invazivnímu monitorování (přechod ze subdurálních na intracerebrální) souvisí se změnou filosofie pracoviště a do jisté míry odráží i změnu etiologického spektra kandidátů (častější lokalizace předpokládané epileptogenní zóny v hlubších kortikálních oblastech). Podíl na zvýšení počtu jednodobých resekcí má i zvýšení zkušenosti operačního týmu a zdokonalení intraoperačního monitorování (interpretace intraoperační ECoG, užití IOM).

Ačkoli se četnost výskytu komplikací signifikantně nezměnila, vzhledem k vyššímu zastoupení komplexních případů a technicky náročnějších operací (např. hemisferotomií) lze považovat za příznivý trend samotný fakt, že jejich počet nenarůstá. Stejně lze diskutovat i mírné zhoršení výsledků kompenzace záchvatů dva roky po výkonu. Jak bylo zmíněno, mnozí z těchto pacientů by dříve vůbec neměli šanci operaci podstoupit. Výsledky pooperačního neuropsychologického testování potvrzují hypotézu, že u většiny pacientů může epileptochirurgie pomoci zachovat či zlepšit kognitivní potenciál (případné zhoršení lze v naprosté většině případů přičítat pokračování původního deterioračního procesu, nikoli samotnému výkonu).

LITERATURA

1. Bjellvi J, Flink R, Rydenhag B, Malmgren K. Complications of epilepsy surgery in Sweden 1996–2010: a prospective, population-based study. *J Neurosurgery* 2015; 122: 519–525, published online 2014.
2. Edelvik A, Rydenhag B, Olsson I, Flink R, Kumlien E, Källén K, Malmgren K. Longterm outcomes of epilepsy surgery in Sweden: a national prospective and longitudinal study. *Neu-*

- rology 2013; 81(14): 1244–1251.

3. Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, Mathern GW. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2018; 46: 146–155.

4. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the

- ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069–1077.

5. Rydenhag B, Flink R, Malmgren K. Surgical outcomes in patients with epileptogenic tumours and cavernomas in Sweden: good seizure control but late referrals. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 49–53.