

Diagnostické a indikační chyby při léčbě epilepsie

MUDr. Miroslav Kalina

Neurologické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

Text analyzuje chyby diagnostické a indikační. Zabývá se diferenciální diagnostikou epileptických záchvatů proti organickým neepileptickým záchvatům, kam řadíme synkopy, myoklonus, extrapyramidové poruchy, tranzitorní globální amnézii, metabolický a endokrinní rozvrat a některé parasomnie. Synkopy mají často krátkodobé motorické projevy – myoklonické záškuby, tonickou extenzi nebo flexi končetin, projevy orofaciální, otevřené oči. Kortikální provokovaný myoklonus je častý u encefalopatií. Z extrapyramidových poruch jsou problémem kinezigenní paroxysmální dyskinezy. Obraz tranzitorní globální amnézie může být způsoben nekonvulzivním statem. Jsou probrány rozdíly mezi nočními frontálními záchvaty a parasomniemi. Hlavní indikační chyby jsou: pozdní referování nemocných do center, neprovedení komplexní reevaluace nemocného po 4–6 letech a pozdní indikace vagového stimulatoru.

Klíčová slova: epilepsie, synkopa, myoklonus, paroxysmální kinezigenní dyskineza, tranzitorní globální amnézie, parasomnie.

Diagnostic and indication errors in epilepsy treatment

Diagnostic and indication errors are analysed. Differential diagnoses between epileptic and organic non-epileptic seizures comprise syncope, myoclonus, extrapyramidal disorders, transient global amnesia, metabolic and endocrine breakdown, and parasomnias. Syncope often present with motor symptoms – myoclonic jerks, tonic limb extension or flexion, orofacial movements, and open eyes. Cortical provoked myoclonus is encountered in encephalopathies. Paroxysmal kinesigenic dyskinesias constitute a serious diagnostic problem. Symptoms of transient global amnesia may be caused by non-convulsive epileptic status. Differences between nocturnal frontal lobe seizures and parasomnias are thoroughly discussed. Main indication errors are: late referrals to epilepsy centers, not performing complex re-evaluation in resistant patients after 4–6 years, and belated vagus nerve stimulator indication.

Key words: epilepsy, syncope, myoclonus, paroxysmal kinesigenic dyskinesia, transient global amnesia, parasomnia.

Neurol. pro praxi 2010; 11(5): 312–316

Seznam zkratk

EEG – elektroencefalografie, elektroencefalogram
FDG – fluoro-deoxyglucose
FLAIR – fluid attenuated inversion recovery
NREM – non REM
REM – rapid eye movements
SNRI – serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors
SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors
VEEG – video-EEG
VNS – Vagus Nerve Stimulator

Diagnostické chyby

Diagnóza epilepsie je až v 90 % zřejmá z anamnézy, pokud máme k dispozici objektivní popis proběhlých záchvatů. Přesto musíme opakovaně řešit, zda jde o jednu ze dvou situací: buď nejde o epilepsii, nebo je chybně rozpoznán typ záchvatů či syndromu.

Nejde o epilepsii

Náhlá kvantitativní nebo kvalitativní porucha vědomí s motorickými projevy nebo bez nich či náhle vzniklé motorické nebo senzorické projevy bez poruchy vědomí jsou ve 20–30 % organickými neepileptickými záchvaty. Patří sem synkopy, myoklonus, extrapyramidové poruchy, tranzitorní globální amnézie, metabolický a endokrinní

rozvrat, pavor nocturnus, somnambulismus a další parasomnie a psychogenní neepileptické záchvaty, které jsou vedle synkop nejzávažnějším diagnostickým problémem.

Organické neepileptické záchvaty

a) Synkopy (konvulzivní či nekonvulzivní) mají překvapivě často průvodné myoklonické záškuby (75 % kardiogenních synkop), může se objevit tonická extenze nebo flexe končetin (< 50 %) nebo komplexní motorické projevy hlavně orofaciální (< 30 %). Při synkopě bývají obvykle otevřené oči (zpočátku stočené vzhůru) a nemocní často referují elementární a méně často komplexní zrakové či vzácně sluchové halucinace (> 50 %). Většinu těchto fenoménů však z anamnézy nezjistíme, protože v klinické praxi bývá objektivní i subjektivní anamnéza neúplná a popsané projevy trvají velmi krátce, v řádu sekund. Příčiny synkop jsou u starších osob nejčastěji kardiogenní – arytmie včetně převodních poruch a ataky komorové fibrilace, kongestivní srdeční selhání, v úvahu přichází i plicní embolie aj., u mladých osob jsou častější vazovagální synkopy. U všech věkových skupin může k synkopě vést anémie a/nebo hypovolémie, metabolický rozvrat, tussigenní provokace, infekce a řada dalších stavů. Základními diagnostickými nástroji jsou 12-svodové EKG, EKG a v in-

dikovaných případech tlakový Holter, moderně dlouhodobě implantovaný EKG monitor (Reveal), tilt-test atd. EEG a VEEG je nutno vždy natáčet s EKG svodem (Colivicchi et al., 2003).

b) Myoklonus je synchronní stah agonisty + antagonisty. Neepileptický myoklonus je obvykle provokován taktilním, algickým nebo verbálním podnětem. Myoklonus kortikální je nejčastěji korelátorem metabolického rozvratu, intoxikace (Li, tricyklická, oxid uhelnatý), encefalitid (Creutzfeldt-Jacob, subakutní sklerozující panencefalitida, rabies aj.) a vzácností není posthypoxický myoklonus například po protražované resuscitaci. Kortikální myoklonus obvykle zachytíme u těžce encefalopatického nemocného. Nejčastějším projevem subkortikálního myoklonu je klonus měkkého patra. Spinální myoklonus není vzhledem k další přítomné spinální symptomatologii diagnostický problém. Časté jsou jednostranné záškuby víček při stavech zvýšené neuromuskulární dráždivosti a přestože mohou některé nemocné zneklidňovat, nemají zvláštní význam.

c) Extrapyramidové poruchy mohou činit velké problémy při diferenciální diagnóze proti frontálním hypermotorickým záchvatům. Patří sem tři typy paroxysmálních dyskinez: kinezigenní, non-kinezigenní a cvičením (záteží – exertion-induced) indukovaná. Jde o náhlé ataky mimovolních pohybů charakteru dystonie,

balizmu, chorey nebo atetózy provokovaných náhlým pohybem, nejčastěji při postavení nebo úleku. Projevy jsou většinou střídavě jednostranné nebo bilaterální a vedle končetin se mohou týkat i obličeje nebo trupu. Trvají obvykle kolem 60 sekund a jejich frekvence je velmi variabilní od několika za měsíc až po desítky denně. Nejčastěji začínají v první a druhé dekádě, vzácně v dospělosti, a je prokázána autozomálně dominantní dědičnost s více než 70% penetrancí. Léčebně lze ovlivnit karbamazepinem, levetiracetamem nebo topiramatem (Mink, 2007).

Vzácná je epizodická ataxie typ I charakterizovaná krátkými denními atakami, mezi nimiž jsou trvalé myokymie. Jde o K⁺ kanálopatii na genu KCNA1 na chromozomu 12p13. Jinou vzácnou jednotkou je familiární paroxysmální dystonická choreoatetóza, která začíná v dětství a trvá do dospělosti. Na rozdíl od krátkých atak u kinezigenní paroxysmální dystonie trvají epizody 0,5 – více hodin a bývají provokovány emocí, kofeinem či alkoholem.

Paroxysmální noční dystonie již není řazena mezi extrapyramidové poruchy, protože jde o noční frontální záchvaty obvykle dobře reagující na antiepileptickou léčbu (Unterberger a Trinka, 2008).

Všechny paroxysmální extrapyramidové poruchy jsou velkou diagnostickou výzvou zejména tehdy, chybí-li familiární výskyt. Diferenciální diagnóza proti frontálním hypermotorickým a psychogenním neepileptickým záchvatům je nesnadná a rozhodně vyžaduje VEEG monitoraci.

d) Tranzitorní globální amnézie je známý stav charakterizovaný více hodin trvající poruchou recentní paměti při dobrém zachování exekutivních funkcí, okamžitého vybavení (např. opakování) a obvykle i vzdálené paměti. Typicky se nemocní opakovaně a s úzkostí ptají na totéž. Není porucha vědomí ani motorická či ložisková symptomatologie. Častým provokujícím faktorem je fyzická zátěž, velký emoční stres, bolest, prochlazení a někdy pohlavní styk. Postižení jsou obvykle nemocní nad 55–60 let, a to typicky v jediné atace, vzácně opakovaně. Příčina je nejasná, MRI a PET studie svědčí pro mezeitemporální perfuzní poruchu, nejasný je vztah k migréně, popsán byl i familiární výskyt (Vyhnálek et al., 2008; Winbeck et al., 2005; Liang et al., 2009; Strupp et al., 1998).

Jiná situace je při opakovaných atakách nebo při trvání ataky kratším než hodinu. V těchto případech může jít o nekonvulzivní (generalizovaný nebo parciální) status epilepticus, zejména jsou-li přítomny některé nenápadné projevy

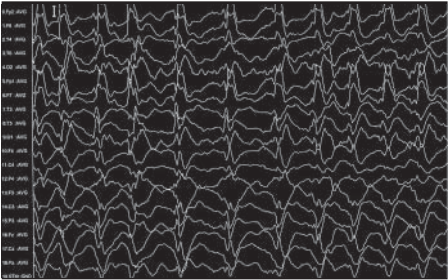
mezeitemporální epilepsie jako olizování rtů, tření nosu nebo čichové halucinace (obrázek 1). Epileptický původ ataky přesvědčivě prokáže co nejdříve po přijetí – nejlépe v době trvání příznaků – provedené EEG vyšetření se záchytem epileptiformních vzorců a rychlá úprava po i.v. diazepamu. Někdy se hovoří o tranzitorní epileptické amnézii.

e) Metabolický a endokrinní rozvrat v zásadě jakékoli etiologie může vést k sekundárním epileptickým záchvatům včetně nekonvulzivního generalizovaného statu. Některé příčiny obvykle vedou k epileptickým záchvatům (etylizmus, abstinenční syndrom, akutní renální selhání), jiné k neepileptickým motorickým projevům (posthypoxická encefalopatie). Charakteristicky jsou u metabolického a endokrinního rozvratu přítomny encefalopatické příznaky, zejména kvalitativní i kvantitativní porucha vědomí. Diagnostickým problémem je správná interpretace často přítomných motorických příznaků, především myoklonií nebo tonických křečí, které mohou imponovat jako epileptické, a vedou pak k nesprávné indikaci antiepileptické terapie.

f) Parasomnie jsou skupinou chorob, které vedou často k diagnostickým chybám. Nejzávažnější je diferenciální diagnóza proti nočním frontálním hypermotorickým a méně často temporálním parciálním komplexním záchvatům. Existují však i specifické formy výhradně nočních frontálních záchvatů: paroxysmální probouzení (několikasekundové hypermotorické projevy často s neartikulovanou vokalizací, s amnézií a rychlým návratem spánku) nebo vzácné epileptické (epizodické) noční bloudění, přičemž může jít o jediné projevy epilepsie.

Parasomnie mohou být vázány na REM spánek, přičemž pavor nocturnus a spánková obrna obvykle nečiní diagnostické problémy, zatímco porucha chování v REM spánku ano, protože se může manifestovat dramatickými motorickými projevy (vzácně cílenými), po nichž následuje rychlé probouzení obvykle s vybavením právě

Obrázek 1. EEG obraz nekonvulzivního generalizovaného epileptického statu



proběhlého (dramatického) snu. Porucha chování vázaná na REM spánek je obvykle u dospělých a je třeba pátrat po sekundaritě nebo provokujících noxách, jako jsou některá antidepresiva (SNRI, SSRI) nebo abstinenční příznaky.

Parasomnie s poruchou probouzení z NREM spánku se manifestují jako pavor nocturnus nebo somnambulismus – obojí je výrazně častěji u dětí, zatímco probouzení se zmateností (spánková opilost) je i u dospělých (Derry et al., 2006).

Rozdíly mezi parasomniemi a nočními frontálními záchvaty shrnuje tabulka 1 (upraveno dle T. Procházky).

Abnormální pohyby vyskytující se ve spánku jako restless leg syndrom, časté křeče lýtk (crampi), bruxismus a další obvykle nečiní diferenciálně diagnostické problémy proti epilepsii.

Vzhledem ke složitosti výše uvedené diferenciální diagnostiky je obvykle nutno provést polysomnografii i VEEG se zachytem zkoumaných stavů.

Diferenciální diagnostika proti psychogenním neepileptickým záchvatům již byla v Neurologii pro praxi zpracována (Kuba, 2001; Komárek, 2008), diferenciální diagnostika proti narkolepsii a kataplexii obvykle nečiní zásadní obtíže.

2. Jde o epilepsii

a) Anamnéza je častým zdrojem diagnostických chyb jak pro nedostupnost relevantních údajů od pacienta, tak pro často nepřesné líčení

Tabulka 1. Diferenciální diagnóza mezi nočními frontálními záchvaty a parasomniemi (upraveno dle T. Procházky)

	NREM parasomnie	Noční frontální epilepsie	Porucha chování v REM spánku
Věk začátku	dětství, do 10 let	kdykoliv, obvykle nad 14 let	> 50 let, muži 80–90%
Frekvence	1–4/měsíc bez kumulací	20/měsíc 1–20/hoc	různá až několik za noc
Trvání stavu	obvykle > 5 min	sekundy, < 2 min	1–30 min
Výskyt během noci	první 1/3 noci, 60–120 min po usnutí	kdykoli, obv. 2-NREM, i prvních 30 min	více v 2. polovině noci, > 60–90 min po usnutí
Stereotypie	ne	ano	ne
Vybavení si	ne	ano (že proběhl záchvat)	ano (!)

svědkem nebo pečovatelem. Typickou chybou děláme tehdy, když akutní vyšetření při příjmu pacienta po prvním generalizovaném tonicko-klonickém záchvatu není následně doplněno cílenými dotazy na předchozí záchvaty (iluze, epigastrické aury, absence, ranní myoklonie, zahledění, noční stavy). Záchvat pak v případě existence provokačních momentů můžeme uzavřít jako akutní symptomatický, přestože již jde o epilepsii jako nemoc. V případě opakovaných záchvatů se stále podceňují možnosti využití videokamery, digitálního fotoaparátu nebo moderního mobilu pro záznam záchvatu, přestože základní videoformáty (*.mpeg, *.avi, *.mov, *.wmv) přehraje z flashdisku každý počítač se standardní instalací Windows. Nemá-li nemocný ložnicového partnera, nevíme prakticky nic o případných nočních záchvatech, a je tedy nutno požádat rodinu o alespoň dočasné pozorování během spánku.

Vážným pochybením je, když je anamnéza a obvykle i léčba zaměřena pouze na záchvaty, nikoli již cíleně na vedlejší účinky antiepileptik, na interiktální depresi, kterou trpí 40–60 % nemocných, na úzkostnou poruchu (30–40 %), na panickou poruchu (5–10 %) včetně diferenciální diagnózy proti záchvatové úzkosti jako iktálního příznaku, kdy je amnézie, následná zmatenost a anxiolytika jsou bez efektu. Psychotickou poruchu obvykle rodina či nemocný uvede spontánně. Specifickým problémem je cílené pátrání po poruše pozornosti (attention deficit disorder), která se u dětí ve špatné kompenzaci projevuje v 30–50 % případů, ať už s hyperaktivitou nebo bez ní. Porucha pozornosti u dospělých nepochybně existuje, souvisí s mírou kompenzace a případné intoxikace antiepileptiky. Přesný výskyt není znám, odhaduje se na 15–25 %.

Integrovaní součástí kvalitní anamnézy musí být i zhodnocení kvality života a sociálních aspektů, protože u mnoha nemocných hrají tyto faktory stejnou nebo i větší roli než vlastní záchvaty.

b) Diagnóza záchvatů a epileptického syndromu je předmětem jiného textu. V našem přehledu je ale třeba zdůraznit fenomén náhlé zmatenosti u starších zejména polymorbidních osob; vždy bychom měli provést EEG i při již diagnostikované metabolické, oběhové či infekční encefalopatii, protože může jít o nekonvulzivní generalizovaný epileptický status.

c) Chyby v morfologické diagnostice se stávají velmi často. Základní chybou je provedení CT mozku jako jediného zobrazovacího vyšetření

jak po prvním záchvatu v životě, tak u pacienta s diagnostikovanou – a zejména farmakorezistentní – epilepsií. CT je vhodné pouze jako akutní vyšetření k vyloučení hrubé strukturální patologie. Každý nemocný s farmakorezistentní epilepsií musí mít provedenu MRI, přičemž při vyšetření nejde jen o vyloučení nádoru, cévních nebo zánětlivých změn, ale o identifikaci podstatně subtilnějších patologií, které standardní MRI vyšetření nemá šanci adekvátně zobrazit. MRI provedená bez speciálního protokolu (T1, T2, FLAIR, ultratenké řezy, koronální řezy kolmé na osu hippokampů a další sekvence) je pro průkaz hippokampální sklerózy, kortikální dysplazie, lokalizované polymikrogryie a jiných epileptogenních lézí až o 80 % (!) méně výtečná. Chybou je, pokud MRI hodnotí „nečlen“ epileptologického týmu, navíc bez indikace epileptologa, co a zejména kde se má hledat. Jednoznačnou chybou je také neprovedení FDG-PET u mezeitemporální epilepsie s negativním MRI nálezem, protože konvergence semiologie záchvatů + VEEG + průkazu mezeitemporálního hypometabolizmu glukózy je indikací k úspěšné epileptochirurgii s > 60% pravděpodobností, že pacient bude bez záchvatů (Kanner, 2008).

d) Chyby v EEG diagnostice jsou předmětem jiného textu.

Indikační chyby

Chyby týkající se managementu pacientů s farmakorezistentní epilepsií jsou bohužel mimořádně časté. Základní chybou je pozdní referování nemocných do epileptologického centra k VEEG a další diagnostice; indikací je 12–24 měsíců farmakorezistence na racionální terapii. Průměrná doba farmakorezistence před zhodnocením v centru je 9–15 let (!!) s extrémními hodnotami přes 25 let (!!), přičemž procento nemocných, kteří se nikdy do centra nedostanou, není známo. Je také nutno zdůraznit, že ke správnému zhodnocení farmakorezistentního nemocného rozhodně nestačí několikahodinové denní VEEG monitorování bez záchytu záchvatu. Ošetřující neurolog se nesmí spokojit s tím, že pacient „měl VEEG“. Klíčové je dlouhodobé kontinuální, obvykle vícedenní VEEG monitorování se záchytem pokud možno více záchvatů, jejichž semiologie i epileptogenní zóna se mohou u téhož nemocného měnit. Je tedy velmi důležité odeslat pacienta na správné místo.

Další chybou je považovat farmakorezistentního pacienta, který v centru nebyl indikován

k epileptochirurgii nebo nebyl jednoznačně diagnosticky uzavřen, za „vyřešeného“. K takovým farmakorezistentním nemocným je třeba se vrátit po 4–6 letech a znovu je komplexně zpracovat. Důvodem jsou rychle se vyvíjející zobrazovací možnosti MRI i epileptochirurgické techniky a klinický vývoj nemocného směřující k jasnější operační indikaci.

V managementu farmakorezistentních nemocných je nutno měnit přístup ke stimulaci nervus vagus (VNS – Vagus Nerve Stimulation). VNS je dosud v ČR implantován u nejtěžších pacientů, kde má také nejmenší efekt. Přitom je vhodný u většiny farmakorezistentních nemocných, kteří na základě kvalitního komplexního zhodnocení v centru nejsou kandidáty epileptochirurgické léčby.

Literatura

- Colivicchi F, Ammirati F, Melina D, Guido V, Imperoli G, Santini M. Development and prospective validation of a risk stratification system for patients with syncope in the emergency department: the OESIL risk score. 2003; Eur Heart J; 24: 811–819.
- Derry Ch, Davey M, Johns M, Kron K, Glencross D, Marini C, Scheffer IE, Berkovic SF. Distinguishing Sleep Disorders from Seizures. 2006; Arch. Neurol. 63: 705–709.
- Kanner A. Common Errors Made in the Diagnosis and Treatment of Epilepsy. 2008; Seminars in Neurology 28(03): 364–378.
- Komárek V. Epileptické a neepileptické záchvaty v dospívání. 2008; Neurol. pro praxi 9(6): 334–338.
- Kuba R. Frontální a psychogenní záchvaty – diferenciální diagnostický problém Neurol. pro praxi 2001; 4: 210–212.
- Liang JF, Shen AL, Lin SK. Bilateral hippocampal abnormalities on diffusion-weighted MRI in transient global amnesia: report of a case. 2009; Acta Neurol Taiwan; 18(2): 127–129.
- Mink JW. The paroxysmal dyskinesias. 2007; Current Opin Pediatr 19: 652–656.
- Strupp M, Bruning R, Wu RH, Deimling M, Reiser M, Brandt T. Diffusion-weighted MRI in transient global amnesia: elevated signal intensity in the left mesial temporal lobe in 7 of 10 patients. 1998; Ann Neurol 43(2): 164–170.
- Unterberger I, Trinka E. Review: Diagnosis and Treatment of Paroxysmal Dyskinesias Revisited; Ther Adv Neurol Disorders. 2008; 1(2): 67–74.
- Vojtěch Z. Klinická elektroencefalografie v epileptologii 2008; Neurol. pro praxi 2008; 9(2): 69–74.
- Vyhnaněk M, Bojar M, Jerabek J, Hort J. Long lasting recurrent familiar transient global amnesia after betablocker treatment withdrawal: case report. 2008; Neuro Endocrinol Lett; 29(1): 44–46.
- Winbeck K, Etgen T, von Einsiedel HG, Röttinger M, Sander D. DWI in transient global amnesia and TIA: proposal for an ischaemic origin of TGA. 2005; J Neurol Neurosurg Psychiatry; 76(3): 438–441.

MUDr. Miroslav Kalina

Neurologické oddělení

Nemocnice Na Homolce

Roentgenova 2, 150 30 Praha 5

miroslav.kalina@homolka.cz