

Subkortikální „band“ heterotopie mozkové kůry s farmakorezistentní epilepsií

MUDr. Milan Labonek¹, MUDr. Marta Neklanová², MUDr. Jindřiška Burešová¹,
doc. MUDr. Stanislav Buřval, Ph.D.³, doc. MUDr. Robert Kuba, Ph.D.⁴,
prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D.¹, prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.¹

¹Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

²Dětská klinika LF UP a FN Olomouc

³Radiologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁴Centrum pro epilepsie Brno, FN u sv. Anny, LF MU Brno

Subkortikální laminární heterotopie mozkové kůry neboli „band“ heterotopie (BH) či double cortex je vzácnější vývojová vada mozkové kůry spočívající v přítomnosti rozsáhlých úseků šedé hmoty mozkové pod povrchem kortexu. Tato malformace se vyskytuje většinou u žen a manifestuje se jako sporadické nebo familiární případy s epilepsií a různým stupněm mentální retardace. Nejčastější příčinou onemocnění je mutace genu pro doublecortin, způsobující u žen BH a u mužů většinou agyrii-pachygyrii a jen sporadicky BH. Dvě pacientky byly sledovány pro opožděný psychomotorický vývoj a farmakorezistentní epilepsii se záchvaty parciálního typu s občasnými sekundárními generalizacemi. Vyšetření mozku magnetickou rezonancí prokázalo typický obraz BH. V elektroencefalografickém (EEG) záznamu byla zachycena multiregionální epileptiformní aktivita, občas generalizovaný epileptiformní vzorec. Při video-EEG monitorování byl opakovaně zachycen iktální vzorec se sekundárně generalizovanou epileptiformní aktivitou. Během mnohaletého sledování pacientek byla vyzkoušena celá řada antiepileptik a jejich kombinací. Díky komplexnímu vyšetření, včetně video-EEG monitorování a rozboru farmakologické anamnézy, se podařilo optimalizovat terapii antiepileptiky a dokonce část léků zcela vysadit. U jedné z nich byla indikována léčba vagovou stimulací, což vedlo k významné redukci atonických a myoklonických záchvatů. BH představuje pro epileptologa po stránce farmakoterapie velmi problematickou oblast, s nutností kombinované léčby antiepileptiky s jejich možnými interakcemi a vedlejšími účinky, přičemž možnosti úspěšné epileptochirurgické léčby jsou zde značně limitované. Určitou naději na alespoň částečné zlepšení pro tyto nemocné tak zůstává léčba VNS či paliativní přední kallosotomie.

Klíčová slova: „band“ heterotopie, double cortex, farmakorezistentní epilepsie, mentální retardace.

Subcortical band heterotopia of the cerebral cortex with pharmacoresistant epilepsy

Subcortical laminar heterotopia of the cerebral cortex, also referred to as band heterotopia (BH) or double cortex, is a rather rare developmental defect of the cerebral cortex characterized by the presence of large bands of grey matter below the surface of the cortex. This malformation occurs mostly in women and is manifested as sporadic or familial cases with epilepsy and varying degrees of mental retardation. The most common cause of the disease is a mutation in the doublecortin gene, resulting in BH in females and, predominantly, in agyria-pachygyria and, only sporadically, in BH in males. Two female patients were followed for delayed psychomotor development and pharmacoresistant epilepsy with partial seizures with occasional secondary generalizations. Magnetic resonance imaging of the brain showed a typical presentation of BH. Multiregional epileptiform activity with an occasional generalized epileptiform pattern was recorded on electroencephalography (EEG). An ictal pattern with secondary generalized epileptiform activity was repeatedly detected during video-EEG monitoring. During many years of follow-up of the patients, a number of antiepileptic drugs and their combinations have been tried. Due to comprehensive evaluation, including video-EEG monitoring and an analysis of drug history, it has been possible to optimize the treatment with antiepileptic drugs and even to discontinue some of them. In one of the patients, treatment with vagus nerve stimulation was indicated, which resulted in a significant reduction in atonic and in myoclonic seizures. In terms of pharmacotherapy, BH is a very challenging area for an epileptologist, with a need for combined therapy using antiepileptic drugs with their potential interactions and side effects; the possibilities for successful epilepsy surgery are largely limited in this case. With that said, a certain hope of at least some improvement for these patients remains in VNS treatment or palliative anterior callosotomy.

Key words: band heterotopia, double cortex, pharmacoresistant epilepsy, mental retardation.

Neurol. praxi 2012; 13(1): 47–52

Seznam zkratk

BH – band heterotopie
CT – počítačová tomografie
CNZ – klonazepam
CBZ – karbamazepin
DCX – gen pro doublecortin
EEG – elektroencefalografie

fMR – funkční magnetická rezonance
GTCS – záchvat s generalizovanými tonicko-
klonickými křečemi
HKK – horní končetiny
LEV – levetiracetam
LHK – levá horní končetina
LTG – lamotrigin

MR – magnetická rezonance
PBT – fenobarbital
PHK – pravá horní končetina
PHT – fenytoin
PRM – primidon
SPECT – jednofotonová emisní výpočetní to-
mografie

TPM – topiramat
VPA – valproát
VGB – vigabatrin
VNS – stimulace nervus vagus

Úvod

Subkortikální laminární heterotopie moz-
kové kůry neboli „band“ heterotopie (BH) či
„double cortex“ je poměrně vzácná vývojová
vada mozkové kůry spočívající v přítomnosti
rozsáhlých úseků šedé hmoty mozkové pod
povrchem kortexu.
Double cortex se vyskytuje převážně u žen
jako sporadická či familiární forma, klinicky
s epilepsií a většinou těžkou mentální retardací
(Pinard et al., 1994). Tato porucha je zapříčiněna
většinou mutacemi v genu pro doublecortin na
chromozómu Xq22.3, což vede u žen k rozvoji BH
a u mužů k agyrii-pachygyrii. Sporadické případy

mužů s BH mají podobné klinické i radiologické
fenotypy. Někteří autoři dokonce zvažují souvis-
lost kortikálních heterotopií s virovými infekce-
mi, konkrétně byl popsán případ asociace BH
a syndromu agyrie-pachygyrie s kongenitální
cytomegalovirovou infekcí (Grant a Rho, 2002).
Záchvaty obvykle začínají v první dekádě
a probíhají buď jako parciální nebo generalizo-
vané. Nejčastěji bývají pozorovány záchvaty ato-
nické, atypické absence, tonické, myoklonické,
parciální komplexní a záchvaty typu GTCS. Tyto
záchvaty různého typu se mohou vyskytovat
u téhož jedince s následným rozvojem farmako-
rezistence. Obě naše pacientky měly v průběhu
sledování různé typy záchvatů, často byly pozo-
rovány záchvaty atonické či myoklonické, které
představují největší problém vzhledem k častým
úrazům. V neurologickém objektivním nálezu
bývají přítomny dysartrie, hypotonie, poruchy

jemné motoriky nebo méně často abnormní
kožní reflexy, jindy je neurologický nález v me-
zích normy (Barkovich et al., 1994; Palmi-
ni et al., 1991). U naší první pacientky byla přítomna
levostranná centrální reflexologická lateralizace,
neurologický nález u druhé byl normální.

Kazuistika 1

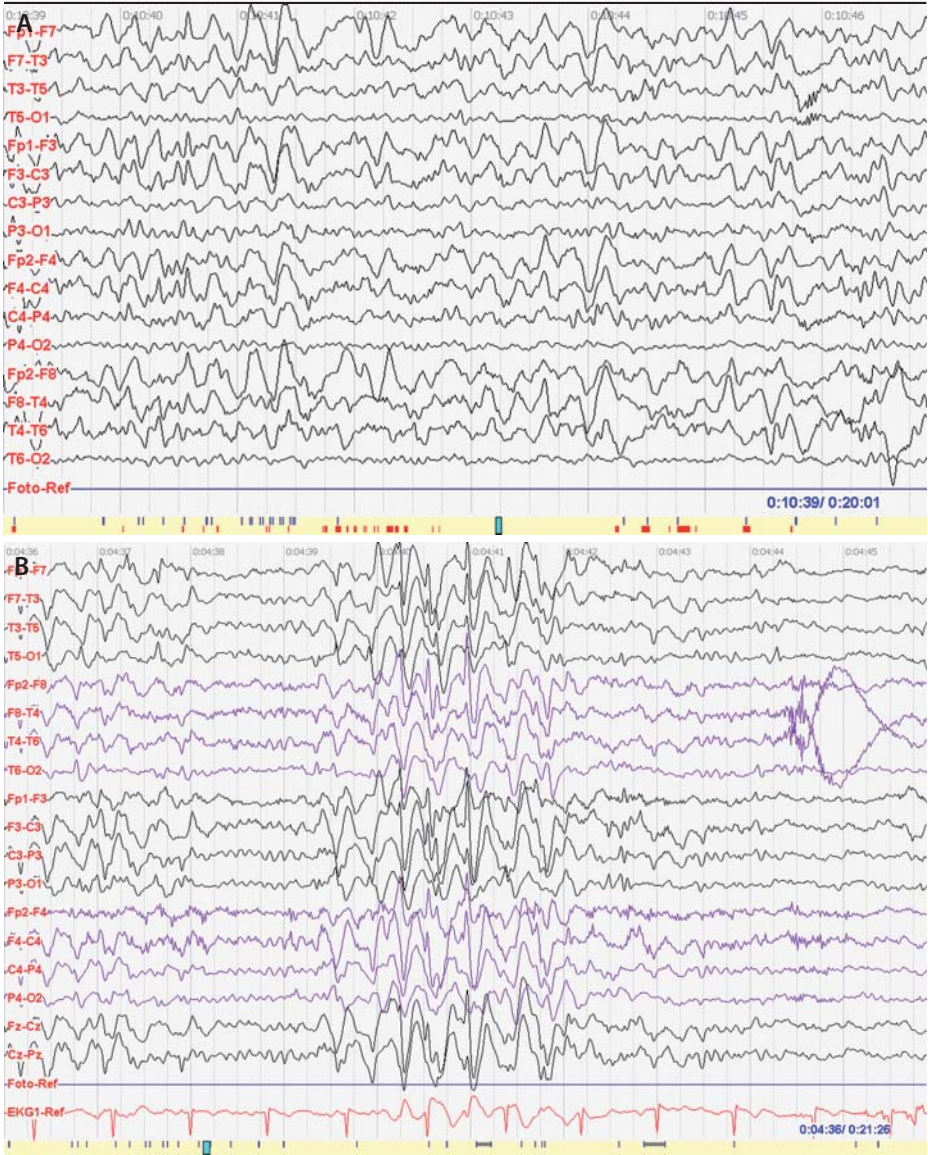
Dvacetiletá žena byla hospitalizována na
Neurologické klinice v Olomouci pro obtížně zvla-
datelné epileptické záchvaty. Narodila se koncem
pánevním ve 36. týdnu, jednalo se o indukovaný
porod ze čtvrté gravidity, kříšena nebyla, neměla
ikterus. Vyvíjela se opožděně, do jednoho roku
ležela, do tří let nechodila. V batolecím věku byla
sledována na dětské klinice pro mentální retardaci
pod diagnózou dětské mozkové obrny a lehké
mozkové dysfunkce. V objektivním neurologic-
kém nálezu byla v 6 letech věku lehká šlacho-
vě-okosticová reflexologická akcentace vlevo,
mentální retardace, valgozita kolen.

V prosinci 1993 začala ve věku 6 let trpět
epileptickými záchvaty. Nejprve se vyskytovaly
pády s poruchou vědomí a postparoxyzmální
hemiparézou střídající strany s postupným ná-
růstem četnosti až na 5 záchvatů týdně. Na elek-
troencefalografickém (EEG) záznamu byla patrna
převažující difuzní pomalá theta-delta aktivita
s maximy nad předními kvadranty a s příměsí
ostře konturovaných vln (obrázek 1a). Byla zahá-
jena terapie fenytoinem (PHT), zlepšení epilep-
sie však prakticky nebylo dosaženo, léčba byla
upravována podle hladin. Při vyšetření mozku
pomocí výpočetní tomografie (CT) byly zjištěny
lehký komunikující vnitřní hydrocefalus a chudá
gyrifikace, drenážní operace indikována neby-
la. Pro časté záchvaty až několikrát za týden byl
zhruba po 2 letech sledování učiněn první pokus
o změnu medikace, a to přechod k alternativní
monoterapii karbamazepinem (CBZ). Tento byl
i přes maximální tolerované dávky bez efektu,
navíc se začaly objevovat záchvaty se zřetelnou
generalizací. Ani kombinace s lamotriginem (LTG)
od roku 1995 neznamenal žádný pozitivní vývoj.

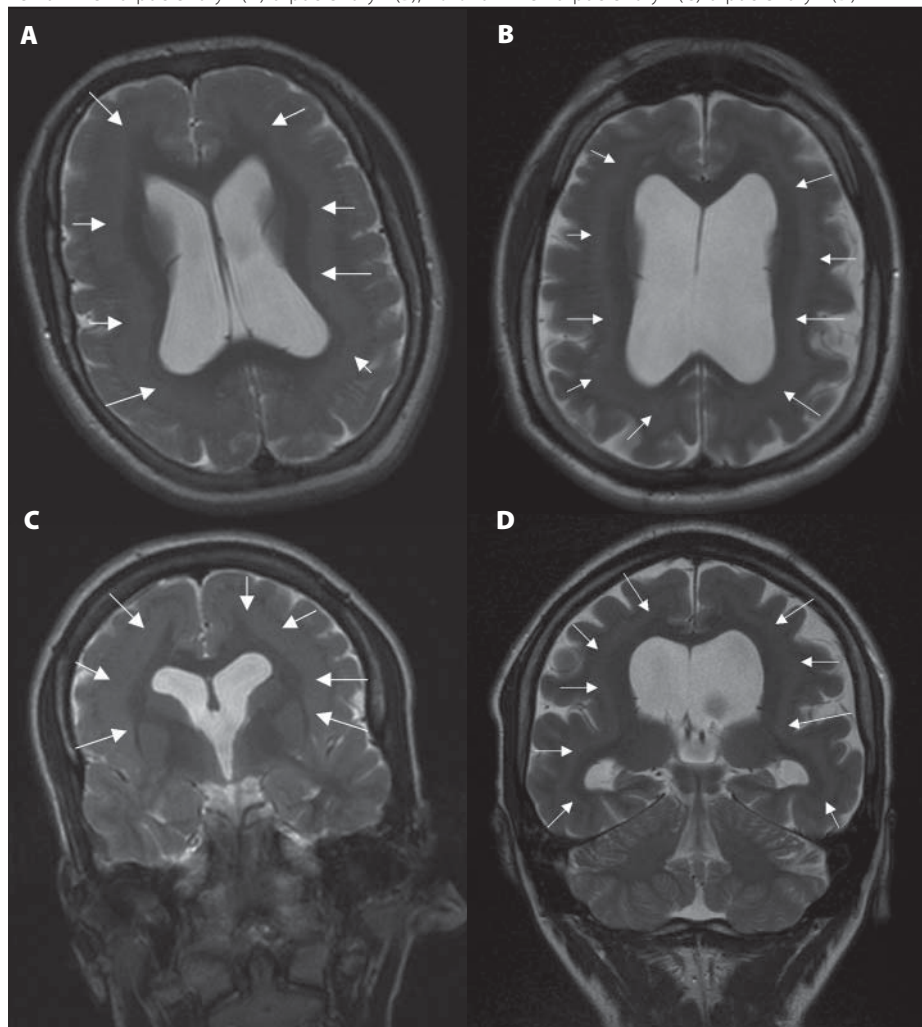
Tabulka 1. Antiepileptická terapie u pacientky 1

Rok	Antiepileptická medikace
1993	PHT
1995	CBZ, LTG
1996	CBZ, VPA, PRM, PHT
1997	VGB, PRM, PHT
2002	VGB, PHT, diazepam
2004	VGB, PHT, VPA
2006	VGB, PHT, VPA, LEV
2007	VPA, LEV

Obrázek 1. EEG (filtr 0,5-70 Hz). V grafu převažuje difuzní pomalá theta-delta aktivita s maximy nad předními kvadranty a s příměsí ostře konturovaných vln u pacientky 1(a). Generalizovaná rytmická theta-delta aktivita a SW komplexy u pacientky 2(b)



Obrázek 2. Magnetická rezonance. Obraz „band“ heterotopie mozkové kůry – T2 vážený obraz, transverzální řez u pacientky 1(A) a pacientky 2(B); koronární řez u pacientky 1(C) a pacientky 2(D)



Po přidání valproátu (VPA) v roce 1996 se jevil stav po dobu asi jednoho roku jako zlepšený, poté ale došlo k opětovnému zhoršení a následovaly další pokusy o medikamentózní ovlivnění (tabulka 1). Záchvaty byly dle sledování pediatra převážně fokální typu, méně časté byly generalizované záchvaty tonického, atonického a myoklonického charakteru, vyskytovaly se ve dne i v noci. Většina

z nich se objevovala dle popisu matky po ránu s iniciálním zárazem činnosti, kdy nemocná zírала, následně podklesávala v kolenou, nedocházelo k poruše vědomí, při některých záchvatech hlásila amaurózu.

Frekvence záchvatů byla asi 2–4 týdně, v roce 2000 došlo k jejímu výraznému nárůstu na 1–2 denně. Objevovaly se prudké pády s častými drob-

nými úrazy, včetně pádů na hlavu s poraněními obličeje. Celkově počet záchvatů s postupujícími roky narůstal, vyskytovaly se již pouze během dne. Nejvíce obtěžující a nebezpečné byly nepřijemné pády vpřed i naznak. Nejlepší kompenzace bylo možné u pacientky dosáhnout, pokud byla hladina PHT na horní hranici normy, kdy se již ovšem objevovaly vedlejší toxické účinky léku.

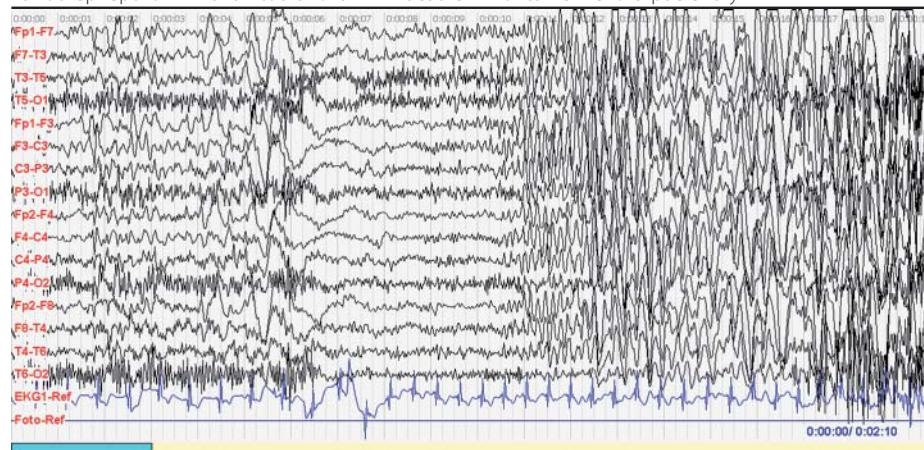
Při vyšetření magnetickou rezonancí (MR) v roce 2004, které bylo provedeno pro nespoupráci nemocné v celkové anestezii, byly zobrazeny mozkové hemisféry s mikrogyrii a redukovanými rýhami mezi jednotlivými mozkovými závitami. Bylo patrné laminární uspořádání šedé hmoty vytvářející obraz dvojitého kortexu, který nahrazuje struktury bílé hmoty – obraz odpovídá „band“ heterotopii. Komerový systém byl prostornější, především v rozsahu postranních komor a jejich zadních rohů (obrázek 2a, 2c).

U pacientky byly přítomny po celou dobu léčby zřetelné vedlejší účinky medikace PHT, výrazná hyperplazie gingiv. Pro nelineární farmakokinetiku a nutnost opakovaných kontrol hladin léků byl v roce 2006 učiněn pokus o redukcí dávky PHT s ponecháním ostatních antiepileptik a s přidáním levetiracetamu (LEV). Projevil se velmi dobrý efekt na psychiku a komunikaci, ale po vysazení PHT došlo ke zvýšení frekvence výskytu záchvatů na 6 denně, přibýlo především atonických záchvatů.

Od té doby dominovaly myoklonické záchvaty, atonické záchvaty s podlomením dolních končetin, opakovanými pády a poraněními, občas se vyskytovaly i záchvaty parciální komplexní a záchvaty generalizovaných tonicko-klonických křečí (GTCS), někdy docházelo i k nakupením několika parciálních záchvatů během dne. V roce 2007 bylo provedeno video – EEG monitorování, při kterém byl zachycen záchvat s generalizací (atonická fáze – pokles hlavy a HKK, klonická fáze – krátké křeče PHK a pak LHK, tonická fáze – tonické postavení PHK ve flexi a LHK v extenzi, tonická deviace hlavy doleva, klonická fáze – postupně PHK, LHK a pak generalizované). V EEG iktálně docházelo k difuznímu oploštění grafu s následnou sekundárně generalizovanou epileptiformní aktivitou s fokálním začátkem frontálně vlevo (obrázek 3).

V květnu 2008 byla pacientka pro farmakorezistenci onemocnění s postupným narůstáním frekvence polymorfních epileptických záchvatů s významným podílem myoklonických a atonických záchvatů s četnými drobnými traumaty hlavy a končetin indikována k implantaci vagového stimulátoru, která byla provedena v Centru pro epilepsie Brno, FN u sv. Anny a LF MU Brno. Byla zvažována i možnost kallosotomie, ale pacientka, respektive její matka, nebyla této operaci nakloně-

Obrázek 3. Iktální EEG (filtr 0,5–70 Hz). Difuzní oploštění grafu s následnou sekundárně generalizovanou epileptiformní aktivitou s fokálním začátkem frontálně vlevo u pacientky 1



Tabulka 2. Antiepileptická terapie u pacientky 2

Rok	Antiepileptická medikace
1983	CBZ
1984	PRM
1985	CBZ, fenobarbital (PBT) CBZ, VPA
1986	CBZ, PBT, PRM
1987	VPA
1988	VPA (Everiden + Convulex)
1989	VPA, LTG, PRM
1991	VPA, PHT
1992	VPA, PHT, CBZ
1993	VPA, CBZ
1998	VPA, LTG, CBZ
1999	VPA, LTG
2003	TPM, PRM, VPA, LTG
2006	VPA, LTG, TPM VPA, LTG, LEV VPA, LTG
2007	TPM, LTG, CNZ

na. Během krátké doby (asi 1–2 měsíců) po nastavení účinné elektrostimulace došlo k výraznému snížení frekvence těchto záchvatů (stimulační proud 1 mA, extrastimulace 1,25 mA). V dalším zhruba půlročním období byly zaznamenány jen drobné převážně atonické záchvaty velmi krátkého trvání, které většinou nevedly k pádům či výraznějším poklesům částí těla.

Vzhledem k závažnosti postižení došlo v průběhu 14 let k regresi mentálního vývoje při těžké vývojové vadě mozku, zvažován je i možný podíl epileptické encefalopatie, pacientka v současné době vyžaduje trvalou péči druhé osoby.

Kazuistika 2

Tricetisestiletá žena byla hospitalizována na Neurologické klinice v Olomouci pro zvýšenou frekvenci epileptických záchvatů. Narodena z první gravidity, v termínu, porod byl bez komplikací. Ve věku 1,5 roku prodělala meningitidu. Její psychomotorický vývoj byl zpžděný, seděla až v 9. měsíci, první chůze popisována v 16 měsících, první slova ve 2 letech. Pomočovala se do 2,5 roku. Výslovnost byla vadná, docházela k logopedovi.

Ve 12 letech dostala první menses, od té doby se vyskytovaly chvilkové stavy poruchy vizu, kdy před očima viděla kolečka, musela se něčeho přichytit, aby neupadla. Tyto stavy byly považovány za možné projevy epileptického záchvatu, proto bylo provedeno vyšetření EEG s nálezem intermitentních ostrých theta vln vlevo temporálně s šířením druhostranně. Byla zahájena léčba CBZ v dávce 600 mg/den s dobrým efektem. V dalším průběhu byly záchvaty, převážně charakteru zárazu činnosti,

vázané na menses. Ve 13 letech se poprvé vyskytly záchvaty atonické s poruchou vědomí a pády, zpočátku asi 2–3 za měsíc a postupně během následujících 2 let narůstala jejich četnost až na 30 záchvatů za měsíc. Ve věku 13 let byl pozvolna vysazen CBZ a byla převedena na primidon (PRM). Frekvence záchvatů byla ale stále vyšší a ve věku 14 let dosahovala až 40–50 za měsíc. Proto byla znovu převedena na CBZ. V roce 1985 byla ve věku 14 let hospitalizována v Centru pro epilepsie Brno, FN u sv. Anny a LF MU Brno, kde byla nastavena léčba CBZ a klonazepamem (CNZ). Od roku 1987 byla sledována na Neurologické klinice v Olomouci. Při léčbě VPA v maximálních tolerovaných dávkách byla kompenzace relativně nejlepší, záchvaty se objevovaly jen při menses, i když opakovaně (2–4x) během dne (tabulka 2).

V roce 1989 bylo provedeno vyšetření mozku CT s nálezem dilatace komorového systému a subarachnoidálního prostoru na podkladě mozkové atrofie s pachygyrií. Etiologicky byl stav hodnocen od roku 1985 jako epilepsie s mentální retardací na pomezí lehkého až středního defektu, farmakorezistentní. Zprvu byla zvažována primárně generalizovaná epilepsie s myokloniemi. Od roku 2002 je pacientka pro agresivní chování ve sledování psychiatra a léčena neuroleptiky levomepromazinem a risperidonem.

V letech 2003 až 2006 užívala topiramát (TPM), PRM, VPA, LTG. Při léčbě TPM byla relativně dobře kompenzována, nedocházelo k nakupení záchvatů a jejich frekvence poklesla asi o 1/3. Na konci roku 2006 došlo ke zvýšení frekvence záchvatů. Jednalo se o myoklonie horních a dolních končetin, více vlevo, a podklesávání končetin. Tyto záchvaty se objevovaly až 6–8x denně, a to bez prodromů, bez amnézie, bez pozáchvatové zmatenosti. Záchvaty s tonicko-klonickými křečemi, poruchou vědomí a sfinkterů se vyskytovaly zřídka, cca 1 x za 2–3 roky. Při atonických záchvatech prodělala opakované drobnější úrazy.

V roce 2007 byla hospitalizována pro zvýšení frekvence záchvatů na Neurologické klinice v Olomouci. Záchvaty se objevovaly až 12x denně. Jednalo se o záchvaty myoklonické, atonické s četnými pády a úrazy včetně kontuzí hlavy, fraktur končetin a luxace levého ramenního kloubu. Bylo provedeno vyšetření mozku MR v analogosedaci s nálezem BH (obrázek 2b, 2d). Při video EEG monitorování nebyl epileptický paroxysmus zachycen. Byly pozorovány jen četné pohyby volního i mimovolního charakteru, občas dystonické, choreatického vzhledu. Myoklonie jednoznačně synchronní s EEG nebyly prokázány. V EEG záznamu byly patrný generalizované rytmické theta-delta vlny, místy až generalizované SW komplexy bez fokálního počát-

ku (obrázek 1b). Dle psychologického vyšetření se aktuální intelektový výkon nachází v pásmu středně těžké mentální retardace, vývojově odpovídá přibližně 6 rokům, zvládá základní sebeobsluhu, komplexní činnosti nesvede, potřebuje stálý dohled a pomoc při běžných denních činnostech. Mnesticke funkce jsou na hranici pásma defektu. Parciálně je rozvinuta schopnost čtení a jednoduchých aritmetických operací, stadium konkrétního logického myšlení.

Diskuze

Diagnostika BH je založena na zobrazovacím vyšetření MR, které prokáže charakteristické s kortexem izointenzivní proužky heterotopické mozkové kůry ve všech sekvencích (Barkovich, Jackson, Boyer 1989). Tloušťka a plošný rozsah těchto proužků jsou různé. Přestože se při vyšetření MR jeví korový povrch nad BH normální, bývá zde přítomna snížená gyrifikace nebo pachygyrie. U lisencefalie je mozkový povrch hladký s oblastmi chybějící gyrifikace (agyrie) nebo abnormálně širokých gyrů (pachygyrie) a abnormálně silné mozkové kůry (Barkovich et al., 1991). Některé vzácnější typy lisencefalie jsou asociovány s hypogenezí až agenezí corpus callosum či cerebelární hypoplazií (Ross et al., 2001). U obou našich pacientek byla diagnóza BH stanovena standardním vyšetřením MR, přičemž pachygyrie byla pozorována již na nativním CT mozku.

Vyšetření funkční magnetickou rezonancí (fMR) je v poslední době hojně užívaná metoda k lokalizaci a prozkoumávání senzo-motorického kortexu u pacientů s nejrůznějšími neurologickými diagnózami, epilepsií nevyjímaje. Například Pinard et al. provedli vyšetření fMR (MR přístroj 1,5 T, echoplanární zobrazení) u mladého chlapce s BH za užití motorické úlohy s využitím paradigmatu užívaného u zdravých jedinců („finger tapping“ o určité frekvenci) a předpokládali podobnou aktivaci příslušných struktur. Výsledkem byl průkaz aktivity protilehlé frontální kortikální oblasti u motorické úlohy pravé i levé ruky, zahrnující oblasti BH i kortexu nad ní (Pinard et al., 2000).

Pomocí speciálních zobrazovacích metod bylo zjištěno, že kortikální neurony nad heterotopií vykazují masivní zvýšení glutamatergní synaptické transmise, což je důkazem jejich synaptické remodelace a výrazné reaktivní plasticity. Heterotopické oblasti jsou integrované ve stejné neuronální síti jako překrývající kortex a jsou i zároveň snadněji aktivovány během epileptiformního výboje než neurony zdravého kortexu. Důsledkem těchto vlastností může být usnadnění šíření patologických výbojů. Tyto

výsledky ukazují, že poruchy migrace způsobují větší alterace než jen pouhé anatomické změny v heterotopické oblasti, ale také v cílových oblastech kortexu nad ní (Ackman, 2009).

Interiktální perfuzní vyšetření mozku pomocí jednofotonové emisní výpočetní tomografie (SPECT) prokáže obvykle stejnou nebo zvýšenou perfuzi v oblasti BH i přilehlého kortexu. Navíc může SPECT prokázat sníženou perfuzi v laloku temporálním, která souvisí se záchvaty parciálního komplexního typu (Matsuda, Onuma, Yagishita 1995). U prezentovaných pacientek nebylo vyšetření SPECT indikováno, neboť diagnostika se opírala o jednoznačné nálezy MR.

Ačkoliv se u většiny pacientů s BH jedná o sporadické případy, existuje syndrom familiární BH s vazbou na chromozom X, u kterého převážná většina ženských nosičů má BH a postižení muži mají obvykle klasickou liscencefalii. Nicméně byl dokumentován minimálně jeden případ současného výskytu BH u matky i syna (Pilz et al., 1999). Byly popsány dva geny zodpovědné za rozvoj BH. DCX, známý jako doublecortin či XLIS, lokalizovaný na chromozomu X22.3-q23, a LIS1, zvaný též PAFAH1B1, lokalizovaný na chromozomu 17p13.3 a kódující beta 1 podjednotku acetylhydrolázy faktoru aktivujícího krevní destičky v mozku. DCX mutace bývají přítomny asi u 80 % případů sporadické formy BH u žen a u všech familiárních případů BH, a to jak u žen, tak u mužů s liscencefalií (des Portes et al. 1998). Některé novější studie prokázaly, že mutace LIS1 jsou častěji asociované s liscencefalií či BH v parietálním a okcipitálním mozkovém laloku, zatímco mutace DCX jsou asociované častěji s abnormitami v rostrálních částech mozku (Pilz et al., 1998; 1999). U sporadických případů BH u mužů je mutace tohoto genu obvykle asociována s liscencefalií, agyrií a pachygyrií (Pilz et al., 1998). Toto svědčí pro skutečnost, že BH představuje „lehčí formu liscencefalie“, která obvykle vzniká v důsledku náhodné inaktivace tohoto genu u heterozygotních žen. Palmini et al. prokázali jako první vývojové kontinuum zahrnující BH, pachygyrii a liscencefalii. Velkou srovnávací studii rozdílů mezi nálezy genetických a zobrazovacích vyšetření u mužů a žen provedli D'Agostino et al., jejichž závěry potvrdily výše uvedené poznatky (D'Agostino, 2002). U našich pacientek nebylo genetické vyšetření provedeno pro jasnou diagnózu s typickým MR obrazem a klinickým průběhem.

U pacientů s BH bývají přítomny různé stupně psychomotorické retardace a různé typy epileptických záchvatů. Ukazuje se, že tloušťka

heterotopické kůry a stupeň pachygyrie koreluje s pravděpodobností rozvoje těžké epilepsie (Guerrini a Filippi, 2005). Určitý stupeň mentální retardace vykazovaly při psychologickém vyšetření obě naše referované pacientky.

Více než 90 % dětí s liscencefalií nebo BH trpí epileptickými záchvaty. U liscencefalie bývá první výskyt záchvatů mezi 3–12 měsícem nebo i později. V 35–85 % se rozvíjejí infantilní spazmy v prvním roce života. Po prvním roce života jsou typické smíšené záchvaty, zejména Lennox-Gastautův syndrom, který může být asociován se zpožděným psychomotorickým vývojem a farmakorezistencí (Dobyns, 2010).

Asociované epileptické záchvaty a interiktální EEG nálezy byly dobře popsány, ale typický iktální EEG vzorec dosud popsán jednoznačně nebyl. Iktálním EEG u BH se zabývali Grant et al. Ve své práci sledující dvě dívky s BH a farmakorezistentními epileptickými záchvaty zjistili, že iktální EEG dobře koreluje s typem klinického záchvatu a že není specifický pro BH. Taktéž prezentované EEG záznamy potvrzují tato zjištění. Záchvatové projevy a interiktální EEG nálezy byly stejné jako u symptomatických generalizovaných epilepsií. Bylo tedy zjištěno, že záchvatová semiologie a asociované EEG vzorce u BH jsou analogické jako u ostatních případů symptomatické generalizované epilepsie (Grant a Rho, 2002).

Dle některých kazuistických pozorování lze u pacientů s BH, kteří mají záchvaty atonické a GTCS, podstatně redukovat až eliminovat výskyt záchvatů léčbou lamotriginem a kallosotomií (Vossler, Lee, Ko 1999). Stran epileptochirurgické léčby BH neexistují jednoznačné indikace k fokální resekci epileptogenní tkáně s ohledem na farmakorezistenci asociované epilepsie. Naopak přední kallosotomie může vést ke zlepšení u pacientů s drop atakami. Předpokládá se nicméně, že tento paliativní zákrok nikdy nepovede k úplnému vymizení záchvatů. K posouzení terapeutického efektu mnohočetné subpiální transsektce bude třeba zhodnotit větší soubor pacientů, aby bylo možné přesně stanovit postavení této metody v chirurgické léčbě farmakorezistentní epilepsie u pacientů s BH, u kterých klinický vzorec záchvatů umožňuje jednoznačnou lokalizaci místa počátku záchvatů (Bernasconi et al., 2001). Další nadějí ke zmírnění epileptických projevů pro takto nemocné představuje léčba vagovou stimulací (VNS) s vědomím skutečnosti, že ideální kompenzace epilepsie u BH nelze dlouhodoběji dosáhnout. I u první prezentované pacientky byl zaznamenán význam-

ný příznivý efekt VNS především na redukci myoklonických a atonických záchvatů. Nutno si ovšem uvědomit, že i tato léčba není bez rizika. Vedle obecněji známých nežádoucích účinků, jako jsou tranzitorní dysfonie, parestezie v okolí elektrody, bolest v krku či ztížené dýchání během periody stimulace, nebo chirurgických komplikací (hojení, keloidní jizvy, infekce, pooperační paréza hlasivky), byl v literatuře popsán i případ rozvoje sekundárního parkinsonismu s rigiditou, třesem a posturální instabilitou po vagové stimulaci u pacientky s double cortexem. Naštěstí byly všechny tyto symptomy reverzibilní (Cukiert et al., 2009).

Závěr

BH představuje pro epileptologa po stránce farmakoterapie velmi problematickou oblast, s nutností kombinované léčby antiepileptiky s jejich možnými interakcemi a vedlejšími účinky, přičemž možnosti úspěšné epileptochirurgické léčby jsou zde značně limitované. Celou situaci dále ztěžuje velká různorodost záchvatů, omezená spolupráce pacienta při mentální retardaci a snížená compliance. Určitou nadějí, jak alespoň částečně zmírnit projevy intraktabilní epilepsie, zůstává pro tyto nemocné léčba VNS či paliativní přední kallosotomie.

Literatura

1. Ackman JB, Anikstajn L, Crépel V, Becq H, Pellegrino C, Cardoso C, Ben-Ari Y, Represa A. Abnormal network activity in a targeted genetic model of human double cortex. *J Neurosci* 2009; 29: 313–327.
2. Barkovich AJ, Guerrini R, Battaglia G, Kalifa G, N'Guyen T, Parmeggiani A, Santucci M, Giovanardi-Rossi P, Granata T, D'Incertit. Band heterotopia: correlation of outcome with magnetic resonance imaging parameters. *Ann Neurol* 1994; 36: 609–617.
3. Barkovich AJ, Jackson DE Jr, Boyer RS. Band heterotopias: a newly recognized neuronal migration anomaly. *Radiology* 1989; 171: 455–458.
4. Barkovich AJ, Koch TK, Carrol CL. The spectrum of lissencephaly: report of ten patients analyzed by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1991; 30: 139–146.
5. Bernasconi A, Martinez V, Rosa-Neto P, D'Agostino D, Bernasconi N, Berkovic S, MacKay M, Harvey AS, Palmini A, da Costa JC, Paglioli E, Kim HI, Connolly M, Olivier A, Dubeau F, Andermann E, Guerrini R, Whisler W, de Toledo-Morrell L, Morrell F, Andermann F. Surgical resection for intractable epilepsy in „double cortex“ syndrome yields inadequate results. *Epilepsia* 2001; 42: 1124–1129.
6. Cukiert A, Mariani PP, Burattini JA, Cukiert CM, Forster C, Baize C, Argentoni-Balochi M, Mello V. *Epilepsia* 2009; 50: 2667–2669.
7. D'Agostino MD, Bernasconi A, Das S, Bastos A, Valerio RM, Palmini A, Palmini A, Costa da Costa J, Scheffer IE, Berkovic S, Guerrini R, Dravet C, Ono J, Gigli G, Federico A, Booth F, Bernardi B, Volpi L, Tassinari CA, Guggenheim MA, Ledbetter DH, Gleeson JG, Lopes-Cendes I, Vossler DG, Malaspina E, Franzoni E, Sartori RJ, Mitchell MH, Mercho S, Dubeau F, Andermann F, Dobyns WB, Andermann E. Subcortical band heterotopia

(SBH) in males: clinical, imaging and genetic findings in comparison with females. *Brain* 2002; 125: 2507–2522.

8. des Portes V, Francis F, Pinard JM, Desguerre I, Moutard ML, Snoeck I, Meiners LC, Capron F, Cusmai R, Ricci S, Motte J, Echenne B, Ponsot G, Dulac O, Chelly J, Beldjord C. Double-cortin is the major gene causing X-linked subcortical laminar heterotopia (SCLH). *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1063–1070.

9. des Portes V, Pinard JM, Billuart P, Vinet MC, Koulakoff A, Carrié A, Gelot A, Dupuis E, Motte J, Berwald-Netter Y, Catala M, Kahn A, Beldjord C, Chelly J. A novel CNS gene required for neuronal migration and involved in X-linked subcortical laminar heterotopia and lissencephaly syndrome. *Cell* 1998; 92: 51–61.

10. Dobyns WB. The clinical patterns and molecular genetics of lissencephaly and subcortical band heterotopia. *Epilepsia* 2010; 1: 5–9.

11. Grant AC, Rho JM. Ictal EEG patterns in band heterotopia. *Epilepsia* 2002; 43: 403–407.

12. Guerrini R, Filippi T. Neuronal migration disorders, genetics, and epileptogenesis. *J Child Neurol*. 2005; 20: 287–299.

13. Mardesic D, Sucic Z, Papa J, Senecic I, Sarnavka V, Skarpa D. Complex disorder of neuronal migration in an infant with

possible congenital cytomegalovirus infection. *Acta Med Croatica* 1996; 50: 151–155.

14. Matsuda H, Onuma T, Yagishita A. Brain SPECT imaging for laminar heterotopia. *J Nucl Med* 1995; 36: 238–240.

15. Palmini A, Andermann F, Aicardi J, Dulac O, Chaves F, Ponsot G, Pinard JM, Goutières F, Livingston J, Tampieri D. Diffuse cortical dysplasia, or the „double cortex“ syndrome: the clinical and epileptic spectrum in 10 patients. *Neurology* 1991; 41: 1562–1565.

16. Pilz DT, Kuc J, Matsumoto N, Bodurtha J, Bernadi B, Tassinari CA, Dobyns WB, Ledbetter DH. Subcortical band heterotopia in rare affected males can be caused by missense mutations in DCX (XLIS) or LIS1. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1757–1760.

17. Pilz DT, Matsumoto N, Minnerath S, Mills P, Gleeson JG, Allen KM, Walsh CA, Barkovich AJ, Dobyns WB, Ledbetter DH, Ross ME. LIS1 and XLIS (DCX) mutations cause most classical lissencephaly, but different patterns of malformation. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 2029–2037.

18. Pinard JM, Feydy A, Carlier R, Perez N, Pierot L, Burnod Y. Functional MRI in double cortex: Functionality of heterotopia. *Neurology* 2000; 54: 1531–1533.

19. Pinard JM, Motte J, Chiron C, Brian R, Andermann E, Dulac O. Subcortical laminar heterotopia and lissencephaly in two families: a single X linked dominant gene. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 914–920.

20. Ross ME, Swanson K, Dobyns WB. Lissencephaly with cerebellar hypoplasia (LCH): a heterogeneous group of cortical malformations. *Neuropediatrics* 2001; 32: 256–263.

21. Vossler DG, Lee JK, Ko TS. Treatment of seizures in subcortical laminar heterotopia with corpus callosotomy and lamotrigine. *J Child Neurol* 1999; 14: 282–288.

Článek přijat redakcí: 17. 3. 2011

Článek přijat k publikaci: 27. 10. 2011

MUDr. Milan Labonek

Neurologická klinika LF UP a FN
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
naklo@email.cz

