

DIAGNOSTICKÉ A LÉČEBNÉ STRATEGIE V DĚTSKÉ EPILEPTOLOGII

doc. MUDr. Vladimír Komárek, CSc.

Klinika dětské neurologie UK 2. LF a Centrum pro epilepsie FN Motol, Praha

Diagnostika a léčba dětské epilepsie se vyznačuje specifickými rysy, které jsou podmíněny základními charakteristikami dětského vývoje. Jedná se jak o zvýšení rizika výskytu záchvatů i epileptogeneze v kritických obdobích, tak o vyšší náchylnost k dlouhodobému sekundárnímu poškození mozku a tím i psychomotorického vývoje dítěte. Z tohoto hlediska je nezbytná velmi pečlivá diferenciální diagnostika prvního záchvatu, správné syndromologické zařazení a uvážlivé rozhodnutí o charakteru léčebného postupu.

Klíčová slova: epileptické syndromy, dětská epilepsie, EEG, antiepileptika.

Úvod

Základem epileptologie je správná diagnostika prvního epileptického záchvatu. V zásadě platí paritní pravidlo – při stavu budícím podezření na epileptický záchvat, existuje padesátiprocentní pravděpodobnost, že jde o záchvat neepileptický (méně přesně pseudoepileptický). Obdobně je tomu s úvahou o riziku opakování záchvatu (tedy rozvoje epilepsie) – i zde je padesátiprocentní naděje, že se záchvat nikdy v životě nebude opakovat.

Z toho vyplývá závažnost epileptologického rozhodování – iatrogenní chyba v dětském věku může mít celoživotní důsledky a to jak medicínské (zbytečná zátěž organizmu antiepileptiky) tak psychosociální (drastická omezení aktivit a snížená možnost uplatnění).

Je celkem pochopitelným paradoxem, že jak u laiků tak u lékařů vyvolává tendence k medikaci a k zákazům spíše dramaticky vypadající (byť ojedinělý) záchvat než plíživý rozklad mozkových aktivit sublimitními nicméně téměř kontinuálními elektrickými výboji jako je tomu např. u spánkového elektrického statu (4).

V tomto kontextu bude pojednán tento příspěvek zaměřený na dětské epileptické syndromy. Z praktických a didaktických důvodů bude nejprve věnována pozornost možným pochybením a následně doporučením správných postupů.

Chybné diagnosticko léčebné strategie

Nejčastější iniciační chybou je nerozpoznání neepileptického záchvatu. V kojeneckém věku jsou to zejména apnoické stavy (jen vzácně jsou epi původu, častěji jde o afektivní apnoe), tzv. „shuderring“ záchvaty (afektivně podmíněné otřesení) a benigní spánkové myoklonie. U mladších dětí se jedná nejčastěji o tikové projevy a noční děsy, u dospívajících dominují ortostatické kolapsy a psychogenní dissociativní záchvaty.

Druhou chybou je nasazení dlouhodobé terapie již po prvním záchvatu. Důvodem může být neznalost problematiky, nátlak rodičů, ojediněle i nátlak farmaceutických firem. Je třeba si uvědomit, že pouze chronické – dlouhodobé onemocnění vyžaduje chronickou – dlouhodobou medikaci. Ze studie Stroinka vyplývá, že druhý záchvat se u objeví u 54 % dětí (5), navíc Camfieldova studie prokázala, že děti léčené karbamazepinem po prvním záchvatu dosáhly dlouhodobé remise v 80 %, děti neléčené v 88 % (3). Na druhé straně jsou výjimky, kdy lze za chybu naopak pova-

žovat váhání s nasazením léčby – např. při podezření na Westův syndrom nebo při jasné organické lézi prokázané zobrazovacím vyšetřením.

Pokud se jedná již o druhý záchvat v relativně krátkém intervalu (dny až měsíce), dlouhodobou léčbu zahajujeme (výjimkou jsou benigní parciální epilepsie). Nejčastější chybou bývá nevhodně zvolená iniciační terapie (např. carbamazepin na unilaterální juvenilní myoklonické záchvaty) nebo terapie překotně zvyšovaná (zejména carbamazepin, lamotrigin a topiramát) vedoucí ke kožním reakcím a nutnosti lék vysadit.

Další chybou bývá neukončení léčby po dostatečně dlouhém bezzáchvatovém období (v průměru dva až tři roky). Trestuhodné je ponechání celoživotní terapie u klasických benigních rolandických epilepsií, diskutabilní je vysazování terapie u organicky podmíněných epilepsií i po mnohaletém období bez záchvatů.

Závažnou chybou je opomenutí informovat dívky ve fertilním věku o nutnosti perikoncepčního užívání kyseliny listové či doporučit gravidní pacientce s epilepsií ukončení těhotenství.

Epileptické syndromy u dětí

V epileptologické literatuře bylo doposud popsáno několik desítek epileptických syndromů, které lze rozčlenit nejen podle etiologie na symptomatické či idiopatické, dle semiologie na parciální či generalizované, ale i podle věku výskytu a prognózy.

Z prognostického hlediska lze rozlišit syndromy prognosticky příznivé („benigní“), katastrofické („maligní“) a prognosticky nejisté („ambivalentní“); z věkového hlediska se rozlišují tři až čtyři vývojově odlišná období (I. – novorozenecké + kojenecké + batolecí do tří let, II. – dětské do 12 let a III. – juvenilní do 18 let).

Podle věkové a prognostické osy lze pak syndromy přehledně rozmístit (obrázek 1). Pro neurologickou praxi jsou nejpodstatnější následující příklady syndromů:

- z prognostické příznivé skupiny to jsou idiopatické syndromy jako benigní novorozenecké křeče (BNNC), dále febrilní záchvaty (FS), benigní epilepsie s okcipitálními hroty (BEOS), benigní epilepsie s rolandickými hroty (BERS) a dětské absence (CAE)
- prognosticky nepříznivou skupinu tvoří jednak klasická triáda „známých“ věkově vázaných epileptických encefalopatií (Ohtaharův, Westův a Lennox Gastautův

syndrom) i méně známý syndrom Dravetové (Severe myoclonic epilepsy – SME)

- ze třetí skupiny prognosticky nejistých – „ambivalentních“ syndromů uvádím jednak čtyři vzájemně blízké syndromy – Dooseho myoklonicko-astatickou epilepsii (MAE), atypickou benigní parciální epilepsii (ABPE) neboli pseudo Lennoxův syndrom), Landau-Kleffnerův syndrom získané afázie s epilepsií (LKS), syndrom s kontinuálními komplexy hrot a vln v synchronním spánku (CSWS), jednak dva juvenilní syndromy – juvenilní myoklonickou epilepsii (JME) a syndrom s velkými záchvaty při probouzení (grand mal awakening – GMA).
- z prognosticky příznivé skupiny jsou nejčastější (4 % evropské a 8 % japonské populace) *febrilní záchvaty a „Rolandické“ epilepsie* (pětina všech dětských epilepsií).

Febrilní záchvaty (FZ) jsou definovány jako příležitostné věkově vázané poruchy vědomí a/nebo křeče vyskytující se v iniciační fázi infekčního onemocnění při horečce. Nezbytnou podmínkou pro stanovení diagnózy FZ je nepřítomnost intrakraniální infekce nebo jiných zjevných příčin záchvatu.

Nejčastěji se FZ vyskytují mezi 6. a 36. měsícem, horní hranici je 5 let. Nekomplikované FZ mají krátké trvání, jsou klonické, symetrické, komplikované febrilní záchvaty trvají patnáct minut a déle, bývají lateralizované s případnou pozáchvatovou hemiparézou.

V těchto případech je riziko pozdějšího rozvoje temporální epilepsie, jinak je prognóza u více jak osmdesáti procent příznivá a křeče se v pozdějším věku neopakují. Výjimkou je familiární syndrom, v rámci kterého se vyskytují febrilní křeče při teplotě ve věku nad šest let plus generalizovaná epilepsie (GEFS+). V diferenciální diagnostice FZ je třeba odlišit na jedné straně tzv. febrilní kolapsy charakterizované krátkým stavem ochabnutí či propnutí při teplotě nebo třesavku – „zimnici“ při vysoké horečce a na straně druhé skutečný epileptický záchvat při teplotě. Terapie při záchvatu je shodná s léčbou epileptických záchvatů tj. podání diazepamů nejlépe i.v. nebo per rectum v roztoku pomocí speciálního dávkovače. Dětem do 15 kg podáváme 5 mg, u dětí nad 15 kg podáváme 10 mg. Trvalé podá-

vání antiepileptik po febrilním záchvatu není indikováno. Febrilní záchvaty se opakují přibližně u jedné třetiny dětí. Ukázalo se, že zavedení preventivních opatření spočívající v podávání diazepamů (cca 0,7 mg/kg/den) současně s antipyretiky (paracetamol, ibuprofen) snižuje výskyt opakovaných křečí z cca 30 % na 5–10 %.

Benigní epilepsie s Rolandickými hroty (BERS) – jde o velmi častý syndrom, který bývá mnohdy mylně diagnostikován a zbytečně agresivně léčen jako temporální nebo Jacksonská epilepsie. Záchvaty jsou převážně ve spánku a jejich semiologie odpovídá lokalizaci výbojů – konvexní korová oblast perirolandická (tj. precentrální primárně motorická a postcentrální primární senzorická area) – tedy oblast obličeje, hltnu, hrtanu, ruky a ramene. Jde o krátké klonické křeče jednotlivých svalových skupin v obličeji – obvykle ústního koutku (hemifaciální), někdy v kombinaci se záškuby na horní končetině (brachiofaciální), časté je chrčení, polykání, dysartrie, slinění, někdy předchází nebo následují parestezie v oblasti jazyka, poloviny obličeje, ruky. Záchvaty nejsou striktně jen na jedné straně, další záchvat může být druhostranný. Bývá tendence k nakupení, nebývá porucha vědomí a ve spánku (vzácněji ve dne) přechod do generalizovaného tonicko-klonického záchvatu. Charakteristický je EEG nález vysokovoltážních bi- až trifazických hrotů v centrotemporální oblasti na pozadí věku odpovídající základní aktivity. Ve spánku jsou výboje výrazně četnější, s vyšší amplitudou a tendencí ke generalizaci. Někdy může spánkové EEG připomínat nálezy u CSWS, ABPE či LKS. Léčba sultiamem je první volbou (1), doporučuje se valproát a s výhradami gabapentin a carbamazepin. Záchvaty u 99 % dobře diagnostikovaného BERS po patnáctém roce vymizí, léčbu lze ukončit a považovat pacienta za vyléčeného bez dalších omezení v životě.

Westův syndrom patří mezi časné epileptické encefalopatie a svou incidenci je srovnatelný s dětskou mozkovou obrnou – tj. postihuje cca tři promile dětí. Do jednoho roku věku se objeví 97 % případů, maximum výskytu je mezi 3 až 7 měsícem.

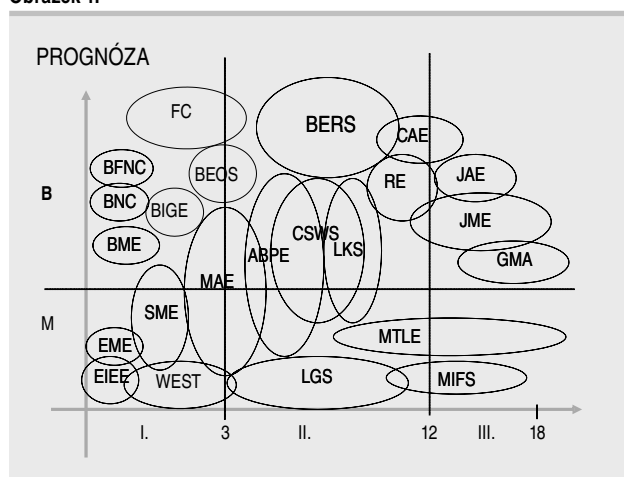
Pro diagnózu Westova syndromu je nutná přítomnost dvou příznaků z následujících tří:

1. infantilní spasmy – obvykle flekční záškuby v sériích
2. hypsarytmie (hypsos = velká, arytmie = neuspořádanost) na EEG, typické jsou generalizované asynchronní výboje vysokovoltážních hrotů a pomalých vln
3. riziko zástavy až regrese mentálního vývoje a proto je nezbytné co nejčasnější zahájení adekvátní léčby na specializovaném pracovišti.

Častou příčinou Westova syndromu je tuberózní skleróza, případně různé vývojové dysplazie mozku. Léčba je svízelná, doporučují se kortikoidy (prednison nebo ACTH), vigabatrin (60–120 mg/kg/den) a vyšší dávky valproátu (40–80 mg/kg/den), při neúspěchu buď zastaralá léčba nitrazepamem nebo nověji lamotriginem či topiramátem.

Lennox-Gastautův syndrom (LGS) je jednou z nejobtížněji léčitelných epilepsií a to především vzhledem k současnému výskytu rozličných typů epileptických záchva-

Obrázek 1.



tů. U plně rozvinutého syndromu dominují tonické axiální spazmy (zejména ve spánku), časté jsou atypické absence s pomalými komplexy hrot vlna (2-2,5/s), objevují se i nebezpečné astatické záchvaty s rizikem zranění při pádu a někdy i myoklonie. Na EEG kromě zpomalené základní aktivity a zmíněných pomalých komplexů hrot vlna lze zachytit i rychlé rytmické výboje ostrých vln ve spánku (o frekvenci kolem 10/s).

Terapie se musí řídit vedoucím typem záchvatu. Tonické lze ovlivnit felbamátem, vhodný je jak topiramát tak lamotrigin nebo jejich kombinace. Valproát je efektivní u atypických absencí, myoklonií a někdy i u astatických záchvatů. Benzodiazepiny a succinimidy se nedoporučují vzhledem k riziku aktivace tonických záchvatů, karbamazepin, vigabatrin a tiagabin mohou naopak aktivovat myoklonické záchvaty a absence. Fenobarbital i fenytoin bývají obvykle bez efektu, zkouší se i tzv. ketogenní dieta. Epileptochirurgie je u LGS málo přínosná, přechodný efekt může přinést kalosotomie u některých forem astatických záchvatů. Na našem pracovišti jsme měli překvapivě dobré výsledky u pacientů s implantovaným vagovým stimulatorem.

Myoklonicko-astatická epilepsie (MAE) bývá diferenciatně diagnostickým problémem vůči iniciálním stádiím LGS (nikdy však nebývají tonické záchvaty) a vůči ABPE. Na EEG jsou výboje nepravidelných vícečetných hrotů s následnou pomalou vlnou, které mohou být vystřídány vysokovoltážními synchronními vlnami. Častá je fotoparoxysmální odpověď, základní aktivita je převážně z pásma theta. V terapii se osvědčil valproát, někdy je vhodná kombinace valproátu s malými dávkami clonazepamu, dále lze doporučit lamotrigin, případně kortikoidy.

Atipická benigní parciální epilepsie (ABPE), tzv. pseudo-Lennoxův syndrom, se vzhledem k charakteru a lokalizaci epileptiformních EEG výbojů přibližuje rolandické epilepsii (BERS) a po klinické – semiologické stránce se podobá Dooseho nebo Lennox – Gastautovu syndromu. Na rozdíl od těchto syndromů se u ABPE nikdy nevyskytují tonické záchvaty a oproti LGS na EEG nejsou výboje hrotů 9-12 ve spánku. EEG změny i záchvaty se aktivují ve spánku a mohou se zhoršovat po carbamazepinu. Efektivní bývají benzodiazepiny, sultiam, dále kortikoidy a valproát.

Landau-Kleffnerův syndrom (LKS) se objevuje obvykle kolem 4. až 8. roku. Prvním příznakem jsou obtíže porozumět mluvenému slovu, postupně se rozpadá řeč postiženého dítěte, které se stává neklidné, hyperaktivní až agresivní. Epileptické záchvaty nejsou četné a **dominujícím problémem je porucha verbální komunikace**. Na EEG jsou hroty a pomalé vlny s centrotemporálním maximem, aktivují se ospalostí a spánkem s výraznou tendencí ke generalizaci až k ESES (elektrický status epilepticus v synchronním spánku). V léčbě se uplatňují kortikoidy, valproát, vigabatrin, sultiam a mnohočetná subpiální transektce.

Juvenilní myoklonická epilepsie (JME) patří mezi idiopatické generalizované epilepsie (2) a bývala též označována jako: impulzivní petit mal, „jerk epilepsy“, intermi-

tentní (sporadická) myoklonická epilepsie či myoklonický petit mal. Typickým projevem jsou prudké („impulzivní“) klonické záškuby převážně extenzorů horních končetin, obvykle oboustranné, ale ne zcela symetrické. Trvání je několik sekund a opakují se v nepravidelných intervalech. Objevují se mezi 12. až 19. rokem s maximem kolem 16. roku. Charakteristický je jejich výskyt po probuzení – u snídaně, v koupelně, aktivují se předchozí spánkovou deprivací a mohou být někdy „spuštěny“ prudkou změnou osvětlení. Myoklonické záchvaty se mohou kombinovat s velkými tonicko-klonickými záchvaty po probuzení. Na EEG je iktálně typický nálezní krátkých výbojů charakteru mnohočetných hrotů s následnou pomalou vlnou (polyspike and wave komplex – PSW), které jsou někdy doprovázeny klonickým záškubem.

Interiktálně jsou PSW kratšího trvání (maximálně dva až tři hroty před pomalou vlnou). Při podezření na JME je vhodné vyšetřovat fotostimulací, někdy i po předchozí spánkové deprivaci. Pozitivní odpověď na intermitentní fotostimulaci bývá u 30 % chlapců a 40 % dívek. V terapii je na prvním místě valproát a lamotrigin, na druhém místě bývá doporučován primidon.

Epilepsie s tonicko-klonickými záchvaty při probouzení (GMA) se nejčastěji vyskytuje krátce (maximálně do 2 hodin) po ranním probuzení (často po předchozí spánkové deprivaci a/nebo abúzu alkoholu), ve dne se mohou záchvaty objevit při odpolední či večerní relaxaci („šlofiky“) a náhlém probuzení. U alkoholiků může tento typ záchvatu vyvolat náhlá abstinence. Objevují se častěji u pacientů mužského pohlaví a to mezi 10. až 20. rokem. Velmi často se kombinují s jinými adolescentními formami epilepsie – zejména s juvenilními absencemi (v polovině případů) a s JME (ve třetině případů).

Nejčastějším EEG nálezem je hůře organizovaná základní aktivita s větší příměsí pomalých vln (u ¾ pacientů) a spánkových tranzitů (u ⅓ pacientů), u poloviny pacientů lze nalézt komplexy hrot vlna.

V léčbě GMA byly dříve doporučovány barbituráty a primidon, v současné době je vhodným lékem večerní maximální dávka retardovaného valproátu, dobré zkušenosti jsou i s lamotriginem. Důležitá je úprava životosprávy, vyvarovat se jakékoliv deprivace spánku a „nacvičit“ správný stereotyp probouzení.

Léčebné strategie

Volba antiepileptik, vhodného k dlouhodobému podávání by měla být založena na důkazech (EBM = evidence based medicine). Obecně lze opodstatněnost určitého léku u konkrétního syndromu posoudit podle čtyřstupňové škály. V první třídě jsou volby opírající se o prospektivní, randomizované placebo kontrolované studie, druhou „jakost“ mají prospektivní studie porovnávající spárované skupiny pacientů. Třetí třídu představují retrospektivní studie a ve čtvrté jsou nekontrolované názory expertů a kazuistiky. Z tohoto hlediska jsou podle Whelesse (6) u dětských epileptických syndromů oprávněné jen některé volby. U novorozeneckých křečí to je fenobarbital a fos-

fenytoin, u dětských absencí ethosuximid, valproát a lamotrigin, u Dravetové syndromu (SME) stiripentol, pro Westův syndrom ACTH, vigabatrin a nitrazepam, pro Lennox Gastautův syndrom topiramát, lamotrigin a felbamát, pro BERS sultiam. Mnohem lépe jsou na tom kryptogenní a symptomatické ložiskové epilepsie, kde v „první třídě je“ carbamazepin, fenytoin, valproát, gabapentin, lamotrigin, topiramát, tiagabin, clobazam, vigabatrin a felbamát. Kromě účinnosti je druhým aspektem volby antiepileptika jeho dobrá snášenlivost (minimum vedlejších účinků) a v neposlední řadě dostupnost na trhu, včetně vhodné formy aplikace pro děti a rodiče (tekuté formy pro kojence, retardované pro školní děti).

Literatura

1. Bast T, Volp A, Wolf Ch, Rating D. The influence of Sulthiame on EEG in children with Benign Childhood Epilepsy with Centrottemporal spikes, *Epilepsia*, 2003; 44: 215–220.
2. Bourgeois B: Chronic Management of Seizures in the Syndromes of Idiopathic Generalized Epilepsy, *Epilepsia*, 2003; 44: 27–32.
3. Camfield P, Camfield C, Smith S, Dooley J, Smith E. Long-term outcome is unchanged by antiepileptic drug treatment after a first seizure: a 15-year follow-up from a randomized trial in childhood. *Epilepsia*. 2002; 43 (6): 662–663.
4. Galanopoulou A, Bojko A, Lado F, Moshe S. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep, *Brain and development*, 2000; 22: 279–295.

Závěr

Na závěr mi dovolu trochu poetické odbočení, které si ce není založeno na důkazech, ale pravděpodobně by bylo blízké Jiřímu Dolanskému – jeho zásluhou a s pomocí nových zobrazovacích metod, dlouhodobých EEG studií a genetických poznatků přestává být dětská epileptologie nepřehlednou džunglí děsící neurology spleť nepochopitelných syndromů a pomalu se stává vlnnou zahradou s rozmanitě barvitými květy, kde každá z rostlin (syndromů) má jak svůj čas a prostor tak někdy chutné jindy trpké plody.

5. Stroink H, Brouwer OF, Arts WF, Geerts AT, Peters AC, van Donselaar CA. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64 (5): 595–600.
6. Wheless J. Treatment Choices of Antiepileptic Drugs in Children, *Proceedings of Symposium: AEDs in Pediatric Epilepsy – Strategies and Limitations*, Seattle 2002: 1–22.