

Syndrom Dravetové – klinický obraz

Diagnostická kritéria syndromu Dravetové obsahují opakované fokální klonické/hemiklonické febrilní a afebrilní záchvaty s vývojem do bilaterálních tonicko-klonických či klonických záchvatů mezi 1. a 20. měsícem věku. Záchvaty jsou protražované (delší než 10 minut) a provokované zvýšenou teplotou. Epizody epileptického statu jsou obvyklé do 5. roku věku, ale u některých pacientů se vyskytnou i v dospělosti. Mezi 1. a 4. rokem věku přibývají další záchvaty: atypické absence a myoklonie, fokální záchvaty s poruchou vědomí, atonické záchvaty i non-konvulzivní status (tzv. obtundační status). Záchvaty už neprovokuje jen zvýšená vnitřní či vnější teplota, ale i fyzická aktivita, fotosenzitivní stimuly a rozrušení, pozitivní emoce. EEG může být normální do dvou let věku, poté je obvyklé zpomalení pozadí a výskyt fokálních, multifokálních i generalizovaných interiktálních epileptiformních výbojů. Neurologický nález je zpočátku normální kromě postparoxyzmální Toddovy hemiparézy. Kolem 10. roku věku už může být patrné charakteristické držení těla při chůzi s flexí v kyčlích a kolenou a nahrbením zad, tzv. „croach gait“. MRI mozku je bez strukturálních změn vysvětlujících epilepsii, může se vyvinout atrofie mozku. Epilepsie je farmakorezistentní a mentální deficit a poruchy chování se vyvinou u všech postižených, i když je počáteční vývoj obvykle normální. Významnější zhoršení až regres ve vývoji může nastat po epileptickém statu (Zuberi et al., 2022). Pacienti se syndromem Dravetové mají významně vysoké riziko náhlého úmrtí (SUDEP = sudden unexpected death in epilepsy), odhadovaná mortalita v důsledku SUDEPu u DS je 15,84 na 1 000 osob za rok (Sullivan et al., 2024). Údaje o incidenci DS nejsou úplně jednotné. Podle národního epidemiologického šetření ve Skotsku je incidence DS 1 na 12 200, tj. 8,2 na 100 000 (Symonds, 2019). Metaanalýza publikací od Sullivana a spol. odhaduje incidenci syndromu Dravetové na 2,2–6,5 na 100 000.

Genetické testování odhalí minimálně u 85 % pacientů patogenní variantu v genu *SCN1A*, většinou vzniklou *de novo*. Vzácně jsou uváděny nálezy v jiných genech (např. *SCN1B*, *PCDH19*). Nález mutace v genu *SCN1A* není

podmínkou stanovení diagnózy syndromu Dravetové, při vyšetření je nutné počítat i s chybovostí laboratorních metod i lidí (Djémié et al., 2016). Při volbě správné terapie bychom proto neměli své rozhodnutí vázat na genetický nález, ale řídit se klinickým obrazem. Nelze klást rovnítko mezi jakýmkoliv nálezem patogenní varianty v genu *SCN1A* a syndromem Dravetové, neboť fenotyp mutací v genu *SCN1A* je velmi pestrý, počínaje febrilními křečemi, přes GEFS+ (genetic epilepsy febrile seizures plus) a syndrom Dravetové, až k hemiplegické migréně (Scheffer et al., 2023) a závažné NDEEMA (neonatal developmental and epileptic encephalopathy with movement disorder and arthrogryposis) na podkladě GoF (gain-of-function) mutací (Brunklau et al., 2022), u kterých je terapie odlišná.

Léčba epileptických záchvatů u syndromu Dravetové

Kauzální léčbu syndromu Dravetové zatím nemáme k dispozici, byť je celosvětově vyvíjená velká snaha o zavedení genové terapie s cílem kauzálního ovlivnění patogenní varianty v *SCN1A* genu. Na potlačení epileptických záchvatů máme k dispozici několik protizáchvatových léků, žádný však nevede k absolutnímu vymizení záchvatů. Snížení délky, intenzity či počtu záchvatů zlepšuje kvalitu života pacienta i jeho rodiny. Existuje jedno obecně platné pravidlo u syndromu Dravetové: vyhnout se chronické medikaci blokátory sodíkových kanálů (fenytoin, lamotrigin, karbamazepin), protože obvykle vedou ke zhoršení záchvatů.

Mezinárodní doporučení (Wirrel et al., 2022) uvádí valproát jako první volbu v léčbě syndromu Dravetové. Přídavným lékem je pak klobazam, stiripentol či fenfluramin. Tyto čtyři léky jsou neefektivnější na potlačení fokálních či generalizovaných motorických záchvatů. Dalšími farmakoterapeutickými možnostmi jsou kanabidiol a topiramát. U některých pacientů jsou efektivní i nefarmakologické postupy léčby, konkrétně implantace VNS a ketogenní dieta. Při tvorbě uvedeného doporučení se lékaři i rodiče shodli v tom, že cílem protizáchvatové terapie je snížení výskytu protražovaných záchvatů a epileptického statu. Naprostá většina pacientů užívá

kombinaci léků (2 léky 22 % pacientů, 3 léky 48 % pacientů, 4 léky 21 % pacientů).

Pro zvládnutí protražovaného záchvatu by měl být každý pacient vybaven SOS medikací (v ČR rektální diazepam a bukalní midazolam). Pokud záchvat pokračuje i po podání dvou adekvátních dávek benzodiazepinů a po 5 minutách trvání záchvatu je pacient již v epileptickém statu, tak je vhodné použít nitrožilní valproát nebo fenytoin (či fosfenytoin) nebo levetiracetam. 89 % dotázaných lékařů se shodlo, že fenytoin ani fosfenytoin nejsou kontraindikované v akutní léčbě epileptického statu u pacientů se DS (Wirrel et al., 2022).

Valproát

Valproát je široce užívaný lék ve všech věkových kategoriích, efektivní zejména na generalizované záchvaty, na trhu je od roku 1967. Mechanismus účinku je komplexní, zahrnuje zvýšení dostupnosti neurotransmiteru GABA, inhibici glutamátu i vliv na napěťově řízené sodíkové kanály (Löscher, 2002). Valproát je obvykle prvním podávaným a doporučeným protizáchvatovým lékem u DS. Startovací dávka je 10–15 mg/kg/den, udržovací 25–40 mg/kg/den, maximum 60 mg/kg/den (neretardovaný preparát). Je obecně dobře tolerovaný, ale je nutné hlídat možný hepatotoxický vliv a kontrolovat počet krevních destiček. Může snižovat i zvyšovat apetit, vyvolat tremor a vést k ospalosti. Neměl by se podávat pacientkám ve fertilním věku kvůli možnému teratogennímu vlivu na plod.

Klobazam

Klobazam je druhým nejčastěji podávaným lékem u DS. Startovací dávka je 0,2 mg/kg/den, udržovací 0,3–1 mg/kg/den, maximum 2 mg/kg/den. Některé děti reagují na klobazam podrážděností, zejména děti s poruchami pozornosti a hyperaktivitou. Za nežádoucí účinky je často zodpovědný N-desmethyl-clobazam, metabolit klobazamu, proto je v případě nežádoucích účinků vhodné vyšetřit hladinu obou.

Stiripentol

Stiripentol byl schválen pro Evropskou unii v roce 2007 a přinesl velmi zásadní zlepšení pro pacienty, protože v kombinaci s valproátem a klobazamem významně snížil počet