

Pregledni članek / Review article

TRDOVRATNI EPILEPTIČNI NAPADI IN SINDROMI PRI OTROKU IN MLADOSTNIKU

REFRACTORY EPILEPTIC SEIZURES AND SYNDROMES DURING CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

M. Perković Benedik, N. Župančič, Z. Renner Primec, N. Krajnc, J. Oražem, I. M. Ravnik

Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

IZVLEČEK

V otroštvu in v obdobju mladostnika je približno 20 do 30 % epilepsij trdovratnih. Vzroki za nastanek so raznoliki, med najpogostejšimi so prirojene razvojne nepravilnosti možganske skorje, redke so prirojene motnje presnove in druge nevrodegenerativne ter genske bolezni. Trdovratne epilepsije lahko nastanejo kot posledica okužb osrednjega živčevja ali drugih vnetnih in imunskih procesov (npr. Rasmussenov encefalitis). Pri vrsti trdovratnih epilepsij in epileptičnih sindromih vzroka pogosto ne odkrijemo ali pa ugotavljamo prisotnost kromosomskih nenormalnosti (obročasti kromosom 20), mutacij v genih za ionske kanalčke ali receptorje v osrednjem živčevju (npr. pri sindromu Dravet in Doose) ali mutacij, ki privedejo do biokemičnih odstopanj, katerih vpliv na mehanizem bolezni še ni dovolj pojasnjen (Unverricht-Lundborgova bolezen, bolezen Lafora). Skupna značilnost naštetih epilepsij in sindromov je poleg izrazite trdovratnosti epileptičnih napadov tudi tveganje za stagnacijo ali nazadovanje v kognitivnem razvoju, kar želimo z zdravljenjem preprečiti. Cilj zdravljenja je boljša kakovost življenja bolnikov s čim manjšim številom napadov in čim manj izraženimi stranskimi učinki zdravil ob najmanjšem možnem številu zdravil, ki so potrebna pri zdravljenju. K temu pripomore tesno sodelovanje med timi na primarni in terciarni ravni obravnave.

Ključne besede: otrok, mladostnik, trdovratna epilepsija.

ABSTRACT

Approximately 20 to 30% of all children with epilepsy experience medically refractory epileptic seizures. The aetiology of epilepsies is very variable, one of the most common being disorders of cortical development. Rare causes are inborn errors of metabolism and neurodegenerative and genetic diseases. Refractory epilepsies can be a consequence of cerebral infections or other inflammatory and autoimmune diseases of the central nervous system (like Rasmussen encephalitis). The aetiology is not known in several epilepsies and syndromes. Genetic causes, such as mutations in genes coding ion channels and receptors in the nervous system in Doose and especially Dravet syndrome, might be important in this group. In others, chromosomal abnormalities (e.g. ring 20 chromosome) and mutations leading to biochemical abnormalities as yet not clearly explaining mechanisms of disease (Unverricht Lundborg, Lafora) have been found. In addition to severe treatment-resistant seizures, the risk of cognitive decline is present in patients with refractory epilepsies and syndromes. The best quality of life with the fewest seizures, the least number of medications, the fewest treatment side effects and minimized cognitive risks, are the goals of comprehensive management in these patients. These can be best achieved in close collaboration between multidisciplinary primary and tertiary teams.

Key words: children, adolescents, refractory epilepsy.

UVOD

V otroštvu in obdobju mladostnika je približno 20 do 30 % epilepsij trdovratnih (1, 2). Vzroki za nastanek trdovratnih epilepsij, v kolikor jih je moč opredeliti, so raznoliki. Zelo pogosto so vzrok različne motnje v razvoju možganske skorje, ki jih ugotavljajo pri 14,7 % otrok s trdovratnimi epilepsijami (3). Med njimi velja omeniti žariščne kortikalne displazije, pri katerih je potek epilepsije lahko zelo težak, a morebiti ozdravljiv s kirurškim zdravljenjem. Motnje v razvoju možganske skorje so lahko obsežnejše in zajemajo večji del možganov kot pri lisencefalijah, hemimegaencefalijah in spremembah pri nevrokutanih sindromih, kot sta tuberozna skleroza in Sturge-Weberjev sindrom. Pri navedenih boleznih se epilepsije lahko prično že v obdobju novorojenčka ali dojenčka in se nadaljujejo naprej v otroško in mladostniško obdobje, običajno z drugimi vrstami napadov. Podobno velja za nekatere prirojene motnje presnove in gensko pogojene bolezni: GLUT-1 deficienca, Angelmanov sindrom idr. Med genetskimi boleznimi in/ali presnovnimi boleznimi, ki se prično v otroškem ali mladostniškem obdobju, je skupina redkih progresivnih miokloničnih epilepsij.

Trdovratna epilepsija nastane lahko kot posledica pridobljenih bolezni, na primer po virusnem encefalitisu ali gnojnem meningitisu, ali pa kot posledica drugih vnetnih ali avtoimunih bolezni osrednjega živčevja (Rasmussenov encefalitis, encefalitis anti-NMDAR).

Velikokrat ostane etiologija kljub obširno opravljeni diagnostiki nepojasnjena. V takem primeru govorimo o kriptogeni epilepsiji, saj ob težkem poteku epilepsije sklepamo, da mora obstajati patofiziološki mehanizem, ki ga z današnjimi diagnostičnimi sredstvi ne prepoznamo. Kaže, da so v tej skupini zlasti pomembni genski dejavniki, na primer sindrom mioklonično-astatične epilepsije zgodnjega otroštva ali Doosejev sindrom.

V otroštvu je več epileptičnih sindromov s trdovratnim potekom epilepsije. Za njihovo boljšo opredelitev služita dva novejša pojma: za opis medicinskega, umskega in socialnega zaostanka ali slabšanja, ki ga povzroča trajna epileptično motena dejavnost

možganov, po Mednarodni ligi proti epilepsiji uporabljamo pojem *epileptična encefalopatija* (4). Elektroencefalografske nenormalnosti same prispevajo k slabši dejavnosti možganov. Nekateri ločijo med epileptičnimi nenormalnostmi, pri katerih je mehanizem motnje nedvomno epileptičen in so napadi v ospredju, in epileptiformnimi nenormalnostmi, pri katerih gre pretežno za interiktčne spremembe v elektroencefalogramu (EEG), ne pa nujno tudi za hude epileptične napade. Takšni sindromi so zgodnja mioklonična encefalopatija, zgodnja epileptična encefalopatija Ohtahara, Westov sindrom, sindrom Dravet, sindrom selečnih se žariščnih epileptičnih napadov pri dojenčku, mioklonični status pri nenapredujočih encefalopatijah, Lennox-Gastautov sindrom, Landau Kleffnerjev sindrom epileptične afazije, sindrom trajnih trn-valov v mirnem spanju. Gre za redke sindrome, katerih kumulativna incidenca pri nas z izjemo Westovega sindroma (približno 5 %) ne presega 1–2 % vseh otrok in mladostnikov z epilepsijo med 1. mesecem in 19. letom starosti (5).

Pojem *katastrofni potek epilepsije* opozarja na podskupino bolnikov s hudo epilepsijo, kjer pogoste napade (lahko tudi večkratdnevne) spremlja negativni vpliv na otrokov razvoj, razvojno zaostajanje ali naglo zdravstveno in kognitivno slabšanje. Tedaj je pomembno, da ohranjamo odprt pogled na različne možnosti razvoja bolezni in upoštevamo dejstvo, da se zaradi dozorevanja možganov, zlasti težnje k obojestranski sinhronizaciji, ki jo lahko stopnjujejo tudi nekatera protiepileptična zdravila, v tem starostnem obdobju klinično med seboj razmeroma slabo razlikujejo »idiopatski« generalizirani od kriptogenih generaliziranih ali sekundarno generaliziranih napadov (6). Ti se utegnejo izkazati za izraz simptomatske lokalizirane žariščne npr. kasneje dokazane razvojne nenormalnosti možganske skorje v čelnih predelih, ki je prej z morfološko preslikavo nismo opazili. Pa tudi napadi iz senčnih režnjev se v tem življenjskem obdobju močno razlikujejo od bolj tipičnih kliničnih slik, ki jih opazamo po 6. letu: pri mlajšem otroku prevladujejo obojestranski motorični pojavi, med njimi zlasti simetrični tonični in klonični krči udov, a tudi atonični gibi glave, podobni kinkanju, in simetrično dvigovanje rok, podobno spazmom. Tudi elektroencefalografske nenormalnosti so pogostejše generalizirane. Nave-

dene klinične, elektroencefalografske značilnosti in metodološke pasti v morfološkem prikazu strukture nedozorelih možganov utegnejo prikriti obstoj morebitnih kirurško rešljivih (simptomatskih) sindromov od zaenkrat slabše obvladljivih trdovratnih sindromov. V času največje stiske za otroka in starše od terapevtskega tima terjajo sprotno odločanje glede na prevladujočo klinično sliko, upoštevanje možnosti, da protiepileptična zdravila modificirajo in prikrijejo diagnostično značilno klinično sliko in EEG, ter trajno zavedanje možnosti, da se bo – če tega ne uspe dokazati prej – z dozorevanjem (in boljšo tehnologijo preslikav) morda morfološka sprememba (teoretično kirurško rešljiva) prikazala šele kasneje. Kadar sindrom poteka »katastrofno«, je ta tudi za dobro organiziran specialistični tim nelahek izziv.

MIOKLONIČNO-ASTATIČNA EPILEPSIJA ZGODNJEGA OTROŠTVA ALI DOOSEJEV SINDROM

Mioklonično-astatično epilepsijo (MAE) uvrščamo med epileptične sindrome z generalizirano epilepsijo, za katero so značilni raznoliki generalizirani epileptični napadi: mioklonični-astatični, mioklonični, tonično-klonični in občasno tudi tonični napadi. Pojavi se pri prej zdravem otroku med 18. in 60. mesecem, najpogostejše okrog tretjega leta. Razdelimo jih na lažje potekajoče MAE in težko potekajoče s slabo napovedjo izida (7).

Ocenjena incidenca znaša približno 2,2 % otrok z epilepsijo, starih do 10 let, nekoliko več je dečkov (7). Pri preučevanju etiologije so pomembni genski dejavniki. Na to je opozoril že Doose s sodelavci, ki je prvi opisal sindrom (8): 15 do 37 % otrok z MAE je imelo sorodnike z epilepsijo (7–9). V eni od študij so pri 50 % otrok z MAE v družinski anamnezi ugotovili vročinske krče (9). V družinah z relativno benigno generalizirano epilepsijo z vročinskimi krči (angl. *generalized epilepsy with febrile seizures* +, *GEFS*), pa so bili posamezni otroci s hudo klinično sliko MAE (9). Pri teh otrocih so dokazali mutacije v genih, opisanih pri *GEFS*+. Ti geni kodirajo podenote natrijevih ionskih kanalčkov (*SCN1A*, *SCN1B*, *SCN2A*) in podenoto $\gamma 2$ receptorjev GABA (*GABRG2*) v osrednjem živčevju (10). Vendar pri sporadičnih primerih otrok z MAE

niso ugotovili nobene mutacije navedenih genov. Domnevajo, da je morda še kakšna druga družina genov odgovorna za nastanek klinične slike MAE (11).

Značilni napadi za MAE so mioklonično-astatični in mioklonični napadi, ki se pojavljajo pri vseh bolnikih. Pri miokloničnih napadih pride do nenadnih in kratkih posameznih ali serijskih trzljav telesa. Pri močnejših miokloničnih napadih lahko otrok tudi pade ob močni fleksiji trupa in glave, pri manj izraženih miokloničnih napadih pa lahko opazimo le kinkanje z glavo (angl. *head nodding*) ali klecanje v kolenih. Padci so lahko posledica mioklonizma, hipno prekinjene ali zožene zavesti ali pa posledica kratkotrajne izgube mišičnega tonusa (atonije) po mioklonizmu (7). Druga najpogostejša oblika napadov, ki se pojavlja skoraj pri večini otrok z MAE, so tonično-klonični krči (9). Običajno so to prvi napadi, ki se sploh pojavijo. V začetku se pojavljajo predvsem podnevi, kasneje pa med nočnim spanjem. Absence se pojavljajo pri 62 do 89 % otrok z MAE. Gre zlasti za atipične absence z znižanjem mišičnega tonusa (atonične), ki velikokrat preidejo v nekonvulzivni status, ki je zelo trdovraten (7, 9). Poročajo o več kot dva meseca trajajočem neprepoznanem statusu absenc, ki je ponehalo po uvedbi valproata v visokem odmerku (Ravnik IM, Jeras J, 1978, osebno sporočilo). Pojavljanje nekonvulzivnih statusov kaže na neugoden potek in slabo napoved izida. Poleg opisanih napadov se lahko pojavljajo še atonični, ko se otrok nenadoma sesede in pade. Tudi tonični napadi niso redki, nočni tonični vibratorni napadi veljajo za slab napovedni znak.

Z EEG ob pričetku epilepsije večinoma ugotavljamo normalno osnovno možgansko aktivnost. Pogosto zasledimo difuzno monomorfno aktivnost theta 4 do 7 Hz, ki je poudarjena nad centroparietalnima področjema. V interiktičnem EEG so pogosti generalizirani izbruhi večkratnih trnov in kompleksov trn-val s frekvenco 2–3 Hz. Pri miokloničnih napadih so običajno prisotni bilateralno sinhroni izbruhi kompleksov trn-val s frekvenco 2–4 Hz. Pri miokloničnem statusu je osnovna možganska aktivnost disritmična, pojavljajo se neodvisni kompleksi trn-val, po anarhičnem videzu zapis EEG spominja na hipsaritmijo. Razen nenormalnih izvidov EEG so

vse ostale preiskave v mejah normalnega (običajne slikovne preiskave za prikaz struktur osrednjega živčevja, laboratorijske preiskave krvi in urina).

Zdravljenje MAE pričnemo z valproatom. Običajno v začetni, zelo aktivni fazi bolezni, ne dosežemo zadostnega nadzora nad napadi, zato ima v praksi kmalu večina bolnikov politerapijo. K valproatu lahko dodamo lamotrigin, vendar previdno, saj lahko v nekaterih primerih poslabša mioklonične napade (7). Kot dodatno zdravljenje so učinkoviti benzodiazepini in v primeru absenc in nekonvulzivnih statusov etosukcimid. Če so napadi izrazito trdovratni, lahko pri posameznikih izboljšanje dosežemo s ketogeno dieto ali s hormonskim zdravljenjem z ACTH. V novejši literaturi najdemo tudi poročila o dobri učinkovitosti felbamata, zdravila, ki je sicer registrirano za Lennox-Gastautov sindrom. Pri posameznikih so dosegli s felbamatom celo popoln nadzor nad napadi, pri drugih pa značilno izboljšanje (12). Pozitivne izkušnje s felbamatom imamo tudi v našem Centru za epilepsijo otrok in mladostnikov.

Ob pričetku MAE je težko napovedati dolgoročni potek pri posamezniku. Kljub težkemu začetnemu poteku je izid relativno ugoden pri polovici otrok, saj po treh letih napadi preidejo, ostane lahko le blaga umska manjrazvitost. Del otrok z MAE pa ima slabo napoved izida, saj epileptični napadi vztrajajo v odraslo dobo, ostane pa tudi huda umska manjrazvitost (4).

HUDA INFANTILNA MIOKLONIČNA EPILEPSIJA ALI SINDROM DRAVET

Za sindrom Dravet so značilni febrilni in afebrilni, generalizirani in enostranski klonični in tonično-klonični napadi v prvem letu življenja pri sicer zdravem dojenčku. Kasneje se pridružijo še druge vrste napadov: mioklonizmi, atipične absence in žariščni napadi. Vse vrste napadov so izrazito trdovratne, s protiepileptičnimi zdravili ne dosežemo zadovoljivega nadzora nad napadi. Po drugem letu starosti postane očitno tudi razvojni zaostanek, z leti se pogloblja nazadovanje v kognitivnem razvoju (13, 14).

Gre za redek sindrom, incidenca naj bi bila manj kot eden na 40.000 otrok, dvakrat več je dečkov (13).

Sindrom Dravet je večinoma gensko pogojena bolezen. Mutacije nastanejo večinoma na novo in najpogosteje v genu *SCN1A*, ki kodira podenoto alfa 1 natrijevega kanalčka (15). Pri sindromu Dravet so v primerjavi z GEFS+ mutacije v istem genu obsežnejše (delecije, premestitev bralnega okvirja) in velikokrat umeščene v tistem predelu gena, ki kodira področje pore kanalčka ali napetostnega senzorja. To naj bi pojasnjevalo težko klinično sliko, čeprav so pri oblikovanju fenotipa verjetno vpleteni še dodatni modulirajoči geni.

Prvi epileptični napadi se pojavijo vedno pri otrocih, mlajših od enega leta starosti, kot generalizirani ali enostranski klonični krči, ki jih običajno sproži febrilno stanje. Telesna temperatura ob napadu je največkrat okrog 38 °C, lahko pa gre za minimalni porast telesne temperature ob blažjih okužbah, po cepljenju ali celo med vročo kopeljo. Zlasti febrilni krči so pogosto podaljšani in se nadaljujejo v febrilni epileptični status. V ospredju so klonizmi, pridružene so tudi tonične komponente v različnih delih telesa, tako da je včasih vrsto napada težko opredeliti.

Opisanemu začetnemu obdobju sledi obdobje zelo aktivne epilepsije, ko konvulzivni napadi postajajo vse daljši, pojavijo se različne vrste miokloničnih napadov, atipičnih absenc ter kompleksnih in drugih žariščnih napadov. Vse vrste napadov se lahko podaljšajo v trdovratni epileptični status. Mioklonični napadi se pojavljajo zlasti med prvim in petim letom starosti, lahko so generalizirani, lahko pa se pojavljajo le v določenih mišičnih skupinah (segmentni mioklonizmi). Poleg miokloničnih napadov nekateri avtorji opisujejo interiktalni segmentni mioklonus, ko z EEG ne opažamo sprememb, medtem ko so prisotni drobni trzljaji obraza ali distalnih delov udov. Poleg opisanih napadov so za sindrom značilna stanja »otopelosti«, stanja zožene zavesti (angl. *obundation status*), ko otroci strmijo, kontakta z njimi pa ni mogoče vzpostaviti, opažamo lahko drobne mioklonizme (13).

Ob prehodu v mladostništvo epilepsija ne poteka več tako intenzivno. Zmanjša se število napadov,

vztrajajo pa predvsem konvulzivni napadi. Še vedno se lahko pojavijo tudi druge vrste napadov, predvsem ob okužbah in vročini.

Fotosenzibilnost se pojavi vsaj enkrat v poteku sindroma pri več kot 40 % bolnikov. Običajno se pojavi že zgodaj in prične postopno izzvenevati po petem letu starosti. Poleg fotosenzibilnosti se pri nekaterih bolnikih pojavi občutljivost na geometrijske vzorce, ko npr. ob pogledu na črtast vzorec dobijo mioklonizme ali absence.

Do sedaj ugotovljeni možni prožilci napadov pri sindromu Dravet so povišanje telesne temperature (bodisi zaradi vročinskega stanja ali pretople okolice, npr. vroče kopeli), utripajoča svetloba, geometrijski vzorci, zapiranje vek, ki sproža zlasti mioklonizme, in telesna dejavnost (16).

Interiktni EEG je v začetnem obdobju večinoma normalen, pri 20 % je v začetku prisoten fotoparoksizmalni odgovor. Včasih ugotavljamo ritmično aktivnost theta s frekvenco 4–5 Hz obojestransko centroparietalno (16). Po enem letu je pri dveh tretjinah bolnikov EEG že abnormen. Osnovna možganska aktivnost postaja vse počasnejša, prevladuje difuzna aktivnost theta in valovi delta. Izbruhi večkratnih trnov in kompleksov trn-val postajajo vse pogostejši, so obojestranski in običajno asimetrični. Poleg tega ugotavljamo tudi žariščne ali večžariščne izbruhe ostrih valov in kompleksov trn-počasni val. V iktičnem EEG se spremembe ujemajo z vrsto napada; pri miokloničnem napadu npr. običajno ugotavljamo generalizirane izbruhe večkratnih kompleksov trn-počasni val.

Laboratorijske preiskave krvi in urina so v mejah normalnega, znakov za presnovne motnje ni. Izvidi slikovnih preiskav v začetku epilepsije ne kažejo posebnosti, kasneje pa blago atrofijo velikih in malih možganov.

Zdravljenje s klasičnimi protiepileptičnimi zdravili je dokaj neuspešno. Valproat in benzodiazepini znižajo frekvenco napadov, prav tako fenobarbiton in primidon. Med novjšimi protiepileptičnimi zdravili je mogoče boljši nadzor nad napadi doseči predvsem s topiramatom, učinkovit naj bi bil tudi zonisamid, vendar bolj v zgodnjem poteku bolezni.

Nekatera protiepileptična zdravila sprožijo izrazito poslabšanje, to so predvsem karbamazepin, lamotrigin in fenitoin, ki so pri sindromu Dravet kontraindicirani. Novejše zdravilo stiripentol je prvo zdravilo, ki v kombinaciji s klobazamom izrazito izboljša nadzor nad napadi. Pomagajo tudi zaščitna barvna očala s polarizirajočimi stekli in vedenjski pristopi, s katerimi otroka odvadimo, da s pogledom išče vzorce, ki mu sprožajo napade.

Napoved izida je večinoma neugodna, saj je poleg trdovratne epilepsije prisotno tudi nazadovanje v kognitivnem razvoju in pojav nevrološke simptomatike (motnje govora, motnje hoje, motnje v koordinaciji gibov). Možno so tudi mejne, atipične oblike sindromov, kjer je napoved izida boljša.

V starejših študijah je imela polovica bolnikov po desetem letu starosti inteligenčni količnik pod 50 % (13). Bodoče študije bodo pokazale, ali lahko ob optimalnem protiepileptičnem zdravljenju in novih zdravilih pričakujemo tudi boljši kognitivni in nevrološki izid.

PROGRESIVNE MIOKLONIČNE EPILEPSIJE

V skupino progresivnih miokloničnih epilepsij uvrščamo redke etiološko raznolike bolezni z naslednjimi skupnimi značilnostmi:

- mioklonus;
- epilepsija z generaliziranimi tonično-kloničnimi ali kloničnimi napadi, ki so jim lahko pridružene absence ali žariščni napadi;
- kognitivni upad vse do nastanka demence, razen pri Unverricht-Lundborgovi bolezni. Praviloma so prisotni tudi znaki cerebelarne okvare (17).

V to skupino uvrščamo Unverricht-Lundborgovo bolezen (včasih imenovano tudi baltski ali mediteranski mioklonus), bolezen Lafora, ceroidne lipofuscinoze, mioklonično epilepsijo z raztrganimi rdečimi vlakni (MERRF), sialidozo tipa I, Gaucherjevo bolezen tipa III in juvenilno obliko Huntingtonove horee. Večinoma gre za avtosomno recesivne bolezni z različno napovedjo izida. Najboljša je pri Unverricht-Lundborgovi bolezni, kjer ob dobrem zdravljenju pričakujemo normalno življenjsko dobo,

medtem ko je pri bolezni Lafora, ceroidni lipofuscinozi in Gaucherjevi bolezni ob težkem poteku življenjska doba izrazito skrajšana.

V Sloveniji smo obravnavali več otrok s ceroidno lipofuscinozo, enega z boleznijo Lafora in bolnike z Unverricht-Lundborgovo boleznijo. Slednja se pojavlja predvsem na Finskem in v baltskih deželah ter Sredozemlju (južna Francija in severna Afrika). V drugih regijah po svetu naj bi bil njen pojav sporadičen. V Sloveniji zdravimo 5 bolnikov z genetsko potrjeno Unverricht-Lundborgovo boleznijo.

Pri vseh bolnikih so bili prvi znaki, kar je tudi običajno, generalizirani tonično-klonični napadi s pridruženimi mioklonični napadi in težave zaradi fotosenzibilnosti. Ob uporabi ustreznih protiepileptičnih zdravil (nekoč primidon, benzodiazepini, zlasti klonazepam, nato valproat, piracetam, topiramid, levitiracetam, zonisamid) je možno vsaj delno nadzorovati epileptične napade, medtem ko mioklonus in cerebelarna simptomatika z leti napredujeta in lahko povzročata hudo gibalno oviranost.

RASMUSSENOV ENCEFALITIS ALI RASMUSSENOV SINDROM

Rasmussenov encefalitis je redka bolezen, kjer naj bi kronično vnetje možganov, ki zajame običajno le eno možgansko poloblo, povzročilo nastanek trdovratne epilepsije.

Etiopatogeneza še vedno ni natančno pojasnjena. Pri histološkem pregledu vzorca obolelih možganov so prisotni znaki vnetja, izgube nevronov, znaki aktivacije mikroglije in vozlički mikroglije ter astroglioz. Postavili so tudi hipotezo, da naj bi šlo za okužbo z virusom, česar pa niso nikoli dokazali. Pri nekaterih bolnikih so našli protitelesa proti glutamatnemu receptorju GluR3, vendar ne pri vseh bolnikih z Rasmussenovim encefalitisom. Prisotnost teh protiteles so ugotovili tudi pri nekaterih drugih epilepsijah. Zadnje študije kažejo, da imajo citotoksični limfociti T pomembno vlogo pri nastanku vnetja, medtem ko sprožilec vnetja še ni znan.

Otroci zbolijo večinoma med 6. in 11. letom. V prodromalnem obdobju, ki lahko traja več let, se poja-

vijo redki žariščni napadi ali diskretna hemipareza. Nato sledi akutno obdobje s trdovratno epilepsijo. Otrok ima lahko enostavne ali kompleksne žariščne napade, enostranske ali sekundarno generalizirane napade. Pri polovici bolnikov je prisotna *epilepsia partialis continua* (enostranski mioklonični trzljaji distalnih delov udov ali obraza, ki trajajo najmanj eno uro z ne več kot z 10-sekundnimi premori) (18). Nekaj mesecev po pričetku trdovratne epilepsije so vse bolj očitni napredujoči nevrološki znaki: hemipareza, hemianopia, kognitivni upad in disfazija (če je zajeta dominantna možganska polobla).

Pri postavitvi diagnoze je zelo pomembno magnetnoresonančno slikanje, ki po nekaj mesecih po pričetku epilepsije že pokaže atrofijo možganov, predvsem v področju insule. Ipsilateralno je lahko prisotna tudi atrofija glave kavdatnega jedra. Prisotne so lahko tudi žariščne ojačitve signala na sekvencah T2 in FLAIR v skorji ali tik pod skorjo. Tu kasneje nastane atrofija (19).

V EEG so nad obolelo možgansko hemisfero prisotni dokaj značilni polimorfni valovi delta, predvsem v senčnih in centralnih področjih. Kasneje se pojavijo še epileptiformni izbruhi, ki so lahko prisotni tudi kontralateralno.

Pregled likvorja je lahko normalen ali pa so prisotne nespecifične spremembe (nekoliko povišano število celic (do 70 celic/ μ l); prevladujejo limfociti ter blago zvišane beljakovine).

Z možgansko biopsijo lahko potrdimo diagnozo, vendar je ta indicirana le v dvomljivih primerih.

Zdravljenje pričnemo s protiepileptičnimi zdravili, s katerimi želimo vsaj zmanjšati pogostost pojavljanja napadov. V tistih primerih, pri katerih bolezen in s tem nevrološka oviranost jasno napredujeta, je še vedno najuspešnejše kirurško zdravljenje. Najboljši naj bi bili rezultati zdravljenja s hemisferotomijo (kirurška prekinitev povezav brez izreza možganskega tkiva), parcialne odstranitve možganov pa naj ne bi bile uspešne. Ko poseg ni izvedljiv ali indiciran, lahko dobre rezultate dosežemo tudi z imunomodulatornim zdravljenjem (dolgotrajno prejetje steroidov, intravenskih imunoglobulinov, plazmafereze in zdravljenje s takrolimusom) (20). V teku

je študija, ki preizkuša zdravljenje z rituksimabom. Napoved izida je pri posameznikih različna in odvisna od tega, kako intenziven je potek bolezni in kako ustrezno je izbran način zdravljenja.

ZAKLJUČEK

Cilj zdravljenja trdovratnih epilepsij in epileptičnih sindromov je čim boljša kakovost življenja bolnikov s čim manjšim številom napadov in s čim manj izraženimi stranskimi učinki zdravil ob najmanjšem možnem številu sočasno uporabljenih zdravil. Trdovratne epilepsije in epileptične sindrome je potrebno obravnavati v specializiranih centrih za epilepsijo, kjer je možno opraviti zahtevno diagnostiko in nuditi otroku in mladostniku optimalno zdravljenje, poleg zdravljenja s protiepileptičnimi zdravili tudi zdravljenje s ketogeno dieto ali imunomodulatorno ter kirurško zdravljenje.

Nekatera od teh medicinsko zahtevnih zdravljenj terjajo usklajeno sodelovanje osebnega zdravnika ter zdravnika na sekundarni in terciarni ravni. Otroci in mladostniki s trdovratno epilepsijo so pogosto ovirani v umskem razvoju, v vsakodnevem življenju pa delno ali popolnoma odvisni od pomoči drugega. Zato je potrebna celostna obravnava otroka, poleg medicinske oskrbe pa je potrebna tudi psihološka, specialno pedagoška in rehabilitacijska obravnava otroka. Neredko je potrebna psihosocialna podpora celi družini, ki jo najbolje nudi primarni zdravstveni tim in druge službe, ki poznajo okolje, v katerem družina živi.

LITERATURA

1. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Eng J Med* 2000; 342: 314-9.
2. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim I, Gamble C. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 2007-13.
3. Alexandre V, Capovilla G, Fattore C, Franco V, Gambardella A, Guerrini R, LaBriola F, Ladogana M et al. Characteristic of a large population of patients with refractory epilepsy attending tertiary referral centers in Italy. *Epilepsia* 2010; 51(5): 921-5.
4. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42(6):796-803.
5. Ravnik IM, Paro D, Tivadar I, Panjan B. Epidemiologie descriptive des epilepsies de l'enfant dans la region sanitaire de Ljubljana. In : Jallon P (ed). *Epidemiologie des epilepsies*. London Paris: John Libbey, 1988: 71- 81.
6. Beaumanoir A, Mira L. Secondary bilateral synchrony: significant EEG pattern in frontal lobe seizures. In : Beaumanoir A, Andermann F, Chauvel P, Miral L, Zifkin B (eds). *Frontal seizures and epilepsies in children*. John Libbey, 2003: 195-205.
7. Guerrini R, Parmeggiani L, Bonanni P, Kaminska A, Dulac O. Myoclonic astatic epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4th ed. Montorouge: John Libbey Eurotext, 2005:115-24.
8. Doose H, Gerken H, Leonhardt R, Voelzke E, Voelz C. Centrecephalic myoclonic-astatic patit mal. *Neuropediatrics* 1970; 2: 59-78.
9. Kaminska A, Ickowicz A, Plouin P, Bru mF, Dellatolas G, Dulac O. Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. *Epilepsy Res* 1999; 36:15-29.
10. Scheffer IE, Wallace R, Mulley JC, Berkovic SF. Clinical and molecular genetics of myoclonic-astatic epilepsy and severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). *Brain Dev* 2001; 23: 732-35.
11. Nabbout R, Kozlovski A, Gennaro E, Bahi-Buisson N, Zara F, Chiron C, Bianchi A, Brice A, Leguern E, Dulac O. Absence of mutations in major GEFS+ genes in myoclonic astatic epilepsy. *Epilepsy Res* 2003; 56 (2-3):127-33.
12. Zupanc ML, Roell Werner R, O'Connor SE, Marcuccilli CJ, Hecox KE, Cjico MS et al. Efficacy of felbamate in the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Pediatr Neurol* 2010, 42 (6):396-403.
13. Dravet CH, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y,

- Cokar O. severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4th ed. Montorouge: John Libbey Euro-text, 2005; 115-24.
14. Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. *Vie Med* 1978; 8: 543-8.
 15. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, vanBroeckhoven C, DeJonghe. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A causes severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1327-32.
 16. Panayiotopoloulos CP. Dravet syndrome Severe myoclonic epilepsy of infancy. In: Panayiotopoloulos CP. *The epilepsies seizures, syndromes and management*. 1st ed Oxfordshire: Bladon Medical Publishing, 2005; 152-8.
 17. Berkovic SF, Cpchius J, Andermann E, Andermann F. Progressive myoclonus epilepsies: clinical and genetic aspects. *Epilepsia* 1993; 34 (suppl 3): 19-30.
 18. Bien CG, Bauer J. Rasmussen encephalitis. In: Dale RC, Vincent A. *Inflammatory and autoimmune disorders of the nervous system in children*. 1st ed London: Mac Keith Press, 2010; 207-26.
 19. Bien CG, Urbach H, Deckert M, Schramm J, Wiestler OD, Lassman H, Elger CE. Diagnosis and staging of Rasmussen's encephalitis by serial MRI and histopathology. *Neurology* 2002; 58: 250-6.
 20. Bien CG, Gleissner U, Sassen R, Widman G, Urbach H, Elger CE. An open study of tacrolimus therapy in Rasmussen encephalitis. *Neurology* 2004; 62: 2106-9.

Kontaktna oseba / Contact person:

As. mag. Mirjana Perković Benedik, dr.med.
Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo
Pediatrična klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Bohoričeva 20
SI-1000 Ljubljana