

Sunki kūdikių miokloninė epilepsija (Dravet sindromas)

M. Endzinienė

Kauno medicinos universitetas,
Neurologijos klinika

Santrauka. Dravet sindromas, žinomas kaip sunki kūdikių miokloninė epilepsija, yra kūdikystėje prasidedanti genetiniu būdu nulemta neuronų kanalopatija, pasireiškianti pirmaisiais gyvenimo metais abipusiais ar vienpusiais traukuliais, kurie kartojasi ir linkę užsitęsti iki epilepsinės būklės. Vėliau prisideda mioklonijos, atipiniai absansai bei židininiai priepuoliai. Priepuolius bet kuriame amžiuje gali sukelti kūno temperatūros kilimas bei fotostimuliacija. Antraisiais ligos metais pasireiškia epilepsinė encefalopatija (kognityvinių funkcijų bei elgesio sutrikimai, ataksija, raumenų tonuso ir trofikos sutrikimai), kuri nustoja progresuoti po 2–4 metų. Ligos išeitys priklauso nuo priepuolių dažnio bei trukmės ankstyvoje vaikystėje, todėl svarbu laiku nustatyti diagnozę ir numatyti pagalbos priemonių planą: saugoti pacientą nuo fotostimulų bei perkaitimo, kuo anksčiau nutraukti prasidėjusius traukulius, anksti skirti šiai epilepsijos formai tinkančius vaistus: valproatą, topiramatą, stiripentolį, kalio bromidą, levetiracetamą, benzodiazepinų. Natrio kanalų blokatoriai (lamotriginas, karbamazepinas, okskarbazepinas) būklę gali pabloginti, todėl neskirtini.

Raktažodžiai: Dravet sindromas, sunki kūdikių miokloninė epilepsija, epilepsinė encefalopatija, SCN1A mutacija, febriliniai traukuliai.

Neurologijos seminarai 2010; 14(43): 5–15

KLINIKINIS ATVEJIS

V. K., berniukas, pirmąjį traukulių epizodą patyrė 4,5 mėn. amžiuje, esant subfebriliai temperatūrai: iki *status epilepticus* (SE) užsitęsusias hemikonvulsijas. Perinatalinė anamnezė ir raida iki priepuolių atitiko normas. Epilepsiją šeimoje neigia. SE pasikartojė po 1 mėn. Skirtas valproato sirupas, tačiau, po kelių dienų pasireiškus alerginei odos reakcijai bei radus padidėjusius kepenų rodiklius, gydymas buvo nutrauktas. Vėliau priepuoliams (bei SE) kartojantis, per 1,5 metų skirti šie vaistai ar jų deriniai: karbamazepinas (priepuoliai dar padažnėjo, SE ėmė kartotis po 2 kartus per mėnesį, ypač karščiuojant); valproatas su nitrazepamu (priepuolių nebuvo 3 mėn., vėliau jie kartojosi toliau), kalio bromidas (priepuolių nebuvo 6 mėn.); lamotriginas (hemikonvulsijų priepuoliai 7–8 kartus per mėnesį; ėmė kisti elgesys, dėmesys; pasireiškus alerginiam bėrimui, gydymas lamotriginu nutrauktas). Tėvai atsisakė bet kokio gydymo, ir 2 metus vaikas nevarė jokių vaistų, išskyrus diazepamą traukulių metu.

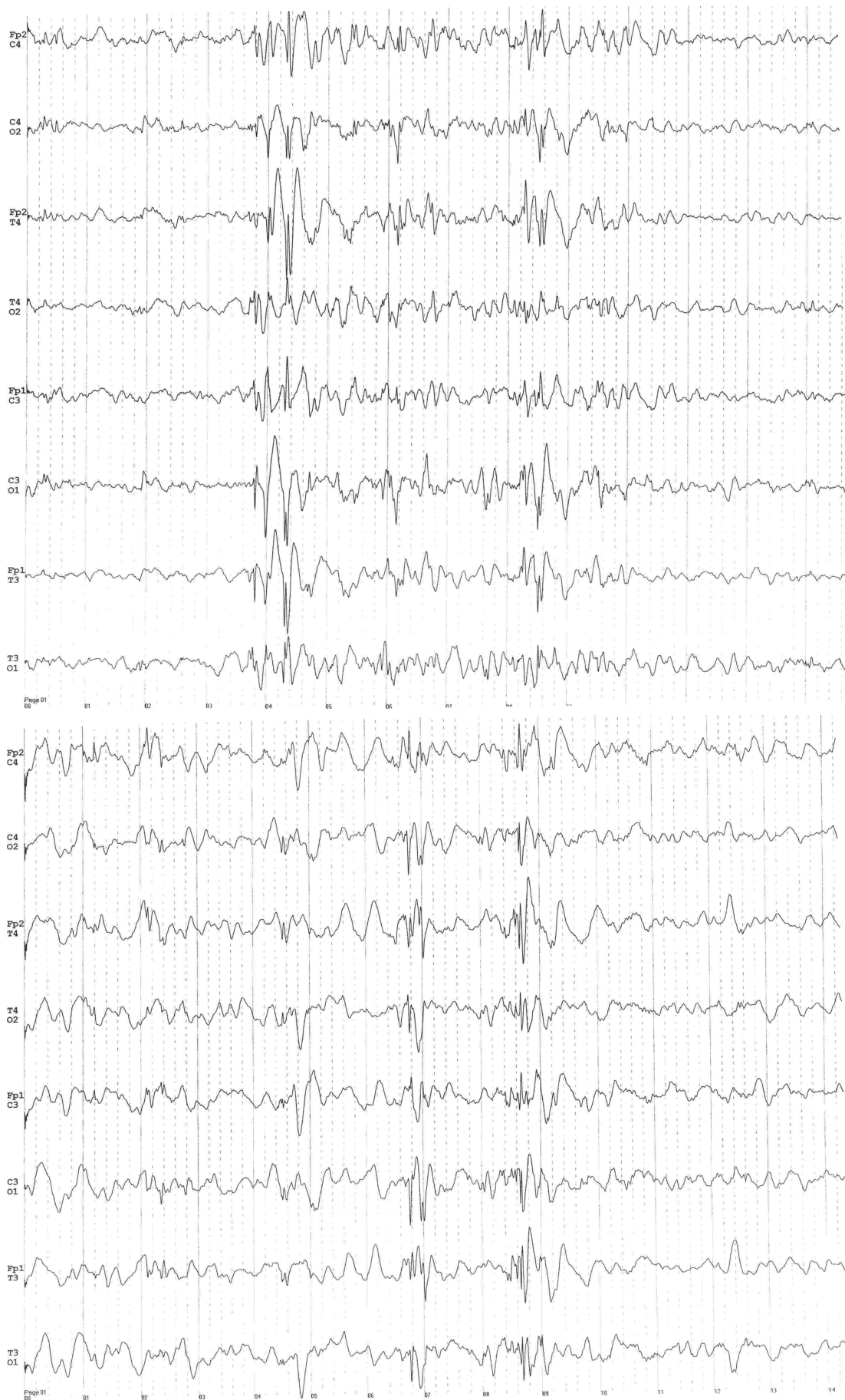
Adresas:

M. Endzinienė
KMUK, Eivenių g. 2, Kaunas
El. paštas: endziniene@gmail.com

Ketverių metų pacientui generalizuotų traukulių priepuoliai kartojosi 2–3 kartus per mėnesį (tarp jų vienos ar kitos kūno pusės hemikonvulsijos), iš jų SE – 1 kartą per mėnesį; mioklonijos – beveik kiekvieną dieną, daugiausia rytais; 1–2 min. trukmės židininiai priepuoliai su automatizmais ir autonominiiais simptomais – kelis kartus per dieną, ypač sergant virusine infekcija arba prieš traukulius. Konstatuojamas kalbos ir kognityvinių funkcijų nepakankamumas, dėmesio sutrikimas, hiperaktyvumas, nevaldomas elgesys, impulsyvumas. Motorikos sutrikimų nenustatyta. Galvos smegenų MRT tyrimas – be pokyčių. EEG registruoti generalizuoti pikai bei polipikai (pav.). Šešerių metų amžiuje vėl paskyrus valproatą, priepuoliai kiek suretėjo. Netrukus rekomenduotas topiramatas, tačiau tėvai atkakliai vengė gydymo, po SE iš stacionaro išvykdavo iškart po to, kai traukuliai liaudavosi, nelaukdami ilgalaikio gydymo rekomendacijų iš specialistų. Topiramatas greta valproato pridėtas tik po 2 metų, 8 m. amžiuje. SE epizodai suretėjo ir sušvelnėjo, nors priepuoliai nesiliovė. Išliko kognityviniai bei elgesio sutrikimai.

Tai – tipinis sunkios kūdikių miokloninės epilepsijos (Dravet sindromo) klinikinis paveikslas.

Šią vaikų epilepsijos formą aprašė Charlotte Dravet 1978 m. Ji turi ir židininėms, ir generalizuotoms epilepsijoms būdingų bruožų, todėl Tarptautinėje epilepsijų ir epilepsinių sindromų klasifikacijoje (TESK, 1989 m.) klasifi-



Pav. Generalizuoti pikai, polipikai bei „aštri-lėta banga“ kompleksai Dravet sindromu sergančio paciento elektroencefalogramoje

kuojama „Neapibrėžtųjų epilepsijų“ kategorijoje [1], o Tarptautinėje ligų klasifikacijoje TLK-10 [2] – kaip (G40.8). Prieštaravimai pasireiškia ir klasifikuojant Dravet sindromą pagal etiologiją: ši epilepsijos forma nelaikoma simptomine, nes jai nebūdingi vaizdiniai tyrimais aptinkami smegenų pokyčiai; tačiau TESK nepriskiriama ir idiopatinėms epilepsijoms, kadangi pastarosios dažniausiai pasižymi gerybine eiga, o Dravet sindromas pasireiškia atkakliais priepuoliais bei yra lydimas encefalopatijos požymių. Šiandien jau neabejojama, kad Dravet sindromą lemia genetiniu būdu nulemta neuronų kanalopatija, tačiau ligai progresuojant atsiranda struktūrinių pokyčių galvos smegenyse bei pasireiškia neurologinių simptomų. Taigi Dravet sindromas, būdamas iš esmės idiopatinė (genetiniu būdu nulemta) epilepsija, turi ir kai kurių simptominių epilepsijoms būdingų bruožų.

TESK taip apibūdina sunkią kūdikių miokloninę epilepsiją: „Tai vaikystės epilepsija, pasireiškianti pirmaisiais gyvenimo metais iki tol normaliai besivystančiam kūdikiui generalizuotais ar vienašiais kloniniais traukuliais, kurie prasideda karščiuojant; vėliau pasireiškia miokloniniai bei neretai židininiai priepuoliai; šeimoje yra sergančių epilepsija ar patyrusių traukulius karščiavimo metu; antraisiais gyvenimo metais ryškėja raidos sutrikimas, ataksija, piramidinio laido pažeidimo požymiai.“ [1]

Terminas „sunki kūdikių miokloninė epilepsija“ (*severe myoclonic epilepsy of infancy, SMEI*) pastaruoju metu yra kritikuojamas, nes mioklonijos nėra pati būdingiausia ar labiausiai išreikšta priepuolių rūšis, sergant šia epilepsijos forma, arba jų gali ir visai nebūti (vadinamoji ribinė forma) [3]. Šia epilepsijos forma pirmą kartą dabar jau plačiai vartojamu Dravet sindromo vardu oficialiai pasiūlyta vadinti 2001 m. [4], pagerbiant ilgametį Charlotte Dravet indėlį tyrinėjant šią sunkią vaikystės epilepsiją ir ieškant trumpesnio termino.

Nors yra svarbu kuo anksčiau atpažinti šį Dravet sindromą, kad būtų paskirtas teisingas gydymas, neretai diagnozė nustatoma tik vaikui pasiekus 3 m. amžių ar dar vėliau, kai pasireiškia visi būdingiausi klinikiniai bei elektriniai bruožai [5, 6].

Epidemiologija. Dravet sindromu kasmet suserga 1 : 20 000–40 000 vaikų [7, 8]. Berniukai serga beveik du kartus dažniau, nei mergaitės. Ši liga pasižymi dideliu mirštamumu – 16% ar dar daugiau [9]. Mirties priežastys: *status epilepticus* (SE), skendimas, infekcija, kepenų nepakankamumas, staigi netikėta mirtis. Mirštamumas yra didžiausias 2–10 m. amžiuje ir siejamas su politerapija, didelėmis vaistų nuo epilepsijos dozėmis, staigiu gydymo nutraukimu. Svarstoma ir širdies ritmo sutrikimų galimybė, ypač nakties miego metu, kadangi Dravet sindromas yra genetiškai nulemta natrio kanalopatija, QT pokyčius EKG taip pat gali lemti natrio kanalopatijos [10].

Skiriamos šios ligos stadijos: 1) diagnostinė (pirmieji ligos metai), „katastrofinė“ (1–5 metai), stabilizacijos (daugiau nei po 5 metų).

Klinika ligos pradžioje. Ligos pradžia labai dažnai siejama su kūno temperatūros pokyčiais, todėl pirmieji epilepsijos priepuoliai neretai palaikomi febrilniais trau-

kuliais [11]. Dažniausiai liga iki tol gerai besivystančiam kūdikiui prasideda kloniniais traukuliais, kurie gali būti vienašiai arba abipusiai išplitę. Jie dažniausiai yra ilgai trunkantys (25–28% pacientų trunka daugiau nei 20 min.), linkę kartotis tą pačią dieną. Taigi, šie priepuoliai atitinka vadinamųjų sudėtingųjų febrilinių traukulių kriterijus (kurie, beje, ir siejami su daug didesne epilepsijos rizika, nei paprastieji febriliniai traukuliai). Ligos pradžioje gali pasireikšti ir izoliuotos židininės mioklonijos serijomis, trunkančiomis kelias valandas, dienas ar net savaites iki pirmojo generalizuotų toninių-kloninių traukulių (GTKT) priepuolio, taip pat ir paprastieji ar sudėtingieji židininiai priepuoliai. Pirmieji priepuoliai gali būti ir afebrilūs (35–48%) [12]. Pirmieji priepuoliai pasireiškia gana ankstyvame amžiuje: 73% pacientų italų kohortoje pirmieji traukuliai ištiko šeštąjį gyvenimo mėnesį [6]. Elektroencefalograma (EEG) ligos pradžioje dažniausiai būna be pokyčių, nors galima aptikti generalizuotas aštri-lėta banga iškrovas, fotosensyvumą. Gali būti registruojamos ritmiškos 4–5 Hz teta bangos centrinėse, parietalinėse bei *vertex* srityse.

Ligos eiga. Pirmasis priepuolis neretai laikomas febrilniais traukuliais, ir gydymas neskiriamas. Po 2 sav.–2 mėn. pasikartoja febriliniai ar afebrilūs traukuliai, dažnai užsitęsiantys iki epilepsinės būklės (*status epilepticus*, SE) ir reikalaujantys hospitalizacijos intensyviosios terapijos skyriuose. Tarp 1–4 m. amžiaus pasireiškia ir kitos priepuolių rūšys. Ima kisti vaiko elgesys, dažniausiai pirmiausia trinka jo dėmesio koncentracija, ryškėja hiperaktyvumas, impulsyvumas, polinkis agresijai.

Priepuolių klinikinė išraiška ligos eigoje kinta, pasireiškia naujos jų rūšys, tad dauguma pacientų ligos eigoje patiria įvairius jų derinius [6]. Traukuliai bet kuriame amžiuje gali kartotis karščiavimo metu ar be jo. Labai būdinga tai, kad **traukulių priepuoliai** linkę užsitęsti iki SE, ypač kūdikystėje. Traukulių priepuolių metu vyrauja kloninė fazė, o toninė fazė labai trumpa, kartais sumišusi su klonine (vibracija). Traukuliai gali būti simetriški, bet labai būdingi asimetriški (hemikloniniai), kada pasireiškia vienašiai raumenų tonuso pokyčiai, o po priepuolio – praeinantis funkcinis deficitas (Todd parėzė). Randami vienašiai pokyčiai ir EEG. Būdinga tai, kad tam pačiam pacientui raumenų tonuso ar trūkčiojimų asimetrija gali pasireikšti skirtingose kūno pusėse atskirų priepuolių metu. Tokie vienašiai traukuliai gali klaidinti, nes imituoja židininę epilepsiją, ir būtent hemikonvulsijų kaita (alternuojančios hemikonvulsijos) ligos eigoje gali padėti atmesti židininę epilepsiją bei padėti įtarti Dravet sindromą. Vaikui augant, hemikloniniai priepuoliai retėja.

Skiriami „**tariamai generalizuoti priepuoliai**“, kai traukuliai yra abipusiai, tačiau nesimetriški ir kliniškai, ir tiriant elektromiografu. Tai abipusiai asimetriški toniniai įsitempimai, dėl kurių kinta kūno poza (pvz., vienos galūnės ekstenzija, kitos fleksija), taip pat abipusiai asinchroniškai nesimetriški kloniniai veido ar galūnių trūkčiojimai, prasidedantys vienoje raumenų grupėje, bet besitęsiantys ir užsibaigiantys kitoje. Dažniausiai jie trumpi – 20 sek.–2 min. trukmės; į išorės stimulus pacientas tuo metu nereaguoja. Lydintys autonominiai simptomai neryškūs

ir gali būti tik užsitęsusio priepuolio pabaigoje: cianozė, *apnea*, hipersalivacija, kvėpavimo obstrukcija. EEG šių priepuolių metu registruojami abipusiai gana simetriški pokyčiai pradžioje, vėliau ryškėja ir išlieka asimetrija, arba asimetrija stebima nuo priepuolio pradžios [13].

„Nestabilių priepuolių“ klinika yra panaši į „tariamai generalizuotųjų priepuolių“, tačiau EEG registruojamos epilepsiforminės iškvovos kyla iš skirtingų smegenų vietų ir migruoja to paties priepuolio metu, taip pat skirtingai plinta tam pačiam pacientui atskirų jo priepuolių metu: jos gali prasidėti lokaliai viename pusrutulyje, plisti į visą pusrutulį ar asimetriškai į abu, arba į kitą to paties ar kito pusrutulio vietą, ir vėl grįžti atgal. Nėra koreliacijos tarp EEG ir klinikos [13].

Mioklonijos prasideda 1–5 m. amžiuje. Jos gali būti masyvios, apimančios aksialinius raumenis (dėl to vaikas krenta), tačiau gali būti subtilios, vos pastebimos (akių vokų, galvos ar rankų trūkčiojimai su retropulsija), arba vos matomos (kaklo atonija). Smulkias mioklonijas galima pastebėti vaikui atliekant tikslingą judesį: geriant, laikant šaukštą, dėliojant dėlionę [9], kadangi nors jos egzistuoja ir ramybėje, tačiau sustiprėja atliekant judesį. Mioklonijos gali pasireikšti izoliuotos ar grupėmis (po 2–3), daug kartų per dieną, kartais jas lydi trumpas absansas. Galimas mioklonijų *status epilepticus* (tada sąmonė gali priblėsti). Mioklonijos neretai būna susijusios su tam tikromis aplinkybėmis: tik nubudimo metu, prieš GTKT, mieguistumo fazėje (dingsta giliau įmigus); jas gali iššaukti šviesos intensyvumo kitimas aplinkoje (mirtingi ar tiesiog ryški šviesa, akių atmerkimas ar užmerkimas, margi ar mirgantys raštai).

Atipiniai absansai gali pasireikšti bet kuriame amžiuje (1–3 m. ar 5–12 m.) tik sąmonės trikimu arba kartu su akių vokų ar galvos mioklonija. EEG jų metu registruojama ir 3–10 sek. trukmės 2–3,5 Hz dažnio „aštri-lėta banga“ iškvova. Jei atipiniai absansai kartojasi vienas po kito, galima „apdujimo būklė“ (*obtundation status*). Tai sąmonės sutrikimo periodai, lydimi švelnių fragmentinių mioklonijų veide ar galūnėse, trunkančių valandas ar net dienas. Šią būklę gali palaikyti išorės šviesos stimuli: margi sienų raštai, televizoriaus ar kompiuterio monitoriaus mirgėjimas, akių markstymaisi, todėl svarbu įvertinti panašius galimus provokatorius paciento aplinkoje. Stiprus kitos kilmės išorės stimulus gali kiek „pažadinti“ pacientą iš šios būklės, tačiau ne visiškai ir tik trumpam. Kintančio laipsnio apdujimo būklė yra labai būdingas Dravet sindromo bruožas [14]. Apdujimo būklės metu EEG registruojama difuzinė lėtų bangų dizritmija, sumišusi su židininiais išplitusiais pikais, aštriomis bangomis. Diazepamas tik silpnina, bet nesustabdo šios būklės.

Židininiai priepuoliai pasireiškia 43–79% pacientų 4 mėn.–4 m. amžiuje. Tai gali būti paprastieji židininiai priepuoliai (adversija, hemikonvulsijos veide ar galūnėse), taip pat sudėtingieji židininiai priepuoliai su sąmonės trikimu, autonominiais fenomenais (veido cianozė, blyškumu ar paraudimu, prakaitavimu, seilėtekiu, kvėpavimo pokyčiais), oraliu automatizmu, hipotonija ar ramenu sustingimu, akių vokų ar distalinėmis mioklonijomis. Galimi antriniai generalizuoti toniniai-kloniniai traukuliai.

Toniniai traukuliai nėra būdingi Dravet sindromui ir pasitaiko labai retai.

Japonų autorių aprašytos „ribinės netipinės Dravet sindromo formos“, kai mioklonijų praktiškai nėra, vyrauja židininiai priepuoliai (tai, ko gero, lemia gretutinis organinis smegenų pažeidimas), arba stebimos visai kitos priepuolių rūšys, arba tik GTKT [3]. Siūlyta šias formas laikyti atskirais sindromais. Tačiau kiti autoriai nesutinka, kad tai galėtų būti atskiras sindromas, nes būtent įvairių priepuolių deriniai būdingi Dravet sindromui, o jei nėra mioklonijų priepuolių, subtilios segmentinės mioklonijos vis tiek pasireiškia tarp priepuolių ir trikdo kasdienę veiklą [13]. Be to, svarstoma, kad mioklonijų priepuoliai galėtų priklausyti ir nuo vartojamų vaistų, kurių vieni jas slopina (valproatas), kiti – stiprina (karbamazepinas, lamotriginas) [15]. Visgi, „ribinės“ Dravet sindromo formos pasižymi tokia pat nepalankia eiga ir prognoze, kaip ir „klasikinės“ formos. Be to, SCN1A mutacija gali būti randama ir „ribinio Dravet sindromo“ fenotipu pasireiškiančios epilepsijos. Tai liudija, jog galimi įvairūs Dravet sindromo ar jam giminingų epilepsijų fenotipai. Tolesni molekulinės genetikos tyrimai turėtų ateityje į šiuos klausimus atsakyti.

EEG pokyčiai visiems pacientams pasireiškia pasiekus 24 mėn. amžių [6], tačiau kinta ligos eigoje. Būdingiausi išplitę „pikas-lėta banga“ arba pikų pavidalo elementai, neretai sumišę su židininėmis ar multižidininėmis iškvovomis, izoliuoti ar serijomis. Informatyviausia EEG yra registruojant ją apšviestame kambaryje (100 Lux) ir atliekant intermituojančią fotostimuliaciją. Foninis ritmas yra normalus ar kiek dezorganizuotas, jei priepuoliai reti, tačiau ligos eigoje jis lėtėja, ypač netrukus po priepuolio ar jei priepuoliai dažni [6]. Ritmiškas teta aktyvumas registruojamas centrinėse ir *vertex* srityse. Lėtas ritmiškas aktyvumas daugiau liudija encefalopatiją nei epilepsiforminiai elementai; pastarųjų atsiradimas gali rodyti būklės gerėjimą. Daugiau generalizuotų iškvovų randama, kai prasideda mioklonijos. Pažymėtina, kad akių užmerkimas provokuoja mioklonijas bei epilepsiformines iškvovas EEG (polipikus). Vyresniame amžiuje registruojamas lėtas pagrindinis EEG ritmas, daugiažidininiai pikai ar kompleksai „aštri-lėta banga“; paroksizminiai pokyčiai labiau išreikšti lėtojo miego fazėje. Paauglystėje aprašomi pokyčiai, primenantys Lennox-Gastaut sindromą [16]. Visgi nėra jokių specifinių EEG bruožų, kurie leistų patikimai nustatyti Dravet sindromo diagnozę, juolab kad atskiro EEG tyrimo metu gali nepavykti užregistruoti jokių epilepsiforminių iškvovų.

Dravet sindromui pasireikšti ir diagnozuoti labai svarbu yra priepuolius **provokuojančios** (iššaukiančios) aplinkybės. Tai pirmiausia padidėjusi kūno temperatūra: karščiavimas (nebūtinai hipertermija, bet kūno temperatūros pakilimas bent vienu laipsniu [6]), maudymas karštoje vonioje („*hot water epilepsy*“, daugiausia aprašomas japonų literatūroje). Tačiau priepuolius gali iššaukti ir vakcinacija be karščiavimo, šaltas vanduo, sumažėjęs prakaitavimas (pvz., vartojant topiramatą). Šie pacientai netoleruoja kūno ar aplinkos temperatūros svyravimų bet kurioje ligos stadijoje.

Kita svarbi priepuolius iššaukianti aplinkybė yra šviesos stimuliacija. Priepuolius gali provokuoti ryški šviesa, o tamsa – slopinti. Svarbu ne tik šviesos mirgėjimas, bet ir jos ryškumas. Įvairių rūšių priepuolius gali iššaukti aplinkoje mirganti šviesa, margi ir ypač judantys raštai, TV ar kompiuterio monitoriaus mirgėjimas. Ko gero, šviesos mirgėjimas pacientui gali būti malonus, nes daliai jų pastebėta nevalinga trauka žvelgti į mirgančią šviesą ar raštus, galima ir autostimuliacija (pvz., judinant išskėstus pirštus sau prieš akis) [17]. Fotosensityvumas dažniausiai mažėja vaikui augant, bet ilgai išlieka jautrumas akių užmerkimui. **Fotosensityvumą** EEG turėtų pavykti užregistruoti 3 mėn.–11 m. amžiaus laikotarpiu bent vieną kartą apie 42% pacientų [9, 12], tačiau šis fenomenas nebūtinai aptinkamas kiekvienoje EEG ir kiekvienam pacientui [6]. Jis kinta ligos eigoje, ir tai labai būdingas Dravet sindromo bruožas. Antra vertus, EEG registruotas fotosensityvumas nebūtinai atitinka fotosensityvumą gyvenime.

Neuropsichologiniai sutrikimai pradeda ryškėti ir progresuoti nuo antrųjų ligos metų iki 6 m. amžiaus, vėliau išlieka stabilūs pokyčiai [6, 18], nors Riva ir bendraautoriai psichomotorinės raidos atsilikimą aprašė nuo pat ankstyvosios kūdikystės [19]. Vaikas kalbėti pradeda laiku, bet ligos eigoje kalbos raida sustoja, dar nepasiekus sakinių stadijos. Anksti ir beveik visiems vaikams pasireiškia regos-motorinė disfunkcija [18], ir tai rodo blogą prognozę.

Ryškėja kognityviniai bei elgesio sutrikimai: hiperaktyvumas bei dėmesio sutrikimas, prieštaraujantis elgesys, psichoziniai reiškiniai, autistiniai bruožai. Šie sutrikimai priklauso nuo epilepsijos intensyvumo ir bendro priepuolių skaičiaus [18] bei jų trukmės (ypač iki 2 m. amžiaus); jie dažniausiai sustiprėja priepuolių padažnėjimo periodu [6]. Dėl to Dravet sindromas gali būti laikomas tipiška epilepsine encefalopatija [4], nors svarstoma, kad neuropsichologiniams sutrikimams gali turėti įtakos ir genetiniai veiksniai [18]. Jei, vaikui augant, priepuoliai liaujasi, kalbos raida nedaug pagerėja, lyginant su regos-motorine koordinacija [18].

Vyresniems nei 6 m. vaikams ryškėja motorikos sutrikimai. Pacientas pradeda vaikščioti laiku, bet vėliau atsiranda ir progresuoja ataksija, nevikrumas, piramidiniai simptomai, raumenų atrofija ir silpnumas (ypač antigravitacinių raumenų). Ryškėja ortopediniai sutrikimai: galūnių deformacijos (klubų ir kelių fleksija, vidinė šlaunies rotacija, išorinė blauzdikaulio torsija, kojų X padėtis, blauzdų hipotrofija, ypač distalinėse dalyse, pėdų inversija ir dorsifleksija, *pes valgus*, plokščiapėdystė, kontraktūros); stuburo kifozė; kaulų demineralizacija ir atrofiniai pokyčiai; nedidelio laipsnio klubų hipoplazija (64% pacientų). Gali pasireikšti ekstrapiramidiniai simptomai: segmentinės mioklonijos, tremoras, rigidiškumas [6]. Neuropsichologiniai sutrikimai gali imituoti neurodegeneracinę ligą [14].

Sergantiesiems Dravet sindromu pasireiškia autonominis labilumas, kuris galimai sietinas su SCN1A mutacijos nulemta smegenų kamieno disfunkcija [10]. Pacientams būdingas jautrumas temperatūros svyravimams, jie mažiau prakaituoja, linkę greitai perkaisti, todėl net rekomenduojama mažinti gyvenamųjų patalpų temperatūrą. Apie 75% pacientų pasižymi polinkiu infekcijoms. Be to,

nustatytas polinkis širdies aritmijoms (didelis šių pacientų mirtingumas iš dalies siejamas būtent su širdies ritmo sutrikimais). Iškelta hipotezė, kad širdies ritmo sutrikimai, kurie gali sietis su kanalopatijomis (taip pat ir Na1.1), turi bendrą genetinį pagrindą su SCN1A ar ir su SCN1B genų mutacijomis, todėl gali sietis su natrio jonų kanalų anomalijomis, trikdančiomis ne tik centrinės nervų sistemos, bet ir širdies nervų funkciją [10].

ILGALAIKĖS IŠEITYS

Ligos pradžioje 1–2 m. atkakliai kartojasi traukulių bei kitų rūšių priepuoliai, ypač epilepsinės būklės, todėl pacientai dažnai hospitalizuojami. Labai aktyvi epilepsija išlieka iki 12–13 m. amžiaus, tačiau ir suaugus priepuoliai kartojasi praktiškai visiems pacientams, tik rečiau; dažniausiai tai generalizuoti toniniai-kloniniai traukuliai, kiti priepuoliai dingsta ar labai suretėja [20]. Traukuliai kartojasi daugiausia naktį, po kelis kartus, ypač karščiuojant. Hipertermija bei interkurentinės infekcijos, taip pat šviesos mirgėjimas bei margi raštai sukelia priepuolius net ir paauglystėje [9, 13].

Neurologiniai sutrikimai dažniausiai nustoja progresuoti ir stabilizuojasi vyresniems nei 4 m. amžiaus vaikams [18], tačiau gali ir toliau progresuoti. Vaikui augant, gali silpnėti ataksija ir piramidiniai sutrikimai, nors išlieka nerangumas, tremoras, nedidelio laipsnio veiksmo mioklonijos. Tarp Jansen ir bendraautorių aprašytų 14 pacientų suaugus dešimčiai išliko motorikos sutrikimų (ataksija, tremoras, distonija, padidėjęs raumenų tonusas) [20]. Ortopedinės deformacijos išlieka.

Intelektiniai sutrikimai išlieka ir pacientams suaugus. Jansen ir bendraautorių aprašytoje 14 suaugusių pacientų grupėje trylikai asmenų nustatytas intelekto sutrikimas (6 iš jų – sunkaus, o 5 – vidutinio laipsnio); trims pacientams protinio atsilikimo laipsnis sumažėjo, lyginant su vaikystės periodu [20]. Iki 50% suaugusių pacientų intelekto koeficientas (IQ) nesiekia 50. Hiperaktyvumas ligos eigoje mažėja, ryškėja lėtumas, užsispyrimas [13].

Apie 60 proc. pacientų stebimas kūno masės deficitas. Išlieka autonominė disfunkcija (jie greitai perkaista, mažai prakaituoja), polinkis interkurentinėms infekcijoms.

VAIZDINIAI TYRIMAI

Siegler ir bendraautoriai, prospektyviai atlikdami kartotinius galvos smegenų magnetinio rezonanso (MRT) tyrimus savo 14 pacientų (14 mėn.–13 m. amžiuje), 10 iš jų aptiko hipokampo sklerozę [21]. Tuo autoriai bandė patvirtinti paplitusią nuomonę, kad smilkininė epilepsija gali sietis su ankstyvoje vaikystėje patirtais febrilniais traukuliais, nors pripažino keistu faktą, jog nė vienam pacientui nebuvo kliniškai būdingo smilkininės epilepsijos sindromo. Kiti autoriai hipokampo sklerozę aptiko išskirtinai mažai daliai pacientų (vienam iš 58 [22], vienam iš 37 [6]).

Jansen ir bendraautorijų 14 suaugusių pacientų grupėje MRT tyrimas 6 pacientams neatskleidė jokių pokyčių, 2 nustatyta smegenų atrofija, dar 2 – tik hipokampo atrofija [20]. Įvairaus laipsnio nespecifinius pokyčius MRT tyrimo metu Striano ir bendraatoriai rado 22,4% (iš 58) pacientų: lokali smegenų atrofija (8), skilvelių padidėjimas (6), kitos minimalios disgenezės. Nerasta koreliacijos tarp MRT radiinių bei *status epilepticus* epizodų ankstyvoje vaikystėje. Įdomu tai, kad MRT pokyčiai daugiausia nustatyti pacientams, kuriems neaptikta SCN1A mutacijos, tad MRT radiiniai gali netiesiogiai rodyti, kad Dravet sindromo priežastis nėra SCN1A mutacija [22]. Jokių pokyčių MRT tyrimo nerasta 64% pacientų iš 37, kuriuos stebėjo Ragona ir bendraatoriai, kitiems buvo rasti nedideli nespecifiniai pokyčiai: nedidelės apimties smegenų bei smegenėlių atrofija, arachnoidinės cistos bei smilkininės skilties hipoplazija ar skilvelių padidėjimas [6]. Taigi, vyrauja nuomonė, kad Dravet sindromas nėra susijęs su ryškiais ar specifiniais neuroradiologiniais pokyčiais [9].

NEUROPATHOLOGIJA

Renier ir Renkawek [23] aprašė Dravet sindromu sirgusio paciento smegenyse, smegenėlėse bei smegenų pusrutuliuose aptiktas mikrodizgenезes bei trigubą stuburo kanalą; autoriai neaptiko jokių pokyčių hipokampe ar smegenų kamienne. Vėlesni pataloginių tyrimų duomenys patvirtino pokyčius smegenėlėse (Purkinje ląstelių nykimas ar heterotopijos) ir smegenų kamienne bei stuburo smegenyse (mielino netektis, aksono edema, vakuolinė degeneracija). Didžiųjų smegenų pusrutulių žievėje didelių pokyčių dažniausiai nerandama, nors gali būti aptinkama difuzinė mikrodizgenезė (netaisyklingi sluoksniai, neuronų protruzijos), taip pat nedideli hipoksiniai-ischeminiai pokyčiai. Paradoksalu, tačiau hipokampe jokių pokyčių tyrimuose po mirties aprašyta nebuvo (nepublikuoti duomenys S. Siodiya, International Workshop on Dravet syndrome „Severe myoclonic epilepsy in infancy: 30 years later“, Verona, 2009.10.4–6).

ETIOLOGIJA

Vidutiniškai apie 50% (25–97%, skirtingų autorių duomenimis) sergančiųjų Dravet sindromu pacientų šeimose yra patyrę epilepsinius priepuolius arba febrilinius traukulius [7, 11, 13, 14, 24]. Dažniausiai sergančių giminaičių epilepsijos forma nenurodoma, tačiau daugelio autorių duomenys rodo ryšį su idiopatinėmis generalizuotomis epilepsijomis [13, 24].

Dravet sindromas – tai genetiškai nulemta kanalopatija. Dažniausiai (70–80%) jis siejasi SCN1A (2q.24) geno mutacijomis [20, 25, 26] (nors kai kurie autoriai nurodė tik 35% [16]), kurių priskaičiuojama daugiau nei 170 [26]. Mutacijų pobūdis labai įvairus (delecija, duplikacija, amplifikacija) [27], ir jos išsidėsčiusios visame gene, todėl

diagnostika yra sudėtinga. Šis genas koduoja natrio jonų kanalų alfa-1 subvienetus, tad ligos pagrindas – nuo įtampos priklausomų natrio (Na⁺) kanalų anomalijos smegenų neuronų membranoje, trikdančios normalų neurodirglumą. Kai dėl SCN1A mutacijos išnyksta Na⁺ kanalų funkcija, sutrikdomas impulsų perdavimas GABA-erginiuose interneuronuose (kurie atsakingi už slopinimo procesus smegenyse), tad nebeslopinamas didėja žievės neuronų dirglumas, pasireiškiantis spontanine epilepsine iškrova [28], o šių kanalų disfunkcija smegenėlėse lemia ataksiją [29]. Be to, šie kanalai lemia ir terminį neuronų sensitivityvumą, tad SCN1A mutacija siejasi su polinkiu į karščiavimą reaguoti epilepsijos priepuoliu [25]. Modeliai su gyvūnais parodė, kad Na⁺ kanalų reikšmė, reguliuojant impulsų perdavimą smegenyse, yra ypač reikšminga ankstyvoje vaikystėje (pelėms šių kanalų gausėja nuo ketvirtosios gyvenimo dienos, o suaugus – visai neberandama). Tai reiškia, kad šio mechanizmo nulemtas CNS slopinimas yra priklausomas nuo amžiaus, o slopinimui sutrikus, jaunų gyvūnėlių smegenys reaguoja traukuliais, ypač – pakilus kūno temperatūrai [30].

Tarp visų SCN1A mutacijų 70–80% ar net daugiau nei 95% yra *de novo* mutacijos (ne šeiminių) [25, 26, 31]. Šeiminių mutacijos gali būti paveldimos iš tėvų, kuriems yra genetinis mozaicizmas, o fenotipiškai nėra jokio ligos pasireiškimo ar jis minimalus [26, 27]. Yra nuomonių, kad SCN1A mutacija lemia ne tik epilepsiją, bet ir ankstyvą sunkų progresuojantį intelekto sutrikimą [19] bei ataksiją [29, 30]. Kyla klausimas: kodėl apie 50% Dravet sindromo yra šeiminiai, tačiau šeiminių yra tik 20% SCN1A mutacijų, o kitos – *de novo*? Ko gero, galutinį fenotipą lemia ir papildomi genai: nors reikalingas „šeiminių“ genas, tačiau ypatingą sunkią ligos eigą lemia ir papildoma *de novo* mutacija. Taigi, SCN1A neradimas dar nepaneigia Dravet sindromo diagnozės. Verta išsidėmėti, kad Dravet sindromas šiandien dar yra pirmiausia klinikinė, o ne genetinė diagnozė, todėl būtina laiku atpažinti šią epilepsijos formą [32].

Kitų genų mutacijos sudaro 20–30% Dravet sindromo atvejų. Tai – SCN1B (19q13.1), paveldima autosominiu recesyviniu būdu [33]; PCDH19 (Xq13.3) [34, 35] (sudaro apie 15% tų Dravet sindromo atvejų, kuriems nėra SCN1A mutacijos; šiai ligos formai būdinga tai, kad yra daugiau epilepsija sergančių šeimos narių, ypač mergaitės su protinės raidos atsilikimu; mažiau būdingos mioklonijos); GABRG2 (5q31.1–5q33.1) [26] (būdingi generalizuoti epilepsijos priepuoliai bei febriliniai traukuliai šeimos nariams). Neseniai paskelbti duomenys, kad SCN9A geno (2q24), koduojančio N1.7 kanalų, mutacija gali lemti ne tik febrilinius traukulius, bet ir Dravet sindromą (galbūt kaip modifikuojantis genas, stiprinantis SCN1A mutacijos pasireiškimą) [36].

NOZOLOGINĖ VIETA

Taigi, šiuolaikiniai molekulinės biologijos tyrimai leidžia manyti, kad Dravet sindromas priklauso spektrui genetiškai nulemtų epilepsijų, sąlyginai vadinamų terminu „gene-

Lentelė. Ankstyvos vaikystės epilepsinių sindromų diferencinė diagnostika (modifikuota pagal Millichap ir bendraaut. [50]).

Klinikinis simptomas	DS	DS-A	FT	GEFT+	GKME	WS	LGS	AG_VE	MAE	SKME
Priepuolių pradžia < 1 m. amžiuje	+/- dažniausiai	+/- dažniausiai	+/-	+/- dažniausiai	+/- dažniausiai	+/- 77 %	-	+/- 26 %	+/- 24 %	+/-
Priepuolių ryšys su karščiavimu	+	+	+	+	-	-	-	-	+/-	+/-
Hemikonvulsijos	+	+	-	- netipiška	-	-	-	+	-	+/-
Generalizuoti simetriniai traukuliai	+	+	+	+	-	spazmų serijos	-	+	+	+/-
Mioklonijos	+	+	-	+	+		+	„neigiama mioklonija“ - atonija	+	-
Židininiai priepuoliai	+	+			-	+/- asimetriniai spazmai	+/-	+	-	+
Atipiniai absansai	+	+	-	-	-		-	+	-	-
Toniniai traukuliai	-	-	+/-	+/-	-	spazmai	+	-	+	-
Atoniniai-astatiniai priepuoliai	+/-	+/-	-	-	-	-	+	+	+	-
EEG normali ligos pradžioje	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Fotosensityvumas ligos eigoje	+	+	-	+/-	-	-	-	-	+/-	-
Generalizuotos iškvos EEG	+/-	+/-	-	+	+	+	+	+/-	+	-
Multi-židininės iškvos EEG	+/-	+/-	-	-	-	+	+	+	-	+
Normali raida ligos pradžioje	+	+	+	+	+	-	- dažniausiai	+	+/-	-
Raida trinka ligos eigoje	+	+	-	+/-	-	+	+	+/-	+	+
Normalus MRT tyrimas	+	+	+	+	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
SCN1A mutacijos tikimybė	?	?	79 %	69 %	?	?	22 %	+?	20 %	?

DS - Dravet sindromas;

DS-A - atipinis (ribinis) Dravet sindromo variantas;

FT - febriliniai traukuliai;

GEFT+ - generalizuota epilepsija su febrilniais traukuliais;

GKME - gerybinė kūdikių miokloninė epilepsija;

WS - West sindromas;

LGS - Lennox-Gastaut sindromas;

AGVE - atipinė gerybinė vaikų židininė epilepsija („pseudo-Lennox sindromas“);

MAE - miokloninė-astatinė epilepsija (Doose sindromas);

SKME - sunki kūdikių multizidininė epilepsija.

ralizuotos epilepsijos plius febriliniai traukuliai“ („*Generalized Epilepsies Febrile Seizures Plus*“, GEFS+), ir yra šio spektro pabaigoje, nes tarp jų pasižymi pačia sunkiausia eiga [14, 15, 24, 37]. Šio spektro epilepsijas vienija joms būdingas polinkis traukuliais reaguoti į karščiavimą, nors šis polinkis ir nėra universalus [15]. Klinikinė patiriamų priepuolių įvairovė, ligos eiga, neuropsichologinės išėitys tarp atskirų šio spektro epilepsijų skiriasi. Tokią fenotipų įvairovę, ko gero, lemia sudėtingas paveldėjimo būdas dėl daugiau nei vieno geno tarpusavio sąveikų ar jų kumuliacinio efekto [15, 26]. Net toje pat šeimoje gali būti skirtingų epilepsijos fenotipų, pvz., asmenų, patiriančių tik febrilinius traukulius, patiriančių febrilinius traukulius ir

lengvos eigos afebrilius epilepsijos priepuolius, ir Dravet sindromas [24]. Šioje fenotipiškai panašiai pasireiškiančių epilepsijų grupėje gali būti aptinkamos įvairių genų mutacijos, paminėtos anksčiau, tad pastarosios tarp savęs giminingos ne tik fenotipu, bet ir genotipais. Visgi, atrodo, SCN1A mutacija tiesiogiai siejasi su sunkia ligos eiga: ji aptikta 11,5% GEFT+ pacientų [27], 23% kriptogenine židinine epilepsija sergančiųjų [26], 25% Dravet sindromo be mioklonijų ir net 70% Dravet sindromo pacientų su mioklonijomis [14, 25].

Tarp Singh ir bendraautorių [24] aprašytų 39 giminaičių, kuriems įtarti epilepsijos priepuoliai, 26 pavyko nustatyti fenotipą ir 21 iš jų jis atitiko GEFT+ spektrą. Tačiau

įdomu tai, kad kai kuriems jų nustatytas Lennox-Gastaut sindromas bei miokloninė-astatinė epilepsija – vaikystės sindromai, susiję su epilepsine encefalopatija. Daroma prielaida, kad abi pastarosios sunkios vaikystės epilepsijos taip pat galėtų priklausyti GEFT+ spektrui ir būti giminingos Dravet sindromui. Harkin ir bendraautorai [26] iš 188 vaikų, kurie pasižymėjo epilepsine encefalopatija ir kuriems nustatyta SCN1A mutacija, 73 diagnozavo kitus epilepsinius sindromus (kriptogeninę generalizuotą epilepsiją – 25, Lennox-Gastaut sindromą – 12, kriptogeninę židininę epilepsiją – 18, West sindromą ar spazmus – 6, miokloninę-astatinę epilepsiją – 10, progresuojančią miokloninę epilepsiją – 1). Aprašomas HH (hemikonvulsijų-hemiplegijos) sindromo ryšys su dažniausia Dravet sindromą sukeliančia mutacija (SCN1A) [38]. Taigi, molekulinės biologijos tyrimai ateityje gali iš esmės pakeisti dabar egzistuojantį požiūrį į atskirus epilepsinius sindromus.

KLINIKINIAI KRITERIJAI DIAGNOZEI

Hattori ir bendraautorai [39] nustatė, kad, jeigu febriliniai traukuliai įvyko kūdikiui iki 1 m. amžiaus, šeši ir daugiau iš vėliau išvardintų klinikinių kriterijų gali nurodyti didelę Dravet sindromo riziką:

- 1) epilepsijos priepuolių (susijusių su karščiavimu ar ir be jo);
- 2) priepuolių pradžia 7 mėn. amžiuje;
- 3) priepuolių skaičius 5;
- 4) hemikonvulsijos;
- 5) židininiai priepuoliai;
- 6) mioklonijos;
- 7) ilgai užtrukęs priepuolis;
- 8) karšto vandens provokuoti priepuoliai.

Ragona ir bendraautorai [6] patvirtino šių kriterijų patikimumą 37 pacientų grupėje ir teigė, kad Dravet sindromo diagnozę galima įtarti pirmųjų gyvenimo metų pabaigoje, o galutinai patvirtinti antraisiais gyvenimo metais, remiantis specifine epilepsijos priepuolių išraiška bei jų jautrumu padidėjusiai kūno ar aplinkos temperatūrai bei šviesos mirgėjimui, taip pat fotosensyvumu EEG ir psichomotorinės raidos sulėtėjimu. Pirmąjį gyvenimo trimestrą iki tol gerai besivystančiam kūdikiui pasireiškę užsitęsę ir kartotini traukuliai (kūdikiui per vieną mėnesį įvykę du ilgesni nei 10 min. traukulių priepuoliai), ypač jei jie hemikloniniai, provokuoti kad ir nedidelio karščiavimo, o šeimoje yra patyrusių generalizuotus epilepsijos priepuolius, turėtų versti įtarti Dravet sindromą [6]. Priepuolius provokuojantys veiksniai – karšta vonia bei intermituojanti šviesos stimuliacija, gali padėti diagnozuoti, tačiau šių fenomenų nebuvimas nepaneigia diagnozės. Gali būti, kad fotosensyvumą blokuoja vartojami vaistai, ypač valproatas. Besikartojantys priepuoliai ir epilepsiforminių iškrovų nebuvimas ankstyvose ligos stadijose EEG taip pat būdingi Dravet sindromo požymiai. Atidžiai įvertinus minimus kriterijus, jau pirmųjų gyvenimo metų pabaigoje galima diagnozuoti Dravet sindromą. Dravet sindromo diferencinė diagnostika pateikta lentelėje [40].

GYDYMAS

Ligos eiga ir išeitys (įskaitant encefalopatiją) tiesiogiai priklauso nuo epilepsijos priepuolių dažnio, ypač ankstyvoje kūdikystėje. SE (ir karščiavimo) rizika taip pat yra didžiausi jauname amžiuje (iki ~8 m.). Todėl būtent ankstyvame amžiuje ypač aktualu kontroliuoti priepuolius ir prielaidas jiems kartotis.

Hipertermijos prevencija reiškia, jog turi būti agresyviai kontroliuojamas bet koks kūno temperatūros kilimas, taip pat siūloma vengti karštos vonios ar kitomis aplinkybėmis padidėjusios aplinkos temperatūros [14]. Jei interkurentinės infekcijos yra dažnos, reikėtų gerinti imunitetą ir šalinti lėtinės infekcijos židinius.

Ankstyvose ligos stadijose svarbu diferencijuoti febrilinių traukulių pobūdį, ir nedelsiant skirti gydymą valproatais, jei šie traukuliai atitinka sudėtingųjų febrilinių traukulių kriterijus (užsitęsę, asimetriški, kartojasi tą pačią parą). Greta valproatų, mažiems vaikams rekomenduojamas papildas L-karnitinas (50–100 mg/kg/d), kuris padeda metabolizuoti organines rūgštis ir saugo kepenis nuo galimo toksinio poveikio, būdingo ypač mažiems vaikams.

Labai svarbu apmokyti paciento artimuosius, kaip apsaugoti nuo SE, ir kuo greičiau nutraukti bet kokius epilepsijos priepuolius, net jei jie pasireiškia tik karščiuojant arba atrodo tik kaip mioklonijų ar atipinių absansų serija. Mažai tikėtina, kad priepuolis pats liausis, jei jis jau trunka apie 10 min. Tam puikiai tinka į tiesiąją žarną švirkščiamas diazepam, kurio atsargą tėvai privalo turėti namuose, ypač jei skubi medicinos pagalba teikiama nepakankamai greitai. Europos Sąjungoje (D. Britanijoje), esant šiai indikacijai, jau leidžiama skirti intrabukalinį midazolamą (Epistatus), kuris patogus vartoti ir namų sąlygomis 0,3 mg/kg. Stacionare SE turėtų būti gydomas agresyviai: midazolamas i/v (kelių valandų trukmės infuzija) arba intranasaliai, arba už skruosto; klonazepamas zonu 0,05 mg/kg per os, siekiant palaikyti dozę, arba 0,1 mg/kg/6 val. Lorazepamą i/v laikomas efektyvesniu, nei diazepamą. Galima skirti i/v valproato, tada neprireiks dirbtinės plaučių ventiliacijos. Fenitoinas ar fosfenitoinas i/v 15 mg/kg per 15 min., palaikomoji dozė – 5 mg/kg. Diskutuojama dėl i/v skiriamų barbitūratų: yra duomenų apie smegenų atrofiją pacientams, kuriems buvo skirta ilgalaikė terapija barbitūratais, todėl ypač atsargiai rekomenduojama skirti ilgalaikę anesteziją barbitūratais pacientams, vartojantiems valproatus. Antra vertus, Tanabe ir bendraautorai teigia, kad fenobarbitalis yra pats efektyviausias vaistas užsitęsusiems traukuliams nutraukti [41].

Šiandien pripažįstama, kad trūksta patikimų, įrodytais pagrįstų duomenų apie Dravet sindromo gydymo gaires [42], tačiau ekspertai rekomenduoja ilgamečiu patyrimu pagrįstą taktiką (kuri, beje, atskirose šalyse nedaug skiriasi). Jei kartojasi traukuliai ar pasireiškia mioklonijos, greta valproato (30–50 mg/kg/d) dažniausiai rekomenduojamas topiramatas (4–5–9 mg/kg/d). Benzodiazepinai (nitrazepam, klonazepam, klobazamas) gali kontro-

liuoti priepuolius [13], tačiau rekomenduojama jais nepiktnaudžiauti, idant neišsivystytų tolerancija bei nepristigtume jų poveikio, užsitęsus traukuliams. Fenobarbitalis gali kontroliuoti generalizuotus traukulius, tačiau reikėtų atsargiai ir perpus mažesnėmis dozėmis jį skirti derinyje su valproatu, kadangi valproatas didina barbitūrato koncentraciją plazmoje, gali vystytis ūmi encefalopatija. Kai kurie autoriai siūlo vartoti kalio bromidą, kuris stiprina GABA-erginį slopinimą, 50–80 mg/kg paros doze [43, 44]. Etosukcimidas bei piracetamas gali padėti kontroliuoti mioklonijas. Dalinį efektą galima pasiekti, skyrus sultiamo, acetazolamido. Levetiracetamas efektyvus 64% pacientų [45].

Nuo 2007 m. Europos Sąjungoje Dravet sindromui gydyti registruotas stiripentolis (Diacomit), kuris padeda gana efektyviai saugoti nuo atkaklių ir užsitęsusių traukulių priepuolių, ypač jei skiriamas pirmoje ligos stadijoje (61–71% pacientų suretino priepuolius > 50% [42, 46, 47]), taip pat, atrodo, jis gerina kognityvinę būklę [47]. Tai yra citochromo P450 koenzymo inhibitorius, pasižymintis ir nedideliu GABA-erginiu aktyvumu [48]. Iš pradžių buvo rekomenduojama stiripentolį skirti tik derinyje su valproatu bei klobazamu, tačiau pastaruoju metu jis skiriamas ir deriniuose su kitais vaistais. Stiripentolio skiriama 50 mg/kg/d [47], nors kiti siūlo pradėti nuo 20–30 mg/kg/d [46]. Stiripentolis slopina kitų vaistų metabolizmą ir taip gali padidinti jų koncentracijas plazmoje, todėl barbitūratų, klobazamo, valproato dozes reikėtų mažinti (pastarojo neviršijant 15 mg/kg/d bei tikrinti plazmos koncentraciją). Derinys su topiramatu, levetiracetamu, kalio bromidu, felbamatu, atrodo, yra saugus ir nereikalauja dozių korekcijos. Galimi nepageidaujami stiripentolio poveikiai: mieguistumas, ataksija, apetito stoka ir svorio kritimas, neutropenija [49]. Gali būti skiriama ketogeninė dieta. Kortikosteroidai padeda kontroliuoti dažnus SE ir gali būti skiriamas trumpas jų kursas, tačiau jie neturi ilgalaikio poveikio [13]. Dravet sindromui gydyti JAV skiriamas ir felbamatas, Japonijoje – zonisamidas, ypač jei gydymas pradėtas anksti – iki 2 m. amžiaus.

Labai svarbu pažymėti, kad kai kurie vaistai gali blokuoti Dravet sindromu sergančių vaikų būklę ir dažninti epilepsijos priepuolius. Tai – natrio kanalų blokatoriai (karbamazepinas, okskarbazepinas, fenitoinas, lamotriginas), ypač jei dėl mutacijos yra išnykusi kanalo funkcija, nors užsitęsusiems traukuliams slopinti fenitoinas i/v ir gali būti skiriamas vieną kartą. Selektyvieji GABA reabsorbcijos inhibitoriai (vigabatrinas, tiagabinas) sukelia mioklonijas, o mažiems vaikams gali labai pabloginti būklę [13, 14]. Vyresniame amžiuje minimi vaistai, ko gero, jau galėtų būti skiriami, ypač jei atsiranda židinių priepuolių.

Svarbi apsauga nuo aplinkybių, galinčių sukelti priepuolius. Reikėtų pacientus saugoti nuo intermituojančios fotostimuliacijos aplinkoje: vengti margų raštų ar šviesos mirgėjimo buityje (įskaitant TV monitoriaus mirgėjimą), naudotis saulės akiniais (ypač mėlynos spalvos) [50]; vienos akies dengimas (sukeliant monokulinę šviesos stimuliaciją) gali padėti mažinti mirgančios aplinkos poveikį, jei

tik pacientas gali tuo naudotis. Kadangi kai kuriems pacientams pasireiškia nenugalima nevalinga trauka prie mirgančių raštų ar TV monitoriaus, verta apsvarstyti autostimuliacijos galimybę, ypač pacientams su kognityvinių funkcijų pažeidimu [17].

Kai vaikai suauga, didžiausia problema tampa ne priepuoliai, o socializacija. Svarbu pakankamai ankstyva intervencija, koreguojant funkcijas, kurios turi didžiausią riziką nukentėti: ankstyva kalbos korekcija; pėdų pronaacijos profilaktika ir padėties korekcija; judesių, pusiausvyros ir eisenos korekcija; mitybos, augimo sutrikimų bei osteoporozės prevencija; miego gerinimas; infekcijų profilaktika; konsultacijos dėl elgesio sutrikimų (autizmo, dėmesio bei hiperaktyvumo); socializacijos-žaidimų terapija. Pacientų šeimos narius verta paskatinti susisiekti su panašaus likimo šeimomis ar pasidomėti pacientams skirta informacija internete, pvz., tarptautine Dravet sindromu sergančių pacientų šeimų organizacija Idea League (<http://www.idea-league.org>) [40], www.ICEpilepsy.org.

APIBENDRINIMAS

Ankstyva Dravet sindromo diagnostika ir teisingas gydymas bei priežiūra gali padėti kontroliuoti šių sunkių vaikystės epilepsijų ir sušvelninti jos pasekmes. Sudėtingieji febriliniai traukuliai, ypač pirmąjį gyvenimo pusmetį, gali reikšti, jog prasidėjo Dravet sindromas, todėl rekomenduojama gydymo neatidėlioti. Vienpusiai traukuliai ankstyvoje vaikystėje nebūtinai laikytini židininės epilepsijos išraiška, ypač jei jie siejasi su karščiavimu. Genetinės mutacijos nustatymas gali padėti anksti nustatyti Dravet sindromo diagnozę, tačiau ir be to klinikiniai kriterijai (priepuolių pobūdis, EEG bei ligos eigos bruožai) išlieka esminiai Dravet sindromo diagnostikoje. Svarbus principas – nepaskirti vaistų, kurie gali pabloginti būklę. Reikia vengti galimų išorinių šviesos bei terminių stimulų, taip pat kuo anksčiau nutraukti prasidėjusius traukulius.

Gauta:
2010 01 04

Priimta spaudai:
2010 01 18

Literatūra

1. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–99.
2. Tarptautinė ligų ir sveikatos problemų klasifikacija TLK-10. Dešimtoji redakcija, antras pataisytas leidimas. Pasaulinė sveikatos organizacija, Ženeva, 1992. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija, Vilnius, 1997; 137.
3. Kanazawa O. Refractory grand mal seizures with onset during infancy including severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev* 2001; 23: 749–56.
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: 1–8.

5. Oguni H, Hayashi K, Awaya Y, et al. Severe myoclonic epilepsy in infants—a review based on the Tokyo Women’s Medical University series of 84 cases. *Brain Dev* 2001; 23: 736–48.
6. Ragona F, Brazzo D, Giorgi ID, et al. Dravet syndrome: Early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. *Brain Dev* 2009 [Epub ahead of print].
7. Hurst DL. Epidemiology of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia* 1990; 31: 397–400.
8. Yakoub M, Dulac O, Jambaqué I, Chiron C, Plouin P. Early diagnosis of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev* 1992; 14(5): 299–303.
9. Dravet Ch, Bureau M, Guerrini R, et al. Severe myoclonic epilepsy in infants. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, et al. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. John Libbey & Company Ltd, 1992; 75–88.
10. Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy (SYDEP): update and reflections. *Neurol Clin* 2009; 27: 1063–74.
11. Gemma Incorpora. Dravet syndrome. *Italian Journal of Pediatrics* 2009; 35: 27.
12. Dravet Ch, Bureau M, Oguni H, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, et al, eds. *Epileptic syndromes in infancy childhood and adolescence*. 3rd ed. John Libbey Eurotext Ltd, 2002; 81–103.
13. Dravet Ch, Bureau M, Oguni H, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, et al, eds. *Epileptic syndromes in infancy childhood and adolescence*. 4th ed. John Libbey Eurotext Ltd, 2005; 89–113.
14. Arzimanoglou A. Dravet syndrome: from electroclinical characteristics to molecular biology. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl.8): 3–9.
15. Scheffer IE, Zhang Y-H, Jansen FE, et al. Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus? *Brain Dev* 2009; 31(5): 394–400.
16. Nabbout R, Gennaro E, Dalla Bernardina B, et al. Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2003; 60: 1961–7.
17. Matthes A, Schneble H. *Epilepsien*. Thieme Verlag, 1992; 161–5.
18. Wolff M, Cassé-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia* 2006; 47(Suppl.2): 45–8.
19. Riva D, Vago C, Pantaleoni C, et al. Progressive neurocognitive decline in two children with Dravet syndrome, de novo SCN1A truncations and different epileptic phenotypes. *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 2339–45.
20. Jansen FE, Sadleir LG, Harkin LA, et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome): recognition and diagnosis in adults. *Neurology* 2006; 67: 2224–6.
21. Siegler Z, Barsi P, Neuwirth M, et al. Hippocampal sclerosis in severe myoclonic epilepsy in infancy: a retrospective MRI study. *Epilepsia* 2005; 46: 704–8.
22. Striano P, Mancardi MM, Biancheri R, et al. Brain MRI findings in severe myoclonic epilepsy in infancy and genotype-phenotype correlations. *Epilepsia* 2007; 48: 1092–6.
23. Renier WO, Renkawek K. Clinical and neuropathologic findings in a case of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia* 1990; 31: 287–91.
24. Singh R, Andermann E, Whitehouse WPA, et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of GEFS+? *Epilepsia* 2001; 42: 837–44.
25. Fujiwara T, Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, et al. Mutations of sodium channel α subunit type 1 (SCN1A) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. *Brain* 2003; 126: 531–46.
26. Harkin LA, McMahon M, Iona X, et al. The spectrum of SCN1A infantile epileptic encephalopathies. *Brain* 2007; 130: 843–52.
27. Marini C, Mei D, Temudo T, et al. Idiopathic epilepsies with seizures precipitated by fever and SCN1A abnormalities. *Epilepsia* 2007; 48: 1678–85.
28. Yu FH, Mantegazza M, Westenbroek RE, et al. Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nat Neurosci* 2006; 9: 1142–9.
29. Kalume F, Yu FH, Westenbroek RE, et al. Reduced sodium current in Purkinje neurons from Nav1.1 mutant mice: implications for ataxia in severe myoclonic epilepsy in infancy. *J Neurosci* 2007; 27: 11065–74.
30. Oakley JC, Kalume F, Yu FH, et al. Temperature- and age-dependent seizures in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *PNAS* 2009; 106: 3994–9.
31. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1327–32.
32. Scheffer IE. Severe infantile epilepsies: molecular genetics challenge clinical classification. *Brain* 2003; 126: 513–4.
33. Patino GA, Claes LR, Lopez-Santiago LF, et al. A functional null mutation of SCN1B in a patient with Dravet syndrome. *J Neurosci* 2009; 29: 10764–78.
34. Dibbens LM, Tarpey PS, Hynes K, et al. X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat Genet* 2008; 40: 776–81.
35. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet* 2009; 5(2): e1000381.
36. Singh NA, Pappas C, Dahle EJ, et al. A role of SCN9A in human epilepsies, as a cause of febrile seizures and as a potential modifier of Dravet syndrome. *PLoS Genet* 2009; 5(9): e1000649.
37. Benlounis A, Nabbout R, Feingold J, et al. Genetic predisposition to severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2001; 42: 204–9.
38. Sakakibara T, Nakagawa E, Saito Y, et al. Hemiconvulsion-hemiplegia syndrome in a patient with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2009; 50: 2158–62.
39. Hattori J, Ouchida M, Ono J, et al. A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. *Epilepsia* 2008; 49: 626–33.
40. Millichap JJ, Koh S, Laux LC, et al. Child Neurology: Dravet syndrome. When to suspect the diagnosis. *Neurology* 2009; 73: 59–62.
41. Tanabe T, Awaya Y, Matsuishi T, et al. Management of and prophylaxis against status epilepticus in children with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI; Dravet syndrome) – a nationwide questionnaire survey in Japan. *Brain Dev* 2008; 30: 629–35.
42. Kassai B, Chiron C, Augier S, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia* 2008; 49: 343–8.

43. Meirekord H, Grunig F, Gutschmidt U, et al. Sodium bromide: effects on different patterns of epileptiform activity, extracellular pH changes and GABAergic inhibition. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2000; 361: 25–32.
44. Okuda K, Yasuhara A, Kamei A, et al. Successful control with bromide of two patients with malignant migrating partial seizures in infancy. *Brain Dev* 2000; 22: 56–9.
45. Striano P, Coppola A, Pezzella M, et al. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2007; 69: 250–4.
46. Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, et al. Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2009; 50: 2362–8.
47. Chiron C, Marchand MC, Tran A, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomized placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet* 2000; 356: 1638–42.
48. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Diacomit. EMEA/H/C/664 2007 www.emea.europa.eu
49. Chiron C. Stiripentol. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 123–5.
50. Takahashi Y, Shigematsu, Fujiwara T, et al. Self-induced photogenic seizures in a child with severe myoclonic epilepsy in infancy: optical investigations and treatments. *Epilepsia* 1995; 36: 728–32.

M. Endziniene

SEVERE MYOCLONIC EPILEPSY OF INFANCY (DRAVET SYNDROME)

Summary

Dravet syndrome, known as severe myoclonic epilepsy of infancy, is a genetically determined sodium channelopathy, manifesting in the first year of life with prolonged bilateral or unilateral recurrent convulsions. Later, myoclonias, atypical absences and partial seizures appear and persist. Seizures usually are triggered by fever and photic stimulation. Epileptic encephalopathy (cognitive and behavioural deterioration as well as ataxia and motor clumsiness) starts in the second year of life and progresses within the next 2–4 years, remaining stable in later years. Neurobehavioural outcomes depend on the frequency and the duration of seizures in early childhood therefore timely recognition of Dravet syndrome is crucial in order to develop proper management strategies: prevention of *status epilepticus* and seizure-triggering factors as well as early control of seizures. Valproate, topiramate, stiripentol, potassium bromide, levetiracetam, benzodiazepines are recommended for persistent seizures while sodium channel blockers (lamotrigine, carbamazepine, oxcarbazepine) may precipitate seizures and are to be avoided.

Keywords: Dravet syndrome, severe myoclonic epilepsy of infancy, epileptic encephalopathy, SCN1A mutation, febrile seizures.