

VĚKOVĚ VÁZANÉ EPILEPTICKÉ SYNDROMY U DĚTÍ

doc. MUDr. Vladimír Komárek, CSc.

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

Znalost problematiky epilepsie u dětí je pro pediatra nezbytná, a to jak pro velkou četnost epileptických i neepileptických záchvatů, tak pro semiologickou i prognostickou rozmanitost věkově vázaných epileptických syndromů. Výskyt chronické epilepsie v dospělém věku se pohybuje kolem 0,7 procent, v dětském věku však každé desáté dítě prodělá stav charakteru epileptického záchvatu – z toho asi 4 procenta tvoří záchvat febrilní, ve 2 procentech jde o různé formy epileptických záchvatů (z toho přibližně polovina přejde v chronickou epilepsii) a zbývající procenta představují různé formy záchvatů epilepsii připomínajících či imitujících – tzv. neepileptické záchvaty různých etiologií. Zatímco v dospělém věku dominuje spíše problematika symptomatických záchvatů zapříčiněných převážně ložiskovými lézemi mozku (krvácení, úrazy, nádory, záněty), u dětí převládají tzv. idiopatické vrozené epileptické syndromy, které mají vazbu na určité věkové období a prognózu podmíněnou genetickou příčinou.

Klíčová slova: epileptické syndromy, idiopatické epilepsie, neepileptické záchvaty, epileptické encefalopatie.

AGE RELATED EPILEPTIC SYNDROME IN CHILDREN

The knowledge of problems concerning epilepsy in children is essential for a paediatrician due to both large frequency of epileptic and non-epileptic convulsions and semiologic and prognostic diversity of age related epileptic syndrome. The incidence of chronic epilepsy in adults is about 0,7%, however in childhood every tenth child experiences situation with a characteristics of epileptic convulsions – four per cent out of this are febrile convulsions, two 2% are different forms of epileptic seizures (about a half then proceeds into the chronic epilepsy) and the other per cents are different forms of seizures resembling or imitating epilepsy – so called non-epileptic attacks of different aetiologies. Whereas rather problems of symptomatic attacks caused mostly by focal lesions of the brain (haemorrhage, injuries, tumours, inflammations) dominate in adults, in children predominate so called idiopathic congenital epileptic syndromes, which are connected to a specific age period and a prognosis dependent from a genetic cause.

Key words: epileptic syndrome, idiopathic epilepsy, non-epileptic attacks, epileptic encephalopathy.

Podle Noebelse a dalších autorů je drtivá většina idiopatických epilepsií důsledkem poruchy iontových kanálů (tzv. „channelopathies“ neboli „kanálopatie“ či přesněji iontoforopatie). Jedním z příkladů jsou poruchy sodíkových kanálů, které mohou vyústit jak v relativně prognosticky příznivé varianty febrilních záchvatů kombinovaných s epilepsií (febrilní křeče plus generalizovaná epilepsie – GEFS+), tak v závažný syndrom těžké myoklonické epilepsie (severe myoclonic epilepsy in infancy = SMEI, Dravetové syndrom).

Je otázkou, proč se vrozená porucha projevuje buď pouze u novorozenců (benigní familiární novorozenecké křeče – BFNNC) a kojenců (WEST, BFIC), nebo v mladším školním věku (benigní epilepsie s rolandickými hroty – BERS, childhood absence epilepsy – CAE) či až v dospívání (juvenilní syndromy jako JME aj.). Vysvětlení nabízí např. s věkem klesající excitabilita sodíkových kanálů v závislosti na jejich narůstající fosforylaci.

Proto je koncept tohoto článku založen na diferenciaci syndromů podle dvou hlavních kritérií – za prvé období výskytu a za druhé míra příznivosti či závažnosti prognózy.

Základem pro zařazení do toho kterého syndromu však musí být velmi dobrá znalost klinických projevů – semiologie záchvatu

(klonický, tonický, myoklonický apod.) a elektroencefalografický (lokalizace a charakter výbojů), případně neuropsychologický kontext (poruchy kognitivních funkcí zejm. řeči aj.)

Prvním klíčovým momentem při diferenciaci záchvatů je odlišení skutečných epileptických stavů od neepileptických – uvádí se, že téměř u třetiny refrakterních epilepsií referovaných do epileptologických center k monitoraci či dokonce k epileptochirurgickému výkonu se jedná o neepileptické stavy. Proto doplňujeme pro každé období charakteristické stavy, které mohou vypadat jako epileptické záchvaty a které jsou častým zdrojem diagnostických omylů.

Epileptické syndromy v prvním období (od narození do 4 měsíců)

Křeče v prvních dnech života (novorozenecké záchvaty) lze rozdělit na **symptomatické** (např. při intrauterinních infekcích – CMV, toxoplazmóza, dále malformacích mozku, perinatálních hypoxicko-ischemických encefalopatiích, hypokalcemii, hypoglykemii, metabolických vadách aj.) a **benigní idiopatické novorozenecké záchvaty**, které se dále dělí na následující dvě skupiny:

- **benigní idiopatické novorozenecké křeče** (benign idiopathic neonatal convulsions–BINNC)

- **benigní familiární novorozenecké křeče** (benign familial neonatal convulsions – BFNNC).

BINNC tvoří cca 7% všech novorozeneckých křečí, nepatrně častěji se vyskytují u chlapců (v 62%) a většina (až 90%) se objevuje mezi 4. až 6. dnem po narození. Křeče jsou převážně klonické, někdy spojené s apnoí, nebývají tonické.

BFNNC byly popsány u 140 dětí ze 24 rodin. V osmdesáti procentech se objevují časněji než BINNC, a to mezi 2. až 3. dnem po narození, obvykle u donošených dětí bez perinatálních rizik. Křeče jsou rovněž klonické či apnoické, není typický EEG nález. Přestože další psychomotorický vývoj bývá normální, sekundární epilepsie se vyskytuje až v 11 procentech (u BINNC jen u 0,5%). BFNNC je autosomálně dědičné onemocnění s mutací dvou genů kódujících funkci draslíkových kanálů s lokalizací na 20q13.3 (KCNQ2-BFNC1) a na 8q24 (KCNQ3-BFNC2).

V prvních třech měsících života se objevují dvě formy časných epileptických encefalopatií – jednak tzv. **časná myoklonická encefalopatie** (early myoclonic encephalopathy – EME) popsaná Aicardim a Goutierem v roce 1978 a **jednak časná epileptická**

encefalopatie s útlumem EEG aktivity a výboji (early infantile epileptic with suppression bursts – EIEE).

Pro EME jsou typické parciální bloudivé (erratic) nebo generalizované (masivní) **myoklonie**, vzácněji parciální jednoduché záchvaty nebo ojediněle i tonické záchvaty.

Pro EIEE jsou naopak typické **tonické záchvaty**, nebývají záchvaty myoklonické, mohou se vyskytnout záchvaty parciální motorické. Diferenciálně diagnosticky je třeba myslet na Aicardiho syndrom, který zahrnuje agenesi corpus callosum, chorioretinální abnormality, infantilní spazmy a bilaterálně nezávislé výboje na EEG vykazující některé rysy „suppression burst“ (jedná se o střídání výbojů s úseky utlumené „vyhaslé“ aktivity).

V tomto období se mohou epileptické záchvaty imitovat např. benigní spánkový myoklonus, apnoické stavy různé geneze (primární apnoe při nezralosti kmenových center u nedonošenců, sekundární apnoe při aspiraci u gastroezofageálního reflexu).

Epileptické syndromy u kojenců a batolat (od 4. měsíce do 4. roku)

Westův syndrom patří mezi časné epileptické encefalopatie a svou incidencí je srovnatelný s dětskou mozkovou obrnou – tj. postihuje cca tři promile dětí. Devadesát sedm procent případů se objeví do jednoho roku věku, maximum výskytu je mezi 3. až 7. měsícem. Pro diagnózu klasického Westova syndromu je nutná přítomnost dvou příznaků z následujících tří:

1. **infantilní spazmy** (rozhození paží s následnou tonickou flexí horních končetin – bleskové křeče, flekní spazmy vyskytující se obvykle v sériích)
2. **hypsarytmie** (hypsós = velká, arytmie = neuspořádanost) na EEG (generalizované asynchronní výboje vysokovoltážních hrotů a pomalých vln)
3. **zástava až regres mentálního vývoje** (zejména u pozdě nebo nevhodně léčených spazmů)

Častou příčinou Westova syndromu je tuberózní skleróza, případně různé vývojové dysplazie mozku. Mnohdy je spouštěcím faktorem prvních infantilních spazmů vakcinace, zejména proti pertussi. Mezi léky první volby patří ACTH a vigabatrin (zejm. u tuberózní sklerózy), děti by vždy měly být léčeny na specializovaném pracovišti.

Lennox-Gastautův syndrom (LGS) je nejobtížnější léčitelnou epilepsií, a to především vzhledem k současnému výskytu rozličných typů epileptických záchvatů. 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 topiramát, lamotrigin a valproát – tyto léky jsou efektivní i u atypických absencí, myoklonií a někdy u astatických záchvatů. Benzodiazepiny a ethosuccinimidy se nedoporučují vzhledem k riziku aktivace tonických záchvatů, karbamazepin, vigabatrin a tiagabin mohou naopak aktivovat myoklonické záchvaty a absence. Phenobarbital i phenytoin bývají obvykle bez efektu, zkouší se ketogenní dieta. Děti s farmakoresistentní formou LGS jsou kandidáty na implantaci vagového stimulatoru.

Myoklonicko-astatická epilepsie – MAE (Dooseho syndrom) může být zaměněna za iniciační stadia LGS, nikdy však nebývají tonické záchvaty a prognóza je příznivá. Na EEG jsou výboje nepravidelných vícečetných hrotů s následnou pomalou vlnou, které mohou být vystřídané vysokovoltážními synchronními vlnami. Základní aktivita bývá převážně z pásma theta, častá je fotoparoxysmální odpověď. V terapii se osvědčil valproát, někdy je vhodná kombinace valproátu s malými dávkami clonazepamu, lze doporučit lamotrigin, případně i kortikoidy (ACTH), zcela nevhodný je carbamazepin.

Febrilní záchvaty (FZ) jsou příležitostné, věkově vázané poruchy vědomí a/nebo křeče vyskytující se obvykle 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 hranicí je 5 let. **Nekomplikované FZ** mají krátké trvání, křeče 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 plus generalizovaná epilepsie (GEFS+)**. Podkladem je mutace genu pro beta podjednotku napěťově řízených sodíkových kanálů (SCN1beta) lokalizovaná na devatenáctém (19p13.3) chromozomu.

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 Diazepamu 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 Diazepamu. Trvalé podávání antiepileptik po febrilním záchvatu není indikováno. FZ se opakují přibližně u jedné třetiny dětí. Ukázalo se, že zavedení preventivních opatření, spočívající v podávání Diazepamu (cca 0,7 mg/kg/24 h) současně s antipyretiky (paracetamol, brufen) snižší výskyt opakovaných křečí z cca 30 % na 5–10 %.

Z pseudoepileptických záchvatů jsou ve druhém období časté neepileptické **afektivní záchvaty** s apnoickou pauzou, které jsou nejčastější mezi prvním až třetím rokem dítěte. Typická je aktivace bolestivým podnětem nebo afektem, kdy v průběhu pláče dojde ke krátké dechové zástavě, dítě je obvykle cyanotické (vzácněji bledé) a hypotonické (výjimečně se objeví tonické propnutí a několik klonických záškubů). Léčba není nutná, doporučuje se úprava výchovných postupů a trpělivost – po čtvrtém roce obtíže obvykle vymizí. Noční neepileptické záchvaty (noční děsy a noční můry) mohou být zaměněny za parciální komplexní, zejména frontální, záchvaty, a proto je vhodné celonoční videoEEG monitorování, popř. i polygrafie. Epileptické záchvaty mohou imitovat i emotivní reakce s třesem (shuderring) nebo u kojenců propínání a překřžování dolních končetin.

Epileptické syndromy u dětí mezi 4. až 12. rokem

Dětské absence (CAE – childhood absence epilepsy) – pyknolepsie – tento termín byl užíván pro vysokou četnost („nahuštěnost“) záchvatů (pyknos = „hustý“). První popis je dle Loiseau (1992) od Pouparta z roku 1705. Termín absence použil poprvé Calmeil (1824) a Gowers (1881), známý je též pojem „**petit mal**“. Charakteristický je náhlý krátkodobý (5–15 s) výpadek (absence) kontaktu s okolím, obvykle bez výraznějších motorických projevů (simplexní – prostá absence).

Dále lze rozlišit absence s klonickou komponentou (např. záškuby víček v rytmu 3/s), s atonickou komponentou (nepatrné poklesnutí hlavy někdy v rytmu 3/s), vzácněji s tonickou komponentou (tonické stočení očí vzhůru až záklon hlavy), případně i s autonomní komponentou (rozšíření zornic, zblednutí či zrudnutí, tachykardie). Velmi dobrým aktivátorem dětských absencí je hyperventilace nebo ospalost. Patognomický je EEG náález se syn-

chronním výskytem hrotů a vln 3/s, obvykle s centrálním a frontálním maximem.

V léčbě absencí je na prvním místě valproát, případně succinimidy, které však mohou aktivovat velké tonicko-klonické záchvaty. Prognóza CAE je velmi dobrá, záchvaty obvykle po pubertě vymizí, léčbu lze ukončit a je pouze třeba mít na paměti riziko recidivy velkých záchvatů při porušení životosprávy (např. noční bdění v kombinaci s alkoholem).

Benigní epilepsie s rolandickými hroty (BERS – benign epilepsy with rolandic spikes) je nejčastějším epileptickým syndromem u dětí – uvádí se, že tvoří až 20 % všech dětských epilepsií. Vyskytuje se zejména u chlapců mezi 4. až 10. rokem. Mnohdy bývá mylně diagnostikován a zbytečně agresivně léčen jako temporální (vzhledem k centrotemporální lokalizaci výbojů) nebo jako parciální simplexní záchvaty s motorickou nebo senzomotorickou symptomatikou. Záchvaty jsou převážně ve spánku a jejich semiologie odpovídá lokalizaci výbojů – konvexní perirolandická korová oblast (tj. precentrální primárně motorická a postcentrální primární senzorická area) – tedy oblast obličeje, hltanu, hrtanu, ruky a ramene. Jde o krátké klonické křeče jednotlivých svalových skupin v obličeji – obvykle ústního koutku (orofaciální), někdy v kombinaci se záškuby na horní končetině (brachiofaciální). Časté je chrčení, polykání, dysarthrie, 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 nálezní vysokovoltážních bi- až trifázických hrotů s následnou pomalou vlnou v centrotemporální oblasti na pozadí věku odpovídající základní aktivity. V ospalosti a ve spánku jsou výboje výrazně četnější. Lékem první volby je sultiam, vhodný je valproát, nevhodný je karbamazepin a to vzhledem k riziku aktivace EEG výbojů a kognitivních poruch u atypických variant (tzv. atypická benigní parciální epilepsie – pseudo-Lennoxův syndrom).

Landaův-Kleffnerův syndrom (LKS) nebo též syndrom získané afázie s epilepsií 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 temporálním maximem s výraznou tendencí ke zmnožení a generalizaci v pomalém synchronním spánku, kdy se mohou objevit kontinuální komplex sw charakteru tzv. ESES (electrical status epilepticus in slow sleep). Proto vyšetřujeme u všech dětí s poruchou řeči spánkové EEG. V léčbě se uplatňují benzodiazepiny, kortikoidy, sultiam a valproát, zcela nevhodný je karbamazepin.

Mezi nejčastější neepileptické záchvaty v tomto období můžeme řadit noční stavy charakteru pavor nocturnus (noční děs v NREM spánku či noční můru v REM spánku), dále pak nejružnější formy tikových neuróz.

Epileptické syndromy u dospívajících (12–18 let)

V tomto období se vyskytují **juvenilní absence**, dále velké záchvaty při probuzení (**grand mal on awakening**) a vzhledem k četnosti nezasloužené opomíjená **juvenilní myoklonická epilepsie**. Vyšší pohotovost k záchvatům je zejména u dívek v souvislosti s estrogenním vlivem na CNS (zejména v perimenarcheálním období), současně bývá zvýšená jak fotosenzitivita, tak citlivost na spánkovou deprivaci.

Juvenilní myoklonická epilepsie (JME). Mutace genu zodpovědná za JME byla nalezena na 6. chromozomu (6p21 region). Typickým projevem jsou prudké („impulzivní“) klonické záškuby převážně extenzorů horních končetin, obvykle oboustranné, ale ne zcela symetrické. Charakteristický je jejich výskyt po probuzení – u snídani, 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 klinickým záškubem. Interiktálně jsou PSW

kratšího trvání (maximálně dva až tři hroty před pomalou vlnou). Při podezření na JME je třeba vždy 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 lamotrigin nebo valproát, případně primidon. Zcela nevhodný je karbamazepin.

Epilepsie se záchvaty při probuzení (epilepsy with grand mal on awakening – GMA)

GMA se nejčastěji vyskytuje krátce po ranním probuzení (často po předchozí spánkové deprivaci), ve dne se mohou záchvaty objevit při odpolední relaxaci a náhlém probuzení.

Vhodným lékem je večerní maximální dávka retardovaného valproátu, dobré zkušenosti jsme měli s primidone nebo lamotriginem, podávaným rovněž ve večerní maximální dávce.

Důležitá je úprava životosprávy, vyvarovat se zkrácení spánku a nácvik správného stereotypu probouzení.

Nejčastější epilepsii imitujícím záchvatem v dospívání jsou psychogenně podmíněné **disociativní** (konverzní, hysterické) **záchvaty**, které mohou být snadno zaměněny za frontální komplexní záchvaty. Uvádí se, že disociativní křeče u dívek a mladých žen mohou být následkem závažnějšího psychického či fyzického traumatu (např. sexuálního zneužívání). Proto je třeba této otázce věnovat maximální možnou pozornost. Problémem může být současný výskyt epileptických i pseudo-epileptických záchvatů u téhož pacienta. Vždy je třeba provést video-EEG monitoraci, pečlivě prohlédnout (doslova vteřinu po vteřině) iktální videozáznamy (iniciální projevy, stereotypnost či bizarnost projevů, pozáchvatové chování) a porovnat semiologii záchvatu s EEG náleznem. Pro psychogenní záchvaty svědčí iniciální pevné svírání víček, hyperventilace, katatonické držení horních končetin, záškuby neměnicí se frekvence a pod. Konverzní záchvaty by neměly být považovány za simulaci a na diferenciální diagnostice by se měl kromě zkušeného epileptologa podílet i zkušený psycholog a psychiatr.

Literatura u autora