

Laboratorinė medicina.
2018, t. 20, Nr. 1(77), p. 34–40.

Sunki kūdikių ir mažų vaikų miokloninė epilepsija (Dravet sindromas): literatūros apžvalga ir šeši atvejai

Rūta Praninskienė^{1,2,3}
Dovilė Jonuškaitė^{1,4}
Asta Judickienė²
Joana Vitėnaitė¹
Rimantė Čerkauskienė^{1,4}

Santrauka

Įvadas. Sunki kūdikių ir mažų vaikų miokloninė epilepsija (Dravet sindromas) yra reta genetinė epilepsija, kuriai būdingi generalizuoti toniniai-kloniniai, hemikloniniai traukuliai, linkę užsitęsti ir provokuojami padidėjusios kūno ir (ar) aplinkos temperatūros, ir progresuojantys pažinimo funkcijų, kalbos, judesių raidos sutrikimai.

Metodai. Atlikta atvejų serijos analizė iš medicininių dokumentų surinktų klinikinių duomenų apie 2010–2018 metais Vaikų ligoninės Vaikų neurologijos skyriuje gydytus ir prižiūrimus pagal individualų protokolą šešiis pacientais, sergančiais Dravet sindromu.

Rezultatai. Visiems pacientams (3 berniukams ir 3 mergaitėms, kurių amžius 1–8 m.) Dravet sindromas nustatytas ankstyvoje vaikystėje, kai pastebėti klasikiniai Dravet sindromo klinikiniai požymiai. Pirmas traukulių priepuolis visiems pacientams įvyko 3–6 mėn. amžiaus, 83 % (n=5) pacientų traukuliai užsitęsė iki epilepsinės būklės. Dviem pacientams pasireiškia veiksmo mioklonijos. Visiems nustatytas priepuolių ryšys su karščiavimu, perkaitimu, vienam – ir su fotoreaktyvumu. Normali raida ligos pradžioje nustatyta 5 pacientams iš šešių. Normali EEG ligos pradžioje registruota 3 pacientams, fotoparoksizminė reakcija – 2 pacientams. Vaizdiniai tyrimai buvo atlikti 5 iš 6 pacientų, nė vienam pacientui galvos smegenų MRT nerodė jokių pokyčių. Visiems pacientams priepuoliai kartojasi nepaisant gydymo vaistais nuo epilepsijos.

Išvada. Visi šeši Dravet sindromo atvejai buvo diagnozuoti kliniškai ir vėliau patvirtinti genetiniais tyrimais, visiems nustatyta *SCN1A* mutacija. Gydymas ir priežiūra atitinka tarptautines rekomendacijas, šiuo metu Lietuvoje prieinami pirmos ir antros eilės vaistai Dravet sindromo gydymui.

Reikšminiai žodžiai: Dravet sindromas, epilepsinė encefalopatija, genetinė epilepsija, *SCN1A*, karštiniai traukuliai.

ĮVADAS

Sunki kūdikių ir mažų vaikų miokloninė epilepsija pirmą kartą aprašyta 1978 metais prancūzės epileptologės Charlotte Dravet [1]. Dravet sindromas (sinonimai: sunki kūdikių ir mažų vaikų miokloninė epilepsija, angl. *severe myoclonic epilepsy at infancy*,

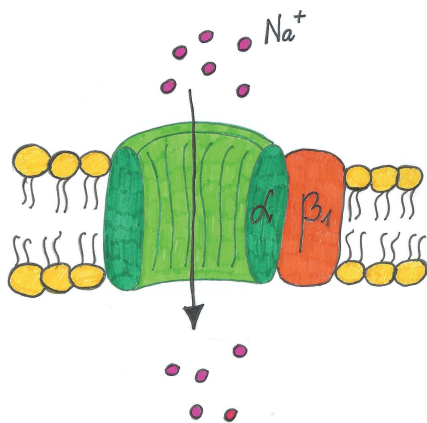
trump. SMEI) – tai reta genetinė epilepsija (ORPHA:33069, TLK-10AM: G40.80), kuri prasideda iki tol sveikam 1–18 mėn. amžiaus kūdikiui ar vaikui ir kuriai yra būdingas platus klinikinių požymių spektras: epilepsijos priepuoliai, provokuojami padidėjusios kūno ir (ar) aplinkos temperatūros, progresuojantys pažinimo funkci-

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Vaikų ligų klinika
Clinic of Children's Diseases, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University
El. paštas: praninskiene.ruta@gmail.com; ruta.praninskiene@santa.lt

²Vaikų ligoninė, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialas, Vaikų neurologijos skyrius
Pediatric Neurology Department, Children's Hospital, Affiliate of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos

³Vilniaus universitetas, Filosofijos fakultetas, Psichologinio konsultavimo ir mokymų centras
Psychological Training and Research Center, Faculty of Philosophy, Vilnius University

⁴Vaikų ligoninė, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialas, Vaikų retų ligų koordinavimo centras
Coordinating Center of Rare Children's Diseases, Children's Hospital, Affiliate of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos



1 pav. Nuo įtampos priklausomo natrio kanalo struktūra

jų, kalbos ir judėjimo raidos sutrikimai, ataksija su piramidiniais simptomais, veiksmo išprovokuotos distalinės mioklonijos. Sindromo atvejų pasitaiko mažiau nei 1 iš 40 000 gimusiųjų [2]. Dravet sindromas yra įtrauktas į Tarptautinės lygos prieš epilepsiją klasifikaciją [3, 4].

GENETIKA

Ligą sukelia mutacija *SCN1A* gene, paveldėjimas – autosominis dominantis, bet dažnai mutacija atsiranda *de novo*. *SCN1A* genas koduoja nuo įtampos priklausomų natrio kanalų α subvienetą [5] (1 pav.).

Mutacijos *SCN1A* gene nustatomos iki 85 % pacientų, kuriems kliniškai diagnozuojamas Dravet sindromas [6]. Kita vertus, *SCN1A* mutacijos susijusios su labai įvairių ligų spektru: nuo febrilinių traukulių ar genetinės epilepsijos su febrilniais traukuliais iki tokių sunkių formų kaip Dravet sindromas (2 pav.).

Tačiau net jei yra žinoma, kad tam tikras *SCN1A* geno mutacijos variantas sutrikdo natrio kanalų funkciją, ne visi šią mutaciją turintys pacientai sirgs sunkios eigos Dravet sindromu [7]. Tyrimų, įtraukusių asmenis, kuriems patvirtinta ligą lemianti *SCN1A* mutacija, rezultatai atskleidė, kad ligos sunkumas labiau priklausė nuo amžiaus pirmo priepuolio metu (kuo anksčiau prasideda priepuoliai, tuo sunkesnė ligos eiga) nei nuo mutacijos tipo [8]. Iš 182 tiriamųjų, kuriems buvo nustatyta *SCN1A* mutacija, 48,5 % buvo diagnozuotas klinikinis kriterijus atitinkantis Dravet sindromas, 23,8 % – genetinė epilepsija su febrilniais traukuliais, dar 3,5 % sirgo židinine epilepsija, bet net 8,9 % buvo visiškai sveiki, o 14,8 % patyrė tik febrilinius traukulius [8]. Ištyrus 285 (japonų tautybės) asmenis, turinčius *SCN1A* mutaciją, nustatyta, kad rai-

dos sutrikimas nepriklausė nuo amžiaus priepuolių pradžioje ir greičiau progresavo tik tiems pacientams, kuriems buvo nustatyta *nonsense* mutacija, lemianti geno baltymo produkto sutrumpėjimą. Jeigu buvo nustatyta *missense* mutacija (gaminamas įprastinio ilgio, bet defektyvus baltymas), raidos sutrikimo sunkumas labiau priklausė nuo amžiaus ligos pradžioje negu nuo mutacijos [9]. Taigi šie du tyrimai leidžia daryti išvadą, kad tos mutacijos, kurios visiškai sutrikdo natrio kanalų funkciją, sukelia sunkesnės eigos Dravet sindromą ir labai sutrikdo raidą. Jeigu dėl mutacijos *SCN1A* gene gaminamas baltymas yra defektyvus, tačiau bent iš dalies funkcionalus, ligos sunkumas priklauso ne tiek nuo genotipo, kiek nuo kitų veiksnių, iš jų ir ankstyvos diagnostikos bei gydymo, apsaugančio nuo užsitęsusių ir dažnų priepuolių pirmaisiais gyvenimo metais.

Nors didžioji dalis Dravet sindromo atvejų yra sukelti *SCN1A* geno variantų, šiuo metu jau yra žinomas nemažas skaičius kitų genų, kurių mutacijos kliniškai pasireiškia labai panašiomis encefalopatijomis: *SCN2A*, *SCN8A*, *SCN9A*, *SCN1B*, *PCDH19* (mergaitės), *GABRA1*, *GABRG2*, *STXBP1*, *HCN1*, *CHD2* ir *KCNA2* [10, 11]. Didėjant genetinių tyrimų prieinamumui, vis daugiau naujai aprašomų epilepsinių sindromų imama klasifikuoti ne pagal klinikinį sindromą, bet pagal genotipą. Tai kelia naujų iššūkių kasdieniame neurologo darbe, nes šiuo metu genetinių ir epilepsinių sindromų klasifikacijos tebėra menkai susijusios ir dažnai besikeičiančios.

KLINIKINĖ SINDROMO ĮVAIROVĖ IR IŠTYRIMAS

Literatūroje pabrėžiama, kad ankstyva Dravet sindromo diagnostika yra būtina dėl trijų priežasčių [7]. Pir-



2 pav. *SCN1A* mutacija ir klinikinė ligos išraiška
Fig. 2. *SCN1A* mutation and severity of the disease

miausia, ji būtina pasirenkant geriausią įmanomą epilepsijos gydymą ir, ne mažiau svarbu, vengiant vaistų nuo epilepsijos (toliau – VNE), kurie gali pabloginti ligos eigą. Antra, nustačius Dravet sindromą, išvengiama tolesnių tyrimų, kurie dažnai yra brangūs, bei neefektyvių gydymo metodų taikymo. Trečia, Dravet sindromo diagnozė leidžia pateikti aiškų atsakymą paciento šeimai į klausimus, kodėl jų vaikas patiria iki epilepsinės būklės užsitęsiančius traukulių priepuolius ir kodėl progresuoja judesių sutrikimas ir encefalopatija.

2017 metų Šiaurės Amerikos šalių sutarime dėl Dravet sindromo diagnostikos ir gydymo standartų [7] klinikinė ligos pradžia apibrėžiama taip: priepuoliai prasideda 1–18 mėnesių amžiaus iki tol normalios raidos kūdikiui ar vaikui. Dravet sindromui būdingi generalizuoti toniniai-kloniniai traukuliai ir (ar) hemikloniniai traukuliai (tai būtinas diagnozei kriterijus). Traukuliai linkę užsitęsti iki epilepsinės būklės, tačiau gali būti ir trumpi. Iki 2 metų amžiaus atsiranda ir mioklonijų, kurios taip pat yra labai būdingas Dravet sindromui priepuolių tipas. Paprastai, bent ligos pradžioje, priepuolius provokuoja padidėjusi kūno ir (ar) aplinkos temperatūra. Galmi priepuolius provokuojantys veiksniai pateikiami 1 lentelėje.

Minėtame Šiaurės Amerikos šalių sutarime dėl Dravet sindromo diagnostikos ir gydymo standartų pateikiamos rekomendacijos ir dėl vyresnių, anksčiau nediagnozuotų atvejų diagnostikos. Pabrėžiama, kad tiriant vyresnį vaiką, paauglį, suaugusį asmenį, sergantį epilepsija, būtina žinoti apie ligos pasireiškimo pradžią ir eigą. Žinoma, kad tipiškais Dravet sindromo atvejais jau 18–60 mėnesių pacientams yra raidos sutrikimų, vėliau – protinis atsilikimas. Epilepsija daugeliu atvejų būna atspari VNE. Kūdikystėje kartojasi generalizuoti toniniai-

1 lentelė. Galimi priepuolius provokuojantys veiksniai sergant Dravet sindromu (modifikuota pagal [12])

Table 1. Potential seizure provoking factors in Dravet syndrome (modified by [12])

Provokuojantis veiksnys	Priežastis	Pastabos
Temperatūros pokyčiai	Infekcija, skiepai, judėjimas, šilta vonia, aukšta aplinkos temperatūra	Dažnos infekcinės ligos (be įrodyto imunodeficitu)
Fotosensityvumas	Ritminė šviesa, ryški šviesa, užsimerkimas	Autostimuliacija
Emocijos	Teigiamos ir neigiamos emocijos	

kloniniai traukuliai, židininiai vienušiai kloniniai traukuliai, linę užsietę iki epilepsinės būklės, vėliau mioklonijos, atipiniai absansai. Epilepsinės būklės retėja paauglystėje ir suaugusiojo amžiuje. Kūno ir (ar) aplinkos temperatūros pakilimas paprastai susijęs su dažnesniais priepuoliais vaikystėje, bet šis požymis gali būti mažiau pastebimas ar visai išnykti suaugus. Nuo 3–4 metų amžiaus neurologinės apžiūros metu aptinkama patologiinių radinių: smulkiosios motorikos sutrikimas, hipotonija, koordinacijos sutrikimas, pakitusi eiseną (angl. *crouched gait* – kojos sulenktos per klubus, kelius, perteklinė pėdos dorsifleksija, plokščiapėdystė). Elektroencefalogramoje (toliau – EEG): difuzinis pagrindinio ritmo sulėtėjimas, daugiažidininis ar generalizuotas tarpriepuolinis epilepsinis aktyvumas, fotoparoksizminė reakcija į fotostimuliaciją. Vėliau atliekant MRT gali būti matoma nedidelė atrofijs ar hipokampo sklerozė. Net ir vyresnio amžiaus pacientas, kuriam įtariamas Dravet sindromas, taip pat turėtų būti siunčiamas pas specialistus dėl genetinės diagnostikos [7].

Sergant Dravet sindromu, epilepsija dažnai būna sunkiai gydoma. Pavyzdžiui, apklausus 584 artimuosius (iš jų 83 % rūpinosi sergančiu vaiku ir 17 % – suaugusiu ligoniu), išsiaiškinta, kad tik 10 % pacientų nepatyrė priepuolių per paskutinius 3 mėnesius, 99,6 % vyresnių nei 5 metai pacientų raida buvo sutrikusi bent vienoje srityje (kalbos, judėjimo, mokymosi ar elgesio), dažnesni priepuoliai buvo susiję su blogesne gyvenimo kokybe ir daugiau gretutinių ligų [13].

Dažnai kartojantis generalizuotiems traukuliams, kaip ir kitų epilepsijų atvejais, Dravet sindromu sergantiems pacientams didėja staigios netikėtos mirties sergant epilepsija (angl. *sudden unexpected death in epilepsy* – SUDEP) tikimybė. Su Dravet sindromu susijęs mirštamumas: 15,84 atvejo/1000 sergančių asmenų gyvenimo metų (98 % CI 9,01–27,85), SUDEP dažnis: 9,32/1000 sergančių asmenų gyvenimo metų (98 % CI 4,46–19,45) [14].

2017 metais atlikta 30 publikacijų analizė apibendrino 177 mirties atve-

jus sergant Dravet sindromu [15]. SUDEP buvo tikėtina beveik pusei tiriamųjų (49 %, n=87), antroje vietoje buvo epilepsinė būklė (32 %, n=56); paskendimas ar kitas nelaimingas atsitikimas nulėmė 14 pacientų (8 %) mirtį, infekcijos – 9 (5 %), kitos priežastys – 6 (3 %), mirties priežastis liko nežinoma 5 atvejais (3 %). Amžius mirties metu buvo nurodytas 80 % atvejų, vidurkis siekė 8,7±9,8 metų (SD); 73 % mirė būdami jaunesni kaip 10 metų amžiaus [16].

Literatūroje aprašoma, kad Dravet sindromui būdinga epilepsinės būklės komplikacija – citotoksinė edema su smegenų strigimu [15]. Visais aprašytais atvejais (n=5) buvo dokumentuotas karščiavimas iki 40 °C ar daugiau. Smegenų kamieno pažeidimas, rodantis smegenų strigimą, išryškėjo 3–5 dieną nuo epilepsinės būklės pradžios (išskyrus vieną atvejį, kai smegenų strigimas vyko jau pirmą parą) [15]. Ši gyvybei pavojinga komplikacija turi būti laiku įtarta ir pradėta gydyti, todėl būtina apie jos tikimybę informuoti intensyviosios terapijos personalą, teikiantį pagalbą Dravet sindromu sergančiam pacientui esant užsitususiems traukuliams.

Kaip jau minėta, Dravet sindromui labai būdingos mioklonijos, kurios dažnai itin trikdo kasdienę veiklą. Literatūroje daugėja duomenų apie jų paplitimą ir kilmę: daugiažidinės veiksmo mioklonijos buvo visiems tirtiems genetiškai patvirtintu Dravet sindromu sergantiems pacientams (n=19, amžius 2–29 m.) [17]. Registruotos žievinės veiksmo mioklonijos buvo tokios pat kaip mioklonijos esant progresuojančiai miokloninei epilepsijai, bet Dravet sindromo pacientams šis požymis neprogresuoja, nėra susijęs su pokyčiais, nustatomais sukeltųjų somatosensorinių potencialų tyrimu [17]. Spėjama, kad šis fenomenas sukeliamas motorinėje žievėje generuojamų hipersinchroninių iškrūvių dėl sutrikusios natrio kanalų funkcijos [17].

Tyrimų duomenimis, fotosensityvumas yra svarbus Dravet sindromo simptomas, dėl kurio gali reikėti papildomų apsaugos priemonių ir kuris gali turėti prognozinę reikšmę: fotoparoksizminė reakcija bent vieną kartą

registruota 42 % tiriamųjų (n=53, vidutinis amžius 1,25 metų), kartotiniai dokumentuoti 17 % [18]. Pacientai, kuriems buvo būdinga fotoparoksizminė reakcija, patyrė pirmą (p=0,072) ir antrą priepuolį (p=0,049) būdami jaunesnio amžiaus, turėjo sunkesnę raidos sutrikimą (p=0,042), jiems buvo dažnesni savaiminiai okcipitaliniai epilepsiniai iškrūviai (p<0,001) [18]. Instrumentiškai fotosensityvumas dokumentuotas 22 % pacientų, o tėvų pastebėtas 43 % pacientų (savistimuliacija mirksint – 24 %). Klinikinis ar EEG dokumentuotas fotosensityvumas nustatytas 65 % atvejų [18].

DRAVET SINDROMAS – TAI NE TIK EPILEPSIJA

Judėjimo sutrikimai, t. y. sunkumai vaikstant (ataksija ir eiseną sulenktais klubais bei keliais ir plokščia pėda), paprastai išryškėja iki ankstyvos paauglystės, todėl per kiekvieną apsilankymą būtina įvertinti eiseną ir esant sutrikimų siųsti ortopedinio ištyrimo bei reabilitacijos [7]. Nors piramidiniai simptomai gali atsirasti gana anksti, sausgyslių ir antkaulio refleksai būna sunkiai išgaunami, o atliekant elektromiografiją registruojamas ir centrinio, ir periferinio motoneurolo pažeidimas, bet raumenų atrofijos išoriškai nematoma [19]. Suaugus ne tik ryškėja piramidinio pažeidimo požymiai, bet atsiranda ir progresuoja ekstrapiramidiniai simptomai – levodopai jautrus parkinsonizmas ar choreoatetozė. Šie sutrikimai pasireiškia nepriklausomai nuo priepuolių dažnio [20].

Kalbos sutrikimas koreliuoja su pažintiniais gebėjimais, negebantys kalbėti pacientai mėgina save išreikšti alternatyviais būdais, o gebantiems kalbėti būdinga netiksliai artikuliacija, nosinis balsas, neįprastos intonacijos ir tarties sunkumai [21], kuriems koreguoti reikalinga ankstyva ir ilgalaikė logopedo pagalba.

Miego sutrikimai yra įprasta problema, varginanti pacientą ir jo šeimą, todėl tikslinga apie miego kokybę paklausti kaskart apsilankant pas gydytoją [7]. Nėra atlikta didelės imties ir geros kokybės tyrimų, kurie nurodytų,

kokie miego sutrikimai vyrauja sergant Dravet sindromu ir kokie gydymo metodai yra veiksmingi. Nemigai ir prabudimams gydyti skiriamas melatoninas [7].

Literatūroje yra aprašomi virškinamojo trakto sutrikimai. Dažniausi yra vidurių užkietėjimas ir kitos su peristaltikos sutrikimais susijusios ligos [7], todėl tikslinga aptarti mitybos ir vidurių užkietėjimo gydymo namuose rekomendacijas su pacientą slaugančiais artimaisiais, o prireikus siųsti pas dietologą ar gastroenterologą.

Dažnai pacientams būdingi ir vegetaciniai požymiai: prakaitavimas, išsiplėtę vyzdžiai, šaltos galūnės, veido ir liemens paraudimas, tachikardija [1].

GYDYMAS

Dravet sindromo gydymo vaistais nuo epilepsijos tikslas – išvengti užsitęsusių traukulių, sumažinti bendrą priepuolių skaičių ir sukelti kuo mažiau nepageidaujamų reiškinių. Dauguma medikamentų yra tik iš dalies veiksmingi, todėl tenka taikyti polifarmiterapiją, vaistai vartojami ilgai ir didelėmis dozėmis, Dravet sindromo pacientas serga daugeliu gretutinių ligų, taigi visiškai išvengti nepageidaujamų vaistų reiškinių neįmanoma. Tačiau užsitęsusių traukulių ir epilepsinių būklių kartojimasis blogina raidą, todėl būtina taikyti pakankamai intensyvų gydymą, kad jų būtų išvengta [7, 22].

Klobazamas arba valproatai yra pirmos eilės vaistai, o jeigu priepuolių kontrolė nepasiekama, pridedamas antrasis preparatas [7, 22]. Nesant pakankamo poveikio gydant pirmos eilės vaistais, pridedamas antros eilės vaistas stiripentolis (tik kartu su valproatais/klobazamu) [7, 22, 23] ar topiramatas [7, 23] arba skiriama ketogeninė dieta [7]. Nuo 2017 metų stiripentolis yra prieinamas ir kompensuojamas Lietuvos pacientams. Epilepsijai gydyti negalima skirti natrio kanalų blokatorių (karbamazepino, okskarbazepino, lamotrigino, fenitoino) ir viga-batrino, nes šie vaistai blogina paciento būklę.

Kiekvienam pacientui būtina namuose turėti medikamentų priepuoliui nutraukti ir iš anksto pacientą gydancio neurologo parengtą užsitęsusių traukulių gydymo protokolą, pagal kurį prireikus būtų teikiama kokybiška pagalba artimiausiame stacionare [7]. Paciento artimieji turi būti iš anksto pamokyti, kaip vartoti vaistus priepuoliui nutraukti: taisyklingai skirti midazolamą už skruosto ar į no-

si, jei priepuolis tęsiasi 3–5 minutes [7]. Tais atvejais, kai iš anamnezės žinoma apie kartotinius užsitęsiančius priepuolius, rekomenduojama vaistą duoti iškart, vos priepuoliui prasidėjus [7].

Siekiant suretinti priepuolių dažnį, daugumai pacientų yra efektyvios tokios atsargumo priemonės: vengti fizinio pervargimo ir emocinio streso, rekomenduojamas pietų miegas, jei vaikas jaučiasi pavargęs, vengti patalpų ar aplinkos, kur aukšta temperatūra (pirties, nekondicionuojamų transporto priemonių vasarą ir pan.), profilaktiškai skirti antipiretikus po vakcinacijos ir sergant infekcine liga, benzodiazepinus – karščiuojant [7]. Jei pastebima, kad priepuolius provokuoja fotostimuliacija, reikėtų vengti blyksnių šviesų ir dėvėti poliarizuotus akinus. Dravet sindromas jokių būdu nėra kontraindikacija vengti planinės imunizacijos (nerekomenduojama nukrypti nuo skiepų plano) ar priežastis siekti ankstyvos terapijos antibiotikais karščiuojant, pakanka skirti profilaktiką antipiretikais ir (ar) benzodiazepinais [7].

Labai svarbi sėkmingo gydymo dalis yra šeimos konsultavimas. Rekomenduojama, kad jau per pirmąjį vizitą, kai šeima sužino Dravet sindromo diagnozę, būtų aptarta pirmoji pagalba įvykus priepuoliui, įteiktas traukulių protokolai (veiksmų planas artimiausiai namų esančios ligoninės medikams), supažindinta su svarbiausiomis saugumo priemonėmis. Ne mažiau svarbus yra ir pokalbis apie prognozę: šeima turi būti informuota, kad daugumai pacientų visiškai priepuolių kontrolė negali būti pasiekta, ir supažindinta su gydymo tikslais. Rekomenduojama, kad šeimai būtų suteikta išsami informacija apie vaiko riziką patirti užsitęsusių priepuolių, būdingą raidos sutrikimo eigą ir kitą informaciją, susijusią su Dravet sindromu [7].

ATEITIES PERSPEKTYVOS

Kanabidiolio, kaip vaisto nuo epilepsijos, randomizuotas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas su Dravet sindromu sergančiais pacientais (n=120) parodė viltingus rezultatus: traukulių dažnis sumažėjo nuo 12,4 iki 5,9 k./mėn. vartojusiųjų 20 mg/kg per parą kanabidiolio grupėje (placebo grupėje sumažėjo nuo 14,9 iki 14,1 k./mėn.). Kanabidiolio grupės 43 % pacientų ir placebo grupės 27 % pacientų priepuolių skaičius sumažėjo bent 50 % (šansų santykis 2,00; 95 % CI, 0,93–4,30; P=0,08). Ka-

nabidiolio grupės 5 % pacientų ir placebo grupės 0 % visiškai išnyko priepuoliai (P=0,08). Kanabidiolį vartoję pacientai patyrė daugiau šalutinių reiškinių nei placebo grupės: dažniausiai vargino viduriavimas, vėmimas, nuovargis, karščiavimas, mieguistumas, padidėjusi aminoransferazių koncentracija [24]. Būtinai tolesni kanabidiolio efektyvumo ir saugumo tyrimai, jų palyginimas su esama terapija, prieš ištraukiant šį preparatą į Dravet sindromo gydymo rekomendacijas, todėl šiuo metu kanabidiolis šiam sindromui gydyti standartinėje klinikinėje praktikoje nerekomenduojamas [7].

Sisteminės analizės duomenimis (n=68), klajoklio nervo stimuliacija 52,9 % pacientų 50 % sumažino priepuolių skaičių, o vidutiniškai priepuolių skaičius vienam pacientui sumažėjo 50,8 % (n=28) [25]. Per socialinę mediją atliktos apklausos duomenimis (n=49), 28,5 % pacientų po procedūros priepuolių skaičius sumažėjo >50 %, pozityvi pacientų ar jų artimųjų nuomonė, kad procedūra buvo efektyvi mažinant priepuolių skaičių, buvo 55,8 % atvejų, o priepuoliai tapo lengvesni 83,7 % atvejų [26].

Dravet sindromo gydymui tiriami serotonerginį poveikį turintys preparatai, o preliminarūs žvalgomųjų studijų rezultatai džiugina. Aprašyti devyni fenfluraminą vartoję pacientai (1–30 metų amžiaus), kurių priepuolių dažnis buvo 15 k./mėn. Vartojant tiriamąjį vaistinį preparatą (trukmė 0,3–5,1 metų) priepuolių skaičius vidutiniškai sumažėjo 75 % (28–100 %). Septyniems pacientams (78 %) motorinių židinių ir generalizuotų priepuolių skaičius sumažėjo 50 % [27]. Dar 5 pacientai, sergantys Dravet sindromu ir patiriantys gydymui atsparius priepuolius, vartojo serotonino receptorių agonistą lorkaseriną, visiems priepuolių skaičius ir sunkumas sumažėjo [28]. Tikimasi, kad rezultatai bus patvirtinti kontroliuojamais klinikiniais tyrimais, tačiau kol kas serotonerginę sistemą veikiantys vaistai dar nepasiekė klinikinės praktikos.

DRAVET SINDROMAS LIETUVOJE: VIENO CENTRO PATIRTIS

Dravet sindromo diagnostikai neabejotinai yra svarbi paciento ir šeimos anamnezė, klinikiniai duomenys bei diagnostinių tyrimų rezultatai, bet ligos pradžioje pakitimai EEG yra nespecifiniai, galvos smegenų MRT pakitimų dažniausiai nerandama, todėl

2 lentelė. Dravet sindromu sergančių pacientų klinikinė charakteristika

Table 2. Clinical characteristics of patients with Dravet syndrome

	1 atvejis	2 atvejis	3 atvejis	4 atvejis	5 atvejis	6 atvejis
Amžius	8 m. 4 mėn.	3 m. 7 mėn.	2 m. 7 mėn.	4 m. 7 mėn.	2 m. 5 mėn.	1 m. 3 mėn.
Priepuolių pradžia	18 sav.	44 sav.	29 sav.	18 sav.	16 sav.	18 sav.
VNE vartojami dabar	VPAd, LVT, CNZ	VPAc	LVT	VPAc, STP	VPAc, LTV, TPM	VPAc, NTZ, STP
VNE vartojimo anamnezė	STP, PB, TPM, CBZ, OXC, ESM		VPAd	LVT, TPM	PB	PB
Priepuolių ryšys su karščiavimu	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip
Hemikloniniai traukuliai	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip
Generalizuoti toniniai-kloniniai traukuliai	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip
Mioklonijos	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip
Židininiai priepuoliai	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip
Atipiniai absansai	Taip	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
Toniniai traukuliai	Ne	Taip	Ne	Taip	Taip	Taip
Atoniniai-astatiniai priepuoliai	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
EEG normali ligos pradžioje	Ne	Taip	Taip	Taip	Ne	Ne
Fotosensityvumas esant ligai	Taip	–	–	–	–	Taip
Generalizuotos iškrovos EEG	Taip	Ne	Taip	Taip	Taip	Taip
Daugiažidinės iškrovos EEG	Taip	Ne	Ne	Taip	Taip	Taip
Normali raida ligos pradžioje	Ne	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip
Raida ilgainiui trinka	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Ne
Normalus MRT tyrimas	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	–

VPAc – valproinė rūgštis (*Convulex*); VPAd – valproinė rūgštis (*Depakine*); LVT – levetiracetamas; TPM – topiramatas; STP – stiripentolis; NTZ – nitrazepamas; PHB – fenobarbitalis; CNZ – klonazepamas; CBZ – karbamazepinas; ESM – etosuksimidas; OXC – okskarbaze-pinas.

genetinis ištyrimas tampa labai svarbus patvirtinant ar paneigiant diagnozę. Daugelį metų Lietuvoje Dravet sindromo diagnozė buvo tik klinikinė. Lietuvoje pirmas Dravet sindromo atvejis buvo aprašytas 2010 metais [29]. 2010–2018 metais Vaikų ligoninės, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų vaikų neurologijos skyriuje buvo gydomi ir prižiūrimi 6 pacientai, sergantys Dravet sindromu, jų klinikinę charakteristiką santrauka pateikiama 2 lentelėje. Visiems šiems pacientams nustatyta liga lemianti mutacija *SCN1A* gene. Molekulinė diagnostika atlikta „Centogene“ laboratorijoje (Rostokas, Vokietija).

Visiems pacientams (3 berniukai ir 3 mergaitės 1–8 m. amžiaus) Dravet sindromas nustatytas ankstyvoje vaikystėje, kai buvo pastebėti klasikiniai Dravet sindromo klinikiniai požymiai, aprašomi literatūroje [1, 7]. Pirmas traukulių priepuolis visiems pacientams įvyko 3–6 mėn. amžiaus, trims pacientams buvo hemikloniniai traukuliai, vienam – kairės rankos kloniniai traukuliai, dviem – generalizuoti toniniai-kloniniai traukuliai. Vėliau prisidėjo mioklonijos, hemikloniniai, kiti židininiai priepuoliai, generalizuoti toniniai-kloniniai priepuoliai. 83 % (n=5) pacientų traukuliai užsitęsė iki epilepsinės būklės. Dviem pa-

cientams pasireiškia veiksmo mioklonijos. Visiems pacientams priepuoliai siejosi su karščiavimu, perkaitimu, vienam – ir su fotoreaktyvumu. Normali raida ligos pradžioje nustatyta 5 pacientams, 1 pacientui, kuris gimė neišnešiotas, raida atsiloiko nuo gimimo. Antrais ligos metais visiems pacientams pradėjo ryškėti psichomotorinės raidos atsilikimas, kognityviniai ir elgesio sutrikimai. Dominuojantys požymiai buvo nerangumas, piramidiniai simptomai, ataksija, kalbos raidos sustojimas, impulsyvumas, hiperaktyvumas, autizmo spektrui būdingi požymiai, miego sutrikimas. Aštuonerių metų amžiaus pacientui išsivystė eisenos sutrikimas. Literatūros duomenimis, vyresniems nei 6 metų vaikams palaipsniui atsiranda ortopedinių sutrikimų: klubų ir kelių fleksinė padėtis, pėdų dorsifleksija, plokščiapėdystė, kontraktūros [7, 30]. Raidos sutrikimai nustatyti 5 pacientams iš šešių: 3 pacientams – mišrus specifinis raidos sutrikimas, 1 – netipinis autizmas ir specifinis judesių raidos sutrikimas su sunkiu protiniu atsilikimu, 1 – hiperaktyvumas, specifinis judesių raidos sutrikimas su mišriu mokymosi gebėjimų sutrikimu. 1 metų ir 3 mėn. amžiaus paciento raida iki šiol yra nesutrikusi. Normali EEG ligos pradžioje registruota 3 pacientams.

Ligai progresuojant atsirado EEG pokyčių, kurie ilgainiui kito: nuo pavienių lokalių piko ir bangos kompleksų su vėlesniu plitimu į abu pusrutulius iki daugiažidinio epilepsiforminio aktyvumo: labai gausių pikų, pikų grupių iškrovų, generalizuoto epilepsiforminio aktyvumo. Fotosensityvumas EEG nustatytas 34 % pacientų (liera-tūroje [18] fotosensityvumas nurodomas nuo 22 % iki 65 %). Trims pacientams interiktalinėje EEG neužregistruota jokių epilepsiforminių iškrovų. Vaizdiniai tyrimai buvo atlikti 5 iš 6 pacientų, nė vienam pacientui galvos smegenų MRT nepadarė jokių pokyčių. Galvos MRT pakitimai randami 11–39 % pacientų, dažniausiai – žievės atrofija, baltosios medžiagos pokyčiai temporalinėje skiltyje ir hipokampo sklerozė. Manoma, kad šie pokyčiai yra susiję su dažniais priepuoliais ir epilepsinėmis būklėmis, tačiau ryšys neįrodytas [30, 31].

Literatūros duomenimis, priepuolių kontrolė sergant Dravet sindromu yra retai kada pasiekiamą [13]. Svarbu pažymėti, kad natrio kanalų blokatoriai (karbamazepinas, okskarbaze-pinas, fenitoinas, lamotriginas) gali dažninti epilepsijos priepuolius ir blo-ginti Dravet sindromu sergančių pa-cientų būklę. Visais šešiais straipsnyje aprašomais klinikiniais atvejais prie-

puoliai kartojasi nepaisant gydymo vaistais nuo epilepsijos. Priepuolių dažnis – nuo 1 priepuolio per 4 mėnesius iki 5 priepuolių per mėnesį. Diagnozavus Dravet sindromą, visiems pacientams buvo skirtas gydymas pirmos eilės vaistais – valproatais ir benzodiazepinais, vėliau – topiramatu, levetiracetamu, stiripentoliu.

Šiuo metu vyriausiam pacientui yra 8 metai, apie vyresnius ir suaugusius Lietuvos pacientus autoriai duomenų neturi. Ateityje bus aktuali pacientų perdavimo suaugusiųjų neurologams problema.

IŠVADOS

Vaikų ligoninėje gydomi ir prižiūrimi 6 pacientai, kuriems pagal klinikinius požymius diagnozuotas ir vėliau dėl *SCN1A* mutacijos genetiškai patvirtintas Dravet sindromas. Pacientų gydymas ir priežiūra atitinka tarptautines rekomendacijas, šiuo metu Lietuvoje prieinami pirmos ir antros eilės vaistai Dravet sindromui gydyti. ♦

Gauta: 2018 02 10
Priimta spaudai: 2018 03 12

Summary

SEVERE INFANTILE MYOCLONIC EPILEPSY (DRAVET SYNDROME): LITERATURE REVIEW AND SIX CASE REPORTS

Rūta Praninskienė, Dovilė Jonuškaitė, Asta Judickienė, Joana Vitėnaitė, Rimantė Čerkauskienė

Introduction. Severe infantile myoclonic epilepsy (Dravet syndrome) is a rare genetic epilepsy that manifests with prolonged generalized tonic-clonic or hemiconic seizures induced by increased body or environment temperature in a infant or child with previously normal development. Early in the disease course cognitive, language and motor functions start to deteriorate.

Methods. Retrospective analysis of medical records was conducted in the Department of Pediatric Neurology in Children's Hospital. In total 6 Dravet syndrome patients were evaluated and followed according to individualised protocols in 2010–2018.

Results. All patients (female to male 3:3, aged 1–8 years) were diagnosed early in the disease course when they developed classic clinical signs of Dravet syndrome. All patients had first seizure when they were 3 to 6 months old. 5 out of 6 cases suffered *status epilepticus* at least

once. 2 of them had action myoclonus. Before the onset of seizures 5 out of 6 patients had normal development, 3 of them had normal EEG findings, in 2 cases photoparoxysmal reaction was elicited at least once. Imaging studies were performed in 5 cases, none of them had any changes on MRI.

Conclusions. In all cases the diagnosis was made based on clinical findings and later verified using genetic testing. *SCN1A* mutation was confirmed in all of them. All of the patients continue to have seizures despite aggressive pharmacological treatment. Patient observation and treatment plans meet international standards. At the moment both first and second line medications are available for treatment of Dravet syndrome in Lithuania.

Keywords: Dravet syndrome, epileptic encephalopathy, genetic epilepsy, *SCN1A*, febrile seizures.

LITERATŪRA

- Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* 2011; 52(Suppl. 2): 3–9.
- Orphanet: Dravet syndrome. www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=33069&lng=EN (accessed February 3, 2018).
- Scheffer IE, French J, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, et al. Classification of the epilepsies: new concepts for discussion and debate – Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open* 2016; 1: 37–44.
- Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res* 2018; 139: 73–9.
- Parihar R, Ganesh S. The *SCN1A* gene variants and epileptic encephalopathies. *J Hum Genet* 2013; 58: 573–80.
- Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Forbes GH, Zuberi SM. Prognostic, clinical and demographic features in *SCN1A* mutation-positive Dravet syndrome. *Brain* 2012; 135: 2329–36.
- Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA, et al. Optimizing the diagnosis and management of Dravet syndrome: recommendations from a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol* 2017; 68: 18–34.e3.
- Cetica V, Chiari S, Mei D, Parrini E, Grisotto L, Marini C, et al. Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with *SCN1A* mutations. *Neurology* 2017; 88: 1037–44.
- Ishii A, Watkins JC, Chen D, Hirose S, Hammer MF. Clinical implications of *SCN1A* missense and truncation variants in a large Japanese cohort with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2017; 58: 282–90.
- Steel D, Symonds JD, Zuberi SM, Brunklaus A. Dravet syndrome and its mimics: Beyond *SCN1A*. *Epilepsia* 2017; 58: 1807–16.
- Carvill GL, Weckhuysen S, McMahon JM, Hartmann C, Möller RS, Hjalgrim H, et al. *GABRA1* and *STXBP1*: novel genetic causes of Dravet syndrome. *Neurology* 2014; 82: 1245–53.
- Panzer A, Polster T, Siemes H. Dravet-Syndrom (schwere frühkindliche myoklonische Epilepsie). *Epilepsien Bei Kinder Jugendlichen*. Vol. 1. 3rd ed. Verlag Hans Huber, 2015; p. 274.
- Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, Gibson E, Battersby A. Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Dev Med Child Neurol* 2018; 60: 63–72.
- Cooper MS, McIntosh A, Crompton DE, McMahon JM, Schneider A, Farrell K, et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res* 2016; 128: 43–7.
- Myers KA, McMahon JM, Mandelstam SA, Mackay MT, Kalhins RM, Leventer RJ, et al. Fatal cerebral edema with status epilepticus in children with Dravet syndrome: Report of 5 cases. *Pediatrics* 2017; 139: e20161933.
- Shmueli S, Sisodiya SM, Gunning WB, Sander JW, Thijs RD. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav* 2016; 64: 69–74.
- Canafoglia L, Ragona F, Panzica F, Piazza E, Freri E, Binelli S, et al. Movement-activated cortical myoclonus in Dravet syndrome. *Epilepsy Res* 2017; 130: 47–52.
- Verbeek N, Trenité DK-N, Wassenaar M, Campen J van, Sonsma A, Gunning WB, et al. Photosensitivity in Dravet syndrome is under-recognized and related to prognosis. *Clin Neurophysiol* 2017; 128: 323–30.
- Gitiaux C, Chemaly N, Quijano-Roy S, Barnerias C, Desguerre I, Hully M, et al. Motor neuropathy contributes to crouching in patients with Dravet syndrome. *Neurology* 2016; 87: 277–81.
- Alfonso F, Borlot F, Lang A, Andrade D. Antecollis and levodopa-responsive parkinsonism are late features of Dravet syndrome (P3.241). *Neurology* 2016; 86: P3.241.
- Turner SJ, Brown A, Arpone M, Anderson V, Morgan AT, Scheffer IE. Dysarthria and broader motor speech deficits in Dravet syndrome. *Neurology* 2017; 88: 743–9.
- Brigo F, Igwe SC, Bragazzi NL. Antiepileptic drugs for the treatment of

- infants with severe myoclonic epilepsy. *Cochrane Database Syst. Rev.* John Wiley & Sons, Ltd, 2017.
23. De Liso P, Chemaly N, Laschet J, Barnerias C, Hully M, Leunen D, et al. Patients with Dravet syndrome in the era of stiripentol: A French cohort cross-sectional study. *Epilepsy Res* 2016; 125: 42–6.
24. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376: 2011–20.
25. Dibué-Adjei M, Fischer I, Steiger H-J, Kamp MA. Efficacy of adjunctive vagus nerve stimulation in patients with Dravet syndrome: A meta-analysis of 68 patients. *Seizure* 2017; 50: 147–52.
26. Ali R, Elsayed M, Kaur M, Air E, Mahmood N, Constantinou J, et al. Use of social media to assess the effectiveness of vagal nerve stimulation in Dravet syndrome: A caregiver's perspective. *J Neurol Sci* 2017; 375: 146–9.
27. Schoonjans A, Paelinck BP, Marchau F, Gunning B, Gammaitoni A, Galer BS, et al. Low-dose fenfluramine significantly reduces seizure frequency in Dravet syndrome: a prospective study of a new cohort of patients. *Eur J Neurol* 2017; 24: 309–14.
28. Griffin A, Hamling KR, Knupp K, Hong S, Lee LP, Baraban SC. Clemizole and modulators of serotonin signalling suppress seizures in Dravet syndrome. *Brain* 2017; 140: 669–83.
29. Endzinienė M. Sunki kūdikių miokloninė epilepsija (Dravet sindromas). *Neurologijos seminarai* 2010; 14(43): 5–15.
30. Guerrini R, Striano P, Catarino C, Sisodiya SM. Neuroimaging and neuropathology of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011; 52: 30–4.
31. Gaily E, Anttonen A-K, Valanne L, Liukkonen E, Träskelin A-L, Polvi A, et al. Dravet syndrome: New potential genetic modifiers, imaging abnormalities, and ictal findings. *Epilepsia* 2013; 54: 1577–85.