

## Ciężka padaczka miokloniczna niemowląt (zespół Draveta) – rozpoznawanie u dorosłych

**Streszczenie** – U chorych w wieku dorosłym trudno jest ustalić rozpoznanie etiologiczne padaczki odpornej na leczenie i zaburzeń czynności umysłowych. Przeprowadziliśmy analizę fenotypu u 14 dorosłych chorych na ciężką padaczkę miokloniczną niemowląt. Stwierdziliśmy występowanie różnych typów napadów (najczęściej nocnych uogólnionych napadów toniczno-klonicznych), umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności umysłowych oraz niesprawności ruchowej o zróżnicowanym stopniu nasilenia. Przesłanką ułatwiającą ustalenie rozpoznania była charakterystyczna ewolucja objawów w pierwszych latach życia. U 10 chorych wykryto mutację genu *SCN1A*, u jednego – genu *GABRG2*.

NEUROLOGY 2006;67:2224–2226

F.E. Jansen, MD; L.G. Sadleir, MD; L.A. Harkin, MSc; L. Vadlamudi, MBBS, PhD; J.M. McMahon, BSc; J.C. Mulley, PhD; I.E. Scheffer, MBBS, PhD; S.F. Berkovic, MD

W pewnej grupie dorosłych chorych na padaczkę oporną na leczenie, wykazujących zaburzenia czynności umysłowych, nie udaje się ustalić rozpoznania etiologicznego. Ustalenie etiologii ma ważne znaczenie dla leczenia i poradnictwa rodzinnego. Wiele rodzin ma poczucie winy wynikające z błędnych wyobrażeń na temat przyczyn choroby.

Chociaż ciężką padaczkę miokloniczną niemowląt (zespół Draveta) opisano w 1978 roku,<sup>1</sup> dopiero od niedawna rozpoznaje się ją częściej u dzieci chorych na padaczkę, do czego przyczyniło się odkrycie mutacji genu *SCN1A*, kodującego podjednostkę  $\alpha 1$  kanału sodowego neuronów.<sup>2,3</sup> Ciężka padaczka miokloniczna niemowląt ujawnia się zazwyczaj około 6. miesiąca życia w postaci nawracającego hemiklonicznego lub uogólnionego stanu padaczkowego związanego z gorączką. Między 1. i 4. rokiem życia pojawiają się inne typy napadów, m.in. miokloniczne i częściowe. Rozwój psychoruchowy w pierwszym roku życia jest prawidłowy, ale później jego tempo się zwalnia. Padaczka jest często oporna na leczenie, a rozwój psychoruchowy opóźniony; zgon w wieku dziecięcym nie należy do rzadkości.<sup>4</sup> „Graniczna

ciężka padaczka miokloniczna niemowląt” odnosi się do przypadków pozbawionych niektórych typowych cech, takich jak napady miokloniczne.<sup>5</sup>

Pomimo charakterystycznego przebiegu w wieku dziecięcym u dorosłych ciężka padaczka miokloniczna niemowląt często pozostaje nierozpoznana. Użytkano jak dotąd niewiele danych dotyczących ewolucji tej postaci padaczki w długim okresie czasu lub jej fenotypu u dorosłych.<sup>6,7</sup> Celem przedstawianego badania było ustalenie fenotypu ciężkiej padaczki mioklonicznej niemowląt (i jej postaci granicznej) u dorosłych.

**Metody.** Przebadaliśmy 14 chorych na ciężką padaczkę miokloniczną niemowląt lub graniczną ciężką padaczkę miokloniczną niemowląt, którzy zgłosili się do Epilepsy Research Center, Austin Health, w Melbourne, w Australii. Kiedy chorych skierowano po raz pierwszy z powodu padaczki odpornej na leczenie i zaburzeń czynności umysłowych, nie mieli ustalonego swoistego rozpoznania. Rozpoznanie ciężkiej padaczki mioklonicznej niemowląt ustalono u nich w wyniku powtórnej analizy danych klinicznych, obejmujących wywiad chorobowy w dzieciństwie, na podstawie następujących kryteriów<sup>8</sup>: (1) początek napadów, często związanych z gorączką, w pierwszym roku życia, (2) liczne typy napadów padaczkowych, obejmujących napady miokloniczne, nieświadomości, częściowe złożone i atoniczne oraz (3) opóźnienie rozwoju psychoruchowego. Mogły występować ataksja i objawy uszkodzenia dróg piramidowych. U chorych na ciężką padaczkę miokloniczną niemowląt w pierwszych dwóch latach życia zapis EEG jest często prawidłowy. W miarę postępu choroby w czasie fotostymulacji ujawniają się zazwyczaj uogólnione zespoły (wielo-) iglicy i fali wolnej. Zmiany strukturalne mózgu nie występują lub są nieswoiste. Rozpoznanie granicznej ciężkiej padaczki mioklonicznej niemowląt ustalano, jeżeli chory nie miał napadów mioklonicznych, wykazywał względnie prawidłowy rozwój psychoruchowy lub nie stwierdzano uogólnionych zespołów iglicy i fali w zapisie EEG. W analizie uwzględniliśmy dwie pary bliźniąt jednojajowych (Pacjenci 3 i 4 oraz 13 i 14).

Szczegółowy wywiad chorobowy dotyczący dzieciństwa ustalono na podstawie informacji rodziców i lekarzy opiekujących się chorymi oraz danych z dokumentacji medycznej. Autorzy osobiście zbadali każdego chorego. Zebrano dane dotyczące aktualnie występujących napadów, sprawności ruchowej i zdolności językowych oraz współwystępujących swoistych ubytków neurologicznych. Poziom rozwoju umysłowego ustalano na podstawie oceny klinicznej.

Z: Epilepsy Research Centre (F.E.J., L.V., J.M.McM., I.E.S., S.F.B.), Department of Medicine, University of Melbourne, Austin Health, Heidelberg, Department of Genetic Medicine (L.A.H., J.C.M.), Women's and Children's Hospital, Adelaide, Department of Neurology (L.V.), Canberra Hospital, a także Department of Paediatrics (I.E.S.), University of Melbourne and Royal Children's Hospital Melbourne, Australia; Rudolph Magnus Institute of Neurosciences (F.E.J.), Department of Neurology, University Medical Centre Utrecht, Holandia; Departments of Pediatrics (L.G.S.), Capital Coast Health and University of Otago, Wellington, Nowa Zelandia.

F.E. Jansen otrzymał grant naukowy od Jan Meerwaldt Foundation. Podziękowania za udzielone granty należą się National Health and Medical Research Council oraz Bionomics Ltd.

S.F. Berkovic, I.E. Scheffer i J.C. Mulley otrzymywali środki na badania naukowe i wynagrodzenia od firmy Bionomics Ltd., która opatentowała test diagnostyczny do wykrywania mutacji *SCN1A*.

Praca wpłynęła 30 stycznia 2006 r.; przyjęto do druku 1 września 2006 r.

Korespondencje oraz prośby o kopie oryginału należy kierować do: Dr. S.F. Berkovic, Epilepsy Research Centre, Heidelberg Repatriation Hospital, Banksia Street, West Heidelberg, Victoria, Australia 3081; e-mail: s.berkovic@unimelb.edu.au

**Tabela.** Charakterystyka 14 chorych na ciężką padaczkę miokloniczną niemowląt (lub jej postać graniczną)

pacjent	Fenotyp w wieku dziecięcym				Fenotyp w wieku dorosłym				
	wiek zachorowania, miesiące	typ napadów na początku choroby	typy napadów	rozpoznanie	wiek w chwili włączenia do badania, lata	typy napadów w okresie badania	niesprawność umysłowa	objawy ruchowe	mutacja
1	11	DG	T-K, A, M, CzZ, N	CPMN	18	T-K, A, N	3	–	–
2	3	M	T-K, N, M	CPMN	18	T-K, M	2	piramidowe/ pozapiramidowe	SCN1A
3	8	T-K	T-K, N, M	CPMN	27	T-K, CzZ	2	piramidowe/ mózdkowe	SCN1A
4	8	T-K	T-K, M, N	CPMN	27	T-K, CzZ	2	piramidowe/ mózdkowe	SCN1A
5	6	T-K	T-K, M, A, CzZ	gCPMN	47	T-K	2	piramidowe/ mózdkowe	SCN1A
6	5	DG	T-K, M, N, CzZ	gCPMN	39	T-K	1	piramidowe	–
7	6	DG	T-K, M, CzP, A	CPMN	31	T-K, CzZ	2	mózdkowe	–
8	6	DG	T-K, CzP, M, N	gCPMN	20	T-K, CzP	0	–	SCN1A
9	3	DG	T-K, M, N, CzZ, T	CPMN	26	T-K, CzZ, N	1	–	GABRG2
10	5	T-K	T-K, T, M, N	CPMN	18	T-K, CzZ	3	pozapiramidowe	SCN1A
11	7	DG	T-K, M, N	CPMN	19	T-K, M	3	piramidowe	SCN1A
12	7	DG	T-K, M, T, CzZ, A	gCPMN	18	T-K	3	–	SCN1A
13	5	DG	T-K, n.T	gCPMN	29	T-K, CzZ, N	3	pozapiramidowe	SCN1A
14	4	DG	T-K, N, A	gCPMN	29	T-K, CzZ, N	3	pozapiramidowe	SCN1A

CPMN = ciężka padaczka miokloniczna niemowląt; gCPMN = graniczna ciężka padaczka miokloniczna niemowląt; DG = drgawki gorączkowe; T-K = napady toniczno-kloniczne; M = napady miokloniczne; CzZ = napady częściowe złożone; CzP = napady częściowe proste; A = napady atoniczne; N = napady nieświadomości; T = toniczne; 0 = prawidłowy rozwój; 1 = łagodne zaburzenia czynności umysłowych; 2 = umiarkowane zaburzenia czynności umysłowych; 3 = ciężkie zaburzenia czynności umysłowych; SCN1A = gen podjednostki  $\alpha$ 1kanału sodowego; GABRG2 = gen podjednostki  $\gamma$ 2 receptora GABA(A)

Analizę mutacji SCN1A przeprowadzono za pomocą denaturującej wysoko sprawnej chromatografii cieczowej i następnego sekwencjonowania amplikonów o nieprawidłowych chromatogramach. U czterech pacjentów od razu zsekwenjonowano wszystkie produkty PCR bez uprzedniej analizy metodą denaturującej wysoko sprawnej chromatografii cieczowej. W analizie uwzględniono opisanego wcześniej chorego, u którego wykryto mutację GABRG2.<sup>9</sup>

**Wyniki.** Podstawowa charakterystyka. Mediana wieku w chwili wystąpienia pierwszego napadu (u 9 chorych związanego z gorączką) wynosiła 6 miesięcy (zakres: 3–11 miesięcy; tab.). W wieku dziecięcym u wszystkich 14 chorych występowały jednostronne lub uogólnione napady toniczno-kloniczne (u sześciu – codziennie, u pięciu – raz w tygodniu, u trzech – rzadziej). U 12 chorych zaobserwowano napady miokloniczne. Jedenastu miało napady nieświadomości występujące codziennie lub co tydzień. U ośmiu chorych odnotowano napady częściowe złożone. Napady atoniczne występowały u sześciu chorych, a toniczne – u jednego. Uogólnione zespoły igli-

cy i fali w międzypadawym zapisie EEG stwierdzono u dziewięciu chorych; u dwóch odnotowano związek z fotostymulacją. U wszystkich pacjentów po okresie prawidłowego rozwoju psychoruchowego jego tempo się zwolniło. W ośmiu przypadkach, obejmujących obie pary bliźniąt, odnotowano dodatni wywiad rodzinny w kierunku drgawek gorączkowych lub padaczki.

*Fenotyp u dorosłych.* Średni wiek w chwili włączenia do badania wynosił 26 lat (mediana: 23 lata; zakres: 18–47 lat; tab.). Jeden chory (Pacjent 1) zmarł w wieku 18 lat.

Uogólnione napady toniczno-kloniczne (często nocne) były głównym typem napadów u wszystkich chorych. U siedmiu napady występowały raz w tygodniu, u czterech – kilka razy w miesiącu; w trzech przypadkach częstości napadów nie ustalono. Napady miokloniczne utrzymywały się u dwóch chorych (u jednego – codziennie, u drugiego – cztery razy w miesiącu). Napady częściowe złożone występowały u siedmiu chorych: u jednego – codziennie, u trzech – co tydzień, u dwóch – kilka razy w miesiącu, u jednego – rzadko. Napady nieświadomości u dwóch chorych występowały codziennie, u jednego zaś – co tydzień;

u jednego częstości tych napadów nie ustalono. U jednego chorego nadal występowały napady atoniczne. U żadnego pacjenta okres remisji napadów nie był dłuższy niż 12 miesięcy. Każdy chory przyjmował od dwóch do pięciu leków przeciwpadaczkowych.

Wszyscy chorzy mieli prawidłowy obwód głowy. U dziesięciu odnotowano zaburzenia ruchowe. U czterech stwierdzono objawy mózdkowe, obejmujące ataksję, drżenie zamiarowe i zaburzenia ruchów gałek ocznych. Sześciu chorych wykazywało zaburzenia czynności dróg piramidowych, przejawiające się zwiększonym napięciem mięśni, objawem Babińskiego i pogorszeniem sprawności wykonywania ruchów precyzyjnych. Objawy pozapiramidowe, obejmujące dyskinezy języka, sztywność mięśni i chód dystoniczny, odnotowano u czterech chorych. U dziesięciu chorych wykonano badanie RM głowy, które u dwóch uwidocznilo jednostronny zanik hipokampa, a u dwóch innych – uogólniony zanik mózgu; u 6 chorych obraz RM mózgu był prawidłowy.

Sprawność umysłowa jednego chorego odpowiadała dolnej części zakresu przeciętnego. U dwóch chorych rozpoznano łagodne pogorszenie sprawności umysłowej, stwierdzając u obu zaburzenia odbiorczych funkcji językowych, literowania (*spelling*) i czytania.

Umiarkowane upośledzenie umysłowe stwierdzono u pięciu chorych, ciężkie – u sześciu. U trzech chorych, którzy wykazywali ciężkie zaburzenia czynności umysłowych w dzieciństwie, w wieku dorosłym odnotowano dalsze pogorszenie.

Dwóch pacjentów było w stanie prowadzić niezależne życie, ale żaden z nich nie pracował. Jeden był żaręczony, drugi miał dwuletnią córkę. Dwóch chorych mieszkało w warunkach nadzorowanej grupy; jedna pacjentka pracowała w żłobku. Pozostałych 10 chorych wymagało znacznej pomocy w codziennym życiu. Trzech z nich uczęszczało do szkół specjalnych, pozostałych siedmiu korzystało z ośrodków opieki dziennej dla dorosłych.

U dziesięciu chorych (w tym dwóch par bliźniąt) wykryto mutacje *SCN1A*, jeden był zaś nosicielem mutacji *GABRG2*.<sup>9</sup>

**Omówienie.** Ciężka padaczka miokloniczna niemowląt obarczona jest dużą śmiertelnością w wieku dziecięcym.<sup>4</sup> Dorosli chorzy na tę postać padaczki stanowią zatem wyselekcjonowaną kohortę. Tym niemniej przedstawiony opis serii przypadków przemawia za ogólnie złym rokowaniem. U wszystkich 14 chorych utrzymywały się napady drgawkowe. Występowały one jednak rzadziej niż w dzieciństwie i często pojawiały się w nocy. Inne typy napadów padaczkowych również były rzadsze w wieku dorosłym, a w niektórych przypadkach mogły nawet ustąpić. Zaburzenia czynności umysłowych były zwykle umiarkowane lub ciężkie, ale w wieku dorosłym nie obserwowano na ogół dalszej regresji. Ataksja, uznawana za istotny objaw ruchowy u dzieci, występowała u czterech chorych. Nieoczekiwanie u czterech chorych stwierdziliśmy objawy pozapiramidowe. U chorych na ciężką padaczkę miokloniczną niemowląt opisano napadowe zaburzenia ruchowe, które wy-

nikały jednak z działania leków przeciwpadaczkowych, głównie fenytoiny.<sup>10</sup>

W przedstawianym opisie serii przypadków nie stwierdziliśmy różnic pod względem napadów padaczkowych ani rozwoju psychoruchowego między chorymi na ciężką padaczkę miokloniczną niemowląt a wykazującymi graniczną postać tej choroby w dzieciństwie. U większości dorosłych chorych, u których ustaliliśmy rozpoznanie kliniczne, wykryliśmy mutacje *SCN1A*, podobnie jak w badaniach dotyczących dzieci.<sup>2,3</sup>

Niejednorodny przebieg kliniczny ciężkiej padaczki mioklonicznej niemowląt u dorosłych może w niektórych przypadkach sugerować nabyte uszkodzenie mózgu, a w innych – chorobę metaboliczną lub spichrzeniową. Przesłanką sugerującą prawidłowe rozpoznanie była charakterystyczna ewolucja objawów klinicznych w pierwszych latach życia, która może być jednak trudna do ustalenia w przypadku chorego przebywającego w zakładzie opiekuńczym. Pomocne może być uzyskanie dokładnych danych dotyczących wywiadu chorobowego w dzieciństwie od starszych krewnych lub z dokumentacji medycznej. Rozpoznanie ustala się na podstawie danych klinicznych; wykrycie mutacji *SCN1A* potwierdza rozpoznanie. W przedstawianej serii przypadków mutacje genowe wykryto u około 70% chorych; mutacji tych nie stwierdzono u osób z grupy kontrolnej.

## Podziękowania

Autorzy dziękują rodzinom za udział w badaniu.

## Piśmiennictwo

1. Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. *Vie Med* 1978;8:543–548.
2. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene *SCN1A* cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001;68:1327–1332.
3. Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, Dibbens LM, Berkovic SF, Harkin LA. *SCN1A* mutations and epilepsy. *Hum Mutat* 2005;25:535–542.
4. Dravet C, Bureau M, Oguni H. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd ed. London: Libbey, 2002:81–104.
5. Ogino T, Ohtsuka Y, Amano R, Yamatogi Y, Ohtahara S. An investigation on the borderland of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1988;42:554–555.
6. Ohki T, Watanabe K, Negoro T, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: evolution of seizures. *Seizure* 1997;6:219–224.
7. Ohtsuka Y, Maniwa S, Ogino T, Yamatogi Y, Ohtahara S. Severe myoclonic epilepsy in infancy: a long-term follow-up study. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1991;45:416–418.
8. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389–399.
9. Harkin LA, Bowser DN, Dibbens LM, et al. Truncation of the *GABA<sub>A</sub>* receptor  $\alpha 2$  subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2002;70:530–536.
10. Ohtsuka Y, Ohmori I, Ogino T, Ouchida M, Shimizu K, Oka E. Paroxysmal movement disorders in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev* 2003;25:401–405.