

Atypowe napady nieświadomości u chorej w wieku 23 lat — opis przypadku

Elżbieta Szczygieł-Piłut

Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym i Pododdziałem Rehabilitacji Neurologicznej Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II w Krakowie

STRESZCZENIE

Zespół Lennox-Gastauta (LGS, *Lennox-Gastaut syndrome*) jest ciężką encefalopatią padaczkową wieku dziecięcego, która trwa przez okres dojrzewania do wieku dorosłego. Leczenie dorosłych pacjentów z LGS jest zazwyczaj niezwykle trudne. W artykule zaprezentowano przypadek chorej w wieku 23 lat z anoksemicznym uszkodzeniem okołoporodowym i LGS, u której przewlekła politerapia przeciwpadaczkowa mogła się przyczynić do zmian w obrazie klinicznym choroby. Zespół Lennox-Gastauta jest encefalopatią padaczkową, w której istotne znaczenie ma ciągłe monitorowanie objawów klinicznych i zapisu elektroencefalograficznego.

Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (3): 173–177

Słowa kluczowe: padaczka, zespół Lennox-Gastauta, LGS, leczenie

Wprowadzenie

Zespół Lennox-Gastauta (LGS, *Lennox-Gastaut syndrome*) należy do heterogennej, uogólnionej, objawowej lub kryptogennej encefalopatii padaczkowej okresu dziecięcego, nadal jednak nie opracowano dokładnej tej definicji choroby. Częstość występowania zespołu wynosi 1/mln/rok, rozpowszechnienie zaś — 15/100 tys. Zespół Lennox-Gastauta obejmuje 5–10% pacjentów z padaczką i stanowi 1–2% padaczek dziecięcych

[1]. U blisko połowy chorych jest on konsekwencją ewoluowania zespołu Westa. Z powodu zarówno braku dla tego zespołu typowych rodzajów napadów, jak i zmienności obrazu klinicznego w czasie trwania choroby ustalenie jednoznacznego rozpoznania może być trudne.

Etiologia choroby

Stan neurologiczny i wynik badania rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) głowy zależą od etiologii choroby [2]. Przeważnie LGS wiąże się z podatnością genetyczną nakładającą się na zmiany strukturalne [3]. Lista możliwych patogennych mutacji odpowiedzialnych za chorobę obejmuje geny: *GABRB3*, *ALG13*, *SCN8A*, *STXBP1*, *DNM1*, *FOXG1* lub *CHD2* [4]. Spośród czynników prenatalnych wymienia się: dysplazje korowe, zespoły skórno-nerwowe, anomalie chromosomalne, zakażenia wewnątrzmaciczne, schorzenia metaboliczne i inne zespoły — na przykład małogłowie wrodzone czy stany niedotlenieniowo-niedokrwienne. Poporodowe podłoże mogą stanowić: urazy czaszki u dziecka, krwawienia, infekcje, guzy mózgu czy malformacje naczyń [5]. Etiologię choroby udaje się zdefiniować u blisko 75% chorych [5]. W pozostałych przypadkach LGS powstaje *de novo* u uprzednio zdrowych osób. Dotychczas dla LGS nie zdefiniowano żadnego markera biologicznego. Początek objawów zespołu w przeważającej większości przypadków pojawia się przed ukończeniem 4. roku życia, niekiedy później — do 8. roku życia, zachorowanie zaś po 10. roku życia jest niezwykle rzadkie. Zespół częściej występuje u chłopców [5].

Adres do korespondencji:

dr n. med. Elżbieta Szczygieł-Piłut
Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym
i Pododdziałem Rehabilitacji Neurologicznej
Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II w Krakowie
ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków
e-mail: neurologia@szpitalp2.krakow.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2018, 14, 3: 173–177
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2018 Via Medica

Tabela 1. Rodzaje napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta (LGS, *Lennox-Gastaut syndrome*) (źródło [5])

Typ napadów	Charakterystyka
Napady toniczne	Są najbardziej charakterystycznym typem napadów dla LGS (nie zawsze obecnym na początku choroby) — charakteryzują się skurczem mięśni trwającym od kilku sekund do minuty (średnio 10 s). Napad może się ograniczyć do ruchu zgięcia głowy i tułowia (podtyp osiowy) z jednoczesnym zgięciem lub wyprostowaniem kończyny i z towarzyszącymi zaburzeniami świadomości. Może również mieć postać jedynie zwrotu gałek ocznych ku górze W śródnapadowym badaniu elektroencefalograficznym rejestruje się głównie artefakty związane z aktywnością mięśni, poprzedzające pojawienie się wysokonapięciowej fali wolnej. Spontaniczna aktywność mięśniowa rejestruje się także podczas badania elektromiograficznego Ze względu na możliwość rejestracji czynności mięśniowej oraz predylekcję do występowania napadów we śnie spontanicznym w diagnostyce napadów może być pomocne badanie polisomnograficzne
Atypowe napady nieświadomości	Druga pod względem częstości występowania kategoria napadów w LGS charakteryzuje się trudnym do uchwycenia (zwłaszcza u chorych ze współistniejącym upośledzeniem umysłowym) początkiem i końcem, z towarzyszącymi objawami toniczno-autonomicznymi. W trakcie napadu obserwuje się wzmożone lub obniżone napięcie mięśni posturalnych z wygięciem tułowia w łuk, bez upadku. Objawy utrzymują się ≥ 20 s
Napady atoniczne	Są konsekwencją nagłej utraty napięcia mięśni postawnych, niekiedy ograniczają się do określonych grup mięśniowych z mruganiem oczami, skłonem głowy, opadaniem żuchwy itp. Napady atoniczne stanowią szczególnie narażenie na powstawanie obrażeń ciała (zwykle trwają krótko: 1–2 s), mogą poprzedzać drgawki miokloniczne lub im towarzyszyć Utrata świadomości jest krótkotrwała W odniesieniu do LGS napady te nie są diagnostycznie istotne
Napady miokloniczne	Charakteryzują się uogólnionym lub ogniskowym, izolowanym lub występującym seriami, niezależnym od woli krótkim skurczu mięśni, obejmującym wszystkie grupy mięśniowe lub pojedyncze mięśnie
Inne typy napadów	
Napady ogniskowe	Zwykle pojawiają się w zaawansowanej postaci choroby, niekiedy jednak, co stanowi problem diagnostyczny, są pierwszym objawem LGS
Wtórnie uogólnione	
Uogólnione napady toniczno-kloniczne	
Jednostronne napady toniczno-kloniczne	

Kryteria diagnostyczne

Powszechnie akceptowane kryteria diagnostyczne zawierają triadę objawów:

- różne formy napadów (tab. 1);
- nieprawidłowe wyniki badań elektroencefalograficznych (100% przypadków) [6];
- zaburzenia funkcji poznawczych (średnio 90%) [6].

Typy napadów

Wśród różnorodnych typów napadów padaczkowych najczęściej spotykane są napady atoniczne, nietypowe napady nieświadomości, nocne napady toniczne, rzadko obserwuje się zaś napady miokloniczne [7]. Epizody niedrgawkowego stanu padaczkowego (NCSE, *nonconvulsive status epilepticus*) występują u 50–75% chorych.

Zmiany w zapisie elektroencefalograficznym

Między napadami badanie elektroencefalograficzne (EEG) w objawowej formie LGS od samego

początku wykazuje nieprawidłowości w postaci: zwolnienia rytmu podstawowego ze współistniejącym brakiem zróżnicowania przestrzennego. Zmianom towarzyszą wyładowania napadowe o lokalizacji mnogiej, manifestujące się: zespołami iglica-fala wolna z przewagą w odprowadzeniach czołowo-skroniowych. W kryptogennym podtypie choroby czynność podstawowa początkowo jest prawidłowa, stopniowo się pogarsza, korelując z liczbą napadów i rozwojem schorzenia. Morfologia śródnapadowych zapisów EEG w LGS zależy od rodzaju napadów. W nietypowych napadach nieświadomości w zapisie EEG rejestruje się nieregularne, bardziej lub mniej symetryczne, uogólnione wyładowania zespołów iglica-fala wolna wynoszące 2–2,5 Hz. Uogólnione wyładowania iglic lub spłaszczenie czynności podstawowej z domieszką niskonapięciowego rytmu beta bądź kompilację obu tych wzorców spotyka się w zapisie EEG napadów tonicznych. Polimorficzne zespoły iglica-fala wolna, wieloiglica-fala

wolna ze zmniejszeniem amplitudy czynności podstawowej i czynnością szybką rejestruje się w napadach mioklonicznych lub miokloniczno-atonicznych [8].

Objawy towarzyszące

Coraz częściej w LGS zwraca się uwagę na możliwość współwystępowania zaburzeń okulistycznych. W opublikowanym w czerwcu 2017 roku w „Korean Journal of Ophthalmology” badaniu Kim i wsp. [9] w 34-osobowej grupie chorych z LGS wykazali występowanie zaburzeń okulistycznych u 88,2% badanych. Najczęściej opisywanymi objawami były: zaburzenia refrakcji (52,9%), zez (32,4%), zaburzenia widzenia kolorów (23,5%) i retinopatia wcześniaków (8,8%) [9].

Leczenie

Walproinian nadal pozostaje lekiem z wyboru ze względu na jego skuteczność w większości typów napadów, chociaż jego stosowanie u dzieci poniżej 2. roku życia wiąże się z ryzykiem rozwoju niewydolności wątroby. W terapii dodanej dobry efekt kliniczny przynosi wdrożenie felbamatu. Lek ten nie może być jednak stosowany rutynowo, ponieważ ma wiele działań niepożądanych, między innymi hepatotoksyczność i ryzyko rozwoju anemii aplastycznej. W LGS prawie zawsze konieczna jest politerapia. Zastosowanie znajdują: etosuksymid, lamotrygina, topiramát, klobazam, rufenimid, lewetiracetam czy zonisamid. Nierzadko zaleca się także benzodiazepiny. Z powodu możliwości pogorszenia napadów mioklonicznych należy unikać stosowania gabapentyny, karbamazepiny, okskarbazepiny, pregabaliny, tiagabiny i wigabatryny. Warto podkreślić, że żaden lek przeciwpadaczkowy nie wykazuje zadowalającej skuteczności w kontroli napadów padaczkowych. Zawsze, gdy jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego podawania więcej niż dwóch leków przeciwpadaczkowych. Kliniczne korzyści w postaci zmniejszenia częstości napadów przynosi zastosowanie kortykosteroidów ([ACTH, *adrenocorticotropic hormone*] adrenokortykotropina). Pojedyncze doniesienia wskazują także na dobry efekt terapii immunoglobulinami czy plazmaferezą. W leczeniu zastosowanie znajduje także: dieta ketogenna, stymulacja nerwu X, chirurgia resekcyjna czy kalozotomia. Przecięcie ciała modelowatego jest skuteczne w opanowaniu napadów padaczkowych połączonych z upadkami. W opublikowanej w maju 2016 roku pracy Katagiri i wsp. [7] w grupie 10 chorych z LGS potwierdzili

większą skuteczność w postaci redukcji liczby wszystkich podtypów napadów padaczkowych z wyjątkiem napadów atonicznych u pacjentów, u których przed kalozotomią wykonano stymulację nerwu błędnego.

Od niedawna alternatywą w leczeniu trudnych do opanowania napadów uogólnionych i napadów o pochodzeniu wieloogniskowym stała się minimalnie inwazyjna metoda stymulacji elektrycznej (ES, *electrical stimulation*) jądra środkowo-przyśrodkowego wzgórza (CMN, *centromedian nucleus*) [10].

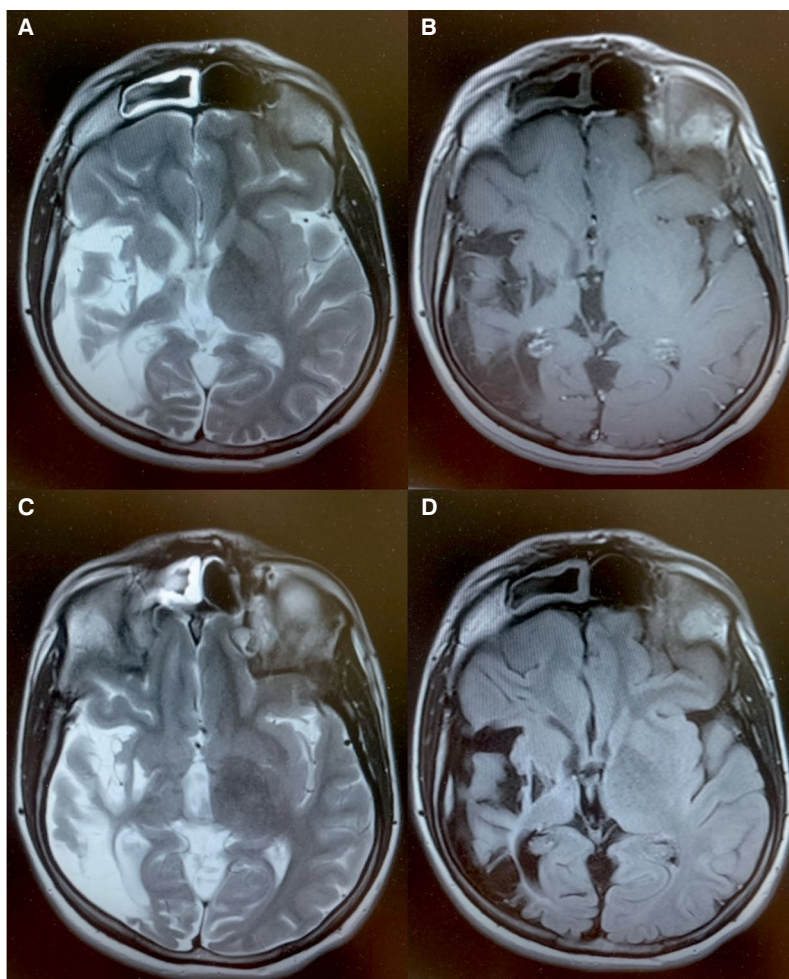
Rokowanie

Rokowanie w LGS jest niekorzystne zarówno pod względem remisji napadów, jak i rozwoju intelektualnego, który jest prawidłowy jedynie u 10% chorych [6]. Oprócz chorób współistniejących w LGS stwierdza się zwiększoną śmiertelność o 5–17%. Ponad połowa zgonów jest bezpośrednio wynikiem powikłań związanych z napadem padaczkowym.

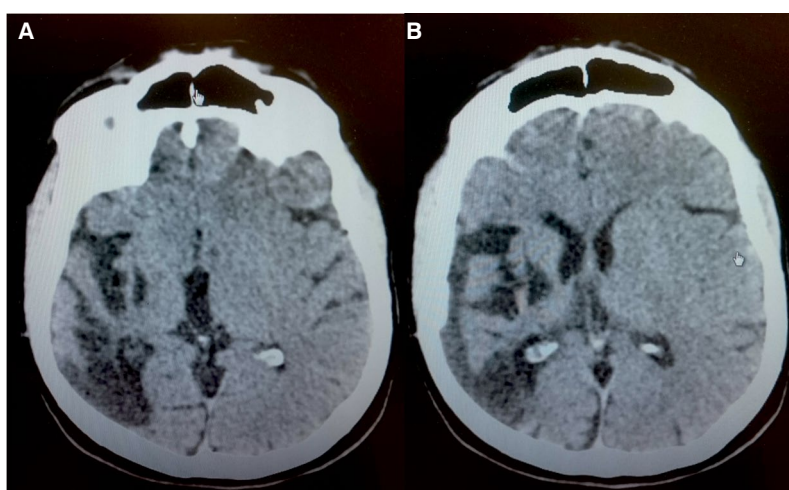
Opis przypadku

Pacjentkę w wieku 23 lat z anoksemicznym uszkodzeniem okołoporodowym i rozpoznanym LGS przyjęto w trybie planowym na oddział neurologii w celu optymalizacji leczenia przeciwpadaczkowego. U chorej średnio raz w miesiącu występowały atypowe napady nieświadomości o podstępym początku i niewyraźnym końcu, z trudnymi do zauważenia zaburzeniami świadomości i towarzyszącymi automatyzmami ruchowymi oraz klonicznymi kurczami powiek. W przeszłości obserwowano napady toniczno-kloniczne i napady miokloniczne. W wywiadzie rodzinnym nie stwierdzono obciążenia padaczką. W badaniu neurologicznym wykazano: umiarkowanego stopnia upośledzenie umysłowe, ośrodkowy niedowład mięśni twarzy po stronie lewej, dyzartrię korową, globalny (4/5 w ocenie siły mięśniowej wg *Medical Research Council*) niedowład spastyczny kończyn po stronie lewej z tożsinnym objawem Babińskiego. Pacjentka od 4. roku życia była leczona z powodu padaczki, obecnie przyjmowała: kwas walproinowy (1,5 g/d.) i karbamazepinę (1,2 g/d.). W przeszłości w politerapii stosowała: barbiturany, benzodiazepiny, okskarbazepinę, lamotryginę, topiramát, prymidon, gabapentynę, lewetiracetam. W 4. roku życia chora przeżyła udar krwotoczny prawej półkuli mózgu.

Na oddziale neurologii wykonano badanie MRI głowy z kontrastem, które uwidocznilo: asymetrię



Rycina 1A–D. Asymetria półkul mózgowych i zbiorników płynowych w badaniu rezonansu magnetycznego mózgowia. Po prawej stronie przymózgowo, nadtwardówkowo niejednoznaczny obszar sugerujący podostłą fazę krwiaka nadtwardówkowego. W prawym płacie ciemieniowym jama porencefaliczna wielkości 22 × 6 mm otoczona strefą gliozy



Rysina 2A, B. Obraz tomografii komputerowej głowy. W zakresie prawej półkuli mózgu (struktury głębokie płata ciemieniowego) rozległy obszar hipodensyjny — jama porencefaliczna i przestrzenie płynowe w płacie potylicznym. Zmianom towarzyszyły poszerzone przestrzenie płynowe pajęczynówki nad prawą półkulą mózgu oraz tożsronne poszerzenie komory bocznej prawego rogu potylicznego i skroniowego (po przebytym w przeszłości udarze krwotocznym mózgu)

międzypółkulową z cechami gliozy w prawej półkuli mózgu oraz przymózgowo, nadwardówkowo niejednoznaczny obszar sugerujący podostłą fazę krwaka nadwardówkowego (ryc. 1). Badanie tomografii komputerowej głowy wykluczyło obecność krwaka nadwardówkowego (ryc. 2). W badaniu wideoelektroencefalograficznym podczas czuwania nie obserwowano klinicznych zaburzeń o charakterze napadowym, w zapisie EEG wykazano natomiast uogólnione zwolnienie i dezorganizację rytmu podstawowego z towarzyszącymi zmianami mnogimi w odprowadzeniach czołowo-skroniowo-ciemiennowych prawostronnych pod postacią zespołów iglica-fala wolna. W trakcie hospitalizacji u chorej rozpoczęto stopniową redukcję dawki karbamazepiny z powodu możliwości nasilenia napadów nieświadomości i napadów mioklonicznych oraz pogorszenia przebiegu choroby. Dodatkowo wdrożono leczenie spastyeczności kończyny górnej toksyną botulinową.

Omówienie

Kryteria diagnostyczne, zaproponowane przez Gastaut w 1982 roku do rozpoznania LGS, zaakceptowane zaś w 1989 roku przez Międzynarodową Ligę Przeciwpadaczkową (ILAE *Commission, International League Against Epilepsy Commission*), nadal pozostają aktualne. Kryteria te obejmują: obecność fal ostrych i wolnych (100% przypadków), napady drgawkowe (94%), atypowe napady nieświadomości (80%), napadowy sen o wolnych ruchach gałek ocznych (NREM, *non-rapid eye movement*) (70%), stany padaczkowe (60%) oraz atoniczne napady padaczkowe (43%). Upośledzenie umysłowe jest głównym objawem klinicznym, występującym średnio u 90% chorych.

Podsumowanie

Przedstawiony przypadek chorej z LGS jest kolejnym przykładem pacjentki, u której prawdopodobnie wskutek przewlekłego stosowania leków przeciwpadaczkowych doszło do zmiany objawów

choroby. Zespół ten jest encefalopatią, w której bardzo duże znaczenie ma stałe monitorowanie stanu klinicznego i zapisu EEG. Istnieją pewne dowody na to, że wczesne stosowanie nowszych leków przeciwpadaczkowych może ograniczyć zaburzenia funkcji poznawczych, ale tylko wtedy, gdy towarzyszy im znaczna redukcja napadów padaczkowych. Pacjenci z tej grupy powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą neurologiczną, aby zapewnić optymalizację leczenia na podstawie najnowszych opracowań medycznych. Konieczne są dalsze długoterminowe randomizowane badania kontrolowane, w szczególności w celu porównania różnych interwencji terapeutycznych pod względem oceny ich skuteczności i tolerancji.

PIŚMIENNICTWO

1. Tattoli F, Falconi D, De Prisco O, et al. Hypokalemia in Lennox-Gastaut syndrome. *G Ital Nefrol.* 2015; 32(3), indexed in Pubmed: [26093133](#).
2. Camfield PR, Bahi-Buisson N, Trinka E. Transition issues for children with diffuse cortical malformations, multifocal postnatal lesions, (infectious and traumatic) and Lennox-Gastaut and similar syndromes. *Epilepsia.* 2014; 55(Suppl 3): 24–28, doi: [10.1111/epi.12704](#), indexed in Pubmed: [25209082](#).
3. Weber YG, Lerche H. Genetics of idiopathic epilepsies. *Nervenarzt.* 2013; 84(2): 151–156, doi: [10.1007/s00115-012-3639-x](#), indexed in Pubmed: [23392265](#).
4. Mastrangelo M. Lennox-Gastaut syndrome: a state of the art review. *Neuropediatrics.* 2017; 48(3): 143–151, doi: [10.1055/s-0037-1601324](#).
5. Arzimanoglou A, Resnick T. All children who experience epileptic falls do not necessarily have Lennox-Gastaut syndrome... but many do. *Epileptic Disord.* 2011; 13 Suppl 1(Suppl 1): 3–13, doi: [10.1684/epd.2011.0422](#), indexed in Pubmed: [21669558](#).
6. Warren AEL, Harvey AS, Abbott DF, et al. Cognitive network reorganization following surgical control of seizures in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia.* 2017; 58(5): 75–81, doi: [10.1111/epi.13720](#), indexed in Pubmed: [28295228](#).
7. Katagiri M, Iida K, Kagawa K, et al. Combined surgical intervention with vagus nerve stimulation following corpus callosotomy in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Acta Neurochir (Wien).* 2016; 158(5): 1005–1012, doi: [10.1007/s00701-016-2765-9](#), indexed in Pubmed: [26979179](#).
8. Rodríguez-Rodríguez S, Salas-Puig J, Alvarez-Carriles JC, et al. Development of Lennox-Gastaut syndrome in adulthood. *Rev Neurol.* 2011; 52(5): 257–263, indexed in Pubmed: [21341220](#).
9. Kim BoH, Yu YS, Kim SJ. Ophthalmologic features of Lennox-Gastaut syndrome. *Korean J Ophthalmol.* 2017; 31(3): 263–267, doi: [10.3341/kjo.2015.0161](#), indexed in Pubmed: [28471101](#).
10. Velasco F, Velasco AL, Velasco M, et al. Deep brain stimulation for treatment of the epilepsies: the centromedian thalamic target. *Acta Neurochir Suppl.* 2007; 97(Pt 2): 337–342, indexed in Pubmed: [17691321](#).