

# Syndrom Dravetové v pediatrické praxi

**MUDr. Štefánia Aulická, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Ondřej Horák<sup>1</sup>, MUDr. Katarína Brunová<sup>1</sup>,  
doc. RNDr. Lenka Fajkusová, CSc.<sup>2</sup>, Mgr. Jana Pavloušková<sup>2</sup>, doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno, Centrum pro epilepsie, Brno

<sup>2</sup>Centrum molekulární biologie a genové terapie Interní hematologické kliniky LF MU a FN, Brno

Syndrom Dravetové (DS) patří mezi méně časté progresivní geneticky podmíněné epilepsie. Typický je rozvoj v prvním roce života u dosud normálně se vyvíjejících dětí. Iniciálně se objevují generalizované nebo unilaterální konvulsivní záchvaty, často vázané na febrilní infekty. Zásadní je odlišení DS od obvyklých febrilních záchvatů již v iniciální fázi onemocnění. V batolecím věku se přidávají další typy záchvatů (atypické absence, myoklonické záchvaty, parciální komplexní či generalizované tonicko-klonické záchvaty) a dochází k rozvoji psychomotorické deteriorace. Definitivním potvrzením diagnózy je genetické vyšetření. V terapii se uplatňuje především valproát, klobazam a stiripentol. Farmakorezistence je typická. Mezi nefarmakologické možnosti terapie patří ketogenní dieta a event. implantace vagového stimulátoru. Prognóza onemocnění je závažná.

**Klíčová slova:** Dravetové syndrom, febrilní křeče, psychomotorická deteriorace, farmakorezistence.

## Dravet syndrome in paediatric practice

Dravet syndrome is classified as a rare progressive genetically determined epilepsy. The onset of epilepsy is typically during the first year of life in normal developed children and it's characterized by frequently prolonged unilateral or generalized clonic seizures, often associated with fever. Differential diagnosis between classical febrile seizures and initial phase of Dravet syndrome is fundamental. In the next period, other types of seizures can occur (atypical absences, myoclonic seizures, partial complex seizures) accompanied by significant deterioration of psychomotor development. Genetic examination is essential for confirmation of the diagnosis. In the treatment asserts valproate, clobazame and stiripentol. Pharmacoresistance is often. In non-pharmacological treatment implantation of vagal stimulator and ketogenic diet can be used. The prognosis is serious.

**Key words:** Dravet syndrome, febrile seizures, psychomotoric deterioration, pharmacoresistance.

## Seznam zkratk:

- DS:** Dravetové syndrom
- SUDEP:** náhlá neočekávaná smrt u epileptiků (Sudden unexpected death in epilepsy)
- ILAE:** Mezinárodní liga proti epilepsii (International League Against Epilepsy)
- SCN1A:** alfa 1 podjednotka napěťově řízeného sodíkového kanálu
- PCDH19:** protokadherin 19
- GABRG2:** gama 2 podjednotka receptoru kyseliny gama-aminobutyrové
- SCN1B:** beta 1 podjednotka napěťově řízeného sodíkového kanálu
- PMV:** psychomotorický vývoj
- FZ:** febrilní záchvaty

## Úvod

Syndrom Dravetové (těžká myoklonická epilepsie v časném dětství) patří mezi méně časté progresivní geneticky podmíněné epilepsie. Incidence se uvádí 1:40 tisíc a prevalence 3–8 % epilepsií začínajících během 1. roku života, přičemž chlapci jsou postiženi 2x častěji (1).

## Etiopatogeneze

Nejčastější příčinou (70–80 % pacientů) je mutace v genu pro alfa1 podjednotku sodíkového kanálu (*SCN1A* gen). Většina těchto mutací vzniká de novo, ale vyskytují se také familiárně (2). U 5 % pacientů s DS nacházíme mutaci v genu pro protokadherin (*PCDH19* gen).

Klinický průběh je mírnější v porovnání s DS způsobeným mutací v *SCN1A* genu. Vzácně byly u pacientů s DS identifikovány mutace v genech *GABRG2*, *SCN1B* a *SCN2A* (3).

## Klinický obraz

Onemocnění obvykle začíná v prvním roce života u dětí s dosud normálním psychomotorickým vývojem. Typicky se iniciálně vyskytují pro-  
trahované unilaterální či generalizované febrilní záchvaty s klonickými (nebo tonicko-klonickými) křečemi, často s přechodem do status epilepticus. Febrilie (často již subfebrilie do 38 °C) jsou častým provokačním faktorem. Vedle infekcí jsou spouštěči záchvatů další faktory zvyšující těles-

nou teplotu, zejména očkování, přehřátí, horká koupel. U ¼ pacientů dochází k rozvoji záchvatů při normální tělesné teplotě. V batolecím věku se přidávají multifonní záchvaty: myoklonické, atypické absence, záchvaty komplexní parciální, generalizované tonicko-klonické či jejich kombinace – opět s možným přechodem do status epilepticus – a dochází ke stagnaci PMV. Status epilepticus (zejména generalizovaný tonicko-klonický) významně akcentuje regres v PMV. V dalším průběhu přetrvává těžká neurokognitivní deteriorace, mohou být rovněž přítomny autistické rysy a poruchy chování, přičemž četnost a intenzita záchvatů naopak ubývá. Záchvaty perzistují do dospělosti, jsou však méně frekventní, zřídka prolongované a obvykle vázané na spánek (3, 4, 5).

Podle Panayiotopoulou se lze rozlišit tři stadia DS: 1) „preseizmické“ s iniciálními febrilními konvulzivními záchvaty, 2) „seizmické“ s četnými nevladatelnými záchvaty myoklonií, atypických absencí, komplexních parciálních i generalizovaných tonicko-klonických záchvatů a 3) „postseizmické“ s relativním zlepšením onemocnění z hlediska záchvatů, ale s trvajícím deficitem psychomotorického vývoje (6).

## Diagnostika

CT a MR mozku je s normálním nálezem nebo prokazuje mírnou cerebrální nebo cerebelární atrofii. EEG má korelující progresi ke klinickému obrazu až po těžké epileptiformní abnormalitě (2, 5).

Diagnóza DS je potvrzena genetickým vyšetřením v 80% případů (2, 3). Klinický obraz ji však zcela nevylučuje i při neobjevené mutaci. V současné době je v České republice možné provést genetické vyšetření na úrovni *SCN1A* genu v Brně (Centrum molekulární biologie a genové terapie Interní hematologické kliniky LF MU a FN Brno; kontakt: RNDr. Lenka Fajkusová, CSc., lfajkusova@fnbrno.cz) a v Praze (Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN v Motole; kontakt: RNDr. Petra Hedvičáková, petra.hedvicakova@lfmotol.cuni.cz).

## Diferenciální diagnostika

Febrilní záchvaty (FZ) – nejčastější záchvatové onemocnění dětského věku – jsou záchvaty křečí vyskytující se při zvýšené teplotě obvykle > 38 °C (přesněji současně se zvyšující se teplotou). Typické FZ se vyskytují mezi 6. měsícem

a 5. rokem věku. Děti vykazují normální psychomotorický vývoj a normální neurologický nálezn. Rozlišují se simplexní a komplexní FZ. Simplexní FZ jsou generalizované (klonické nebo tonicko-klonické) křeče trvající < 15 minut. Komplexní FZ jsou buď fokální nebo prolongované generalizované (> 15 minut) nebo se vyskytují jako kumulace záchvatů. Diagnóza FZ z klinického obrazu, EEG je bez epileptiformní abnormality a rovněž není průkazná intrakraniální patologie či jiná příčina záchvatů.

Popis ostatních epileptických syndromů, které je potřeba od DS odlišit, by přesahoval rámec tohoto textu.

## Terapie

DS patří mezi vysoce farmakorezistentní epilepsie. Léčba DS je parketou dětských neurologů, kteří nasazují antiepileptickou medikaci. Lékem první volby jsou valproát a benzodiazepiny (klobazam, event. klonazepam). Od roku 2007 je v Evropě schválen jako přídatná terapie DS stiripentol a to v kombinaci s valproátem a klobazamem (3, 5). Stiripentol redukuje především délku protražovaných generalizovaných tonicko-klonických záchvatů. Vzhledem k tomu, že právě četnost a délka těchto záchvatů v prvním roce života je dávana do souvislosti s mírou následné mentální retardace, doporučuje se léčbu stiripentolem zahájit co nejdříve (6, 7). Další možnostmi jsou topiramát a levetiracetam jako přídatná medikace při neefektivnosti předchozí trojkombinace (6, 8). Mezi léky nevhodné k terapii DS patří lamotrigin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, vigabatrin. Mohou u DS epileptické záchvaty zhoršovat (6, 7, 8). Fenobarbital lze použít pro terapii konvulzivních záchvatů. Jsou popsány také případy agravace záchvatů u DS při podávání vysokých dávek fenobarbitalu (8). Mezi nefarmakologické možnosti terapie DS patří ketogenní dieta a alternativně implantace vagového stimulátoru (3, 6, 8). Vzhledem k tomu, že záchvaty bývají provokovány zvýšenou teplotou, je důležitá prevence jejich rozvoje léčbou infekčního onemocnění a snižováním teploty (8).

Léčba epileptického statu u pacientů s DS se podstatně neliší od standardního algoritmu (8). Lékem 1. volby jsou benzodiazepiny – léčba může být zahájena klonazepamem (alternativně diazepam nebo midazolam). Jako lék druhé volby může být s výhodou použit valproát (přestože podle některých autorů může být lékem

2. volby fenytoin, existují data o agravaci DS tímto antiepileptikem). Má-li pacient valproát v chronické medikaci (v dostatečném dávkování) může být použit levetiracetam (8). Všechny léky mají být aplikovány intravenózně (výjimkou je i.m., nasální nebo buktální midazolam při nezajištěném žilním vstupu). Při neefektivitě uvedených postupů je na místě zahájení celkové anestezie (s nutností intubace a umělé plicní ventilace). K tomuto účelu se v případě DS z dostupných hypnotik nejvíce nabízí midazolam. Během celkové anestezie je současně titrována patřičná antiepileptická medikace (obvykle cestou nasogastrické sondy) na které má být pacient „vzbuzen“.

## Prognóza

Pacienti jsou postiženi signifikantním mentálním a neurologickým deficitem. Tento deficit je obvykle těžkého stupně a kolem 6. roku věku se stabilizuje (6). Mortalita se pohybuje kolem 15% a bývá způsobena náhlým úmrtím v asociaci se záchvaty (1, 3, 5, 6). Riziko náhlé smrti (SUDEP) je výrazně vyšší (15%) v porovnání s ostatní populací pacientů s epilepsií (6).

## Psychosociální aspekty

U dětí jsou časté behaviorální poruchy (hyperaktivita, poruchy pozornosti a koncentrace, poruchy nálad, perseverace, impulzivní chování) a autistické rysy (neobvyklé zájmy, obsese, repetitivní chování, abnormální oční kontakt, nízká schopnost projevit emoce). Toto vede ke špatné socializaci dětí s DS a sociální izolaci (9, 10). Součástí terapie je také podpůrná psychoterapie, logopedie a rehabilitace. Důležité informace mohou zdravotníci i rodiče pacientů získat na stránkách <http://www.dravetfoundation.org/>. Organizace poskytuje i podporu rodinám dětí postižených DS.

## Závěr

Hlavní úlohou pediatra je odlišit DS od febrilních záchvatů. Diagnostická kritéria, jak rozpoznat syndrom Dravetové v časném stadiu onemocnění podle charakteristik febrilních záchvatů (6):

- prolongované záchvaty trvající 15–30 minut,
- unilaterální záchvaty (mohou být stranově alterující),
- převážně klonické záchvaty,
- frekventní záchvaty,

- záchvaty již při subfebrilních teplotách (< 38 °C),
- časný počátek záchvatů (před 1. rokem života),
- současný výskyt non-febrilních záchvatů,
- současný výskyt myoklonických záchvatů a mentální deteriorace během 1–2 let od

začátku onemocnění (klinicky téměř jistá diagnóza).

Pediatr zaujímá významné místo v záchytu dětí s FZ a ve vyslovení podezření na DS. Spolu s dětským neurologem vytváří tým v diagnos-

tice DS. Jelikož se jedná o závažné epileptické onemocnění, je jeho léčba v kompetenci dětského neurologa.

*Tento projekt byl podpořen Lékařskou fakultou Masarykovy Univerzity [číslo grantu ROZV/24/LF/2016].*

## LITERATURA

1. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuzama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv Neurol* 2005; 95: 71–102.
2. Meisler MH, Kearney JA. Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *The journal of clinical investigation* 2005; 115(8): 2010–2017.
3. Danhofer P, Horák O, Fajkusová L, Pavloušková J, Ošlejškova H. Syndrom Dravetové: těžká myoklonická epilepsie v časném dětství. *Neurol. praxi* 2015; 16(1): 38–42.
4. Jansen FE, Sadleir LG, Harkin LA. Severe myoclonic epilepsy

of infancy (Dravet syndrome): recognition and diagnosis in adults. *Neurology* 2006; 67(12): 2224–2226.

5. Dravet C. Dravet syndrome history. Update on Dravet Syndrome. *Developmental medicine and Child Neurology* 2011; 53 (Suppl. 2): 1–6.

6. Panayiotopoulos CP. A clinical guide to Epileptic syndromes and their treatment. 2<sup>nd</sup> ed. Springer Healthcare Ltd; 2010: 283–287.

7. Chiron C, Dulac O. The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011; 52 (Suppl. 2): 72–75.

8. Ceulemans B. Overall management of patients with Dravet syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2011; 53 (Suppl. 2): 19–23.

9. Berkvens JJJ, Veugen I, Veendrick-Meekes MJB, Snoeijen-Schouwenaars FM, Schelhaas HJ, Willemsen MH, Tan IY, Aldenkamp AP. Autism and behavior in adult patients with Dravet syndrome (DS). *Epilepsy&Behavior* 2015; 47: 11–16.

10. Ragona F, Granata T, Dalla Bernardina B, et al. Cognitive development in Dravet syndrome: a retrospective, multicenter study of 26 patients. *Epilepsia* 2011; 52(2): 386–392.