proLékaře.cz | 20.5.2024

doi: 10.14735/amcsnn201855

Syndróm Dravetovej s mutáciou v *SCN1A* géne, genetické aspekty a klinické skúsenosti

SCN1A mutation positive Dravet syndrome, genetic aspects and clinical experiences

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

K. Česká[1], Š. Aulická[1], P. Danhofer[1], O. Horák[1], L. Fajkusová[2], S. Pouchlá[2], H. Ošlejšková[1]

[1] Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno, Centrum vysoce specializované péče pro farmakorezistentní epilepsie MZ ČR
[2] Centrum molekulární biologie a genové léčby, Interní hematoonkologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Katarína Česká
Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno, Centrum vysoce specializované péče pro farmakorezistentní epilepsie MZ ČR
Černopolní 9
613 00 Brno
e-mail: ceska.katarina@fnbrno.cz

Prijaté k recenzii: 13. 7. 2017
Prijaté do tlače: 15. 11. 2017

Súhrn

Ciele: Prezentujeme retrospektívnu analýzu súboru 11 pacientov s Dravetovej syndrómom (DS) s preukázanou mutáciou v *SCN1A* géne (sodium voltage-gated channel alpha subunit 1 – alfa1 podjednotka sodíkového kanálu). Pacienti boli vyšetrení s podozrením na DS od roku 2010 do februára 2017. Cieľom práce bola analýza epidemiologických a klinických nálezov, ako aj hodnotenie efektivity medikamentóznej terapie a nálezov na MR mozgu a EEG. *Materiál a metodika:* Zvolenou metódou bola analýza údajov a nálezov v zdravotníckej dokumentácií pacientov s DS s preukázanou mutáciou v *SCN1A* géne a jeho následné štatistické zhodnotenie. Sledovali sme rozvoj ochorenia, pohlavie, typy záchvatových prejavov a ich vekovú väzbu, nálezy na EEG a MR, efekt medikamentóznej terapie. Taktiež sme sa venovali hodnoteniu neurologického nálezu a behaviorálne-mentálneho statusu pacientov. *Výsledky:* V súbore 11 pacientov početne prevládajú ženy nad mužmi – 7 žien (63,6 %), 4 muži (36,4 %). Priemerný vek pri manifestácií záchvatov je 6,5 mesiaca. Všetci pacienti majú preukázanú mutáciu v *SCN1A* géne. Najčastejším typom záchvatov v skupine boli generalizované tonicko-klonické (81,8 %), naopak najmenej sa vyskytujú myoklonické záchvaty (2/11; tj. 18,2 %). Priemerný čas od rozvoja symptomatológie k stanoveniu správnej diagnózy bol u pacientov narodených pred rokom 2010 priemerne 116 mesiacov. U pacientov narodených po roku 2010 tento poklesol na 19 mesiacov. *Záver:* Dravetovej syndróm sa radí medzi prognosticky závažné epilepsie. Od roku 2010 sme vyšetrili celkom 52 vzoriek pacientov s podozrením na DS. Preukázaných 11 kauzálnych mutácií predstavuje 21% záchyt. Včasná diagnostika ochorenia a správny management je zásadný pre ďalší priebeh ochorenia a má veľký vplyv na mentálny status pacienta a predpokladanú prognózu.

Abstract

Aims: We present retrospective analysis of the set of 11 patient group with *SCN1A* gene (sodium voltage-gated channel alpha subunit 1) positive Dravet syndrome (DS). Patients were examined with suspected DS from 2010 to February 2017. The aim of the study was to analyse epidemiological and clinical data and to assess the efficacy of drug therapy and MRI and EEG findings. *Material and methods:* In the study the analysis of medical records of patients with *SCN1A* mutation positive DS and its statistic evaluation was used. We monitored development of disease, gender, types of epileptic seizures and their association with age of patient, findings on EEG and MRI, drug effect. We also evaluated the neurological and behavioral-mental status of patients. *Results:* In group of 11 patients, there were 7 women (63.6%) and 4 men (36.4%). Average age by manifestation of seizures was 6.5 months. All of the patients have mutation in *SCN1A* gene. The most frequent seizures were generalized tonic-clonic (81.8%). On the other hand the least occurring seizures were myoclonic seizures – only 2 from 11 (18.2%). Average time from development of symptomatology to correct diagnosis was by 116 months. In patients born before 2010 it was only 19 months. *Conclusion:* DS is from prognostic point of view serious type of epilepsy. Since 2010, 52 samples of DS suspected patients were investigated. Eleven proven causal mutations represent 21% of samples. Early diagnostics of disease and correct management is crucial for further course of disease and has major impact on mental status and predicted prognosis.

Tento projekt bol podporený grantem LF MU ROZV/25/LF/2017.

Kľúčové slová

Dravetovej syndróm – *SCN1A* gén – genetická diagnostika – manifestácia – farmakorezistencia – antiepileptická medikácia

Key words

Dravet syndrome – *SCN1A* gene – genetic diagnostic – manifestation – pharmacoresistency – antiepileptic drugs

proLékaře.cz | 20.5.2024

Úvod

Dravetovej syndróm sa klinicky manifestuje v priebehu 1. roku života. Podľa doporučení Medzinárodnej ligy proti epilepsii (The International League Against Epilepsy; ILAE) pre klasifikáciu epileptických záchvatov a epilepsií z roku 2017 sa z etiologického hľadiska radí DS medzi epilepsie s genetickým podkladom [1].

Klinickým prejavom sú recidivujúce febrilné protrahované záchvaty, až dĺžky status epilepticus (konvulzívne alebo hemikonvulzívne, stranovo alternujúce). Neskôr dochádza k rozvoju aj iných typov záchvatov (myoklonické záchvaty, atypické absencie, fokálne paroxyzmy). Syndróm Dravetovej vedie postupne k deteriorácií psychomotorického vývoja až k rozvoji mentálnej retardácie rôzneho stupňa [1,2]. Bližšia klinická charakteristika ochorenia, ako aj priebeh ochorenia v detstve a dospelosti je možné ďalej študovať v rôznych literárnych zdrojoch v tuzemskej aj zahraničnej literatúre [1–4].

Asi 70–80 % pacientov nesie abnormalitu v géne pre alfa1 podjednotku sodíkového kanálu – *SCN1A*. Celkom 5 % pacientov má mutáciu v géne pre *PCDH19* (gén pre proteín zvaný protokadherín 19), asociácia je preukázaná aj s *GABRG2* (gene coding gamma 2 subunit GABA receptor) a génom *SCN1B* (sodium voltage-gated channel beta subunit 1). Prvé spojenie mutácie *SCN1A* génu a DS bolo definované v roku 2001 [1].

V článku prezentujeme vlastný súbor 11 pacientov s DS.

Materiál a metodika

V našej práci sme hodnotili súbor 11 pacientov s preukázanou mutáciou v géne *SCN1A* sledovaných a diagnostikovaných na Klinice dětské neurologie FN Brno v spolupráci s Centrem molekulární biologie a genové terapie Interní hematoonkologické kliniky FN Brno. Od roku 2010, kedy bola diagnostika zavedená, sme vyšetrili celkom 52 vzoriek pacientov s podozrením na DS. Preukázaných 11 kauzálnych mutácií predstavuje 21% záchyt. Percentuálny výsledok záchytnosti ochorenia nedokážeme plausibilne vysvetliť. U dvoch pacientov s fenotypom DS nebola preukázaná kauzálna mutácia v *SCN1A* géne, a neboli preto zahrnutí do aktuálne hodnoteného súboru. Etiologické došetrovanie u týchto pacientov bolo rozšírené o ďalšie genetické vyšetrovanie (aktuálne gén, *GABRG2* a *PCDH19* u probanda ženského pohlavia), ktoré neprinieslo pozitívne výsledky. Konkrétne výsledky genetického vyšetrenia a charakteristika súboru v tab. 1.

Metódou hodnotenia bola retrospektívna analýza demografických a klinických údajov dostupných zo zdravotníckej dokumentácie Kliniky dětské neurologie FN Brno.

V súbore pacientov sme zisťovali tieto charakteristiky:

- pohlavie
- rodinná a osobná anamnéza
- vek pri vzniku ochorenia
- konkrétny typ záchvatov a vek pacientov pri ich manifestácii
- provokácia epileptických paroxysmov
- neurologický a behaviorálne-mentálny status pacienta
- elektroencefalografické charakteristiky pred rozvojom ochorenia a v jeho priebehu
- nálezy na MR mozgu
- efektivita medikamentóznej antiepileptickej terapie.

Tab. 1. Prehľad konkrétnych mutácií.

Pacient č.	Vek začiatku epilepsie (v mesiacoch)	Pohlavie	Uloženie mutácie v *SCN1A* géne
1	4	žena	c.408C>A, p.Cys136*
2	8	muž	c.1989delT/-, p.Pro663Profs*9
3	6	muž	c.3521C>G, p.Thr1174Ser
4	5	muž	c.942G>A/-, p.Trp314*
5	9	žena	c.3521C>G, p.Thr1174Ser
6	4	žena	c.1086C>T/-, p.Tyr362*
7	10	žena	c.4135G>T, p.Val1379Leu
8	8	muž	c.140delA/-
9	3	žena	c.3429+1G>A/-
10	16	žena	c.2837G>A, p.Arg946His
11	1	žena	c.4889T>G

Výsledky

Pacienti v hodnotenej skupine sú narodení od roku 1999 do roku 2015. Vyhodnocovanie klinických údajov a priebehu ochorenia prebiehalo do februára roku 2017. Ďalší klinický priebeh konkrétnych subjektov nie je zahrnutý do predkladaného prehľadu.

Rodinná anamnéza febrilných záchvatov alebo epilepsie je pozitívna u 3 pacientov (27 %). V dvoch prípadoch sa jedná o opakované epizódy febrilných kŕčov. Genetické vyšetrenie bolo u jedného z týchto rodičov negatívne na mutáciu v *SCN1A* géne a v druhom prípade nebolo v čase prípravy publikácie ošetrujúcim lekárom indikované. V poslednom prípade došlo k rozvoju záchvatových prejavov zodpovedajúcich fenotypu DS. Etiologické potvrdenie, resp. vyvrátenie diagnózy u tohto rodiča nie je možné zo sociálnych dôvodov (dieťa v starostlivosti náhradného rodiča, bez kontaktu s biologickou matkou). U 3 pacientov (27 %) boli prítomne prenatálne a perinatálne riziká – prematurita, intenzívna antiepileptická terapia matky počas gravidity.

Manifestácia klinickej symptomatológie v súbore je od veku 116 mesiacov. Priemerne vo veku 6,5 mesiaca. Najčastejším typom paroxyzmu v úvode boli febrilné hemikonvulzívne záchvaty (rozvoj priemerne vo veku 6,5 mesiaca; u 6 pacientov, tj. 54,5 %). Vo veku 3–9 mesiacov (priemer 6 mesiacov; u 8 pacientov) sa manifestujú prolongované záchvatové prejavy (trvajúce viac ako 10 minút). V priemernom veku 7,4 mesiaca sa rozvinul u našich pacientov ďalší typ záchvatov, a to generalizované tonicko-klonické, resp. klonické záchvaty. Tieto boli pozorované u 9 pacientov (81,2 %). Manifestácia status epilepticus bola priemerne v 17 mesiacoch (7; 63,6 %). U 100 % pacientov sa jednalo o konvulzívne epileptické staty. Myoklonické záchvaty sa rozvinuli u 2 pacientov (18,2 %), priemerne vo veku 32,5 mesiaca. Len u 4 pacientov sme zaznamenali výskyt atypických absencií, a to v priemernom veku 36 mesiacov. Pri 9 pacientoch (81,2 %) bola anamnesticky jasná provokácia záchvatov. U 7 (63,6 %) išlo o zvýšenú telesnú teplotu, u 1 (9,1 %) o teplú vodu (externá expozícia pri kúpeli a saune) a časovú súvislosť s očkovaním a následnými subfebríliami. U 2 pacientov (18,2 %) jasná provokácia po retrospektívnej analýze anamnézy preukázaná nebola.

V objektívnom neurologickom náleze dominujú predovšetkým poruchy tonusu v zmysle centrálnej hypotónie, a to u 5 pacientov (45,5 %), mikrocefália u 2 (18,2 %), ataxia, neistá

proLékaře.cz | 20.5.2024

chôdza, motorická dyspraxia u 2 pacientov (18,2 %). Len u jednej pacientky je pozitívny ložiskový neurologický nález v zmysle hemiparézy (9,1 %). Pri hodnotení behaviorálne-mentálnych schopností sa v našom súbore vyskytujú známky Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), a to u 4 subjektov (36,4 %), zníženie intelektu rôznej miery u 7 (63,6 %), dyslália u 5 (45,5 %). Vo väčšine prípadov rozvoj neurologickej symptomatológie a kognitívnej deteriorácie pozorujeme až v batolivom období. Známky poruchy autistického spektra sa vyvinuli v priebehu ochorenia u 2 pacientov (18,2 %) a boli zaznamenané po 3. roku života.

Pri vyhodnocované EEG sme dospeli k záverom, že len 2 pacienti (18,2 %) mali iniciálne abnormitu v EEG. V priebehu ochorenia došlo k záchytu abnormít na EEG u väčšiny pacientov – 8 (72,7 %). U 7 bola zachytená abnormita v základnej aktivite, u 5 pacientov sme zaznamenali výskyt hrotov. Komplexy hrot-vlna boli zachytené len v izolovanom prípade.

Abnormity na MR mozgu boli zaznamenané u 6 pacientov (54,5 %). Tieto boli charakteru meziotemporálnej sklerózy (záchyt vo veku 15 rokov), miernej atrofie mozgu (záchyt už v kojeneckom veku), ľahkej redukcie objemu mozočku, rozšírenia vonkajších likvorových priestorov (záchyt v predškolskom veku), cisterna magna permagna, u jednej pacientky jednostranná periventrikulárna leukomalácia (PVL). Záchyt posledných dvoch nálezov na MR bol zaznamenaný v skorom kojeneckom období.

Priemerný počet použitých antiepileptík (AEDs) (v našom súbore je 6. Ako efektívne, resp. parciálne efektívne boli vyhodnotené nasledujúce: valproát u 6 z 8 pacientov (75 %), topiramát u 6/7 (85,7 %), klobazam u 5/6 (83,3 %), clonazepam bol použitý u 5 pacientov a u 100 % mal parciálny efekt. Levetiracetam u 3/7 (42,8 %), zonisamid u 3 (100 %). Vigabatrin a primidon boli použité len izolovane a bez efektu na záchvaty. Stiripentol ako add-on terapia do kombinácie valproát + klobazam bol použitý s parciálnym efektom u 8 pacientov. Lamotrigin bol použitý u 4 pacientov a u 100 % z nich viedol k zhoršeniu početnosti záchvatov. Fenobarbital v per os forme zhoršil záchvaty čo do početnosti u 1/3 pacientov (33,3 %).

Stiripentol ako „orphan drug" (liek-sirota – liek určený pre liečbu vzácnych ochorení) bol použitý celkom u 8 pacientov. Priemerný vek pri jeho nasadení u pacientov na klinice dětské neurologie bol 3 roky a 9 mesiacov. Viditeľný efekt stiripentolu je pozorovaný predovšetkým pri redukcii počtu epileptických statov. V sledovanom súbore sa jednalo o 100% redukciu (počet epileptických statov u pacientov medikujúcich stiripentol pred jeho nasadením bol 20, po nasadení 0). Taktiež táto liečba dosahuje výrazné zníženie počtu prolongovaných záchvatov. Celkový počet prolongovaných záchvatov bol pred zavedením tejto liečby 26, po zavedení len 5, tj. došlo k poklesu ich výskytu o 80,8 %. Stiripentol vo zvolenej kombinácií AEDs však nedosiahol valné zníženie počtu kratších epileptických záchvatov. Nežiadúce účinky boli pozorované u polovice pacientov, s rôznou mierou závažnosti. U 25 % sa jednalo o agresívne správanie, v rovnakej miere pozorujeme poruchy spánku (insomnia/hypersomnia). Celkom 12,5 % pacientov trpelo únavou a známkami

Tab. 2. Charakteristika epileptických záchvatov (n = 11).

Typ záchvatu	Priemerný vek (mesiace)	Počet pacientov (%)
1. záchvat	6,5	11 (100 %)
prolongované záchvaty (> 10 min)	6	8 (72,7 %)
hemikonvulzívne záchvaty	6,5	6 (54,5 %)
generalizované tonicko-klonické/klonické záchvaty	7,4	9 (81,8 %)
status epilepticus	17	7 (63,6 %)
moklonické záchvaty	32,5	2 (18,2 %)
atypické absencie	36	4 (36,4 %)

n – počet pacientov v súbore

Tab. 3. Fenotypové charakteristiky (n = 11).

Charakteristika	Počet pacientov (%)
pozitívna rodinná anamnéza	3 (27,3 %)
pozitívna osobná anamnéza	3 (27,3 %)
provokácia I. paroxysmu:	
zvýšená teplota	7 (63,6 %)
teplá voda	1 (9,1 %)
očkovanie	1 (9,1 %)
bez jasnej provokácie	2 (18,2 %)
abnormálne EEG v úvode ochorenia	2 (18,2 %)
abnormálne EEG v priebehu ochorenia	8 (72,7 %)
abnormity na MR mozgu	6 (54,5 %)
autistické prejavy	2 (18,2 %)
ataxia	2 (18,2 %)
centrálna hypotónia	5 (45,5 %)
ložiskový neurologický nález	1 (9,09 %)
problémy so správaním (hyperaktivita, porucha pozornosti)	4 (36,4 %)
oneskorený psychomotorický vývoj	5 (45,5 %)
dyslália	5 (45,5 %)
zníženie intelektu	7 (63,6 %)
mikrocefália	2 (18,2 %)

n – počet pacientov v súbore

proLékaře.cz | 20.5.2024

Tab. 4. Farmakologická odpoveď u pacientov s DS (n = 11).

Medikácia s parciálnym efektom	Podiel pacientov s odpoveďou (%)
valproát	6/8 (75 %)
topiramát	6/7 (85,7 %)
clobazam	5/6 (83,3 %)
clonazepam	5/5 (100 %)
levetiracetam	3/7 (42,8 %)
stiripentol	4/4 (100 %)
zonisamid	3/3 (100 %)

Medikácia zhoršujúca klinický priebeh	Podiel pacientov s odpoveďou (%)
lamotrigin	4/4 (100 %)
fenobarbital	1/3 (33,3 %)

n – počet pacientov v súbore

Tab. 5. Interiktálne EEG (n = 11)

Abnormita ZA (áno/nie)	Výskyt hrotov (áno/nie)	Výskyt SWC (áno/nie)
7/4	5/6	1/10

n – počet pacientov v súbore; ZA – základná aktivita v EEG; SWC – komplex hrot-vlna (spike wave complex)

hyperaktivity. Nežiadúce účinky pre svoju závažnosť priamo viedli k vysadeniu stiripentolu len u jednej pacientky (predovšetkým sa jednalo o výraznú agresivitu, koproláliu, závažné poruchy spánku). U ďalšej pacientky došlo k úprave dávkovania, s klinickým efektom, bez nutnosti vysadenia. Podrobne sú spracované výsledky uvedené v tab. 2–5.

Diskusia

V hodnotenom súbore pozorujeme miernu štatistickú prevahu výskytu DS u žien – 7 žien (63,6 %), 4 muži (36,4 %). Gendrové rozdelenie podľa svetovej literatúry sa pohybuje v pomere 1 : 2 (žena : muž) [1,2]. Nekorešpondujúce rozdelenie na základe pohlavia prisudzujeme malému počtu pacientov v sledovanom súbore.

Manifestácia ochorenia bola v sledovanom súbore v priemere 6,5 mesiaca (od 1. mesiaca po 16. mesiac). Najčastejších typom záchvatov v dobe manifestácie ochorenia sú prolongované záchvaty trvajúce viac ako 10 minút (8; tj. 72,7 %). V porovnaní s údajmi z veľkých multicentrických štúdií oba údaje korelujú (Brunklaus et al uvádzajú rozvoj prvého záchvatu okolo 6. mesiaca a výskyt prolongovaných záchvatov okolo 7. mesiaca) [5,6]. Hemikonvulzívne záchvaty sa v našom súbore vyskytujú u 6, tj. 54,5 %, s priemerným rozvojom vo veku 6,5 mesiaca. Identické výsledky uvádzajú aj Brunklaus et al (72 % pacientov rozvinie hemikonvulzívne záchvaty vo veku okolo 7 mesiacov). Badateľný rozdiel v porovnaní s multicentrickými štúdiami je viditeľný v počte pacientov s myoklonickými záchvatmi a manifestácií atypických absencií. Brunklaus et al pozorujú výskyt myoklonií u 69 % pacientov a atypických absencií u 51 % subjektov [5]. V našom súbore hovoríme o 18,2 % a 36,4 %. Rozdiel v údajoch v porovnaní s publikovanými údajmi súvisí pravdepodobne s počtom pacientov v našom súbore. Významný je aj fakt, že myoklonické záchvaty sa často objavujú až po niekoľkých rokoch od klinickej manifestácie ochorenia, alebo sa vyskytovať vôbec nemusia [7].

Analýza vybraných klinických parametrov ukazuje, že väčšina záchvatov je provokovaná zvýšenou telesnou teplotou, a to u 7 (63,6 % pacientov). V práci Bayat et al sa febrílie ukazujú ako provokačný faktor u 30 % pacientov. Najčastejším provokačným faktorom v spomínanej práci bolo vyhodnotené očkovanie (40 % pacientov) [6]. V našom súbore bolo očkovanie v časovej súvislosti s rozvojom symptomatológie príčinou len u 1 pacienta (9,1 %).

Pri hodnotení neurologického nálezu sme preukázali manifestáciu neurologickej symptomatológie až po 3. roku života. Najčastejšie sme diagnostikovali centrálny hypotonický syndróm (5; čo predstavuje 45,5 %). Ataxiu sme zaznamenali u 2 subjektov (18,2 %). Percentuálne zastúpenie je v zhode s údajmi zo svetovej literatúry [5,6]. Známky autistického spektra sme zaznamenali u 2 (18,2 %). V porovnaní s prácou Brunklausa et al je tento údaj výrazne nižší (46 %). Prevalencia autizmu u pacientov s DS sa v rôznych prácach líši (Bayat et al uvádzajú len 12% prevalenciu autizmu) [5,6]. Predpokladáme niekoľko príčin nižšieho zastúpenia porúch autistického spektra v našom súbore. Významne sa podieľa nízky počet pacientov v súbore, ale aj relatívne väčší podiel pacientov mladších ako 3 roky. Porucha aktivity a pozornosti sa v našom súbore vyskytuje u 4 pacientov (36,4 %). Tento údaj korešponduje s nálezmi z multicentrických štúdií [5,6]. U jedného pacienta (9,1 %) v neurologickom náleze dominuje centrálna hemiparéza na podklade PVL. Ložiskový neurologický nález je netypický pre pacientov s DS. Toto súvisí so závažnými perinatálnymi komplikáciami a ovplyvňuje fenotyp.

Abnormity na MR mozgu boli identifikované u 6 pacientov (54,5 %). Tento údaj je podstatne vyšší ako v práci Brunklausa et al a nedokážeme ho plauzibilne interpretovať. Brunklaus et al zaznamenali v EEG fotosenzitivitu u 33 % pacientov [5]. V našom súbore sme nezaznamenali zmeny v EEG pri fotostimulácií u žiadneho z pacientov.

V terapii DS sa ukázali ako parciálne efektívne valproát, topiramát, klobazam, klonazepam, stiripentol, levetiracetam, zonisamid. Ako nevhodné sa v našom súbore preukázalo použitie lamotriginu a fenobarbitalu. Viedlo k zhoršeniu frekvencie záchvatových prejavov, a to predovšetkým pri použití lamotriginu (100 % pacientov). Fenobarbital bol použitý celkom u 4 pacientov. Traja pacienti medikovali fenobarbital v rámci dlhodobej medikácie. Pri 1 pacientovi bol použitý ako liečba epileptického statu. V perorálnej forme viedol k zhoršeniu záchvatov len u 1 pacienta (33,3 %), v intravenóznej forme nedošlo k zastaveniu epileptického statu. Vigabatrín a primidon neovplyvnili záchvatové prejavy žiadnym spôsobom.

Lamotrigín, karbamazepín, fenytoín sú nevhodné pri terapií DS. Ďalej je kontraindiko-

proLékaře.cz | 20.5.2024

vané použitie vigabatrínu a neodporúčajú sa vysoké dávky fenobarbitalu [1,5,6]. Blokátory sodíkových kanálov, ako aj ďalšie neodporúčané AEDs boli použité vo všetkých prípadoch pred znalosťou diagnózy.

Štúdia autorov z Japonska popisuje 10% úmrtnosť pacientov s DS [8]. V našom súbore neevidujeme žiadne úmrtie. Vedúcim dôvodom úmrtia u DS je náhla smrť u epileptikov (sudden unexpected death in epilepsy; SUDEP). Nasledujú úmrtie pri epileptickom statuse, úmrtie pri nehode [9]. Etiologická súvislosť vyššieho percenta SUDEP u pacientov s DS súvisí s mutáciami v génoch pre sodíkové kanály. Princípom je patologická regulácia v sinoatriálnom uzle autonómnym nervovým systémom (prevaha sympatika nad parasympatikom), čo následne môže viesť k život ohrozujúcim srdcovým arytmiám [10].

Ďalším parametrom, ktorý sme v našom súbore hodnotili, bol priemerný čas od rozvoja klinickej symptomatológie k stanoveniu diagnózy. Pacienti narodení pred rokom 2010 priemerne dospeli k správnej diagnóze až po 116 mesiacoch trvania ochorenia. U pacientov narodených po roku 2010 je to priemerne 19 mesiacov, čo predstavuje významné skrátenie doby trvania diagnostického procesu. Diagnostika mutácie v *SCN1A* géne je dostupná od roku 2010. Retrospektívne vyhľadávanie vhodných kandidátov je náročné a na túto eventualitu sa v mnohých prípadoch nemyslí. Diagnostika DS je aktuálne bežne dostupná, čo umožňuje urýchliť diagnostický proces a zvýšiť záchyt pacientov v skoršom veku.

Analyzovaný súbor pacientov má v 100 % prípadov preukázanú mutáciu v géne pre *SCN1A*. V súčasnej dobe je identifikovaných viac ako 600 mutácií asociovaných s DS a tieto sú náhodne distribuované v priebehu celého *SCN1A* génu. Mutácie génov pre iónové kanály hrajú významnú úlohu v etiopatogenéze, preto hovoríme o kanálopatiách [11–13].

V prípade, že sa mutácia v danom géne nepreukáže a naďalej trvá podozrenie na DS, je potrebné rozšíriť genetickú diagnostiku. Mutácia *PCDH19* (chromozóm Xq22) bola objavená u jednotky epilepsia a mentálna retardácia viazaná na ženy (EFMR). EFMR je X- viazaná choroba. Klinická manifestácia je u heterozygotných pacientok. Hemizygotní muži sú nepostihnutí. Mutácia tohto génu pri DS je len v 5 %. Dôležité je pozorovanie častej familiárnej väzby [12]. Klinicky priebeh je miernejší v porovnaní s DS spôsobeným mutáciou v *SCN1A* géne. Začína v neskoršom veku – medián 9,5 mesiacov, myoklonické záchvaty a status epilepticus sú zriedkavé. Psychomotorická retardácia je u 45 % pacientov len ľahkého stupňa a častý je výskyt autistických rysov. U malého počtu pacientov s DS bola identifikovaná mutácia v géne pre gama2 podjednotku GABAa receptoru – *GABRG2* [1,2].

Záver

DS sa radí medzi epilepsie s genetickým podkladom. Na diagnózu je nutné pomýšľať v prípade výskytu opakovaných, prolongovaných febrilných záchvatov. Genetické testovanie prináša pre pacienta množstvo benefitov. Predovšetkým sa jedná o výber vhodného a nevhodného antiepileptika, odbremenenie od zbytočných testov a procedúr, predpoklad prognózy. Nesporný význam je aj v správnom managemente pacienta a zabezpečenie komplexného multioborového prístupu vrátane zaradenia pravidelných kardiologických kontrol [14], logopédie, rehabilitácie a podobne. Svoj význam má genetické testovanie aj na prenatálnej úrovni v rámci *in vitro* fertilizácie [13]. Cieľom liečby DS je zníženie frekvencie záchvatov a záchvatmi indukovaných zranení, limitácia rozvoja mentálneho defektu, psychosociálnych problémov, zníženie rizika SUDEP [14,15].

Dané fakty sme potvrdili aj v našom súbore. U pacientov zo sledovaného súboru narodených pred rokom 2010 je celkový vývoj ochorenia menej priaznivý a má výrazný dopad na mentálny status, náročnosť ošetrovateľskej starostlivosti a budúceho života pacienta a rodiny.

Literatúra

1. Danhofer P, Horák O, Fajkusová L et al. Syndrom Dravetové: těžká myoklonická epilepsie v časném dětství – kazuistiky. Cesk Slov Neurol N 2014; 77/110(2): 243–246.

2. Danhofer P, Horák O, Fajkusová L et al. Syndrom Dravetové: těžká myoklonická epilepsie v časném dětství. Neurol praxi 2015; 16(1): 38–40.

3. Aulická S, Horák O, Brunová K et al. Syndrom Dravetové v pediatrické praxi. Pediatr praxi 2017; 18(2): 100–102.

4. Danhofer P, Brunová K, Ošlejšková H. Syndrom Dravetové (těžká infantilní myoklonická epilepsie): charakteristiky onemocnění v dospělém věku. Neurol praxi 2017; 18(2): 113–116.

5. Brunklaus A, Ellis R, Reavey E et al. Prognostic, clinical and demographic features in *SCN1A* utation – positive Dravet syndrome. Brain 2012; 135(Pt 8): 2329–2336. doi: 10.1093/brain/aws151.

6. Bayat A, Hjalgrim H, Moller R. The incidence of *SCN1A*-related Dravet syndrome in Denmark is 1:22 000: a population-based study from 2004 to 2009. Epilepsia 2015; 56(4): e36–e39. doi: 10.1111/epi.12927.

7. Panayiotopoulos CP. A clinical guide to Epileptic syndromes and their treatment. 2nd ed. London: Springer Healthcare Ltd 2002: 283–287.

8. Sillanpää M, Shinnar S. Long-term mortality in childhood – onset epilepsy. N Eng J Med 2010; 363(26): 2522–2529. doi: 10.1056/NEJMoa0911610.

9. Shmuely S, Sisodiya SM, Gunning WB et al. Mortality in Dravet syndrome: a review. Epilepsy Behav 2016; 64(Pt A): 69–74. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.09.007.

10. Delogu AB, Spinelli A, Battaglia D et al. Electrical and autonomic cardiac function in patients with Dravet syndrome. Epilepsia 2011; 52 (Suppl 2): 55–58. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03003.x.

11. Brunklaus A, Zuberi SM. Dravet syndrom – from epileptic encephalopathy to channelopathy. Epilepsia 2014; 55(7): 979–984. doi: 10.1111/epi.12652.

12. Meisler MH, Kearney JA. Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. J Clin Invest 2005; 115(8): 2010–2017. doi: 10.1172/JCI25466.

13. Yu FH, Catterall WA. Overview of the voltage-gated channel family. Genome Biol 2003; 4(3): 207.

14. Bagnall RD, Crompton DE, Semsarian CH. Genetic basis of sudden unexpected death in epilepsy. Front J Neurol 2017; 8: 348. doi:10.3389/fneur.2017.00348.

15. Wirrell EC. Treatment of Dravet syndrome. Can J Neurol Sci 2016; 43 (Suppl 3): 13–18. doi: 10.1017/cjn.2016.249.