



Skuteczność kwasu walproinowego w zespołach neurologicznych przebiegających z ruchami mimowolnymi u dzieci

The effectiveness of sodium valproate in neurological syndromes with involuntary movements in children

Janusz Wendorff

Klinika Neurologii Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi
Klinika Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. n med. J. Wendorff

Streszczenie

Słowa kluczowe: sól sodowa kwasu walproinowego, płasawica Sydenhama, choreoatetozia prowokowana przez ruch.

Abstract

Key words: natrium valproate, Sydenham chorea, paroxysmal kinesigenic choreoathetosis.

Autor przedstawia dane dotyczące skuteczności soli sodowej kwasu walproinowego w leczeniu ruchów mimowolnych u dzieci. Od lat 80. XX wieku sól sodowa kwasu walproinowego jest stosowana w tikach prostych i złożonych. Jest kilka publikacji w pediatrycznym piśmiennictwie neurologicznym wskazujących na korzystne działanie soli sodowej kwasu walproinowego w dawce 15–20 mg/kg/dzień w płasawicy Sydenhama, napadowej choreoatetozie prowokowanej przez ruch, płasawicy Huntingtona, choreoatetozie rodzinnej i ruchach płasawiczotetotycznych po żółtacze jąder podstawnych. Własne trzy przypadki: dwa płasawicy Sydenhama i jeden napadowej choreoatetozy prowokowanej przez ruch potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo soli sodowej kwasu walproinowego w ruchach mimowolnych u dzieci.

Autor presets some data concerning the effectiveness of sodium valproate in the treatment of involuntary movements in children. Since the eithies of 20th ceuntry sodium valproate has been used in simple and complex ticks. There are few publications in the pediatric neurologic literature that sodium valproate at the dose od 15–20 mg/kg/d is usefull in Sydenham's chorea, paroxysmal kinesigenic chareoathetosis, familial choreoathetosis Huntington chorea and in choreoathetoid movements of kernicterus. Own three cases: two Sydenham's chorea and one paroxysmal kinesigenic choreoathetosis confirm the effectiveness and safety of sodium valproate in the treatment of in voluntary movements in children.

W ciągu ostatnich trzech lat mieliśmy możliwość leczenia w Klinice Neurologii i Ambulatorium Neurologicznym Instytutu CZMP w Łodzi troje dzieci ze schorzeniami przebiegającymi z ruchami mimowolnymi, które szczególnie korzystnie zareagowały na leczenie pochodnymi kwasu walproinowego (depakina chrono). Przypadki te dotyczyły dwoje dzieci z płasawicą Sydenhama i jedno dziecko z napadową choreoatetozą wywołaną przez ruch.

Od lat 80. ubiegłego stulecia pochodne kwasu walproinowego są polecane w tikach prostych i złożonych [1, 2] oraz w chorobie Gilles de la Tourette, w której są uważane za lek z wyboru obok pimizidu [2]. W Polsce

nie są zbyt często stosowane w tym schorzeniu, a w opracowaniach publikowanych w ostatnim okresie pochodne kwasu walproinowego wymienia się na dalszej pozycji [3].

Pierwsze doniesienia dotyczące leczenia płasawicy Sydenhama solą sodową kwasu walproinowego na nielicznym materiale opublikowano w latach 80, i 90. [4–7], a także ostatnio w 2002 r. [8]. Lek ten zmniejszał ruchy mimowolne płasawicze także w płasawicy Huntingtona [9, 10] i w hyperkinezach typu choreoatetotycznego w następnie encefalopatii bilirubinowej w związku z uszkodzeniem jąder podstawy [11]. Daoud i wsp. (1990) stosowali sól sodową kwasu

walproinowego u 15 dzieci, u których po wykonaniu badań diagnostycznych i wykluczeniu innych schorzeń powodujących ruchy płasawicze rozpoznano płasawicę Sydenhama. U wszystkich zastosowano lek w dawce 15–20 mg/kg/dobę [7]. U 13 z nich ustąpiły ruchy mimowolne już po pierwszym tygodniu terapii (w 2 przypadkach brak poprawy, a w 1 nawrót ruchów mimowolnych po 3 tygodniach początkowej poprawy). W jednym przypadku leczenie to zostało wycofane, gdy po tygodniowym leczeniu pojawiła się znacznie nasilona hypotonia mięśniowa, trudności polykania i osłabienie siły kończyn. Po odstawieniu kwasu walproinowego i zastosowaniu kortykosterydów poprawa stanu nastąpiła po 48 godzinach. U wszystkich chorych podawano lek przez okres 6 tygodni (średnio 6,7 tygodni). Autorzy rekomendują taki czas podawania kwasu walproinowego w płasawicy Sydenhama. Uważają oni, że pomimo szybkiej poprawy taki okres jest uzasadniony stopniowym dochodzeniem do zmiany mechanizmów działania neurotransmitterów. Wcześniejsze odstawienie leku może skutkować nawrotem ruchów mimowolnych.

Napadowa dystoniczna choreoatetozą nieprovokowana przez ruch i napadowa choreoatetozą prowokowana przez ruch należą do schorzeń o charakterze genetycznym, w których zasadniczym objawem są napadowe ruchy choreoatetotyczne. Schorzenia te mogą rozpocząć się już w pierwszej dekadzie życia. Różnią się klinicznie głównie czynnikami prowokującymi, czasem trwania napadu i ich częstością. W napadowej choreoatetozie prowokowanej przez ruch mogą być częste do 100 na dzień i zwykle trwające krócej niż 2 minuty. Czynniki prowokującymi jest rozpoczęcie ruchu, stres, pobudzenie emocjonalne, przestrasz. Ruchy mimowolne mają charakter uogólnionej dystonii, choreoatetozy lub balizmu. Wśród stosowanych leków wymienia się głównie leki przeciwpadaczkowe: fenytoinę, karbamazepinę, a także kwas walproinowy. Przuntek i Monninger opisują rodzinę z napadową choreoatetozą, w której napady słabo oddziaływały na fenytoinę i karbamazepinę, a leczenie pochodnymi kwasu walproinowego było najbardziej skuteczne [12].

Przypadki własne

Przypadek 1

Chory Sz. A. lat 11 był przyjęty do Kliniki Neurologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w grudniu 2005 r. z powodu wystąpienia ruchów płasawiczych w dosiebnych odcinkach kończyn górnych, twarzy oraz w mniejszym stopniu w kończynach dolnych. Ruchom mimowolnym towarzyszyła dyzartia, chłopiec wykazywał objawy mutyzmu przez okres 2–3 tygodni. Przez ostatnie 2–3 lata chorował kilkakrotnie na anginy. W badaniu stwierdzono także obniżone napięcie mięśni-

we. Przed czterema tygodniami przeżył infekcję górnych dróg oddechowych z gorączką, nie pobierał żadnych leków mogących powodować objawy neurotoksyczne. W klinice wykonano szereg badań laboratoryjnych: poziom ASO, mukroteidów, CRP, ANA, ACA, test lateksowy, test Walera-Rosego w surowicy, a także poziom ceruloplazminy, proteinogram, hormony tarczycy, EKG, EEG, RM mózgu. Badania te oprócz podwyższonego CRP i α globuliny w surowicy nie wykazały zmian. Skład płynu mózgowo-rdzeniowego był prawidłowy. Konsultacja kardiologiczna nie wskazała na chorobę serca. Na podstawie obrazu klinicznego – uogólnionej płasawicy, wcześniejszych, częstych angin paciorkowcowych i objawów zapalnych w badaniach dodatkowych rozpoznano płasawicę Sydenhama. Zastosowano leczenie penicyliną oraz objawowe Depakiną chrono 10 mg/kg/dobę przez okres 2 tygodni (500 mg 1 x dz.) i następnie 15 mg/kg/dobę przez 6 tygodni (800 mg 1 x dz. dobę). Ruchy płasawicze zmniejszyły się już po 2-tygodniowym podawaniu depakiny, ustąpiły całkowicie po okresie 4 tygodni. Nie stwierdzono żadnych objawów niepożądanych stosowania leku.

Przypadek 2

Dziewczynka A.P. lat 14 leczona była ambulatoryjnie od 2 lat z powodu napadowego występowania nasilonych ruchów płasawiczo-atetotycznych. Początkowo rozpoznawano tiki proste. Zauważono jednak w trakcie dalszego przebiegu, że mają one wyraźny charakter napadowy, są stereotypowe, trwają nie dłużej niż kilka minut i mogą powtarzać się wielokrotnie w ciągu dnia. Rozpoczęły się zawsze pod wpływem nagłego ruchu skrętu głowy lub na skutek przestraszenia. W rodzinie nie było napadowych ruchów mimowolnych. Przyjęta została do Poradni Neurologicznej w Łodzi. Wykonano badania dodatkowe i video EEG nie ujawniło zmian EEG w czasie napadu ruchowego, a badanie RM mózgu było prawidłowe. Poziom intelektualny dziewczynki określano jako w normie, była dobrą uczennicą, ale miała problemy emocjonalne, „stres” nie był jednak istotnym czynnikiem wywołującym napady. Częstość napadów wynosiła średnio kilkanaście razy w tygodniu. Rozpoznano napadową choreoatetozę wywołaną przez ruch. Zastosowano leczenie solą sodową kwasu walproinowego w dawce 15 mg/kg/dobę, co stanowiło 800 mg Depakiny chrono dziennie, uzyskując po okresie 2 tygodni bardzo znaczną redukcję ruchów mimowolnych do częstości 2–3 napadów miesięcznie. Próba odstawienia leku zakończyła się gwałtownym zwiększeniem ich liczby. Również bardzo niekorzystnie zareagowała na dołączenie Pimozidu (preparat Orap), który już w pierwszej dobie wprowadzenia spowodował nasilenie napadów do kilkunastu na dobę. Obecnie po roku leczenia Depakiną chrono w dawce 800 mg/kg/dobę utrzymuje się znaczna poprawa kliniczna.

Przypadek 3

Dziewięcioletnia dziewczynka K.S. przyjęta została do Kliniki Neurologii w r. 2001 z powodu ruchów mimowolnych o charakterze płasawicy, zaburzeń mowy o typie dyzartrii oraz wzmożonej pobudliwości psychoruchowej. Objawy powyższe pojawiły się przed 2 miesiącami po zapaleniu gardła. Ruchy mimowolne miały charakter stały, nasilały się w czasie wykonywania ruchu dowolnego i dotyczyły głównie mięśni twarzy i kończyn górnych. Napięcie mięśniowe nie było obniżone. Wykluczono przebyte infekcje paciorkowcowe, boreliozę, toksokarozę, toksoplazmozę i kolagenozę, a także płasawicę Huntingtona i chorobę Wilsona. Oprócz wcześniej stosowanej ambulatoryjnie bez efektu thioridazyny, włączono Depakinę chrono w dawce 300 do 800 mg. Po 2 tygodniach stosowania leku ruchy mimowolne ustąpiły. Rozpoznano płasawicę o nieustalonej etiologii, podejrzewając tło neuroimmunologiczne. Utrzymano leczenie Depakiną chrono 800 mg/dobę przez okres 4 tygodni. Dalsza obserwacja dziecka ambulatoryjna przez 12 miesięcy nie wykazała nawrotu ruchów płasawicznych.

Precyzyjny mechanizm, dzięki któremu pochodne kwasu walproinowego są skuteczne w terapii ruchów mimowolnych w płasawicy Sydenhama i napadowej choreoatetozie prowokowanej przez ruch nie jest dokładnie znany. Wiadomo, że kwas walproinowy zwiększa poziom GABA zwłaszcza w prądkowiu i substancji czarnej. Modyfikując transmisję gabaergiczną zwiększa kontrolę nad ruchami mimowolnymi. Ten efekt na jądra podstawy jest zasadniczo odmienny od działania przeciwpadaczkowego. Stosowane dawki mogą być mniejsze niż w padaczce, a kontrola poziomu leku w surowicy może jedynie

spełniać zadanie sprawdzenia faktu pobierania leku przez pacjenta. Zalecany okres leczenia w płasawicy Sydenhama jest na ogół dłuższy, zaleca się stosowanie przez 4–5 tygodni po ustąpieniu ruchów mimowolnych. Krótsze podawanie może powodować nawrót ruchów mimowolnych.

Rozpoznanie napadów choreoatetozy oprócz obserwacji klinicznej wymaga badania genetycznego, co jest na ogół niemożliwe w badaniach polskich. Obecnie opisano 15 typów dystonii wrodzonej (DYT 1-DYT 15), z których kilka rozpoczyna się w dzieciństwie (DYT7, 11,15) [13]. Leki przeciwpadaczkowe: fenytoina, karbamazepina, kwas walproinowy są skuteczne w leczeniu napadowej choreoatetozy wywołanej przez ruch. Opisano natomiast, podobnie jak we własnym przypadku, zwiększenie częstości i nasilenia napadów choreoatetozy po zastosowaniu neuroleptyków – halo-peridolu lub pimozidu [12].

Leczenie kwasem walproinowym w okresie młodzięcym w dawkach stosowanych jak w ruchach mimowolnych jest na ogół bezpieczne i nie jest przyczyną pojawienia się poważniejszych objawów niepożądanych. Opisywano jednak w wyniku stosowania kwasu walproinowego wystąpienie ruchów dystonicznych [14]. Ruchy te dotyczyły jedynie pacjentów leczonych wysokimi dawkami Depakiny chrono z powodu lekoopornej padaczki objawowej.

Dane z piśmiennictwa i przedstawione przypadki własne przemawiają za tym, że pochodne sodowe kwasu walproinowego mogą być skuteczną opcją leczenia objawowego dzieci z tikami, płasawicą Sydenhama, napadową choreoatetozą, jak również innymi schorzeniami z ruchami mimowolnymi.

Piśmiennictwo

- [1] Dobray-Ritzen P., Dubois H.: Simple tic disease in children. A raport on 93 cases. *Rev. Neurol.*, 1980:136, 1, 15–18.
- [2] Vittozzi C.: Treatment of tic hyperkinesias with sodium valproate during their evolutionary stage. Preliminary findings. *Acta Neurol.*, 1986:8 (4), 441–446.
- [3] Żarowski M., Młodzikowska-Albrecht J., Steinborn B.: Symptomatologia tików oraz zespołu Tiurette'a u dzieci i młodzieży. *Problemy diagnostyki i terapii. Neurol. Dziec.*, 2005:14 (28), 41–49.
- [4] Godwin-Austin RB.: The treatment of choreas and athetotic dystonias. *IR Call Physician Lond.*, 1979:13, 1, 35–38.
- [5] Steinberg A., Reifen RM., Leifer M.: Efficacy of valproic acid in the treatment of Sydenham's chorea. *J. Child. Neurol.*, 1987:2 (3), 233–234.
- [6] Alvarez LA., Novak G.: Valproic acid in the treatment of Sydenham chorea. *Pediatr. Neurol.*, 1985:1 (5), 317–319.
- [7] Daoud A.S., Zaki M., Shakiv R., Al-Salek Q.: Effectiveness of sodium valproate in the treatment of Sydenham chorea. *Neurology*, 1990:40, 1140–1141.
- [8] Genel F., Arslanlu S., Uran N., Saylan B.: Sydenham's chorea: clinical findings and comparison to the efficacies of sodium valproate and carbamazepine regimens. *Brain Dev.*, 2002:24 (2), 73–76.
- [9] Pearce I., Heathfield K.W., Pearce M.J.: Valproate sodium in Huntington chorea. *Arch. Neurol.*, 1977:34 (5), 308–309.
- [10] Bachman D.S., Butler I.J., Mc Khann G.M.: Long-term treatment of juvenile Huntington's chorea with dipropylacetic acid. *Neurology*, 1977:27 (2), 193–197.
- [11] Kulkarani M.L.: Sodium valproate controls choreathoid movements of kernicterus. *Indian Pediatr.*, 1992:29 (8), 1029–1030.

- [12] Przuntek H., Monninger P.: Therapeutic aspects of kinesiogenic paroxysmal choreoathetosis and familial paroxysmal choreoathetosis of Mount-Reback type. *J. Neurol.*, 1983;230, 163–169.
- [13] Frei K.: The genetics of dystonia-2004. *World Neurology*, 2005;20, 3, 8–9.
- [14] Lancman M.E., Asconape J.J., Penry J.K.: Choreiform movements associated with use of valproate. *Arch. Neurol.*, 1994;51,702–704.

Adres autora:

Klinika Neurologii
Instytutu CZMP
93-338 Łódź, Rzgowska 281/289