

Relationship between initial electroencephalographic characteristics and seizure outcomes in children with non-lesional West syndrome

Zależność pomiędzy początkowym zapisem EEG a rokowaniem odnośnie do ustąpienia napadów u dzieci ze skrytopochodnym (non-lesional) zespołem Westa

Yun-Jin Lee, Gyu Min Yeon, Young Mi Kim, Sang Ook Nam

Epilepsy Research 2015; 110: 49–54

Cel pracy

Celem pracy była ocena zmian padaczkokształtnych w pierwszych międzynaapadowych zapisach EEG u dzieci ze skrytopochodnym (*non-lesional*) zespołem Westa (ZW) i określenie ich przydatności jako czynnika prognostycznego co do dalszego przebiegu klinicznego i możliwości ustąpienia napadów w tym zespole.

Metoda

Autorzy retrospektywnie dokonali oceny EEG u 66 dzieci (39 chłopców /27 dziewczynek) ze skrytopochodnym ZW, w ciągu 4,5+/-2,1 roku. Kryteria włączenia do grupy badanej były następujące: a) serie napadów zgięciowych w 1. r.ż.; b) hipsarytmia typowa/klasyczna lub zmodyfikowana (w tym uogólnione lub wieloogniskowe wyładowania padaczkokształtne) w międzynaapadowym zapisie EEG wykonanym przed lub 1–2 dni po włączeniu leczenia; c) wywiad okołoporodowy nieobciążony; d) wykluczenie objawowej etiologii (wykluczono pacjentów z cechami dysmorfii twarzy i chromosomopatiami, z wadami wrodzonymi narządowymi i wrodzonymi defektami metabolicznymi, nie badano pacjentów w kierunku mutacji w genach *ARX* i *CDKL5*); d) nieobecność innych typów napadów przed wystąpieniem napadów zgięciowych; e) brak zmian ogniskowych w badaniu neurologicznym; f) prawidłowy obraz MR mózgowia. Analizowano dane kliniczne: wiek ciąży, początek (wiek wystąpienia) napadów, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, czas od pierwszych napadów do włączenia pierwszych leków przeciwpadaczkowych (LPP), liczba leków i dieta ketogenna (DK) oraz oceniano wzorzec zmian w badaniu EEG.

Badania EEG wykonywano w międzynarodowym standardzie 10–20 elektrod w czasie snu spontanicznego w ciągu około 40 minut. U wszystkich pacjentów zarejestrowano sen NREM (czas 40 min). Lekiem pierwszego wyboru była wigabatryna (VGB). Następne leki, które stosowano to: clobazam, zonisamid, kwas walproinowy, lewetyracetam, topiramet (nie stosowano syntetycznego ACTH). Pacjenci byli podzieleni na dwie grupy: z napadami (ZN) i bez napadów (BN). Grupę (BN) stanowili pacjenci, u których po zastosowanym leczeniu uzyskano remisję napadów po zastosowaniu 1–3 leków 36 (54,5%) i grupę (ZN), u której napady mimo leczenia (3–4 leków, DK) występowały nadal 30 (45,5%). U wszystkich pacjentów zareje-

strowano hipsarytmię typową lub zmodyfikowaną. Brano pod uwagę występowanie i znaczącą przewagę (> 75% tła zapisu) określonego wzorca hipsarytmi. Oceniano występowanie uogólnionych wyładowań i ich dominację w tylnych lub przednich odprowadzeniach korowych, obniżenie amplitudy zapisu między wyładowaniami („depresja”) oraz występowanie rozsianych wieloogniskowych wyładowań wieloiglic i ich przewagę w tylnych lub przednich okolicach. Brano też pod uwagę występowanie asynchronii międzypółkulowej oraz występowanie wrzecion snu normalnych i granicznych. Porównywano te cechy w obu grupach (BN vs ZN).

Wyniki

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami co do wieku zachorowania oraz poziomu rozwoju psychoruchowego. Różnice znaczące dotyczyły występowania zmian w EEG. Początkowe zmiany w EEG różniły się w obu grupach typową hipsarytmią (41,7% vs 73,3%, $p = 0,0098$). W grupie ZN znacznie częściej obserwowano wyładowania uogólnione z wyraźną dominacją okolic czołowych (0,0 % vs 16,7%, $p = 0,008$) Wyładowania rozsianych wieloiglic z ich czołową dominującą lokalizacją (0,0% vs 40,0%, $p < 0,0001$). U pacjentów, u których uzyskano remisję napadów obserwowano przewagę zmian uogólnionych w tylnych okolicach zarówno uogólnionych, jak i ogniskowych napadowych wieloiglic. Częściej w tej grupie rejestrowano pośród wyładowań padaczkokształtnych prawidłowe lub graniczne wrzeciona snu (83,3% vs 40,0%, $p = 0,0002$). Obydwie grupy nie różniły się odnośnie do występowania międzypółkulowej asynchronii. Równie często w obu grupach występowały zmiany o typie „ciszy” (obniżenia amplitudy zapisu) między wyładowaniami.

Dyskusja

Ponieważ mielinizacja w płatach czołowych zachodzi później niż w tylnych okolicach i przebiega wolniej, to występowanie zmian padaczkokształtnych w tej okolicy we wczesnym okresie choroby może świadczyć o nasilonym procesie epileptogenezy i organicznym uszkodzeniu, które jednak może być niewidoczne w badaniach neuroobrazowych. Wrzeciona snu są cechą charakterystyczną dla 2.–3. fazy fizjologicznego snu NREM u osób zdrowych. Typowa hipsarytmia i brak wrzecion snu świadczą o bardzo nasilonej patologii, takie zmiany z namiennie częściej występowały u dzieci z lekoopornym ZW. Ponadto w tej grupie (ZN) znacząco częściej występowały zmiany napadowe uogólnione i wieloogniskowe wieloiglice z dominacją czołową. Taki obraz EEG wydaje się mieć znaczenie prognostyczne co do dalszego występowania napadów u dzieci ze skrytopochodnym (*non-lesional*) zespołem Westa. Występowanie zmian napadowych uogólnionych i ogniskowych wieloiglic z dominacją w tylnych okolicach oraz obecność wśród nich prawidłowych lub granicznych wrzecion snu może świadczyć o mniej nasilonym procesie epileptogenezy i wskazywać na korzystniejszy przebieg choroby.

Ograniczeniami badania, jak przyznają Autorzy, był fakt, że wśród pacjentów (*non-lesional*) ZW w poszukiwaniu etiologii schorzenia nie wykonano diagnostyki w kierunku mutacji w genach *ARX* i *CDKL5*. Ponadto wśród

pacjentów BN w porównaniu z grupą ZN odstęp między ujawnieniem się napadów zgięciowych a włączeniem leczenia był krótszy, a pierwsze badania EEG były wykonywane wcześniej. Lekiem pierwszego rzutu była VGB, ponieważ syntetyczne ACTH w Korei nie było dostępne – wyjaśniają badający.

Opracowała: lek. Mariola Rudzka-Dybała

New Paradigm for the Treatment of Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome: Low Glycemic Index Diet and Modified High Amylopectin Cornstarch

Nowy paradygmat leczenia zespołu niedoboru transportera glukozy 1: dieta z niskim indeksem glikemicznym i modyfikowaną skrobią kukurydzianą o wysokiej zawartości amylopektyny

Almuqbil M., Go C., Nagy L.L., Pai N., Mamak E., Mahmutoglu S.

Pediatric Neurology, Volume 53, Issue 3, September 2015, Pages 243–246

Zespół niedoboru transportera glukozy 1 (GLUT1-DS) jest chorobą neurometaboliczną, spowodowaną mutacją w genie *SLC2A1*, dziedziczną w większości przypadków w sposób autosomalny dominujący. Skutkiem niedoboru transportera glukozy 1 (GLUT1) jest zmniejszony transport glukozy z krwiobiegu do ośrodkowego układu nerwowego. Kluczowym biomarkerem GLUT1 jest niskie stężenie glukozy w płynie mózgowo-rdzeniowym przy jednoczesnym prawidłowym stężeniu glukozy we krwi. Spektrum objawów klinicznych jest szerokie i obejmuje m.in. głębokie opóźnienie rozwoju psychoruchowego o wczesnym początku, encefalopatię padaczkową, wtórne małogłowie, napadowe zaburzenia niepadaczkowe pod postacią okresowej ataksji, choreoatetozę, dystonię, porażenia naprzemiennego oraz zaburzenia funkcji poznawczych i niepełnosprawność intelektualną. Leczeniem z wyboru jest dieta ketogenna, jednak problemy z przestrzeganiem tej diety, zwłaszcza w grupie nastolatków, są główną przyczyną ograniczenia jej stosowania.

W artykule przedstawiono opis przypadku pacjentki z GLUT1-DS, u której z powodu nieprzestrzegania diety ketogennej zastosowano dietę z niskim indeksem glikemicznym i z modyfikowaną skrobią kukurydzianą o wysokiej zawartości amylopektyny (Glycosade®).

Pacjentka, lat 19, córka niespokrewnionych rodziców, z nieobciążonym wywiadem płodowym, urodzona o czasie. Pierwsze niepokojące objawy zauważono w wieku 15 miesięcy, kiedy dziewczynka nie osiągnęła samodzielnego siedzenia. W wieku 2 lat wystąpił pierwszy uogólniony napad

toniczny, do leczenia wprowadzono klobazam. Pierwszy zapis badania EEG w czuwaniu i we śnie był prawidłowy. Wyładowania padaczkokształtne w zapisie EEG po deprywacji snu zarejestrowano w wieku 5 lat. W wieku 8 lat w ciągłym badaniu wideo-EEG zarejestrowano zmiany napadowe uogólnione pod postacią iglic, wieloiglic i fal wolnych, zarejestrowano także napady kliniczne pod postacią mioklonii powiek. Do leczenia dołączono lamotryginę i topiramate. Do 11. roku życia wykonane u dziecka liczne badania diagnostyczne w kierunku przyczyn globalnego opóźnienia rozwoju, padaczki i ataksji (m.in. metaboliczne z krwi i moczu, genetyczne: kariotyp, ataksja Friedreicha, FRA-X, PANK2, SCA1, SCA2, MJD1, SCA7, SCA8 i neuroobrazowe: MRI ze spektroskopią) nie pozwoliły na ustalenie rozpoznania. Podejrzanie GLUT1-DS wysunięto w wieku 11 lat na podstawie normalizacji zapisu badania EEG po 30 minutach od spożycia posiłku. W wieku 11,5 roku wykazano u dziecka obecność patogenicznej mutacji w genie *SLC2A1*, co ostatecznie potwierdziło rozpoznanie ww. zespołu. W wieku 12 lat pacjentka rozpoczęła dietę ketogenną, jednocześnie z uwagi na występujące napady padaczkowe kontynuowano klobazam i lamotryginę. W wieku 18 lat z powodu nieprzestrzegania diety ketogennej zakończono jej stosowanie. W badaniu neurologicznym przeprowadzonym w wieku 18 lat po, raz pierwszy w ośrodku, z którego pochodzą autorzy artykułu, stwierdzono u pacjentki ataksję chodu, nieprawidłowe próby mózdkowe i dysartrię. Rozpoczęto stosowanie diety o niskim indeksie glikemicznym z regularnymi posiłkami i przekąskami co 3–4 godziny od godziny 7.00 rano przez cały dzień i preparatem modyfikowanej skrobi kukurydzianej o wysokiej zawartości amylopektyny przed snem. W ciągu pierwszych 6 miesięcy stosowania takiej diety pacjentka odbywała regularne wizyty kontrolne co 1–3 miesiące. Obserwowano stopniową poprawę funkcji poznawczych i zmniejszenie ilości napadów nieświadomości, w 6. miesiącu stosowania diety zakończono podawanie klobazamu bez wzrostu ilości napadów padaczkowych. Po 6 miesiącach terapii pacjentka przestała przestrzegać zasady stosowania diety (m.in. wydłużył się czas jej snu do 14–15 godzin w ciągu doby), nie odbywała regularnych kontroli klinicznych, powróciły napady atoniczne, jednak kompleksowa ocena neuropsychologiczna dokonana po 12 miesiącach stosowania diety wykazała stabilny stan neuropsychologiczny w porównaniu z oceną dokonaną przed rozpoczęciem terapii.

Autorzy artykułu wskazują, że zastosowanie złożonej diety z niskim indeksem glikemicznym i z modyfikowaną skrobią kukurydzianą o wysokiej zawartości amylopektyny było łatwiejsze w porównaniu z dietą ketogenną i skutkowało stabilnym stanem neuropsychologicznym u przedstawionej pacjentki. Autorzy stawiają hipotezę, że zastosowanie ww. diety stabilizuje stężenie glukozy we krwi, co zapewnia stały, równomierny transport glukozy do mózgu. Taka dieta może być alternatywną metodą leczeniem pacjentów z GLUT1-DS, którzy nie przestrzegają diety ketogennej, jednak wymaga zastosowania u większej liczby pacjentów w celu potwierdzenia jej przydatności.

Opracowała: Joanna Żebrowska

Focal seizures versus epileptic spasms in children with focal cortical dysplasia and epilepsy onset in the first year

Drgawki ogniskowe a napady zgięciowe u dzieci z ogniskową dysplazją korową i padaczką w 1. roku życia

Domenico Serino, Elena Freri, Francesca Ragona, Ludovico D'Incerti, Bruno Bernardi, Vincenzo Di Ciommo, Tiziana Granata, Federico Vigevano, Lucia Fusco

Epilepsy Research 2015; 109: 203-209

Wprowadzenie: Ogniskowa dysplazja korowa jest uznawana za jedną z najczęstszych przyczyn padaczki lekoopornej, zwłaszcza u dzieci. U niemowląt wystąpienie padaczki związanej z dysplazją korową przybiera postać napadów zgięciowych lub ogniskowych. Uznaje się, że napady zgięciowe w ogniskowej lub rozlanej malformacji korowej wynikają z zależnej od wieku nieprawidłowej funkcjonalnej interakcji między stwierdzanymi zmianami a jądrami szwu w pniu mózgu, które z kolei szeroko rzutują na cały mózg, co tłumaczy występowanie klinicznie obustronnych napadów oraz rozlany wzorzec hipsarytmii w zapisie EEG. Dotychczas zostało opisanych wiele przypadków pacjentów z napadami zgięciowymi zależnymi od zmian korowych. Jednak badania te albo opisują ograniczoną liczbę przypadków, albo uwzględniają wiele różnych zmian, w tym zaburzenia migracji, guzy i hemimegalencefalię.

Cel pracy: Porównanie klinicznych i elektrofizjologicznych cech padaczki zależnej od ogniskowej dysplazji korowej u dzieci z napadami ogniskowymi vs zgięciowymi.

Metodyka: Badanie retrospektywne. Do analizy statystycznej wykorzystano testy: t-Studenta, ANOVA, chi-kwadrat. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$.

Lokalizacja: Dane z dwóch szpitali we Włoszech, tj.

1. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Piazza S. Onofrio 4 w Rzymie
2. Istituto Neurologico Carlo Besta, Via Luigi Mangiagalli 3, 20133 w Mediolanie

Badani: Pacjenci w licznie 41:

- z ogniskową dysplazją korową jako przyczyną padaczki, która wystąpiła przed ukończonym 14. miesiącem życia;
- hospitalizowani w jednym z dwóch ww. szpitali w okresie od stycznia 1988 roku do grudnia 2012 roku.

Pacjenci podzieleni na 3 grupy z uwzględnieniem semiologii napadów i zapisów EEG:

1. Grupa z napadami ogniskowymi – z ogniskowymi wyładowaniami napadowymi w zapisie EEG.

2. Grupa z napadami zgięciowymi – z rozlanymi wysokonapięciowymi falami wolnymi w zapisie EEG.
3. Grupa z napadami ogniskowymi przechodzącymi w zgięciowe, występującymi do 60 sekund po drgawkach ogniskowych.

Oceniane zmienne: Semiologia napadów padaczkowych, wiek wystąpienia padaczki, lekooporność.

Skuteczność terapii oceniana jako:

- skuteczna: uzyskanie remisji napadów;
- skuteczna w połączeniu: uzyskanie remisji napadów w politerapii;
- częściowo skuteczna: zmniejszenie liczby napadów w mono- lub politerapii;
- czasowo skuteczna: okresowo uzyskanie remisji napadów;
- nieskuteczna.

Lokalizacja oraz lateralizacja ogniskowej dysplazji korowej. Ocena zależności między typem napadów a umiejscowieniem i stroną ogniskowej dysplazji korowej.

Wyniki: patrz tab. I

Wnioski:

1. Wykazano istotną statystycznie zależność między:
 - wiekiem wystąpienia napadów a ich rodzajem (napady ogniskowe vs napady ogniskowe przechodzące w zgięciowe; nie wykazano istotnej statystycznie zależności między napadami ogniskowymi a zgięciowymi);
 - lekoopornością a wczesnym wiekiem wystąpienia napadów;
 - lokalizacją ogniska dysplazji korowej w płacie czołowym a napadami zgięciowymi.
2. Wykazano zależność między wcześniejszym wiekiem wystąpienia napadów a głównie tylną lokalizacją ogniska dysplazji a napadami ogniskowymi przechodzącymi w zgięciowe (zbyt mała liczebność grupy do analizy statystycznej).
3. Nie wykazano statystycznie istotnej zależności między:
 - lekoopornością a rodzajem napadów. W grupie pacjentów, u których uzyskano kontrolę napadów 80% miało napady ogniskowe, 10% napady zgięciowe, 10% napady ogniskowe przechodzące w zgięciowe (zbyt mała liczebność grupy do analizy statystycznej). Jedynie VPA i CBZ wykazały istotną skuteczność w grupie pacjentów z napadami ogniskowymi;
 - lekoopornością a lokalizacją i lateralizacją ogniska dysplazji korowej;
 - lateralizacją ogniskowej dysplazji korowej a rodzajem napadów;
 - wczesnym wiekiem wystąpienia napadów a lokalizacją ogniska dysplazji korowej.

Tabela I. Charakterystyka badanej populacji

	Grupa badana	Grupa z napadami ogniskowymi	Grupa z napadami zgięciowymi	Grupa z napadami ogniskowymi przechodzącymi w zgięciowe
Liczebność	41	21	11	9
Średni wiek wystąpienia napadów (miesiąc życia)	6 +/- 4,3	8,2	5,1	1,8
Międzynapadowy zapis EEG		Wyłącznie ogniskowy	Wielogniskowy albo hipsarytmia	Wielogniskowy albo hipsarytmia
Lateralizacja dysplazji korowej:				
PRAWOSTRONNA	25	10	9	6
LEWOSTRONNA	16	11	2	3
Lokalizacja dysplazji korowej:	33 pacjentów, w tym: czołowa 20 skroniowa 10 potyliczna 1	9 (42,9%) inna 12	10 (90,9%) inna 1	1 (11,1%) inna 8
Płatowa				
Lokalizacja dysplazji korowej	8 pacjentów, w tym: - czołowo-ciemieniowa 3 - czołowo-skroniowa 1			
Wielopłatowa	- ciemieniowo-skroniowa 3 - skroniowo-potyliczna 1 -skroniowo-ciemieniowo-potyliczna 1			
Skuteczność terapii	26 pacjentów z 36 (5 z powodu braku danych wypadło z obserwacji) – lekooporność 6 pacjentów opanowanie napadów po zabiegu chirurgicznym 4 opanowanie napadów farmakoterapią			
Klasyfikacja histopatologiczna zmian po zabiegu neurochirurgicznym	13 pacjentów, w tym: Typ 1 – 2 pacjentów Typ 2 – 8 pacjentów Typ 3 – 3 pacjentów	1 5 3	2	1 1

Dyskusja

Wnioski z przedstawionego badania mogą wnieść wkład jako element do dyskusji na temat patogenezy napadów zgięciowych. Obecnie istnienie interakcji korowo-podkorowych w powstawaniu napadów zgięciowych jest szeroko dyskutowane. Przypuszcza się, że rolę w tej interakcji może odgrywać płat czołowy. Podkreśla się jego związek z ewentualnym „spustem korowym” w napadach zgięciowych.

Przedstawione badanie ma ograniczenia – w tym wynikające z małej liczebności grupy. Dalsze badania powinny być prowadzone w celu określenia mechanizmów neurofizjologicznych, które mogą angażować okolice czołowe w powstawaniu napadów zgięciowych.

Opracowała: lek Agnieszka Oknińska

Obecna rola melatoniny w neurologii dziecięcej: rekomendacje kliniczne

Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendation.

O. Bruni, D. Alonso-Alconada, F. Besag, V. Biran, W. Braam, S. Cortese, R. Moavero, P. Parisi, M. Smits, K. Van der Heijden, P. Curatolo

European Journal Of Paediatric Neurology 19; 2015: 122–133

Streszczenie

Konferencja w Rzymie w 2014 r. miała na celu ustalenie konsensusu dotyczącego roli melatoniny i wskazówek leczenia u dzieci.

Melatonina jest wydzielana przez szyszynkę i pełni kluczową rolę w regulacji rytmu dobowego. Ma właściwości chronobiologiczne, antyoksydacyjne, przeciwzapalne i neutralizujące wolne rodniki. Jest najbardziej skuteczna w bezsenności z opóźnioną fazą zasypiania. Najlepsze efekty uzyskujemy, podając melatoninę na 3–5 godzin przed jej fizjologicznym wydzielaniem spowodowanym ciemnością. Wiele dzieci z zaburzeniami rozwojowymi ma zaburzenia snu i może odnieść korzyści z leczenia melatoniną. Dotyczy to zaburzeń ze spektrum autyzmu, zaburzeń koncentracji uwagi z nadruchliwością i niepełnosprawności umysłowej. Melatonina powoduje skrócenie latencji snu i zwiększenie długości snu, ale nie zmniejsza ilości nocnych wybudzeń. Spadek aktywności CYP1A2 (izoenzymu cytochromu P-450) zarówno zdeterminowany genetycznie, jak i zmodyfikowany wpływem innych leków może spowalniać metabolizm melatoniny z utratą zmienności jej stężenia i brakiem efektu działania. Melatonina ma zastosowanie w przeprowadzaniu badań EEG we śnie oraz przy ocenie potencjałów wywołanych z pnia mózgu oraz MRI. Nie zidentyfikowano istotnych objawów ubocznych działania melatoniny u ludzi.

Wprowadzenie

Melatonina jest wydzielana pod wpływem ciemności, hamowanie wydzielania zachodzi pod wpływem światła. Reguluje stany czuwania zależne od aktywności receptorów MT1, MT2, powiązanych odpowiednio ze snem REM i NREM. Efekt działania leku zależy istotnie od dawki i czasu podania. Stosowana jest u pacjentów od okresu niemowlęcego, głównie w bezsenności (89%), zespole opóźnionej fazy zasypiania (66%) i w nocnych wybudzeniach (30%).

Fizjologia

W ciąży płód otrzymuje melatoninę przez szybki transport łożyskowy, w zależności od rytmu dobowego matki. Stężenie melatoniny jest ekstremalnie niskie w pierwszych 3 miesiącach życia i wzrasta gwałtownie po ich ukończeniu. Stężenia endogennej melatoniny w trakcie nocy wykazują silną zależność od wieku i są znacząco wyższe u dzieci niż u dorosłych. Spadek ten jest raczej związany ze wzrostem rozmiarów ciała niż ze zmniejszaniem wydzielania przez szyszynkę.

Farmakokinetyka

W ocenie czasu przyjmowania melatoniny pomocna jest indywidualna ocena początku wydzielania melatoniny pod wpływem ciemności (DLMO). Badanie odbywa się przez rozpoczęciem leczenia przez pomiar stężenia endogennej melatoniny w ślinie.

Opóźniona faza zasypiania i przewlekła bezsenność

Stosowanie melatoniny w tych schorzeniach jest bezpieczne w krótko- i długofalowym leczeniu. Dawki melatoniny stosowane u niemowląt wahają się od 0,5–3,5 mg (śr. 2,1 mg), u dzieci od 1–10 mg (śr. 3,5 mg), u młodzieży od 2–12 mg (śr. 5,3 mg). Maksymalne dawki to 5 mg u niemowląt, 10 mg u dzieci i 18 mg u nastolatków. Najczęściej przepisywana jest dawka 3 mg na początku leczenia. Długość terapii wynosi od 0–200 tygodni, średnio ok. 16,5 tygodnia.

Melatonina w chorobach neuropsychiatrycznych

Ponad 70% dzieci z ADHD ma poważne problemy ze snem. Przeprowadzone badania wykazują, że dzieci te mają wyższy poziom senności w ciągu dnia i znacząco częściej cierpią na chroniczną bezsenność. Przyczyny zaburzeń snu u dzieci z ADHD są wieloczynnikowe. Na podstawie analizy 5 badań klinicznych u tych dzieci stwierdzono, że melatonina w dawce 3–6 mg/noc znacząco redukuje opóźnienie zasypiania i wydłuża czas snu, ale nie wpływa na poprawę funkcjonowania w ciągu dnia.

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD)

Występowanie zaburzeń snu u dzieci z ASD jest oceniane na 30% do 53% badanych. Dotyczą zarówno skrócenia całkowitego czasu snu, wydłużenia latencji snu oraz nocnych i wczesnoporannych wybudzeń. Zaburzenia snu mogą nasilać objawy autyzmu oraz zaburzenia zachowania. W związku z doniesieniami o nieprawidłowym stężeniu melatoniny w ciągu doby u dzieci z ASD wydaje się, że suplementacja melatoniny powinna poprawiać parametry snu. Pacjenci, u których znika początkowy efekt działania melatoniny wykazują obniżoną aktywność enzymu CYP1A2. Większość dzieci z ASD reaguje na melatoninę w dawce 1–3 mg podawaną na 30 minut przed snem.

Zaburzenia neurorozwojowe

Według doniesień zaburzenia snu są stwierdzane u 13–86% dzieci z zaburzeniami neurorozwojowymi. Metaanaliza 9 randomizowanych badań kontrolowanych placebo na 183 badanych wykazała, że melatonina skraca latencję snu średnio o 34 minuty, zwiększa czas trwania snu średnio o 50 minut i mniej znacząco wpływa na częstość nocnych wybudzeń. Badanie przeprowadzone na grupie 146 dzieci w wieku 3–15 lat z niepełnosprawnością umysłową pokazało podobne efekty. U niektórych pacjentów początkowo dobra odpowiedź na melatoninę znika po kilku tygodniach jej stosowania. Ponowny efekt leczenia obserwowano po zastosowaniu redukcji dawki. Utrata wstępnej skuteczności leczenia jest spowodowana prawdopodobnie powolnym metabolizmem wynikającym ze spadku aktywności enzymu CYP1A2. W efekcie wzrost stężenia melatoniny w ciągu dnia i jej kumulacja skutkuje zaburzeniem rytmu dobowego melatoniny i brakiem efektu leczenia. Tzw. wolni metabolizerzy melatoniny stanowią 12–14% populacji ogólnej, natomiast odsetek ten jest zde-

cydowanie większy u dzieci z zaburzeniami neurorozwojowymi i w zespole Angelmana. Melatonina jest stosowana w leczeniu zaburzeń snu u dzieci z zespołami genetycznymi, w tym w zespołach Smitha-Magenisa, Angelmana, Retta, stwardnieniu guzowatym i mukopolisacharydozie typu III.

Inne zastosowania

Melatonina znalazła zastosowanie jako środek nasenny przy przeprowadzaniu badań neurofizjologicznych i neuroobrazowych u dzieci. Nie wpływa na interpretację zapisu EEG. Stosowana jest w zaburzeniach snu związanych ze zmianą stref czasowych i pracą zmianową.

Rekomendacje do zastosowania melatoniny u dzieci z zaburzeniami rytmu snu i czuwania i w bezsenności

Regulacja zegara biologicznego. Melatonina stosowana na 3–4 godziny przed aktualnym czasem zasypiania.

Dawka początkowa 0,2–0,5 mg, zwiększamy o 0,2–0,5 mg co tydzień, maksymalnie do 3–5 mg. Jeśli nie ma efektu po tygodniu, wtedy zwiększamy dawkę o 1 mg co tydzień do pojawienia się efektu. Jeśli dawka 1 mg jest efektywna, wtedy próbujemy zmniejszyć dawkę. Maksymalna dawka melatoniny < 40 kg: 3 mg, > 40 kg: 5 mg.

Indukcja snu. Melatonina stosowana na 30 minut przed położeniem się spać lub początkiem badania (EEG, MRI itd.). Dawka początkowa 1–3 mg. Melatonina może być bezpiecznie stosowana u niemowląt od 6. miesiąca życia. Czas leczenia zależy od efektów, lecz zwykle nie jest krótszy niż 1 miesiąc. Najczęstsze efekty niepożądane to poranna senność, moczenie mimowolne, ból głowy, biegunka, wysypka, hipotermia. Doustne środki antykoncepcyjne i cymetydyna spowalniają metabolizm melatoniny, natomiast karbamazepina i omeprazol przyspieszają.

Opracowała: lek. Agata Lipiec

Łagodna padaczka dziecięca z iglicami w okolicy centralno-skroniowej, bioelektryczny stan padaczkowy we śnie oraz pogorszenie wyników w nauce – jak agresywne leczenie stosować?

Benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BCECTSs), electrical status epilepticus in sleep (ESES), and academic decline – How aggressive should we be?

S. Uliel-Sibony, U. Kramer

Epilepsy & Behavior 2015; 44: 117–120

Wstęp

Łagodna padaczka dziecięca z iglicami w okolicy centralno-skroniowej, nazywana także padaczką rolandyczną ze względu na charakterystyczne napady częściowe wywodzące się z regionu dolnej części szczeliny rolandycznej, jest idiopatycznym zespołem padaczkowym okresu wczesnoszkolnego. Jest to najczęstsza łagodna ogniskowa

padaczka dziecięca i stanowi od 15% do 25% zespołów padaczkowych w grupie wiekowej poniżej 15. roku życia, ze szczytem zachorowań pomiędzy 7. a 8. rokiem życia. Napady mają charakter ruchowy, obejmują połowę twarzy i mogą być poprzedzone objawami somatosensorycznymi obejmującymi wnętrze policzka, język i wargi. Często zajęte są także ręka lub ręka i noga ipsilateralnie. Napady zazwyczaj występują podczas snu, ale mogą pojawiać się także w ciągu dnia.

U większości pacjentów choroba ma przebieg łagodny, jednak u części ewoluuje do zespołu Landaua-Kleffnera, zespołu ciągłych wyładowań zespołów iglica fala we śnie (ESES), klasycznej atypowej BCECTSs i innych postaci. Ponadto wielu pacjentów ma współistniejące zaburzenia takie jak zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD), trudności w nauce i zaburzenia zachowania.

Ewolucja BCECTSs w ESES dotyczy od 1,3% do 4,6% pacjentów. Encefalopatia padaczkowa z bioelektrycznym stanem padaczkowym we śnie (ESES) została po raz pierwszy opisana w 1971 roku. Zgodnie z propozycją Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej z 2001 roku zespół ten jest definiowany jako związane z wiekiem, samoograniczające się zaburzenie charakteryzujące się polimorficznymi napadami, globalnym lub wybiórczym upośledzeniem funkcji poznawczych, ruchowych oraz typowym zapisem EEG pod postacią ciągłych wyładowań zajmujących $\geq 85\%$ snu NREM. Minimalny indeks zespołów iglica fala (SWI) obowiązujący do rozpoznania ESES według ostatnich badań wynosi 30%. Określenie „ciągłe wyładowania zespołów iglica fala we śnie wolnofalowym” jest synonimem ESES. Według ostatnich doniesień ESES stanowi od 0,2% do 0,6% wszystkich padaczek wieku dziecięcego.

Długofalowe rokowanie co do ustąpienia padaczki w ESES jest pomyślne, napady ustępują z czasem u prawie wszystkich pacjentów. Problem stanowią poważne deficyty funkcji poznawczych i/lub ruchowych utrzymujące się u średnio połowy pacjentów.

W leczeniu ESES stosowane są konwencjonalne leki przeciwpadaczkowe takie jak etosuksymid, kwas walproinowy, benzodiazepiny, levetiracetam i sultiam. Przy braku powodzenia włącza się leki drugiego rzutu (sterydy i diazepam w wysokich dawkach).

Ponieważ wiele dzieci z BCECTSs prezentuje ESES podczas snu oraz ma współistniejące zaburzenia takie jak ADHD oraz zaburzenia zachowania, klinicyści często są konfrontowani z pytaniem, jak agresywne leczenie powinno być stosowane w celu normalizacji zapisu EEG.

Celem prezentowanej pracy było przedstawienie grupy pacjentów z BCECTSs, ESES, problemami w nauce bez obniżenia IQ, aby przekonać lekarzy, że stosowanie leków drugiego rzutu nie jest bezwzględnie konieczne.

Material i metody

Retrospektywnymi badaniami objęto grupę 68 pacjentów z BCECTSs leczonych w latach 2000–2011 w klinice neurologicznej w szpitalu o trzecim stopniu referencyjności. Zgodnie z kryteriami włączenia z grupy tej wyłoniono podgrupę dzieci, które miały wykonane EEG we śnie, SWI

$\geq 30\%$, rozpoznane ADHD/ADD, przeprowadzoną ocenę neuropsychologiczną i nie były leczone steroidami.

Wyniki

Ostatecznej ocenie poddano 17 pacjentów, w tym 9 dziewcząt i 8 chłopców. Wiek dzieci w chwili rozpoznania choroby wynosił przeciętnie $6,9 \pm 2$ lata. Dwóch pacjentów nigdy nie miało drgawek, a u jednego padaczkę rozpoznano przed wystąpieniem pierwszego napadu. Wysoki SWI ($> 30\%$) podczas snu NREM stwierdzano średnio w wieku $8 \pm 2,2$ roku, taki zapis utrzymywał się przez $1,5 \pm 0,5$ roku. Średnia gęstość wyładowań padaczkowych we śnie NREM wynosiła $60 \pm 19,4\%$. W momencie rozpoznania wszystkie dzieci miały stwierdzone ADHD/ADD, a 6 miało ponadto trudności w nauce. Kilkoro dzieci było leczonych lekami psychiatrycznymi z powodu zaburzeń zachowania, w tym jedno dziecko z powodu agresji. Sześcioro dzieci miało rozpoznane ADHD/ADD lub zaburzenia mowy w wieku przedszkolnym, na długo przed ustaleniem rozpoznania BCECTSs. Wszystkie dzieci były leczone średnio trzema lekami przeciwpadaczkowymi zalecanymi w leczeniu BCECTSs (od 1 do 6 leków). Zmiany leków były związane głównie z próbami normalizacji zapisu EEG we śnie, jednak żadne dziecko nie otrzymało steroidów ani diazepamu w wysokiej dawce.

Dzieci były obserwowane przez średnio $5,5 \pm 2,8$ roku (od 1 do 10,5 roku). W tym czasie u żadnego z nich nie doszło do potwierdzonego formalnie upośledzenia funk-

cji poznawczych, choć występowały trudności szkolne. U 3 dzieci wystąpiła poprawa funkcjonowania, co znalazło odbicie w wynikach w nauce i w testach neuropsychologicznych. Czworo pacjentów miało ciągle tak samo dużą gęstość wyładowań padaczkowych w zapisie EEG.

Dyskusja

Wyniki przedstawionej pracy potwierdzają wcześniejsze doniesienia dotyczące pomyślnego rokowania w grupie dzieci z BCECTSs, z wysoką aktywnością padaczkową ($> 30\%$) podczas snu NREM, ADHD, trudnościami w nauce i lekkimi zaburzeniami zachowania, lecz bez zaburzeń poznawczych lub poważnych zaburzeń zachowania niezbędnych do rozpoznania ESES. W tej grupie dzieci ADHD/ADD i trudności w nauce stanowią problem współistniejący z BCECTSs o nietypowym przebiegu, lecz pomimo dużej aktywności padaczkowej nie dochodzi do znaczącego upośledzenia funkcji. Dzieci takie mają rokowanie tak samo dobre jak pacjenci z typowym BCECTSs. Z tego powodu w tej podgrupie pacjentów agresywne leczenie można odroczyć do momentu stwierdzenia objawów pogorszenia funkcji poznawczych i/lub zachowania, potwierdzonych wynikami testów neuropsychologicznych.

Opracowała: lek. Hanna Mazurkiewicz

