

# Επιληπτικά σύνδρομα της παιδικής ηλικίας

## Σωτήριος Γ. Γιουρούκος

Εισήγηση στο 20ο Συνέδριο Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κερκύρας, Απρίλιος 2018

### Λέξεις-κλειδιά

Επιληψία, επιληπτικά σύνδρομα, γενετική επιληψία

### Υπεύθυνος Επικοινωνίας:

Σωτήρης Γ. Γιουρούκος  
Δ. Γούναρη 15, Μαρούσι 15124  
2108061714,6972721996  
sotel4548@gmail.com

## Περίληψη

Έως την ηλικία των 20 χρόνων 5% του πληθυσμού θα εμφανίσει μία τουλάχιστο κρίση σπασμών (πυρετικούς σπασμούς ή επιληψία). Η ετήσια επίπτωση της επιληψίας είναι 50/100,000/έτος και ο επιπολασμός 600-800/100,000 πληθυσμού. Τα διάφορα επιληπτικά σύνδρομα χαρακτηρίζονται από τον τύπο και τη συχνότητα κρίσεων, την ηλικία έναρξης, το οικογενειακό και ατομικό ιστορικό, άλλες νευρολογικές εκδηλώσεις, το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, τα απεικονιστικά ευρήματα καθώς και την πρόγνωση. Αναγνωρίζονται σήμερα περισσότερα από 40 επιληπτικά σύνδρομα, τα περισσότερα από τα οποία πρωτοεμφανίζονται στην παιδική ηλικία. Τα διάφορα επιληπτικά σύνδρομα διακρίνονται σε Α. Ιδιοπαθή ή γενετικά (απουσία εγκεφαλικής βλάβης, γενετική προδιάθεση) Β. Συμπτωματικά ή δομικά – μεταβολικά (αναγνωρίζεται εστιακή ή διάχυτη εγκεφαλική βλάβη) και Γ. Πιθανώς συμπτωματικά ή κρυπτογενή ή άγνωστης αιτιολογίας (η εγκεφαλική βλάβη πιθανολογείται, αλλά δεν ανιχνεύεται με τα διατιθέμενα μέσα). Η συνδρομική κατάσταση των επιληψιών έχει μεγάλη σημασία διότι βοηθά τον κλινικό ιατρό στο να κάνει τις ορθές διαγνωστικές και θεραπευτικές επιλογές, αλλά και να προβλέψει την έκβαση της νόσου.

## Εισαγωγή

Η επιληψία είναι μια λειτουργική εγκεφαλική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από μία συνεχιζόμενη τάση για εμφάνιση κρίσεων επιληψίας. Από τους αρχαίους χρόνους οι επιληπτικές κρίσεις προκαλούσαν δέος στο περιβάλλον του ασθενούς. Είναι γνωστός ο χαρακτηρισμός της επιληψίας ως «ιεράς νόσου», καθώς δεν διέθεταν άλλη λογική εξήγηση για την εμφάνιση και τις υποτροπές των κρίσεων. Ο Ιπποκράτης στο βιβλίο του «Περί και ιεράς νόσου» ήταν ο πρώτος που αμφισβήτησε την ιερότητα της νόσου. Η προσδόκητη εμφάνιση των κρίσεων, ο φόβος για τυχόν τραυματισμό ή πνιγμό του παιδιού και η ανησυχία για τη μελλοντική έκβαση προκαλούν μεγάλο άγχος και ανασφάλεια στην οικογένεια. Άλλωστε οι κοινωνικές προκαταλήψεις που υπάρχουν για τη νόσο, έχουν σαν αποτέλεσμα η διάγνωση της επιληψίας, σε πολλές περιπτώσεις, να αποτελεί «οικογενειακό μυστικό». Πολύ συχνά επιβάλλονται υπερβολικοί και άσκοποι περιορισμοί ή απαγορεύσεις στις δραστηριότητες του

παιδιού<sup>1</sup>.

Η διάγνωση της επιληψίας είναι κυρίως κλινική και βασίζεται στη λεπτομερή περιγραφή των κρίσεων. Για να τεθεί η διάγνωση της επιληψίας, σύμφωνα με τις κρατούσες απόψεις, απαιτούνται μία από τις ακόλουθες τρεις προϋποθέσεις: Α. Υποτροπιάζουσες κρίσεις (τουλάχιστο δύο, με μεσοδιάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών). Οι κρίσεις δεν πρέπει να είναι προκλητές (unprovoked), δυνατόν όμως να είναι αντανακλαστικές (reflex). Β. Μία κρίση με πολύ υψηλή πιθανότητα υποτροπής (μεγαλύτερη του 60%). Γ. Αναγνώριση συγκεκριμένου επιληπτικού συνδρόμου<sup>1,2</sup>.

Η επίπτωση της επιληψίας στις χώρες του Δυτικού κόσμου είναι 50 περιπτώσεις ανά 100,000 πληθυσμού ανά έτος. Ο επιπολασμός της επιληψίας ανέρχεται σε 600 έως 800 περιπτώσεις ανά 100,000 πληθυσμού, δηλαδή αφορά το 0.6 έως το 0.8 των ανθρώπων. Σε χώρες του αναπτυσσόμενου κόσμου η επίπτωση της επιληψίας είναι σημαντικά υψηλότερη<sup>2</sup>.

**Ταξινόμηση επιληπτικών κρίσεων.** Οι επιληπτικές κρίσεις διακρίνονται σε γενικευμένες, εστιακές, συνεχείς κρίσεις (status epilepticus) και αντανακλαστικές (πχ φωτοευαίσθητη επιληψία) (Πίνακας 1)<sup>3</sup>. Στις εστιακές κρίσεις η ηλεκτρική εκφόρτιση εμφανίζεται σε ένα σημείο του φλοιού και παραμένει εντοπισμένη στο σημείο αυτό. Είναι σύνηθες στις περιπτώσεις αυτές ο πάσχω να διατηρεί τις αισθήσεις του. Μερικές φορές η ηλεκτρική εκφόρτιση επεκτείνεται σε γειτονικές περιοχές ή και επεκτείνεται στο απέναντι ημισφαίριο. Στην τελευταία αυτή περίπτωση (εστιακή κρίση με δευτερογενή γενίκευση) υπάρχει πάντα απώλεια των αισθήσεων. Ο τύπος αυτός των κρίσεων (εστιακή κρίση με δευτερογενή γενίκευση) είναι ο συχνότερος τύπος κρίσεων στα παιδιά. Οι πρωτοπαθώς γενικευμένες κρίσεις αντίθετα, χαρακτηρίζονται από πυροδότηση εκφορτίσεων από κεντρικούς εγκεφαλικούς σχηματισμούς, με ταυτόχρονη, σχεδόν συμμετρική, επέκταση και στα δύο ημισφαίρια και με απώλεια των αισθήσεων από την αρχή της κρίσης<sup>3,4</sup>.

Πολύ σημαντική είναι η διάκριση από παροξυσμικές μη επιληπτικές διαταραχές. Οι διαταραχές αυτές (πχ λιποθυμικά – συγκοπτικά επεισόδια, παροξυσμικός ίλιγγος, κρίσεις άπνοιας, κρίσεις αναπνευστικής αλκάλωσης) είναι συνήθως καλοήθειες και πρέπει να διακρίνονται από την επιληψία με τη λήψη πολύ καλού ιστορικού. Στην επιβεβαίωση της διάγνωσης της επιληψίας σημαντικές πληροφορίες προσφέρει το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Επιθυμητός είναι ο καθορισμός του τύπου της κρίσης και πιθανού επιληπτικού συνδρόμου καθώς και η αναγνώριση της αιτιοπαθογένειας, όταν αυτό είναι δυνατό<sup>5,6</sup>.

## Πίνακας 1. ΒΑΣΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΡΙΣΕΩΝ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ<sup>2,3</sup>

### Γενικευμένες

- Τονικο-κλονικές
- Τονικές
- Κλονικές
- Αφαιρέσεις
- Σπασμοί (spasms)
- Μυοκλονικές
- Ατονικές

### Εστιακές

- Κινητικές κρίσεις
- Αισθητικές κρίσεις
- Με δευτερογενή γενίκευση

### Συνεχείς κρίσεις (status epilepticus)

- Γενικευμένη επιληπτική κατάσταση
- ο Τονικοκλονικές κρίσεις
- ο Αφαιρέσεις
- Εστιακή επιληπτική κατάσταση

### Αντανακλαστικές κρίσεις

- Οπτικά ερεθίσματα (φωτοευαίσθητη επιληψία)
- Ακουστικά ερεθίσματα
- Ανάγνωση

**Επιληπτικά σύνδρομα.** Ο καθορισμός του τύπου της επιληπτικής κρίσης ενός παιδιού είναι απαραίτητος. Δυστυχώς όμως δεν βοηθά ιδιαίτερα τον ιατρό στο να κατευθύνει το διαγνωστικό έλεγχο και να καθορίσει τη θεραπευτική αντιμετώπιση. Για παράδειγμα, παιδί που εμφανίζει απλές εστιακές κρίσεις επιληψίας είναι δυνατόν να εμφανίζει καλοήγη εστιακή επιληψία, που έχει άριστη πρόγνωση ή αντίθετα δευτεροπαθή εστιακή επιληψία (πχ Epilepsia partialis continua) που έχει δυσμενέστατη πρόγνωση. Για το λόγο αυτό τα τελευταία 25 χρόνια γίνεται γενικά αποδεκτή η ανάγκη αναγνώρισης διαφόρων επιληπτικών συνδρόμων<sup>4,5,6</sup>. Ένα επιληπτικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένη ηλικία εμφάνισης, οικογενειακό και ατομικό ιστορικό, χαρακτηριστικό τύπο και συχνότητα επιληπτικών κρίσεων, συγκεκριμένα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά καθώς και πρόγνωση.

Τα επιληπτικά σύνδρομα διακρίνονται σε *ιδιοπαθή* (απουσία εγκεφαλικής βλάβης, συχνή η γενετική προδιάθεση), *συμπτωματικά* (αποτέλεσμα εστιακής ή διάχυτης εγκεφαλικής βλάβης) και σε *κρυπτογενή* (εγκεφαλική βλάβη πιθανολογείται, αλλά δεν ανιχνεύεται με τα διατιθέμενα μέσα)<sup>5</sup>. Τα τελευταία χρόνια προτείνεται τα ιδιοπαθή σύνδρομα να ονομάζονται Γενετικά, τα συμπτωματικά *Δομικά – Μεταβολικά* και τα κρυπτογενή *Άγνωστης αιτιολογίας*<sup>6</sup>. Οι μετονομασίες αυτές δεν έχουν τύχει γενικής αποδοχής. Η συνδρομική κατάταξη των επιληψιών έχει μεγάλη ση-

μασία διότι βοηθά τον κλινικό ιατρό στο να κάνει τις ορθές διαγνωστικές και θεραπευτικές επιλογές, αλλά και σε σημαντικό βαθμό να προβλέψει την έκβαση της νόσου.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν τα επιληπτικά σύνδρομα που χαρακτηρίζονται σαν επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες. Σε αυτές η επιληπτική δραστηριότητα δυνατόν να συμβάλει σε βαριά μειονεξία στις γνωστικές λειτουργίες και την συμπεριφορά. Με την πάροδο του χρόνου η μειονεξία δυνατόν να επιδεινώνεται και να είναι πέραν της αναμενόμενης από την τυχόν υποκείμενη εγκεφαλική βλάβη (π.χ. σύνδρομο West, Lennox – Gastaut, Dravet, Landau – Kleffner). Στις περιπτώσεις αυτές ο έγκαιρος και επιτυχημένος έλεγχος των κρίσεων πιθανώς να συμβάλει σε ηπιότερες επιπτώσεις στις γνωστικές λειτουργίες<sup>4</sup>.

**Γενετική της επιληψίας.** Τα ιδιοπαθή επιληπτικά σύνδρομα έχουν γενετική βάση, ενώ σε λίγα από αυτά έχουν αναγνωριστεί συγκεκριμένα γονίδια. Τα τελευταία χρόνια έχουν εντοπισθεί περισσότερα από 200 γονίδια που σχετίζονται με επιληψίες<sup>7,8</sup>. Τα περισσότερα κωδικοποιούν υποομάδες νευρωνικών διαύλων (Na<sup>+</sup> ή K<sup>+</sup>) ή υποδοχέων νευροδιαβιβαστών (ακετυλοχολίνης ή GABA). Για πρώτη φορά, το 1995, εντοπίστηκε το γονίδιο CHRNA4 που προκαλεί την αυτοσωματική επικρατούσα νυκτερινή επιληψία του μετωπιαίου λοβού (autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy)<sup>9</sup>. Η κληρονομικότητα στην επιληψία δυνατόν να είναι μονογονιδιακή (αυτοσωματική επικρατούσα, υπολειπόμενη ή φυλοσύνδετη), μιτοχονδριακή ή συνηθέστερα σύνθετη πολυγονιδιακή. Αναγνωρίζονται εξ άλλου επιληπτικές διαυλοπάθειες που αφορούν τους δίαυλους Na<sup>+</sup> ή K<sup>+</sup>, όπως οι καλοήθεις οικογενείς νεογνικοί σπασμοί (γονίδιο KCN2A), η γενικευμένη επιληψία με πυρετικούς σπασμούς συν (γονίδιο SCN1B) και το σύνδρομο Dravet (Severe myoclonic epilepsy of infancy) με γονίδιο το SCN1A<sup>8,9,10</sup>.

Χαρακτηριστική της επιληψίας είναι η φαινοτυπική ετερογένεια (η ίδια μετάλλαξη προκαλεί διαφορετικά επιληπτικά σύνδρομα) αλλά και η γονοτυπική ετερογένεια (διαφορετικές μεταλλάξεις προκαλούν το ίδιο σύνδρομο)<sup>9,10</sup>. Το τελευταίο διάστημα, με τις διαθέσιμες δυνατότητες ανάλυσης όλου του γονιδιώματος (exome - whole genome sequencing), είναι εφικτή η μελέτη μεγάλου γονιδίων που σχετίζονται με επιληψία<sup>10</sup>.

Σήμερα αναγνωρίζονται περισσότερα από 40 επιληπτικά σύνδρομα. Περισσότερα από τα μισά πρωτοεμφανίζονται πριν την ενηλικίωση<sup>4</sup>. Ακολουθεί σύντομη αναφορά σε μερικά χαρακτηριστικά επιληπτικά σύνδρομα της παιδικής και εφηβικής ηλικίας.

## Επιληπτικά σύνδρομα νεογνικής ηλικίας (1ος μήνας ζωής)

### Σύνδρομο Ohtahara και πρώιμη μυοκλονική εγκεφαλοπάθεια.

Στη νεογνική ηλικία εμφανίζονται δύο σπάνια κακοήθη επιληπτικά σύνδρομα: το σύνδρομο Ohtahara και η πρώιμη μυοκλονική εγκεφαλοπάθεια (Early myoclonic encephalopathy). Οι κρίσεις είναι τονικές, εστιακές ή μυοκλονικές και είναι σύντομες, συχνά επαναλαμβανόμενες και συνήθως φαρμακοανθεκτικές. Το εγκεφαλογράφημα έχει χαρακτηριστικές διαταραχές τύπου «ριπή – καταστολή» (burst – suppression). Στο σύνδρομο Ohtahara συνήθως ανευρίσκεται στην απεικόνιση εγκεφαλική δυσγενεσία (πχ λειοεγκεφαλία). Στην πρώιμη μυοκλονική εγκεφαλοπάθεια συνήθως ανευρίσκεται διαταραχή του μεταβολισμού (πχ μη κετωτική υπεργλυκιναιμία). Η πρόγνωση και στα δύο σύνδρομα είναι εξαιρετικά δυσμενής<sup>4,11,12</sup>.

Καλοήθεις οικογενείς νεογνικοί σπασμοί. Την πρώτη εβδομάδα της ζωής εμφανίζονται οι καλοήθεις οικογενείς νεογνικοί σπασμοί (Benign familial neonatal convulsions) ή σπασμοί της 5ης μέρας. Η επίπτωση του συνδρόμου είναι 15 περιπτώσεις ανά 100.000 γεννήσεις. Οι κρίσεις εμφανίζονται γύρω στην 5η μέρα ζωής, είναι βραχείας διάρκειας και πολύ συχνές (μέχρι 30 - 40 την ημέρα). Το σύνδρομο μεταβιβάζεται με αυτοσωμική επικρατούσα κληρονομικότητα και είναι επιληπτική διαυλοπάθεια που σχετίζεται με μεταλλάξεις σε γονίδια αντλών καλίου KCNQ2 (20q13.3) και KCNQ3 (8q13.3). Παρά το γεγονός ότι οι κρίσεις είναι πάρα πολλές, κατά κανόνα υποχωρούν μετά τον έκτο μήνα ζωής. Μικρό ποσοστό ασθενών θα εμφανίσει επιληψία στο μέλλον<sup>8,11,12</sup>.

## Επιληπτικά σύνδρομα βρεφικής ηλικίας (2ος έως 12ος μήνας ζωής)

**Βρεφικοί σπασμοί.** Οι βρεφικοί σπασμοί (σύνδρομο West) είναι μία από τις βαρύτερες μορφές επιληψίας αυτής της ηλικίας. Παρουσιάζονται 5 περίπου περιπτώσεις ανά 100.000 βρέφη και η ηλικία έναρξης κυμαίνεται από τον 3ο έως τον 7ο μήνα ζωής. Τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι οι σπασμοί «εν κάμψει», το υψαρρυθμικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και η παλινδρόμηση της ψυχοκινητικής εξέλιξης. Σε ποσοστό 15-20 % το σύνδρομο είναι ιδιοπαθές. Σε ποσοστό όμως 75-80 % είναι δευτεροπαθές και σχετίζεται με υποκείμενη εγκεφαλική διαταραχή. Οι βρεφικοί σπασμοί δυνατόν να σχετίζονται με νευροδερματικά νοσήματα (π.χ. οζώδη σκλήρυνση), χρωμοσωμικές ανωμαλίες (π.χ. σύνδρομο Down), δομικές ανωμαλίες του εγκεφάλου (πχ σύνδρομο Miller-Diecker), υποξική / ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, συγγενείς λοιμώξεις, ενδογενή νοσήματα μεταβολισμού (π.χ. φαινυλοπυροσταφυλική ολιγοφρένεια), συγγενείς ελλείψεις βιταμινών και άλλα γενετικά αίτια (CDKL5, ARX, POLG)<sup>4,13</sup>.

Ο εργαστηριακός έλεγχος των παιδιών με βρεφικούς σπασμούς πρέπει να περιλαμβάνει εκτός από την απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία, εκτεταμένο μεταβολικό έλεγχο (αίμα, ούρα, ENY) και γενετικό έλεγχο (γονίδια CDKL5, ARX, FOXG1, GRIN1 κλπ). Η θεραπεία περιλαμβάνει κορτικοειδή (ACTH, πρεδνιζόνη) ή βιγκαμπατρίνη (φάρμακο επιλογής σε οζώδη σκλήρυνση). Ευνοϊκοί προγνωστικοί παράγοντες είναι η ιδιοπαθής αιτιολογία, η έναρξη των κρίσεων μετά τον 4ο μήνα ζωής, η έγκαιρη έναρξη θεραπείας και η γρήγορη ανταπόκριση, καθώς και η φυσιολογική εξέλιξη μέχρι την εμφάνιση του συνδρόμου. Δυστυχώς από τους πάσχοντες μόνο 10–20 % θα έχουν φυσιολογική ψυχοκινητική εξέλιξη (το ποσοστό ανέρχεται 30–40 % σε ιδιοπαθές σύνδρομο West). Ποσοστό 40–60 % θα μεταπέσει σε άλλα είδη επιληψίας (π.χ. σύνδρομο Lennox-Gastaut). Η έκβαση σχετίζεται με την υποκείμενη αιτιολογία, ενώ κρίνεται σημαντικός ο ρόλος της έγκαιρης θεραπείας<sup>14,15,16,17</sup>.

**Σύνδρομο Dravet.** Η βαρεία μυοκλονική βρεφική επιληψία (severe myoclonic epilepsy in infancy) ή σύνδρομο Dravet είναι μια επιληπτική διαυλοπάθεια που σχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο SCN1A και SCN2A που εδράζεται στο χρωμόσωμα 2q. Εμφανίζεται μία περίπτωση στις 20–30,000 γεννήσεις, είναι πιο συχνή στα αγόρια και απαρτίζει το 6 % των επιληψιών με έναρξη πριν τα 3 χρόνια. Τα παιδιά έχουν φυσιολογική εξέλιξη μέχρι τον 6ο μήνα ζωής, οπότε εμφανίζουν επαναλαμβανόμενα πολύ παρατεταμένα επεισόδια πυρετικών σπασμών. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα είναι φυσιολογικό σε αυτή τη φάση. Μετά τον ένα χρόνο τα παιδιά εμφανίζουν ποικιλία επιληπτικών κρίσεων χωρίς πυρετό. Οι κρίσεις είναι φαρμακοανθεκτικές, στο εγκεφαλογράφημα καταγράφονται μυοκλονικού τύπου εκφορτίσεις, ενώ σημειώνεται παλινδρόμηση της ψυχοκινητικής εξέλιξης.

Τη δεκαετία του '70 υπήρξε ενοχοποίηση εμβολίου του κοκκύτη για εγκεφαλοπάθειες που ξεκινούσαν τον πρώτο χρόνο ζωής. Το 2006 βρέθηκε ότι σχεδόν όλες αυτές από τις εγκεφαλοπάθειες «μετά από εμβολιασμό» είχαν σύνδρομο Dravet με μετάλλαξη στο γονίδιο SCN1A. Τα τελευταία χρόνια έχει προταθεί η χρήση κανναβινοειδών για τον έλεγχο των φαρμακοανθεκτικών κρίσεων<sup>4,17,18</sup>.

## Επιληπτικά σύνδρομα 2ου έως 10ου έτους ζωής

**Σύνδρομο Lennox-Gastaut.** Έχει το όνομα δύο διασήμων επιληπτολόγων του 20ου αιώνα, του William Lennox από τη Βοστώνη και του Henri Gastaut από τη Μασσαλία. Χαρακτηρίζεται ως η κατεξοχήν φαρμακοανθεκτική επιληψία. Εμφανίζεται μεταξύ 3ου και 5ου χρόνου ζωής και συχνά αποτελεί εξέλιξη του συνδρόμου West. Στο 75% των περιπτώσεων σχετίζεται με υποκείμενη εγκεφαλική βλάβη, ενώ τα αίτια είναι παρόμοια με εκείνα του συνδρόμου West.

Οι ασθενείς εμφανίζουν διάφορα είδη κρίσεων: τονικές, ατονικές, άτυπες αφαιρέσεις και μυοκλονικές. Δεν είναι σπάνια η εμφάνιση επιληπτικής κατάστασης χωρίς σπασμούς (nonconvulsive status epilepticus). Το εγκεφαλογράφημα χαρακτηρίζεται από γενικευμένες εκφορτίσεις βραδείας αιχμής - κύματος, ενώ νοητική υστέρηση υπάρχει σε περισσότερους από το 90 % των ασθενών<sup>4,6</sup>.

**Καλοήθης παιδική επιληψία με κεντροκροταφικές αιχμές (Ρολάνδειος).** (Benign partial epilepsy with centrotemporal spikes - BECTS). Είναι η συχνότερη επιληψία στα παιδιά (16% των παιδικών επιληψιών). Η ηλικία έναρξης κυμαίνεται από 3–11 χρόνια (συνήθως 7-9). Οι κρίσεις χαρακτηρίζονται από ετερόπλευρες κλονικές κινήσεις της γωνίας στόματος, παρειάς ή γλώσσης, ετερόπλευρη αιμωδία (γλώσσα, χείλη, ούλα), δυσαρθρία και σιελόρροια. Οι κινήσεις σπάνια επεκτείνονται στο χέρι ή πόδι ή και γενικεύονται. Οι κρίσεις είναι πιο συχνές στο ύπνο και συνήθως διαρκούν 1–2 min. Οι κρίσεις είναι σπάνιες (το 50% των ασθενών θα εμφανίσει μέχρι 5 επεισόδια)<sup>4</sup>.

Θετικό οικογενειακό ιστορικό είναι σύνηθες, ενώ δεν είναι σπάνιες μαθησιακές δυσκολίες. Η θεραπεία δεν πρέπει να είναι επιθετική. Σε παιδιά με ψυχραιμους γονείς και χωρίς συχνές υποτροπές, αποφεύγεται η φαρμακοθεραπεία. Στο 92% των παιδιών μέχρι την ηλικία των 12 ετών επέρχεται πλήρης υποχώρηση των κρίσεων. Στα 18 έτη 99.8 % των ασθενών δεν έχουν πλέον κρίσεις<sup>19,20</sup>.

**Σύνδρομο Παναγιωτόπουλου.** Περιγράφηκε από τον Έλληνα νευρολόγο Χρυσόστομο Παναγιωτόπουλο και αποτελεί μια από τις συχνότερες μορφές επιληψίας στα παιδιά. Το σύνδρομο αναγνωρίστηκε από την Διεθνή Οργάνωση κατά της επιληψίας (ILAE) στις αρχές του 21ου αιώνα, γεγονός που αποτελεί ιδιαίτερη τιμή για τον ίδιο, αλλά και για την Ελλάδα. Η αναγνώριση οφείλεται σε υψηλού επιπέδου κλινική σκέψη και παρατήρηση, αλλά και επίμονη, μακρόχρονη και προσεκτική παρακολούθηση των πασχόντων. Συνήθως οι κρίσεις αρχίζουν πριν από τον 6ο χρόνο ζωής και η κατανομή είναι ίδια και στα δύο φύλα. Οι κρίσεις είναι σπάνιες καθώς οι μισοί ασθενείς θα εμφανίσουν λιγότερες από 5 κρίσεις. Γενικά η πρόγνωση είναι πολύ καλή<sup>2,4,21</sup>.

Οι κρίσεις είναι άτυπες καθώς αρχικά υπάρχουν εκδηλώσεις από το αυτόνομο (ωχρότητα ή ερυθρότητα, μυδρίαση ή μύση, υπερέκκριση σιέλου, έμετος (74%), βήχας, απώλεια ελέγχου σφικτήρων), ενώ ο ασθενής διατηρεί αισθήσεις και μπορεί να μιλήσει. Ακολουθεί απώλεια αισθήσεων, στροφή του βλέμματός προς τα πλάγια (60%) και εμφανίζονται σπασμοί εστιακοί (19%) ή γενικευμένοι (21%). Ποσοστό 20% εμφανίζει ωχρότητα, υποτονία και απώλεια αισθήσεων (ictal syncopre). Το εντυπωσιακό είναι ότι στο 44% των ασθενών η κρίση έχει διάρκεια μεγαλύτερη από

30 min. Καθώς η κρίση προβάλλει άτυπα και έχει μακρά διάρκεια, μερικές φορές συγχέεται με κρίση ημικρανίας, δηλητηρίαση ή αρχική φάση εγκεφαλίτιδας<sup>2,4,5,21</sup>.

**Σύνδρομο Landau-Kleffner.** (Επίκτητη επιληπτική αφασία). Η σπάνια αυτή διαταραχή χαρακτηρίζεται από προοδευτική εγκατάσταση λεκτικής ακουστικής αγνωσίας, που προβάλλει σαν έκδηλη αδυναμία ανταπόκρισης στον προφορικό λόγο των γονέων. Στους θεράποντες δημιουργείται η υποψία βαρηκοΐας ή αυτισμού. Στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ανευρίσκεται παθολογική βιοηλεκτρική δραστηριότητα στη άνω κροταφική έλικα αριστερά, όπου γίνεται η επεξεργασία των ακουστικών ερεθισμάτων. Οι επιληπτικές κρίσεις είναι σπάνιες και κάποιες φορές εμφανίζονται λίγο αργότερα. Πιστεύεται ότι η παθολογική ηλεκτρική δραστηριότητα έχει αρνητική επίδραση στην οργάνωση και στην συναπτογένεση του αναπτυσσόμενου εγκέφαλου, με αποτέλεσμα γνωστική μειονεξία ακόμα και όταν η επιληπτική δραστηριότητα με τον καιρό υποχωρήσει<sup>22,23</sup>.

**Πυρετικοί σπασμοί + (Febrile seizures plus).** Πρόκειται για μια επιληπτική διαυλοπάθεια που μεταβιβάζεται με αυτοσωματική επικρατούσα κληρονομικότητα και με διεισδυτικότητα που ποικίλει σημαντικά. Έχουν βρεθεί μεταλλάξεις στα γονίδια SCN1A, SCN1B, SCN2A, GABRG2 (GABA receptor  $\gamma$ -subunit). Οι ασθενείς εμφανίζουν αρχικά τυπικούς πυρετικούς σπασμούς. Όμως τα επεισόδια συνεχίζονται και μετά την ηλικία των 6 χρόνων. Στο μεγαλύτερο μέρος των ασθενών οι κρίσεις διακόπτονται μετά την ηλικία των 12 χρόνων<sup>24</sup>.

**Παιδικές αφαιρέσεις (Childhood absence epilepsy).** Οι παιδικές αφαιρέσεις αποτελούν το 5% των παιδικών επιληψιών ή δηλαδή περίπου 1:1000 παιδιά. Η ηλικία έναρξης κυμαίνεται από τον 3ο έως τον 10 χρόνο. Πρέπει να διακρίνονται από το επιληπτικό σύνδρομο των εφηβικών αφαιρέσεων, που έχουν ηλικία έναρξης μετά το 10ο χρόνο ζωής και που έχουν σημαντικά διαφορετική πρόγνωση. Το σύνδρομο των παιδικών αφαιρέσεων έχει γενετικό υπόστρωμα και είναι συχνότερη στα κορίτσια. Οι κρίσεις διαρκούν 5 – 20 sec και συνήθως εκδηλώνονται πολλές φορές την ημέρα (πυκνοληψία). Το εγκεφαλογράφημα εμφανίζει τις χαρακτηριστικές γενικευμένες εκφορτίσεις αιχμής – κύματος. Οι κρίσεις προκαλούνται εύκολα με τη δοκιμασία της υπέρπνοιας και συνήθως ελέγχονται εύκολα φαρμακευτικά. Στην αρχή της εφηβείας σημειώνεται υποχώρηση κρίσεων στο 70 έως 85 % των ασθενών<sup>4,24</sup>.

**Επιληπτικά σύνδρομα που πρωτοεμφανίζονται στην εφηβεία**

**Εφηβικές αφαιρέσεις (Juvenile absence epilepsy).** Οι αφαιρέσεις της εφηβείας έχουν πολ-

λά κοινά χαρακτηριστικά με τις παιδικές αφαιρέσεις. Οι κρίσεις είναι πολύ αραιότερες και βραχύτερες και υπάρχει και πάλι γενετικό υπόστρωμα. Εμφανίζονται με την ίδια συχνότητα και στα δύο φύλα και ξεκινάνε μετά τον 10ο έτος ζωής. Η βασική διαφορά από τις παιδικές αφαιρέσεις είναι το γεγονός ότι έως και 80% των ασθενών εμφανίζουν και γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις. Η πιθανότητα για χρονιότητα της επιληψίας είναι πολύ μεγαλύτερη από ότι στις παιδικές αφαιρέσεις<sup>4,24</sup>.

**Νεανική μυοκλονική επιληψία (Juvenile myoclonic epilepsy).** Είναι η πιο συχνή από τις επιληψίες αυτής της ηλικίας (1-3 περιπτώσεις / 1000 / έτος) και αποτελεί το 5-12% όλων των επιληψιών. Υπάρχει συνήθως θετικό οικογενειακό ιστορικό και έχουν βρεθεί πιθανοί γονιδιακοί τόποι στα χρωμοσώματα 6 και 15. Οι μισοί ασθενείς έχουν συγγενή πρώτου ή δεύτερου βαθμού με επιληψία, ενώ 6–20% των ασυμπτωματικών αδελφών έχουν παθολογικό ΗΕΓ. Η συχνότητα είναι η ίδια και στα δύο φύλα<sup>7,25</sup>.

Οι ασθενείς αρχικά εμφανίζουν πρωινές μυοκλονίες των άνω άκρων. Ποσοστό μεγαλύτερο του 90% θα εμφανίσει, τα επόμενα 1-2 χρόνια, γενικευμένες τονικο-κλονικές κρίσεις. Ποσοστό 15% των ασθενών εμφανίζει και εφηβικές αφαιρέσεις και το ένα τρίτο των ασθενών έχει φωτοευαισθησία. Οι πιθανότητες για εμφάνιση κρίσεων αυξάνεται μετά στέρηση ύπνου, χρήση οινόπνευματος ή απότομο πρωινό ζύπνημα μετά ξενύχτι. Ο έλεγχος των κρίσεων είναι συνήθως εύκολος με κατάλληλη φαρμακοθεραπεία, όμως η υποτροπή είναι πολύ συχνή εάν διακοπεί. Ο ασθενής πρέπει να πεισθεί ότι η φαρμακοθεραπεία είναι χρόνια, πιθανότατα ισόβιος<sup>7,25,26</sup>.

**Επιληψία αποκλειστικά με γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις (Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures only).** Πρόκειται για ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία, με θετικό οικογενειακό ιστορικό σε σημαντικό ποσοστό των πασχόντων. Οι κρίσεις πρωτοεμφανίζονται συνήθως στην ηλικία των 16-17 χρόνων. Παλαιότερα το σύνδρομο αυτό ονομάζονταν «Επιληψία με γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις στην αφύπνιση». Η αλλαγή του ονόματος έγινε για να διακρίνεται από τη νεανική μυοκλονική επιληψία, με την οποία έχει πολλά κοινά χαρακτηριστικά. Οι κρίσεις σχετικά σπάνιες (συνά στην αφύπνιση), ενώ πάσχοντες πειθαρχημένοι και με σπάνιες κρίσεις είναι ίσως δυνατόν να αποφύγουν την φαρμακευτική αγωγή<sup>25,26</sup>.

**Φωτοευαίσθητη επιληψία**

**(Photosensitive epilepsy).** Ποσοστό μέχρι 2% του πληθυσμού παρουσιάζει φωτοευαισθησία, δηλαδή ανεύρεση παθολογικού ΗΕΓ ή και κλινική αντίδραση στα διαλείποντα φωτεινά ερεθίσματα κατά το ΗΕΓ. Η Φωτοευαίσθητη επιληψία χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων που προκα-

λούνται στην καθημερινή ζωή (πχ τηλεόραση, video games, φωτορυθμικά, ήλιος μέσα από δένδρα). Σε ποσοστό είναι 40% αμιγής, δηλαδή κρίσεις εμφανίζονται μόνο μετά από κατάλληλο φωτοερεθισμό. Το 60% των ασθενών με φωτοευαίσθητη επιληψία, εμφανίζει κρίσεις αυτόματα, επί πλέον εκείνων που προκαλούνται από φωτοερεθισμό. Πρέπει να τονιστεί ότι φωτοπροκλητές κρίσεις είναι δυνατόν να παρατηρηθούν σε διάφορα επιληπτικά σύνδρομα<sup>4,27</sup>.

Η Φωτοευαίσθητη επιληψία πρωτοεμφανίζεται μεταξύ 8-19 χρόνων και είναι συχνότερη στα κορίτσια. Θετικό οικογενειακό ιστορικό υπάρχει σε πολλές περιπτώσεις. Πρέπει να τονιστεί ότι φωτοευαίσθησία παρουσιάζει μόνο το 5% των παιδιών με επιληψία<sup>4,5</sup>.

Άτομα με γνωστή φωτοευαίσθητη επιληψία πρέπει να λαμβάνουν κάποια προληπτικά μέτρα. Η παρακολούθηση τηλεόρασης πρέπει να γίνεται από απόσταση και σε δωμάτιο με φως. Είναι γεγονός ότι οι σύγχρονες συσκευές (χωρίς καθοδικό σωλήνα) είναι πολύ πιο ασφαλείς. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε βιντεοπαιχνίδια με γρήγορες εναλλαγές έντονων χρωμάτων, σε φωτορυθμικά, καθώς και σε κοίταγμα του ήλιου μέσα από φυλλώματα ή σε αντανάκλαση στη θάλασσα. Συνιστάται η χρήση γυαλιών ηλίου σκοτεινού χρώματος, όπως και άμεση κάλυψη του ενός οφθαλμού εάν το άτομο αντιληφθεί ότι επίκειται κρίση<sup>4,5</sup>.

## Έκβαση της παιδικής επιληψίας

Σε ποσοστό 70-75% οι παιδικές επιληψίες υποχωρούν και οι ασθενείς παραμένουν ελεύθεροι κρίσεων, χωρίς φαρμακοθεραπεία. Η έκβαση εξαρτάται σε πολύ μεγάλο βαθμό από το επιληπτικό σύνδρομο που εμφανίζει ο πάσχων. Σε μερικά σύνδρομα η υποχώρηση είναι σχεδόν βεβαία (πχ Ρολάνδειος επιληψία). Αντίθετα σε άλλα επιληπτικά σύνδρομα, η πιθανότητα χρονιότητας της διαταραχής είναι αυξημένη (πχ νεανική μυοκλονική επιληψία)<sup>4,26</sup>.

Ο όρος που χρησιμοποιείται σήμερα είναι «Υποχώρηση της επιληψίας» (Epilepsy resolved). Υποστηρίζεται ότι πρέπει να αποφεύγεται ο όρος ίαση, καθώς δεν υπάρχει βεβαιότητα ότι η υποτροπή είναι αδύνατη. Θεωρείται ότι υποχώρηση της επιληψίας υφίσταται: Α. Σε παιδιά που είχαν επιληψία εξαρτώμενη από την ηλικία και ξεπέρασαν την ηλικία αυτή ή Β. Σε ασθενείς χωρίς κρίσεις για 10 χρόνια, εκ των οποίων τα τελευταία 5 χωρίς φαρμακοθεραπεία<sup>4,26</sup>.

Η συνδρομική κατάταξη των επιληψιών της παιδικής και εφηβικής ηλικίας είναι γνωστό ότι παρέχει πληροφορίες για την έκβαση της νόσου. Σε εφήβους στους οποίους προβλέπεται χρονιότητα της επιληψίας, η γνώση αυτή βοηθά τον θεράποντα παιδονευρολόγο να μεθοδεύσει την ομαλή μεταβίβαση της παρακολούθησης του εφήβου σε νευρολόγο<sup>28</sup>.

## Summary

### Epileptic syndromes in childhood

Sotirios G. Youroukos

Up to the age of 20 years 5% of the population will have a seizure (febrile convulsion or epileptic). The annual incidence of epilepsy is 50 cases per 100,000, while the morbidity is 600 to 800 cases per 100,000. Epileptic syndromes are characterized by the type of seizures, age of onset, past and family history, clinical presentation and prognosis, as well as findings in the electroencephalogram and brain imaging. More than 40 epileptic syndrome are recognized, most of them presenting during childhood. Epileptic syndromes are characterized as A. Idiopathic or genetic (absence of brain lesion, genetic origin) B. Symptomatic or structural – metabolic (focal or diffuse brain lesion) C. Probably symptomatic, cryptogenic or unknown etiology (brain lesion suspected but not identified with available diagnostic tests). The syndromic classification of epilepsy is very helpful to the clinician for the correct diagnostic and therapeutic approach of the patient. It will also provide useful information for the prognosis.

**Key words:** Epilepsy, epileptic syndromes, genetics of epilepsy

## Βιβλιογραφία

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55: 475-482.
2. Wolf P. History of epilepsy: nosological concepts and classification. *Epileptic Disord*. 2014; 16:261-269.
3. Engel J. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res*. 2006;70 Suppl 1:S5-10.
4. Pearl PL. Epilepsy Syndromes in Childhood. *Continuum (Minneapolis)* 2018; 24(1, Child Neurology): 186-209.
5. Commission on classification and terminology of the ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389-399.
6. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al .Revised

- terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51:676-85.
7. Baulac and Baulac. Advances on the genetics of mendelian idiopathic epilepsies. *Neurol Clin* 2009; 27:1041-61
  8. Deprez L, Jansen A, De Jonghe P. Genetics of epilepsy syndromes starting in the first year of life. *Neurology* 2009; 72:273-81.
  9. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, Scheffer IE, Berkovic SF. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 1995; 11:201-3.
  10. Martin HC, Kim GE, Pagnamenta AT, Murakami Y et al. Clinical whole-genome sequencing in severe early-onset epilepsy reveals new genes and improves molecular diagnosis. *Hum Mol Genet* 2014; 23:3200-11
  11. Lee EH. Epilepsy syndromes during the first year of life and the usefulness of an epilepsy gene panel. *Korean J Pediatr*. 2018;61:101-107.
  12. Plouin P, Kaminska A. Neonatal seizures. *Handb Clin Neurol* 2013;111:467-476.
  13. Brna PM, Gordon KE, Dooley JM, Wood EP. The epidemiology of infantile spasms. *Can J Neurol Sci* 2001; 28(4):309–312.
  14. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2012; 78(24):1974–1980.
  15. Hancock E, Osborne JP. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: literature review. *J Child Neurol* 1999; 14(2):71–74.
  16. Wilmshurst JM, Ibekwe RC, O'Callaghan FJK. Epileptic spasms - 175 years on: Trying to teach an old dog new tricks. *Seizure* 2017 Jan;44:81-86.
  17. Dravet C. Acute encephalopathy after febrile status epilepticus: an underdiagnosed, misunderstood complication of Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2018 Jun;60(6):534.
  18. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376(21):2011–2020.
  19. Vannest J, Tenney JR, Altaye M, et al. Impact of frequency and lateralization of interictal discharges on neuropsychological and fine motor status in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2016; 57(8):e161–e167.
  20. Tristano I, Nicita F, Garone G, Ursitti F et al. Could Rolandic spikes be a prognostic factor of the neurocognitive outcome of children with BECTS? *Epilepsy Behav* 2018 Sep;86:157-162.
  21. Ferrie C, Grunewald R, Panayiotopoulos syndrome: a common and benign childhood epilepsy. *Lancet* 2001; 357:821-823.
  22. Turner SJ, Morgan AT, Perez ER, Scheffer IE. New genes for focal epilepsies with speech and language disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15(6):35.
  23. Mikati MA, Shamseddine AN. Management of Landau Kleffner syndrome. *Paediatr Drugs* 2005; 7(6):377–389
  24. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010; 362(9):790–799.
  25. de Araujo Filho GM, Yacubian EM. Juvenile myoclonic epilepsy: psychiatric comorbidity and impact on outcome. *Epilepsy Behav* 2013; 28 (suppl 1):S74–S80.
  26. Healy L, Moran M, Singhal S et al Relapse after treatment withdrawal of antiepileptic drugs for Juvenile Absence Epilepsy and Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Seizure* 2018 Jul;59:116-122
  27. Vaudano AE, Ruggieri A, Avanzini P et al Photosensitive epilepsy is associated with reduced inhibition of alpha rhythm generating networks. *Brain*. 2017; 140(4):981-997
  28. Camfield CS, Berg A, Stephani U, Wirrell EC. Transition issues for benign epilepsy with centrotemporal spikes, non lesional focal epilepsy in otherwise normal children, childhood absence epilepsy, and juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(suppl 3):16–20.