

Streszczenie

Wprowadzenie

Młodzieńcza padaczka miokloniczna została zdefiniowana i szczegółowo opisana przez D. Janza i W. Christiana w 1957 roku, zarówno pod kątem obrazu klinicznego jak i elektroencefalograficznego, jednak dopiero w 1989 roku została po raz pierwszy umieszczona w Międzynarodowej Klasyfikacji Padaczek i Zespołów Padaczkowych, w grupie uogólnionych padaczek idiopatycznych (ILAE 1989). Pierwsze napady padaczkowe mogą pojawić się w każdym wieku, począwszy od 2 roku życia, ale szczyt zachorowań przypada na okres młodzieńczy 12-18 lat [84; 161; 76]. JME jest najczęściej występującym zespołem padaczkowym w okresie dorastania i stanowi 5-10% wszystkich padaczek oraz około 18% wśród padaczek idiopatycznych uogólnionych [76; 99; 26].

Młodzieńcza padaczka miokloniczna jest zespołem heterogennym klinicznie, o nie do końca wyjaśnionej etiopatogenezie. Obecnie uważa się, że JME jest chorobą neurorozwojową, wynikającą zarówno z nieprawidłowości genetycznych, najczęściej wielogenowych jak i wpływu czynników środowiskowych [76; 63; 113; 79]. Występowanie padaczki i/lub drgawek gorączkowych w rodzinach chorych z JME wynosi 28-41% [76; 91; 204]. Zespół ten charakteryzuje się występowaniem trzech typów napadów: mioklonicznych, toniczno-klonicznych (GTCS) oraz typowych napadów nieświadomości [100; 164; 76]. Nie wszystkie wymienione napady obecne są u każdego chorego, ale zgodnie z kryteriami rozpoznania tego zespołu padaczkowego, zawsze obecne są napady miokloniczne [42]. Mioklonie mogą przyjmować formę napadów gromadnych, przechodząc w napady miokloniczno-toniczno-kloniczne, które uważane są za patognomoniczne dla zespołu Janza [188; 79]. Typowo, napady padaczkowe występują najczęściej rano, po obudzeniu, często są prowokowane deprywacją snu lub nagłym wybudzeniem. Nie dotyczy to napadów nieświadomości, które nie wykazują chronozależności. U około połowy chorych z młodzieńczą padaczką miokloniczną występują napady odruchowe, takie jak: mioklonie powiek związane z zamykaniem oczu (ECS), mioklonie wywołane praksją (PI), mioklonie oralno-twarzowe (ORM) oraz najczęściej stwierdzane napady wywołane bodźcami świetlnymi (PS). Zaburzenia neuropsychologiczne, najczęściej funkcji wykonawczych i językowych oraz psychiatryczne, takie jak zaburzenia osobowości, zaburzenia lękowe, depresja, uzależnienie od substancji psychoaktywnych są przyczyną gorszego funkcjonowania psychospołecznego pacjentów z JME, w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami,

pomimo prawidłowego rozwoju intelektualnego [75; 52; 191; 210; 195; 209]. W tej grupie pacjentów, także lekooporność występuje częściej [75; 103; 204].

Charakterystyczny dla tego zespołu padaczkowego międzynaładowy zapis EEG zarejestrowany w czuwaniu, obejmuje prawidłową czynność podstawową, uogólnione wyładowania zespołów iglica/wieloiglica-fala wolna o częstotliwości 3-6 Hz, z przewagą w okolicach czołowych, oraz obecne na początku snu lub przy wybudzaniu, przeważnie fragmentowane, nieregularne wyładowania zespołów wieloiglica-fala [232; 9; 247]. W grupie 22% do 60% pacjentów występują typowe zmiany opisane przez Janza pod postacią uogólnionych wyładowań 5-20 iglic o częstotliwości 12-15 Hz [100; 232]. Charakterystyczna jest wrażliwość na fotostymulację występująca od 20% do 90% chorych, w zależności od grupy badanej i zastosowanej techniki badania. Zapis śródnapadowy EEG zależy od typu zarejestrowanego napadu [3; 88; 246; 9].

Jak już wcześniej wspomniano JME jest zespołem o niejednorodnym obrazie klinicznym. Martinez-Juarez i wsp. (2006) zaproponowali podział JME na cztery podgrupy kliniczne różniące się typem napadów, kolejnością ich pojawiania, częstością występowania, odpowiedzią na leczenie oraz rokowaniem. Są to: klasyczny I podtyp JME – najbardziej zgodny z opisem przedstawionym przez D. Janza; podtyp II rozpoczynający się od napadów nieświadomości czyli CAE/JME; podtyp III–JME z młodzieńczymi napadami nieświadomości czyli JAE/JME; podtyp IV–JME z napadami astatycznymi/atonicznymi [139]. Wśród tych czterech podtypów najczęściej występuje postać I klasyczna JME, a następnie podtyp II CAE/JME.

Młodzieńcza padaczka miokloniczna, w większości przypadków, dobrze poddaje się leczeniu farmakologicznemu [164; 113]. Jednak odsetek przypadków lekoopornych, podawany w piśmiennictwie waha się w szerokim zakresie od 8% do 70%, w zależności od ośrodka prowadzącego badanie oraz przyjętej definicji lekooporności [87; 35; 81; 22; 110]. Pomimo wprowadzania nowych leków przeciwdrgawkowych oraz zmieniających się standardów leczenia, nadal najczęściej stosowanym lekiem pozostaje kwas walproinowy, zwłaszcza u płci męskiej, a następnie levetiracetam i lamotrygina. Integralną częścią leczenia jest właściwy styl życia oraz przestrzeganie zaleceń lekarskich. Otwartym pytaniem pozostaje długość prowadzonego leczenia, oraz częstości nawrotów napadów po odstawieniu leczenia. Powszechnie przyjęte stanowisko nie zaleca odstawiania leków przeciwdrgawkowych ze względu na wysokie prawdopodobieństwo nawrotu napadów padaczkowych, dochodzące nierzadko do 90% [55; 147]. W oparciu o szeroki przegląd literatury przedmiotu jak i codzienną praktykę lekarską można

stwierdzić, że o ile obraz kliniczny JME u młodzieży i dorosłych jest dobrze poznany i zdefiniowany, o tyle rozpoznanie JME u pacjentów z początkiem zachorowania w wieku dziecięcym, zwłaszcza poniżej 10 roku życia budzi duże wątpliwości, co często prowadzi to do błędów diagnostycznych, niewłaściwej terapii, zarówno odnośnie wyboru właściwego leku przeciwdrgawkowego jak i długości leczenia, a także zaleceń odnośnie wyboru szkoły i przyszłego zawodu. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono badań, które w usystematyzowany sposób podjęły próbę określenia zarówno różnic jak i podobieństw fenotypów chorych z JME z początkiem zachorowania w I versus w II dekadzie życia. Ten fakt stał się inspiracją dla podjęcia tego badania mającego na celu poznanie i scharakteryzowanie obrazu klinicznego i elektroencefalograficznego młodzieńczej padaczki mioklonicznej w zależności od wieku zachorowania.

Cele pracy

- charakterystyka obrazu klinicznego młodzieńczej padaczki mioklonicznej w zależności od wieku zachorowania i typu pierwszych napadów
- ustalenie czy wiek zachorowania ma wpływ na odpowiedź na leczenie farmakologiczne i lekooporność oraz dalsze rokowanie

Grupa badana

Badaniem objęto grupę 100 dzieci i młodzieży z młodzieńczą padaczką miokloniczną zgłaszanych do leczenia w okresie od 2008 do 2018 roku, czyli w ciągu 10 lat i pozostających pod opieką Kliniki Neurologii Dzieci i Młodzieży oraz Poradni Neurologicznej dla Dzieci Instytutu Matki i Dziecka (IMiD).

Zastosowano następujące kryteria włączenia do JME:

- wiek zachorowania 2 – 18 lat
- prawidłowy stan neurorozwojowy i umysłowy
- w badaniach neuroobrazowych bez cech uszkodzeń OUN mających wpływ na diagnozę
- obraz kliniczny zgodny z definicją ILAE oraz opisami w piśmiennictwie dotyczącym JME
- zapis EEG charakterystyczny dla JME, zarówno międzynaopadowy jak i śródnapadowy

Przy klasyfikacji chorych z JME do grupy badanej uwzględniano następujące kryteria włączenia:

- dostęp do pełnej dokumentacji medycznej
- przeprowadzenie pełnej podstawowej diagnostyki padaczki
- co najmniej dwukrotne badanie EEG
- badania neuroobrazowe (rezonans magnetyczny–MR) w miarę potrzeb diagnostycznych
- badanie psychologiczne
- inne badania w zależności od wskazań np. w sytuacji konieczności różnicowania z padaczką o etiologii metabolicznej lub innym zespołem padaczkowym
- obserwacja chorego trwająca co najmniej 6 miesięcy

Przy klasyfikacji chorych z JME do grupy badanej uwzględniono następujące kryteria wyłączenia:

- pacjenci nie spełniający kryteriów rozpoznania
- brak dostępu do pełnej dokumentacji medycznej
- dzieci, które nie zgłaszały się do kolejnych badań kontrolnych
- pacjenci z chorobami przewlekłymi mogącymi mieć wpływ na ocenę stanu neurologicznego pacjenta
- pacjenci zażywający środki psychoaktywne
- brak zgody rodziców na włączenie dziecka do grupy badanej

Metoda

Badanie miało charakter retrospektywny. Została utworzona elektroniczna baza danych pacjentów z JME zawierająca ustrukturyzowane informacje uzyskane z wywiadu, badania przedmiotowego: pediatrycznego i neurologicznego oraz wyniki badań dodatkowych takie jak: EEG wykonane w czuwaniu z fotostymulacją i hiperwentylacją oraz we śnie fizjologicznym i/lub po deprivacji snu; MR mózgu; badanie neuropsychologiczne. Dane do bazy wprowadzane były retrospektywnie oraz prospektywnie.

Zgodnie z założeniami badania, celem przeprowadzenia badań porównawczych, grupę badaną podzielono na dwie grupy wiekowe:

1. Pierwsza grupa **młodsza** obejmowała dzieci, u których choroba rozpoczęła się przed ukończeniem 10 roku życia.
2. Druga grupa **starsza** obejmowała pacjentów, u których napady padaczkowe wystąpiły po ukończeniu 10 roku życia.

W drugim etapie badania, celem analizy różnic w obrazie klinicznym oraz przebiegu choroby badaną grupę z JME podzielono na cztery podtypy zgodnie z kryteriami podanymi w piśmiennictwie [139]: podtyp I–klasyczny, podtyp II–CAE/JME, podtyp III–JAE/JME, podtyp IV–JME z obecnością napadów astatycznych/atonicznych. Grupy wiekowe poddano analizie porównawczej, uwzględniając dane takie jak występowanie padaczki i/lub drgawek gorączkowych u krewnych, przebieg okresu okołoporodowego, typ pierwszych napadów, obraz czynności bioelektrycznej mózgu w badaniach EEG, oraz odpowiedź na leczenie farmakologiczne. Podobne dane analizowano po wyodrębnieniu czterech wyżej wymienionych podtypów JME.

Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki przedstawiono jako wartości liczbowe i procentowe lub średnie. Otrzymane wyniki badań były traktowane jako dane niezależne. Ponieważ badane czynniki mierzone były na skali nominalnej, do sprawdzenia istotności różnic użyto testu chi kwadrat porównującego rozkłady wyników. Dla wszystkich analiz przyjęto współczynnik istotności na poziomie 0,05.

Wyniki i omówienie

Warunki włączenia do grupy badanej spełniało 100 chorych, w tym 68 (68%) dziewcząt i 32 (32%) chłopców. Czas obserwacji wynosił od 6 m-cy do 15 lat, średnio $5,1 \pm 2,87$ lat. Średnia wieku pacjentów wynosiła 11 ± 4 lata. Obciążony wywiad rodzinny padaczką i/lub drgawkami gorączkowymi stwierdzono 30 (30%) pacjentów. Nieprawidłowości w przebiegu okresu płodowo-okołoporodowego zanotowano u 15 (15%) dzieci. Analizując występowanie poszczególnych typów napadów stwierdzono, że poza napadami mioklonicznymi, które wystąpiły u wszystkich pacjentów, uogólnione napady toniczno-kloniczne stwierdzono u 73/100 (73%) dzieci, a napady nieświadomości u 68/100 (68%) chorych. W badaniu EEG, u wszystkich pacjentów stwierdzono podobny zapis EEG, z prawidłową czynnością podstawową oraz obecnością nieregularnych, uogólnionych wyładowań zespołów iglica-fala i wieloiglica-fala o częstotliwości 3-6 Hz.

Fotowrażliwość zarejestrowano u 82 (82%) chorych. Najczęściej stosowanym lekiem u naszych pacjentów był kwas walproinowy, a w następnej kolejności zlecano lamotryginę i levetiracetam. Lekooporność stwierdzono u 18 (18%) chorych.

Zgodnie z celem pracy, przedstawiona powyżej kohortę podzielono na dwie grupy: **młodsza**, która liczyła 36/100 (36%) dzieci oraz **starsza**, liczącą 64/100 (64%) chorych. W grupie **młodszej** vs **starszej** znamienne częściej obserwowano: napady nieświadomości, jako pierwszy typ napadów ($p < 0,0001$), napady nieświadomości w przebiegu choroby ($p < 0,0001$), wywiad rodzinny obciążony padaczką i/lub drgawkami gorączkowymi ($p < 0,005$), nieprawidłowy przebieg okresu płodowo-okołoporodowego ($p < 0,001$) oraz lekooporność (0,0001). Natomiast w grupie **starszej** znamienne częściej występowały napady miokloniczne, jako pierwszy typ napadów ($p < 0,0001$). Obraz czynności bioelektrycznej mózgu, w tym obecność fotowrażliwości były podobne w obu grupach wiekowych.

Analizując obraz JME w poszczególnych podtypach skupiono się na dwóch pierwszych, najliczniejszych podtypach tj. I-klasycznym i II-CAE/JME. Stwierdzono, że u chorych z podtypem II-CAE/JME znamienne częściej: pierwszymi napadami były napady nieświadomości ($p < 0,0001$), padaczka była lekooporna ($p < 0,0001$), występował obciążony wywiad okołoporodowy ($p < 0,018$). Podobnie jak w grupie **młodszej** i **starszej** podtypy JME nie różniły się zapisem EEG oraz obecnością fotowrażliwości.

Podsumowując przedstawione wyniki naszych badań możemy oczekiwać, że jeśli JME ujawni się w II dekadzie życia, to najczęściej będzie to podtyp I-klasyczny, pierwszymi napadami będą mioklonie lub rzadziej GTCS, a w porównaniu do dzieci młodszych z tym samym podtypem rzadziej będą współwystępować napady nieświadomości. Jeśli JME ujawni się u małego dziecka, to obraz kliniczny będzie zależał od podtypu JME. Jeżeli jako pierwsze wystąpią napady nieświadomości, rozpoznamy podtyp II-CAE/JME. W tym przypadku ważne jest różnicowanie, zwłaszcza z dziecięcą padaczką z napadami nieświadomości (CAE), w której leczenie trwa około 2 lata, a rokowanie co do pełnej remisji napadów jest dobre. Biomarkerem różnicującym te dwa zespoły padaczkowe może być badanie EEG. W podtypie klasycznym z początkiem w I dekadzie życia, pierwszymi napadami są mioklonie lub GTCS. Napady nieświadomości, które mogą się dołączyć w trakcie trwania choroby oraz wywiad rodzinny obciążony padaczką występują znamienne częściej niż u młodzieży z tym samym podtypem.

Wnioski

1. Młodzieńcza padaczka miokloniczna jest zespołem padaczkowym heterogennym klinicznie, stanowi zbiór podtypów (fenotypów) różniących się obrazem klinicznym;
2. Fenotyp młodzieńczej padaczki mioklonicznej ma związek z wiekiem zachorowania:
 - 2a. JME, która ujawnia się w I dekadzie życia może wystąpić pod postacią dwóch fenotypów, tj. podtypu CAE/JME, w którym pierwszymi napadami są napady nieświadomości oraz podtypu I klasycznego, w którym pierwszymi napadami są mioklonie lub uogólnione napady toniczno-kloniczne
 - 2b. JME, która ujawnia się w II dekadzie życia występuje przede wszystkim pod postacią podtypu klasycznego;
3. Napady nieświadomości są funkcją wieku, znamiennie częściej występują u dzieci, które zachorowały w młodszym wieku niezależnie, od podtypu JME;
4. Rokowanie odnośnie ustąpienia napadów jest lepsze u chorych podtypem I klasycznym, w porównaniu do podtypu II-CAE/JME;
5. Poszczególne podtypy JME nie różnią się istotnie pod względem obrazu czynności bioelektrycznej mózgu w zapisach EEG;
6. U dziecka w I dekadzie życia, u którego wystąpiły napady nieświadomości, charakter zapisu EEG można traktować jako biomarker różnicujący dwa zespoły padaczkowe różniące się przebiegiem i rokowaniem, tj. podtyp II CAE/JME oraz dziecięcą padaczkę z napadami nieświadomości (CAE).