

Синдром Драве

Також відомий як: СД, тяжка міоклонічна епілепсія дитячого віку (SMEI), енцефалопатія розвитку та епілептична енцефалопатія 6 (DEE6), епілептична енцефалопатія рання дитяча 6 (EIEE6)

Огляд

Синдром Драве (скор. - СД) — це генетична енцефалопатія, що характеризується резистентною до ліків епілепсією, яка з'являється в першому році життя у раніше здорових дітей; потім стає очевидною затримка нервово-психічного розвитку у дитини, а також проблеми з її моторикою, мовою та поведінкою. Діагноз ставиться на основі клінічних ознак. У 75-85% випадків генетичні тести виявляють мутацію в гені SCN1A, який кодує альфа-субодиницю вольтажзалежного натрієвого каналу Nav1.1. Хоча послідовні кореляції між генотипом і фенотипом не встановлені остаточно, проте мутації з укороченням асоціюються з гіршими когнітивними результатами. Приблизно 90 відсотків мутацій виникають de novo; у членів сім'ї, які мають таку саму мутацію, можуть бути відсутніми симптоми або спостерігатися легкі прояви. Додаткові гени, які були ідентифіковані, як мутовані у пацієнтів з фенотипом СД, включають PCDH19, SCN1B, GABRA1, STXBP1, CHD2, SCN2A, HCN1, KCNA2 та GABRG2.

1. Частота та поширеність

СД вражає приблизно одного з 15 700 до одного з 40 000 живонароджених дітей. Поширеність захворювання невідома, та існує велика ймовірність, що воно, так би мовити, недодіагностується у дорослих. У деяких дослідженнях СД становив 3% випадків епілепсії серед дітей, які мали напади протягом першого року життя, та 2,5% пацієнтів, які мали напади після вакцинації протягом першого року життя.

2. Діагностика синдрому Драве

Діагноз ставиться на основі електроклінічного фенотипу.

Генетичні тести можуть підтвердити етіологію, але негативний результат усіх генетичних тестів не виключає встановлення діагнозу.

Генетичні тести повинні охоплювати дослідження мутацій гена SCN1A, включаючи секвенування наступного покоління та варіації кількості копій. З огляду на те, що з СД може бути пов'язано кілька генів, у разі негативних результатів досліджень гена SCN1A слід проводити комплексні панелі NGS для епілепсії або навіть більш широкий аналіз, такий як секвенування всього екзома (WES) або секвенування всього геному (WGS).

3. Вік початку захворювання

Першим симптомом, як правило, є напади, що виникають протягом першого року життя - зазвичай між п'ятим і восьмим місяцем - у раніше здорової дитини. Дуже рідко напади можуть початися на другому році життя. Зазвичай перший напад є фебрильним, може бути одностороннім (геміклонічним) або двобічним. Провокуючі фактори, включаючи лихоманку/захворювання, вакцинацію або купання, можуть спровокувати подальші напади, які часто є тривалими - більше 10–15 хвилин і іноді переростають в епілептичний статус.

Протягом другого року життя з'являються нові типи нападів. Епілепсія є рефрактерною, і стають очевидними порушення нервово-психічного розвитку; у дітей з'являється нестійка хода, повільно розвивається мова, а також погано розвиваються дрібні моторні навички. У ранньому дитинстві з'являються поведінкові порушення, а саме: дефіцит уваги, гіперактивність, аутистичні риси та труднощі у спілкуванні.

4. Типи нападів на початку

Діти зазвичай демонструють кілька типів нападів. Напади можуть бути спровоковані кількома подразниками, включаючи лихоманку/гіпертермію, емоційний стрес або збудження, миготливе чи контрастне світло та візуальні візерунки.

Конвульсивні напади

Конвульсивні напади можуть бути генералізованими тоніко-клонічними, клонічними або геміклонічними зі змінами сторін. Зазвичай судомний напад є першим типом нападу, що з'являється. Генералізовані тоніко-клонічні напади можуть бути генералізованими від самого початку або вторинно-генералізованими, з фокальним початком, який може бути коротким і тому його легко пропустити, що складається з двостороннього, асиметричного, тонічного скорочення, яке призводить до змінної пози під час нападу. Ця фаза може бути змішана або негайно слідувати за клонічними посмикуваннями, починаючи з обличчя, і залучаючи кінцівки асиметрично і асинхронно.

Геміклонічні напади можуть вражати будь-яку сторону у одного і того ж пацієнта. Це чергування характерне для СД і може бути корисним для діагностики.

Судомні напади можуть бути тривалими і переростати в епілептичний статус. Після тривалих геміклонічних нападів може залишатися післянападний тимчасовий геміпарез.

Міоклонічні напади

Міоклонічні напади з'являються у віці від 1-го до 5-ти років. Вони можуть бути фокальними, зачіпаючи осьові м'язи, іноді проявляючись у вигляді ритмічних рухів голови, які називаються «киванням головою», або рук і плечей; інші можуть бути масивними. Вони можуть бути ізолюваними або виникати короткими серіями з двох чи трьох міоклонічних посмикувань. Міоклонічні напади можуть бути спонтанними або викликаними світловою стимуляцією, закриттям очей, зміною інтенсивності світла або фіксацією на візерунках.

Абсанси

Абсанси можуть з'являтися в різному віці - як у віці від 1-го до 3-х років разом з міоклонічними нападами, так і пізніше, від 5-ти до 12-ти років. Вони можуть супроводжуватися міоклонією повік або іншими вираженими міоклонічними компонентами. Також може проявлятися статус абсансів, який з'являється поступово у вигляді тривалого порушення свідомості різної інтенсивності.

Фокальні напади

Вони можуть з'являтися рано - у віці від 4-х місяців до 4-х років. Фокальні напади з'являються переважно з порушенням свідомості та вираженими вегетативними симптомами (блідість, ціаноз, почервоніння, зміни дихання, слинотеча, пітливість). Фокальні напади без порушення свідомості також можуть бути присутніми у вигляді версивних нападів або клонічних посмикувань, обмежених кінцівкою або однією половиною обличчя.

Тонічні напади

Тонічні напади не є типовими і можуть з'являтися під час сну після 6-ти років.

Стан притупленої свідомості

Це особливий тип нападу при синдромі Драве. Він полягає в порушенні свідомості різної інтенсивності, з фрагментарною та сегментарною нерегулярною міоклонією низької амплітуди, що охоплює кінцівки та обличчя, іноді супроводжується слинотечею. Пацієнт може реагувати або не реагувати на подразники, залежно від ступеня свідомості, або виконувати прості дії. Це може тривати годинами або днями.

5. Як змінюються типи нападів з часом?

Судомні напади присутні протягом усього життя у всіх пацієнтів, тоді як геміклонічні напади стають менш поширеними з віком, а абсанси та міоклонічні напади, як правило, з часом зникають.

Температурна чутливість і, як правило, рефлексорні напади зазвичай також зменшуються з віком.

Наголосимо, що судомний епілептичний статус частіше зустрічається в дитинстві та в підлітковому віці, ніж у дорослому.

6. Особливості ЕЕГ

На початку ЕЕГ-активність зазвичай є нормальною; в деяких випадках відзначається ритмічна тета-активність 4-5 Гц над роландичною та вертексною ділянками. ЕЕГ-активність залишається нормальною або злегка аномальною в 50% випадків; в інших випадках вона стає повільною та погано організованою, особливо в періоди множинних нападів. Епілептичні розряди, якщо вони присутні, є фокальними, мультифокальними або генералізованими, та відсутній зв'язок між місцем міжприступної аномалії та місцем виникнення нападів. Активність під час сну зазвичай добре структурована. Фоточутливість вважається однією з основних особливостей СД, яка спостерігається особливо у пацієнтів з масивним міоклонусом; її часто важко аналізувати, оскільки вона не залишається постійною протягом перебігу захворювання..

7. Коморбідності

Як ми вже казали, СД — це епілептична енцефалопатія, що супроводжує порушення розвитку. Вважається, що порушення розвитку спричинене безпосередньо генетичною мутацією, а не лише епілептичною активністю, яка в деяких фазах може сприяти регресу або подальшому уповільненню нейрокогнітивних функцій. Пацієнти з СД страждають на низку супутніх захворювань, які лише частково пов'язані з епілептичними нападами.

Когнітивні порушення

Когнітивні порушення спостерігаються майже у всіх пацієнтів, переважно в діапазоні від помірних до тяжких. Регресія зустрічається рідко. До уваги: зорово-моторна інтеграція, зорове сприйняття та виконавчі функції, як правило, порушені більше, ніж мова. Зазвичай подальше когнітивне зниження після п'яти-шести років не відбувається, і стан пацієнтів, як правило, повільно прогресує.

Рухові порушення

Діти починають ходити в звичайному для цього віці, але потім демонструють нестійку ходу. У більшості пацієнтів спостерігається явна немозочкова атаксія, що призводить до порушення координації, тремору та дизартрії. Зі зростанням дитини спостерігається погіршення ходи з типовим «присідаючим» патерном, яке характеризується збільшеним згинанням стегна та коліна і дорсифлексією гомілки протягом фази опори ходи. Паркінсонічні симптоми (брадикінезія, антеколіс, камптокормія) не є рідкістю й у дорослому віці.

Мовні порушення

Діти починають говорити також у звичайному для цього віці, але потім мовлення розвивається повільно і стає, так би мовити, скупим. Класично спостерігається бідність лексики та часті фонетичні й фонологічні помилки.

Поведінка та аутистичні ознаки

Проблеми з поведінкою становлять серйозну проблему для більшості пацієнтів, зокрема, дуже часто спостерігаються дефіцит уваги та гіперактивність. Погане розуміння та погана вербальна комунікація значною мірою сприяють погіршенню соціальних відносин, особливо в підлітковому віці. Хоча можуть спостерігатися аутистичні риси, проте лише деякі діти насправді є аутистами.

Сон і харчування

Більшість пацієнтів з синдромом Драве мають проблеми зі сном, особливо помітні розлади переходу між сном і неспанням та труднощі з підтриманням сну. Також часто повідомляється про проблеми з апетитом, уникнення/обмеження споживання їжі та труднощі з харчуванням.

Деформація скелета

Можуть спостерігатися деформації стопи, скручування великогомілкової кістки, внутрішня ротація стегна/антеверсія стегнової кістки, сколіоз.

8. Лікування

На даний момент лікування є симптоматичним і спрямованим на контроль нападів. На жаль, майже у всіх пацієнтів напади є рефрактерними і, як правило, супроводжують пацієнта протягом усього життя; проте зменшення частоти нападів призводить до поліпшення якості життя та підвищення рівня енергії протягом дня, що дозволяє дитині розвиватися.

У період раннього дитинства може бути корисним уникнення конкретних факторів, що провокують напади, таких як запобігання різким змінам температури тіла або мінімізація світлових та візуальних подразників.

Після постановки діагнозу під час підбору протинападкових препаратів необхідно виключити препарати, що безпосередньо блокують натрієві канали, такі як карбамазепін та його аналоги (окскарбазепін та еслікарбазепін), ламотриджін і фенітоїн, які, як відомо, погіршують частоту нападів та когнітивні результати. Інші препарати, яких теж слід уникати, включають вігабатрин, тіагабін, прегабалін та габапентин.

До прийнятих препаратів першої лінії належать клобазам і вальпроєва кислота, які можна поєднувати зі стірипентолом. Також відзначається користь від топірамату, леветірацетаму, кетогенної дієти та стимуляції блукаючого нерва. До речі, фенфлурамін і каннабідіол нещодавно продемонстрували ефективність у клінічних випробуваннях.

9. Індивідуальні плани екстреного реагування

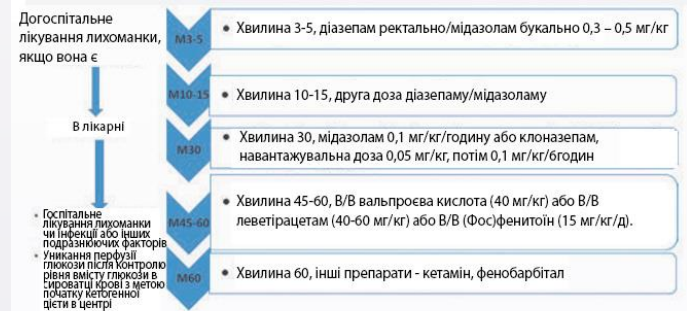


Рисунок 1. Запропонований протокол лікування тривалих нападів у зв'язку з синдромом Драве: бук, буккал; ВІТ - відділення інтенсивної терапії; ВР - внутрішньоректально; ВВ - внутрішньовенно; КД - кетогенна дієта; Хв - хвилини (копія зображення можна подивитися за посиланням wileyonlinelibrary.com).

10. Оцініть вплив нападів, препаратів та супутніх захворювань на:

- повсякденну діяльність
- загальне самопочуття
- ментальне здоров'я
- фізичне здоров'я
- самостійність
- біологічне та психіатричне здоров'я
- поведінку

11. Надайте пацієнту та/або доглядачеві:

- індивідуальний протокол дій у невідкладних ситуаціях
- менеджмент ризику SUDEP
- генетичне консультування
- індивідуальну реабілітаційну програму
- вимоги щодо підтримки пацієнта, доглядача та роботодавця (нейропсихологічна оцінка, консультації, потенційна психіатрична підтримка)

Для звернення за підтримкою пацієнтів:

Європейська федерація синдрому Драве www.dravet.eu
info@dravet.eu



draveteurope
Dravet Syndrome European Federation



Синдром Драве

Також відомий як: СД, тяжка міоклонічна епілепсія дитячого віку (SMEI), енцефалопатія розвитку та епілептична енцефалопатія 6 (DEE6), епілептична енцефалопатія рання дитяча 6 (EIEE6)

Огляд

Синдром Драве (скор. - СД) — це генетична енцефалопатія, що характеризується резистентною до ліків епілепсією, яка з'являється в першому році життя у раніше здорових дітей; потім стає очевидною затримка нервово-психічного розвитку у дитини, а також проблеми з її моторикою, мовою та поведінкою. Діагноз ставиться на основі клінічних ознак. У 75-85% випадків генетичні тести виявляють мутацію в гені SCN1A, який кодує альфа-субодиницю вольтажзалежного натрієвого каналу Nav1.1. Хоча послідовні кореляції між генотипом і фенотипом не встановлені остаточно, проте мутації з укороченням асоціюються з гіршими когнітивними результатами. Приблизно 90 відсотків мутацій виникають de novo; у членів сім'ї, які мають таку саму мутацію, можуть бути відсутніми симптоми або спостерігатися легкі прояви. Додаткові гени, які були ідентифіковані, як мутовані у пацієнтів з фенотипом СД, включають PCDH19, SCN1B, GABRA1, STXBP1, CHD2, SCN2A, HCN1, KCNA2 та GABRG2.

1. Наскільки поширений синдром Драве?

Синдром Драве вражає приблизно від одного на 15 700 до одного на 40 000 живонароджених дітей. Вважається, що його поширеність серед дорослих недооцінена.

2. Коли вперше з'являються симптоми?

Першим симптомом є напади, що виникають протягом першого року життя, зазвичай між п'ятим і восьмим місяцями. Дуже рідко напади можуть починатися на другому році життя. Зазвичай перші напади є фебрильними, вони можуть бути як односторонніми (геміклонічними), так і двосторонніми. Сприятливі фактори, включаючи лихоманку/хворобу, вакцинацію та купання, можуть спровокувати подальші напади, які часто вже тривалі - тривають понад 10-15 хвилин і іноді переростають у епілептичний статус.

Протягом другого року життя з'являються нові типи нападів. Епілепсія стає рефрактерною, а порушення нейророзвитку стають очевидними: у дітей з'являється нестійка хода, мова прогресує повільно, дрібна моторика розвивається погано. Поведінкові розлади виникають у ранньому дитинстві, а саме: дефіцит уваги, гіперактивність, аутистичні риси та труднощі у стосунках.

3. Які типи нападів спостерігаються при синдромі Драве?

Діти зазвичай мають кілька типів нападів. Напади можуть бути спровоковані кількома подразниками, включаючи лихоманку/гіпертермію, емоційний стрес або збудження, миготливе та контрастне світло й візуальні везерунки.

Судомні напади Судомні напади можуть бути генералізованими тоніко-клонічними, клонічними та геміклонічними що можуть змінювати бік.

Генералізовані тоніко-клонічні напади можуть бути або генералізованими з початку, або вторинно генералізованими, з фокальним початком, який може бути коротким і тому легко пропущеним, що складається з двостороннього, асиметричного, тонічного скорочення, яке призводить до змінної пози під час нападу. Ця фаза може бути змішана з клонічними посмикуваннями, що починаються з обличчя і залучають кінцівки асиметрично та асинхронно, або відбуватися відразу після цих реакцій.

Геміклонічні напади можуть вражати будь-яку сторону у одного й того ж пацієнта. Цей змінний патерн характерний для синдрому Драве і може бути корисним для діагностики.

Судомні напади можуть бути тривалими та переростати в епілептичний статус. Після тривалих геміклонічних нападів може залишатися постіктальний транзиторний геміпарез.

Міоклонічні напади

Міоклонічні напади з'являються у віці від 1-го до 5-ти років. Вони можуть бути фокальними, залучаючи осьові м'язи, іноді проявляючись як ритмічні рухи голови, що називаються "киваннями голови", або рук та плечей; інші можуть бути масивними. Вони можуть бути ізольованими або виникати короткими кластерами з двох-трьох міоклонічних посмикувань. Міоклонічні напади можуть бути спонтанними або викликаними фотостимуляцією, закриттям очей, зміною інтенсивності світла або фіксацією на візерунках.

Абсанси

Абсанси можуть з'являтися в різному віці, або між одним і трьома роками, разом з міоклонічними нападами, або пізніше - з 5-ти до 12-ти років. Вони можуть супроводжуватися міоклонією повік або іншими вираженими міоклонічними компонентами. Також може проявлятися статус абсансів, що прогресивно виникає як тривале порушення свідомості різної інтенсивності.

Фокальні напади

Вони можуть з'являтися рано, від 4-х місяців до 4-х років. Фокальні напади переважно супроводжуються порушенням свідомості та вираженими вегетативними симптомами (блідість, ціаноз, почервоніння, зміни дихання, слинотеча, пітливість). Також можуть бути присутні фокальні напади без порушення свідомості, такі як версивні напади або клонічні посмикування, обмежені однією кінцівкою або однією половиною обличчя.

Тонічні напади

Тонічні напади не є типовими і можуть з'являтися під час сну після 6-ти років.

Стан притупленої свідомості

Він полягає в порушенні свідомості, змінному за інтенсивністю, з фрагментарною та сегментарною, хаотичною міоклонією низької амплітуди, що охоплює кінцівки та обличчя, іноді пов'язаною зі слинотечею. Пацієнт може або не може реагувати на подразники, залежно від ступеня свідомості, або виконувати прості дії. Цей стан може тривати години або дні.

4. Чи пов'язаний синдром Драве з будь-якими іншими епілептичними синдромами?

Епілепсії можуть бути визначені як синдроми на основі різних типів нападів, ЕЕГ-патернів, віку початку або на основі відомої причини, а також супутніх коморбідностей (див. інші проблеми нижче). Синдром Драве є самостійним епілептичним синдромом, оскільки він має характерні ознаки зі специфічними генетичними причинами.

5. Наскільки часто зазвичай трапляються напади при синдромі Драве?

Напади можуть стати дуже частими, з численними епізодами на день, особливо абсанси та міоклонічні напади. Судомні та фокальні напади можуть виникати кластерами, як правило, спровоковані лихоманкою або сном.

6. Як можуть змінюватися напади з часом?

Судомні напади присутні протягом усього життя у всіх пацієнтів, тоді як геміклонічні напади стають менш поширеними з віком, а абсанси та міоклонічні напади, як правило, з часом зникають.

Температурна чутливість і, загалом, рефлекторні напади зазвичай зменшуються з віком.

Судомний епілептичний статус частіше зустрічається в дитинстві, ніж у дорослому віці.

7. Які інші проблеми, окрім епілепсії, впливають на людей із синдромом Драве?

Синдром Драве є епілептичною енцефалопатією та енцефалопатією розвитку. Це означає, що порушення розвитку вважається спричиненим безпосередньо генетичною мутацією, а не лише епілептичною активністю, яка може в деякі періоди сприяти регресу або подальшому уповільненню нейрокогнітивних функцій. Серія коморбідних станів впливає на пацієнтів із синдромом Драве, причому лише частково через навантаження нападами.

Когнітивні порушення

Когнітивні порушення спостерігаються у майже всіх пацієнтів, здебільшого у помірному до тяжкого ступеня. Регрес трапляється рідко. Візуально-моторна інтеграція, візуальне сприйняття та виконавчі функції зазвичай порушені більше, ніж мова. Після п'яти-шість років подальше когнітивне погіршення зазвичай не спостерігається, і пацієнти повільно прогресують.

Порушення рухових функцій

Діти починають ходити у нормальному віці, але потім демонструють нестійку ходу. У більшості пацієнтів очевидна чітка нецеребелярна атаксія, разом із поганою координацією, тремором і дизартрією. Зі зростанням спостерігається погіршення ходи з типовим «присідаючим» типом ходи, що характеризується збільшеним згинанням стегон і колін та дорсальним згинанням гомілковостопних суглобів протягом фази опори при ході. Паркінсонічні ознаки (брадикинезія, антеколліс, камптокормія) також не є рідкістю у дорослому віці.

Порушення з боку мови

Діти починають говорити теж у нормальному віці, але потім розвиток мови сповільнюється і залишається слабким. Класично присутні лексична бідність та часті фонетичні й фонологічні помилки.

Поведінкові та аутистичні ознаки

Поведінкові проблеми становлять основну проблему у більшості пацієнтів, зокрема, часто спостерігаються дефіцит уваги та гіперактивність. Погане розуміння та слабкі вербальні комунікаційні навички значною мірою сприяють погіршенню соціальних відносин, особливо в підлітковому віці. Хоча аутистичні ознаки можуть спостерігатися, проте лише у небагатьох дітей фактично виявляється аутизм.

Сон і харчування

У більшості пацієнтів із СД спостерігаються проблеми зі сном, особливо порушення переходу між сном і пробудженням та труднощі з підтриманням сну. Проблеми з апетитом, уникання/обмеження прийому їжі та труднощі з харчуванням також часто мають місце.

Скелетні деформації

Можуть бути присутні деформації стопи, торсія великогомілкової кістки, внутрішня ротація стегна/феморальна антеверсія, сколіоз.

8. Які є варіанти лікування синдрому Драве?

Лікування є симптоматичним і спрямоване здебільшого на контроль нападів. На жаль, майже у всіх пацієнтів напади є резистентними і, як правило, присутні протягом усього життя; однак зниження частоти нападів веде до кращої якості життя та вищого рівня повсякденної активності.

Під час немовлячого та дитячого віку уникнення певних тригерів нападів може бути корисним, наприклад, запобігання різким змінам температури тіла або мінімізація стимуляції світних та зорових патернів.

Після встановлення діагнозу підхід до протинападкових препаратів повинен виключати препарати, що блокують натрієві канали, такі як карбамазепін та його аналоги (оксарбазепін та еслікарбазепін), ламотриджин і фенітин, які відомі тим, що погіршують частоту судом і когнітивний стан. Інші препарати, яких також слід уникати, включають вігабатрин, тиагабін, прегабалін і габапентин.

Прийняті препарати першої лінії включають клобазам і валпроєву кислоту, які можуть бути поєднані зі стірипентолом. Користь також відзначена при застосуванні топірамату, леветирацетаму, кетогенної дієти та стимуляції блукаючого нерва. Фенфлурамін і канабідіол недавно показали ефективність у клінічних дослідженнях.

9. Який невідкладний протокол дій при нападах?

Протокол дій у надзвичайних ситуаціях готується індивідуально для кожного пацієнта його лікарями.

10. Що я можу запитати у свого лікаря або спеціаліста з епілепсії?

- Персоналізований план надання невідкладної допомоги при тривалих або кластерних нападах.
- Побічні ефекти медикаментів, особливо при зміні лікування
- Генетичне консультування
- Взаємодія зі школою або коледжем для підтримки під час навчання
- Потреби пацієнта, опікуна та роботодавця, включаючи нейропсихологічну оцінку, рекомендації, можливу психіатричну підтримку
- Індивідуальний план реабілітації
- Контроль ризиків раптової несподіваної смерті при епілепсії (SUDEP)

**Для звернення за підтримкою пацієнтів:
Європейська федерація синдрому Драве
www.dravet.eu
info@dravet.eu**

Translation - Translation agency MOVASVIT -
<https://movasvit.com/> Verification of the translation -
Nataliya Pryanykova, Independent expert of the verification -
Andriy Dubenko, Translation validated by the ILAE Ukrainian
chapter Переклад валідовано Українською



Підтримка Європейською Комісією виробництва цієї публікації не означає схвалення її змісту, який відображає лише погляди авторів, і Комісія не несе відповідальності за будь-яке використання інформації, що міститься в ній.