

4

Επιληψία – σπασμοί στην παιδική ηλικία



Π. Δραγούμη, Δ.Ι. Ζαφειρίου

1. Εισαγωγή

Οι επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί) αποτελούν ένα από τα συχνότερα συμπτώματα που απαιτούν άμεση αντιμετώπιση κατά την παιδική ηλικία. Περίπου 1%-2% όλου του πληθυσμού και 4% του παιδιατρικού πληθυσμού εμφανίζει τουλάχιστον μια φορά στη ζωή του ένα επεισόδιο σπασμών. Οι επιληπτικές κρίσεις είναι κλινικά φαινόμενα που οφείλονται σε ανώμαλη και υπερβολική διεγερσιμότητα ομάδας νευρώνων των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Διακρίνονται σε **εστιακές** όταν η ανώμαλη εκπόλωση αφορά ομάδα νευρώνων του ενός ημισφαιρίου και **γενικευμένες** όταν συμβαίνει συγχρονισμένη διέγερση και των δύο ημισφαιρίων. Σύμφωνα με τους διεθνείς ορισμούς, ως **επιληπτική κρίση** θεωρείται μία *διαλείπουσα, παροξυσμική, στερεότυπη διαταραχή της συνείδησης, συμπεριφοράς, συναισθήματος, κινητικής λειτουργίας, αίσθησης ή αισθητικότητας, που οφείλεται σε φλοιικές νευρωνικές εκφορτίσεις*. Προκλητές ή ευκαιριακές θεωρούνται οι επιληπτικές κρίσεις που εμφανίζονται ως συνέπεια της άμεσης επίδρασης βλαπτικών παραγόντων στον εγκέφαλο, όπως σε πυρετό, υποξία, υπογλυκαιμία, υπασβεστιαμία, διαταραχές ηλεκτρολυτών, λοιμώξεις ΚΝΣ, κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, πορφυρία, φάρμακα, σύνδρομο στέρησης φαρμάκων, τοξίνες. Στην περίπτωση που δεν ανευρίσκεται οξύ βλαπτικό αίτιο οι επιληπτικές κρίσεις καλούνται απρόκλητες ή αυτόματες. Συγκεκριμένοι εκλυτικοί παράγοντες που οδηγούν σε εκδήλωση αντανάκλαστικών κρίσεων, όπως οι κινούμενες λάμπες στη φωτοευαίσθητη επιληψία, εξαιρούνται από τον παραπάνω ορισμό.

Ως **επιληψία** ορίζεται η κατάσταση στην οποία εκδηλώνονται δύο ή περισσότερα επεισόδια απρόκλητων επιληπτικών σπασμών. Με τον όρο **επιληπτικό σύνδρομο** περιγράφεται η διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση συγκεκριμένου τύπου επιληπτικών σπασμών, με ειδικά ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα, συγκεκριμένη ηλικία έναρξης των σπασμών και καθορισμένη πρόγνωση.

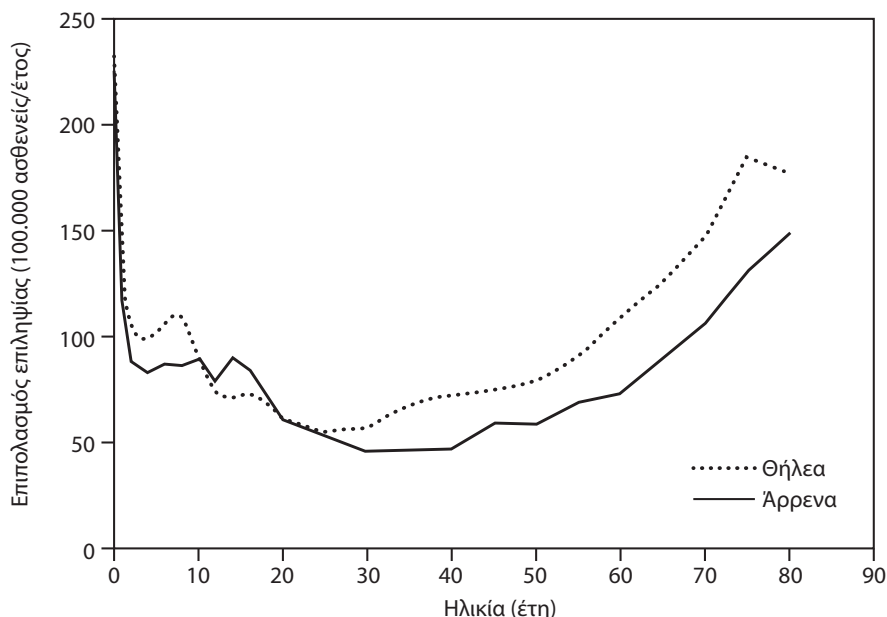
2. Επιδημιολογία

Παρά τις μεθοδολογικές διαφορές των επιδημιολογικών μελετών, φαίνεται ότι στις ανεπτυγμένες χώρες ένα ποσοστό 4% των παιδιών θα εμφανίσει ένα ή περισσότερα επεισόδια επιληπτικών σπασμών (απρόκλητων ή ευκαιριακών) κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης επιληψίας από τη γέννηση μέχρι την ηλικία των 16 ετών υπολογίζεται σε 40/100.000 παιδιά ετησίως. Κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής η συχνότητα τριπλασιάζεται (120/100.000 βρέφη ετησίως), ενώ μεταξύ 1 και 10 ετών η συχνότητα παραμένει σταθερή (40-50/100.000) και στην εφηβεία μειώνεται περαιτέρω (~20/100.000) για να αυξηθεί εκ νέου μετά την έκτη δεκαετία της ζωής (Εικόνα 4.1).

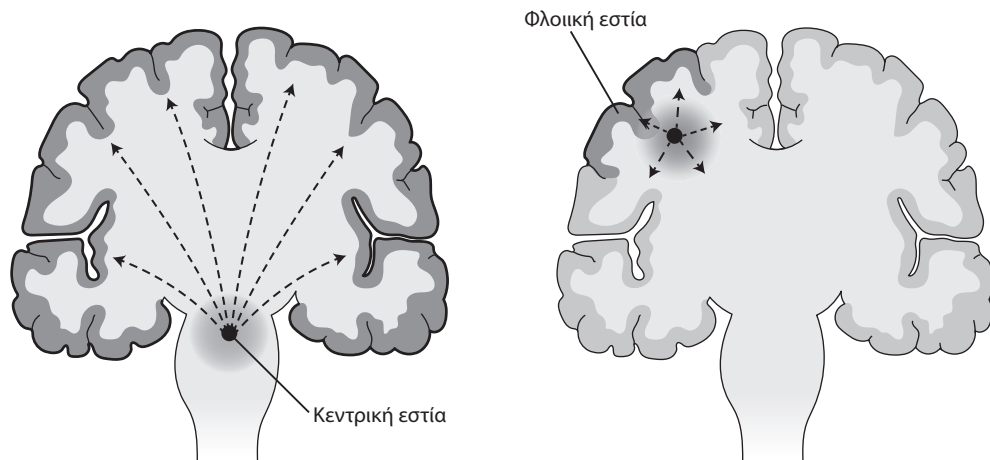
Το ποσοστό θνητότητας της επιληψίας στα παιδιά δεν είναι καθορισμένο. Ο θάνατος μπορεί να οφείλεται 1) σε επιπλοκή των σπασμών (εισρόφηση, ασφυξία, τραυματισμός, πνιγμός), 2) σε επιληπτική κατάσταση (status epilepticus), 3) στην υποκείμενη νόσο (οξώδη σκλήρυνση, νευροεκφυλιστικό νόσημα, βαριά εγκεφαλική παράλυση) και 4) σε αιφνίδιο θάνατο άγνωστης αιτιολογίας (SUDEP).

3. Νευροφυσιολογία

Η επιληψία χαρακτηρίζεται από την εκδήλωση υποτροπιαζουσών επιληπτικών κρίσεων που οφείλονται σε υπερβολική διεγερσιμότητα των κυττάρων του εγκεφαλικού φλοιού. Σε κυτταρικό επίπεδο, τα δύο βασικά στοιχεία που καθιστούν την ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου επιληπτόμορφη είναι η νευρωνική **υπερδιεγερσιμότητα** και



Εικόνα 4.1. Επίπτωση της επιληψίας στις διάφορες ηλικίες (J. Christensen, M. Vestergaard, M.G. Pedersen et al. *Epilepsy Research*, Vol 76;1, 2007)



Εικόνα 4.2. Είδη επιληπτικών κρίσεων: (α) γενικευμένες, με συγχρονισμένη διέγερση και των δύο ημισφαιρίων, (β) εστιακές, όπου η ανώμαλη εκπόλωση αφορά ομάδα νευρώνων του ενός ημισφαιρίου

ο νευρωνικός **υπερσυγχρονισμός**, δηλαδή η ταυτόχρονη και υπερβολική εκπόλωση του συνόλου ή μιας ομάδας νευρικών κυττάρων του εγκεφαλικού φλοιού, που εκδηλώνεται κλινικά ως επιληπτική κρίση και καταγράφεται ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ως παροξυντική εκφόρτιση. Οι εστιακές επιληπτικές κρίσεις προέρχονται από μία εντοπισμένη περιοχή του εγκεφάλου και οι κλινικές τους εκδηλώσεις σχετίζονται με τις φυσιολογικές λειτουργίες που ελέγχουν οι αντίστοιχες περιοχές. Αντίθετα, στις γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις ανώμαλη ηλεκτρική δραστηριότητα εντοπίζεται ταυτόχρονα και στα δύο ημισφαίρια του φλοιού και στη μετάδοσή της εμπλέκονται αμφίδρομες θαλαμοφλοιικές συνδέσεις (Εικόνα 4.2). Στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) οι γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις χαρακτηρίζονται από αμφοτερόπλευρη σύγχρονη καταγραφή παροξυντικών εκφορτίσεων σε όλες τις απαγωγές του κρανίου. Η κλινική εκδήλωση της ευρείας αυτής επιληπτικής δραστηριότητας ποικίλλει από μια σύντομη διαταραχή του επιπέδου συνείδησης χωρίς κινητικά φαινόμενα, όπως αυτή που παρατηρείται στις τυπικές αφαιρέσεις, έως τους γενικευμένους τονικοκλονικούς σπασμούς κορμού και άκρων με απώλεια μυϊκού τόνου και συνείδησης. Εκφορτίσεις που ξεκινούν σε ορισμένη εστία είναι δυνατόν να μεταδοθούν στις γειτονικές περιοχές του εγκεφάλου ή να γενικευτούν δευτεροπαθώς, με αντίστοιχη κλινική έκφραση.

Η επιληπτική δραστηριότητα, όπως περιγράφηκε παραπάνω, προκαλείται από μια πλειάδα παραγόντων που ρυθμίζουν τη νευρωνική διεγερσιμότητα και θεωρείται ως το αποτέλεσμα της διαταραχής της φυσιολογικής ισορροπίας μεταξύ ευοδωτικών και ανασταλτικών μηχανισμών σε μία ή περισσότερες περιοχές του εγκεφάλου. Σημαντικό ρόλο στους παραπάνω μηχανισμούς διαδραματίζουν τα διαμεμβρανικά κανάλια μεταφοράς ιόντων και οι διάφορες ουσίες που δρουν ως νευροδιαβιβαστές. Οι ιδιαιτερότητες στην οντογενετική ανάπτυξη των παραπάνω μηχανισμών καθιστούν τον ανώριμο εγκέφαλο της βρεφικής και παιδικής ηλικίας πιο επιρρεπή στην εκδήλωση επιληπτικής δραστηριότητας.

4. Γενετική

Στο 70%-75% των παιδιών με επιληψία δεν ανευρίσκεται καμία υποκείμενη οργανική αιτία μετά από εκτεταμένη εργαστηριακή και απεικονιστική διερεύνηση. Τουλάχιστον 30%-50% αυτών των παιδιών έχει μία γενετικά καθορισμένη προδιάθεση για εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων σε ορισμένη ηλικία και ειδικά αυτά με πρωτοπαθή γενικευμένη επιληψία. Οι καλοήθεις οικογενείς νεογνικοί σπασμοί αποτελούν τη νεαρότερη εκδήλωση πρωτοπαθούς γενικευμένης επιληψίας. Οι πρωτοπαθείς γενικευμένες επιληψίες συνήθως κληρονομούνται με σωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Ποσοστό 5%-10% των παιδιών με γονείς ή συγγενείς με πρωτοπαθή γενικευμένη επιληψία, θα εμφανίσει επιληψία. Η κληρονομικότητα είναι πολυγονιδιακή με πιθανότητα τροποποίησης της εμφάνισης σπασμών (ευοδωτικά ή ανασταλτικά) από επίδραση εξωγενών ή περιβαλλοντικών παραγόντων. Η καλοήθης εστιακή επιληψία με κεντροκροταφικές εκφορτίσεις καθώς και οικογένειες με επιληψία μετωπιαίου ή κροταφικού λοβού μπορεί να έχουν επίσης γενετικό υπόβαθρο. Παρομοίως γενετικά καθοριζόμενη θεωρείται και η φωτοευαισθησία.

Ο ταχέως εξελισσόμενος τομέας της γενετικής της επιληψίας έχει προσφέρει την οδό για την κατανόηση της νευροβιολογίας των επιληπτικών σπασμών. Η ανακάλυψη του κεντρικού ρόλου των ιοντικών διαύλων στην επιληπτογένεση είναι η βάση για την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών, ακόμη και γονιδιακής θεραπείας, στο μέλλον. Η λίστα των γονιδίων που συνδέονται με την εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων αλλά και με συγκεκριμένα επιληπτικά σύνδρομα και καταστάσεις διευρύνεται συνεχώς τις τελευταίες δεκαετίες και έτσι στις γνωστές οικογενείς διαυλοπάθειες έχουν προστεθεί πολλαπλές μονογονιδιακές επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες που εκδηλώνονται από τη νεογνική – βρεφική ηλικία και έχουν αναδειχθεί με τη χρήση των νέων γενετικών μεθόδων του next generation και whole exome sequencing (Πίνακας 4.1, Εικόνα 4.3).

5. Διάγνωση

Η διάγνωση της επιληψίας στηρίζεται σχεδόν αποκλειστικά στη διαπίστωση μέσω του αναφερόμενου κλινικού ιστορικού δύο ή περισσότερων επεισοδίων απρόκλητων επιληπτικών σπασμών. Ωστόσο, στην παιδική και εφηβική ηλικία υπάρχουν πολλές κλινικές εκδηλώσεις που συγχέονται με επιληπτικούς σπασμούς. *Η λήψη ανεπαρκούς ιστορικού αποτελεί τη συχνότερη αιτία λανθασμένης διάγνωσης της επιληψίας.*

Διαφορική διάγνωση επιληπτικών κρίσεων

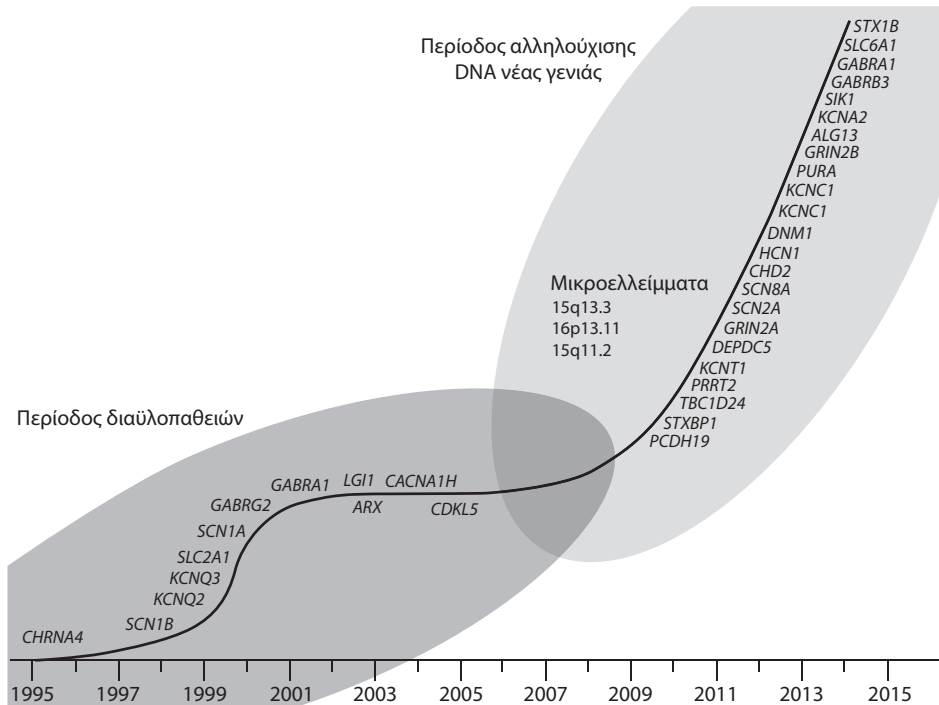
Μπορούμε να διακρίνουμε τρεις ομάδες καταστάσεων που συγχέονται με επιληπτικές κρίσεις: α) αυτές χωρίς διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, β) αυτές με διαταραχή του επιπέδου συνείδησης και γ) διαταραχές του ύπνου.

α) Επεισόδια χωρίς απώλεια συνείδησης (Πίνακας 4.2)

- *Καλοήθης μυόκλονος της πρώτης βρεφικής ηλικίας:* βραχείες εκρήξεις μυοκλονιών στη διάρκεια του πρώτου χρόνου της ζωής, κυρίως στο στάδιο της εγρήγορσης, ενίοτε όμως και στον ύπνο.

Πίνακας 4.1. Γονίδια σχετιζόμενα με ιδιοπαθή επιληπτικά σύνδρομα

Γονίδιο	Θέση	Επιληπτικό σύνδρομο
GABRA1	5q34	Νεανική μυοκλονική επιληψία
GABRG2	5q31	Πυρετικοί σπασμοί, Αφαιρέσεις της παιδικής ηλικίας, GEFS+
GABRD	1p36	GEFS+
SCN2A	2q24	GEFS+ , Καλοήθεις οικογενείς νεογνικοί-βρεφικοί σπασμοί
SCN1A	2q24	GEFS+, σύνδρομο Dravet
SCN1B	19q13	GEFS+
KCNQ2	20q13	Καλοήθεις οικογενείς νεογνικοί σπασμοί
KCNQ3	8q24	Καλοήθεις οικογενείς νεογνικοί σπασμοί
ATP1A2	1q23	Καλοήθεις οικογενείς βρεφικοί σπασμοί – οικογενής ημιπληγική ημικρανία
CLCN2	3q26	Ιδιοπαθής γενικευμένη επιληψία
EFHC1	6p12-p11	Νεανική μυοκλονική επιληψία
BRD2 (RING3)	6p21	Νεανική μυοκλονική επιληψία



Εικόνα 4.3. Η ιστορία της γενετικής της επιληψίας [Helbig I, Heinzen EL, and Mefford HC on behalf of the ILAE Genetics Commission, *Primer Part 1 – The building blocks of epilepsy genetics. Epilepsia*, 57(6): 861-868, 2016]]

Πίνακας 4.2. Επεισόδια που συγχέονται με σπασμούς, χωρίς απώλεια συνειδήσεως και η ηλικία εμφάνισής τους

• νευρικότητα	(βρεφική)
• καλοήθης μυόκλονος της πρώτης βρεφικής ηλικίας	(βρεφική)
• γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	(βρεφική, παιδική)
• κρίσεις ρίγους	(βρεφική, παιδική)
• υπερεκπληξία	(βρεφική, παιδική)
• καλοήθης παροξυσμικός ίλιγγος	(παιδική)
• τικς και τελετουργικές κινήσεις	(παιδική)
• παροξυσμική χοραιοαθέτηση	(παιδική, εφηβική)
• ψευδοσπασμοί	(παιδική, εφηβική)
• αγχώδεις καταστάσεις	(εφηβική)
• δυστονίες από φάρμακα	(οποιαδήποτε)

- *Καλοήθης παροξυσμικό ραιβόκρανο:* στα βρέφη συνοδεύεται από ανώμαλες κινήσεις κεφαλής και εμέτους. Τα επεισόδια μπορούν να επαναληφθούν πολλές φορές την ημέρα αλλά θεωρούνται καλοήθη.
- *Καλοήθης παροξυσμικός ίλιγγος:* εμφανίζεται σε παιδιά προσχολικής ηλικίας με ίλιγγο στη διάρκεια του οποίου το παιδί είναι χλωμό, φοβισμένο, μη συνεργάσιμο. Δεν υπάρχει απώλεια συνειδήσεως ή σύγχυση. Η διάγνωση είναι ασαφής μέχρι το παιδί να μπορεί να περιγράψει τον ίλιγγο.
- *Ακούσιες – τελετουργικές κινήσεις:* συσπάσεις του σώματος, τικς, ερπητικές ή δυστονικές κινήσεις των άκρων με πλήρη συνείδηση.
- *Αυνανισμός:* το παιδί εμφανίζεται με εξέρυθρο πρόσωπο, χωρίς να δίνει σημασία σε εξωτερικά ερεθίσματα.

β) Επεισόδια με διαταραχή του επιπέδου συνείδησης (Πίνακας 4.3)

Οι συνηθέστερες καταστάσεις που συγχέονται με επιληπτικούς σπασμούς στη νεαρή ηλικία είναι:

- *Κρίσεις κατακράτησης αναπνοής (κυανωτική μορφή):* συμβαίνουν σε ηλικία από 6 μηνών έως 6 ετών μετά από ένα έντονο ερέθισμα – θυμός, ξάφνιασμα, κτύπημα, τρώμαγμα. Το παιδί αρχίζει να κλαίει έντονα και μετά μερικά δευτερόλεπτα, σταματά απότομα, γίνεται απνοϊκό, κυανωτικό, χαλαρώνει και χάνει τη συνείδησή του για δευτερόλεπτα. Εάν η άπνοια παραταθεί μπορεί να εμφανίσει κλονικές συσπάσεις.
- *Αντανακλαστικοί ανοξαιμικοί σπασμοί (ωχρά ή συγκοπική μορφή):* είναι εξίσου δραματικοί. Μετά από ένα ερέθισμα το παιδί εμφανίζει έντονη βραδυκαρδία ή και ασυστολία με αποτέλεσμα την απώλεια συνειδήσεως, στη διάρκεια της οποίας μπορεί να εμφανίσει γενικευμένη τονική σύσπαση ή κλονικές συσπάσεις. Η εμφάνιση του παιδιού είναι έντονα ωχρή. Ενίστε ακολουθεί ύπνος.