

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ГЛАВОБОЛИЕ И БОЛКА

CERHALGIA

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE BULGARIAN HEADACHE AND PAIN SOCIETY

VOLUME 19

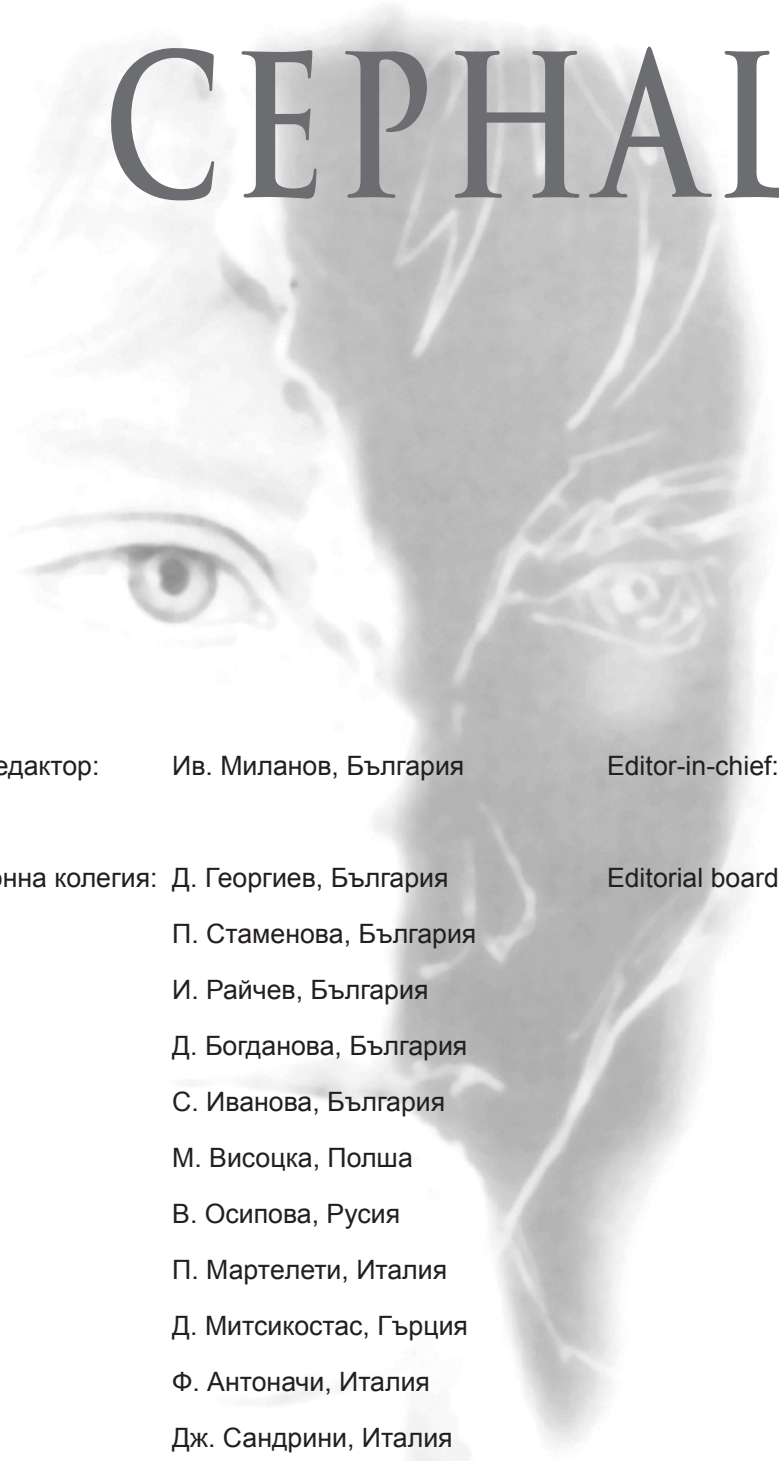
Number 2

December 2017



**BULGARIAN
HEADACHE
AND PAIN
SOCIETY**

CERHALGIA



Главен редактор: Ив. Миланов, България

Editor-in-chief:

I. Milanov, Bulgaria

Редакционна колегия: Д. Георгиев, България
П. Стаменова, България
И. Райчев, България
Д. Богданова, България
С. Иванова, България
М. Висоцка, Полша
В. Осипова, Русия
П. Мартелети, Италия
Д. Митсикостас, Гърция
Ф. Антоначи, Италия
Дж. Сандрини, Италия
Дж. Напи, Италия

Editorial board:

D. Georgiev, Bulgaria
P. Stamenova, Bulgaria
I. Rajchev, Bulgaria
D. Bogdanova, Bulgaria
S. Ivanova, Bulgaria
M. Wisocka, Poland
V. Osipova, Russia
P. Marteletti, Italy
D. Mitsikostas, Greece
F. Antonaci, Italy
G. Sandrini, Italy
G. Nappi, Italy

Секретар: В. Грозева, България

Secretary:

V. Grozeva, Bulgaria

CEPHALGIA

СЪДЪРЖАНИЕ

В. Решкова, Згр. Каменов, Ант. Гатева, Аг. Цакова, Зл. Коларов, Р. Рашков	
Възпаление и тиреоиден аутоимунитет при болни с фибромиалгия	8
И. Александрова, В. Божинова	
Клинична картина и ЕЕГ находка при синдром на Lennox-Gastaut	15
И. Александрова, В. Божинова	
Терапия при синдром на Lennox-Gastaut	24
И. Александрова, В. Божинова, Е. Славкова	
Грип-асоциирана енцефалопатия, протичаща с клиника на мозъчен оток.....	31
Д. Денева, В. Божинова	
Алтернантна хемиплегия в детството - случай с генетично верифицирана p.G947R мутация в ATP1A3 ген.....	36

CONTENTS

V. Reshkova, Z. Kamenov, A. Gateva, A. Tzakova, Z. Kolarov, R. Rashkov	
Inflammation and thyroid autoimmunity in patients with fibromyalgia	8
I. Aleksandrova, V. Bojinova	
Clinical picture and EEG characteristics in patients with Lennox-Gastaut syndrome	15
I. Aleksandrova, V. Bojinova	
Treatment of Lennox-Gastaut syndrome	24
I. Aleksandrova, V. Bojinova, E. Slavkova	
Influenza-associated encephalopathy with a clinic of a brain edema	31
D. Deneva, V. Bojinova	
Alternating hemiplegia of childhood - a case of a genetically confirmed p.G947R mutation in ATP1A3 gene	36

ИНСТРУКЦИИ ЗА АВТОРИТЕ

„Cephalgia“ е официален орган на Българското Дружество по Главоболіе и Болка и се издава 2 пъти годишно. Публикуват се обзорни статии, оригинални статии, кратки научни съобщения и клинични случаи и писма до редактора от всички области на неврологията. Приемат се само непубликувани материали. Авторите подписват декларация, че предоставения материал не е предложен за печат на друго място. Предоставените материали и описанията в тях изследвания трябва да отговарят на етичните стандарти. При съавторство утвърдената за печат статия трябва да бъде подписана от всички автори.

Ръкописите трябва да бъдат отпечатани в един екземпляр, на лист със стандартен размер - А4 на интервал 1,5. Всяка страница трябва да съдържа 30 машинописни реда, с 60 знака на ред. Трябва да бъдат и записани на CD или USB, на редакторска програма Windows Microsoft Word 97/2000XP и подходяща програма за приложенията.

НАЧИН НА ОФОРМЯНЕ НА СТРАНИЦИТЕ:

Редакционна статия с текст до 3 страници. Възлага се от Редакцията.

Обзорните статии трябва да съдържат резюме, да бъдат до 10 стандартни страници и с до 40 книгописни източника.

Оригинални статии – до 8 страници, включително резюме, таблици, фигури и книгопис. Включват заглавна страница, резюме, кратък увод, контингент, методи, резултати, обсъждане и книгопис (до 20 източника).

Кратки научни съобщения и клинични случаи до 4 страници и книгопис (до 10 източника).

Информации и рецензии на книги. Съдържа информация за конгреси и конференции, нови книги, актуална лекарствена информация, предстоящи събития.

Страници на читателя. Поместват се писма до редактора, в които се коментират публикувани материали, кратки описания на случаи и дискусии по актуални проблеми.

Заглавната страница съдържа пълно и съкратено заглавие, имената на авторите с инициалите им, техните академични степени и месторабота, адрес за кореспонденция, на български и английски език, с телефон, факс и e-mail. Институцията, в която авторите работят, се означава с цифра за името им, ако работят на различни места.

Резюмето е на български и английски език, общо до 40 реда, отпечатани на отделна страница. Трябва да съдържа заглавие, имената на авторите, въведение, информация за целта и обекта на проучването, методиките, получените резултати и обсъждане. Посочват се до 6 ключови думи, подредени по азбучен ред.

Таблиците и илюстрациите (фигури, диаграми, формули) се представят на отделен лист, номерирани, с кратко заглавие, като в текста се отбелязва мястото им. Трябва да са готови за непосредствено полиграфично възпроизвеждане. Текстовете под фигурите се представят на отделен лист. Публикуват се само ясни черно-бели снимки. Публикуването на цветни снимки се заплаща от автора. Мерителните единици да се

представят по SI-система и да се изписват на латиница.

Книгописът трябва да се отпечата на отделен лист. Авторите да се подредят по азбучен ред, като се изписват фамилиите и инициалите на всички автори. В началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях на латиница. Заглавията да се представят изцяло, а съкратените названия на списанията - както в Index Medicus. В текста цитираните автори се означават с поредния номер от книгописа. Данните в книгописа се представят по следния начин:

Статия от списание: Автор (и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index medicus), година на издаване, том, номер на книгката, страница (от-до). Пример: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 1994, 25, 6, 1099-1104.

Публикации от сборник или част от книга: Автор (и). Заглавие. В: Заглавие на сборника. Издател (и). Местопубликуване, година на издаване, страница (от-до). Пример: Binnie, C., Jeavons, M. Photosensitive epilepsies. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P., eds., London: John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.

Цяла книга: Автор (и). Заглавие. Подзаглавни данни. Местопубликуване, издателство, година на издаване, общ брой страници. Пример: Calligaro, K., De-Laurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease. Philadelphia-New York: Lippincott – Raven Publishers, 1997, 217 pp.

Изпращайте материалите на адрес:

Главен редактор на „Cephalgia“
Акад. проф. д-р Иван Миланов, д.м.н.
УМБАЛНП „Св. Наум“
ул. „Любен Русев“ № 1, IV км
София 1113
<http://www.cephalgia.org>

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Cephalgia is the official journal of the Bulgarian Headache and Pain Society. It is published 2 times per year. It publishes reviews, original articles, short communications and case reports, and letters to the editor in neurology and related areas. Manuscripts are considered for publication with the understanding that they have not been published elsewhere except in abstract form. The authors have to confirm this by signing a declaration. All co-authors have to sign the final version of the accepted for publication material. All materials and published examinations should correspond to the ethical standards. Articles undergo peer review.

Papers must be written in English. Please submit your printed manuscript and illustrations (standard A4 pages), accompanied by electronic version (text in Windows Microsoft Word 97/2000XP and figures in an appropriate Windows program) written on CD or USB.

AUTHORS ARE KINDLY ASKED TO PREPARE THE MANUSKRIPTS IN THE FOLLOWING WAY:

Editorials, consisting of up to 3 pages, when approved by the Editorial Board.

Review articles up to 10 standard typewritten pages (30 lines, 60 characters per line) and up to 40 reference sources.

Original papers – up to 8 standard pages, including tables, figures and references. References may contain up to 20 sources. The original papers include short introduction, material, methods results, discussion and references. The measures should be given according to SI-system. All abbreviations should be explained when appeared for the first time.

Short communications and case reports up to 4 pages and up to 10 references.

Letters to the Editor with comments on previously published papers, short case reports and discussion on current problems. The limit is 1 page, not including the title page, abstract, tables, figures and up to 10 references.

Book reviews and information. It includes information for new books, congresses and conferences, new drugs, future events in neurology.

Authors are kindly asked to prepare the manuscripts in the following way:

The title page should carry the full title, the short running title, the authors with their initials, academic degrees, institutional affiliations, address for correspondence, with telephone, fax and e-mail. If there are more than two authors from different institution, please mark their names with a superscript index.

An **abstract** in Bulgarian and English languages up to 40 lines on a separate sheet is required. The abstract should contain title, authors, objective, background, methods, results and conclusions plus up to 6 keywords in alphabetic order.

The **tables** should be numbered consecutively throughout, presented on separate sheets with a short title.

The **illustrations** (figures, diagrams, formulas) should be ready for reproduction. Explanatory legends should be provided on a separate sheet of paper.

Pictures Please, submit only well-contrasted black and white high-quality pictures. Colour illustrations will be accepted if the author pays the extra costs.

References should be presented in alphabetic order on a separate sheet with all authors' names and full title of papers. In the text the authors should be indicated by the number from the reference list.

The reference should be presented as follows:

Journal paper: (1) author(s), (2) title, (3) journal name (as abbreviated in Index Medicus). (4) year of publication, (5) volume, (6) journal number, (7) inclusive pages. Example: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of post stroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 1994, 25, 6, 1099-1104.

Book: (1) author(s), (2) title, (3) city of publication, (4) publisher, (5) year of publication, (6) total number of pages. Example: Calligaro, K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease. Philadelphia-New York: Lippincott – Raven Publishers, 1997, 217 pp.

References to books: (1) authors(s), (2) chapter title, (3) title of book, (4) editor(s), (5) city of publication, (6) publisher, (7) year of publication, (8) specific pages. Example: Binnie, C., Jeavons, M. Photosensitive epilepsies. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P., eds. London: John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.

Offprints may be purchased, provided the order is received with the corrected proof.

Please send the materials to the following address:

Editor-in-chief of „Cephalgia“
Acad. Prof. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc.
University Hospital „St. Naum“
1, Luben Rusev str.,
Sofia 1113, Bulgaria
<http://www.glavobolie.org>

ЕТИЧНИ ПРИНЦИПИ НА CERHALGIA

Cerhalgia избира висококачествени научни статии, след рецензиране от специалисти в Неврологията. Рецензирането и целият процес по публикуване са изчерпателни, обективни и честни. Репутацията на списанието се дължи на доверието на читателите, авторите, учените, рецензентите, редакторите, обекта на изследване, спонсорите и администраторите на националната здравна политика.

Дизайн на научната работа и Етика

Научните изследвания трябва да се провеждат при високи стандарти за контрол както на качеството, така и на анализа на данните. Записът на пълните данни трябва да се съхранява и да може да се предостави за разглеждане при поискване. Фалшификацията, укриването на данни, докладването на лъжливи данни и изопачаването им представляват научно нарушение. Изисква се документирано одобрение от етичната комисия на дадена структура, когато в научното изследване са включени хора, медицинска документация и човешки тъкани.

Авторство

Авторството представлява значим интелектуален принос към научната работа, определена роля в писането на статията и ревизирането на крайния и вариант; но то може да варира в известна степен. Кои ще са авторите и в каква последователност, трябва да бъде определено от участниците в научния труд сравнително рано, за да се избегнат диспути и недоразумения, които могат да забавят или да попречат на публикуването на труда. Всички автори трябва да поемат отговорността към писането и достоверността на информацията в статията и само един от тях би следвало да гарантира и да поеме отговорността за цялата статия.

Конфликт на интереси и представяне

Авторите трябва да обявят в труда си всички финансови и други значими конфликти на интереси, които са създадени, за да повлияят резултатите или интерпретацията на труда. Всички източници на финансова подкрепа към проекта трябва да бъдат представени.

Примери за потенциални конфликти, които трябва да бъдат описани, включват работна длъжност, консултации, наличност на собственост, хонорари, платена експертна оценка, патентовани апликации/регистрации, стипендии или друг вид финансиране.

Потенциалните конфликти на интереси би трябвало да бъдат описани във възможно най-ранна фаза.

Основни грешки при публикуване

Когато автор установи значима грешка или неточност в труда си, негово задължение е незабавно да уведоми редактора на списанието или издателството и да асистира на редактора за оттегляне или коригиране на труда. Ако редакторът или издателят научат от трета страна, че публикуваният труд съдържа основна грешка, задължение отново на автора е незабавно да оттегли или коригира работата си или да представи на редактора доказателства за вярността на оригиналния труд.

Рецензиране

Рецензентите са експерти, избрани от редакторите на Cerhalgia, за да предоставят писмена оценка на силните и слабите страни на дадена работа, с цел да се подобри докладът и да се определи най-подходящият и с най-добро качество материал за списанието. Обикновено рецензентите, избрани от списанието имат опит с оригинални научни трудове и публикуване.

Редакторски решения

Решенията за одобряване на даден материал и бъдещото му публикуване се основават на неговото значение и важност, оригиналност и яснота, както и на свързаността и с обсега и съдържанието на списанието. Ако впоследствие се установи, че в публикувана статия има грешки и/или недостатъци, редакторът поема отговорността да коригира докладите.

Оригиналност. Предпечат. Връзки с медиите

В Cerhalgia се публикуват оригинални материали, които не са публикувани другаде. Повторно публикуване на друг език или едновременно публикуване в няколко различни списания с различни аудитории, може да се приеме, при условие, че е налице обявяване на оригиналния източник по време на подаването на статията към редакторския екип. По време на подаване на статията към редакцията, авторите трябва да представят детайлно всички свои статии свързани с публикувания вече материал, дори и те да са на друг език, всички техни авторски статии публикувани по тази тема в пресата, всички техни авторски статии на тази тема, публикувани в миналото дори и тези, които са под печат.

Рекламирање

Рекламодаделите и спонсорите нямат никакъв контрол върху редакторския материал. Изискванията на Cerhalgia са всички реклами да идентифицират ясно рекламоателя и неговия продукт или услугата, която предлага. Реклами не се поставят в близост до статии, дискутиращи определен рекламиран продукт, нито до статии докладващи изследване на този продукт. Рекламите са представени и оформени визуално по различен начин от редакторския материал, за да не става объркване. Рекламите се отпечатват от вътрешната страна на кориците и по изключение на последната страница на списанието. Продуктите или услугите, които се рекламират трябва да са свързани с (а) медицинската практика, (б) медицинското обучение, или (в) някакъв друг вид здравна помощ. Списанието има право да откаже всяка една реклама. Рекламирането, преиздаването и всякакви други търговски приходи не оказват влияние върху решенията на редакторския екип на Cerhalgia.

Реагиране при евентуално нарушение

Всички твърдения за нарушение се изпращат до главния редактор на списанието, който преразглежда обстоятелствата и се консултира със зам. редакторите по този повод. Първоначалното изясняване на случая започва, след като всички страни бъдат помолени да предоставят своите доводи и да обяснят обстоятелствата в писмена форма. По въпросите за нарушения във връзка с представени изследователски данни (методи или технически въпроси), главният редактор може да се консултира конфиденциално с експерти, които са заслепени за идентичността на авторите; или ако твърдението е срещу главния редактор - с външен експерт. Главният редактор и зам. редакторите ще вземат решение дали има достатъчно доказателства, които да накарат разумен човек да повярва, че има възможност за извършване на такова нарушение. Тяхната задача не е да определят дали има действително нарушение, нито да установяват детайлите около това нарушение. Когато твърденията се отнасят до автори, рецензирането и публикуването могат да се преустановят за момент, докато не се проведе описаният по-горе процес. Разследването, описано по-горе ще бъде завършено, дори авторите да оттеглят материала си. В случай на твърдения отправени към рецензентите или редакторите, тези лица ще бъдат замесени от други, докато разследването бъде завършено.

ETHICAL PRINCIPLES OF CEPHALGIA

Study Design and Ethics

Research should be conducted to high standards of quality control and data analysis. Data and records must be retained and produced for review upon request. Fabrication, falsification, concealment, deceptive reporting, or misrepresentation of data constitute scientific misconduct.

Documented review and approval from a formally constituted review board (Institutional Review Board or Ethics committee) is required for all studies involving people, medical records, and human tissues.

Authorship

Authorship implies a significant intellectual contribution to the work, some role in writing the manuscript and reviewing the final draft of the manuscript, but authorship roles can vary. Who will be an author, and in what sequence, should be determined by the participants early in the research process, to avoid disputes and misunderstandings which can delay or prevent publication of a paper. All authors must take responsibility in writing for the accuracy of the manuscript, and one author must be the guarantor and take responsibility for the work as a whole.

Disclosure and conflicts of interest

All authors should disclose in their manuscript any financial or other substantive conflict of interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. All sources of financial support for the project should be disclosed. Examples of potential conflicts of interest which should be disclosed include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Potential conflicts of interest should be disclosed at the earliest stage possible.

Fundamental errors in published works

When an author discovers a significant error or inaccuracy in his/her own published work, it is the author's obligation to promptly notify the journal editor or publisher and cooperate with the editor to retract or correct the paper. If the editor or the publisher learns from a third party that a published work contains a significant error, it is the obligation of the author to promptly retract or correct the paper or provide evidence to the editor of the correctness of the original paper.

Peer Review

Peer reviewers are experts chosen by editors of Cephalgia to provide written assessment of the strengths and weaknesses of written research, with the aim of improving the reporting of research and identifying the most appropriate and highest quality material for the journal. Regular reviewers selected for the journal are required to meet the minimum standards regarding their background in original research, publication of articles, formal training, and previous critical appraisal of manuscripts.

Editorial Decisions

Decisions about a manuscript are based only on its importance, originality, clarity, and relevance to the journal's scope and content. If a published paper is subsequently found to have errors or major flaws, the Editor takes responsibility for promptly correcting the written record in the journal. Ratings of review quality and other performance characteristics of ed-

itors should be periodically assessed to assure optimal journal performance, and must contribute to decisions on reappointment.

Originality, Prior Publication, and Media Relations

Cephalgia seeks original work that has not been previously published. Republication of a paper in another language, or simultaneously in multiple journals with different audiences, may be acceptable, provided that there is full and prominent disclosure of its original source at the time of submission of the manuscript. At the time of submission, authors should disclose details of related papers they have authored, even if in a different language, similar papers in press, and any closely related papers previously published or currently under review at another journal.

Advertising

Advertisers and donors have no control over editorial material under any circumstances. Cephalgia requires all advertisements to clearly identify the advertiser and the product or service being offered. Commercial advertisements are not placed adjacent to any editorial matter that discusses the product being advertised, nor adjacent to any article reporting research on the advertised product, nor should they refer to an article in the same issue in which they appear. Ads have a different appearance from editorial material so there is no confusion between the two. Ads are to be placed only on the rear, or inside cover pages. Products or services being advertised are germane to (a) the practice of medicine, (b) medical education, or (c) health care delivery. The journal has the right to refuse any advertisement for any reason. Advertising, reprint or other commercial revenue has no impact or influence on editorial decisions.

Responses to possible misconduct

All allegations of misconduct will be referred to the Editor-In-Chief, who will review the circumstances in consultation with the deputy editors. Initial fact-finding will usually include a request to all the involved parties to state their case, and explain the circumstances, in writing. In questions of research misconduct centering on methods or technical issues, the Editor-In-Chief may confidentially consult experts who are blinded to the identity of the individuals, or if the allegation is against an editor, an outside editor expert. The Editor-In-Chief and deputy editors will arrive at a conclusion as to whether there is enough evidence to lead a reasonable person to believe there is a possibility of misconduct. Their goal is not to determine if actual misconduct occurred, or the precise details of that misconduct.

When allegations concern authors, the peer review and publication process for the manuscript in question will be halted while the process above is carried out. The investigation described above will be completed even if the authors withdraw their paper, and the responses below will still be considered. In the case of allegations against reviewers or editors, they will be replaced in the review process while the matter is investigated.

ВЪЗПАЛЕНИЕ И ТИРЕОИДЕН АВТОИМУНИТЕТ ПРИ БОЛНИ С ФИБРОМИАЛГИЯ

РЕЗЮМЕ

ВЪЗПАЛЕНИЕ И ТИРЕОИДЕН АВТОИМУНИТЕТ ПРИ БОЛНИ С ФИБРОМИАЛГИЯ

*г-р Валентина Решкова гм¹,
Проф. Д-р Здравко Каменов гмн²,
г-р Антоанета Гатева гм²,
г-р Аделина Цакова³,
Проф. Д-р Златимир Коларов гмн¹,
Проф. Д-р Рашо Рашков гмн¹*

¹ Клиника по ревматология,
УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София

² Клиника по ендокринология,
УМБАЛ „Александровска“, София

³ Централна клинична лаборатория,
УМБАЛ „Александровска“, София

Фибромиалгията (ФМ) е хронична, недегенеративна и невъзпалителна болест. Точната етиология не е ясна, но е свързана със стрес и промени в нормалната функция на хипоталамус-хипофиза-надбъбречната ос. Отделените цитокини водят до промени във функцията на тази ос и са причина за разнообразни клинични симптоми. Взаимодействието между имунологични механизми и патогенезата на болковия синдром води до промяна в концентрацията на някои цитокини при ФМ. Целта на изследването е да се установи връзката между нивата на някои възпалителни маркери, наличието на тиреоиден аутоимунитет и прага на болката при пациенти с ФМ. В наблюдението са включени 43 жени на средна възраст 46,1±10,5 години и 18 здрави контроли. От тях 23 жени са във възрастовата граница 43-49 години. Двадесет и три от жените (53,5%) са в менопауза, нито една от тях не приема хормонално-заместителна терапия. От включените жени с ФМ 74,4% са еутиреоидни, 23,1% - хипотиреоидни (10,3% медикаментозно компенсирани, 12,8% - некомпенсирани) и само една жена е хипертиреоидна. Макар да не

ABSTRACT

INFLAMMATION AND THYROID AUTOIMMUNITY IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA

*Valentina Reshkova MD, PhD¹,
Prof. Zdravko Kamenov MD, DSc²,
Antoaneta Gateva MD, PhD²,
Adelina Tzakova MD³,
Prof. Zlatimir Kolarov, DSc¹,
Prof. Rasho Rashkov MD, DSc¹*

¹ University Hospital „St. Ivan Rilski“,
Clinic of Rheumatology, 13 Urvict Str., 1612 Sofia

² University Hospital „Alexandrovskia“,
Clinic of endocrinology, Sofia

³ University Hospital „Alexandrovskia“,
Central clinical laboratory, Sofia

Fibromyalgia (FM) is chronic nondegenerative and non-inflammatory disease. Since a long time central role for understanding about clinical symptoms of FM like pain perception, sleep changes and depressive symptoms have central and peripheral mechanisms of neuro-transmitter and neuro-endocrine regulation. The aim of the study is to investigate the link between some inflammatory markers, thyroid autoimmunity and pain threshold in patients with FM. In the study were included 43 women with FM with mean age 46.1±10.5 years. Of them 23 were in the age range 43-49 and 18 healthy controls. Twenty three (53,5%) of the women were menopausal, none of them took hormone replacement therapy. Euthyroid were 74.4% of the included women, 23.1% - hypothyroid (10.3% drug compensated, 12.3 noncompensated) and only one woman was hyperthyroid. Although we cannot confirm the presence of significant link between interleukin 17 and autonomic neuropathy in patients with FM ($p=0.237$), there is a marled correlation. There was no significant link between IL17 levels between patients with FM and healthy controls despite the tendency towards 3 time higher levels in FM (33.1±128.7 vs. 9.1±9.8). This results present that thyroid status assesment

можем да потвърдим наличие на статистически значима разлика в проявата на връзка между интерлевкин 17 (IL-17) и автономната невропатия при болните с ФМ ($p=0,237$), се установява наличие на ясно изразена различна корелация. Не се установи значима връзка между нивата на IL-17 при жени с ФМ и здрави контроли, въпреки тенденцията за 3 пъти по-високи нива при ФМ (33.1 ± 128.7 vs. 9.1 ± 9.8). Тези резултати означават, че оценката на тиреоидния статус е важна при болни с ФМ. Разликата в концентрация на серумния кортизол при болни с и без аутоимунен тиреоидит не оказва достоверно влияние върху болката при ФМ. Проведеното клинично наблюдение и изследването на болните води до практически резултати, свързани с установяването на хипотиреоидизъм като причина за ФМ при повече от 30% от болните. Установява се ясно отчетлива разлика в концентрацията на IL-17 – по-висока при болни с ФМ, сравнени със здрави контроли. Това показва, че наличието на процес на възпаление е свързано с клиничните показатели при ФМ и то е компонент на смесената болка при ФМ.

Ключови думи: фибромиалгия, тиреоиден аутоимунитет, интерлевкин 17

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Фибромиалгията (ФМ) е широко разпространена и обхваща различни възрастови групи, най-често е срещана между 20 и 50 години. Засяга жени и мъже в съотношение 9:1 до 20:1. От нея страдат 7 до 10 милиона американци, което е 3 до 6% от популацията. Няма определена етническа предиспозиция. Няма епидемиологични данни за разпространението на ФМ в България (1).

Хроничната болка е причина за 60% от консултациите при лекар-специалист. Около половината от пациентите с мускулно-скелетна болка са с ФМ. Тя се характеризира с дифузна болка. Ревматолозите са специалистите, към които се насочват тези пациенти. Техните визити са 16% от ежедневните посещения при лекар ревматолог в САЩ. През 1992 г. световната здравна организация включва ФМ в Десета ревизия на Международна класификация на болестите, в групата на ревматичните ставни болести M. 79.0.

Американският колеж по ревматология

is important in patients with FM. There is no difference in IL17 levels between patients with and without thyroid autoimmunity. There is no significant correlation between IL-17 and TSH levels. The clinical observation and assessment of patients leads to practical results, linked to establishment of hypothyroidism as a reason for FM in more than 30% of the patients. There is a marked difference in the levels of interleukin 17 – higher in patients with fibromyalgia than in controls. This shows that the presence of inflammatory process can be linked to the clinical signs in patients with FM and this is a component of the mixed pain in fibromyalgia.

Keywords: fibromyalgia, thyroid autoimmunity, interleukin 17

(ACR) през 1990 година приема 2 критерия за диагноза:

Първи критерий - дълбока, дифузна болка в гясната, лявата част на тялото или двустранно, понякога опасваща, в областта на шийния, гръдния или поясния отдел на гръбначния стълб, или предната част на гръдния кош. Болковите симптоми трябва да са с продължителност най-малко 3 месеца.

Втори критерий – болка, измерена с голориметър в най-малко в 11 от 18 болезнени точки.

През 2010 година ACR приема критерии. Те са:

1. Наличие на хронична дифузна болка в 7 или повече от 19 региона от човешкото тяло през последната седмица и наличие на повече или равни на 5 точки по комбинирана скала (SS – Severity Scale) за оценка на умора, неосвежаваща почивка, когнитивни симптоми (всеки от трите симптома се оценява с максимум 3 точки) и наличие на соматични симптоми - коремна болка, депресия,

главоболие (1=да, 0=не, общо максимум 3 точки)

или

наличие на хронична дифузна болка в 3 до 6 региона или наличие на повече или равни на 9 точки по комбинираната скала.

Максималният брой точки е 31 – 19 за всички болезнени региони + 12 точки за всички симптоми. Степената на оплакванията за SS – Severity Scale са:

0 точки – няма оплакване, 1 точка – леко изразено оплакване,

2 точки – средно изразено оплакване, 3 точки – силно изразено оплакване.

Цитокини и фибромиалгия. Клинично изследване на Salemi S. през 2003 г. чрез имунохистохимичен анализ на цитокини в биопсичен материал от кожа показва, че те се установяват по-често при болни с ФМ (38% за IL-1 beta, 27% за IL-6, 32% за TNF-alfa), сравнени със здрави.

Фибромиалгията се класифицира като хронична, недегенеративна и невъзпалителна болест. Точната етиология на болестта не е ясна, но е свързана със стрес и промени в нормалната функция на хипоталамус-хипофиза-надбъбречната ос. Отделените цитокини водят до промени във функцията на тази ос и са причина за разнообразни клинични симптоми – повишена болезненост, умора, промени в съня, алодиния, мускулни болки, тревожност, когнитивна дисфункция. Взаимодействието между имунологични механизми и патогенезата на болковия синдром води до промяна в концентрацията на някои цитокини при ФМ. Цитокините са имуномодулиращи протеини, свързани с наличие на биологична активност в организма. Тези протеини се класифицират в три категории – лимфокини/цитокини, растежен фактори (growth factors) и колоний-стимулиращ фактор (colony stimulating factors). Цитокините се класифицират като проинфламаторни и антиинфламаторни. Проинфламаторни (провъзпалителни) цитокини са interleukin-1 α (IL-1 α), inter-

leukin-1 β (IL-1 β), interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6) и tumor necrosis factor- α (TNF- α). Най-важните антиинфламаторни (противовъзпалителни) цитокини са interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10) и interleukin-13 (IL-13). Цитокините повлияват функцията на ЦНС – автономната, невроендокринната или гвеме (Menzies, V., Lyon, D. Integrated review of the association of cytokines with fibromyalgia and fibromyalgia core symptoms. Biol Res Nurs. 2010, 11(4), 387-394), Webster, J.I., Toneli, L., Sternberg, E.M. Neuroendocrine regulation of immunity. Annual Review of immunology. 2002, 20, 125-163).

Рецепторите за цитокини са важни модулатори на провъзпалителни отговор. Те регулират възпалението чрез агонизъм или антагонизъм на възпалителните стимули. Голяма част от рецепторите за цитокини потискат сигналите от цитокините, например разтворимият IL-6-рецептор чрез IL-6-сигнализиране. Измерването на рецептора за цитокини се извършва чрез измерване на нивото на циркулиращите цитокини. Серумните нива на IL-1Ra и IL-8 са по-високи при ФМ в сравнение със здрави лица. Въпреки, че серумното ниво на IL-6 е близко до нормата, продукцията на IL-1Ra и IL-6 от периферните мононуклеарни клетки е повишена при ФМ. Други интерлевкини като IL-1 β , IL-6, TNF- α са установени в материал от кожна биопсия при болни с ФМ, което показва възможност за неврогенно възпаление. Серумните цитокини не преминават през кръвно-мозъчната бариера. Освобождаването на провъзпалителни цитокини от имунните клетки води до освобождаване на провъзпалителни цитокини от глията в главния и гръбначния мозък. Изброените цитокини стимулират самостоятелно или синергично хипоталамо-хипофиза-надбъбречната ос.

Цитокини и ключови симптоми при фибромиалгия. Клинично проучване на Gür и съавтори съобщават, че повишената концентрация на IL-8 и IL-1r е свързано с интензивността на бол-

ката в тригерните точки. Изследователите съобщава за връзка между болката в болезнените точки, FIQ и повишеното ниво на IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 и TNF-alpha.

IL-1 β – връзка с хипералгезия, умора, повишена температура, промени в съня, мигалгии, антиноцицепция от субстанция Р. TNF-alpha е свързан със стрес, с бързите очни движения по време на сън, алодиния, повишава аминокислотите, регулира експресията на субстанция Р, стимулира рилиза на епинефрин и норепинефрин. Интерлевкин-8 стимулира продукцията на субстанция Р, медира симпатиковата болка,

Не са намерени данни за влиянието на IL-17 при болните с ФМ, сравнени със здрави контроли.

Целта на изследването е да се установи връзката между интерлевкин 17 (IL-17), наличието на тиреоиден аутоимунитет и прага на болката при пациенти с фибромиалгия.

II. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. Клиничен материал

Настоящото проучване е проспективно и са изследвани болни от Клиника по Ревматология на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ и МЦ „Фокус 5“ за периода март 2016 – януари 2017 година. Включени са 43 жени (с фибромиалгия и остеоартроза и фибромиалгия) на средна възраст 46,1 $\pm$ 10,5 години и 18 здрави контроли. От тях 23 жени са във възрастовата граница 43-49 години и 53,5% (23) от жените са в менопауза. Те не приемат хормонално-заместителна терапия. Включените болни отговарят на следните критерии:

Включващи критерии: Болни с ФМ, диагностицирани по критериите на АСР от 1999 и 2010 г.

Исключващи критерии: Изключени са болни с придружаващи сериозни сърдечно съдови, неврологични, инфекциозни и психически болести.

Използвани са следните методи на изследване:

2. Методи

2.1. Клинични методи

- Анамнеза и преглед на болните.

- Измерване на прага на болката в 18 болезнени точки

Оцени се с точна цифра стойността се прага на болка във всички болезнени точки с долориметрия, измерена в kg/cm² с долориметър на Fisher. на прага на болката и нейната промяна след 3 месеца.

- Оценка на диагнозата фибромиалгия по критериите от 2010 година

2.2. Лабораторни изследвания

Извърши се изследване на концентрацията на тиреоидни антитела и възпалителни маркери в плазмата – TSH, TSH-R Ab, TAT, MAT, Estradiol, Cortisol, ACTH.

2.3. Инструментални изследвания

Извърши се ехографско изследване на щитовидната жлеза. Оценени са размерите на щитовидната жлеза, наличие на дифузни и огнищни промени. Всички ехографски прегледи са проведени от един изследовател.

2.4. Статистическа обработка на данните

Данните са обработени със статистическия пакет SPSS 16.0 за Windows. За всички сравнения за ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза е избрано $p < 0,05$. Резултатите от количествените величини са представени като средна аритметична стойност $\pm$ SD. За определяне вида на разпределението е използван непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов. При правилно разпределение са използвани параметрични методи - t-критерий на Стюдент, вариационен анализ, корелационен анализ. При неправилно разпределение или хомогенност променливите са използвани непараметрични методи - тест на Ман-Уитни, Chi – квадрат критерий.

3. Задачи:

1. Да се установи честотата на тиреоиден аутоимунитет при пациенти с ФМ.

2. Да се сравнят нивата на някои възпалителни маркери – в случая на интерлевкин 17 между пациенти с фибромиалгия и здрави контроли

3. Да се анализира връзката между наличието на тиреоиден аутоимунитет и нивата на възпалителните маркери - интерлевкин 17.

4. Да се направят изводи за двете групи български пациенти за водещата причина за понижения болков праг – тиреоиден аутоимунитет и възпалителни маркери при български пациенти с фибромиалгия.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ:

РЕЗУЛТАТИ:

От включените в проучването жени с фибромиалгия 74.4% бяха еутиреоидни, 23.1% хипотиреоидни (10.3% медикаментозно компенсирани, 12.8% - некомпенсирани) и само една жена беше хипертиреоидна.

Фиг. 1. Тиреоиден статус при болни с фибромиалгия



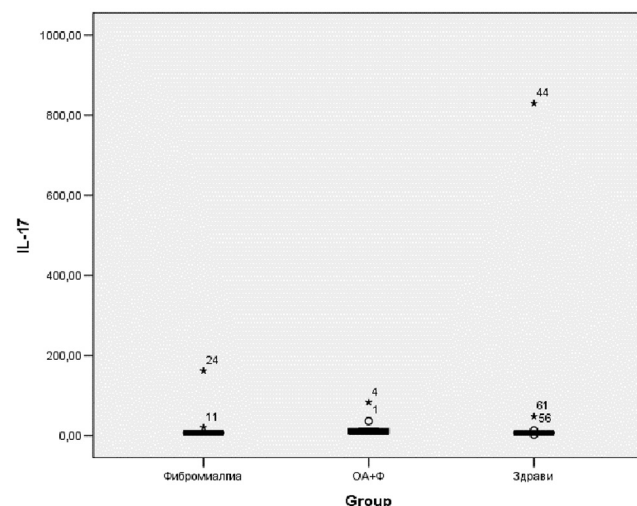
Заместително лечение с левотироксин получаваха 19.4% от жените с ФМ. Аутоимунен тиреоидит се установи при 52.4% от изследваните жени с ФМ, а Базедова болест при 2.4%. Честотата на ехографски установените възли беше 14.7%.

Фиг. 2 честота на тиреоидната патология при болните с фибромиалгия.



Не се установи значима връзка между нивата на IL-17 между жени с фибромиалгия/ фибромиалгия и остеоартроза и здрави контроли, въпреки тенденцията към по-високи нива при ФМ (33.1 ± 128.7 vs. 9.1 ± 9.8). Не се установи разлика в нивата на IL17 между жени с и без тиреоиден аутоимунитет. Не се установява значима корелация между нивата на IL-17 и ТСХ.

Фиг. 3 Концентрация на интерлевкин 17 при болни и здрави



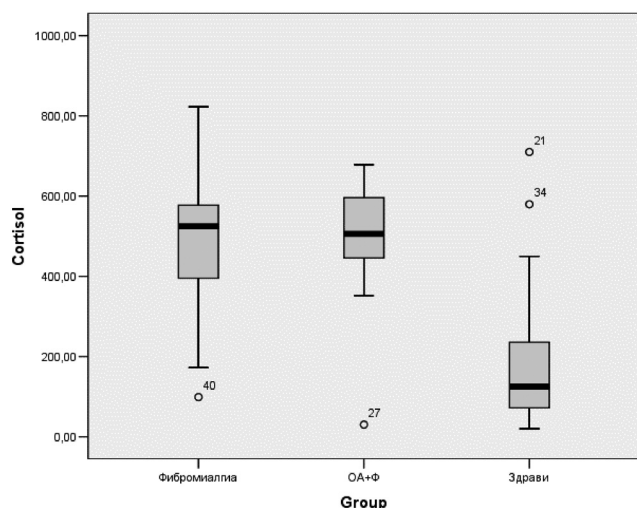
Наблюдава се също така значима разлика в скората за автономна невропатия при жените с различен тиреоиден статус – 3.1 ± 1.3 при еутиреоидните, 4.5 ± 1.9 при жените с медикаментозно компенсирани хипотиреоидизъм и 5.0 ± 1.2 при тези с декомпенсиран хипотиреоидизъм; $p=0.031$.

Установява се статистически значима разлика – такава се потвърждава за Estradiol, Cortisol и TAT. Дадени са и подробните резултати от проведени параметрични и непараметрични тестове.

Табл. 1 Концентрации на хормони и интерлевкин 17 при болни и здрави.

TSH	Estradiol	TAT	MAT
parametric t-test	parametric t-test	non-parametric Kruskal-Wallis test	parametric t-test
P 0.939870	P 0.005001	P 0.002261	P 0.166813
No sign. difference	Sign. difference	Sign. difference	No sign. difference
	Фибромиалгия - ОА-Ф	ОА-Ф спрямо др. две групи	
Cortisol			
parametric t-test	IL 17		
P 0.000521	P 0.432681		
Sign. difference	No sign. difference		
Здрави спрямо двете групи болни			

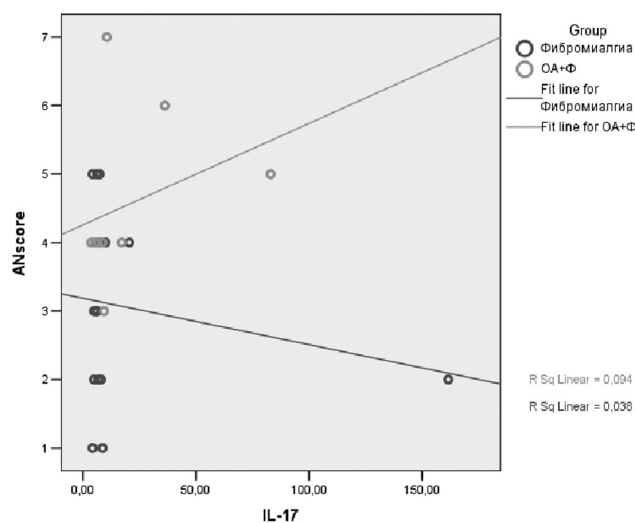
Фиг. 4 Концентрация на кортизол при болни и здрави – статистическа разлика.



Най-значителна е разликата между нивата на кортизол на болните, сравнено със здравите

Приложен е непараметричен тест за корелация, защото няма нормално разпределение за IL-17. Макар да не можем да потвърдим наличие на

значима разлика в проявата на връзката между интерлевкин 17 и автономната полиневропатия при болните с остеоартроза и фибромиалгия – r -корелационен коефициент 0,237, се установява наличие на ясно изразена различна корелация. Графиката съдържа линейно изглаждане, параметрично и за това се вижда негативна връзка, а корелацията, която е налична е позитивна.



Изводи:

1. Оценката на тиреоидния статус на при болните е важна при пациенти с фибромиалгия
2. Разликата в концентрация на серумния кортизол при болни с и без аутоимунен тиреоидит не оказва достоверно влияние върху болката при фибромиалгия.
3. Не се установи разлика в нивата на IL17 между жени с и без тиреоиден аутоимунитет. Не се установява значима корелация между нивата на IL-17 и ТСХ.

Проведеното клинично наблюдение и изследването на болните води до практически резултати, свързани с установяването на хипотиреоидизъм като причина за фибромиалгия при повече от 30% от болните. Установява се ясно отчетлива, макар и не статистически значима разлика в концентрацията на интерлевкин 17 – по-висока при болни с фибромиалгия, сравнени със

здравни контроли. Това показва, че наличието на процес на възпаление може да е свързано с клиничните показатели при фибромиалгия и това е компонент на смесената болка при фибромиалгия.

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Решкова В. Изследване на болезнените точки при болни с фибромиалгия, лекувани с различни групи медикаменти. Дисертация за придобиване на научно-образователната степен „Доктор“, София, 2013 г.
2. Anderberg UM. Comment on: Johns and Littlejohn. The role of sex hormones in pain response. Pain, 2000, 87: 109-111
3. Blotman, F., Branco, J. Fibromyalgia. 2007.
4. Bote, M.E., Garcia, J.J., Hinchado, M.D., Ortega, E. Fibromyalgia: anti-inflammatory and stress responses after acute moderate exercise. PloS One, 2014, e74524.
5. Buskila, D., Sanzi-Putini, P. Fibromyalgia and autoimmune diseases: the pain behind autoimmunity. IMAJ, 2008, 10, 77-78.
6. Ferraccioli, G., Cavalieri, F., Salaffi, F. et al. Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia (soft tissue chronic pain syndrome) and in other chronic rheumatic conditions (rheumatoid arthritis, low back pain) (editorial). J Rheumatol. 1990, 17, 869-872.
7. Ferraccioli, G., Guerra, P, Rizzi, V, Baraldo, M et al. Somatomedin C (IGF-1) levels decrease during acute change of stress related hormones. Revelances for fibromyalgia. J Rheumatol., 1994, 21: 1332-1334
8. Gibson, S. J., Littlejohn, G. O., Gorman, H. M. et al. Altered pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO2 laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. Pain. 1994, 58, 185-19394.
9. Gupta, A., Silman, A. Psychological stress and fibromyalgia: a review of the evidence suggesting a neuroendocrine link. Arthritis research and therapy, 2004, 6, 98-106
10. Jurell, K. C., Zanetos, M. A., Orsinelli, A. et al. A study of thyroid function and symptoms. J Of Musculoskel Pain. 1996, 4(3), 49-60.
11. Kim, Y. K., Myint, B. H., Lee, B. H. "Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in Schizophrenia". Progress in neuropsychopharmacology and biological psychiatry, 2004, 28, 7, 1129-1134. 101.
12. Knipping, A. Clinic of rheumatology. Friesland. 1995.
13. Kosek, e et al. Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain- interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1 beta in rheumatoid arthritis. J. Neuroimmunol., 2015, 280, 49-55
14. Kosek, E., Ekholm, J., Hansson, P. Sensory dysfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenetic mechanism. Pain. 1996, 68, 357-393
15. Mendieta, Cruz- Aguilera, Villalpando et al. IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients. Journal of Neuroimmunology, 2016, 290, 22-25.,
16. Menzies, V., Lyon, D. Integrated review of the association of cytokines with fibromyalgia and fibromyalgia core symptoms. Biol Res Nurs. 2010, 11(4), 387-394), Webster, J.I., Toneli, L., Sternberg, E.M. Neuroendocrine regulation of immunity. Annual Review of immunology. 2002, 20, 125-163
17. Mikkelsen, M., Latikka, P., Kautiaine, H. et al. Muscle and bone pressure threshold and pain tolerance in fibromyalgia patients and controls. Arch Phys Med Rehabil. 1992, 27, 303-347.
18. O'Malley, P. G. et al. Treatment of Fibromyalgia with antidepressant. A meta-analysis. J Gen Intern Med. 2000, 15, 659-666.
19. Powell, GF, Brasel, JA, Raiti, S., Bizzard, RM. Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. Endocrinologic evaluation of the syndrome. NEJM, 1967, 276: 1279-1283
20. Rodrigues-Pinto, I. Agmon-Levin, N., Howard, A., Shoenfeld, Y. 2014. Fibromyalgia and cytokines. Immunol. Lett. 161(2), 200-203.
21. Salemi, S., Rethage, J., Wollina et al. Detection of IL-1 β , IL-6 and tumor necrosis factor α in skin of patients with fibromyalgia. J Rheumatol. 2003, 30, 146-150.
22. Smart, P., Waylonis, G., Hackshaw. Immunologic profile of patients with fibromyalgia. American J Phys Med Rehab. 1997, 76, 231-234.
23. Sturgill, J., McGee, E., Menzies, V. Unique cytokine Signature in Plasma of patients with fibromyalgia, Journal of Imm. Research, 2014, Article ID 938576.
24. Wallace, D., Margolin, K. Acute-onset fibromyalgia as a complication of interleukin 2 therapy. ACR 1994-S73.
25. Wolfe, F., Anderson, J., Harkness, D. et al. A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in FM. Arthr Rheum 1997, 40, 1560-70.
26. Xiao et al. Elevated serum high- sensitivity C-reactive protein levels in fibromyalgia syndrome patients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, erythrocyte sedimentation rate. Rheumatol.int, 2013, 33 (5), 1259-12649.

Презентиращ автор:
Д-р Валентина Решкова, дм
Клиника по ревматология,
Медицински университет,
УМБАЛ „Св. И. Рилски“,
1612 София
ул. „Урвич“ 13
e-mail: v_reshkova@abv.bg
тел.: 0878622443

КЛИНИЧНА КАРТИНА И ЕЕГ НАХОДКА ПРИ СИНДРОМ НА LENNOX-GASTAUT

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧНА КАРТИНА И ЕЕГ НАХОДКА ПРИ СИНДРОМ НА LENNOX-GASTAUT

И. Александрова^{1,2}, В. Божинова^{1,2}

¹ Клиника по нервни болести за деца,
УМБАЛНП „Св. Наум“

² Катедра по неврология,
Медицински факултет,
МУ – София

Синдромът на Lennox-Gastaut (LGS) е тежка епилептична енцефалопатия, която се характеризира с триадата от полиморфни пристъпи, когнитивен дефицит и наличие в ЕЕГ на бавни комплекси острие/бавна вълна в будност и бърза активност по време на сън. Основните епилептични пристъпи са тоничните и атоничните пристъпи и атипичните абсанси, възможни са миоклонични, генерализирани тонично-клонични и фокални пристъпи. Нарушение в когнитивните функции се наблюдава при 20-60% от пациентите към момента на поставяне на диагнозата, а в рамките на 5 год. когнитивен регрес се отчита при 75-95%. Описват се поведенчески нарушения и психиатрична симптоматика. Не се открива значима разлика между кринтогенните и симптоматичните случаи по отношение на еволюцията на пристъпната честота, типовете епилептични пристъпи, ЕЕГ находката и ефекта от лечението. LGS е един от най-трудните за лечение епилептични синдроми, характеризира се със значителна терапевтична резистентност.

Ключови думи: синдром на Lennox-Gastaut, епилептична енцефалопатия, тонични пристъпи, когнитивен регрес

ABSTRACT

CLINICAL PICTURE AND EEG CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH LENNOX-GASTAUT SYNDROME

I. Aleksandrova^{1,2}, V. Bojinova^{1,2}

¹ Clinic of Child Neurology, University Hospital for
Active Treatment of Neurology and Psychiatry

„St Naum“, Sofia, Bulgaria
² Department of Neurology,
Medical University of Sofia

Lennox-Gastaut syndrome (LGS) is a severe epileptic encephalopathy, characterized by multiple seizure types, cognitive deficit, interictal EEG showing bursts of slow spike-wave complexes during wakefulness and fast activity during sleep. The main seizure types are tonic, atonic seizures and atypical absences, myoclonic, focal and generalized tonic-clonic seizures are other potential seizure types. Cognitive deficit is described in 20-60% of the children initially and within 5 years 75-95% of the patients show deterioration of psychomotor function. Some of the patients experience behavioral changes and psychiatric symptomatology. There is not a significant difference between symptomatic and cryptogenic cases as far as seizure frequency, seizure types, EEG and treatment results are concerned. LGS is one of the most difficult to treat epileptic syndromes, characterized by a significant therapeutic resistance.

Key words: Lennox-Gastaut syndrome, epileptic encephalopathy, tonic seizures, cognitive regression.

ВЪВЕДЕНИЕ

Първите описания, касаещи синдрома на Lennox-Gastaut (Lennox-Gastaut syndrome – LGS), датират 1939 год., когато Gibbs и съавт. описват генерализирана пароксизмална активност от бавни комплекси (2.5 Hz), която наричат „petit mal вариант“, като я асоциират с абсансни пристъпи, протичащи с непълна загуба на съзнанието (10). За пръв път през 1950 год. Lennox и Davis описват тази ЕЕГ находка като част от триадата (19): 1) наличие на бавни комплекси острие/бавна вълна в ЕЕГ; 2) когнитивен дефицит; 3) три типа епилептични пристъпи (атипични абсанси, миоклонични пристъпи и drop атаки). По-късно, през 1966 год., Gastaut обогатява наблюденията на Lennox и Davis като по-подробно описва клиничната картина, верифицира ЕЕГ находката и документира лошия когнитивен изход при 100 случая (11). Терминът синдром на Lennox-Gastaut е въведен през 1969 год. (1). През 1989 год. Международната лига за борба срещу епилепсията (ILAE) класифицира синдрома в групата на криптогенни или симптоматични генерализирани епилепсии, а през 2001 той е включен в групата на епилептичните енцефалопатии (25).

Най-често LGS се диагностицира преди 8 год. възраст, с пик на изява на пристъпите между 3 и 5 год. възраст (2). Заболеваемостта е ниска – 2 на 100000 деца на възраст под 14 год. (21), но като се има предвид значителната терапевтична резистентност на синдрома болестността е по-висока – 1-5% от всички епилепсии и 3-10% от епилепсиите в детска възраст (2,7).

LGS се дефинира на базата на следните критерии (1,4,26): 1) наличие на полиморфни пристъпи – атипични абсанси и drop атаки (тонични, миоклонични, атонични пристъпи), възможни са и генерализирани тонично-клонични (ГТКП) и фокални пристъпи; 2) наличие в ЕЕГ на бавни комплекси острие/бавна вълна (<2.5 Hz) в будност и на бърза активност с честота >10-12 Hz по време на сън;

3) когнитивен регрес.

ЕТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗА

Етиологията на LGS е хетерогенна (3). В 1/4 до 1/3 от случаите синдромът се изявява без предхождаща причина при деца с привидно нормално невро-психично развитие и без неврологична симптоматика (2,7). В другите 2/3 от случаите се откриват структурни/метаболитни причини, свързани с мозъчно увреждане. Основни в етиологично отношение са пренаталните и перинаталните фактори, водещи до хипоксично-ischemична енцефалопатия (3,25). Описани са случаи на LGS при туберозна склероза, кортикални дисплазии, банг хетеротопия. Инфекции на централната нервна система, дегенеративни и метаболитни заболявания, травми, аноксична енцефалопатия, церебро-васкуларен инцидент, хипогликемия, радиационна енцефалопатия са други потенциални причини (25).

Обсъждан е и аутоимунен механизъм поради описани случаи с успоредна изява на LGS и грубо имуномедицирано заболяване, както и поради добрия отговор при приложение на кортикостероиди и имуноглобулини, но все още има малко доказателства в тази насока (7,25).

Усилията са насочени към идентификация на потенциални гени (3). Описани са мутации в CHD2 гена (15q26.1) при пациенти с епилептична енцефалопатия, интелектуален дефицит и аутистично поведение (20). Клиниката включва генерализирани пристъпи, като водещи са миоклоничните с ранно начало, а в ЕЕГ се регистрира генерализирана активност с преобладаващи полиспайкове, често активизираща се при фотостимулация. Всички пациенти са с изоставащо развитие, аутистично поведение, а понякога имат клиничната картина на LGS или синдром на Dravet (20). Мутации в SCN1A гена са описани при няколко епилептични синдрома, вкл. и при пациенти с LGS, а според Selmer и съавт. такъв тип му-

тация може да се обсъжда особено в случаите на миоклоничен вариант на LGS (24).

Двадесет до 60% от случаите се предшества от синдром на West (27), а около 25% от случаите на синдром на West преминават в LGS (4,23). Тези случаи се характеризират обикновено с ранно начало на изява на LGS, а по отношение на когнитивния дефицит и изхода от епилептичните пристъпи прогнозата е по-лоша. В 20 годишно проучване е описана изява на LGS след синдром на West при 1/3 от децата, а 65% от пациентите с LGS са имали преди това синдром на West (7). В изследване на Oguni и съавт. 33% от случаите на LGS са имали синдром на West (22).

Досега не са идентифицирани специфични подлежащи патофизиологични механизми, въпреки че възраст-свързаното начало предполага наличие на свързани с матurationния процес на мозъка фактори (25). Въпреки че са описани множество неврологични увреждания и състояния, предшестващи изявата на LGS, синдромът не се развива при всички пациенти с тези увреждания, като причините за това не са напълно изяснени. Интерикталната епилептиформна активност вероятно играе основна роля за развитието на когнитивни нарушения. Обсъжда се ролята на фронталния кортекс в патогенезата на LGS. Според Dulac и N'Guyen LGS може да е „първичен“, но също така и резултат на дифузна или фокална енцефалопатия, която повлиява по-късно настъпващи матurationни процеси във фронталния дял и в таламо-фронталните пътища (8).

ЕПИЛЕПТИЧНИ ПРИСТЪПИ ПРИ LGS

Основни за LGS са тоничните пристъпи (1,7,25). Обикновено те са кратки, с продължителност секунди, а в зависимост от обхванатите мускулни групи се разделят на аксиални (с флексивно движение на главата и тялото), аксиално-ризомелични (протичащи с повдигане на проксималната част на крайниците, екстензия на

главата, елевация на рамената, отклонение на погледа нагоре, контракция на лицевата и мастикаторната мускулатура и кратка апнея) или генерализирани (глобални). Понякога могат да протичат субклинично, само с гримаса на лицето, отклонение на погледа нагоре или промяна в дишането. Пристъпите може да са асиметрични или предимно едностранни. Могат да се съчетават с автономни симптоми – респираторни и сърдечно-съдови промени (предимно тахикардия), зачервяване на лицето, дилатиране на зениците, изпускане на тазови резервоари (4). Когато тоничните пристъпи са по-продължителни (повече от 10 сек.), могат да завършат с вибраторно, подобно на тремор разтрисане на тялото и крайниците (тонично-вибраторни пристъпи). Порядко тоничната фаза се последва от мастикаторни или жестови автоматизми. Тоничните пристъпи се наблюдават по всяко време на денно-нощето, но най-чести са през нощта (7). В началото могат да са субклинични и се разпознават само по време на ЕЕГ запис в сън, в който се регистрира бърза активност с честота над 10-12 Hz, съпроводена с мускулна контракция (1). При изправено положение могат да доведат до падане, а ако пациентът е седнал, се наблюдава постепенно привеждане напред.

Атипичните абсанси се наблюдават при около 2/3 от пациентите с LGS (25). За разлика от типичните абсанси, началото и краят на пристъпите настъпват постепенно като могат да протекат с пълна или частична загуба на съзнание, без напълно преустановяване на извършваната от пациента дейност (1,7). Наличието на съпътстваща моторна симптоматика е по-често отколкото при типичните абсанси – периорални миоклонии или миоклонии на клепачите, прогресивно привеждане на тялото напред поради загуба на постуралния тонус (4). Слюноотделянето е често, най-вероятно в резултат на невъзможността за преглъщане.

Атоничните пристъпи протичат с внезапна загуба на постуралния тонус, като се засяга цялото тяло или част от него (1,4). Това довежда до клюмване на главата, внезапно падане или клюмване на тялото напред без падане (25).

При миоклоничния вариант на LGS водещи са миоклоничните пристъпи, тоничните пристъпи липсват или са само нощни и слабо изразени, началото на епилепсията обикновено е по-късно, а прогнозата като цяло е по-добра в сравнение с типичните симптоматични случаи (18). В ЕЕГ се регистрират бавни комплекси, но не и генерализирана бърза активност. Наблюдава се при около 18% от случаите.

Други по-редки пристъпи са фокалните и генерализираните тонично-клонични пристъпи (4,25). Обикновено се наблюдават в по-късните етапи на болестта, но понякога могат да предшестват гръп атаките, което допълнително затруднява диагнозата. Миоклоничните, миоклонично-атоничните, атоничните и тоничните пристъпи, причиняващи гръп-атаки, понякога трудно се различават клинично помежду си, без провеждане на ЕЕГ.

При около 90% от децата се регистрират един или повече епизода на епилептичен статус (4,25). Най-чест е епилептичният статус от атипични абсанси, клинично протичащ със „замъгляване на съзнанието“ или „обърканост“ с продължителност дни до седмици. По-рядко се наблюдава тоничен статус, по време на който тоничните пристъпи настъпват почти непрекъснато в будност и сън (4). По-чест е при юноши и възрастни и често се съчетава с ГТКП. Обикновено в началото съзнанието е запазено между отделните пристъпи, но при прогресия настъпва „обърканост“. В отделни случаи епилептичен статус от тонични пристъпи може да бъде предизвикан и от венозно приложение на бензодиазепини. Атоничният статус е рядък и се характеризира с невъзможност за запазване на изправена пози-

ция на тялото поради серия от пристъпи или със серия от клюмване на главата без интериктално нарушение на съзнанието (4).

КОГНИТИВЕН И ДВИГАТЕЛЕН ДЕФИЦИТ

Персистирането на пристъпите при LGS е съпроводено с когнитивен регрес (4,10,17). Повечето от пациентите с LGS (20-60%) са с двигателен и когнитивен дефицит, предхождащ началото на епилептичния синдром (1,7). При криптогенните случаи (около 20-30%) развитието на детето е привидно нормално преди изявата на първите пристъпи. Относителният дял на пациентите с когнитивен дефицит значително се увеличава във времето като обхваща 75-95% от децата след 5 годишен период (1,17). В изследване, проведено при 107 пациенти със LGS, 74 от които са проследени за период от над 3 години, „благоприятен изход по отношение на когнитивните функции“ (дефиниран като нормален или граничен интелект на базата само на клинично наблюдение, без провеждане на психологични тестове), е установен само при 8% от децата (12). Те са на средна възраст 9.5 години към момента на поставяне на диагнозата LGS, за разлика от пациентите, оценени предварително с нормален интелект, в последствие развили когнитивен дефицит, чиято средна възраст е 4.5 години.

При над 50% от децата с LGS се описват и поведенчески промени като хиперактивност, емоционална нестабилност, агресивност, деструктивно поведение, аутизъм, антисоциално поведение (4,17). Описани са и случаи на психоза с епизоди на остра екзацербация.

Неврологичните симптоми са неспецифични и се определят от подлежащата етиология (4).

ЕЕГ

Класически белег в ЕЕГ е наличието на бавни

комплекси от остра/бавна вълна, по-рядко острие или полиспайкове, следвани от бавна вълна, с фронтална или фронтно-централна доминантност в около 90% от случаите и с окципитална доминантност само в до 10% от случаите (1,7,18). Честотата на комплексите варира от 1.5 до 2.5 Hz. Тази ЕЕГ находка обикновено е интериктална и като такава не е свързана с клиничен феномен (втрещаване и нарушение на съзнание) (4). Това я различава от генерализираната пароксизмална активност от комплекси острие/бавна вълна 3 Hz, която, ако е с продължителност над 4 s, е свързана с клинична изява на типичен абсанс. По време на атипичен абсанс при пациентите с LGS пароксизмалната иктална активност е подобна на интерикталната, но обикновено е по-регулярна и с по-висока амплитуда (18).

Наличието на бърза активност (8-25 Hz), обикновено генерализирана, но с фронтален максимум, в някои случаи предшества или последвана от комплекси остра/бавна вълна, е отличителен белег на LGS, въпреки че може да се регистрира и при други генерализирани и фокални епилепсии (например при фронтално-гялова епилепсия) (1,7). Продължителността на разрядите е от няколко секунди до няколко минути, най-често до 5-10 s. В будно състояние обикновено находката е иктална, съпроводена с клиничната изява на тоничен пристъп (4). По време на NREM сън бързите ритми са по-изразени, обикновено по-кратки и с по-ниска честота от бързата активност, която се регистрира при клинично изразен тоничен пристъп. Отбелязват се обаче и съпътстващи епизоди на отваряне и отвеждане на очите нагоре, гримаса, промяна в дишането (4). Затова находката е по-скоро иктална, съпроводена с клиничната изява на тоничен пристъп, вариращ от субклиничен (регистриращ се само при успоредно провеждане на ЕМГ) до изразен клинически пристъп. В ЕЕГ по време на тоничен пристъп, освен двустранно синхронни

разряди от бърза активност, може да се регистрира потискане на трасето или комбинация от двете находки, като понякога бързите ритми се последват от дифузни бавни вълни или бавни комплекси остра/бавна вълна, особено при тонично-автономните пристъпи (18).

Основната активност при LGS е забавена в 70-90% от случаите (7). Фокална и мултифокална епилептиформна активност се регистрират при 14-18% от пациентите. Фотостимулацията обикновено не активира епилептиформните промени, което отличава LGS от някои миоклонични епилепсии (18).

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

Поставянето на диагноза LGS може да е трудно, особено в началото, като зависи от комбинацията от електро-клинични критерии (1,6). Наличието на бърза активност в ЕЕГ и на тонични пристъпи са най-характерните особености на синдрома (2). Тази находка може да липсва в началото, а дори тоничните пристъпи да са налице, може да са клинично неразличими, освен при провеждане на ЕЕГ по време на сън. Въпреки че са отличителни за LGS, тонични пристъпи може да се наблюдават и при други епилептични синдроми например при симптоматични епилепсии (фронтално-гялови) (2). Дроп-атаките, които са чести при LGS, се регистрират също и при други епилептични синдроми – миоклонично-астатична епилепсия, синдром на Dravet, синдром на West, атипична роландова епилепсия (2).

Синдромът на Dravet е епилептична енцефалопатия с начало през първата година като първите пристъпи обикновено са генерализирани тонично-клонични, често с фебрилна провокация (2,7,13). До 2-3 годишна възраст се изявяват миоклонични пристъпи, атипични абсанси, фокални пристъпи. Дроп-атаки не са характерни за синдрома, а тоничните пристъпи са изключително редки. Интерикталната ЕЕГ първоначално е с

нормална основна активност, но в последствие се регистрира забавяне, както и генерализирана и фокална пароксизмална активност при наличие на фоточувствителност. Зачестяването на пристъпите е свързано с когнитивен регрес и поведенчески промени. Около 70% от пациентите имат мутация в SCN1A гена.

Характерни за миоклонично-астатичната епилепсия са миоклонично-астатичните пристъпи, наблюдават се ГТКП, атипични абсанси, а тоничните пристъпи са изключително редки и не се наблюдават фокални пристъпи (2,5,7,13,16). В ЕЕГ се регистрира генерализирана активност от комплекси острие/бавна вълна и полиспайк/бавна вълна. Прогнозата при една част от пациентите е сериозна, като при прогресия синдромът в някои случаи трудно може да се различи от LGS, особено когато при LGS водещи са миоклоничните пристъпи.

Въпреки че синдромът на West е с типично начало в кърмаческа възраст и епилептичните спазми и хипсаритмията са лесно разпознаваеми, са възможни случаи и с по-късно начало, а тогава серията от епилептични спазми следва да се диференцира от серия от аксиални тонични пристъпи при LGS (7).

Атипичната доброкачествена фокална епилепсия в детска възраст обикновено започва с фокални пристъпи, към които в последствие се добавят миоклонични и атонични пристъпи или атипични абсанси, в ЕЕГ при част от пациентите се регистрира електричен статус по време на сън, отчитат се когнитивни нарушения и поведенчески проблеми. За разлика от LGS, не се наблюдават тонични пристъпи, а в ЕЕГ не се регистрира съпътстваща генерализирана бърза активност (7,14).

ЕВОЛЮЦИЯ И ПРОГНОЗА

Като цяло прогнозата по отношение на епилептичните пристъпи и когнитивния регрес е

лоша (4). Въпреки че с течение на годините епилепсията изглежда по-малко активна, когнитивният дефицит и поведенческите промени показват тенденция за влошаване. В изследване на Oguni и съавт. тежка умствена изостаналост се отчита при 43% от пациентите с криптогенен LGS и при 76% от симптоматичните случаи (22). Обсъжда се връзката между степента на когнитивен дефицит и вида на епилептичните пристъпи. Според Ogawa и съавт. наличието на атипични абсанси в началото на заболяването, както и персистирането на честата епилептиформна активност в ЕЕГ са показатели за лоша прогноза както по отношение на тежестта на епилепсията, така и по отношение на когнитивния дефицит (21). Според други автори обаче тежестта на пристъпите, а не техният тип, са свързани с когнитивния регрес (21). В изследване на Farlazzo 26/27 пациенти в края на периода на проследяване са били с умерен или тежък когнитивен дефицит, а 14/27 - и с поведенчески проблеми (9). Същите автори не отчитат връзка между тежестта на епилепсията, когнитивния дефицит и подлежащата етиология. Когато не се взема предвид когнитивният статус в началото на изследването, според Goldsmith и съавт. криптогенните случаи се отличават с по-добра прогноза (12). Ако обаче се проследят само пациентите с начален нормален коефициент на интелигентност, не се наблюдава разлика между двете групи по отношение на когнитивния дефицит в края на изследването. Не се открива връзка между когнитивния дефицит и честотата на пристъпите, типа на пристъпите, ЕЕГ находката и използваните антиепилептични медикаменти. По-благоприятна е прогнозата обаче при по-късно начало на LGS, вероятно поради факта, че мозъкът е преминал определени критични периоди на развитие и епилепсията има по-слаб ефект върху интелектуалното развитие (7,12).

Резултатите от няколко проведени изследвания (12,22,23,28) не посочват значима разлика между криптогенните и симптоматичните случаи по отношение на еволюцията на пристъпната честота, типовете епилептични пристъпи, ЕЕГ находката и ефекта от лечение. Въпреки че симптоматичните случаи показват тенденция за по-голям брой видове епилептични пристъпи, криптогенността не понижава риска от неблагоприятен изход (9,12,23). Липсата на разлика в прогнозата между симптоматичните и криптогенни случаи може да се обясни с това, че процесът, причиняващ LGS е независим от етиологията.

Описва се и характерна динамика в честотата и вида на епилептичните пристъпи във времето (17). При проследяване на 27 пациенти на възраст между 40-59 години Ferlazzo и съавт. отчитат значителна редукция на дневните пристъпи – тонични и астатични пристъпи и атипични абсанси, докато тоничните пристъпи персистират основно по време на сън (9). При 102 пациенти с LGS Yagi и съавт. описват тоничните пристъпи, особено тези по време на сън, като най-резистентните типове пристъпи, които персистират при почти всички пациенти, при 20% от пациентите си наблюдават и атипични абсанси или астатични пристъпи, а само 8% от тях са били с ремисия на пристъпите (28). Oguni и съавт. наблюдават изчезване на характерните черти за LGS с годините при 33% от пациентите с криптогенен LGS и при 55% от симптоматичните случаи (22). Според Beaumanoir 47% от пациентите запазват характерните за LGS черти след 10 год. период на наблюдение (4).

Yagi и съавт. не описват случаи само с фокални пристъпи при проследяване на пациентите си (28), за разлика от други автори, които наблюдават няколко случая на LGS с еволюция до фокална епилепсия, обикновено с мултифокални епилептиформени промени в ЕЕГ. Bauer и съавт. проследяват случаи на дългогодишен LGS с пре-

ход към темпорална дялова епилепсия, а Ogawa – случаи с преход във фронтално дялова епилепсия (21).

Част от изследванията се опитват да анализират еволюцията на ЕЕГ промените във времето. Според изследването на Yagi и съавт. дифузните бавни комплекси в будност изчезват първи, докато комплексите от множествените острия/бавни вълни, както и дифузният бърз ритъм по време на сън персистират и се задържат в рамките на няколко години (28). Въз основа на 10 год. изследване на 38 пациенти с LGS, Ogawa и съавт. посочват, че честите епилептиформени разряди персистират при 39% от пациентите, което корелира с по-лоша прогноза по отношение на пристъпите (21). Hughes и Patil оценяват еволюцията на ЕЕГ при 64 пациенти с LGS, като отчитат, че изчезването на дифузните бавни комплекси обикновено настъпва след 16 год. възраст (15). Същите автори описват постепенно забавяне на основната активност при 95% от децата при проследяване като фокалните разряди остават единствените интериктални абнормности. Ferlazzo и съавт. отчитат редукция на епилептиформената активност при 74% от пациентите в будност в течение на годините и запазване на дифузната бърза активност по време на сън, обикновено свързана с тонични пристъпи (9). Това има значение за начина на изследване и проследяване на пациентите, тъй като стандартната ЕЕГ може да е нормална, а само полисомнографско изследване може да покаже наличието на пароксизмална активност и на пристъпи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдромът на Lennox-Gastaut е тежка епилептична енцефалопатия, характеризираща се с полиморфни пристъпи, когнитивен дефицит и типична ЕЕГ находка. Основните епилептични пристъпи са тоничните и атоничните пристъпи

и атипичните абсанси, възможни са миоклонични, генерализирани тонично-клонични и фокални пристъпи. Нарушение в когнитивните функции се наблюдава при 20-60% от пациентите към момента на поставяне на диагнозата, а в рамките на 5 год. когнитивен регрес се отчита при 75-95% от случаите. Описват се поведенчески нарушения и психиатрична симптоматика. Не се открива значима разлика между криптогенните и симптоматичните случаи по отношение на динамиката във времето на пристъпната честота, типовете епилептични пристъпи и ефекта от лечение. LGS е един от най-трудните за лечение епилептични синдроми, характеризира се със значителна терапевтична резистентност.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arzimanoglou, A., French, J., Blume, W. et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol*, 2009, 8, 1, 82-93.
2. Arzimanoglou, A., Resnick, T. All children who experience epileptic falls do not necessarily have Lennox-Gastaut syndrome...but many do. *Epileptic Disord*, 2011, 13, Suppl. 1, 3-13.
3. Blume, W. Pathogenesis of Lennox-Gastaut syndrome: considerations and hypotheses. *Epileptic Disord*, 2001, 3, 4, 183-196.
4. Beaumanoir, A., Blume, W. The Lennox-Gastaut syndrome. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, Roger, J., Bureau, M., Dravet, C., Dreifuss, F., Perret, A., Wolf, P., eds., London: John Libbey, 2002, 110-129.
5. Bonanni, P., Parmeggiani, L., Guerrini, R. Different Neurophysiologic Patterns of myoclonus Characterize Lennox-Gastaut Syndrome and Myoclonic Astatic Epilepsy. *Epilepsy*, 2002, 43, 6, 609-615.
6. Bourgeois, B., Douglass, L., Sankar, R. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach to differential diagnosis. *Epilepsia*, 2014, 55, Suppl. 4, 4-9.
7. Camfield, P. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 2011, 52, Suppl. 5, 3-9.
8. Dulac, O., N'Guyen, T. The Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 1993, 34, Suppl. 7, 7-17.
9. Ferlazzo E, Nikarova M, Italiano D, et al. Lennox-Gastaut syndrome in adulthood: clinical and EEG features. *Epilepsy Res*, 2010, 89, 2-3, 271-277.
10. Filippini, M., Boni, A., Dazzani, G. et al. Neuropsychological Findings: Myoclonic Astatic Epilepsy (MAE) and Lennox-Gastaut Syndrome (LGS). *Epilepsia*, 2006, 47, Suppl. 2, 56-59.
11. Gastaut, H., Roger, J., Soulayrol, R. et al. Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves (otherwise known as "Petit mal variant") or Lennox syndrome. *Epilepsia*, 1966, 7, 2, 139-179.
12. Goldsmith, I., Zupanc, M., Buchhalter, J. Long-term seizure outcome in 74 patients with Lennox-Gastaut syndrome: effects of incorporating MRI head imaging in defining the cryptogenic subgroup. *Epilepsia*, 2000, 41, 4, 395-399.
13. Guerrini R, Aicardi J. Epileptic encephalopathies with myoclonic seizures in infants and children (severe myoclonic epilepsy and myoclonic-astatic epilepsy). *J Clin Neurophysiol*, 2003, 20, 6, 449-461.
14. Hahn A. (2000) Atypical benign partial epilepsy/pseudo-Lennox syndrome. *Epileptic Disord*, 2, Suppl. 1, 11-S17.
15. Hughes JR, Patil VK. Long-term electro-clinical changes in the Lennox-Gastaut syndrome before, during, and after the slow spike-wave pattern. *Clin Electroencephalogr*, 2002, 33, 1, 1-7.
16. Kaminska A, Ickowicz A, Plouin P, et al. Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. *Epilepsy Res*, 1999, 36, 15-29.
17. Kerr, M., Kluger, G., Philip, S. Evolution and management of Lennox-Gastaut syndrome through adolescence and into adulthood: are seizures always the primary issue? *Epileptic Disorder*, 2011, 13, Suppl. 1, 15-26.
18. Laoprasert, P. Atlas of Pediatric EEG. New York, McGraw-Hill Medical, 2011, 531-534.
19. Lennox, W., Davis, J. Clinical correlates of the fast and the slow spike-wave electroencephalogram. *Pediatrics*, 1950, 5, 626-644.
20. Lund, C., Brodtkorb, E., Oye, A. Selmer, K. CHD2 mutations in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy and Behavior*, 2014, 33, 18-21.
21. Ogawa, K., Kanemoto, K., Ishii, Y. Long-term follow-up study of Lennox-Gastaut syndrome in patients with severe motor and intellectual disabilities: with special reference to the problem of dysphagia. *Seizure*, 2001, 10, 3, 197-202.
22. Oguni, H., Hayashi, K., Osawa, M. Long-term prognosis of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 1996, 37, Suppl. 3, 44-47.
23. Rantala, H., Putkonen, T. Occurrence, outcome and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 1999, 40, 3, 286-289.
24. Selmer, K., Lund, C., Brandal, K. et al. SCN1A mutation screening in adult patients with Lennox-Gastaut syndrome features. *Epilepsy Behav* 2009, 16, 3, 555-557.
25. Spicari, M., Moshe, S., Engel, J. Lennox-Gastaut syndrome. *Medlink Neurology*, 2016.
26. Trevathan, E. Infantile Spasms and Lennox-Gastaut Syndrome. *Journal of Child Neurology*, 2002, 17, Suppl. 2, 9-22.
27. Trevathan, E., Murphy, C., Yeargin-Allsopp, M. Prevalence and

descriptive epidemiology of Lennox-Gastaut syndrome among Atlanta children. *Epilepsia*, 1997, 38, 1283–1288.

28. Yagi, K. Evolution of Lennox–Gastaut syndrome: a long-term longitudinal study. *Epilepsia*, 1996, 37, Suppl. 3, 48-51.

Адрес за кореспонденция:
д-р Илияна Александрова, дм
Клиника по нервни болести за деца
МБАЛНП „Св. Наум“,
ул. „Любен Русев“, 1,
София, 1113

ТЕРАПИЯ ПРИ СИНДРОМ НА LENNOX-GASTAUT

РЕЗЮМЕ

ТЕРАПИЯ ПРИ СИНДРОМ НА LENNOX-GASTAUT

И. Александрова^{1,2}, В. Божинова^{1,2}

¹ Клиника по нервни болести за деца,
УМБАЛНП „Св. Наум“

² Катедра по неврология,
Медицински факултет,
МУ – София

Синдромът на Lennox-Gastaut е тежка епилептична енцефалопатия, характеризираща се със значителна терапевтична резистентност, като терапията се усложнява от наличието на полиморфни пристъпи. Наличните антиепилептични медикаменти помагат за редукция на пристъпната честота и подобряване на качеството на живот, но рядко се постига трайна ремисия на пристъпите. Руфинамид, ламотрижин, топирамаат и бензодиазепини са основните медикаменти на избор като допълваща терапия. Лечението при всеки пациент е индивидуално като се взимат предвид потенциалните предимства от всяка терапия и се отчитат възможните странични ефекти.

Ключови думи: синдром на Lennox-Gastaut, терапевтична резистентност, руфинамид, топирамаат, ламотрижин

ВЪВЕДЕНИЕ

Синдромът на Lennox-Gastaut (LGS) е тежка епилептична енцефалопатия, която се характеризира с клиничната триада от: 1) терапевтично резистентни полиморфни пристъпи; 2) типична ЕЕГ находка с наличие на бавни комплекси острие/бавна вълна в будност и бърза активност

ABSTRACT

TREATMENT OF LENNOX-GASTAUT SYNDROME

I. Aleksandrova^{1,2}, V. Bojinova^{1,2}

¹ Clinic of Child Neurology, University Hospital for
Active Treatment of Neurology and Psychiatry

„St Naum“, Sofia, Bulgaria
² Department of Neurology,
Medical University of Sofia

Lennox-Gastaut syndrome is a severe epileptic encephalopathy, characterized by a therapeutic resistance. The therapy is significantly complicated by the persistence of polymorphic seizures. The antiepileptic drugs help to reduce the seizure frequency and improve the quality of life of the patients, but rarely a complete remission of the seizures is achieved. Rufinamide, lamotrigine, topiramate and benzodiazepines are the first line add-on drugs. The treatment of each patient is individual and is guided by the potential benefits and the possible side effects of the antiepileptic drugs.

Key words: Lennox-Gastaut syndrome, therapeutic resistance, rufinamide, topiramate, lamotrigine

по време на сън; 3) когнитивен дефицит (16,24). Нарушение в когнитивните функции се наблюдава при 20-60% от пациентите към момента на поставяне на диагнозата, а в рамките на 5 год. когнитивен регрес се отчита при 75-95% от случаите (16). Отчитат се поведенчески нарушения и психиатрична симптоматика.

Синдромът на Lennox-Gastaut е един от най-трудните за лечение епилептични синдроми като терапията значително се усложнява от наличието на полиморфни, терапевтично резистентни пристъпи (12,16). Наличните антиепилептични медикаменти помагат за редукия на пристъпната честота и подобряване на качеството на живот, но рядко се постига трайна ремисия на пристъпите, а ефектът на медикаментите обикновено е преходен (12,29). Основните използвани медикаменти са ламотрижин, топирамат, бензодиазепини и руфинамид.

ЛАМОТРИЖИН (LTG)

Антиепилептичният ефект на LTG е свързан с блокиране на натриевите канали (17). Ефикасността на LTG е изследвана при 169 пациенти на възраст между 3 и 25 години в двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване, където медикаментът е прилаган като допълваща терапия (19). Титрирането на LTG е започнато с 5 до 50 mg в зависимост от телесното тегло и съпътстващо лечение с валпроат, а максималната доза е 100-200 mg/дневно при комбинация с валпроат и 300-400 mg/дневно при монотерапия. В групата на пациентите, приемащи LTG, е отчетена 32% редукия на пристъпната честота, за разлика от плацебо групата, в която намалението е 9 %. При 33% от случаите, лекувани с LTG, е отчетена редукия на пристъпната честота $\geq 50\%$ (19). Сигнификантно по-голяма е редукията с $\geq 50\%$ на груп-атаките и на генерализираните тонично-клонични пристъпи (ГТКП) при приемащите LTG пациенти в сравнение с плацебо групата. При анализ на групата с $\geq 50\%$ редукия на пристъпите е установен по-добър ефект върху груп-атаките (тонични и атонични пристъпи) спрямо генерализираните миоклонии и генерализираните тонично-клонични пристъпи (ГТКП). От изследването са отпаднали само 1 пациент, лекуван с LTG, и 6 пациенти - с плацебо, поради значително за-

честяване на пристъпите (19).

Ефектът на LTG е описан и от други автори (1,6,7,16,27). Понижаване на пристъпната честота е отчетено и в изследване на Donaldson и съавт. (6). Авторите описват добър ефект върху тоничните и атоничните пристъпи, ГТКП и атипичните абсанси, но не и върху миоклоничните пристъпи. Петдесет и три процента от случаите са с $\geq 50\%$ редукия на пристъпната честота, при същия процент от случаите е отчетеното и подобрене в качеството на живот. Обриъ е описан при 13% от пациентите като при един от тях това е довело до изключване на медикамента (6). Кожен обриъ е наблюдаван при около 1 на 300 възрастни и при 1 на 100 деца, приемащи LTG (17). Изявата му е по-честа при бърза титрация или съпътстваща терапия с валпроат, което изисква спазване на схемите за бавно включване на LTG. Описани са и случаи на хепатотоксичност при прием на LTG като се обсъждат възможни алергични механизми.

ТОПИРАМАТ (TPM)

Механизмът на действие на TPM се свързва с блокиране на волтаж-зависимите натриеви канали, потискане на обратния захват на GABA, антагонизъм на AMPA/каинат субтипове на глутаматните рецептори и инхибиране на карбоанхидразата (16). Ефектът на TPM при LGS е оценен в двойно-сляпо, плацебо-контролирано изследване на 98 пациенти на възраст между 1 и 30 год., като таргетната доза на TPM е 6 mg/kg (25). Установена е редукия на честотата на груп-атаките при 14.8% от приемащите медикамента в сравнение с увеличаване на пристъпната честота при 5.1% от пациентите в плацебо групата. При 25.8% от пациентите, лекувани с TPM, е постигната редукия на средната честота на пристъпите (груп-атаки и ГТКП) в сравнение с влошаване на пристъпите при 5.2% в плацебо групата. Четирима пациенти са с $\geq 75\%$ редукия на

пристъпната честота. Родителската оценка показва двукратно намаляване на тежестта на пристъпите в сравнение с плацебо групата. Най-честите странични ефекти са сомнолентност, анорексия, нервност, поведенчески проблеми, умора, замайване, загуба на тегло (25). Деветдесет и седем от случаите са преминали в последствие в отворено проучване (9). При пациентите, приемали TPM за ≥ 3 месеца или ≥ 6 месеца, е отчетена $\geq 50\%$ редукция на груп-атаките съответно при 57% и при 55% от случаите. Към края на проведеното изследване 15% от пациентите не са имали груп-атаки за период ≥ 6 месеца.

Ефикасността на медикамента е проследена и в няколко други отворени проучвания, включващи случаи с LGS (1,4,11,18). Като цяло, при изследваните пациенти е описана редукция в честотата на пристъпите между 33 и 75%. В изследване на Coppola и съвм. е установена редукция в пристъпната честота при около 40% от пациентите (4). Авторите не откриват зависимост между клиничния ефект на TPM, етиологията и комбинацията с други антиепилептични медикаменти.

РУФИНАМИД

Механизмът на действие на Руфинамид е свързан с повлияване на натриевите канали (17). Ефективността му е проследена в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 138 пациенти с LGS на възраст между 4 и 30 год. с анамнеза за полиморфни пристъпи (тонични и атонични пристъпи, атипични абсанси) (10). Първоначалната доза от 10 mg/kg е титрирана в рамките на 14 дни до максимум 45 mg/kg. Отчетена е редукция на общата пристъпна честота с 32.7% при приемащите Руфинамид пациенти. Средната честота на тоничните и атоничните пристъпи е намаляла с 42.5% при лекувани с Руфинамид пациенти и се е повишила с 1.4% при плацебо групата (10). Установено е и статистически значимо по-

добро повлияване (дефинирано като процент на пациентите, при които е отчетено $\geq 50\%$ намаляване на пристъпната честота) както на тоталната пристъпна честота, така и поотделно на тоничните пристъпи и на тежестта на пристъпите при лечение с Руфинамид в сравнение с плацебо групата. Наблюдавано е и повлияване на атипичните абсанси и на атоничните пристъпи.

Сто двадесет и четири пациенти са взели участие в отворено проучване с продължителност от 44 месеца (13). Пациентите, които са приемали плацебо, са преминали на лечение с Руфинамид с първоначална доза от 10 mg/kg и последваща титрация до 25-60 mg/kg. Отчетено е понижаване на тоталната честота на пристъпите, както и на честотата на тоничните пристъпи. През последните 6 месеца на наблюдение $\geq 50\%$ редукция на тоталната пристъпна честота е постигната при 45.1% от случаите, а $\geq 75\%$ - при 27.9%, двама пациенти са били без пристъпи (13). По отношение на тонични-атоничните гърчове, 47.9% са имали $\geq 50\%$ редукция на пристъпната честота, а 35.9% - $\geq 75\%$ редукция, 9.4% са били без пристъпи. Най-честите странични реакции са повръщане, сънливост, инфекции на горните дихателни пътища, описани при над 10% от пациентите. Дванадесет пациенти са напуснали проучването поради странични реакции. Сериозни, свързани с терапията странични реакции, са обрив, констипация, езофагит, загуба на тегло, гастрит, анорексия, повръщане, летаргия, описани при 9 случая (13).

В изследване на Ohtsuka и съвм. (22) се установени подобни резултати на тези на Glauser (10), касаещи повлияването на тоталната пристъпна честота, но по-лоши резултати при повлияване на тоничните-атонични пристъпи (24.2% спрямо 42.5%) (22). Описано е повлияване на тоничните, миоклоничните и фокалните пристъпи спрямо плацебо групата. Авторите не отчитат влияние върху ефикасността на Руфинамид от

страна на фактори като възраст, пол, вид на епилептичните пристъпи, предшестващ синдром на West, придружаваща терапия (22). Подобни са резултатите на Lee и съавт., които описват загубителен ефект при 34.8% от своите пациенти, които след 6 месеца са били с $\geq 50\%$ редукция на пристъпната честота (15).

КЛОБАЗАМ (CLB)

Клобазам е GABA-ергичен медикамент (14,17). Ефективността му е анализирана в мултицентрово двойно-сляпо изследване като са сравнени резултатите при ниска (0.25 mg/kg/дневно) и висока доза CLB (1 mg/kg/дневно) (3). Изследвани са 68 деца с LGS на възраст между 2 и 26 години. Дозата на лекарството е определена спрямо килограмите при тегло до 37.6 kg, а при по-голямо тегло прицелната доза е 10 mg/дневно за групата с ниска доза CLB и 40 mg/дневно за групата с висока доза. Основната цел на изследването е установяване на ефекта на CLB върху груп-атаките, а основен показател е намаляване на средната седмична честота на тези пристъпи (3). При всички пациенти, приемащи CLB във висока доза, е отчетено $\geq 40\%$ намаляване на груп-атаките. При пациентите, лекувани с ниски дози на CLB, е отчетено известно подобрение при 78%, докато 22% са били с увеличаване на пристъпната честота. Отчетен е значително по-изразен ефект във високо-дозовата група - $\geq 25\%$ редукция в седмичната пристъпна честота на груп-атаките при 89% от случаите спрямо 56% от ниско-дозовата група, $\geq 50\%$ редукция на пристъпите при 83% спрямо 38% и $\geq 75\%$ редукция при 67% спрямо 25%. По-голям процент пациенти, лекувани с висока доза CLB, са с пълно повлияване на пристъпите - 22% спрямо 6% от случаите, лекувани с ниска доза CLB, въпреки че разликата не достига статистическа значимост. Страничните ефекти, отчетени в двете групи, са подобни - сънливост, хиперсаливация, констипация,

агресия, инсомния, хипомания (3).

В друго двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване за оценка ефективността на CLB върху груп-атаките са включени 3 групи пациенти с различни дози на медикамента (20). Титрирането на CLB е осъществено в рамките на 3 седмици, трите групи пациенти са приемали съответно ниска доза - 0.25 mg/kg/дневно (максимум 10 mg/дневно, n=58), средна доза - 0.5 mg/kg/дневно (максимум 20 mg/дневно, n=62) и висока доза - 1 mg/kg/дневно (максимум 40 mg/дневно, n=56) CLB, като резултатите са съпоставени с тези на плацебо групата (n=59). Отчетено е 41.2% намаление на средния седмичен брой на груп-атаките в ниско-дозовата група, 49.4% намаление - при лечение със средна доза на CLB и 68.3% - при прилагане висока доза (20). Ефект е отчетен върху всички типове пристъпи със съответна редукция 34.8%, 45.3% и 65.3% в трите групи. Отчетена е 100% редукция на пристъпната честота при 25% от високо-дозовата група и $\geq 50\%$ при 75% от случаите от същата група.

Двеста шейсет и седем от пациентите от двете предхождащи изследвания са включени в отворено проучване, резултатите от което са публикувани през 2012 год. (21). Средната доза на CLB е 0.94 mg/kg/дневно, а максималната - 1.22 mg/kg/дневно. Тринадесет пациенти са изключени поради странични реакции. На трети и двадесет и четвърти месец от наблюдението е установено съответно 71.1% и 91.6% намаление на средната седмична честота на груп-атаките и 64.8% и 81.5% редукция на честотата на всички епилептични пристъпи (21). Процентът на пациентите с $\geq 50\%$ редукция на груп-атаките се е увеличил от 61.5% на 3 месец на 79.5% на 24 месец, а процентът на пациентите с $\geq 50\%$ редукция на всички типове пристъпи - от 61.5% на 3 месец на 60.3% на 24 месец. Отчетено е и задържане на постигнатия положителен ефект с CLB във времето. Според авторите, въпреки че толерансът

може да е проблем при някои случаи, обикновено той не е сигнификантен фактор при лечението (21). Те взимат предвид данните за: липса на намаляване на степента на повлияване на пристъпите за първите две години от лечението; липса на промяна (към увеличаване) на средната доза CLB във времето; наличие на тенденция за намаляване на броя на съпътстващите антиконвулсанти. Поради липсата на плацебо-контролирана група те обаче допускат и възможността за наличие на други фактори, повлияващи честотата на пристъпите – напр. естествената тенденция за намаляване на пристъпната честота във времето, независимо от лечението.

ФЕЛБАМАТ

Фелбамат е първият одобрен от FDA (US Food and Drug Administration) медукамент като гопълваща терапия при пациенти с LGS (16). Действието му е свързано с инхибиране на N-metil-D aspartate (NMDA) рецепторите и потенциране на GABA свързаните отговори (16). Това двойно действие върху екситаторни и инхибиторни пътища с умерено GABA-ергично действие и по-изразен антиглутаматергичен ефект допринася за широкия спектър на действие на медукамента. Пациенти на възраст над 4 години, без ефект от първоначалната терапия, се считат за кандидати за започване на терапия с фелбамат (17). Взима се предвид обаче и възможността за значителни странични реакции – апластична анемия и чернодробна недостатъчност. Между 1994 и 2006 год. са описани 34 случая на апластична анемия и 18 случая на чернодробна недостатъчност в САЩ, поради което медукаментът се счита за подходящ само при липса на рискови фактори, например анамнеза за цитопения, аутоимунни заболявания, позитивни антинуклеарни антитела или чернодробна патология (17).

Фелбамат е първото лекарство с доказан ефект върху пристъпите при LGS, който е анали-

зиран в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване. Изследването включва 73 пациенти на възраст между 4 и 36 год. (8). Първоначалната доза от 15 mg/kg е титрирана в рамките на 14 дни до максимум 45 mg/kg или 3600 mg/дневно. При пациентите, лекувани с фелбамат (n=37), са отчетени 34% намаление на групатами и 19% редукция на тоталната честота на епилептичните пристъпи в сравнение с плацебо групата (n=36), където тези проценти са съответно 9% и 4% (8). Установено е и намаляване на ГТКП при пациентите, лекувани с фелбамат, както и подобрене в качеството на живот. Като цяло 50% от участниците в проучването са имали поне 50% редукция на честотата на пристъпите. Повечето съобщени странични реакции са леки или умерени по тежест и са подобни в двете групи (8). Анорексия, повръщане и сънливост са най-честите странични реакции при лечението с фелбамат. Почти всички пациенти са включени след това в отворено изследване (5). Пациентите, които са били първоначално на плацебо, а в последствие са преминали на лечение с фелбамат, имат същите показатели на подобрене, както пациентите с първоначален прием на фелбамат. Отчетена е около 50% редукция на пристъпната честота при 55% от тези пациенти в рамките на първия месец от лечението като този ефект се е задържал за периода на наблюдение от 12 месеца (5).

ДРУГИ АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ МЕДИКАМЕНТИ

Използването на други антиепилептични медукаменти се основава на клиничен опит и на данните от предимно малки, плацебо-неконтролирани проучвания (16,17). Обикновено се описва цялостното влияние на медукаментите върху всички типове пристъпи, без винаги да се диференцира ефектът върху отделните типове епилептични пристъпи.

ВАЛПРОАТ (VPA)

VPA се използва за лечение на ГТКП, фокални пристъпи и грон-атаки (1,17,24). При наблюдение на 38 деца с LGS е отчетено 100% повлияване на пристъпите при 21% от случаите и $\geq 50\%$ - при 55% от случаите. Основните наблюдавани странични ефекти са леки и не са довели до изключване на медикамента – основно гастроинтестинални оплаквания, увеличаване на телесното тегло, временна сънливост, тромбоцитопения, неутропения, нарушение в чернодробните ензими. Има данни, че VPA е по-ефективен при първично генерализираните тонично-клонични пристъпи спрямо вторично генерализираните.

ДРУГИ БЕНЗОДИАЗЕПИНИ

Клоназепам повлиява GABA трансмисията като се използва за лечение на различни типове пристъпи при деца и възрастни (17,24). В изследване на 37 деца с резистентни на лечението пристъпи, 24 от които с инфантилни спазми и 13 - с LGS, са отчетени подобрение при 3 деца с LGS за минимум 6 месеца и временна ремисия на пристъпите също при 3 случая с LGS (30). Странични ефекти са наблюдавани при 19 от 37 деца – основно хиперсаливация, мукозна обструкция на назофаринкс, проблеми в преглъщането. Пет деца са изключени от изследването поради по-сериозни странични реакции – атаксия, обърканост, сънливост.

Ефектът на нитразепам е изследван в малка кохорта от пациенти с терапевтично резистентни епилептични спазми и пристъпи при LGS, като е отчетен ефект при $\frac{1}{4}$ от децата (2).

При лечение с бензодиазепини трябва да се има предвид рискът за екзацербация на тоничните пристъпи (26).

ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ (LEV)

Ефектът на LEV е описан при ограничен брой

болни с LGS (23). Reyes и съавт. проследяват 6 пациенти, лекувани с медикамента като допълваща терапия (23). При 4 от тях авторите отчитат 100% редукция на честотата на миоклоничните пристъпи, при 2 - $\geq 50\%$ намаление на атоничните пристъпи и при 4 - 100% намаление на честотата на ГТКП.

ЗОНИСАМИД (ZNS)

Механизмът на действие на ZNS е свързан с блокиране на натриевите и на Т калциевите канали (17). Ефектът на медикамента при пациенти с LGS е оценен в отворено проучване като резултатите показват, че ZNS е ефективен и добре толериран (28). Изследвани са 62 пациенти с LGS. При 4.8% от тях е постигнат 100% контрол на пристъпите, докато при 22.6% - над 75% редукция на пристъпната честота (28). Над 50% редукция в честота на атоничните пристъпи е отчетена при 15 от 24 пациенти (62.5%), $\geq 50\%$ намаление в честотата на миоклоничните пристъпи - при 9 от 17 (52.9%) пациенти и в честотата на ГТКП - при 3 от 8 (37.5%) случая.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

LGS се отличава със значителна терапевтична резистентност. Проведените изследвания не показват предимство на определен медикамент по отношение на ефективността. Руфинамид, ламотрижин, топирамаат и фелбамат са потенциални медикаменти на избор като допълваща терапия, а клобазам има предимства по отношение на грон-атаките. Лечението при всеки пациент е индивидуално като се взимат предвид потенциалните предимства на всяка терапия и се отчитат възможните странични ефекти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arzimanoglou, A., French, J., Blume, WT. et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management and trial methodology. *Lancet Neurol*, 2009, 8, 1, 82–

- 93.
2. Chamberlain, M. Nitrazepam for Refractory Infantile Spasms and the Lennox-Gastaut Syndrome. *J Child Neurol*, 1996, 11, 1, 31-34.
3. Conry, J., Ng, Y., Paolicchi, J. et al. Clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 2009, 50, 5, 1158-1166.
4. Coppola, G., Caliendo, G., Veggioni, P. et al. Topiramate as add-on drug in children, adolescents and young adults with Lennox-Gastaut syndrome: an Italian multicentric study. *Epilepsy Res*, 2001, 51, 1-2, 147-153.
5. Dodson, W. Felbamate in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: results of a 12-month open-label study following a randomized clinical trial. *Epilepsia*, 1993, 34, Suppl.7, 18-24.
6. Donaldson, L., Glauser, T., Olberding, L. Lamotrigine Adjunctive Therapy in Childhood Epileptic Encephalopathy (the Lennox-Gastaut Syndrome). *Epilepsia*, 1997, 38, 1, 68-73.
7. Dulac, O., Kaminska, A. Use of Lamotrigine in Lennox-Gastaut and related epilepsy syndromes. *J Child Neurol*, 1997, 12, Suppl.1, 23-28.
8. Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N Engl J Med*, 1993, 328, 29-33.
9. Glauser, T., Levisohn, P., Ritter, F. et al. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. *Epilepsia*, 2000, 41, Suppl.1, 86-90.
10. Glauser, T., Kluger, G., Sachdeo, R. et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*, 2008, 70, 21, 1950-1958.
11. Guerreiro, M., Manreza, M., Scotoni, A. et al. A pilot study of topiramate in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Arq. Neuropsiquiatr*, 1999, 57, 2A, 167-175.
12. Hancock, E., Cross, H. Treatment of Lennox-Gastaut. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 28, 2.
13. Kluger, G., Glauser, T., Krauss, G. et al. Adjunctive rufinamide in Lennox-Gastaut syndrome: a long-term, open-label extension study. *Acta Neurol Scand* 2010, 122, 3, 202-208.
14. Leahy, J., Chu-Shore, C., Fisher, J. Clobazam as an adjunctive therapy in treating seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2011, 7, 673-681.
15. Lee, E., Yum, M., Ko, T. Effectiveness and tolerability of rufinamide in children and young adults with Lennox-Gastaut syndrome: A single center study in Korea. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115, 7, 926-929.
16. Montouris, G. Rational approach to treatment options for Lennox-Gastaut. *Epilepsia*, 2011, 52, Suppl.5, 10-20.
17. Montouris, G., Wheless, J., Glauser, T. The efficacy and tolerability of pharmacologic treatment options for Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 2014, 55, Suppl.4, 10-20.
18. Moreland, E., Griesemer, D., Holden, K. Topiramate for intractable childhood epilepsy. *Seizure*, 1999, 8, 1, 38-40.
19. Motte, J., Trevathan, E., Arvidsson, J. et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med*, 1997, 337, 25, 1807-1812.
20. Ng, Y., Conry, J., Drummond, R. et al. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*, 2011, 77, 15, 1473-1481.
21. Ng Y., Conry J, Paolicchi J, et al. Long-term safety and efficacy of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome: interim results of an open-label extension study. *Epilepsy Behav*, 2012, 25, 4, 687-694.
22. Ohtsuka, Y., Yishinaga, H., Shirasaka, Y. et al. Rufinamide as an adjunctive therapy for Lennox-Gastaut syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled trial in Japan. *Epilepsy research*, 2014, 108, 9, 1627-1636.
23. Reyes, E., Sharp, G., Williams, J., Hale, S. Levetiracetam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol*, 2004, 30, 4, 254-256.
24. Rijckevorsel, K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2008, 4, 6, 1001-1019.
25. Sachdeo, R., Glauser, T., Ritter, F. et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*, 1999, 52, 9, 1882-1887.
26. Tassinari, C., Dravet, C., Roger, J. et al. Tonic status epilepticus precipitated by intravenous benzodiazepines in five patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 1972, 13, 3, 421-35.
27. Timmings, P., Richens, A. Lamotrigine as an add-on drug in the management of Lennox-Gastaut syndrome. *Eur Neurol*, 1992, 32, 305-307.
28. You, S., Kang, H., Kim, H. et al. Clinical efficacy of zonisamide in Lennox-Gastaut syndrome: Korean multicentric experience. *Brain Dev* 2008, 30, 4, 287-290.
29. Vanstraten, A., Ng, Y. Update on the management of Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol*, 2012, 47, 3, 153-161.
30. Vassella, F., Pavlincova, E., Schneider, H. et al. Treatment of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome with clonazepam (Rivotril). *Epilepsia*, 1973, 14, 2, 165-175.

Адрес за кореспонденция:
д-р Илияна Александрова, дм
Клиника по нервни болести за деца
МБАЛНП „Св. Наум“,
ул. „Любен Русев“ 1,
София, 1113

ГРИП-АСОЦИИРАНА ЕНЦЕФАЛОПАТИЯ, ПРОТИЧАЩА С КЛИНИКА НА МОЗЪЧЕН ОТОК

РЕЗЮМЕ

ГРИП-АСОЦИИРАНА ЕНЦЕФАЛОПАТИЯ, ПРОТИЧАЩА С КЛИНИКА НА МОЗЪЧЕН ОТОК

И. Александрова^{1,2}, В. Божинова^{1,2}, Е. Славкова¹

¹ Клиника по нервни болести за деца,
УМБАЛНП „Св. Наум“

² Катедра по неврология,
Медицински факултет,
МУ – София

Грип-асоцираната енцефалопатия е синдром, протичащ с остро възникваща неврологична дисфункция на фона на грипна инфекция, при данни за протеиноракхия и/или мозъчен оток и липса на ликворна плеоцитоза.

Представяме случай на момче на 4 години, при което, на фона на варицелна инфекция в реконвалесцентен стадий и насложена грипна инфекция с фебрилитет, се появяват силно главоболие, повръщане, страбизъм с трайно отклонение на очите назално, сънливост и „обърканост“. Проведено е ликворно изследване, което е с нормални цитологични показатели и без протеиноракхия. Вирусологичното изследване доказва грипен вирус тип А, H3N2. Офталмологичният преглед показва застой в очните гъни (2D). В проведената първа КТ на главен мозък се визуализират по-тесни латерални вентрикули, а в динамика, след 10 дни - и хиподенсни лезии в бялото мозъчно вещество фронто-париетално с последващо нормализиране на КТ находката след провеждане на противооточна, противовирусна и симптоматична терапия. При хоспитализацията в Клиниката по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“ от неврологичния статус се установява единствено двустранна лезия на n. abducens, офталмоскопията показва застой 0.25D в очните гъни. Започната е съответна противооточна терапия с ацетазоламид и кортикостероиди като при проследяване е отчетено намаляване на оплакванията от главобо-

ABSTRACT

INFLUENZA-ASSOCIATED ENCEPHALOPATHY WITH A CLINIC OF A BRAIN EDEMA

Aleksandrova^{1,2}, V. Bojinova^{1,2}, E. Slavkova¹

¹ Clinic of Child Neurology, University Hospital for
Active Treatment of Neurology and Psychiatry

„St Naum“, Sofia, Bulgaria
² Department of Neurology,
Medical University of Sofia

Influenza virus associated encephalopathy is a syndrome, characterized by an acute onset of neurological dysfunction in the context of influenza infection, by an elevated protein level or/and cerebral edema and by lack of pleocytosis.

We present the case of a boy, 4 years old, who, during a chicken pox infection in a convalescent phase and an additional influenza infection with a high temperature, experienced severe headache, nausea, vomiting and had persistent nasal eye deviation, drowsiness and confusion. The cerebrospinal fluid was tested and was with normal parameters. Influenza virus type A, H3N2 was serologically confirmed. The ophthalmoscopy showed papilledema (2D). The first CT revealed narrowed lateral ventricles, the next CT, performed 10 days later, showed fronto-parietal hypodense white matter lesions, that later disappeared after antiedema, antiviral and symptomatic therapy. When the patient was admitted in the Clinic of Child neurology the only neurological deficit was bilateral abducens nerve palsy. The ophthalmoscopy showed papilledema (0.25D). A proper antiedema therapy with acetazolamide and corticosteroids was initiated. We observed gradual improvement with decrease of the headache and improvement in the volume of the eye movement.

We describe a case of a mild form of influenza-associated encephalopathy in which the leading symptoms were those of a cerebral edema with quantitative changes of consciousness. After the initial period the antiedema therapy is the main therapeutic approach, with a strict monitoring of the papilledema.

лие и подобрение в обема на движение на очните булби.

Описаният случай илюстрира леко протичане на грип-асоцирана енцефалопатия като водеща е клиниката на мозъчен оток. След острия период основна остава противооточната терапия при стриктно проследяване на обратното развитие на застойните папили.

Ключови думи: грип-асоцирана енцефалопатия, мозъчен оток, ацетазоламид

ВЪВЕДЕНИЕ

Идиопатичната интракраниална хипертензия (ИИХ) е синдром, характеризиращ се с повишено вътречерепно налягане при липса на експанзивен вътречерепен процес или хидроцефалия, и с нормална ликворна находка, с изключение на повишено ликворно налягане (5). Точният патологичен механизъм за възникване на ИИХ е неясен. Обсъждат се нарушение в ликворната абсорбция, повишена ликворна продукция и повишено налягане във венозните синуси (2,3).

Посочват се и редица други етиологични фактори за възникване на вторична интракраниална хипертензия (6) – инфекции на горни дихателни пътища, особено отит и мастоидит, вирус-индуцирана енцефалопатия с прояви основно на мозъчен оток (1,7), спиране на кортикостероидна терапия, прием на медикаменти (тетрациклини, орални контрацептиви, пеницилин, фенитоин, сулфонамиди). Като по-редки причини се отбелязват тежка желязо-недоимъчна анемия, хипопаратиреоидизъм, болест на Addison, болест на Cushing, дисеминиран lupus erythematosus, остър дисеминиран енцефаломиелит, грип-асоцирана енцефалопатия. Описани са и случаи при тромбози на един или повече дурални синуса, най-вече на латералния синус, в резултат на остър отит или мастоидит (1,6).

Клиничните прояви са неспецифични (5,10) и включват главоболие, гадене, повръщане, зрителни нарушения по типа на диплопия или нарушено „неясно или размазано“ зрение. Най-чест

Key words: influenza-associated encephalopathy, brain edema, acetazolamide

клиничен симптом е главоболието (5), което е ежедневно, обикновено двустранно фронтално или ретроорбитално, но и дифузно, като може да наподобява мигренозна атака. Диагнозата се поставя след изключване на всички други причини за повишено вътречерепно налягане (3). Пациентът е с признаци и симптоми на повишен вътречерепен натиск, без отпадна неврологична симптоматика с изключение на пареза на п. abducens, с нормални ликворни показатели с изключение на повишено ликворно налягане, при липса на деформация, дислокация или обструкция на вентрикулната система.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

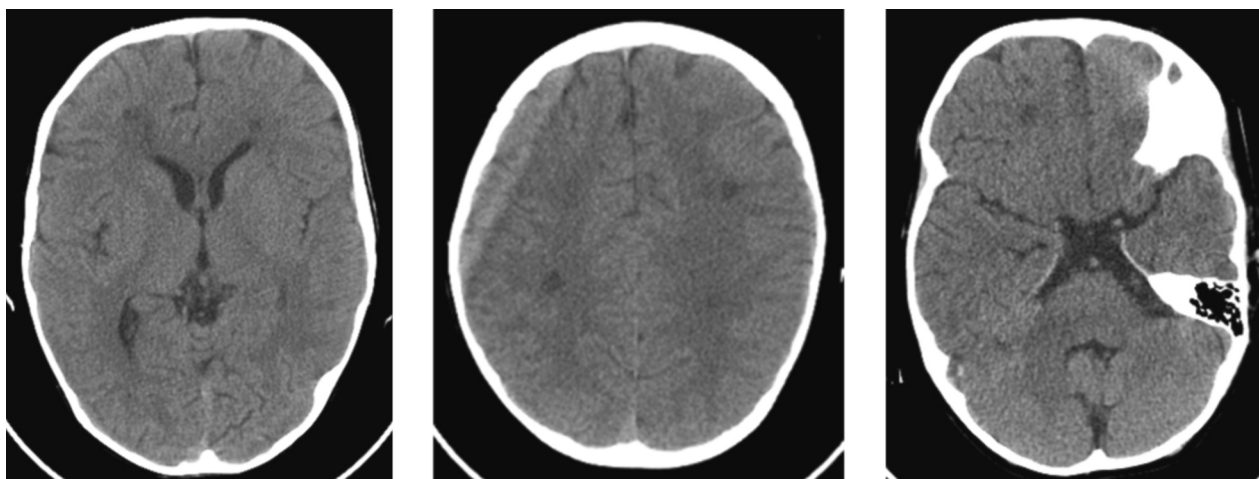
Представяме случай на момче на 4 години, при което, на фона на варицелна инфекция в реконвалесцентен стадий и насложена грипна инфекция с фебрилитет, се появяват силно главоболие, повръщане, страбизъм с трайно отклонение на очите назално, сънливост и „обърканост“. Проведено е ликворно изследване, което е с нормални цитологични показатели и без протеинорахия. Вирусологичното изследване доказва грипен вирус тип А, H3N2 в серум и ликвор. Офталмологичният преглед показва застой в очните дъна (2D). В проведената първа КТ на главен мозък се визуализират по-тесни латерални вентрикули (Фиг.1), а в динамика, след 10 дни - и хиподенсни лезии в бялото мозъчно вещество фронто-париетално (Фиг.2) с последващо нормализиране на КТ находката (Фиг.3) след провеждане на противооточна, про-

тивовирусна и симптоматична терапия. Поради персистиране на оплакванията от главоболие момчето е хоспитализацията в Клиниката по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“. От неврологичния статус се установява единствено двустранна лезия на п. abducens. Офталмоскопията показва намаление на папиледема (застой в очните дъна 0.25D) спрямо първоначалния към момента на изява на симптоматиката (2D). Започната е съответна противооточна терапия с ацетазоламид и кортикостероиди като при проследяване е отчетено намаляване на оплакванията от главоболие и подобрение в обема на движение на очните булби.

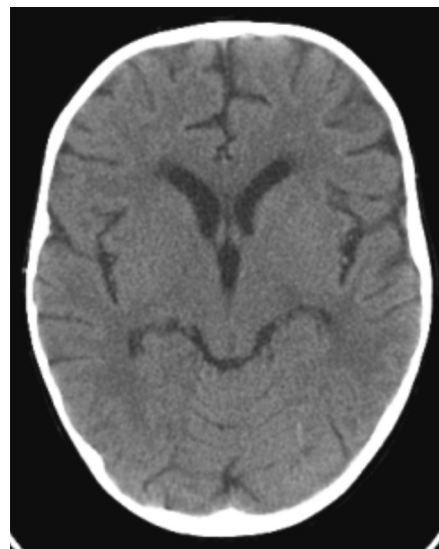
Фиг.1 Първа КТ с данни за по-тесни странични вентрикули поради мозъчен оток при застойни папили 2 D



Фиг. 2 Хиподенсни лезии в бялото мозъчно вещество фронто-париетално 10 дни след началото на заболяването



Фиг. 3 КТ след проведена дехидратираща терапия, без хиподенсни лезии в бялото вещество 20 дни след началото на заболяването



ОБСЪЖДАНЕ

Острата енцефалопатия е най-тежкото усложнение на вирусните инфекции, а грипните вируси (основно Influenza A (H3), следвана от Influenza A (H1) и Influenza B) са най-честите причинители (1,7). Критериите за поставяне на диагнозата остра вирус-асоцирана енцефалопатия (ОВАЕ) са (1): 1) Остра симптоматика от страна на централната нервна система; 2) Изява в хода на вирусна инфекция; 3) Липса на ликворна плеоцитоза; 4) Наличие на хиперпротеиноракия и/или образни данни за мозъчен оток; 5) Липса на

друго заболяване, обясняващо енцефалопатията. Могат да се обособят 3 основни групи ОБАЕ (8):

- Група 1 – обхваща случаи на метаболитни нарушения, в резултат на вродени метаболитни заболявания, и класическия синдром на Реуе, за възникването на който рисков фактор е приемът на салицилати.

- Група 2 – случаи следствие на цитокинова буря и вазогенен мозъчен едем, които включват Реуе-подобни синдроми, „хеморагичен шок и енцефалопатия“ синдром, остра некротизираща енцефалопатия. Използването на нестероидни противовоспалителни средства може да влоши описаните случаи.

- Група 3 – протичат с локализиран едем на мозъчната кора като включват случаите на хемиконвулсия-хемиплегия синдром и остра инфантилна енцефалопатия с предимно засягане на фронталните дялове.

Острите вирус-асоциирани енцефалопатии са относително редки заболявания. Най-чести са в кърмаческа и ранна детска възраст (средна възраст 4 год.) (1,4,7,9), но са описани и у възрастни. По време на пандемията от грип А Н1Н1 през 2009-2010 година неврологични симптоми за ОБАЕ са установени при 6,0% от хоспитализираните поради съмнение за грип деца в европейски болници (1). Честотата на различните ОБАЕ при 983 случая за три годишен период (2007-2010) в Япония е представена в Таблица 1 като най-голям е процентът на неклассифицираните ОБАЕ (1,4).

Острата некротизираща енцефалопатия е една от най-често описваните по света вирус-асоциирани енцефалопатии (7,8). В допълнение към дифузната мозъчен оток се наблюдават множествени фокални лезии, симетрично обхващащи таламусите, като са възможни и лезии в дълбокото бяло мозъчно вещество и мозъния ствол. В динамика таламичните и инфратенториалните

Таблица 1 Честота на различните типове вирус-асоциирани енцефалопатии в Япония за периода 2007-2010 година (4)

Синдром на остра енцефалопатия	Честота
Остра енцефалопатия с двуфазни гърчове и късно намалена дифузия	28.7%
Клинично лек енцефалит/енцефалопатия с обратими лезии на сплениума	15.6%
Остра некротизираща енцефалопатия	4.0%
Синдром с хеморагичен шок и енцефалопатия	2.0%
Лимбичен енцефалит	1.5%
Реуе-подобен синдром	0.7%
Остър енцефалит с рефрактерни повтарящи се парциални пристъпи	0.6%
Реуе синдром	0.4%
Задна обратима енцефалопатия	0.4%
Други синдроми	1.3%
Неклассифицирани	43.8%

лезии стават по-малки, а мозъкът - по-атрофичен. Остатъчните прояви са мозъчна атрофия, малки таламични хиподенсности и кисти, а рядко – калцификати в таламусите (8). Характерно е нарушаването на кръвно-ликворната бариера, водещо до увеличено количество ликворен белтък при липса на увеличено количество клетки и грипни вируси. Клиничните прояви на острата некротизираща енцефалопатия се появяват 1-3 дни след началото на вирусна инфекция с фебрилитет, като се наблюдава бързо влошаване на неврологичния статус, възможен делир, генерализирани тонично-клонични пристъпи, последващ сопор и кома в първите 24 часа. Липсват менингеален синдром и фокална неврологична симптоматика.

Описаният от нас случай покрива критериите за грип-асоциирана енцефалопатия – налице е остро възникваща неврологична дисфункция на фона на доказана серологично грипна инфекция, при данни за мозъчен оток с наличие на застойни папили до 2 D и липса на ликворна плеоцитоза. В проведената КТ се визуализират и хиподенсни лезии в бялото мозъчно вещество

на двете хемисфери, но няма типичното за острата некротизираща енцефалопатия двустранно таламично засягане. Бързото обратно развитие на промените в КТ е фактор в полза на добра прогноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описаният случай илюстрира леко промитичане на грип-асоциирана енцефалопатия като водеща е клиниката на мозъчен оток. След острия период основна остава противооточната терапия при стриктно проследяване на обратното развитие на застойните папили.

ЛИТАРАТУРА

1. Иванов, И., Божинова, В., Стойчева-Въртигова, М. и съавт. Остри енцефалопатии, асоциирани с вирусни инфекции в детска възраст – критерии за диагностика и терапевтичен алгоритъм. Българска неврология, 2017, 18, 3, 187-193.
2. Biousse, V., Bruce, B., Newman, N. Update on the pathophysiology and management of idiopathic intracranial hypertension. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, 83, 5, 488-494.
3. Gordon, NS. Idiopathic intracranial hypertension. European Journal of Pediatric Neurology, 2006, 10, 1, 1-4.
4. Hoshino, A., Saitoh, M., Miyagawa, T. et al. Specific HLA genotypes confer susceptibility to acute necrotizing encephalopathy. Genes Immun, 2016, 17, 6, 367-369.
5. Julayanont, P., Karukote, A., Ruthirago, D. Idiopathic intracranial hypertension: ongoing clinical challenges and future prospects. L Pain Res, 2016, 9, 97-99.
6. Ko, M., Liu, G. Pediatric Idiopathic Intracranial Hypertension (Pseudotumor Cerebri). Horm Res Paediatr, 2010, 74, 6, 381-389.
7. Mariotti, P., Iorio, R., Frisullo G. et al. Acute necrotizing encephalopathy during novel influenza A(H1N1) virus infection. Ann Neurol, 2010, 68, 1, 111-114.
8. Mizuguchi, M., Yamanouchi, H., Ichiyama, T., Shiomi, M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. Acta Neurol Scand 2007, 115, Suppl. 186, 45-56.
9. Morishima, T., Togashi, T., Yokota, S. et al. Collaborative Study Group on Influenza-Associated Encephalopathy in Japan. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. Clin Infect Dis, 2002, 35, 5, 512-517.
10. Standridge, S. Idiopathic Intracranial Hypertension in Children: A Review and Algorithm. Pediatr Neurol, 2010, 43, 6, 377-390.

*Адрес за кореспонденция:
д-р Илияна Александрова, дм
Клиника по нервни болести за деца
МБАЛНП „Св. Наум“,
ул. „Любен Русев“ 1,
София, 1113*

АЛТЕРНАНТНА ХЕМИПЛЕГИЯ В ДЕТСТВОТО - СЛУЧАЙ С ГЕНЕТИЧНО ВЕРИФИЦИРАНА p.G947R МУТАЦИЯ В АТР1А3 ГЕН

РЕЗЮМЕ

АЛТЕРНАНТНА ХЕМИПЛЕГИЯ В ДЕТСТВОТО -
СЛУЧАЙ С ГЕНЕТИЧНО ВЕРИФИЦИРАНА
p.G947R МУТАЦИЯ В АТР1А3 ГЕН

Д. Денева¹, В. Божинова^{1,2}

¹ Клиника по нервни болести за деца,
УМБАЛНП „Св. Наум“

² Катедра по неврология,
Медицински факултет,
МУ – София

Алтернантната хемиплегия в детството (АХП) е рядко неврологично заболяване, характеризиращо се с транзиторни епизоди на алтернантна хемиплегия/хемипареза, дистонични атаки, пароксизмални абнормни очни движения (нистагъм, девияция), епилептични пристъпи и епизоди на автономна дисфункция. Заболяването започва преди 18 месечна възраст, при повечето пациенти - преди навършване на 6 месеца. Плегичните и дистонични атаки се повлияват от сън, но след събуждане могат да се повторят. Продължават минути до дни, като може да има прогресия на симптомите по време на една атака до квадриплегия. Те са потенциално животозастрашаващи и могат да включват значителни автономни симптоми като брадикардия, респираторен дистрес или SUDEP (внезапна необяснима смърт при епилепсия). Като водеща причина за АХП (в 76% от случаите) са идентифицирани мутации в АТР1А3 гена на хромозома 19q, кодиращи алфа 3 субединицата на Na⁺/K⁺-АТФаза. Лечението с Flunarizine е показало известна ефективност за намаляване тежестта и продължителността на паралитичните епизоди, но не води до пълно излекуване.

Представяме случай на момче на 3 години и 9 месеца с изява от 45 дневна възраст първоначално на дистонични атаки, съпроводени с абнормни очни движения, впоследствие хемиплегични епизоди алтерниращи в лява или дясна страна, продължаващи 3-4 дни, а към нас-

ABSTRACT

ALTERNATING HEMIPLEGIA OF CHILDHOOD –
A CASE OF A GENETICALLY CONFIRMED
p.G947R MUTATION IN ATP1A3 GENE

D. Deneva¹, V. Bojinova^{1,2}

¹ Clinic of Child Neurology, University Hospital for
Active Treatment of Neurology and Psychiatry

„St Naum“, Sofia, Bulgaria
² Department of Neurology,
Medical University of Sofia

Alternating hemiplegia of childhood (AHC) is a rare neurological disorder characterized by transient episodes of alternating hemiplegia/hemiparesis, dystonic attacks, paroxysmal abnormal ocular movements (nystagmus, eye deviation), epileptic seizures and episodes of autonomic dysfunction. The disease usually starts before 18 months of age and in the majority of patients - before 6 months of age. The plegic and the dystonic attacks disappear during sleep, but may recur shortly after waking up. Attacks can last from a few minutes to a couple of days and there may be a progression of the symptoms during the attacks up to quadriplegia. They are potentially life-threatening and may be accompanied by autonomic symptoms such as bradycardia, respiratory distress or SUDEP. Mutations in the ATP1A3 gene on chromosome 19q, encoding the alpha3 subunit of Na⁺/K⁺-ATPase are responsible for 76% of the AHC cases. Flunarizine has shown some effectiveness in reducing the severity and the duration of paralytic episodes, but its use does not result in complete cure.

We present a case of a boy, 3 years and 9 months of age, who experienced initially (at 45 days of age) dystonic attacks, accompanied by an abnormal eye movements and subsequently - hemiplegic episodes, affecting the left or the right side of the body and lasting for 3-4 days. Currently, the attacks have the characteristics of quadriplegia with a duration up to 2 weeks. A mutation p.G947R in the ATP1A3 gene on chromosome 19q was confirmed, suggesting a more favorable

тоящата възраст достигащи до квадриплегия с продължителност до две седмици. При момчето генетично е потвърдена мутация p.G947R в ATP1A3 гена на хромозома 19q, предполагаща по-леко протичане.

Алтернантната хемиплегия е рядко и трудно за диагностика генетична заболяване на ранното детство. Асоциацията от признаци и симптоми позволяват създаването на диагностични клинични критерии. Мутациите в ATP1A3 гена са основна причина за АХП. Съобщават се корелации между различните мутации и тежестта на протичане. Периодични кардиологични прегледи са оправдани, тъй като сърдечната аритмична заболяемост и смъртност са потенциално предотвратими.

Ключови думи: Алтернатна хемиплегия на детството, ATP1A3-свързани заболявания

Алтернантната хемиплегия в детството (АХП) е рядко неврологично заболяване, описано за първи път от Verret и Steele през 1971 г. (10) като форма на хемиплегична мигрена в ранна детска възраст. Последващи съобщения предполагат, че синдромът е вариант на усложнена или базиларна мигрена, въпреки значителните разлики в симптомите и хода на заболяването. Едва през 1980 г. KrEageloh и Aicardi (5) правят разграничение между това разстройство и мигрена. През 2012 г. мутациите в ATP1A3 гена на хромозома 19q, кодиращи алфа 3 субединицата на Na⁺/K⁺-АТФаза са идентифицирани като основна причина за АХП (3,11,12). Откриват се приблизително при 76% от случаите. Почти всички случаи на АХП са спорадични, много по-рядко е автозомно доминантното унаследяване. Честотата на АХП се оценява приблизително 1 на 1 000 000 раждания, но истинската честота може да е по-висока, тъй като разстройството е често погрешно диагностицирано. Лечението с Flunarizine е показало известна ефективност за намаляване тежестта и продължителността на паретичните епизоди, но не води до пълно излекуване (2).

Клиничните критерии за диагностициране на АХП, известни като критерии на „Aicardi“,

course.

Alternating hemiplegia is a rare and difficult to diagnose genetic disease of the early childhood. A set of specific signs and symptoms allows the development of diagnostic clinical criteria. Mutations in the ATP1A3 gene are a major cause of AHC. A connection between the different mutations and the severity of the disease phenotype is reported. A periodic cardiology follow-up is warranted as the life-threatening cardiac arrhythmias are potentially preventable.

Key words: Alternating hemiplegia of childhood, ATP1A3-Related Neurologic Disorders

включват (5,1):

1. Начало на изява преди 18 месечна възраст, при повечето пациенти преди навършване на 6 месеца;
2. Повтарящи се епизоди на алтернантна хемиплегия/хемипареза с продължителност от няколко минути до няколко дни;
3. Епизоди на двустранна хемиплегия или квадриплегия, като генерализация на хемиплегичен епизод или двустранни от самото начало;
4. Други пароксизмални смущения, включително тонични или дистонични състояния, необичайни очни движения, ипсилатерални на хемиплегията (монокуларен нистагъм, девиация). Автономни симптоми, които могат да се появят в допълнение към атаките на хемиплегия или самостоятелно;
5. Повлияване на симптомите при сън, които могат да се възобновят след събуждане;
6. Забавяне в психомоторното развитие (интелектуален дефицит) или неврологични отклонения като хореоатетоза, спонтанна или двигателно индуцирана; дистония или атаксия.

Представяме случай на дете на 3 години и 9 месеца, родено от втора нормално протекла бременност, с планово цезарово сечение по индика-

ции на майката, с тегло 3600 г. и обиколка на главата 35 см. От 45 дневна възраст се изяват първоначално дистонични атаки съпроводени с абнормни очни движения. Майката описва изпъване на тялото, обърната настрани глава, не винаги с нистагмични движения на очите. Тези прояви били оценени като епилептични и е назначено лечение с Конвулекс и Фенобарбитал. Проведената магнитно-резонансна томография (МРТ) на главен мозък е описана като нормална. Впоследствие терапията била спряна и подновена отново с Фенобарбитал, поради идентичен пристъп на 3,5 месечна възраст. От 1г. и 7 месеца в рамките на 2-а месеца, през няколко седмици се манифестират хемиплегични епизоди, алтерниращи в лява или дясна страна, продължаващи 4-5 дни - „не можел да движи ту левите, ту десните крайници, отклонявал поглед на една страна за секунди“. Новата МРТ на главен мозък с ангиография също е в норма. На тази възраст детето постъпи в Клиника по нервни болести за деца при УМБАЛНП „Св.Наум“, когато беше наблюдаван пристъп на десностранна хемипареза по-изявена в ръката, непостоянен нистагъм, паретична походка. В ЕЕГ не се регистрираха абнормности. Като най-вероятна диагноза се обсъди „Алтернантна хемиплегия“, потвърдена генетично, с доказана мутация p.G947R в ген ATR1A3 на дългото рамо на 19 хромозома (19q). Въпреки лечението с Флунаризин пристъпната изява била еднократно месечно, с продължителност 3-4 дни. Към настоящата възраст, 3 години и 9 месеца има периоди без паретични атаки, продължаващи до 70 дни, но има и такива с продължителност до 2 седмици преминаващи от квадриплегия, през левостранна или десностранна хемипареза, до пълно окончателно възстановяване. По време на квадриплегичните епизоди държи главата отметната назад, не према храна. Получавал е по-кратки епизоди за около два часа преди заспиване, като след сън е с напълно възстановена сила в крайниците.

Неврологичен статус, две седмици след прекаран пристъп на левостранна хемиплегия: Без менинго-радикулерно дразнене. Краниални нерви - б.о. Дискретно намалена сила в лява ръка, на моменти държи ръката в юмрук и посяга с длан. Сухожилни рефлекс - живи в четирите крайника, положителен рефлекс на Трьомнер в лява ръка; положителни рефлекс на Бабински и Чадок в ляв крак. Сетивност не може да се изследва. Не контролира тазови резервоари. Придвижва се самостоятелно, на широка основа, нестабилно. ВКФ - задръжка в импресивната и експресивна реч. На втория ден от престоя в клиника с изява на десностранна хемипареза по-изявена в ръката, непостоянен нистагъм. Придвижва се с паретична походка.

Обсъждане:

Алтернантната хемиплегия в детството е рядък генетичен синдром, характеризиращ се с инфантилно начало на епизодична хемиплегия. Повечето случаи се съпровождат от дистонични атаки, пароксизмални абнормни очни движения, забавяне на развитието и прогресивно когнитивно увреждане. Плегичните и дистонични атаки се повлияват от сън, но след събуждане могат да се повторят. Продължават минути до дни, с възможна прогресия на симптомите по време на една атака до квадриплегия. Съобщава се за тригериращи фактори, като промени в температурата или осветлението (слънчева светлина, флуоресцентни лампи), експозиция на вода, храна, специфични дейности (упражнения, люлеене) и други стресови фактори на околната среда. Самите хемиплегични атаки не са епилептични, но около половината от пациентите с АХП имат и епилептични пристъпи. Плегичните епизоди са потенциално животозастрашаващи, тъй като могат да се съпровождат от автономни симптоми като брадикардия, респираторен дистрес или SUDEP (внезапна необяснима смърт при епилепсия). Съобщава се, че сърдечна

аритмия може да се развие по-късно в хода на алтернантната хемиплегия и е потенциално животозастрашаваща (6). Електроенцефалографията и образът от МРТ не дават специфични отклонения. Данните от различни проучвания показват, че Флунаризин може да намали продължителността, тежестта и/или честотата на епизодите (2). Бензодиазепините и други лекарства за предизвикване на сън, или лечение на дистония понякога се използват като абортивни лекарства по време на атациите.

През 2004 г. е открито първото заболяване, причинено от мутации на АТР1А3 гена. Това е дистония - паркинсонизъм с бързо начало (RDP, DYT12), което се проявява от 9 месеца до 55 год. възраст. Дистонията не реагира на лечение с Леводопа, има бързо начало, от няколко минути до няколко дни преди да настъпи стабилизация (8). Осем години по-късно (2012 г.) три независими изследователски групи (3, 11, 12) съобщават, че АХП е причинена от мутации в същия ген. След това се доказва друго рядко заболяване, различно от RDP или АХП, отново резултат на мутации на АТР1А3 гена, а именно CAPOS синдром (церебеларна атаксия, арефлексия, pes cavus, оптична атрофия и сензонеурална загуба на слуха). Изявата на това заболяване е в ранна детска възраст с повтарящи се епизоди на остра атаксия, свързани с фебрилни заболявания. Тези остри епизоди са склонни да намаляват с времето, но неврологичните последици са постоянни и прогресират, като водят до арефлексия и атаксия на походката и крайниците. Засегнатите лица от ранна детска възраст развиват сензонеурална глухота и прогресивно зрително увреждане, дължащо се на оптична атрофия (4). В последно време при все по-голям брой пациенти се проявяват припокриващи симптоми, които допълнително разширяват фенотипа, дори и при тези добре описани заболявания, първоначално смятани за напълно различни. Въз основа на тези

открития се разширява концепцията за АТР1А3-свързани неврологични заболявания. АТР1А3 генът кодира алфа 3 субединицата на Na^+/K^+ АТФаза, която се експресира основно в невроните в централна нервна система. АТФазата е основен трансмембранен протеин, който обменя 3Na^+ и 2K^+ през плазмената мембрана, използвайки енергия от хидролизата на АТФ. Получените йонни градиенти осигуряват мембранный потенциал, който се използва за генериране на електрични импулси и за преместване на невротрансмитери и калциеви йони през плазмената мембрана. Все още не е ясно, как нарушената функция на Na^+/K^+ АТФазата причинява епизодите на парализа и дистония, характерни за АХП.

В последните години се търсят корелации между клиничния фенотип и различните АТР1А3 генни мутации. При едно от проучванията е анализирана международна кохорта от 155 пациенти, като са направени обобщения на генотип-фенотипните корелации (7). При мутацията p.Gly947Arg, авторите намират по-късна изява на плегичните атаки, но с тенденция за по-чести и по-дълги тонични епизоди, както и ранна изява на епилептични пристъпи. Повечето пациенти са с лека умствена изостаналост, но с по-тежки говорни нарушения (дизартрия), което допълнително усложнява дори и лекия интелектуален дефицит. Посочва се, че този генотип корелира с по-благоприятна прогноза. Диагнозата при нашия пациент първоначално беше поставяне въз основа на покриване на диагностичните клинични критерии, а впоследствие генетично потвърдена с откритата мутация на ген АТР1А3 exon21: c.2839G>A, p.G947R. Клиничното наблюдение при пациента, за разлика от резултатите на горецитираното проучване, показва ранна изява на дистонични и плегични атаки, без манифестиране на епилептични пристъпи. В междупристъпните периоди, при детето, не се установяват двигателни нарушения, при наличие на лек когнитивен

дефицит. Този случай потвърждава значителната вариабилност в хода на заболяването при различните индивиди и някои генотип-фенотипни корелации. В тази насока се обсъжда ролята и на други модифициращи гени или епигенетични фактори.

Заклучение: Алтернантната хемиплегия в детството е рядко и трудно за диагностика разстройство, което не остава само в рамките на детството. Асоциацията от признаци и симптоми позволява създаването на диагностични клинични критерии. Мутациите в ATP1A3 гена са основна причина за АХП. Съобщават се корелации между различните мутации и тежестта на протичане. Периодични кардиологични прегледи са оправдани, тъй като сърдечната аритмична заболяемост и смъртност са потенциално предотвратими. Понастоящем възможностите за лечение са изключително ограничени. Flunarizine е блокер на калциевите канали и показва известна ефективност за намаляване тежестта и продължителността на паретичните епизоди, но не води до пълно излекуване.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bourgeois, M., Aicardi J., Goutières, F. Alternating hemiplegia of childhood. J Pediatr. 1993, 122, 673–679.
2. Chi, L.Y., Zhao, X.H., Liu, X.W., Jiang, W.J., Chi, Z.F., Wang, S.J. Alternating hemiplegia of childhood in chinese following long-term treatment with flunarizine or topiramate. Int J Neurosci. 2012, 122, 506–510.3
3. Heinzen, E.L., Swoboda, K.J., Hitomi, Y., Gurrieri, F., Nicole, S., de Vries, B., et al. De novo mutations in ATP1A3 cause alternating hemiplegia of childhood. Nat Genet. 2012, 44, 9):1030–1034.
4. Heinzen, E.L., Arzimanoglou, A., Brashear, A., Clapcote, S.J., Gurrieri, F., Goldstein, D.B., Johannesson, S.H., Mikati, M.A., Neville, B., Nicole, S., et al. Distinct neurological disorders with ATP1A3 mutations. Lancet Neurol. 2014, 13, 503–514.
5. KrEageloh, I., Aicardi, J., Alternating hemiplegia in infants: report of five cases. Developmental Medicine & Child Neurology, 1980, 22, 784–791.
6. INovy, J., Mc Williams, E., Sisodiya, S., M. Asystole in alternating hemiplegia with de novo ATP1A3 mutation. Eur J Med Genet 2014, 57, 1, 37-39.
7. Panagiotakaki, E., De Grandis, E., Stagnaro, M., Heinzen, E.L., Fons, C., Sisodiya, S., de Vries, B. Clinical profile of patients with ATP1A3 mutations in Alternating Hemiplegia of Childhood-a study of 155 patients. Orphanet J Rare Dis. 2015, 10, 123.
8. Sasaki, M., Ishii, A., Saito, Y., Hirose, S. Intermediate form between alternating hemiplegia of childhood and rapid-onset dystonia-parkinsonism. Mov Disord., 2014, 29, 153–154.
9. Sasaki, M., Ishii, A., Saito, Y., Morisada, N., Iijima, K., Takada, S., et al. Genotype-phenotype correlations in alternating hemiplegia of childhood. Neurology, 2014, 82, 482–490.
10. Verret, S., Steele, J., C. Alternating hemiplegia in childhood: a report of eight patients with complicated migraine beginning in infancy. Pediatrics, 1971, 47, 4, 675–680.inter
11. Rosewich, H., Thiele, H., Ohlenbusch, A., Maschke, U., Altmuller, J., Frommolt, P., et al. Heterozygous de-novo mutations in ATP1A3 in patients with alternating hemiplegia of childhood: a whole-exome sequencing gene-identification study. Lancet Neurol. 2012, 11, 9, 764–773.
12. Ishii, A., Saito, Y., Mitsui, J., Ishiura, H., Yoshimura, J., Arai, H., et al. Identification of ATP1A3 mutations by exome sequencing as the cause of alternating hemiplegia of childhood in Japanese patients. PloS One. 2013, 8, 2, e56120.

Адрес за кореспонденция:

д-р Даниела Денева

Клиника по нервни болести за деца

МБАЛНП „Св. Наум“,

ул. „Любен Русев“ 1,

София, 1113