

ETIOLOGICKÁ DIAGNOSTIKA EPILEPSIE: IDIOPATICKÁ, KRYPTOGENNÁ ALEBO SYMPTOMATICKÁ EPILEPSIA?

MUDr. Branislav Kollár, prof. MUDr. Pavel Varsík, DrSc., MUDr. Darina Buranová, PhD.,
MUDr. Katarína Klobučníková

I. neurologická klinika FN a LF UK, Bratislava

Pomocou 5-stupňového diagnostického algoritmu sme analyzovali súbor pacientov po solitárnom a opakovaných epileptických záchvatoch (n=324). Všetci pacienti boli sledovaní 2–5 rokov. V súbore bolo 20 prípadov pacientov s vyprovokovanými a 41 s nevyprovokovanými solitárnymi epileptickými záchvatmi, 94 pacientov s tzv. „sporadickými“ záchvatmi a 169 pacientov s tzv. „chronickou“ epilepsiou. Analýza ukázala, že množstvo prípadov s neobjasnenou etiológiou bolo 2 až 3x vyššie u pacientov so solitárnymi a tzv. „sporadickými“ epileptickými záchvatmi ako u pacientov s tzv. „chronickou“ epilepsiou. V skupine pacientov s tzv. „chronickou“ epilepsiou tvorila symptomatická epilepsia takmer 90% prípadov a takisto bolo v tejto skupine aj viac prípadov parciálnej epilepsie s preukázateľným ohniskom v temporálnej oblasti. Rozbor príčinných faktorov ukázal absolútnu dominanciu vplyvu alkoholu a drog na vzniku vyprovokovaných solitárnych záchvatov. V ostatných sledovaných skupinách sa ako najvýznamnejšie etiologické faktory ukázali perinatálne cerebrálne poškodenie v detskom veku a cirkulačné poruchy mozgu v dospelom veku.

Kľúčové slová: idiopatická a kryptogénna epilepsia, symptomatická epilepsia.

Úvod

V súčasnosti sa epilepsia v klinickej praxi zvykne definovať ako ochorenie, ktoré sa prejavuje spontánnym opakovaním sa epileptických záchvatov. Nie je to však nologická jednotka, ktorú by vymedzovala určitá jednotná etiológia, patogenéza, klinický obraz a priebeh, a preto je správnejšie hovoriť o epileptickom syndróme. Epileptický záchvat možno chápať ako paroxysmálny patologický proces v mozgu nejednotnej etiologie s mnohotvárnymi klinickými a elektrofyziológickými prejavmi. Príčinou epilepsie môžu byť rôzne faktory. Určitý etiologický faktor môže byť zodpovedný za vznik typologicky rôznych epileptických syndrómov. Doteraz používaný návrh klasifikácie epileptických syndrómov vypracovaný Medzinárodnou ligou proti epilepsii v roku 1989 by mal byť vodítkom pri vytváraní štruktúry diagnózy (2). Mnohí autori však kritizujú používané termíny idiopatická a kryptogénna epilepsia (14, 15). Idiopatická a kryptogénna epilepsia vlastne predstavujú vyčlenenú skupinu prípadov, kde sa etiologický faktor nepodarilo stanoviť (podľa niektorých prác až takmer u 70% prípadov) (5, 10). Súčasné názory reprezentuje Wyllie a to, že neexistuje idiopatická epilepsia, ale že tento pojem len vyviera z nemožnosti dokázania biochemických a mikroskopických štrukturálnych zmien dostupnými diagnostickými prostriedkami, resp. iným spôsobom ako nekropsiou alebo biopsiou (dokonca ani nekropsia niekedy nepreukáže očakávaný defekt, ktorý sa jednoducho nenájde) (15).

Udáva sa, že až v 80% prípadov sa epileptický záchvat dostavuje pred 25. rokom

života (2, 4, 15). Varsík a spol. preto za veľmi dôležitý faktor v etiológii epilepsie považujú vývinové a geneticky podmienené poruchy. Na základe kazuistických zdení dochádzajú k záverom, že i dôkaz genetického faktora nemusí vylúčiť, že ide o polyetiologický klinický syndróm, o výskyt patoplastického terénu a spúšťačieho činiteľa alebo o náhodnú koincidenciu úplne rozdielných a nezávisle pôsobiacich etiologických činiteľov (14). Choueiri a spol. a Procházka vo svojich prácach upozorňujú na význam genetických faktorov nielen u epilepsii idiopatických a pri febrilných kŕčoch, ale tiež u epilepsii symptomatických (6, 12). Významnú úlohu genetickým faktorom v etiológii epilepsie pripisujú aj iní autori (8, 9, 11).

Cieľom tejto štúdie bolo stanoviť (pomocou tzv. 5-stupňového diagnostického algoritmu epilepsie používaného na našej klinike) zastúpenia jednotlivých etiologických faktorov v skupine 324 pacientov so solitárnymi a opakovanými (tzv. „sporadickými“) epileptickými záchvatmi a s tzv. „chronickou“ epilepsiou.

Materiál a metódy

Analýzovali sme 324 prípadov pacientov po solitárnom a opakovaných epileptických záchvatoch, ktorí boli hospitalizovaní na našej klinike za obdobie 5 rokov (od 1. 1. 1997 do 1. 1. 2002). U všetkých pacientov bolo urobené kompletné klinické vyšetrenie podľa diagnostického algoritmu používaného na našej klinike (7, 14). Doba sledovania pacientov bola 2–5 rokov. Súbor sme rozdelili na 2 skupiny prípadov:

I. skupina: 61 solitárnych epileptických záchvatov (36 mužov a 25 žien vo veku 19–81 rokov).

Túto skupinu sme ďalej rozdelili na dve podskupiny, ktoré sme hodnotili samostatne:

IA: vyprovokované solitárne epileptické záchvaty (20 pacientov)

IB: nevyprovokované solitárne epileptické záchvaty (41 pacientov).

II. skupina: 263 prípadov s opakovanými epileptickými záchvatmi (152 mužov a 111 žien vo veku 16–78 rokov)

Túto skupinu sme rozdelili taktiež na 2 samostatne hodnotené podskupiny:

IIA: 94 pacientov s tzv. „sporadickými“ epileptickými záchvatmi (nie viac ako 5 záchvatov v anamnéze počas 2–5 ročného obdobia sledovania)

IIB: 169 pacientov s tzv. „chronickou“ epilepsiou (viac ako 5 záchvatov počas sledovaného obdobia 2–5 rokov)

Okrem klinického vyšetrenia podľa diagnostického algoritmu sme u všetkých pacientov realizovali nami asistované podrobné anamnestické vyplnenie dotazníka (zodpovedanie 135 otázok). V diagnostickom algoritme epilepsie sme postupovali podľa tzv. 5-stupňovej diagnostickej schémy:

1. stanovili sme typ epileptického záchvatu
2. analyzovali sme EEG prejavy (vrátane provokačných metód)
3. podrobili sme analýze výskytu preukázaných a možných etiologických faktorov
4. pokúsili sme sa stanoviť, resp. potvrdiť epileptogénne ohnisko
5. zhodnotili sme úspešnosť a účelnosť farmakoterapie.

U každého pacienta bolo realizované MR, resp. aspoň CT vyšetrenie mozgu (v prípade

normálneho alebo nejasného nálezu na CT vyšetrení sa u každého pacienta doplnilo aj MRI vyšetrenie, u 28 pacientov sa robila CT-angiografia, u 46 pacientov MR-angiografia, u 10 pacientov sa urobila MRS).

Výsledky

1. U pacientov so solitárnymi nevyprovokovanými a s tzv. „sporadickými“ záchvatmi sme ako idiopatických a kryptogénnych uzatvorili 2 až 3× viac prípadov v porovnaní s pacientami s tzv. „chronickou“ epilepsiou ($p < 0,01$) (vo všetkých nami hodnotených skupinách však celkovo prevažovali formy symptomatické, ktoré u „chronickej“ epilepsie tvorili až takmer 90 % prípadov). Významne viac generalizovaných a menej parciálnych epileptických záchvatov bolo u pacientov so „sporadickými“ epileptickými záchvatmi v porovnaní s pacientami so solitárnymi záchvatmi i s „chronickou“ epilepsiou ($p < 0,01$). U „chronickej“ epilepsie bolo významne viac parciálnych záchvatov ($p < 0,05$) (tabuľka 1).
2. Z lokalizačného hľadiska bolo u pacientov s parciálnymi záchvatmi, resp. fokálnou epilepsiou epileptogénne ohnisko lokalizované v 72–95 % prípadov v prednom kvadrante telencefala (najviac u „chronických“ epilepsií, kde bolo i 2× viac ohnísk v laloku temporálnom ako v laloku frontálnom ($p < 0,01$)).
3. Z hľadiska výskytu etiologických faktorov považujeme za významné stanovenie etiológie až takmer v 90 % prípadov „chronickej“ epilepsie. Z jednotlivých etiologic-

kých faktorov bolo v detskom veku najviac zastúpené perinatálne a včasné postnatálne cerebrálne poškodenia a vo veku dospelom cirkulačné poruchy a neoplastické postihnutie CNS (tabuľka 2).

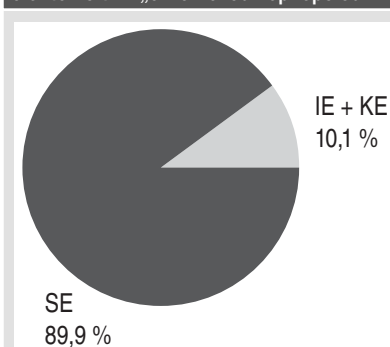
4. U samostatne hodnotenej skupiny vyprovokovaných solitárných záchvatov sa ako absolútne najvyšší a dominujúci príčinný faktor ukázalo užívanie alkoholu a drog.

Diskusia

Výsledky našej analýzy etiologických faktorov vedúcich ku vzniku epilepsie, resp. epileptického záchvatu sa významne odlišujú od údajov prezentovaných v literatúre (2, 5, 10, 15). V našej skupine pacientov po solitárnom nevyprovokovanom epileptickom záchvate sme etiológiu neobjasnili u 31,71 % záchvatov, v skupine pacientov s tzv. „sporadickými“ epileptickými záchvatmi sme zaznamenali 24,47 % prípadov idiopatickej a kryptogénnej epilepsie a toto percento bolo ešte nižšie v skupine pacientov s tzv. „chronickou“ epilepsiou (10,1 %). Menšie množstvo idiopatických a kryptogénnych prípadov môže súvisieť s frekvenciou a množstvom epileptických záchvatov, môže byť prejavom rozdielného počtu a vekovej štruktúry členov súboru v jednotlivých skupinách, v skupine pacientov s „chronickou“ epilepsiou nepochybne zohral úlohu aj „typ“ nášho pracoviska (liečbou ovplyvniteľné epilepsie vrátane idiopatických sú spravidla v starostlivosti „rajónnych“ neurologických pracovísk), avšak za veľmi dôležitú považujeme aj väčšiu dôslednosť v analýze

faktografických údajov získaných použitím už uvedeného 5-stupňového diagnostického algoritmu. V tejto súvislosti i zhodnotenie výskytu generalizovaných a parciálnych záchvatov u solitárných a „sporadických“ epileptických záchvatov a u tzv. „chronickej“ epilepsie má charakter nárastu počtu parciálnych záchvatov s nárastom počtu prekonaných paroxysmov a dokonca u tzv. „chronickej“ epilepsie sa tento typ záchvatov vyskytuje vo viac ako 81 % prípadov, pričom lokalita ohniska je u 95 % prípadov v prednom kvadrante telencefala (dvakrát častejšie v temporálnom ako vo frontálnom laloku). Tieto fakty akoby potvrdzovali významné postavenie spánkového laloka v epileptogénze ako aj významnú úlohu opakovania sa, resp. frekvencie záchvatov pre zachytnosť klinických a elektrografických prejavov potrebných pre upresnenie klinickej diagnostiky typu záchvatu.

Graf 1. Pomer idiopatickej a kryptogénnej epilepsie voči symptomatickej epilepsii u pacientov s tzv. „chronickou“ epilepsiou



Tabuľka 1. Charakter a typy záchvatov

Záchvaty		n	IE+KE	SE	IE + KE		SE		celkovo		parciálne epi (fokus)		
					gen. z.	parc. z.	gen. z.	parc. z.	gen. z.	parc. z.	F lalok	T lalok	iná lokalita
solitárne (n=61)	provokované	20					9 (45 %)	11 (55 %)					
	neprovokované	41	13 (31,71 %)	28 (68,29 %)	8 (61,54 %)	5 (38,46 %)	8 (28,57 %)	20 (71,43 %)	16 (29,02 %)	25 (60,98 %)	10 (40 %)	8 (32 %)	7 (28 %)
sporadické		94	23 (24,47 %)	71 (75,53 %)	19 (82,61 %)	4 (17,39 %)	20 (28,17 %)	51 (71,83 %)	39 (41,45 %)	55 (58,55 %)	25 (45,45 %)	26 (47,27 %)	4 (7,27 %)
chronická epi		169	17 (10,1 %)	152 (89,9 %)	9 (52,94 %)	8 (47,06 %)	22 (14,47 %)	130 (85,53 %)	31 (18,34 %)	138 (81,66 %)	43 (31,16 %)	87 (63,04 %)	8 (5,80 %)

Vysvetlivky: CP – cievne poškodenie, DO – degeneratívne ochorenie, EP – exotoxické poškodenie, F lalok – frontálny lalok, Gen. z. – generalizované epileptické záchvaty, IE – idiopatická epilepsia, KE – kryptogénna epilepsia, MP – metabolické poškodenie, n – počet, NEO – neoplastické poškodenie, Parc. z. – parciálne epileptické záchvaty, PCP – perinatálne cerebrálne poškodenie, SE – symptomatická epilepsia, T lalok – temporálny lalok, TP – traumatické poškodenie, VP – ťvovjová porucha, ZP – zápalové poškodenie

Tabuľka 2. Etiologické faktory v genéze epi záchvatu – symptomatické epilepsie a solitárne epi záchvaty

Záchvaty		VP	PCP	DO	ZP	CP	NEO	TP	EP	MP
solitárne (n=61)	Provokované (n=20)	-	-	-	2 (10 %)	5 (25 %)	2 (10 %)	1 (5 %)	9 (45 %)	1 (5 %)
	Neprovokované (n=41)	1 (3,57 %)	4 (14,29 %)	1 (3,57 %)	-	10 (35,71 %)	3 (10,71 %)	5 (17,86 %)	4 (14,29 %)	-
sporadické (n=71)		4 (5,63 %)	19 (26,76 %)	-	6 (8,45 %)	13 (18,31 %)	11 (15,49 %)	9 (12,68 %)	9 (12,68 %)	-
chronická epi (n=152)		23 (15,13 %)	46 (30,26 %)	2 (1,32 %)	6 (3,95 %)	29 (19,07 %)	14 (9,21 %)	19 (12,51 %)	13 (8,55 %)	-

Vysvetlivky: CP – cievne poškodenie, DO – degeneratívne ochorenie, EP – exotoxické poškodenie, F lalok – frontálny lalok, Gen. z. – generalizované epileptické záchvaty, IE – idiopatická epilepsia, KE – kryptogénna epilepsia, MP – metabolické poškodenie, n – počet, NEO – neoplastické poškodenie, Parc. z. – parciálne epileptické záchvaty, PCP – perinatálne cerebrálne poškodenie, SE – symptomatická epilepsia, T lalok – temporálny lalok, TP – traumatické poškodenie, VP – ťvovjová porucha, ZP – zápalové poškodenie

Pri stanovení príčiny epileptického syndrómu sme za určitú opatnosť v hodnotení jednotlivých etiologických faktorov. Čoraz častejšie sa vyskytujú názory o možnom polyetiologickom klinickom syndróme s určitou genetickou závislosťou, so špecifickými genetickými mutáciami, vývojovými mikrodysplastickými zmenami – najmä kortikálnych štruktúr. Preto skutočne zostávajú otvorené otázky: „Prečo u niekoho vznikne a u niekoho nevznikne epileptický syndróm? Keď hovoríme o etiologickom faktore nehovoríme vlastne iba o spúšťacom mechanizme?“ Vychádzajúc z tejto premisy hodnotíme i príčinné faktory.

Príekazne najpregnantnejším spúšťacím faktorom u solitárnych vyprovokovaných epileptických záchvatov sa ukázala závislosť na alkohole a drogách, ktorá bola prítomná takmer u polovice týchto prípadov a zohrala rozhodujúcu úlohu pri vzniku záchvatu. Na význam a výskyt akútnych symptomatických záchvatov upozorňujú aj iní autori (1, 13).

Za zaujímavý, ale na druhej strane určite aj diskutabilný etiologický faktor považujeme perinatálne cerebrálne poškodenie (PCP). Pri hodnotení frekvencie výskytu tohto etiologického faktora sa ukázalo, že jeho zastúpenie v skupine pacientov so solitárnymi nevyprovokovanými záchvatmi je o polovicu nižšie ako u pacientov so „sporadickými“ záchvatmi a v skupine pacientov s tzv. „chronickou“ epilepsiou. PCP (anoxicko-ischemické alebo traumatické poškodenie mozgu v perinatálnom období) bolo najčastejšie identifikovaným etiologickým faktorom v týchto skupinách pacientov. Určitej diskutabilnosti z pohľadu určenia tohto faktora ako etiológie vzniku epilepsie sme sa snažili predísť a to tak, že PCP sme určili za etiologický faktor až vtedy, ak sme preto našli oporu v anamnéze a v náleze psychologického vyšetrenia (napr. protrahovaný alebo asfyktický pôrod, psychomotorická retardácia vo včasných štádiách vývoja dieťaťa, prejavy organicity pri psychologickom vyšetrení, atď.) a navyše u každého takto uzavretého pacienta tento záver podporoval minimálne jeden z uvedených faktorov: a) patologický nález pri objektívnom neurologickom vyšetrení, b) abnormálny nález pri EEG vyšetrení (najmä nález svedčiaci pre difúznejšie cerebrálne poškodenie), c) patologický nález pri CT alebo pri MRI vyšetrení mozgu v súlade s týmto dg. záverom. V niektorých prípadoch dlhý latentný interval bez prítomnosti epileptických záchvatov je možné vysvetliť existenciou tohto faktora ako patoplastického terénu a súčasnou prítomnosťou tzv. spúšťacích činiteľov (14).

To, že vo vzťahu ku epileptogénze sa predný mozgový kvadrant javí byť častejším zdrojom epileptických klinických a elektrogra-

fických prejavov potvrdzujú aj naše výsledky. Takisto podporujú aj údaje iných autorov o mimoriadnej citlivosti systému septo-hipokampálneho (diencefalotemporálneho alebo limbického) a frontálneho laloka (14, 15). Tieto lokality boli u našich pacientov najčastejším miestom generácie epileptických záchvatov.

Súčasná moderná neurológia sa jednoznačne stotožnila s názorom, že epilepsia je vlastne syndrómová jednotka a nie choroba sui generis. Pomerne dlho trvalo vypracovanie klasifikácie epilepsie podľa typu záchvatov a klinickej symptomatológie. O príčine vzniku tohto klinického syndrómu existuje v súčasnosti pomerne slušná predstava, ktorá sa tiež bežne prijíma, avšak bezpečné a spoľahlivé označenie určitého faktora za skutočnú príčinu je často diskutabilné. Za príčinu vzniku epilepsie sa zvyčajne označuje určitá funkčná alebo štrukturálna lézia CNS, najčastejšie mozgovej kôry. Keďže štrukturálna lézia CNS sa často vyskytuje aj bez epileptických záchvatov, oprávnené sa nastoľuje i už spomínaný problém patoplastického terénu, genetických faktorov a tzv. spúšťacích mechanizmov v etiopatogénze epilepsie. Uvedené fakty sú dôvodom, prečo sa niekedy nepodari spoľahlivo zistiť príčinný faktor (14). V súvislosti s uvedeným je potrebné všetky súčasné výsledky týkajúce sa etiológie epilepsie interpretovať s určitou „rezervou“. Je však zrejmé, že pri dôslednom dodržiavaní diagnostických algoritmov a pri ďalšom zdokonaľovaní diagnostických metód bude množstvo epilepsií uzavretých ako idiopatické a kryptogénne neustále klesať. Výsledky, ktoré sú prezentované v tejto práci sú tiež v súlade s týmto názorom a predstavou.

Záver

1. V súbore 324 pacientov so solitárnymi a „sporadickými“ epileptickými záchvatmi a s tzv. „chronickou“ epilepsiou sme sa pokúsili o stanovenie etiológie záchvatov. Predpokladáme, že dôsledné dodržiavanie 5-stupňového diagnostického algoritmu nám umožnilo znížiť frekvenciu výskytu tzv. idiopatickej a kryptogénnej epilepsie a neobjasnených solitárnych epileptických záchvatov (aj keď berieme do úvahy, že menšie množstvo idiopatických a kryptogénnych prípadov v našich súboroch pacientov môže súvisieť aj s frekvenciou a množstvom epileptických záchvatov, môže byť prejavom rozdielneho počtu a vekovej štruktúry členov súboru a v skupine pacientov s „chronickou“ epilepsiou nepochybne zohral úlohu aj „typ“ nášho pracoviska).

2. S nárastom počtu prípadov symptomatickej epilepsie u skupiny tzv. „chronickej“ epilepsie (n=169) v porovnaní so skupinou solitárnych nevyprovokovaných (n=41) a „sporadických“ (n=94) epileptických záchvatov narastal i počet parciálnych záchvatov, ktorý u tejto skupiny dosiahol hranicu vyše 81%. U pacientov s fokálnou „chronickou“ epilepsiou bolo epileptické ohnisko lokalizované v 95% v prednom kvadrante telencefala, pričom dvojnásobne viac ohnísk sme detekovali v temporálnom laloku v porovnaní s lalokom frontálnym.

3. Výsledky ukázali, že najčastejším príčinným faktorom v patogénze solitárnych vyprovokovaných záchvatov bolo chronické požívanie alkoholu a drogová závislosť. U pacientov s neskorou symptomatickou epilepsiou zohrával najvýznamnejšiu úlohu v detskom veku faktor perinatálneho cerebrálneho poškodenia a v dospelom veku faktor cirkulačných porúch CNS.

Literatúra

1. Annegers JF, Hauser WA, Rocca WA. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935–84. *Epilepsia* 1995; 36(4): 327–333.
2. Brežný I. Epilepsia, In: Varsik P., ed. *Neurológia II: Patogénza a klinika nervových chorôb*. Lufema, Bratislava, 1999: 404–431.
3. EpiStop: Diagnostický a terapeutický štandard epilepsie. Mediforum, Glaxo Wellcome 1996.
4. Guberman AH, Bruni J. *Essentials of Clinical Epilepsy*, Second Edition. Boston, Mass., USA: Butterword-Heinemann, 1999: 207.
5. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester and Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453–468.
6. Choueiri RN, Fayad MN, Farah A, Mikati MA. Classification of epilepsy syndromes and role of genetic factors. *Pediatr-Neurol* 2001 Jan; 24(1): 37–43.
7. Kollár B, Buranová D, Varsik P. Epilepsia-súčasné možnosti liečby. *Interná medicína* 2002/9: 579–583.
8. Mattson RH. Overview: Idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl.2): 2–6.
9. Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, Berkovic S. Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 171–176.
10. Ng KK, Ng PW, Tsang KL. Clinical characteristics of adult epilepsy patients in the 1997 Hong Kong epilepsy registry. *Chin Med J (Engl)* 2001 Jan; 114(1): 84–87.
11. Noebels JL. Exploring new gene discoveries in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl. 2): 16–21.
12. Procházka T. Geneticky podmienené epilepsie a epileptické syndromy. *Neurologie pro praxi* 2003; 4: 176–180.
13. Sander JWAS, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD. for the National General Practice Study of Epilepsy (NGPSE): Newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* 1990; 336: 1267–1271.
14. Varsik P, Buranová D, Brežný I, Goldenberg Z, Kollár B, Kondáš M, Traubner P. Tzv. idiopatická epilepsia a genetické faktory v etiologickej diagnostike: skutočná príčina alebo náhodná koincidencia? *Čes a Slov Neurol Neurochir* 2001; 4: 244–248.
15. Wyllie E. ed. *The Treatment of Epilepsy. Principles and Practice*. Second Edition. Baltimore, Md., USA: William and Wilkins, 1997: 1188.