

К вопросу диагностики и лечения синдрома Дживонса

В.Н. Кулагин, Н.В. Михайличенко

ООО «Медицинский центр «Неврон», Владивосток

Контакты: Вячеслав Николаевич Кулагин hepard@mail.ru

Авторы представляют собственное клиническое наблюдение пациентки с редкой формой рефлекторной идиопатической эпилепсии — синдромом Дживонса. На примере данных анамнеза, клинико-неврологических и нейрофункциональных исследований показаны сложность диагностического поиска, ошибки и трудности в выборе терапевтической тактики. Типичными клиническими проявлениями синдрома Дживонса являются миоклонус век с абсансами, приступы при закрытии глаз и фотосенситивность, обладающие высокой резистентностью к антиэпилептическим препаратам. Внедрение современных методов нейровизуализации повысило степень этиологической расшифровки синдрома Дживонса.

Ключевые слова: эпилептический миоклонус век, абсансы, синдром Дживонса, видеоэлектроэнцефалографический мониторинг, нейровизуализация, антиэпилептическая терапия

THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF JEAVONS SYNDROME

V.N. Kulagin, N.V. Mikhailichenko

Medical Center "Nevron", Vladivostok

The authors describe their clinical case of a female patient with Jeavons syndrome, a rare type of reflex idiopathic epilepsy. By using the data of her medical history, clinical, neurological and neurofunctional studies as an example, they show the complexity of a diagnostic search, errors and difficulties in the choice of therapeutic policy. The typical clinical manifestations of Jeavons syndrome are eyelid myoclonia with absences, eye-closure-induced seizures, and photosensitivity, which are highly resistant to antiepileptic drugs. The introduction of current neuroimaging methods has increased the degree of evaluation the etiology of Jeavons syndrome.

Key words: epileptic eyelid myoclonia, absences, Jeavons syndrome, video electroencephalographic monitoring, neuroimaging, antiepileptic therapy

Эпилептический миоклонус век (ЭМВ) с кратковременной утратой сознания (абсансы) относится к рефлекторной идиопатической эпилепсии. Впервые ЭМВ был описан М. Radović в 1932 г. у 20-летней девушки, у которой с 10 лет наблюдались «частые, по типу спазмов, моргания век с ритмичным поворотом и приподниманием головы к солнцу» [25]. В 1977 г. ЭМВ как отдельный клинико-нейропатологический синдром описал П.М. Дживонс (P.M. Jeavons) у фотосенситивных пациентов в виде заметного подергивания век с отклонением глазных яблок вверх, сопровождающегося генерализованным разрядом спайк-волн, возникающего при закрывании глаз. Средний возраст дебюта составил 6 лет [22].

В последние годы ЭМВ с абсансами активно изучается. В 1996 г. J.S. Duncan и в 2005 г. C.P. Panayiotopoulos предложили назвать указанный синдромокомплекс именем автора, подробно описавшего клинику с нейрофизиологическим обоснованием [2–8, 14, 16]. Однако комиссия Международной антиэпилептической лиги (ILAE) официально не признает синдром Дживонса в качестве отдельного синдрома, указывая, что ЭМВ не является нозологически специ-

фическим типом приступов и может входить в структуру многих эпилептических синдромов [1, 2, 5, 11, 13, 19, 26]. Описаны даже 2 клинических случая трансформации роландической эпилепсии в синдром Дживонса (миоклонус век с абсансами и без) в пубертатном периоде [2]. Распространенность синдрома Дживонса среди всех эпилептических синдромов детского возраста составляет 2,7 % и около 5 % всех форм идиопатической генерализованной эпилепсии, а среди всех абсансных форм эпилепсии достигает до 15 %; девочки болеют в 2 раза чаще мальчиков [4, 23].

Клиническая картина синдрома Дживонса представлена 3 основными критериями: собственно миоклонии век с абсансами или без; пароксизмы на электроэнцефалограмме (ЭЭГ); клинические приступы при закрытии глаз и фотосенситивность. ЭМВ характеризуется повторяющимися ритмичными подергиваниями разной силы, амплитуды и частоты сокращений век в виде серии быстрых вздрагиваний по типу тремора с сопутствующим тоническим напряжением век с вертикальным подергиванием и девиацией глазных яблок вверх. Иногда ЭМВ сопровождается подергиваниями в руках, а в редких случаях возникает тони-

ческий компонент, который переходит в развернутый генерализованный приступ.

Вслед за ЭМВ может следовать абсанс (но не всегда), который проявляется «мягким» нарушением сознания с кратковременной остановкой двигательной активности, повторением движений, ошибок или задержкой в подсчете без автоматизмов.

Провоцирующий фактор ЭМВ с абсансами — закрытие глаз при постоянном световом освещении. Приступы усиливаются при предъявлении ритмической фотостимуляции, которая может вызвать приступ и при открытых глазах. С возрастом фотосенситивность снижается, а провоцирующий фактор закрытых глаз сохраняется в течение всей жизни [18].

Интересной особенностью является то, что у некоторых пациентов приступы могут быть как фотосенситивными, так и возникать при условии зрительного «рассредоточения» (fixation-off sensitivity), т. е. при двух противоположных состояниях. Есть вероятность, что у пациентов с ЭМВ с абсансами имеются нарушения генераторов альфа-ритма, а также дисфункции магноцеллюлярной и парвоцеллюлярной систем [23, 27].

Помимо клинко-неврологической картины приступов основным инструментальным методом, подтверждающим наличие ЭМВ как с абсансами, так и без них, является видео-ЭЭГ-мониторинг, который позволяет регистрировать частые кратковременные (до 2–3 с) высокоамплитудные генерализованные разряды спайк–волна, полиспайк–волна, комплексы острая–медленная волна частотой 3–6 Гц, сгруппированные острые волны, возникающие при закрытии глаз.

С учетом редкой встречаемости ЭМВ с абсансами в популяции, затруднений в диагностике таких состояний, которые ошибочно интерпретируются как лицевые тики, мы представляем клинический случай диагностического поиска при синдроме Дживонса.

Пациентка П., 12 лет. В октябре 2013 г. в возрасте 11 лет впервые обратилась в нашу клинику с жалобами на подергивания век частотой до сотен в сутки с кратковременной утратой сознания, склонные к серийному течению, а также редкие тонико-клонические приступы с дебютом в январе 2013 г.

Из анамнеза известно, что ребенок от третьей беременности, протекавшей с угрозой прерывания, роды в срок, обвитие пуповиной вокруг шеи, формирование спастической кривошеи. С первых дней жизни отмечалась повышенная возбудимость ребенка, беспокойный сон. Росла с легкой задержкой темпового и речевого развития. Самостоятельно пошла к 14 мес, фразовая речь появилась в 3 года. В возрасте 4 лет на глазах девочки погиб отец, и с этого времени, со слов матери, стали возникать еженедельные приступы по типу моргания

и потирания рук в течение 3 мин, протекающие без потери сознания, частотой до нескольких десятков в сутки. Провокаторами приступов выступали фотовспышки и депривация сна.

По данным неврологического осмотра (на тот период течения болезни) отмечались: дистоническая установка кистей рук при диффузной гипотонии мышц, блефароклонус, оживление глубоких рефлексов. При проведении ЭЭГ регистрировался гиперсинхронный высокоамплитудный альфа-ритм со сглаженностью зональных различий и межполушарной асимметрией за счет регистрации патологических комплексов острая–медленная волна над правой височной областью. Функциональные пробы — фотостимуляция и гипервентиляция — вызывали разряды билатерально-синхронных пароксизмов комплексов острая–медленная волна.

Учитывая наличие миоклонических подергиваний век, пароксизмальных изменений на ЭЭГ, был выставлен диагноз: «детская доброкачественная миоклоническая эпилепсия». После применения депакина хроно 500 мг/сут в течение 2 мес отмечалось клиническое улучшение в виде уменьшения частоты подергиваний век до 2–3 раз в неделю, но без положительной динамики на ЭЭГ, что поставило под сомнение данный диагноз.

Был предложен диагноз: «минимальная мозговая дисфункция с синдромом гиперактивности и дефицитом внимания, осложненная генерализованным тиком», и вслед за этим последовало назначение в сочетании с депакином таких препаратов, как сонапакс, витамины группы В и глицин. Однако после проведенного курса в течение 6 мес состояние больной ухудшилось: увеличилась частота приступов, пациентка стала более рассеянной, невнимательной, капризной, при этом отмечались редкие самопроизвольные периоды ремиссии до 1 мес в год. В таком состоянии девочка находилась около 8 лет, наблюдаясь у разных специалистов в поисках эффективного лечения. Применяли разные схемы антиконвульсантов, нейролептиков, транквилизаторов, но ни одна из них не принесла должного клинического успеха и улучшения ЭЭГ.

При поступлении пациентки в наш центр обращали на себя внимание выраженные поведенческие нарушения в виде эмоциональной лабильности, инфантильности, резкой смены настроения, снижение критики и чувства дистанции, мягкий когнитивный дефицит, позволяющий девочке обучаться в средней образовательной школе.

Учитывая давность заболевания (> 8 лет), частоту «малых» приступов до нескольких сотен в сутки в сочетании с генерализованными тонико-клоническими приступами, отсутствие ответа на антиконвульсантную терапию, было рекомендовано полное диагностическое обследование в партнерской клинике Tungs' Taichung Metro Harbor Hospital (Taiwan), включающее суточный видео-ЭЭГ-мониторинг, высокопольную магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, магнитно-

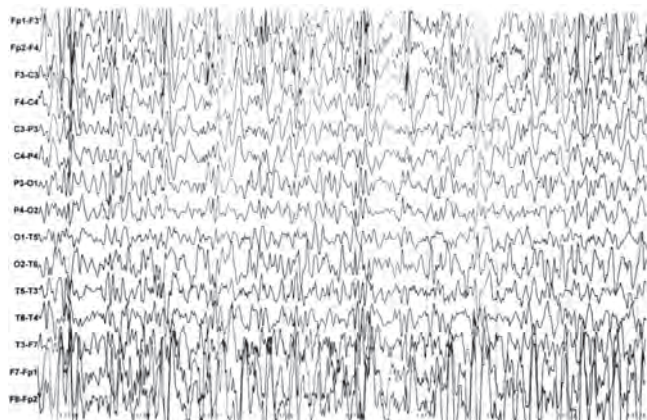


Рис. 1. Больная П., 12 лет. Разряд эпилептиформной активности при синдроме Живерсона

резонансную спектроскопию (МР-спектроскопию), совмещенную позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и компьютерную томографию (КТ).

Во время видео-ЭЭГ-мониторинга зарегистрирована диффузная эпилептиформная активность с бифронтальным преобладанием (рис. 1), в этот момент с диагностической и лечебной целью была проведена внутривенная инъекция лоразепама 2 мг — эпилептиформный разряд был сразу купирован.

МРТ головного мозга (3 Тл) патологических и структурных изменений не обнаружила.

МР-спектроскопия головного мозга выявила накопление липидов в базальных ганглиях с обеих сторон (рис. 2, 3).

При проведении ПЭТ-КТ обнаружены множественные очаги повышенного накопления фтордезоксиглюкозы (ФДГ) в лобно-теменных областях с обеих сторон (рис. 4).

Новая схема лечения включала комбинированный прием клоназепама 0,5 мг/сут утром и ламиктала 50 мг/сут вечером. Уже на 3-й день лечения видео-ЭЭГ-мониторинг показал четкую положительную динамику в виде отсутствия эпилептиформных разрядов как в фоновой записи при фотостимуляции, гипервентиляции, так и во время сна.

Дальнейшее наблюдение в течение 6 мес показало стойкий терапевтический эффект комбинированной терапии клоназепамом и ламикталом. Клинически при-

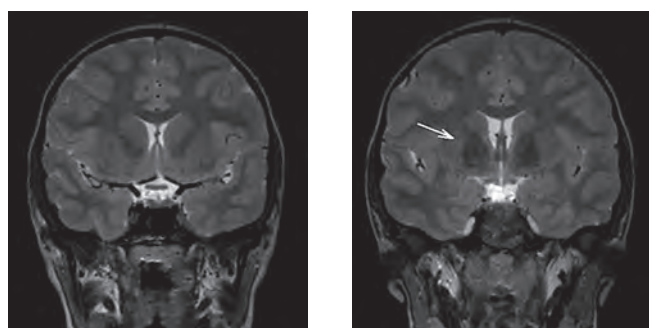


Рис. 2. Больная П., 12 лет. МР-спектроскопия, корональная плоскость. Накопление липидов в базальных ганглиях

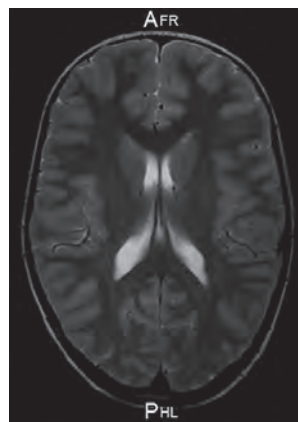


Рис. 3. Больная П., 12 лет. МР-спектроскопия, аксиальная плоскость. Накопление липидов в базальных ганглиях

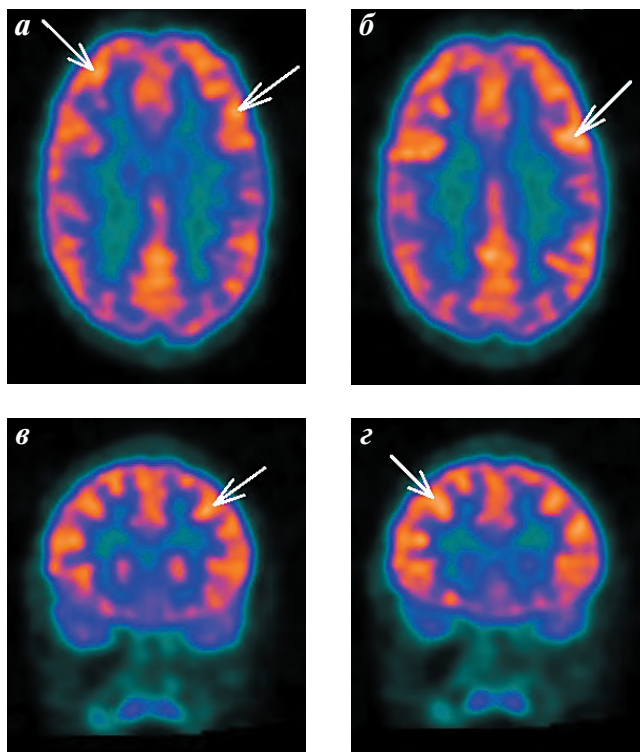


Рис. 4. Больная П., 12 лет. ПЭТ-КТ. а, б — аксиальная плоскость; в, г — сагиттальная плоскость. Очаги накопления ФДГ

ступы стали значительно реже, протекали в виде утренних коротких серий миоклоний век без утраты сознания, появились «светлые» периоды без приступов длительностью до 2 нед, полностью купировались тонико-клонические судороги.

Представленный нами клинический случай указывает на сложность дифференциального диагностического поиска. ЭМВ как эпилептический приступ может возникать при различных заболеваниях. Ряд авторов рассматривают ЭМВ с абсансами как генетически детерминированное гомогенное состояние, которое отличается от других идиопатических генерали-

зованных эпилепсий. В обширном генетическом исследовании идиопатических генерализованных эпилепсий была отмечена определенная закономерность возникновения синдрома в семьях пробандов, страдавших ЭМВ с абсансами [8, 24]. ЭМВ может встречаться при симптоматических или идиопатических генерализованных эпилепсиях с абсансами [12, 21]. Были описаны похожие пароксизмальные проявления, однако неэпилептического характера, у пациентов с генерализованной фотосенситивной эпилепсией. Неэпилептический миоклонус век может проявляться у здоровых лиц в повседневной жизни, так как глаза и веки являются наиболее сенситивной и выразительной частью нашего тела [9, 10, 20].

Следует отметить, что в литературе имеются примеры атипичных проявлений синдрома Дживонса у мужчины и женщины (оба в возрасте 21 года). Помимо характерной для ЭМВ с абсансами симптоматики, в указанных случаях был ряд особенностей: более поздний дебют заболевания, отсутствие изменений сознания во время приступа, полиморфность очаговой неврологической симптоматики, развитие синкопальных состояний во время записи ЭЭГ с гипервентиляционной пробой, отсутствие эпилептиформной активности на ЭЭГ, хорошая реакция на адекватную антиэпилептическую терапию. Данные случаи интерпретируются авторами в аспекте возможного вовлечения в болезненный процесс разных мозговых структур [6].

В нашем клиническом случае выявление накопления липидов в базальных ганглиях при проведении МР-спектроскопии головного мозга и множественных очагов повышенного усвоения ФДГ

в лобно-теменных областях при исследовании ПЭТ-КТ также указывает на многоуровневый процесс поражения головного мозга метаболического характера без структурных дефектов ткани, что, вероятно, влияет на более злокачественный и резистентный тип течения заболевания.

Основываясь на клиническом опыте отдельных специалистов, можно предположить, что наиболее эффективным лечением считается комбинация вальпроатов (натриевая соль) и этосуксимида. Существенный позитивный эффект могут оказать небольшие дозы ламотриджина в дополнение к вальпроату, вероятно, вследствие фармакодинамического взаимодействия [15, 17]. Монотерапия ламотриджином может усиливать миоклонии. Наиболее эффективным препаратом может оказаться леветирацетам, поскольку обладает антимиоклоническим и антифотосенситивным действием [23]. В нашем случае получен хороший эффект клоназепама — препарат высокоэффективен при миоклониях — в сочетании с небольшими дозами ламотриджина.

Противопоказаны карбамазепин, окскарбазепин, вигабатрин, тиагабин, возможно, фенитоин и прегаблин [23].

Таким образом, современная диагностика синдрома Дживонса требует наличия в арсенале инструментальной диагностики не только методики видео-ЭЭГ-мониторинга, современных МРТ-установок с индукцией магнитного поля не менее 3 Тл, но и МР-спектроскопии, ПЭТ-КТ, указывающих топическую локализацию патологического очага, для выбора адекватной антиконвульсантной терапии в целях снижения частоты и выраженности приступов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мионов М.Б. Эпилептический миоклонус век (лекция). Рус журн дет неврол 2010;5(4):29–38.
2. Мионов М.Б., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Трансформация роландической эпилепсии в синдром Дживонса (два клинических случая). Рус журн дет неврол 2009;4(4):14–21.
3. Мухин К.Ю., Мионов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. М.: Системные решения, 2014. 376 с.
4. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. 318 с.
5. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. М.: Альварес Паблшинг, 2004. С. 195–7.
6. Федин А.И., Камзолова Н.В. Синдром Дживонса: описание двух атипичных случаев. Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова. Эпилепсия 2006;1:71–4.
7. Appleton R.E., Panayiotopoulos C.P., Acomb B.A., Beirne M. Eyelid myoclonia with typical absences: an epilepsy syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56(12):1312–6.
8. Bianchi A., Italian League Against Epilepsy. Studies of concordance of syndromes in families with absence epilepsies. In: Typical absence seizures and related epileptic syndromes. J. Duncan, C.P. Panayiotopoulos (eds.). London: Churchill Livingstone, 1995. Pp. 328–37.
9. Bour L.J., Aramideh M., de Visser B.W. Neurophysiological aspects of eye and eyelid movements during blinking in humans. J Neurophysiol 2000;83(1):166–76.
10. Camfield C.S., Camfield P.R., Sadler M. et al. Paroxysmal eyelid movements: a confusing feature of generalized photosensitive epilepsy. Neurology 2004;63(1):40–2.
11. Dalla Bernardina B., Sgro V., Fontana E. et al. Eyelid myoclonia with absences. In: Reflex seizures and reflex epilepsies. A. Beaumanoir, H. Gastaut, R. Naquet (eds.). Geneva: Medecine & Hygiene, 1989. Pp. 193–200.
12. Duncan J.S., Panayiotopoulos C.P. Eyelid myoclonia with absences. London: John Libbey and Company Ltd, 1996.
13. Engel J. Jr.; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia 2001;42(6):796–803.

14. Ferrie C.D. Eyelid myoclonia with absences. In: *Epilepsy in children*. 2nd ed. S.J. Wallace, K. Farrell (eds.). London: Edward Arnold Publishers Limited, 2004. Pp. 195–8.
15. Ferrie C.D., Agathonikou A., Parker A. et al. The spectrum of childhood epilepsies with eyelid myoclonia. In: *Eyelid myoclonia with absences*. J. Duncan, C.P. Panayiotopoulos (eds.). London: John Libbey and Company Ltd, 1996. Pp. 39–48.
16. Ferrie C.D., Giannakodimos S., Robinson R.O., Panayiotopoulos C.P. Symptomatic typical absences. In: *Typical absence seizures and related epileptic syndromes*. J. Duncan, C.P. Panayiotopoulos (eds.). London: Churchill Livingstone, 1994. Pp. 251–62.
17. Ferrie C.D., Robinson R.O., Knott C., Panayiotopoulos C.P. Lamotrigine as an add-on drug in typical absence seizures. *Acta Neurol Scand* 1995;91(3): 200–2.
18. Giannakodimos S., Panayiotopoulos C.P. Eyelid myoclonia with absences in adults: a clinical and video-EEG study. *Epilepsia* 1996;37(1):36–44.
19. Gobbi G., Bruno L., Mainetti S. et al. Eye closure seizures. In: Beaumanoir A., Gastaut H., Naquet R., eds. *Reflex seizures and reflex epilepsies*. Geneva: Medecine & Hygiene, 1989. Pp. 181–91.
20. Hall A. The origin and the purpose of blinking. *Br J Ophthalmol* 1945;29(9):445–67.
21. Incorpora G., Sofia V., Pavone P. et al. Clinical heterogeneity in eyelid myoclonia, with absences, and epilepsy. *Eur J Pediatr* 2002;161(3):175–7.
22. Jeavons P.M. Nosological problems of myoclonic epilepsies in childhood and adolescence. *Dev Med Child Neurol* 1977;19(1):3–8.
23. Panayiotopoulos C.P. Jeavons syndrome (eyelid myoclonia with absences). In: *The epilepsies: seizures, syndromes and management*. C.P. Panayiotopoulos (ed.). Oxford: Bladon Medical Publishing, 2005. Pp. 475–80.
24. Parker A., Gardiner R.M., Panayiotopoulos C.P. et al. Observations on families of patients with eyelid myoclonia with absences. In: *Eyelid myoclonia with absences*. J. Duncan, C.P. Panayiotopoulos (eds.). London: John Libbey and Company Ltd, 1996. Pp. 107–14.
25. Radovici M.M., Misirlou V.L., Gluckman M. Epilepsie reflexe provoquee par excitations optiques des rayons solaires. *Revue Neurologique* 1932;1:1305–8.
26. Striano S., Striano P., Nocerino C. et al. Eyelid myoclonia with absences: an overlooked epileptic syndrome? *Neurophysiol Clin* 2002;32(5):287–96.
27. Wilkins A. Towards an understanding of reflex epilepsy and the absence. In: *Typical absence seizures and related epileptic syndromes*. J. Duncan, C.P. Panayiotopoulos (eds.). London: Churchill Livingstone, 1995. Pp. 196–205.