

EPILEPTICKÉ ZÁCHVATY A PORUCHY IMUNITY

MOKRÁŇ V., ŠIMKO M., NYULASSY Š.

EPILEPTIC SEIZURES AND IMMUNITY DISTURBANCES

The links of epileptic seizures with febrile diseases, as well as with common infections are generally known. Similarly, physicians are aware of the coincidence of epileptic activity with immunity disturbances, as well as of the effects of the antiepileptic drug phenytoin on the immunity system. Disturbances of immunity are commonly reported in 30 % of the population. Our clinic is a consiliary regional centre for torpid epilepsies and sleep defects.

The aim of study is to document the occurrence of immunity disturbances in unsuccessfully treated patients (5—25 years of age) with generalised convulsive epilepsy (GENKONV-GK) in a group containing 50 patients, and with partial epilepsy with complex symptomatology (PARTKOMP-PK) in a group containing 75 patients. At the same time, this study's objective resided in seeking evidence of the positive effect of immunomodulatory therapy. In all patients, the basic diagnosis had been stated in coincidence with the origin of epilepsy during hospitalisation in neurologic wards. In 1993—1995 our clinic supplemented the electrodiagnosis by a series of routine EEG which was focused at the recurrence of the disease. As a rule, each of the patients was subdued to a 24-hour EEG monitoring on the 12-canal apparatus. Individual supplementation by CT, MR and USG of the brain, the arrangement of anti-epileptic therapy and basic immunological examination were made during the first year of investigation. Still, after the stabilisation of anti-epileptic therapy (monitoring) and indicated immunomodulatory therapy was added.

Results: The immunologic examination was negative in 4 patients, all being members of GENKONV group. Atopy was found in 56 % of GK group, and in 65 % of PK group. Disturbances of specific cellular immunity were revealed in 80 % of the patients of the GK group, and in 85 % of PK group. The signs of inflammatory activity and other signs of allergy were present to a lesser extent.

Nadväznosť epileptických záchvatov na horúčnaté ochorenia, ale aj na bežné infekcie je všeobecne známa. Epileptická aktivita súvisí aj s imunitnými poruchami. Sú známe účinky antiepileptika fenytoínu na imunitný systém. Udávajú sa imunitné poruchy v bežnej populácii až v 30 %. Naše ambulantné pracovisko je konziliárnym regionálnym centrom pre torpidne epilepsie a spánkové poruchy.

Ciel práce: Dokumentovať u neúspešne liečených pacientov (5—25 rokov) výskyt imunitných porúch pri epilepsii generalizovanej — konvulzívnej (GENKONV-GK) v 50-člennom súbore a pri epilepsii parciálnej s komplexnými symptómami (PARCKOMP-PK) s počtom členov 75 a hľadať dôkazy pozitívneho vplyvu imunomodulačnej liečby. U všetkých pacientov sa urobila základná diagnostika pri vzniku epilepsie počas hospitalizácie na neurologických oddeleniach. Na našom pracovisku v rokoch 1993—1995 sa dopĺňala elektrodiagnostika sériami rutinných EEG, cielene na obdobia rekurentných ochorení. Spravidla u každého z nich aj ambulantné 24-hodinové EEG monitorovanie na 12-kanálovej aparátúre. Individuálne dopĺňovanie CT, MR, USG mozgu, úprava antiepileptickej liečby a základné imunologické vyšetrenie sa urobilo v prvom roku sledovania. Až po stabilizácii antiepileptickej liečby (monitorovanie) sa pridávala indikovaná imunomodulačná liečba.

Výsledky: U 4 pacientov bolo imunologické vyšetrenie negatívne, všetci zo súboru GENKONV. Atopia bola v 56 % pri GK, 65 % pri PK. Poruchy špecifickej celúlarnej imunity v 80 % pri GK a 85 % pri PK súbore. Znaky zápalovej aktivity a iné znaky alergie boli v menšom množstve.

Závery: Z počtu 125 pacientov sa len v 3,2 % nenašla porucha imunity. Aplikácia imunomodulačnej liečby sa ukazuje ako nádejná doplnková — stabilizačná liečba. (Tab. 2, obr. 4, lit. 5.)

Kľúčové slová: epilepsia generalizovaná konvulzívna (GENKONV), epilepsia parciálna s komplexnými symptómami (PARCKOMP), atopia, poruchy špecifickej celúlarnej imunity, imunomodulačná liečba.

Špecializované pracovisko pre záchvatovité choroby II. neurologickej kliniky Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave, Združené lekársko-imunologické pracovisko Ústavu preventívnej a klinickej medicíny a Dérorovej NsP v Bratislave, Ústav preventívnej a klinickej medicíny v Bratislave

The 2nd Neurological Clinic, School of Medicine, Comenius University, Bratislava, The Institute of Preventive and Clinical Medicine, Bratislava
Address for correspondence: V. Mokrání, MD, PhD, 2. neurologická klinika LFUK, Dumbierska 3, 831 01 Bratislava, Slovakia.
 Phone: +421.7.377 543

Bratisl Lek Listy 1997, 98: 229–233

Z klinickej skúsenosti pri viacročnom sledovaní pacientov s epileptickými záchvatmi možno konštatovať, že k recidivám epileptických záchvatov dochádza najčastejšie v súvislosti s horúčkovitým ochorením. Pozornejším sledovaním však možno túto

Conclusions: Out of the amount of 125 patients only 3.2 % yielded no disturbances of immunity. The application of immunomodulatory therapy appears to represent a promising supplementary — stabilisation therapy. (Tab. 2, Fig. 4, Ref. 5.)

Key words: generalised convulsive epilepsy (GENKONV), partial epilepsy with complex symptomatology (PARTKOMP), atopy, specific cellular immunity disturbances, immunomodulatory therapy, yielded negative results.

Bratisl Lek Listy 1997, 98: 229–233

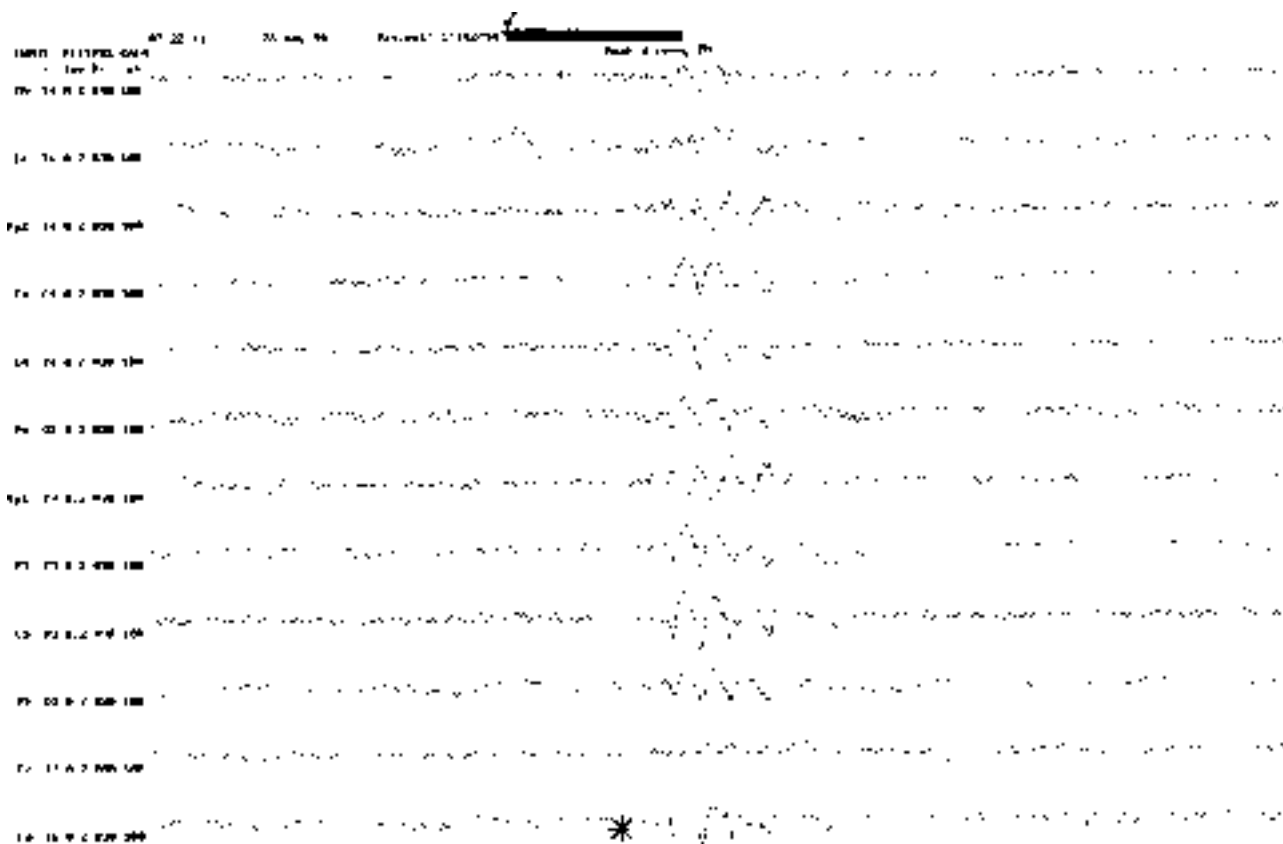
nadväznosť vidieť aj pri tzv. subklinickom priebehu bežných viróz. Menej často to bývajú stresy, porušenie pravidelnosti spánku alebo diétne chyby. Pri diferenciacii pomáha monitorovanie hladín antiepileptík, a to obzvlášť v čase epileptického záchvatu, alebo pri podozrení na predávkovanie, keď stačí bežný odber krvi a oddelenie séra sedimentáciou pri izbovej teplote a jeho uskladnenie v mrazničke. Jeho vyšetrenie aj po niekoľkých týždňoch v ambulancii umožní upresnenie hladiny antiepileptika v inkriminovanom čase.

Nadväznosť epileptického záchvatu u adolescentov a dospelých na začiatok infektu sa vyskytuje len ojedinele. Z našich skúseností je to viac ako 90 %, keď dochádza k epileptickým záchvatom až na

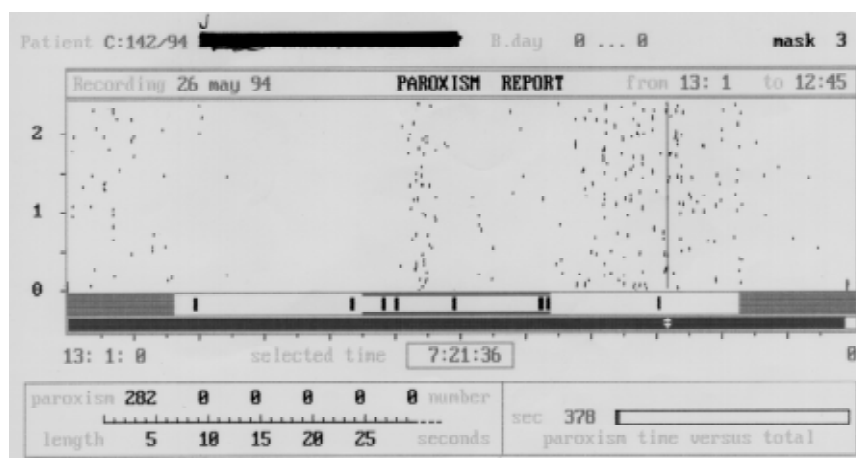
10.—14. deň po ukončení teplôt, či subfebrilit. Tento fakt možno výhodne používať pri úprave antiepileptickej liečby, alebo jej prerušení pomocou série rutinných eeg v uvedených dňoch po sebe.

Výskyt epileptických záchvatov pri horúčkovitých stavoch — infektoch je všeobecne známy. V odbornej literatúre sú práce o imunitných vzťahoch k epileptickým záchvatom cenným poznatkom, no menej ich možno využívať v rutinnej práci pri liečbe epilepsie z hľadiska zovšeobecnenia vzťahu imunitných porúch — už ambulantne rutinne diagnostikovateľných pri iných chorobných jednotkách ako epilepsiách (Karpiak, 1981, Fossan a spol., 1979, Haldorsen a spol., 1977).

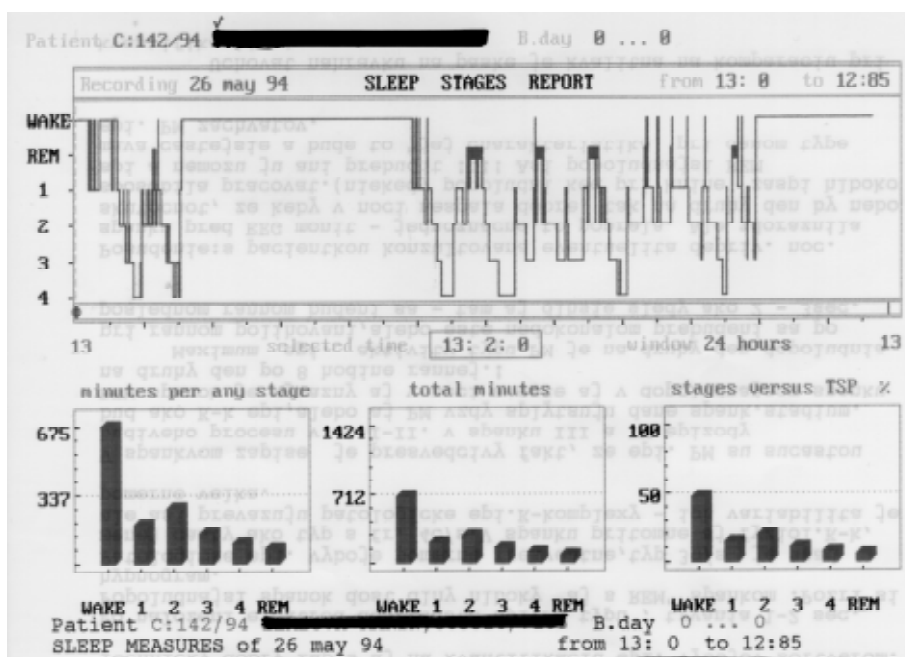
Antiepileptická liečba sa v podstate realizuje dvoma smermi — potlačovaním epileptickej aktivity antiepileptikami a životosprávou. Práce, ktoré potvrdzujú pozitívny efekt liečby epileptických záchvatov aplikáciou kortikoidov, či imunoglobulínmi, upozorňujú na možnosť pozitívneho zásahu antiepileptika do imunitných pochodov (napríklad fenytoín). Dlhodobá liečba pacientov s epileptickými záchvatmi pri multifaktoriálnej etiológii s možným predpokladom genetických prvkov nám málokedy dovoľí prehlásiť pacienta za vyliečeného z epilepsie aj napriek tomu, že sa viac rokov neobjavili epileptické záchvaty, keď už ani neužíva antiepileptiká a nedodržiava životosprávu. Aj po takomto dlhom období bez záchvatov je možná recidíva epileptických záchvatov.



Obr. 1. Epileptický výboj v eeg.
Fig. 1. Epileptic discharge in EEG.



Obr. 2. Počet epileptických výbojov v cirkadiánnom rytme.
Fig. 2. Number of epileptic discharges in circadian rhythm.



Obr. 3. Hypnogram cirkadiánného rytmu.
Fig. 3. Circadian rhythm — its hypnogram.

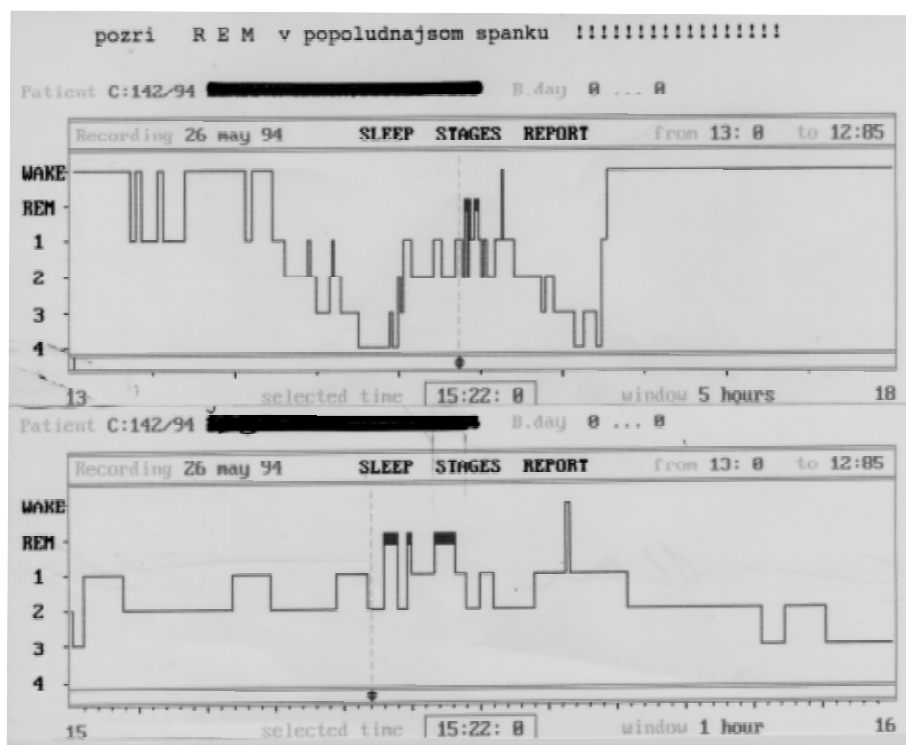
Preto sa musíme pri zrušení diagnózy epilepsie uspokojiť len s nejakou konvenciou prehlásenia epilepsie za vyliečenú a upresniť na to normy pre legislatívu.

Preto musíme hľadať na potlačenie, či elimináciu epileptických záchvatov aj iné prostriedky, ako sú antiepileptiká a životospráva. Takouto možnosťou je zníženie počtu rekurentných bežných infekcií alebo dosiahnutie ich ľahšieho priebehu. V súčasnosti máme možnosť získať informáciu o imunitných abnormitách v bežnej populácii rutinnými imunologickými vyšetreniami (uvádza sa až 30 % ich výskytu v bežnej populácii).

Za týmto účelom sme začali našich pacientov imunologicky vyšetrovať bez ohľadu na formy záchvatov, vek, pohlavie, typ bežných infekcií, s horúčkovitými stavmi alebo len so subklinickým priebehom.

Charakteristika pracoviska a súboru pacientov

Naše pracovisko bolo zriadené 2. januára 1988 ako konzultačné ambulantné pracovisko pre záchvatové choroby a poruchy spánku pôvodne prakticky pre celé Slovensko. Pacienti, ktorí sa k nám dostali, spravidla už mali prvotnú diagnostiku urobenú a boli viac



Obr. 4. Detaily z hypnogramu — poludňajší REM.
Fig. 4. Details from hypnogram — afternoon REM.

Tab. 1. Základné charakteristiky súborov
Tab. 1. The basic characteristics of the groups

	Počet členov Number of members	Vekové rozpätie Span of age	Priemerný vek Average age
GK	50	6-52	22,3
muži male	30	6-37	20,6
ženy female	20	10-52	24,8
PK	75	12-63	32
muži male	31	12-63	31,7
ženy female	44	13-53	32,2

rokov liečení antiepileptikami na postelových oddeleniach kliník alebo okresných neurologických oddelení. Pacientov k nám posielali spravidla neurológovia a psychiatri na konzultáciu alebo z dôvodu potreby dlhodobého riadenia liečby (využitie našich možností monitorovania aktuálnej antiepileptickej liečby, elektrofyziologickej diagnostiky rutinnými eeg, 24-hodinové monitorovanie 12-kanálovým eeg). Eeg monitorovanie sme robili obzvlášť tam, kde sa ukazovala nadväznosť epileptických záchvatov na cirkadiánny rytmus. Využívali sme možnosť korelácie epileptických

záchvatov a jednotlivých epileptických eeg výbojov v reálnom čase zakreslenej krivky hypnogramu. Pri generalizovaných výbojoch sme využívali aj možnosť ich kvantifikácie pomocou výpočtovej techniky. Ložiskovú epileptickú abnormitu sme hodnotili vizuálne z 24-hodinového eeg záznamu (odhad množstva abnormít, a to ich porovnávaním pri opakovaných eeg monitorovaných vyšetreniach, obr. 1—4).

Pri uvedených možnostiach diagnostiky a liečby sme sa pokúsili o koreláciu jednotlivých imunologických abnormít u pacientov so všetkými typmi záchvatov — bez výberu. Popri aktuálnej antiepileptickej liečbe sme sa pokúšali pridávať aj imunomodulačnú liečbu „lege artis“ podľa typu a vážnosti imunologických abnormít.

V prvej časti našej práce sme sa z hľadiska spoločnej liečby presvedčili, že zo 7 pacientov premedikovaných imunologicky transferovým faktorom lege artis v 6 prípadoch došlo v priebehu polroka k nápadnej úprave klinického stavu, t.j. poklesu počtu infektov a k ich ľahšiemu priebehu, súčasne sa významne znížila frekvencia výskytu epileptických záchvatov.

Rozhodli sme sa preto pre exaktnejšie hodnotenie možného účinku transferového faktora vo vybranej skupine 10 pacientov, kde sme zaradili len tých pacientov, u ktorých sa v priebehu polroka nepredpokladala nevyhnutnosť meniť antiepileptickú liečbu ani jej dávky.

Zo sledovanej skupiny pacientov, ktorí dobre spolupracovali, sme vytvorili 2 podsúbory na základe elektrofyziologických vy-

šetrení, monitorovania hladín antiepileptík pri aktuálnej antiepileptickej liečbe a aktuálnej imunomodulačnej liečbe. Pretože naše ambulantné pracovisko je konziliárnym pracoviskom pre neúspešne liečených pacientov, evidujeme prevažne mladistvé a dospelé osoby, deti od 5. roku života len ojedinele. Pre dlhodobý priebeh môžeme z bežnej klasifikácie epileptických záchvatov prezentovať len 50-člennú skupinu GENKONV a 75-člennú skupinu PARCKOMP. Sledovanie trvalo najmenej 1 rok (tab. 1 a 2).

Diskusia

Z neurologického hľadiska možno rámcovo klinicky konštatovať, že pacienti, u ktorých sa nenašla ani jedna imunologická abnormita, sú s najľahšou formou epilepsie a patria do skupiny GENKONV, kým pacienti, kde sa vyskytuje spolu atopia a deficiencia špecifickej celulárnej imunity, patria do skupiny PARCKOMP a ich liečebný priebeh je protrahovaný.

Imunologické hľadisko je zložitejšie. V svetovej literatúre nachádzame zmienky o tom, že imunologické mechanizmy môžu byť zahrnuté do patogenézy kŕčových stavov. Sledovanie bežných parametrov imunologického profilu (hladiny imunoglobulínov, zložiek komplementu, T-lymfocytov a ich jednotlivých subpopulácií), nevedlo k jednoznačným záverom vzhľadom na ich sledovania pri monitorovaní liečby alebo prognózy epilepsie. Potvrdil sa iba poznatok, že liečba fenytoínom znižuje hladinu sérového IgA.

V našom súbore imunologicky vyšetrených 125 pacientov s epilepsiou GENKONV a PARCKOMP sme nenašli výraznejšie zmeny humorálnej imunity (IgG, IgA, IgM, C3, C4, CH50, AP50, A1AT, A2MG). Zníženú hladinu IgA (dysimunoglobulinémia IV. typu), ktorá sa uvádza 1:1000 až 1:5000 v bežnej populácii (Koistinen, 1975), sme zistili v našom súbore v 2,4 %, niektorí autori našli túto imunodeficienciu až u 25 % epileptikov (Zagnoni, 1993). Veľmi často sme zistili deficit špecifickej celulárnej imunity vo forme zníženého indexu imunoskin-testu, alebo zníženého počtu T-lymfocytov.

Ďalšou veľmi častou abnormitou býva pozitivita kožných testov včasnej precitlivenosti, ktorou dokazujeme atopický terén, prípadne nachádzame zvýšenú hladinu IgE, eozinofíliu, alebo pozitívitu včasnej kožnej reakcie na intradermálne antigény „imunoskin“-testu. Podľa našich predstáv nezodpovedá za patogenézu mnohých ochorení znížená imunitná odpoveď, ale imunitná odpoveď neprimeraná, ktorá v svojom dôsledku nevedie k protektívnym mechanizmom, ktoré by viedli k zvráteniu chorobného procesu, ale vedú k jeho pretrvávaniu.

To znamená, že je porušená regulácia imunitných reakcií. Táto porucha regulácie je charakteristická pre atopiu, kde imunitný systém tvorí protilátky triedy IgE a nevie ich tvorbu zastaviť. Pri styku atopického jedinca so špecifickým alergénom reaguje tento neprimeranou hyperreakciou, ktorá nemá pre neho žiadny obranný význam, ale naopak, spôsobuje mu nepríjemné komplikácie.

Tab. 2. Najčastejšie patologické nálezy imunitného systému u pacientov s epileptickými záchvatmi.

Tab. 2. The most frequent pathological findings of immune system in patients with epileptic paroxysms.

Item	GK %	PK %
Pozitivita kožných testov včasnej precitlivenosti (atopia) Positivity of cutaneous tests of the early sensitivity (atopy)	56	65,3
Iné znaky alergie (Eo, IgE, RA, pozit. ID testov) Another signs of allergy	16	18
Poruchy špecifickej celulárnej imunity The defects of specific cellular immunity	80	85
Poruchy nešpecifickej celulárnej imunity The defects of nonspecific cellular immunity	2	2,7
Znaky zápalovej aktivity The signs of the inflammatory activity	36	26,7

Preto sme sa zamerali na sledovanie tých príznakov, ktoré nám hovoria o možnej poruche regulácie imunity. K nim patria: pozitivita kožných testov včasnej precitlivenosti, zvýšená eozinofília, zvýšené hladiny IgE, porucha fagocytózy, prípadne pozitívna rodná anamnéza alergie. Našu predstavu poruchy cytokínovej siete potvrdzuje aj nález trojnásobne zvýšenej hladiny IL-1 v periférnych krvných monocytoch u pacientov s epilepsiou (R. Pacifici) a poukazuje na cestu, ktorou bude treba v epileptológii napredovať.

Literatúra

Fossan G.O., Aarli J.A.: Immunoglobulin G in serum and cerebrospinal fluid from epileptic patients treated with Phenytoin. *Europ. Neurol.*, 18, 1979, s. 322—327.

Haldorsen T., Aarli J.A.: Immunoglobulin concentrations in first-degree relatives of epileptic patients with drug-induced IgA deficiency. *Acta Neurol. Scandinav.*, 56, 1977, s. 608—612.

Karpiak S.E., Mahadik S.P., Graf L., Rapport M.M.: An immunological model of epilepsy: Seizures induced by antibodies to G_{M1} ganglioside. *Epilepsia*, 22, 1981, č. 4, s. 189—196.

Koistinen J.: Selectivná IgA deficiencia u darcov krvi. *Vox sang.*, 29, 1975, s. 192—202.

Zagnoni P.G.: Epilepsy, Immune system and antiepileptic drug treatment. *Epilepsia*, 34, 1993, Suppl. 2.

Do redakcie došlo 22.10.1996.