

Ravile raskesti alluv epilepsia 20. rõngaskromosoomi sündroomi korral: kirjanduse ülevaade ja haigusjuhu kirjeldus

Inga Talvik^{1,2}, Reili Rebane²,
Tiia Reimand^{2,3,4}, Aita Napa¹,
Tiina Talvik^{1,2} – ¹TÜ Kliinikumi lastekliinik,
²TÜ pediatraia õppetool, ³TÜ Kliinikumi
ühendlabori geneetikakeskus,
⁴TÜ sünnitusabi ja günekoloogia õppetool

Võtmesõnad: 20. rõngaskromosoomi
sündroom, 20. rõngaskromosoom, ravile
raskesti alluv epilepsia

20. rõngaskromosoomi [r(20)] sündroomi iseloomustavad ravile raskesti alluv epilepsia, sagedased mittekonvulsioonilised epileptilised staatused ning vaimse arengu mahajäämus. Enamasti ei ole patsientide fenotüübis sündroomispetsiifilisi düsmorfseid jooni, mis teeb häire diagnoosimise keerukaks. Sündroom on tõenäoliselt aladiagnoositud, sest kromosoomianalüüs ei ole epilepsiapatsientidel rutiinne uuring. Artiklis on kirjeldatud 15aastase tütarlapse haigusjuhtu, kes on põdenud epilepsiat 8 aastat ning kellel kromosoomiuuringu abil õnnestus selgitada haiguse ja ravile halvasti allumise põhjus.

Borgaonkar kolleegidega John Hopkinsi Ülikoolist kirjeldas 20. rõngaskromosoomi [r(20)] kliinilist fenotüüpi kui geneetilist sündroomi 1976. aastal (1). Siiani on kirjeldatud üle 60 haigusjuhu (2–4). Sümptomite tekke algus võib varieeruda 4. elukuust 21. eluaastani ning haigus esineb nii meestel kui ka naistel sõltumata nende etnilisest ning rassilisest

kuuluvusest (5). Enamik r(20)-juhtudest on sporaadilised, kuid on kirjeldatud ka perekondlikku esinemist (2, 4–6). Täpsed andmed haiguse esinemissageduse kohta puuduvad (2).

r(20) sündroomi (*ring chromosome 20 syndrome*) iseloomustavad ravile raskesti alluv epilepsia, sageli esinev ja ainult elektroentsefalograafiliselt diagnoositav mittekonvulsiooniline epileptiline staatus ning kerge või mõõdukas vaimne alaareng (7). Selle sündroomiga patsientidele on iseloomulik just öiste epileptiliste hoogude esinemine. Enamikul patsientidest puuduvad fenotüübis sündroomispetsiifilised düsmorfseid tunnused, kuigi häire põhjuseks on kromosoomi-struktuuri kaasasündinud muutus (1, 7, 8). Mõned autorid on kirjeldanud siiski r(20) sündroomiga isikute düsmorfsete näojoonte ning mikrotsefaalia esinemist (5, 9). Neuroloogilisel uurimisel on nende patsientide leid tavaliselt kõrvalekalleteta ning neuro-radioloogiliste uurimismeetodite abil ajukahjustust ei sedastata (10).

20. RÕNGASKROMOSOOM

Rõngaskromosoomid moodustuvad enamasti kromosoomide õlgade deleteerunud telomeeride seondumise kaudu (7). Üldjuhul asub kromosoomi murdumise punkt 20. kromosoomi p13q13.33 regioonis (1). Oluline on igal patsiendil täpselt määrata kromosoomi murdumispunkt, et leida võimalikke genotüübi-fenotüübi seoseid (11). Patsiendid on enamasti r(20) suhtes mosaiiksed ning r(20) hulk lümfotsüütides varieerub 1–100%-ni (2).

Samas ei ole leitud seost kliinilise fenotüübi ja mosaiiksuse protsendi vahel (2). Ülekaalus on publikatsioonid, kus on leitud seosed r(20)-ga rakkude hulga ning patsiendi vanusega epileptiliste hoogude tekkel (5). Lisaks on näidatud, et mosaiiksuse protsent mõjutab intelligentsust ja anomaaliate esinemist, kuid epileptiliste hoogude alluvust farmakoterapiale ei näi see aga mõjutavat (5, 12).

Positronemissioontomograafilised uuringud on r(20) sündroomiga isikutel näidanud basaalganglionites dopamiini vahendatud närviülekande düsfunktsiooni, mis võib olla epileptilise aktiivsuse endogeense pidurdamise ebaefektiivsuse põhjuseks ning väljenduda kliiniliselt sündroomile iseloomulike pikaleveninud epileptiliste hoogudena (13).

r(20) sündroomi puhul esineva epilepsia tekkepõhjus pole siiani selge. Esitatud hüpoteeside hulgast on kõige tõenäolisem, et 20. kromosoomi telomeersetes osades asuvad geenid, mille puudumisel või muutuste korral vallandub ka epilepsia (10). Seda teooriat toetab ka fakt, et 20. kromosoomi pika öla terminaalne osa isoleeritud deletsioon põhjustab autosoom-dominantselt päranduvat epilepsiat (5).

KLIINILINE SÜMPTOMATOLOOGIA

r(20) sündroomiga laste areng vastab enne epileptiliste hoogude teket ealistele normidele (4). Tavapärasemateks epileptiliste hoogude ilminguteks r(20) sündroomi korral on ärkveloleku ajal esinevad segasusseisundid motoorse tardumise, pilgu fiktsiooni, ehmunud ilme, oraalsete automatismide ning sageli kaasneva toonilise komponendi ja afaasiaga. Uneaegsetele hoogudele on iseloomulik järsk ärkamine, korduvad peatõstmised, hirmunud ilme, jalgrattasõidu liigutused, kõnetakistus (3). Hirme koos epileptiliste hoogudega ja ka hirmutavaid hallutsinatsioone (8, 12, 18) tuleks käsitleda haigushooga kaasnevate sümptomitena (3). Segasusseisundid võivad kesta kuni 4 tundi, kaasnedavad võivad hirmud ja hallutsinatsioonid (10, 14, 19, 20).

Pärast selle sündroomi esmakirjeldust (1) on leitud, et tegemist on frontotemporaalse lähtega epileptiliste hoogudega (8) ja ka haigushoogude vahel on elektroentsefalogrammil (EEG) registreeritav paroksüsmaalne aktiivsus frontaalse fookusega (5, 15, 16). Samas on Ville kaasautoritega seda hinnanud kui generaliseerunud epilepsiat (12). EEG-leius on kirjeldatud pikaajalisi bilateraalseid, paroksüsmaalseid suure amplituudiga aeglaseid laineid, mida on tõlgendatud kui mittekonvulsiivset staatust (3, 10, 17). Tüüpiliselt on EEGs eakohane või peaaegu eakohane põhifoon ebapüsivate teeta-lainete löikudega frontotsentraalsetel aladel, mida ei mõjuta silmade avamine, ärkvelolek ega diasepaami manustamine. Tavaliselt on mittekonvulsiivsete staatuste episoodide korral, mida iseloomustavad pikad segasusseisundid, EEGs pikaajalised suure amplituudiga aeglased lained koos juhuslike *spike*-idega, peamiselt frontaalselt, mõnikord ka unilateraalselt.

20. röntgaskromosoomi sündroomile on iseloomulik, et epileptilised hood on ravimiresistentsed ning haigust komplitseerivad lisanduvad kognitiivsed probleemid ja käitumishäired (5, 8, 10, 12, 14, 16, 18). Eriti on patsientidel, kellel esineb sagedasti mittekonvulsiivne epileptiline staatus, täheldatud märgatavat kognitiivsete funktsioonide halvenemist (5, 10, 16). Augustijn kaasautoritega (14) on kirjeldanud last, kelle probleemid algasid käitumishäirega, vaimse võimekuse languse ning pervasiivsete joonte tekkimisega, epileptilised hood lisandusid hiljem.

Epileptilised hood võivad olla ka polümorfseid ning kliiniline pilt võib meenutada Lennox-Gastaut' sündroomi (19).

Macleod kolleegidega (18) rõhutab, et kromosoomiuuringud tuleks teha kõigil lastel, kellel on õpiraskused ja epilepsia, kuid ka lastel, kellel epileptilise sündroomiga kaasnevad düsmorfseid jooned (18). Seda seisukohta toetavad ka Jacobs jt (2008), sest r(20) sündroomiga patsientidel võib tekkida letaalne *status epilepticus* (21).

ANTIEPILEPTILINE RAVI

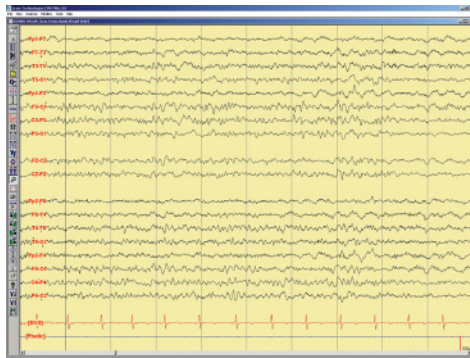
r(20)-ga isikute psühhomotoorne areng on enamasti kuni epileptiliste hoogude avaldumiseni tavapärase ning hoogude tekkimisele järgneb vaimse võimekuse langus, seetõttu klassifitseeritakse r(20) sündroomi ka epileptiliseks entsefalopaatiaks (2, 3). Epileptiliste hoogude adekvaatne kontroll võib parandada laste neuropsühholoogilist võimekust. Kirjanduses on viiteid lamotrigiini ja valproaadi kombinatsiooni tõhususele r(20) sündroomiga patsientide ravis (2). Samas tõdetakse, et r(20) sündroomi puhul esinevad epileptilised hood ei allu tihti anti-epileptilisele ravile (3, 5, 22).

HAIGUSJUHU KIRJELDUS

15aastane tütarlaps hospitaliseeriti korduvalt TÜ Kliinikumi lastekliiniku neuroloogia osakonda epileptiliste hoogude sagemise ja kestuse pikeneduse tõttu. Vaatamata kombineeritud ravile esinesid tütarlapsel hood 2 kuni 5 korda nädalas kestusega 15–30 minutit. Samuti oli probleemiks kõrgenenud vererõhk.

Patsient oli sündinud V rasedusest ja II sünnitusest 36. rasedusnädalal sünnikaaluga 2900 g. Raseduse ja sünnituse kulg olid ema sõnul isäärasusteta ning laps arenes eakohaselt. 7 aasta vanuses tekkisid tüdrukul 2–3minutilised hood, mille vältel ta ei kontakteerunud, seisis ühel kohal ning esines ka spontaanset urineerimist. Kerge kognitiivne defitsiit, mis ilmnis epilepsia diagnoosimise alguses, oli süvenenud ning tütarlapsel oli kujunenud mõõdukas vaimne alaareng. Kognitiivsete funktsioonide langus on olnud aeglane, kuid järjepidev ning patsient õpib praegu toimetulekuõppe alusel. Vaimse arengu mahajäämust kerges astmes diagnoositi lapse 9 aasta vanuselt ning mõõdukas astmes 13 aasta vanuselt. Alates 11. eluaastast on tüdrukul esinenud ka vererõhu kõrgenemine, kuid püsivat antihüpertensiivset ravi patsient siiani vajanud ei ole.

Hoovaba perioodi pole vaatamata kombineeritud ravile kunagi saavutatud. Hoogude



Joonis. Ärkveloleku EEG. Põhifoonil 8–9 Hz alfa-aktiivsus segamini teeta-aktiivsusega, mille foonil aeglase lainete puhangud koos teravate lainetega dominandiga eesaladel bilateraalselt. Esineb 10–11-sekundilisi suure amplituudiga bilateraalseid 2,5–3 Hz nn *spike*-aeglase laine löike amplituudi maksimumiga F-aladel. Interiktaalne leid.

sagedus on kõikunud 1 korrast päevas kuni 1–2 hooni nädalas. Patsiendil on peamiselt une ajal esinenud ka toonilis-kloonilisi generaliseerunud hoogusid. EEG-leius on püsiv epileptiline aktiivsus (vt joonis). Patsiendil teostatud MRT oli patoloogiliste ilminguteta.

Lapsele on ordineeritud anti-epileptilisi ravimeid alates juunist 2001 ning ta viibinud korduvalt ravil ka elukohajärgses maakonnahaiglas ravile allumatute hoogude tõttu. Aeg-ajalt on probleemiks olnud ka pere/lapse ravisoostumus.

Peres on veel 17aastane poeg, kellel terveiseprobleeme ei esine ning kes õpib tavakoolis tavaprogrammi järgi. Perekonnas epilepsiat ei teata olevat.

Objektiivselt on tegu 15aastase korrapärase kehaehitusega teismelise tütarlapsel. Kaal 70,5 kg (+1,5 SD) ja pikkus 164,5 cm (–0,5 SD), kehamassi indeks on 26,2 ehk üle 95. protsentiili, viitab patsiendil esinevale ülekaalulisusele. Pea ümbermõõt on 56 cm (+1 SD). Mikroanomaaliatest esinevad patsiendil mõlemal jalal osaline 2. ja 3. varba sündaktüülia ning veidi omapäraseid mongoloidse löikega mandlikujulised silmad. Kätes on täheldatav peene-löögiline treemor, mis võimendub sihtliigutustel. Lihastoonus on kergelt spastiline

elavate kõõlisperioostaalrefleksidega, patoloogilisi reflekse ei vallandu.

Patsient tunnetab oma hoogu ette, prototseerivaks teguriks peab ta müra ja kiusamist teiste laste poolt. Statsionaaris viibimise ajal esines üks hoog – pilgu fikatsioon, neelavad liigutused, treemor kätes, oraalsed automatismid – ning hoo ajal patsient kõnele ei reageerinud. Hoog kestis ca 40 minutit ning lahenes diasepaami manustamisega.

Patsiendile tehti kromosoomianalüüs perifeerse vere lümfotsüütide kultuurist ning leiti, et tal esineb mosaiikne karüotüüp: 52%-s rakkudes oli normaalne karüotüüp, kuid 48%-s rakkudes esines 20. kromosoomi ring: 46,XX(52%)/46,XX,r(20)(48%).

Patsiendi ema karüotüüpis muutusi ei esinenud (46,XX), patsiendi isa ei ole kahjuks uuringuteks kättesaadav.

Praegu saab patsient raviks valproaati (Depakine) 1000 mg päevas ja lamotrigini (Lamictal) 200 mg päevas ning selle foonil on tal 1–2 hoogu nädalas.

KOKKUVÕTE

20. rööngaskromosoomi sündroom on harva esinev haigus, mida iseloomustab eelkõige ravile raskesti alluv epilepsia ning kognitiivne düsfunktsioon. Ravile halvasti alluva epilepsia puhul võib põhjuse ja põhidiagnoosi selgitamisel olla abi kromosoomianalüüsist.

inga.talvik@kliinikum.ee

KIRJANDUS

- Borgankar DS, Lacassie YE, Stoll C. Usefulness of chromosome catalog in delineating new syndromes. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1976;12:87–95.
- Herrgård E, Mononen T, Mervaala E, et al. More severe epilepsy and cognitive impairment in the offspring of a mother with mosaicism for the ring 20 chromosome. *Epilepsy Res* 2007;73:122–8.
- Vignoli A, Canevini MP, Darra F, et al. Ring chromosome 20 syndrome: a link between epilepsy onset and neuropsychological impairment in three children. *Epilepsia* 2009;50:2420–7.
- Hosain SA. Ring Chromosome 20 Epilepsy Syndrome. *ACNR* 2009;9:13–6.
- Nishiwaki T, Hirano M, Kumazawa M, et al. Mosaicism and phenotype in ring chromosome 20 syndrome. *Acta Neurol. Scand* 2005;111:205–8.
- Back E, Voiculescu I, Brunger M, et al. Familial ring (20) chromosomal mosaicism. *Hum. Genet* 1989; 83:148–54.
- Elghezal H, Hannachi H, Mougou S, et al. Ring chromosome 20 syndrome without deletions of the subtelomeric and CHRNA4--KCNQ2 genes loci. *Eur J Med Genet* 2007;50:441–5.
- Canevini MP, Sgro V, Zuffardi O, et al. Chromosome 20 ring: a chromosomal disorder associated with a particular electroclinical pattern. *Epilepsia* 1998;39:942–51.
- Schinzl A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. Berlin. New York: De Gruyter; 2001.
- Inoue Y, Fujiwara T, Matsuda K, et al. Ring chromosome 20 and nonconvulsive status epilepticus. A new epileptic syndrome. *Brain* 1997;120:939–53.
- Guediche N, Brisset S, Benichou JJ, et al. Chromosomal breakpoints characterization of two supernumerary ring chromosomes 20. *Am J Med Genet A* 2010;152A:464–71.
- Ville D, Kaminska A, Bahi-Buisson N, et al. Early pattern of epilepsy in the ring chromosome 20 syndrome. *Epilepsia* 2006;47:543–9.
- Biraben A, Semah F, Ribero JM, et al. PET evidence for a role of the basal ganglia in patients with ring chromosome 20 epilepsy. *Neurology* 2004;63:73–7.
- Augustijn PB, Parra J, Wouters CH, et al. Ring chromosome 20 epilepsy syndrome in children: electroclinical features. *Neurology* 2001;57:1108–11.
- Tanaka N, Kamada K, Takeuchi F. Ictal magnetoencephalographic study in a patient with ring 20 syndrome. *J Neurol Neurosurg Psych* 2004;75:488–90.
- Locharernkul C, Ebner A, Promchainant C. Ring chromosome 20 with nonconvulsive status epilepticus: electroclinical correlation of a rare epileptic syndrome. *Clin EEG Neurosci* 2005;36:151–60.
- Kobayashi K, Inagaki M, Sasaki M, et al. Characteristic EEG findings in ring 20 syndrome as a diagnostic clue. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;107:258–62.
- Macleod S, Mallik A, Tolmie JL, et al. Electro-clinical phenotypes of chromosome disorders associated with epilepsy in the absence of dysmorphism. *Brain Dev* 2005;27:118–24.
- Alpman A, Serdaroglu G, Cogulu O, et al. Ring chromosome 20 syndrome with intractable epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:343–6.
- De Falco FA, Olivieri P, de Falco A, et al. Electroclinical evolution in ring chromosome 20 epilepsy syndrome: A case of severe phenotypic features followed for 25 years. *Seizure* 2006;15:449–53.
- Jacobs J, Bernard G, Andermann E, et al. Refractory and lethal status epilepticus in a patient with ring chromosome 20 syndrome. *Epileptic Disord* 2008;10:254–9.
- Yamadera H, Kobayashi K, Sugai K, et al. A study of ring 20 chromosome karyotype with epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998;52:63–8.

SUMMARY

Intractable epilepsy in the case of ring 20 chromosome syndrome: overview and a case description

Key words: ring 20 chromosome syndrome, ring 20 chromosome, intractable epilepsy

Ring chromosome 20 syndrome is a rare disorder characterized by intractable epilepsy and cognitive dysfunction, in some associated cases by cognitive decline. In most cases, it is an underdiagnosed condition as chromosome analysis is not routinely performed in intractable epilepsy for the reason that the phenotype is usually normal. A case of a 15-year-old girl is reported. She had had frequent episodes of complex partial seizures with oral automatism, absences and occasional generalized seizures since the age of 7 years.

Treatment with several classical and new antiepileptic drugs was ineffective.

Her cognitive functions deteriorated with time. Interictal EEG revealed bilateral slow spike-waves of 2.5–3 Hz with frontal predominance. Chromosome analysis revealed a karyotype of 46,XX r(20) in 48% of cells (mosaicism of the karyotype). The karyotype of her mother was normal: 46,XX.

Valproate 1000 mg per day and lamotrigine 200 mg per day were prescribed and the frequency of epileptic fits diminished to 1–2 fits per week.

In conclusion, karyotype analysis should be performed in every patient with intractable epilepsy of unknown aetiology.