

1. Wprowadzenie. Co powoduje padaczkę?

Padaczka należy do grupy chorób, których etiologia jest niejednolita, a patogenezą wieloczynnikową. Swoista etiologia padaczki nie jest rozpoznawana w 65–75%. Znane czynniki można zidentyfikować u $\frac{1}{3}$ pacjentów i w znacznym stopniu są one zależne od wieku chorego. Padaczka może mieć związek praktycznie z każdą patologią mózgową i napady mogą występować w przebiegu bardzo dużej liczby chorób układowych.

W ostatnich latach obserwujemy ogromny postęp badań neuroobrazujących, badań genetycznych dających podstawy do lepszego rozumienia etiologii padaczek. Takie określenia, do których byliśmy przyzwyczajeni – idiopatyczna, kryptogenna czy objawowa etiologia padaczki – nie powinny być już dłużej w codziennym użytku. Obecnie padaczki są opisywane poprzez bardziej specyficzne podłoże, które je wywołuje. Książka ta właśnie wskazuje na olbrzymią heterogenność padaczki, przedstawia ważne, częste jej przyczyny, z uwzględnieniem tych, które mają odrębny kliniczny lub radiologiczny obraz, pozwalający na wczesne rozpoznanie i wdrożenie odpowiedniego leczenia.

A oto kilka faktów, które są związane z różną etiologią padaczki:

- Około 3 osób z 10 ma zmiany strukturalne mózgu mogące wywołać napady padaczkowe.
- Około 3 dzieci z 10 z zaburzeniami szerokiego spektrum autyzmu może mieć napady padaczkowe, choć wzajemne relacje nie są do końca jasne.
- Infekcje ośrodkowego układu nerwowego są częstą przyczyną padaczki.
- Pacjenci w każdym wieku mogą mieć uraz głowy, aczkolwiek ciężkie urazy głowy najczęściej występują u młodych dorosłych.

- W średnim wieku udary, guzy mózgu i urazy są najczęstsze.
- U osób po 65. roku życia udar jest najczęstszą przyczyną padaczek o nowym początku. Choroba Alzheimera czy inne choroby zaburzające funkcje mózgu mogą być także przyczyną napadów padaczkowych.

Etiologia napadów nierzadko związana jest wiekiem pacjentów. Częste przyczyny napadów w zależności od wieku chorych przedstawione zostały w tabeli 1.1.

Tabela 1.1. Częste przyczyny napadów w zależności od wieku pacjenta

NOWORODKI	NIEMOWLĘTA I DZIECI	DZIECI I DOROŚLI	SENIORZY
Wrodzone zaburzenia metaboliczne	Gorączka (drgawki gorączkowe)	Wrodzone zespoły (zespół Downa, Angelmana, stwardnienie guzowate, neurofibromatozy)	Udar
Malformacje mózgowo-wę	Guzy mózgu (rzadkie)	Czynniki genetyczne	Choroba Alzheimera
Wewnątrzmożgowe krwotoki	Infekcje	Postępujące choroby mózgu (rzadkie)	Uraz czaszki
Niedotlenienie okresu okołoporodowego		Uraz czaszki	
Niskie stężenia we krwi cukru, wapnia, magnezu lub elektrolitów			

Nowa klasyfikacja padaczek opisuje etiologię w zupełnie innym świetle. Postuluje się potrzebę rozważania etiologii na każdym stopniu diagnozy, jako że niesie ona bardzo często znaczące implikacje terapeutyczne. Możliwe przyczyny podzielono na sześć grup (genetyczna, strukturalna, metaboliczna, immunologiczna, zapalna i nieznana) ze względu na potencjalne korzyści terapeutyczne [1].

Etiologia genetyczna jest wynikiem znanego defektu genetycznego, a napady są podstawowym objawem choroby. Genetyczny defekt może być obecny na poziomie chromosomowym lub molekularnym. Trzeba podkreślić, że określenie „genetyczny” nie oznacza jednoznacznie „wrodzony”. Wzrastająca liczba *de novo* mutacji jest często identyfikowana w padaczkach o łagodnym i bardzo ciężkim przebiegu. Oznacza to, że pacjent może mieć nową mutację, która pojawiła się tylko u niego; może więc nie mieć rodzinnej historii napadów. Potomstwo pacjenta z *de novo* dominującą mutacją ma 50% ryzyko dziedziczenia mutacji. Nie musi zatem to oznaczać, że dzieci będą chore na padaczkę, ponieważ ekspresja będzie zależeć od penetracji mutacji. Genetyczna etiologia nie wyklucza

możliwości wpływu czynników środowiskowych. Niektóre osoby bez znanej przyczyny padaczki mogą mieć postać uwarunkowaną genetycznie. Jeden lub więcej genów może być podłożem padaczki, jednakże ta wzajemna relacja jest niezwykle skomplikowana i na obecnym etapie badanie genetyczne nie jest dostępne dla wielu postaci padaczek.

Etiologia strukturalna – jej koncepcja, na podstawie odpowiednich badań, opiera się na stwierdzeniu, że określona strukturalna nieprawidłowość stanowi znacząco zwiększone ryzyko padaczki. Strukturalne nieprawidłowości są nabyte (udar, uraz, infekcja), ale mogą być pochodzenia genetycznego (rozwojowe malformacje kory mózgu). Identyfikacja subtelných zmian strukturalnych wymaga odpowiedniej rozdzielczości rezonansu magnetycznego i stosowania specyficznego protokołu dla oceny mózgow pacjentów z padaczką. Rezonans 1.5 Tesla jest minimalnym standardem badania w celu wykluczenia nieprawidłowości strukturalnych. Natomiast rezonans 3 Tesla pozwala na identyfikację nieprawidłowości strukturalnych niewidocznych w rutynowym badaniu.

Sztandarowym przykładem strukturalnej etiologii jest np. stwardnienie hipokampa – typowy obraz morfologiczny padaczki przyśrodkowego płata skroniowego. Inny przykład to *hamartoma* podwzgórza, guz będący przyczyną padaczki z napadami (śmiechu) gelastycznymi. Rozpoznanie tych związków przyczynowo-skutkowych jest ważne dla podjęcia wczesnej decyzji leczenia operacyjnego.

Podłożem dla nieprawidłowości strukturalnych mogą być zmiany genetyczne, nabyte lub obie te przyczyny. Na przykład polimikrogyria może być wtórna do mutacji w genie *GPR56*, a nabyta – wtórna do wewnątrzmacicznej infekcji wirusem cytomegalii. Nabyte przyczyny obejmują zmiany niedotlenieniowo-niedokrwiennej encefalopatii, uraz, infekcje czy udar.

Etiologia metaboliczna obejmuje szerokie spektrum zaburzeń metabolicznych związanych z padaczką. Koncepcja opiera się na stwierdzeniu, że padaczka jest wynikiem znanego zaburzenia metabolicznego, w którym napady padaczkowe są podstawowym objawem. Przyczyny metaboliczne odnoszą się do dobrze określonych metabolicznych defektów, które manifestują się zmianami biochemicznymi, jak porfiria, uremia, aminoacydopatia czy drgawki pirydoksynozależne. W wielu przypadkach metaboliczne zaburzenia mają tło genetyczne. Wykrycie przyczyny metabolicznej jest niezwykle istotne ze względu na możliwości terapeutyczne i potencjalne działania prewencyjne zaburzeń intelektualnych.

Etiologia infekcyjna to bardzo częsta przyczyna padaczek. Koncepcja opiera się na stwierdzeniu, że padaczka jest wynikiem znanej infekcji, a napady są podstawowym objawem choroby. Etiologia infek-

cyjna odnosi do pacjentów z padaczką, nie do napadów występujących podczas ostrej infekcji, np. zapalenia opon mózgowych czy mózgu. Częstym przykładem w niektórych częściach świata jest neurocysticerkoza, gruźlica, HIV, mózgową malaria, mózgową toksoplazmoza, wrodzone infekcje, jak wirus Zika czy cytomegalii, podostre stwardniające zapalenie mózgu.

Etiologia infekcyjna niesie implikacje specyficznej terapii. Etiologia ta odnosi się również do poinfekcyjnego rozwoju padaczki po przebytym np. wirusowym zapaleniu mózgu.

Etiologia immunologiczna – ta koncepcja opiera się na stwierdzeniu, że padaczka jest wynikiem znanego zaburzenia immunologicznego, w którym napady padaczkowe są podstawowym objawem. Szerokie spektrum padaczek o podłożu immunologicznym z charakterystycznym obrazem jest uznane u dzieci i dorosłych. Diagnoza tych padaczek gwałtownie rośnie ze względu na szerszy dostęp do badań przeciwciał. Przykładami są zapalenia mózgu przeciw receptorowi NMDA i zapalenie limbiczne (anty-LGI1). Te zespoły zasługują na podkreślenie ze względu na obraz kliniczny i szczególnie skuteczne leczenie immunoterapeutyczne.

Zatem oddajemy Państwu kolejną pozycję z Biblioteki Polskiego Towarzystwa Epileptologii dotyczącą diagnozy etiologii napadów padaczkowych u dzieci i dorosłych. Tak jak w poprzednich publikacjach tej serii, polscy autorzy, specjaliści w dziedzinie epileptologii, przedstawiają najnowszą wiedzę oraz swoje bogate doświadczenie kliniczne w tym zakresie.

Mamy jak zawsze nadzieję, że książki przez nas przygotowane będą nie tylko wskazówką i pewnego rodzaju ułatwieniem dla postawienia prawidłowej diagnozy, lecz przede wszystkim kolejną cegiełką wspólnie budowanego gmachu, jakim jest prawidłowa efektywna opieka nad chorym z padaczką w Polsce.

Piśmiennictwo

1. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla C. i wsp.: *ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology* . *Epilepsia* 2017; 58: 512–521.