

Epilepsija Rett'o sindromo atveju

Nadia Bahi Buisson(1), Marie Hully(2), Elisabeth Celestin(3)

(1) Imagine Institutas, INSERM UMR 1163, Paryžiaus Dekarto universitetas, Necker Enfants Malades ligoninė, Paryžius, Prancūzija.

(2) Vaikų neurologija APHP-Necker Enfants Malades ligoninė, Paryžius, Prancūzija.

(3) Nacionalinis retųjų ligų centras - Centre de Référence "Déficiences intellectuelles de causes rares", AP-HP, Necker Enfants Malades, 75015 Paryžius, Prancūzija.

Epilepsija esant Rett'o sindromui yra dažnai paplitusi. Daugelis, bet ne visi turintieji šį sindromą yra patyrę traukulius. Įvertinta, kad Rett'o sindromo atveju, epilepsijos paplitimas varijuoja nuo 48%, remiantis ankstesniais tyrimais, (Glaze et al. 2010) iki 94% per visą gyvenimą (Steffenburg et al. 2001, Jian et al. 2007, Vignoli et al. 2012, Halbach et al. 2013, Anderson et al. 2014, Tarquinio et al. 2017).

Epilepsijos istorija

Vidutinis amžius, kai prasideda epilepsija, yra $4,68 \pm 3,5$ metų, tačiau šis amžius pasiskirsto labai įvairiai, nuo 1 iki 16 metų (Steffenburg et al. 2001, Jian et al. 2007, Vignoli et al. 2012, Halbach et al. 2013, Anderson et al. 2014, Nissenkorn et al. 2015, Tarquinio et al. 2017). Priepuolių atsiradimo ir remisijos eiga tarp Rett'o sindromą turinčių pacientų yra labai skirtinga. Kai kuriems asmenims niekada nepavyksta kontroliuoti netgi vidutinio sunkumo priepuolio, o kiti asmenys visiškai pasveiksta ir gali nutraukti gydymą vaistais.

Tačiau labiausiai paplitęs scenarijus yra laikinai sušvelnėję ir atsinaujinantys priepuoliai, kurie retėja ir švelnėja visą likusį gyvenimą. Reikia pastebėti, kad aktyvi epilepsija dažniausia pasireiškia vėlyvoje paauglystėje (Tarquinio et al. 2017).

Sunkumai diagnozuoti epileptinius ir ne epileptinius atvejus Rett'o sindromą turintiems pacientams

Viena iš sudėtingiausių problemų Rett'o sindromo atveju yra tinkamai diagnozuoti epilepsiją. Kadangi esant Rett'o sindromui dažnai pasireiškia ne epileptiniai paroksizmai, net ir epileptologai nesutaria dėl tokių priepuolių klasifikavimo kaip traukulių. Tačiau klinikinė diagnozė, kurią nustato patyręs neurologas pediatras, vis dar yra pagrindinis standartas epilepsijos diagnozei nustatyti (Aaberg et al. 2017). Iš tiesų, nesant eksperto įvertinimo kartu su vaizdo-EEG, tėvai neteisingai klasifikuoja ne epileptinius priepuolius kaip epilepsijos atvejus net 82% atvejų (Glaze et al. 1998).

Esant Rett'o sindromui gali pasitaikyti visi priepuolių tipai, nepasireiškiant „pirmojo traukulių priepuolio“ požymiams. Palyginti su bendrąja populiacija, ankstyvieji traukulių karščiavimo metu priepuoliai gali būti dažnesni (12%, palyginti su 2-5% iš viso) (Nissenkorn et al. 2010). Dažniausiai pasitaiko pranešimai apie tokius traukulių priepuolius: sudėtingi daliniai, generalizuoti toniniai - kloniniai, toniniai ir miokloniniai traukulių priepuoliai. Apsentai ir kloniniai priepuoliai yra retesni. Židininė epilepsija (58%), atrodo, yra dažnesnė nei generalizuota epilepsija (38%) (Cardoza et al. 2011). Epilepsijos sunkumas nėra reikšmingai susijęs su bet kuriuo konkrečiu traukulių priepuolio pobūdžiu (Steffenburg et al. 2001).

„Ne traukulių“ atvejai yra motorinės veiklos epizodai, tokie kaip judėjimas, trūkčiojimas, galvos sukiojimas, virtimas pirmyn ir drebėjimas, neišprasti akių judesiai (akių obuolių judesiai, mirksėjimo epizodai), burnos, veido diskinezija, nepagrįsti juoko ar šaukimo epizodai ir neišprastos motorikos anomalijos (tremoras, distonija, trūkčiojimas, spazmas ir epizodinė

atonija), taip pat šokčiojimo, juoko, akių vyzdžių išsiplėtimo, kvėpavimo sulaikymo ir hiperventiliacijos atvejai.

EEG išvados

Elektroencefalograma (EEG) yra svarbi Rett'o sindromo diagnostinė priemonė, nes ji leidžia atskirti tikrus traukulių priepuolius nuo ne epileptinių elgsenos atvejų.

EEG rezultatai Rett'o sindromo atveju, įvertinus požymius keturių klinikinių ligos stadijų metu, kinta ir progresuoja. EEG visada neatitinka normų ir pasižymi būdingais, bet ne diagnostiniais, pokyčiais:

- iki 18 mėnesių EEG rezultatai paprastai būna normalūs, tačiau kai kuriais atvejais gali pasireikšti galinio fono ritmo sulėtėjimas; numatomų vystymosi ypatumų praradimas, pastebimas regresijos metu - paprastai nuo 18 mėnesių iki 3 metų amžiaus;
- židinių, iš pradžių rolandinių epileptiforminių sutrikimų, kurie gali išsivystyti į pseudoperiodinę deltos veiklą ir generalizuotų ritmingų aštrių iškrovų atsiradimas labiausiai pastebimas miego metu nuo 2 iki 10 metų;
- tada po 10 metų EEG parodo daugiažidinius ir generalizuotus epileptiforminius sutrikimus ir ritminį lėtesnį (teta) aktyvumą visų pirma priekinėse centrinėse srityse (Hagne et al. 1989)(Glaze 2002).

Svarbu pastebėti, kad ši elektroencefalografijoje vaizduojama epileptiforminė veikla dažnai pasireiškia esant Rett'o sindromui. Ji pasireiškia be jokių aiškių klinikinius priepuolius atitinkančių įrodymų.

Gydymas

Yra mažai straipsnių, kuriuose konkrečiai nagrinėjamas prieštraukulinis gydymas Rett'o sindromo atveju. Daugelis jų išleisti mažomis serijomis. Juose nagrinėjamas nedidelis skaičius tiriamųjų asmenų ir daug skirtingų prieštraukulinių vaistų. Remiantis ankstesnėmis publikacijomis, vartojamų vaistų parinkimas daugiausia grindžiamas vietine vaistų skyrimo praktika, o ne veiksmingumu ar šalutiniu poveikiu (Bao et al. 2013, Pintaudi et al. 2015).

Atsižvelgiant į tai, kad esant Rett'o sindromui gali pasitaikyti ir dalinių, ir generalizuotų priepuolių, dažniausiai literatūroje aprašomas plataus veikimo spektro vaistų pasirinkimas. Daugumai pacientų pirmas gydymo variantas yra monoterapija (Dolce et al. 2013). Klinikinėje praktikoje dažniausiai pasitaikantys vaistiniai preparatai, skirti Rett'o sindromo pirmosios ar antrosios eilės monoterapijai, yra valproatas ir lamotriginas.

Valproatas yra šiuo metu dažniausiai vartojamas antikonvulsinis vaistas Rett'o sindromo atvejais. Kai kurie autoriai teigia, kad 75% pacientų po pirmosios veiksmingos (> 50% sumažėjęs traukulių dažnis) valproato monoterapijos praėjo traukuliais, daugiausia tiems pacientams, kuriems traukuliai prasidėjo nuo 4-5 metų (Nissenkorn et al. 2010, Dolce et al. 2013).

Kalbant apie Lamotrigino poveikį, didelei daliai Rett'o sindromą turinčių pacientų (50%) traukuliai išnyko, daugiausia tiems, kuriems traukuliai prasidėjo sulaukus daugiau kaip 10 metų. Lamotriginas buvo naudingas mergaitėms. Jos tapo laimingesnės, budresnės ir labiau linkusios susikaupti. Pastebėtos tik lengvos nepageidaujamos reakcijos, tokios kaip bėrimas ir tremoras. Teigiama, kad Lamotriginu galima papildomai gydyti mergaites turinčias Rett'o sindromą, atsižvelgiant į galimą šalutinį poveikį ir tai, kad gali nebūti jokio poveikio traukuliams (Uldall et al. 1993, Stenbom et al. 1998).

Rett'o sindromo atveju nėra jokių draudimų vartoti specialius vaistus, tačiau skiriant vaistus nuo traukulių, reikia ypač atkreipti dėmesį į kaulų sveikatos klausimą. Vienas tyrimų parodė išaugusį valproatą vartojusį Rett'o sindromą turinčių žmonių kaulų lūžių skaičių. Kito tyrimo metu nustatyta, kad mažas vitamino D kiekis, būdingas tarp turinčių Rett'o sindromą, nėra susijęs su prieštraukulinių vaistų vartojimu (Leonard et al. 2010)(Motil et al. 2011).

Kai nustatoma, kad priepuoliai yra epileptinės kilmės ir skiriami prieštraukuliniai vaistai, reikia atidžiai apsvarstyti vaistų šalutinius poveikius ir vaistus, kurie gali sukelti elgesio sutrikimus (pvz., Levetiracetam), anoreksiją ir nefrolitiazę (pvz., Topiramate), QT intervalo pailgėjimą (pvz., felbamate) arba ženklų slopinimą (pvz., benzodiazepinai), reikia vartoti atsargiai.

Vaisto pasirinkimas Rett'o sindromo atveju turėtų būti pagrįstas požymiais, EEG charakteristikomis ir rizikos ir naudos santykiu bei atsižvelgiant į neigiamą šalutinį poveikį. Siekiant patvirtinti epileptogeninį priepuolių pobūdį reikėtų pasitelkti EEG su vaizdo filmavimu.

Klajoklinio nervo stimuliacija VNS

Vienintelis retrospektyvusis tyrimas įvertino rezultatus, gautus ištyrus Rett'o sindromą turinčias mergaites, kurios buvo medicininio požiūriu atsparios epilepsijos gydymui ir kurios buvo ne trumpiau kaip 12 mėnesių papildomai gydomos VNS terapija. Implantacijos metu pacienčių amžius buvo nuo 1 iki 14 metų amžiaus; jos patyrė traukulius vidutiniškai maždaug šešerius metus ir prieš taikant gydymą VNS nesėkmingai buvo išbandę bent du vaistus nuo epilepsijos. Po 12 mėnesių šešioms mergaitėms pasireiškė $>ar=50\%$ sumažėjęs traukulių dažnis. VNS yra saugus ir gerai toleruojamas. Jis nekelia chirurginių komplikacijų, o pacientams nereikia aiškinti prietaiso veikimo. Šių pacienčių gyvenimo kokybės vertinimas parodė, kad 12 mėnesių visų septynių pacientų budrumas buvo padidėjęs. Nuotaikos ar bendravimo gebėjimų pokyčių nepastebėta (Wilfong and Schultz 2006).

Ketogeninė dieta

Literatūroje yra trys pranešimai (atitinkamai 4 atvejų ir dvi vieno atvejo ataskaitos), kuriuose kalbama apie teigiamą klasikinės ketogeninės dietos poveikį Rett'o sindromą turinčių asmenų traukulių dažniui ir elgesiui (Haas et al. 1986, Liebhaber et al. 2003, Giampietro et al. 2006). Po šių tyrimų, Tarptautinės ketogeninės dietos tyrimo grupė paskelbė vieningą pranešimą, kuriame teigiama, kad Rett'o sindromas yra viena iš būklių, kuriai ketogeninė dieta buvo „tikriausiai“ ypač naudinga, nes bent dvi publikacijos aprašo puikius ketogeninės dietos taikymo rezultatus (Kossoff et al. 2009). Daug Rett'o sindromą turinčių vaikų yra maitinami per gastrostominius vamzdelius. Jie taip pat gali pretenduoti į gydymą dieta, nes ketogeninę dietą jiems galima pritaikyti be vaiko pasipriešinimo. „Johns Hopkins“ ligoninėje Rett'o sindromas yra viena iš sparčiausiai augančių grupių, kurios nariai yra gydomi ketogenine dieta, ypač jei pacientai yra maitinami per gastrostominius vamzdelius.

Nuorodos

- [1] Glaze, D. G., A. K. Percy, S. Skinner, K. J. Motil, J. L. Neul, J. O. Barrish, J. B. Lane, S. P. Geerts, F. Annese, J. Graham, L. McNair and H. S. Lee (2010). "Epilepsy and the natural history of Rett syndrome." *Neurology*74(11): 909-912.
- [2] Steffenburg, U., G. Hagberg and B. Hagberg (2001). "Epilepsy in a representative series of Rett syndrome." *Acta Paediatr*90(1): 34-39.
- [3] Jian, L., L. Nagarajan, N. de Klerk, D. Ravine, J. Christodoulou and H. Leonard (2007). "Seizures in Rett syndrome: an overview from a one-year calendar study." *Eur J Paediatr Neurol*11(5): 310-317.
- [4] Vignoli, A., F. La Briola, A. Peron, K. Turner, M. Savini, F. Cogliati, S. Russo and M. P. Canevini (2012). "Medical care of adolescents and women with Rett syndrome: an Italian study." *Am J Med Genet A*158A(1): 13-18.
- [5] Halbach, N. S., E. E. Smeets, C. Steinbusch, M. A. Maaskant, D. van Waardenburg and L. M. Curfs (2013). "Aging in Rett syndrome: a longitudinal study." *Clin Genet*84(3): 223-229.
- [6] Anderson, A., K. Wong, P. Jacoby, J. Downs and H. Leonard (2014). "Twenty years of surveillance in Rett syndrome: what does this tell us?" *Orphanet J Rare Dis*9: 87.
- [7] Tarquinio, D. C., W. Hou, A. Berg, W. E. Kaufmann, J. B. Lane, S. A. Skinner, K. J. Motil, J. L. Neul, A. K. Percy and D. G. Glaze (2017). "Longitudinal course of epilepsy in Rett syndrome and related disorders." *Brain*140(2): 306-318.
- [8] Nissenkorn, A., R. S. Levy-Drummer, O. Bondi, A. Renieri, L. Villard, F. Mari, M. A. Mencarelli, C. Lo Rizzo, I. Meloni, M. Pineda, J. Armstrong, A. Clarke, N. Bahi-Buisson, B. V. Mejaski, M. Djuric, D. Craiu, A. Djukic, G. Pini, A. M. Bisgaard, B. Melegh, A. Vignoli, S. Russo, C. Anghelescu, E. Veneselli, J. Hayek and B. Ben-Zeev (2015). "Epilepsy in Rett syndrome--lessons from the Rett networked database." *Epilepsia*56(4): 569-576.

- [9] Aaberg, K. M., P. Suren, C. L. Soraas, I. J. Bakken, M. I. Lossius, C. Stoltenberg and R. Chin (2017). "Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: The International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort." *Epilepsia*58(11): 1880-1891.
- [10] Glaze, D. G., R. J. Schultz and J. D. Frost (1998). "Rett syndrome: characterization of seizures versus non-seizures." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*106(1): 79-83.
- [11] Nissenkorn, A., E. Gak, M. Vecsler, H. Reznik, S. Menascu and B. Ben Zeev (2010). "Epilepsy in Rett syndrome---the experience of a National Rett Center." *Epilepsia*51(7): 1252-1258.
- [12] Cardoza, B., A. Clarke, J. Wilcox, F. Gibbon, P. E. Smith, H. Archer, A. Hryniewiecka-Jaworska and M. Kerr (2011). "Epilepsy in Rett syndrome: association between phenotype and genotype, and implications for practice." *Seizure*20(8): 646-649.
- [13] Hagne, I., I. Witt-Engerstrom and B. Hagberg (1989). "EEG development in Rett syndrome. A study of 30 cases." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*72(1): 1-6.
- [14] Glaze, D. G. (2002). "Neurophysiology of Rett syndrome." *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*8(2): 66-71.
- [15] Bao, X., J. Downs, K. Wong, S. Williams and H. Leonard (2013). "Using a large international sample to investigate epilepsy in Rett syndrome." *Dev Med Child Neurol*55(6): 553-558.
- [16] Pintaudi, M., M. G. Calevo, A. Vignoli, M. G. Baglietto, Y. Hayek, M. Traverso, T. Giacomini, L. Giordano, A. Renieri, S. Russo, M. Canevini and E. Veneselli (2015). "Antiepileptic drugs in Rett Syndrome." *Eur J Paediatr Neurol*19(4): 446-452.
- [17] Dolce, A., B. Ben-Zeev, S. Naidu and E. H. Kossoff (2013). "Rett syndrome and epilepsy: an update for child neurologists." *Pediatr Neurol*48(5): 337-345.
- [18] Uldall, P., F. J. Hansen and B. Tonnby (1993). "Lamotrigine in Rett syndrome." *Neuropediatrics*24(6): 339-340.
- [19] Stenbom, Y., B. Tonnby and B. Hagberg (1998). "Lamotrigine in Rett syndrome: treatment experience from a pilot study." *Eur Child Adolesc Psychiatry*7(1): 49-52.
- [20] Leonard, H., J. Downs, L. Jian, A. Bebbington, P. Jacoby, L. Nagarajan, D. Ravine and H. Woodhead (2010). "Valproate and risk of fracture in Rett syndrome." *Arch Dis Child*95(6): 444-448.
- [21] Motil, K. J., J. O. Barrish, J. Lane, S. P. Geerts, F. Annese, L. McNair, A. K. Percy, S. A. Skinner, J. L. Neul and D. G. Glaze (2011). "Vitamin D deficiency is prevalent in girls and women with Rett syndrome." *J Pediatr Gastroenterol Nutr*53(5): 569-574.
- [22] Wilfong, A. A. and R. J. Schultz (2006). "Vagus nerve stimulation for treatment of epilepsy in Rett syndrome." *Dev Med Child Neurol*48(8): 683-686.
- [23] Haas, R. H., M. A. Rice, D. A. Trauner and T. A. Merritt (1986). "Therapeutic effects of a ketogenic diet in Rett syndrome." *Am J Med Genet Suppl*1: 225-246.
- [24] Liebhaber, G. M., E. Riemann and F. A. Baumeister (2003). "Ketogenic diet in Rett syndrome." *J Child Neurol*18(1): 74-75.
- [25] Giampietro, P. F., D. B. Schowalter, S. Merchant, L. R. Campbell, T. Swink and B. B. Roa (2006). "Widened clinical spectrum of the Q128P MECP2 mutation in Rett syndrome." *Childs Nerv Syst*22(3): 320-324.
- [26] Kossoff, E. H., B. A. Zupec-Kania, P. E. Amark, K. R. Ballaban-Gil, A. G. Christina Bergqvist, R. Blackford, J. R. Buchhalter, R. H. Caraballo, J. Helen Cross, M. G. Dahlin, E. J. Donner, J. Klepper, R. S. Jehle, H. D. Kim, Y. M. Christiana Liu, J. Nation, D. R. Nordli, Jr., H. H. Pfeifer, J. M. Rho, C. E. Stafstrom, E. A. Thiele, Z. Turner, E. C. Wirrell, J. W. Wheless, P. Veggiotti, E. P. Vining, P. C. o. t. C. N. S. Charlie Foundation, S. Practice Committee of the Child Neurology and G. International Ketogenic Diet Study (2009). "Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group." *Epilepsia*50(2): 304-317.