

Epilepsija kod Rettovog sindroma

Nadia Bahi Buisson¹, Marie Hully², Elisabeth Celestin³

1. *Imagine Institute, INSERM UMR 1163, Paris Descartes University, Necker Enfants Malades Hospital, Paris, France*
2. *Paediatric Neurology APHP- Necker Enfants Malades Hospital, Paris, France.*
3. *National Rare disease Center- Centre de Référence "déficiences intellectuelles de causes rares", AP-HP, Necker Enfants Malades, 75015 Paris, France.*

Epilepsija je česta kod Rettovog sindroma. Kod brojnih, ali ne i kod svih pojedinaca dolazi do napadaja. Procjena prevalencije epilepsije kod Rettovog sindroma je u rasponu od 48% u rezultatima istraživanja Prirodnog tijeka bolesti (Glaze et al. 2010) do 94% tijekom životnog vijeka u drugim istraživanjima (Steffenburg et al. 2001, Jian et al. 2007, Vignoli et al. 2012, Halbach et al. 2013, Anderson et al. 2014, Tarquinio et al. 2017).

Prirodni tijek epilepsije

Prosječna dob pojave epilepsije je 4.68 ± 3.5 godina, ali ova dob široko varira od 1 do 16 godina (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). Tijek pojave napada i remisije šokantno varira među pacijentima s Rettovim sindromom. Neki subjekti nikad nisu uspjeli ostvariti ni nadzor nad umjerenim napadi, dok su se kod drugih napadi u potpunosti povukli i kod njih je bilo moguće prekinuti terapiju.

Najčešći scenarij ipak odražava tendenciju prestanka i ponovnog pojavljivanja napada, pojačavanje i ublažavanje tijekom životnog vijeka. Potrebno je napomenuti da je aktivna epilepsija najčešća u kasnoj adolescenciji (Tarquinio et al. 2017).

Poteškoće u dijagnosticiranju epileptičkih i ne-epileptičkih događaja kod Rettovog sindroma

Jedan od izazova kod Rettovog sindroma je postavljanje ispravne dijagnoze epilepsije. Kako su ne-epileptični paroksizmalni događaji uobičajeni kod Rettovog sindroma, čak se i epileptolozi ne mogu složiti u klasifikaciji pokazatelja kao napada. Ipak, klinička dijagnoza iskusnog pedijatrijskog neurologa ostaje zlatni standard dijagnosticiranja epilepsije (Aaberg et al. 2017). Doista, u odsutnosti ocjene stručnjaka povezane s video-EEG-om, roditelji pogrešno klasificiraju ne-epileptične događaje kao napade u čak 82% slučajeva (Glaze et al. 1998).

Sve vrste napada mogu se pojaviti kod Rettovog sindroma, bez karakteristične semiotike „prvog napada“. U usporedbi s općom populacijom, rani febrilni napadi mogu biti češći (12% prema 2-5% ukupno) (Nissenkorn et al. 2010). Najčešće prijavljivanje vrste napada uključuje kompleksne parcijalne, toničko – kloničke konvulzije, toničke i miokloničke napade s tim da su absence (petit mal) i klonički napadi rjeđi. Fokalna epilepsija (58%) čini se češćom od generalizirane epilepsije (38%) (Cardoza et al. 2011). Težina epilepsije nije značajno povezana s bilo kojom određenom vrstom napada (Steffenburg et al. 2001).

'Ne-epileptički' događaji uključuju epizode motoričke aktivnosti, kao što su trzanje, tikovi, okretanje glave, padovi prema naprijed i drhtanje, neuobičajeni pokreti očiju (okulogirni pokreti, epizode treptanja), oralna facijalna diskinezija, neželjeni napadi smijeha ili vrištanja i motoričke abnormalnosti (tremor, distonija, tikovi, spastičnost i epizodna atonija), kao i epizode zurenja, smijeha, dilatacije zjenica, zadržavanja daha i hiperventilacije.

Nalaz EEG-a

Elektroencefalogram (EEG) je važan dijagnostički alat kod Rettovog sindroma jer omogućava razlikovanje pravih napada i ne-epileptičkih događaja.

Nalaz EEG-a kod Rettovog sindroma slijedi evoluciju koja slično napreduje kroz četiri klinička stupnja bolesti. Uvijek je abnormalan i pokazuje značajke, iako ne dijagnostičke, promjena:

- prije 18 mjeseci starosti, EEG je obično normalan iako neki slučajevi mogu pokazati usporavanje posteriornog osnovnog ritma: gubitak očekivanih razvojnih sposobnosti – praćenih tijekom regresije – obično u dobi od 18 mjeseci do 3 godine;
- pojava fokalnih početno rolandičkih epileptiformnih abnormalnosti koje se mogu razvijati prema pseudoperiodičnoj delta aktivnosti i općenitim ritmičnim vršnim izbojima i najjasnije se vide tijekom sna u dobi od 2 do 10 godina;
- zatim, nakon dobi od 10 godina, EEG pokazuje multifokalne i generalizirane epileptiformne abnormalnosti i ritmično sporu (theta) aktivnost primarno u frontalno – središnjim regijama (Hagne et al. 1989)(Glaze 2002).

Važno je naglasiti da su ove epileptiformne aktivnosti elektroencefalograma česte kod Rettovog sindroma i pojavljuju se bez jasnog dokaza odgovarajućih kliničkih napada.

Liječenje

Postoji ograničen broj izvješća koja se specifično odnose na liječenje antikonvulzivima kod Rettovog sindroma, a u dostupnima se većina odnosi na male serije s ograničenim brojem subjekata i uporabu više različitih antikonvulziva. U ranije objavljenim radovima, upotreba lijekova većinom se temelji na lokalnoj praksi prepisivanja, a ne na učinkovitosti ili neželjenim dejstvima.

Ako u obzir uzmemo da do pojave djelomičnih i općih napada može doći kod Rettovog sindroma, lijekovi čija se upotreba preporuča u literaturi često su oni za koje se smatra da imaju širok spektar učinka. Monoterapija je prva terapijska opcija kod većine pacijenata (Dolce et al. 2013). Često korišteni lijekovi prijavljeni u kliničkoj praksi su prva ili druga linija monoterapije kod Rettovog sindroma, a uključuju valproat i lamotrigin.

Valproat je najčešće korišten antikonvulziv za Rettov sindrom u ovom trenutku. Neki autori su prijavili smanjenje broja napada za 75% uz uporabu valproata kao prve monoterapije, uz prijavljenu učinkovitost (>50% smanjenja u učestalosti napada) kod 59% pacijenata. Većinom su to pacijenti kod kojih su napadi počeli prije 4-5 godina (Nissenkorn et al. 2010, Dolce et al. 2013).

Vezano za učinke lamotrigina, značajan dio pacijenata s Rettovim sindromom ima učestalost od 50% bez napada, većinom kod onih čiji su napadi počeli nakon 10. godine. Lamotrigin je koristan kod djevojčica koje postaju sretnije, pažljivije i lakše se koncentriraju. Primijećene su samo blage nuspojave, kao što su osip i tremor. Zaključeno je da bi valjalo iskušati lamotrigin kao pomoćnu terapiju kod djevojčica s Rettovim sindromom, uz svijest o mogućim neželjenim reakcijama i neučinkovitosti (Uldall et al. 1993, Stenbom et al. 1998).

Niti jedan specifični lijek nije kontraindiciran kod Rettovog sindroma; međutim, prilikom propisivanja antikonvulziva treba razmotriti važan problem zdravlja kostiju. Jedno je istraživanje otkrilo povećan rizik od pada razine vitamina D kod Rettovog sindroma, povezan s primjenom valproata, dok je drugo istraživanje pokazalo da niska razina vitamina D, česta kod

Rettovog sindroma, nije povezana s primjenom antikonvulziva (Leonard et al. 2010)(Motil et al. 2011).

Kad se zaključi da su napadi u osnovi epileptični i kad se uvedu antikonvulzivi, potrebno je pažljivo proučiti profile nuspojava, a lijekove koji mogu uzrokovati bihevioralne probleme (npr. levetiracetam), anoreksiju, nefrolitijazu (npr. topiramat), produženje QT intervala (npr. felbamat) ili markiranu sedaciju i stvaranje zavisnosti (npr. benzodiazepini), treba koristiti uz oprez.

Izbor lijekova kod Rettovog sindroma treba se temeljiti na razmatranjima i semiotici, EEG značajkama i omjeru rizika i koristi, uz promatranje neželjenih učinaka, a video EEG treba se koristiti za potvrdu epileptogeničke prirode događaja.

Stimulacija vagusa (VNS)

Samo je jedno retrospektivno istraživanje ocijenilo rezultate osoba s Rettovim sindromom i refraktornom epilepsijom koje su liječene pomoćnom terapijom stimulacije vagusa minimalno 12 mjeseci. Pacijenti su po dobi bili od 1 do 14 godina starosti u vrijeme implantacije; imali su konvulzije prosječnog trajanja od oko 6 godina, te je kod njih liječenje antiepileptičnim lijekovima bilo neuspješno prije primanja VNS-a. Za 12 mjeseci, šest pacijenata je imalo smanjenje u učestalosti konvulzija $\geq 50\%$. VNS je siguran i dobro se podnosi, bez kirurških komplikacija, a nije potrebno niti pojašnjavanje uređaja pacijentu. Rezultati kvalitete života ovih pacijenata uključuju izvješća o 12 mjeseci povećane pozornosti kod svih sedam pacijenata. Nije zabilježena promjena raspoloženja ili mogućnosti komunikacije (Wilfong and Schultz 2006).

Ketogena prehrana

Postoje 4 slučaja i 2 izvješća koja opisuju pozitivne učinke klasične ketogene prehrane na učestalost konvulzija i ponašanje kod Rettovog sindroma (Haas et al. 1986, Liebhaber et al. 2003, Giampietro et al. 2006). Kao rezultat tog istraživanja, sporazumna objava Međunarodne skupine za proučavanje ketogene prehrane navela je Rettov sindrom kao stanje u kojem je ketogena prehrana navedena kao „vjerojatno“ osobito korisna radi najmanje dvije publikacije koje su opisale sjajne rezultate ketogene prehrane (Kossoff et al. 2009). Brojna se djeca hrane putem gastrostomalne cijevi, što ih čini dobrim potencijalnim kandidatima za terapiju ketogenom prehranom jer se ona može brzo početi, bez problema s sarađivanjem tj. bojazni da će pacijent odbijati ponuđenu hranu. U bolnici Johns Hopkins, Rettov je sindrom jedna od najbrže rastućih skupina koje se liječe ketogenom prehranom, osobito ako pacijenti imaju gastrostomalne cijevi.

Poveznice

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.

Steffenburg, U., G. Hagberg and B. Hagberg (2001). "Epilepsy in a representative series of Rett syndrome." *Acta Paediatr* **90**(1): 34-39.

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.

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* **A158A**(1): 13-18.

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.

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.

Tarquino, 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.

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. Angheliescu, E. Veneselli, J. Hayek and B. Ben-Zeev (2015). "Epilepsy in Rett syndrome--lessons from the Rett networked database." *Epilepsia***56**(4): 569-576.

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.

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.

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.

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.

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.

Glaze, D. G. (2002). "Neurophysiology of Rett syndrome." *Ment Retard Dev Disabil Res Rev***8**(2): 66-71.

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.

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.

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.

Uldall, P., F. J. Hansen and B. Tonnby (1993). "Lamotrigine in Rett syndrome." *Neuropediatrics***24**(6): 339-340.

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.

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.

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.

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.

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.

Liebhaber, G. M., E. Riemann and F. A. Baumeister (2003). "Ketogenic diet in Rett syndrome." *J Child Neurol***18**(1): 74-75.

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.

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.