

Epilepsie in het Rett syndroom

Nadia Bahi Buisson¹, Marie Hully², Elisabeth Celestin³

1. *Imagine Institute, INSERM UMR 1163, Paris Descartes University, Necker Enfants Malades Ziekenhuis, Parijs, Frankrijk.*
2. *Pediatrische Neurologie AHP- Necker Enfants Malades Ziekenhuis, Parijs, Frankrijk.*
3. *Nationaal Centrum voor Zeldzame ziekten - Centre de Référence "déficiences intellectuelles de causes rares", AP-HP, Necker Enfants Malades, 75015 Parijs, Frankrijk.*

Epilepsie komt vaak voor in het Rett syndroom. De schattingen van de epilepsieprevalentie bij Rett syndroom ligt tussen de 48% in het transversale onderzoek van de studie van de Natural History (Glaze et al. 2010) tot 94% in de levensloop bij andere onderzoeken (Steffenburg et al. 2001, Jian et al. 2007, Vignoli et al. 2012, Halbach et al. 2013, Anderson et al. 2014, Tarquinio et al. 2017).

Natuurlijke geschiedenis van epilepsie

De gemiddelde leeftijd voor de intrede van epilepsie is $4,68 \pm 3,5$ jaar, hoewel deze leeftijd sterk varieert tussen de 1 en 16 jaar (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). Het verloop van aanvallen en remissie is opmerkelijk variabel onder Rett-patiënten. Bij sommige patiënten slaagt men er nooit in om de aanvallen ook maar matig te beheersen, terwijl bij anderen de aanvallen compleet verdwijnen en de medische behandeling stopgezet kan worden.

Het meest voorkomende scenario is echter een tendens van toename en afname gedurende de levensloop. In het bijzonder is actieve epilepsie het meest voorkomend in de late adolescentie (Tarquinio et al. 2017).

Moeilijkheden bij de diagnose van epileptische en niet-epileptische gebeurtenissen in het Rett syndroom

Eén van de moeilijke kwesties bij het Rett syndroom is het maken van een correcte diagnose van epilepsie. Doordat niet-epileptische episodes veelvoorkomend zijn in het Rett syndroom, zijn zelfs epileptologen het oneens over de classificatie van episodes als aanvallen. De klinische diagnose door een ervaren pediatrische neuroloog blijft echter de gouden standaard voor de diagnose van epilepsie (Aaberg et al. 2017). Bij afwezigheid van een evaluatie door een expert in combinatie met video-EEG, maken ouders zelfs een verkeerde inschatting over niet-epileptische buien als aanvallen in wel 82% van de gevallen (Glaze et al. 1998).

Alle aanvalstypes kunnen aanwezig zijn in het Rett syndroom zonder karakteristieke "eerste aanval" semiologie. Vergeleken met de algemene bevolking kunnen vroege koortsaanvallen frequenter zijn (12% vs. 2-5% in het algemeen) (Nissenkorn et al. 2010). De meest voorkomende gemelde aanvalstypes omvatten complexe gedeeltelijke, algemene tonisch-clonisch, tonisch en myoclonische aanvallen, terwijl absences en clonische aanvallen minder frequent zijn. Focale epilepsie (58%) lijkt vaker voor te komen dan veralgemeende epilepsie (38%) (Cardoza et al. 2011). De ernst van epilepsie is niet significant gecorreleerd aan een specifiek type aanval (Steffenburg et al. 2001).

'Niet-aanval'-gebeurtenissen omvatten episodes van motorische activiteit, zoals zenuwtrekken, schokken, het hoofd draaien, voorovervallen, trillen, ongewone oogbewegingen (oculogyrische bewegingen, knipperepisodes), orale dyskinesie van het gezicht, ongegrond lachen of schreeuwen, motorische abnormaliteiten (sidderen, dystonie, schokken, spasticiteit en episodische atonie) alsmede episodes van staren, lachen, pupilverwijding, adem inhouden en hyperventilatie.

EEG-bevindingen

De elektro-encefalogram (EEG) is een belangrijk diagnostisch hulpmiddel in het Rett syndroom, omdat het een onderscheid maakt tussen echte aanvallen en niet-epileptische gedragskenmerken.

De EEG-bevindingen bij Rett syndroom volgen een evolutie die vergelijkbaar verloopt door de vier klinische stadia van de ziekte. Het is stevast abnormaal en vertoont karakteristieke, doch geen diagnostische, veranderingen:

- Vóór 18 maanden is de EEG doorgaans normaal, hoewel in sommige gevallen een vertraging van het achterste achtergrondritme plaatsvindt; verlies van verwachte ontwikkelingseigenschappen – geobserveerd tijdens de regressie – vindt gewoonlijk plaats tussen 18 maanden en 3 jaar;
- Het optreden van focale, in eerste instantie rolandische, epilepsieachtige afwijkingen, die kunnen evolueren naar pseudo-periodische delta activiteit en veralgemeende ritmische piekontlading, worden het meest prominent waargenomen tijdens het slapen tussen de 2 en 10 jaar;
- Dan, na 10 jaar, geeft de EEG multifocale en veralgemeende epilepsieachtige afwijkingen weer en ritmische langzame (theta) activiteit, voornamelijk in de frontale-centrale regio's (Hagne et al. 1989)(Glaze 2002).

Hierbij is belangrijk dat deze epilepsieachtige activiteiten op de elektro-encefalografie frequent zijn bij het Rett syndroom en voorkomen zonder duidelijk bewijs van bijbehorende klinische aanvallen.

Behandeling

Een beperkt aantal verslagen beschrijft specifiek de anticonvulsieve behandeling in het Rett syndroom en van deze beschikbare verslagen zijn de meeste gebaseerd op een beperkt aantal personen en worden er verschillende antiepileptica gebruikt. Op basis van vorige publicaties wordt medicatiegebruik met name gebaseerd op de lokale voorschriftpraktijken en niet op de effectiviteit of op nadelige bijwerkingen (Bao et al. 2013, Pintaudi et al. 2015).

Aangezien zowel gedeeltelijke als veralgemeende aanvallen zich kunnen voordoen bij Rett syndroom, zijn de medicijnen die in de literatuur worden geselecteerd voor gebruik vaak de medicijnen die een breed spectrum aan doeltreffendheid hebben. Monotherapie is de eerste behandelingsoptie voor de meeste patiënten (Dolce et al. 2013). Veelgebruikte medicijnen, zoals gemeld in klinisch gebruik en eerste- of tweedelijns monotherapie voor Rett syndroom, zijn onder andere valproaat en lamotrigine.

Valproaat is momenteel de meest gebruikte antiepilepticum binnen het Rett syndroom. Sommige auteurs melden 75% vermindering van aanvallen met valproaat als eerste monotherapie met een gerapporteerde effectiviteit (>50% vermindering in aanvalsfrequentie) bij 59% van de patiënten en met name bij patiënten bij wie de aanvallen begonnen bij 4-5 jaar (Nissenkorn et al. 2010, Dolce et al. 2013).

Wat betreft het effect van Lamotrigine is een aanzienlijk deel van patiënten met Rett syndroom 50% vrij van aanvallen. Dit geldt met name voor patiënten bij wie de aanvallen begonnen na hun 10^e. Lamotrigine is effectief bij meisjes, die blijer en alerter worden en zich beter kunnen concentreren. Slechts milde negatieve reacties worden geobserveerd, zoals uitslag en huiveringen. Men concludeert dat Lamotrigine het proberen waard is als een aanvullende behandeling voor meisjes met Rett syndroom, waarbij de mogelijke negatieve reacties en het uitblijven van effect in acht wordt genomen (Uldall et al. 1993, Stenbom et al. 1998).

Er wordt geen specifieke medicatie afgeraden in het Rett syndroom. De kwestie van botgezondheid is echter een belangrijke overweging bij het voorschrijven van anti-epileptica. Uit één onderzoek blijkt een verhoogd risico op botbreuken bij het Rett syndroom dat samenhangt met het gebruik van valproaat, terwijl een ander onderzoek uitwijst dat lage vitamine D-niveaus, wat gebruikelijk is bij Rett syndroom, niet wordt geassocieerd met het gebruik van anticonvulsiva (Leonard et al. 2010)(Motil et al. 2011).

Bij vaststelling van epileptische aanvallen en als anticonvulsiva worden gebruikt, dienen de bijwerkingsprofielen van de medicatie zorgvuldig in acht genomen te worden. Medicatie die gedragsstoornissen kunnen veroorzaken (zoals levetiracetam), alsmede anorexia en niersteenvorming (zoals topiramaat), verlenging van het Qt-interval (zoals felbamaat) of aangeduide verdoving (zoals benzodiazepinen), dienen voorzichtig te worden gebruikt. Medicatiekeuze bij Rett syndroom dient gebaseerd te worden op een beschouwing van semiologie, EEG-karakteristieken en een risico/voordeel-ratio met betrekking tot de negatieve effecten. Video-EEG dient te worden gebruikt om de epileptische aard van de gebeurtenissen vast te stellen.

Nervus Vagus stimulatie (NVS)

Slechts één retrospectieve studie heeft de resultaten geëvalueerd van vrouwen met het Rett syndroom en medische therapieresistente epilepsie die zijn behandeld met aanvullende NVS-therapie voor ten minste 12 maanden. De patiënten variëren in leeftijd van 1 tot 14 jaar op het moment van implementatie. Ze hebben aanvallen ervaren voor een gemiddelde periode van ongeveer 6 jaar en de laatste twee testen van anti-epileptica zijn bij hen mislukt voordat ze NVS ontvingen. Na 12 maanden hebben zes vrouwen > of =50% vermindering in het aantal aanvallen. NVS is veilig en wordt goed verdragen, zonder chirurgische complicaties en geen patiënten die uitleg over het apparaat nodig hebben. Naar levenskwaliteit toe wordt na 12 maand bij alle 7 de patiënten een verhoogde alertheid gemeld. Er is geen verandering in humeur of communicatieve vaardigheden waargenomen (Wilfong and Schultz 2006).

Ketogeen dieet

Er zijn drie verslagen in de literatuur (respectievelijk 4 cases en 2 caseverslagen) die de positieve effecten beschrijven van een klassiek ketogeen dieet op de frequentie van aanvallen en op gedrag bij Rettpatiënten (Haas et al. 1986, Liebhaber et al. 2003, Giampietro et al. 2006). Ten gevolge van dit onderzoek noemt de consensusverklaring van de Internationale Ketogeen Dieet Onderzoeksgroep Rett syndroom als een toestand waarvoor het ketogeen dieet wordt gemeld als "waarschijnlijk" bijzonder bevorderlijk. Dit door ten minste twee publicaties die spreken van uitstekende baat met het ketogeen dieet (Kossoff et al. 2009). Veel kinderen met Rett syndroom worden gevoed via een maagsonde wat ze ook tot geschikte potentiële kandidaten maken voor dit dieet. In het Johns Hopkins Ziekenhuis zijn Rettpatiënten een van de snelst groeiende subpopulaties die wordt behandeld met het ketogeen dieet, in het bijzonder als de patiënten enkel sondevoeding krijgen.

Verwijzingen

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 A***158A**(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.

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.

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. Annesse, 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.