

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 napada. Procena prevalencije epilepsije kod Rettovog sindroma tokom životnog veka kreće se u rasponu od 48%, prema rezultatima istraživanja o prirodnom toku bolesti (Glaze et al. 2010), do 94% prema podacima drugih istraživanja (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 tok epilepsije

Prosečno životno doba pojave epilepsije je 4.68 ± 3.5 godina, ali treba napomenuti da ovo doba može široko varirati od 1. do 16. godine (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). Vreme pojave napada i remisije iznenadjujuće varira među pacijentima sa Rettovim sindromom. Neki pacijenti nikad nisu uspeali uspostaviti kontrolu ni nad umerenim napadima, dok su se kod drugih pacijenata napadi u potpunosti povukli, te je kod njih bilo moguće prekinuti antikonvulzivnu terapiju.

Najčešći scenarijo ipak ukazuje na tendenciju prestanka napada i ponovnog pojavljivanja istih, kao i na njihovo pojačavanje i ublažavanje tokom životnog veka pacijenta. Trebalo bi još napomenuti da je aktivna epilepsija najčešća u kasnoj adolescenciji (Tarquinio et al. 2017).

Poteškoće u dijagnostikovanju epileptičkih napada i neepileptičkih poremećaja kod Rettovog sindroma

Jedan od izazova kod Rettovog sindroma je tačno postavljanje dijagnoze epilepsije. Kako su neepileptični paroksizmalni poremećaji uobičajeni kod Rettovog sindroma, čak se ni epileptolozi ne mogu saglasiti oko klasifikacije pokazatelja za dijagnostikovanje napada. Ipak, klinička dijagnoza iskusnog dečijeg neurologa ostaje zlatni standard dijagnostikovanja epilepsije (Aaberg et al. 2017). Uistinu, u nedostatku ocene stručnjaka bazirane na EEG-u sa video-monitoringom, roditelji pogrešno klasifikuju neepileptičke poremećaje kao napade, i to u čak 82% slučajeva (Glaze et al. 1998).

Kod Rettovog sindroma mogu se pojaviti sve vrste napada, i to bez karakteristične semiotike „prvog napada“. U poređenju sa opštom populacijom, rani febrilni napadi mogu biti češći (12% prema 2-5% ukupno) (Nissenkorn et al. 2010). Najčešće evidentirane vrste napada uključuju: kompleksne parcijalne, tonično-klonične konvulzije, i tonične i mioklonične napade, s tim da su absence (petit mal) i klonični napadi ređi. Fokalna epilepsija (58%) čini se pak češćom od generalizovane epilepsije (38%) (Cardoza et al. 2011). Težina epilepsije nije značajno povezana ni sa jednom određenom vrstom napada (Steffenburg et al. 2001).

Neepileptički poremećaji uključuju epizode motoričkih aktivnosti, kao što su: trzanje, tikovi, okretanje glave, padovi u napred i drhtanje, neuobičajeni pokreti očiju (okulogirni pokreti, epizode treptanja), oralna facijalna diskinezija, neželjeni napadi smeha ili vrištanja i motoričke abnormalnosti (tremor, distonija, tikovi, spastičnost i epizodna atonija), kao i epizode zurenja, smeha, dilatacije zenica, zadržavanja daha i hiperventilacije.

Nalaz EEG-a

Elektroencefalogram (EEG) je važan dijagnostički alat kod Rettovog sindroma, jer omogućava razlikovanje pravih napada i neepileptičkih poremećaja.

Nalaz EEG-a kod Rettovog sindroma ima svoju evoluciju, koja se na određeni način razvija kroz četiri kliničke faze bolesti. Uvek je abnormalan i pokazuje značajne, iako ne dijagnostičke, promene:

- pre 18 meseci starosti, EEG je obično normalan, iako neki slučajevi mogu pokazati usporavanje osnovnog posteriornog ritma: gubitak očekivanih razvojnih sposobnosti – praćenih tokom regresije – obično u životnom dobu od 18. meseca do 3. godine;
- pojava fokalnih početno rolandičnih epileptiformnih abnormalnosti koje se mogu razvijati prema pseudoperiodičnoj delta aktivnosti i opštim ritmičnim vrhovima najjasnije se vide, tokom sna, od 2. do 10. godine;
- zatim, nakon 10. godine, EEG pokazuje multifokalne i generalizovane 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.

Lečenje

Postoji ograničen broj radova koji se bave lečenjem antikonvulzivima kod Rettovog sindroma, a od onih koji su dostupni većina se odnosi na male serije sa ograničenim brojem subjekata i upotrebu više različitih antikonvulziva. Prema ranijim publikacijama, izbor lekova se bazirao više na lokalnoj praksi prepisivanja, a manje na efikasnosti ili na sagledavanju neželjenih dejstava leka.

Ako uzmemo u obzir da kod Rettovog sindroma može doći do pojave delimičnih ili opštih napada, lekovi čija se upotreba preporučuje u literaturi često su oni za koje se smatra da imaju širok spektar efikasnosti. Monoterapija je prva terapijska opcija kod većine pacijenata (Dolce et al. 2013). Često korišćeni lekovi u kliničkoj praksi, kao prva ili druga linija monoterapije kod Rettovog sindroma, jesu valproat i lamotrigin.

Valproat je u ovom trenutku najčešće korišćen antikonvulziv za Rettov sindrom. Neki autori su prijavili smanjenje broja napada za 75% uz upotrebu valproata kao prve monoterapije, uz zabeleženu efikasnost (>50% smanjenja u učestalosti napada) kod 59% pacijenata. Većinom su to pacijenti kod kojih su napadi počeli pre 4. ili 5. godine (Nissenkorn et al. 2010, Dolce et al. 2013).

Vežano za efikasnost lamotrigina, značajan deo pacijenata s Rettovim sindromom ima učestalost od 50% bez napada, većinom kod onih čiji su napadi počeli nakon 10. godine. Lamotrigin je koristan kod devojčica koje postaju sretnije, pažljivije i lakše se koncentrišu. Primećene su samo blage nuspojave, kao što su osip i tremor. Zaključeno je da bi valjalo isprobati lamotrigin kao pomoćnu terapiju kod devojčica s Rettovim sindromom, uz svest o mogućim neželjenim reakcijama i neefikasnosti (Uldall et al. 1993, Stenbom et al. 1998).

Nijedan specifični lek nije kontraindikovao kod Rettovog sindroma; međutim, neophodno je, prilikom prepisivanja antikonvulziva, uzeti u obzir važan problem – zdravlje kostiju. Jedno istraživanje je pokazalo povećan rizik od pada nivoa vitamina D kod Rettovog sindroma u vezi sa primenom valproata, dok je drugo pokazalo da je nizak nivo vitamina D česta pojava kod Rettovog sindroma, ali da nije povezana s primenom 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 lekove koji mogu uzrokovati bihevioralne probleme (npr. levetiracetam), anoreksiju, nefrolitijazu (npr. topiramata), produženje QT intervala (npr. felbamata) ili markiranu sedaciju i stvaranje zavisnosti (npr. benzodijazepini), trebalo bi koristiti uz oprez.

Izbor lekova kod Rettovog sindroma bi trebalo da se temelji na razmatranju semiotike, EEG karakteristika i sagledavanja rizika i koristi, uzimajući u obzir neželjene efekte, dok bi za potvrdu epileptogenične prirode događaja trebalo koristiti video-EEG.

Stimulacija vagusa (VNS)

Samo jedno retrospektivno istraživanje je vrednovalo rezultate lečenja osoba sa Rettovim sindromom i refraktornom epilepsijom uvođenjem terapije stimulacije vagusa minimalno 12 meseci. Pacijenti su u vreme implantacije bili starosti od 1 do 14 godina; imali su konvulzije prosečnog trajanja oko 6 godina, ali je kod njih lečenje antiepilepticima pre primanja VNS-a bilo neuspešno. Za 12 meseci, šest pacijenata je imalo smanjenje učestalosti konvulzija $\geq 50\%$. VNS je siguran i dobro se podnosi, bez hirurških komplikacija, a nije potrebno pojašnjavanje uređaja pacijentu. O kvalitetu života ovih pacijenata govore rezultati koji se navode u izveštajima – 12 meseci povećane pažnje kod svih sedam pacijenata. Nije zabeležena promena raspoloženja ili mogućnosti komunikacije (Wilfong and Schultz 2006).

Ketogena dijeta

Postoje 3 izveštaja koji opisuju pozitivne efekte klasične ketogene dijeta na učestalost konvulzija i ponašanje kod Rettovog sindroma (Haas et al. 1986, Liebhaber et al. 2003, Giampietro et al. 2006). Kao rezultat tih istraživanja, zauzet je stav Međunarodnog udruženja za proučavanje ketogene ishrane, gde se Rettov sindrom navodi kao stanje u kojem je ketogena dijeta „verovatno“ naročito korisna, zbog najmanje dve publikacije koje su opisale sjajne rezultate ketogene ishrane (Kossoff et al. 2009). Mnoga deca sa Rettovim sindromom se hrane putem gastrostomalne cevi, što ih čini dobrim potencijalnim kandidatima za terapiju ketogenom dijetom, jer se ona može brzo početi, bez problema u saradnji tj. bojazni da će pacijent odbijati ponuđenu hranu. U bolnici Johns Hopkins, Rettov sindrom je jedna od podgrupa sa najbržim porastom broja pacijenata koji se leče ketogenom ishranom, naročito ako pacijenti imaju gastrostomalne cevi.

Veze

- 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.
- 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.