

Эпилепсия при синдроме Ретта

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

(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.)

Эпилепсия довольно распространена при синдроме Ретта. Многие, хотя и не все пациенты испытывают судороги. Оценки распространенности эпилепсии при синдроме Ретта варьируются от 48% в исследовании методом поперечных срезов в рамках Natural History study (Glaze et al. 2010) до 94% в течении жизни в других исследованиях (Steffenburg et al. 2001, Jian et al. 2007, Vignoli et al. 2012, Halbach et al. 2013, Anderson et al. 2014, Tarquinio et al. 2017).

Естественная история эпилепсии

Средний возраст начала эпилепсии составляет $4,68 \pm 3,5$ года, но этот возраст широко варьируется от 1 до 16 лет (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). Течение возникновения приступов и ремиссии поразительно различно среди пациентов с синдромом Ретта. Некоторые субъекты никогда не достигают даже умеренного контроля над припадками, тогда как у других припадки полностью исчезают, и они могут отказаться от медикаментозного лечения.

Тем не менее, наиболее распространенный сценарий отражает ремиттирующую и рецидивирующую тенденцию, растущую и уменьшающуюся на протяжении всей жизни. Примечательно, что активная эпилепсия наиболее распространена в во взрослом возрасте (Tarquinio et al. 2017).

Трудности в диагностике эпилептических и неэпилептических явлений при синдроме Ретта

Одной из сложных проблем при синдроме Ретта является постановка правильного диагноза эпилепсии. Поскольку неэпилептические пароксизмальные явления часто встречаются при синдроме Ретта, даже эпилептологи не согласны с классификацией таких явлений как судорожных припадков. Тем не менее, клинический диагноз опытного детского невролога остается золотым стандартом для диагностики эпилепсии (Aaberg et al. 2017). Действительно, в отсутствие оценки экспертом в сочетании с видео-ЭЭГ родители ошибочно классифицируют неэпилептические явления как приступы в 82% случаев (Glaze et al. 1998).

Все типы припадков могут присутствовать при синдроме Ретта без характерной семиотики «первого припадка». По сравнению с общей популяцией, ранние фебрильные судороги могут быть более частыми (12% против 2-5% в целом) (Nissenkorn et al. 2010). К наиболее распространенным типам судорог, о которых сообщалось, относятся комплексные частичные генерализованные тонико-клонические, тонические и миоклонические судороги, причем рецидивы отсутствий и клонических судорог происходят реже. Фокальная эпилепсия (58%), по-видимому, встречается чаще, чем генерализованная эпилепсия (38%) (Cardoza et al. 2011). Тяжесть эпилепсии существенно не коррелирует с каким-либо конкретным типом припадков (Steffenburg et al. 2001).

Безсудорожные припадки включают эпизоды двигательной активности, такие как рывки, подергивание, поворот головы, падение вперед и дрожание, необычные движения глаз (окулогерические движения, эпизоды моргания), оральные лицевые дискинезии, необоснованные приступы смеха или крика, и двигательные нарушения (тремор, дистония, подергивание, спастичность и эпизодическая атония), а также эпизоды пристального взгляда, смеха, расширения зрачка, задержки дыхания и гипервентиляции.

ЭЭГ результаты

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) является важным диагностическим инструментом при синдроме Ретта, поскольку она позволяет проводить различие между истинными приступами и неэпилептическими поведенческими характеристиками.

Результаты ЭЭГ при синдроме Ретта соответствуют развитию [клинической картины] которая аналогично проходит 4 стадии заболевания. Она неизменно патологическая и показывает характерные, хотя и не диагностические, изменения:

- до 18 месяцев ЭЭГ обычно нормальная, хотя в некоторых случаях может наблюдаться замедление заднего фонового ритма; потеря ожидаемых характеристик развития - наблюдается во время регрессии - обычно от 18 месяцев до 3 лет;
- появление фокальных первоначально роландических эпилептиформных аномалий, которые могут эволюционировать в сторону псевдопериодической дельта-активности, и генерализованные ритмические всплески наиболее заметны во время сна от 2 до 10 лет; ,
- затем, после 10 лет ЭЭГ демонстрирует мультифокальные и генерализованные эпилептиформные аномалии и медленную ритмическую (тета) активность преимущественно в лобно-центральных областях (Hagne et al. 1989) (Glaze 2002).

Важно отметить, что эти эпилептиформные активности на электроэнцефалографии часто встречаются при синдроме Ретта и происходят без каких-либо явных доказательств соответствующих клинических припадков.

Лечение

Имеется ограниченное число сообщений, конкретно посвященных противосудорожному лечению при синдроме Ретта, и большинство из них являются небольшими сериями с ограниченным числом субъектов и несколькими различными противосудорожными препаратами. Основываясь на предыдущих публикациях, использование лекарств в значительной степени основано на местной практике назначения лекарств, а не на эффективности или неблагоприятных последствиях (Bao et al. 2013, Pintaudi et al. 2015).

Принимая во внимание, что при синдроме Ретта могут присутствовать как частичные, так и генерализованные припадки, препараты, выбранные для использования в литературе, часто считаются препаратами широкого спектра действия. Монотерапия является первичным вариантом лечения у большинства пациентов (Dolce et al. 2013). Обычные лекарства, о которых сообщают в клинической практике как монотерапия первой или второй линии при синдроме Ретта, включают вальпроат и ламотриджин.

Вальпроат является наиболее распространенным противосудорожным средством при синдроме Ретта в настоящее время. Некоторые авторы сообщают о полном исчезновении судорог в 75 процентах случаев с использованием вальпроата в качестве первой монотерапии с сообщенной эффективностью (снижение частоты приступов > 50%) у 59% пациентов, в основном у пациентов, у которых приступы начались в 4-5 лет (Nissenkorn et al 2010, Dolce et al. 2013).

Что касается эффекта ламотриджина, то значительная доля пациентов с синдромом Ретта имеет показатели 50% без приступов, в основном у тех, у кого начинаются приступы после

10 лет. Ламотриджин с успехом применяется для девочек, которые стали счастливее, бодрее и более сконцентрированы. Наблюдаются только слабые побочные реакции, такие как сыпь и тремор. Делается вывод о том, что Ламотриджин стоит попробовать в качестве дополнительного лечения у девочек с синдромом Ретта, учитывая возможные неблагоприятные реакции или полное отсутствие эффекта (Uldall et al. 1993, Stenbom et al. 1998).

Никакие специфические препараты не являются противопоказанными при синдроме Ретта; Тем не менее, проблема здоровья костей является важным фактором при назначении противосудорожных препаратов. Одно исследование выявило повышенный риск переломов при синдроме Ретта, связанном с применением вальпроата, тогда как другое исследование показало, что низкие уровни витамина D, характерные для синдрома Ретта, не связаны с применением противосудорожных средств (Leonard et al. 2010) (Motil et al. 2011)

Когда судороги считаются эпилептическими по происхождению и начинается прием противосудорожных препаратов, следует тщательно рассмотреть профили побочных эффектов лекарств и лекарств, которые могут вызвать поведенческие проблемы (например, леветирацетам), анорексию и нефролитиаз (например, топирамат), продление интервала QT (например, фелбамат) или выраженный седативный эффект (например, бензодиазепины), которые следует использовать с осторожностью.

Выбор лекарства при синдроме Ретта должен основываться на семиотике, характеристиках ЭЭГ и соотношении риск / польза в отношении побочных эффектов, а видео-ЭЭГ следует использовать для подтверждения эпилептогенного характера судорожных приступов.

Стимуляция блуждающего нерва VNS-терапия

Только одно ретроспективное исследование оценило результаты женщин с синдромом Ретта и рефрактерной эпилепсией с медикаментозным лечением, которые получали адьювантную VNS-терапию в течение минимум 12 месяцев. Пациенты колеблются в возрасте от 1 до 14 лет на момент имплантации; они испытывали судороги в течение среднего периода приблизительно 6 лет и не испытали эффекта от пробного лечения как минимум двумя противоэпилептическими препаратами до получения VNS-терапии. Через 12 месяцев у шести женщин частота припадков снизилась на > или = 50%. VNS-терапия безопасна и хорошо переносится, без хирургических осложнений и пациентам не требуется объяснение устройства. Результаты оценки качества жизни среди этих пациентов включают сообщения о 12-месячной повышенной бдительности среди всех семи пациентов. Никаких изменений в настроении или коммуникационных способностях не отмечено (Wilfong and Schultz 2006).

Кетогенная диета

В литературе есть три отчета (соответственно 4 случая и 2 случая), описывающих положительное влияние классической кетогенной диеты на частоту приступов и поведение при синдроме Ретта (Haas et al. 1986, Liebhauer et al. 2003, Giampietro et al. 2006). В результате этого исследования в совместном заявлении Международной группы по изучению кетогенной диеты был назван синдром Ретта как состояние, при котором кетогенная диета была названа «вероятно» особенно полезной, по крайней мере, в двух публикациях, описывающих пользу от кетогенной диеты. (Kossoff et al. 2009) Многие дети с синдромом Ретта питаются при помощи гастростомических трубок, что также делает их хорошими потенциальными кандидатами на диетическое лечение, потому что можно легко начать следовать кетогенной диете без проблем с соблюдением требований. В больнице Джона Хопкинса люди с синдромом Ретта является одной из наиболее быстро растущих групп населения, которых лечат с помощью кетогенной диеты, особенно, если у пациентов имеются гастростомические трубки.

Источники

- 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. 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.