

Epilepsi vid Rett syndrom

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

1. Imagine Institute, INSERM UMR 1163, Paris Descartes University, Necker Enfants Malades Hospital, Paris, Frankrike.

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, Frankrike.

Epilepsi uppkommer ofta vid Rett syndrom. Många men inte alla individer [med Rett syndrom] får anfall. Den uppskattade prevalensen av epilepsi hos personer med Rett syndrom ligger mellan 48 % enligt en tvärsnittlig [natural history] studie (Glaze et al. 2010) och 94 % i ett livstidsperspektiv i andra studier (Steffenburg et al. 2001, Jian et al. 2007, Vignoli et al. 2012, Halbach et al. 2013, Anderson et al. 2014, Tarquinio et al. 2017).

Epilepsi - förlopp

Medelålder för debut av epilepsi är $4,68 \pm 3,5$ år, men det finns en stor åldersvariation från 1 till 16 år (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). Förloppet med anfall och förbättring är påfallande varierat hos patienter med Rett syndrom. Vissa uppnår aldrig ens måttlig kontroll över anfällen, och hos andra går anfällen över helt och läkemedelsbehandlingen kan avslutas. Det vanligaste scenariot är dock en tendens till förbättring och återfall som kommer och går under personens livstid. Aktiv epilepsi är vanligast i de senare tonåren (Tarquinio et al. 2017).

Svårigheter att diagnostisera epileptiska och icke-epileptiska episoder vid Rett syndrom

En av utmaningarna med Rett syndrom är att korrekt diagnostisera förekomsten av epilepsi. Detta beror på att icke-epileptiska paroxysmala symptom är vanliga vid Rett syndrom; även epilepsispecialister är oense om hur icke-epileptiska och epileptiska anfall ska klassificeras. Klinisk diagnos ställd av en erfaren barnneurolog är dock fortfarande en standard för diagnostisering av epilepsi (Aaberg et al. 2017). I de fall det finns brist på specialistundersökning kombinerat med video-EEG klassificerar föräldrar felaktigt icke-epileptiska episoder som anfall i upp till 82 % av fallen (Glaze et al. 1998).

Alla typer av anfall kan förekomma vid Rett Syndrom utan någon karakteristisk bild/symptomatologi för "det första anfallet". Jämfört med befolkningen i allmänhet kan tidiga feberkramper vara vanligare hos personer med Rett syndrom, 12 % jämfört med 2–5 % generellt i befolkningen (Nissenkorn et al. 2010). Den typ av anfall som oftast rapporteras innefattar komplexa partiella, generaliserade tonisk-kloniska, toniska och myokloniska anfall, där frånvarofall och kloniska anfall uppkommer mindre frekvent. Fokal epilepsi (58 %) tycks vara vanligare än generaliserad epilepsi (38 %) (Cardoza et al. 2011). Det finns inget tydligt samband mellan epilepsins svårighetsgrad och en viss typ av anfall (Steffenburg et al. 2001).

Händelser som inte utgör epileptiska anfall innefattar episoder med motorisk aktivitet, såsom spasmer, ryckningar, huvudvridningar, framåtfall, darrningar, ovanliga ögonrörelser (okulogyrisk rörelser, perioder med blinkande), oral ansiktsdyskinesi, omotiverat skrattande och/eller skrikande, motoriska abnormiteter (tremor, dystoni, ryckningar, spasticitet och episoder med atoni), samt episoder med stirrande, skratt, förstörade pupiller, hållande av andan och hyperventilering.

Resultat av EEG-undersökningar

Elektroencefalografi (EEG) är ett viktigt diagnostiskt verktyg för personer med Rett syndrom eftersom det gör det möjligt att skilja mellan epileptiska anfall och anfall med icke-epileptisk bakgrund.

Hos personer med Rett syndrom följer EEG resultaten sjukdomens utveckling genom de fyra kliniska faserna. EEG-bilden skiljer sig hela tiden från vad som är normalt men förändringarna som EEG-undersökningar visar är, även om de är karakteristiska för klinisk fas, inte diagnosspecifika:

- före 18 månaders ålder ser EEG:et ofta normalt ut, men i vissa fall blir bakgrundsaktiviteten i occipitala (posterior) området succesivt långsammare i takt med förlust av förväntad utveckling – vilken observeras under regressionsfasen – vanligtvis mellan 18 månader och 3 års ålder.
- mellan 2 och 10 år uppkommer under sömn, i början så kallad rolandiska, epileptiforma avvikelser som kan utvecklas vidare till pseudoperiodisk deltaaktivitet med rytmiska urladdningar (spike aktivitet).
- sedan, efter 10 års ålder, visar EEG multifokala, generaliserade epileptiforma avvikelser och rytmisk, långsam (theta) -rytm, huvudsakligen i de främre centrala regionerna (Hagne et al. 1989) (Glaze 2002).

En viktig aspekt är att dessa epileptiforma aktiviteter, som kan observeras med EEG, är vanligt förekommande hos personer med Rett syndrom och att de förekommer utan att några tydliga kliniska epilepsianfall kan ses.

Behandling

Det finns ett begränsat antal rapporter som specifikt beskriver anti-epileptisk behandling hos personer med Rett syndrom, och bland de som finns tillgängliga gäller de flesta mindre studier med ett begränsat antal deltagare där flera anti-epileptiska preparat används. Utifrån det som tidigare skrivits och publicerats så baseras läkemedelsbehandling huvudsakligen på lokal utskrivningspraxis snarare än medicinsk effekt eller biverkningar (Bao et al. 2013, Pintaudi et al. 2015).

Med tanke på att både partiella och generaliserade epileptiska anfall kan förekomma hos personer med Rett syndrom är de läkemedel som föredras i litteraturen vanligen de som anses verksamma över ett brett spektrum av epileptisk aktivitet. Monoterapi är det första behandlingsalternativet för de flesta patienterna (Dolce et al. 2013). Läkemedel som ofta rapporteras som första eller andra behandlingsval i klinisk praxis är bland annat Valproat och Lamotrigin.

Enligt rapporterna är Valproat i nuläget det vanligaste anti-epileptiska läkemedlet för personer med Rett syndrom men resultaten varierar mellan olika studier. Vissa författare har uppgett att 75 % av deras patienter som fått Valproat som första monoterapibehandling blivit fria från epileptiska anfall medan andra rapporterat att betydligt färre blivit fria från anfall. Vidare finns studier som pekar på att behandlingen med Valproat varit effektiv med en minst halverad anfallsfrekvens för 59 % av patienterna och främst för patienter som började få epileptiska anfall vid 4–5 års ålder (Nissenkorn et al. 2010, Dolce et al. 2013).

När det gäller effekten av Lamotrigin har studier visat att en betydande andel patienter med Rett syndrom uppnått en minskning av anfallsfrekvensen med mer än 50 %, huvudsakligen bland dem vars anfall debuterade efter 10 års ålder.

Lamotrigin fungerar bra för flickor; de blir gladare, piggare och får lättare att koncentrera sig. Endast milda biverkningar har observerats, såsom utslag och tremor. Slutsatsen som dras är att det kan vara värt att prova Lamotrigin som tilläggsbehandling för flickor med Rett syndrom, med uppmärksamhet på eventuella biverkningar och möjligheten att det kanske inte har någon effekt alls (Uldall et al. 1993, Stenbom et al. 1998).

Inga specifika läkemedel är kontraindicerade vid Rett syndrom, dock är problematiken kring benhälsa en viktig faktor att ha i åtanke när antiepileptisk medicin skrivs ut. En studie har funnit att personer med Rett syndrom som använder Valproat löper större risk att drabbas av frakturer, samtidigt som en annan studie visar att låga D-vitaminsnivåer, som ofta förekommer hos personer med Rett syndrom, inte kan kopplas till antiepileptiska läkemedel (Leonard et al. 2010) (Motil et al. 2011).

När det konstaterats att anfallen är av en epileptisk karaktär och antiepileptisk medicin satts in bör läkemedlets biverkningar noggrant övervägas och läkemedel som kan orsaka beteendeförändringar (till exempel Levetiracetam), anorexi och nefrolitiasis (till exempel Topiramate), förlängda QT-intervall (t.ex. Felbamate) eller tydligt lugnande effekt (t.ex. Bensodiazepiner) bör användas med försiktighet.

Valet av läkemedel vid Rett syndrom bör baseras på en samlad bild där semiologi, EEG-resultat och en avvägning av risk/nytta gällande negativa biverkningar tas i beaktning. Video-EEG bör också användas för att bekräfta händelsernas epileptogena natur.

Vagusnervstimulator VNS

Endast en tidigare studie har utvärderat resultaten av tilläggsbehandling med VNS under minst 12 månader hos kvinnor med Rett syndrom och behandlingsresistent epilepsi. Sju patienter som var mellan 1 och 14 år gamla när VNS inopererades deltog i denna retrospektiva studie. De hade haft epileptiska anfall under ungefär 6 år (median) och hade genomgått behandling med minst två antiepileptiska läkemedel utan framgång innan VNS-behandlingen påbörjades. Efter 12 månader upplevde sex av kvinnorna $\geq 50\%$ minskning i anfallsfrekvens. VNS är en säker och allmänt accepterad behandlingsmetod utan kirurgiska komplikationer och ingen av patienterna behövde operera bort själva stimulatorn. Som en skillnad i livskvalitet uppgavs att alla sju patienter som fick VNS var piggare efter 12 månader. Inga förändringar vad gäller humör och kommunikationsförmåga observerades (Wilfong and Schultz 2006).

Ketogen kost

I litteraturen finns tre rapporter (4 fall respektive 2 fallbeskrivningar) om positiva effekter av klassisk ketogen kost på frekvensen av epilepsianfall och beteenden hos personer med Rett syndrom (Haas et al. 1986, Liebhaber et al. 2003, Giampietro et al. 2006). Denna forskning har lett till att samfundet International Ketogenic Diet Study Group i ett konsensusutlåtande angett Rett syndrom som en sjukdom där den ketogena dieten "troligen" är synnerligen gynnsam då åtminstone två tidskrifter beskrivit hur en ketogen diet varit till stor nytta (Kossoff et al. 2009). Många barn med Rett syndrom sondmatas, vilket gör dem till utmärkta kandidater för kostterapi, eftersom de lätt kan sättas på en ketogen diet utan svårigheter med följsamhet i behandlingen. På Johns Hopkins Hospital är personer med Rett syndrom en av de snabbast växande grupperna som behandlas med ketogen kost, framförallt de patienter som får sin kost via gastrisk sond.

Källhänvisning

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. 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.

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.