

СПЕЦІАЛЬНИЙ ЗВІТ

Класифікація та визначення епілептичних синдромів з дебютом у різному віці: позиція цільової групи з нозології та визначень Міжнародної ліги боротьби з епілепсією (ILAE)

Kate Riney^{1,2} | **Alicia Bogacz³** | **Ernest Somerville^{4,5}** | **Edouard Hirsch^{6,7,8}** |
Rima Nabhout^{9,10,11} | **Ingrid E. Scheffer¹²** | **Sameer M. Zuberi^{11,13,14}** |
Taoufik Alsaadi¹⁵ | **Satish Jain¹⁶** | **Jacqueline French¹⁷** | **Nicola Specchio¹⁸** |
Eugen Trinka^{19,20,21} | **Samuel Wiebe²²** | **Stéphane Auvin^{23,24,25}** |
Leonor Cabral- Lim²⁶ | **Ansuya Naidoo^{27,28}** | **Emilio Perucca^{29,30}** |
Solomon L. Moshé^{31,32} | **Elaine C. Wirrell³³** | **Paolo Tinuper^{34,35}**

¹Neurosciences Unit, Queensland Children's Hospital, South Brisbane, Queensland, Australia

²Faculty of Medicine, University of Queensland, South Brisbane, Queensland, Australia

³Institute of Neurology, University of the Republic, Montevideo, Uruguay

⁴Prince of Wales Hospital, Sydney, New South Wales, Australia

⁵University of New South Wales, Sydney, New South Wales, Australia

⁶Francis Rohmer Epilepsy Unit, Hautepierre Hospital, Strasbourg, France

⁷National Institute of Health and Medical Research 1258, Strasbourg, France

⁸Federation of Translational Medicine of Strasbourg, University of Strasbourg, Strasbourg, France

⁹Reference Centre for Rare Epilepsies, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Department of Pediatric Neurology, Necker-Enfants Malades Hospital, Member of Epicare, Paris, France

¹⁰Imagine Institute, National Institute of Health and Medical Research Mixed Unit of Research 1163, Paris, France

¹¹University City University, Paris, France

¹²Austin Health, Royal Children's Hospital, Florey Institute and Murdoch Children's Research Institute, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia

¹³Paediatric Neurosciences Research Group, Royal Hospital for Children, Glasgow, UK

¹⁴Institute of Health & Wellbeing, University of Glasgow, Glasgow, UK

¹⁵Department of Neurology, American Center for Psychiatry and Neurology, Abu Dhabi, United Arab Emirates

¹⁶Indian Epilepsy Center, New Delhi, India

¹⁷New York University Grossman School of Medicine and NYU Langone Health, New York, New York, USA

¹⁸Rare and Complex Epilepsy Unit, Department of Neuroscience, Bambino Gesù Children's Hospital, Scientific Institute for Research and Health Care, member of EpiCARE, Rome, Italy

¹⁹Department of Neurology, Christian Doppler University Hospital, Paracelsus Medical University, Center for Cognitive Neuroscience, member of EpiCARE, Salzburg, Austria

²⁰Neuroscience Institute, Christian Doppler University Hospital, Center for Cognitive Neuroscience, Salzburg, Austria

²¹Department of Public Health, Health Services Research and Health Technology Assessment, University for Health Sciences, Medical Informatics, and Technology, Hall in Tirol, Austria

²²Department of Clinical Neurosciences, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

Elaine C. Wirrell and Paolo Tinuper are co-senior authors.

«Зазначення Авторства» ([Creative Commons Attribution](#)), яка дозволяє використання, розповсюдження та відтворення на будь-якому носії за умови, що оригінальна праця правильно цитується.

© 2022 Автори. Цей спеціальний звіт «Епілепсія» опублікований видавництвом Wiley Periodicals LLC від імені Міжнародної ліги боротьби з епілепсією.

²³Institut Universitaire de France, Paris, France

²⁴Paediatric Neurology, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Robert-Debré Hospital, Paris, France

²⁵University of Paris, Paris, France

²⁶Department of Neurosciences, College of Medicine and Philippine General Hospital, Health Sciences Center, University of the Philippines Manila, Manila, the Philippines

²⁷Neurology Unit, Greys Hospital, Pietermaritzburg, South Africa

²⁸Department of Neurology, University of KwaZulu Natal, KwaZulu Natal, South Africa

²⁹Department of Medicine, Austin Health, University of Melbourne, Heidelberg, Victoria, Australia

³⁰Department of Neuroscience, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia

³¹Isabelle Rapin Division of Child Neurology, Saul R. Korey Department of Neurology and Departments of Neuroscience and Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine, New York, New York, USA

³²Montefiore Medical Center, Bronx, New York, USA

³³Divisions of Child and Adolescent Neurology and Epilepsy, Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

³⁴Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy

³⁵Reference Centre for Rare and Complex Epilepsies, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Bologna, Italy

Поштова адреса для кореспонденції:

Kate Riney, Neurosciences Unit, Queensland Children's Hospital, South Brisbane, Qld, 4101, Australia. Ел. адреса: kate.riney@health.qld.gov.au

Анотація

Мета цієї статті — надати оновлені критерії діагностики епілептичних синдромів з дебютом у різному віці на підставі консенсусу експертів Цільової групи з нозології та визначень Міжнародної ліги боротьби з епілепсією (ILAE) (2017-2021 рр.). Ми використовуємо визначення, які відповідають прийнятій на даний час класифікації епілепсії та нападів, і застосовуємо знання, отримані в результаті досягнень у галузі генетичних, електроенцефалографічних і візуалізаційних досліджень. Наше завдання в описання епілептичних синдромів з дебютом у різному віці полягає в тому, щоб допомогти в діагностиці захворювань і скерувати дослідження для визначення етіології та обрання лікування для цих пацієнтів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА

епілепсія з нападами, що провокуються читанням; фокальні епілептичні синдроми; мезіальна скронева епілепсія з гіпокампальним склерозом; прогресуючі міоклонічні епілепсії; синдром Расмусена

1 | ВСТУП

Епілепсія може розпочатися в будь-якому віці протягом усього життя. Хоча багато епілептичних синдромів зазвичай починаються в новонароджених, немовлят або дітей, і раніше більше уваги приділялося виявленню синдромів у цьому віці, але є кілька важливих синдромів, які починаються в різному віці, та їхнє швидке розпізнавання може покращити результати лікування пацієнтів. Метою цієї статті є надати визначення таких епілептичних синдромів. Методологія, що використовується Цільовою групою з нозології та визначень Міжнародної ліги боротьби з епілепсією (ILAE) (2017-2021 рр.) для визначення епілептичного синдрому та їх групування за віком дебюту, докладно описана Wirrell et al.¹ Епілептичний синдром визначається як характерний набір клінічних та електроенцефалографічних (ЕЕГ) ознак, що часто підтримуються специфічними етіологічними даними (структурними, генетичними, метаболічними, імунними та інфекційними). Діагностика епілептичного синдрому у людини з епілепсією часто має важливе значення для прогнозу перебігу захворювання й обрання лікування.

Ключові моменти

- Міжнародна ліга боротьби з епілепсією представляє класифікацію та визначення епілептичних синдромів з дебютом у різному віці.
- Синдроми з дебютом у різному віці можуть розпочатися як у віці ≤ 18 років, так і у віці ≥ 19 років.
- Синдроми можна умовно розділити на генералізовані, фокальні та комбіновані генералізовано-фокальні епілептичні синдроми.
- Деякі синдроми можуть бути пов'язані з енцефалопатією розвитку та/або епілептичною енцефалопатією якщо вони починаються в дітей, або з прогресивним погіршенням неврологічної симптоматики, якщо вони починаються в пізнішому віці.
- Обговорюються приклади етіологічно-специфічних епілептичних синдромів.

Синдроми часто мають вікові прояви та низку специфічних супутніх коморбідностей. Синдром має «різний вік» дебюту, якщо він може розпочатися як у віці ≤ 18 років, так і у віці понад ≥ 19 років (тобто як у дітей, так і у дорослих). Епілептичні синдроми, які зазвичай починаються тільки у новонароджених, немовлят чи дітей, розглядаються в інших статтях.2, 3

Епілептичні синдроми, що проявляються в різному віці (рисунок 1), загалом поділяються на такі групи:

- генералізовані епілептичні синдроми полігенної етіології: три ідіопатичні генералізовані епілепсії (IGEs — ювенільна абсансна епілепсія [JAE], ювенільна міоклонічна епілепсія [JME] та епілепсія з ізольованими генералізованими ізольованими тоніко-клонічними нападами [GTCA]);⁴
- самообмежені фокальні епілептичні синдроми з передбачуваним комплексним успадкуванням: дитяча потилична зорова епілепсія (COVE) та фотосенситивна епілепсія потиличної частки (POLE);
- фокальні епілептичні синдроми з генетичною, структурною або генетично-структурною етіологією: сон-залежна гіпермоторна (гіперкінетична) епілепсія (SHE), сімейна мезіальна скронева епілепсія (FMTLE), сімейна фокальна епілепсія зі змінними вогнищами (FFEVF) та епілепсія зі слуховими ознаками (EAF).

- комбіновані генералізовано-фокальні синдроми полігенної етіології: епілепсія з нападами, що провокуються читанням (EwRIS).
- епілептичні синдроми з енцефалопатією розвитку (DE), епілептичною енцефалопатією (EE) або з обидвома, а також епілептичні синдроми з прогресивним неврологічним погіршенням: 1 прогресуючі міоклонічні епілепсії (PME) та фебрильний епілептичний синдром, пов'язаний з інфекцією (FIRES)

У цій статті ми також надаємо визначення двох етіологічно специфічних епілептичних синдромів²¹ з дебютом нападів у різному віці, визнаючи водночас, що в майбутньому можуть бути визначено більше етіологічно специфічних епілептичних синдромів:

- мезіальна скронева епілепсія з гіпокампальним склерозом (MTLE-HS);
- синдром Расмусена (RS).

Хоча в цій статті використовується зазначене вище групування синдромів, варто відзначити, що його можна застосовувати гнучко. Наприклад, деякі пацієнти з SHE (наприклад, з патогенними варіантами гена KCNT1) можуть вважатися такими, що страждають на DE, якщо їхні нейрокогнітивні порушення обумовлені епілептичною етіологією. Пацієнти з RS або MTLE-HS можуть мати EE, про що свідчить покращення нейрокогнітивних порушень після успішного хірургічного лікування епілепсії.

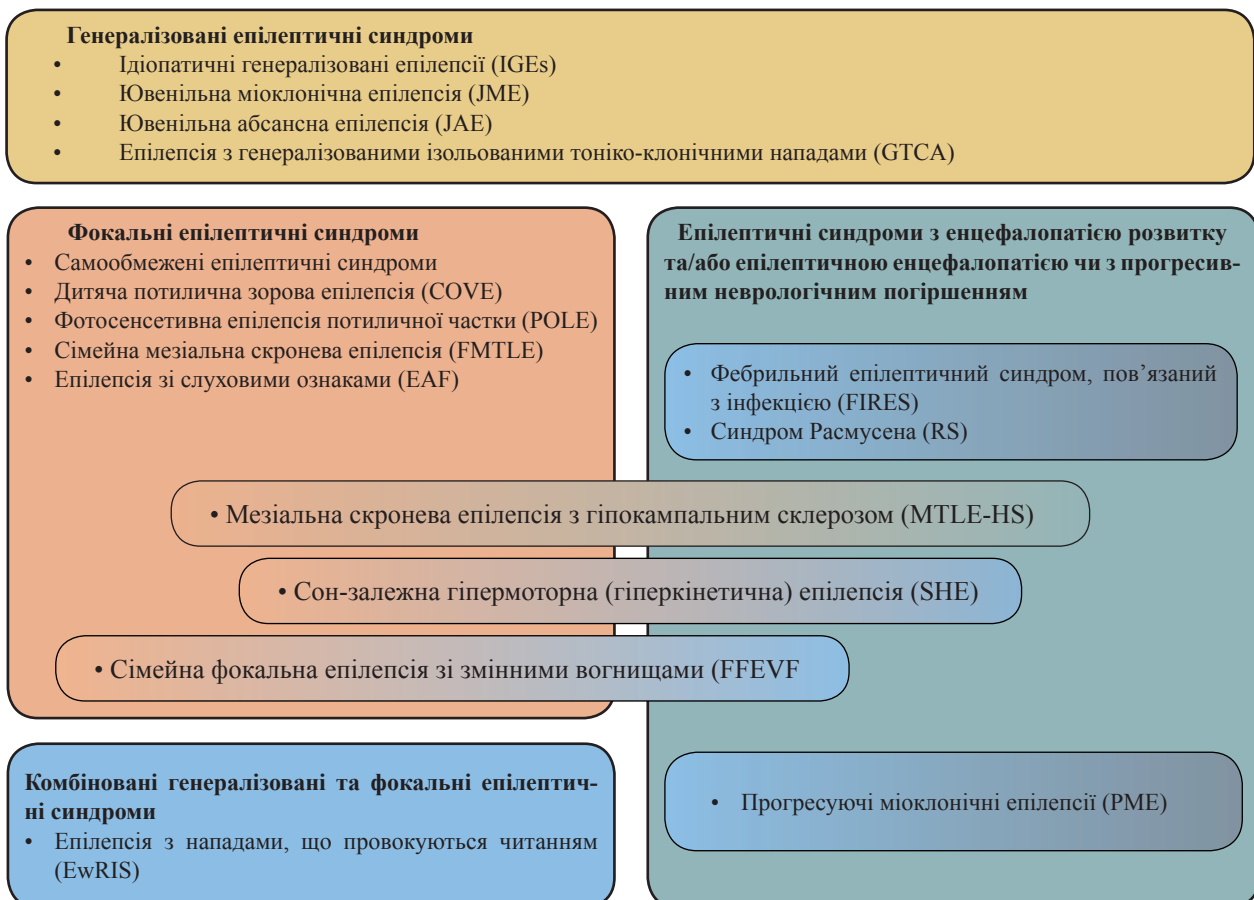


РИСУНОК 1. Епілептичні синдроми з дебютом у різному віці, які згруповані за типом епілепсії та по тому, чи пов'язані вони з енцефалопатією розвитку та/або епілептичною енцефалопатією (DE та/або EE) або прогресивним неврологічним погіршенням. Частина пацієнтів з фокальними епілептичними синдромами MTLE-HS, SHE та FFEVF можуть мати когнітивні, неврологічні або психічні порушення, пов'язані з їхньою етіологією або епілепсією (DE та/або EE). Усі пацієнти з діагностованим PME (комбінований генералізовано-фокальний епілептичний синдром) та FIRES та RS (фокальні епілептичні синдроми) мають DE та/або EE або прогресивні неврологічні порушення. Автори зазначають, що в майбутньому можуть бути виявлені інші епілептичні синдроми.

Пацієнти з PME можуть спочатку мати генералізований епілептичний синдром, що не відрізняється від JME, ще до розвитку прогресивного неврологічного погіршення, коли цей синдром можна діагностувати. Отже, класифікація епілептичних синдромів, що проявляються в різному віці, залежить від клінічної картини та еволюції в конкретних пацієнтів.

Номенклатура для кожного синдрому була обрана так, щоб відображати ключові особливості електроклінічного фенотипу (наприклад, обов'язковий тип нападів) та/або етіологію, коли це важливо для діагностики синдрому. Отже, назва синдрому відображає характерні напади в разі JAE, JME, GTCA, SHE, FMTLE, EAF, MTLE-HS, EwRIS та PME. Терміни FFEVF та FMTLE відображають сімейну природу цих фокальних епілептичних синдромів. Хоча зараз поширюється тенденція відмовлятися від використання синдромів, названих на честь окремих осіб, термін RS був збережений. Цільова група не змогла запропонувати альтернативу цій назві, що добре зарекомендувала себе, й включає такі симптоми, що спостерігаються при цій формі епілепсії, чіткі особливості візуалізаційних досліджень і прогресивне неврологічне погіршення.¹ У той час як у раніше опублікованій літературі переважним терміном був «енцефаліт Расмусена», Цільова група віддала перевагу використанню в майбутньому терміна RS (синдром Расмусена). У тих випадках, коли термін «патогенний» використовувався стосовно варіантів генів, що викликають певні синдроми, ми визнаємо, що визначення - «імовірно патогенні»⁵ варіанти того самого гена також можуть викликати синдром. На додаток до визначення кожного синдрому Цільова група також пропонує критерії визначення «синдрому без лабораторного підтвердження» (таблиці 3–10).¹ Для нього описані мінімальні критерії діагностики синдрому, які мають використовуватися лише в регіонах з обмеженими ресурсами, де доступ до ЕЕГ, візуалізаційних чи генетичних досліджень обмежений або відсутній. В умовах з обмеженими ресурсами можлива діагностика деяких синдромів з використанням модифікованих досліджень (наприклад, комп'ютерна томографія [КТ] замість магнітно-резонансної томографії [МРТ], відеозаписи нападів) або без дослідження. Цільова група визнає, що в умовах з обмеженими ресурсами діагностика певних синдромів не можлива.

2 | ВИЗНАЧЕННЯ ЕПІЛЕПТИЧНИХ СИНДРОМІВ З ДЕБЮТОМ У РІЗНОМУ ВІКУ

2.1 Генералізовані епілептичні синдроми полігенної етіології

2.1.1 | Ідіопатичні генералізовані епілепсії

Найпоширенішими епілепсіями, що починаються в підлітковому та дорослому віці, є IGEs, а саме JAE, JME та GTCA.

IGEs являють собою підгрупу генетичних генералізованих епілепсій (GGEs), які мають особливе епідеміологічне

значення, оскільки, за підрахунками, 15-20% всіх людей з епілепсією мають IGE.⁶ З цієї причини синдроми ідіопатичної генералізованої епілепсії (IGE), зокрема ті, які проявляються в різному віці (JAE, JME та GTCA), описані в окремій статті Hirsch et al.⁴

2.2 | Самообмежені фокальні епілептичні синдроми з передбачуваним комплексним успадкуванням

На самообмежені фокальні епілепсії (SeLFE) припадає до 25% усіх випадків епілепсії в дітей.³ Вони мають вікозалежний дебют і ремісію, характерну семіологію нападів, специфічні ознаки на ЕЕГ (з нормальною фоновою ЕЕГ), відповідають на медикаментозну терапію та когнітивні функції пацієнтів зазвичай у нормі. Етіологія цих синдромів є генетичною, що підтверджується вищою частотою епілепсії в сім'ях і сімейною схильністю до ЕЕГ-ознак. Проте причинні гени не були ідентифіковані, й передбачається, що етіологія цих синдромів пов'язана з комплексним успадкуванням у сприйнятливому віці. У поодиноких випадках спостерігається збіг з IGEs. SeLFE переважно починаються в дитинстві, проте два синдроми можуть розпочатися в різному віці: COVE та POLE. Хоча в разі цих синдромів очікується ремісія, вона може настати не в усіх пацієнтів. COVE характеризується частими короткими фокальними сенсорними нападами зі збереженою свідомістю із зоровими явищами під час неспання, після яких часто настає головний біль. Описано дебют цього синдрому у віці до 19 років.⁷ На ЕЕГ спостерігається нормальний фон з інтеріктальними потиличними гостро-хвильовими або спайк-хвильовими розрядами, що спостерігаються здебільшого уві сні. Ремісія настає в 50-80% пацієнтів протягом 2-7 років після дебюту захворювання з або без застосування протинападних препаратів (ПСП).^{8,9} POLE характеризується фотоіндукованими фокальними сенсорними нападами зі збереженою свідомістю та зоровими явищами. Описано дебют цього синдрому в дорослому віці.¹⁰ Існує значне переважання цього синдрому серед жінок. На ЕЕГ спостерігається нормальний фон з інтеріктальними спайк-хвильовими або поліспайк-хвильовими розрядами, яким сприяє закриття очей та переривчаста світлова стимуляція. Також можна побачити генералізовану спайк-хвильову активність. Як COVE, так і POLE докладно обговорюються в окремій статті про епілептичні синдроми з дебютом у дитинстві.³

2.3 | Фокальні епілептичні синдроми генетичної, структурної чи генетико-структурної етіології

Група фокальних епілептичних синдромів, що проявляються в різному віці, охоплює низку синдромів, які були адаптовані з попередніх звітів Комісії ILAE.¹¹ Це синдроми SHE, FMTLE, FFEVF та EAF. «Аутосомно-домінантна нічна лобова епілепсія» була перейменована в SHE, щоб відобразити сучасне розуміння того, що цей синдром охоплює характерні типи моторних нападів (гіперкінетичні напади та/або моторні напади з тонічними/дистонічними рисами), переважно під час сну, й що вони можуть мати екстрафронтальний дебют.

ТАБЛИЦЯ 1. Характерні ознаки SHE, FMTLE, FFEVF та EAF

Синдром	Дебют (звичайний)	Клінічні ознаки	Візуалізаційні дослідження
SHE	Друге десятиріччя життя	Під час сну короточасні гіперкінетичні або асиметричні тонічні/дистонічні моторні напади	Фонові інтеріктальна EEG зазвичай у нормі; можна побачити фокальну (зазвичай лобову) епілептиформну активність
FMTLE	Підлітковий або дорослий вік	Здебільшого фокальні напади з інтенсивним лежаво та супутніми симптомами, наприклад, словдіями, страхом чи панікою, уловлюванням рухом, візуальними чітко вираженими чіткими скроневу епілептиформну аномаліями слуховими ілюзіями та вегетативними проявами.	Фонові інтеріктальна EEG зазвичай у нормі або може демонструвати легке п'ячасове уповільнення, іноді можна побачити скроневу епілептиформну аномалію
FFEVF	Перше чи друге десятиріччя життя	Фокальні напади, семіологія яких залежить від локалізації фокальної ділянки, що уражена в людині, але постійна в цій людині.	Фонові інтеріктальна EEG зазвичай у нормі; можна побачити фокальну епілептиформну активність
EAF	Друге чи третє десятиріччя життя	Сенсорні напади (слухові), когнітивні напади з рецептивною афазією	Фонові інтеріктальна EEG зазвичай у нормі; можна побачити фокальну (зазвичай скроневу) епілептиформну активність

Скорочення: EAF — епілепсія з слуховими ознаками; EEG — електроенцефалограма; ФКД — фокальна кортикальна дисплазія; FFEVF — сімейна фокальна епілепсія з зі зміниними вогнищами; FMTLE — сімейна мезальна скронева епілепсія; SHE — сон-залежна гіпермоторна (гіперкінетична) епілепсія.

Нині з цими синдромами пов'язаний ширший спектр етіологій, що були вивчені завдяки досягненням у галузі візуалізаційних, генетичних досліджень і EEG. Отже, там, де це доречно, ці синдроми були розширені, щоб охопити як структурну, так і генетичну етіологію, яка може призвести до такої самої електроклінічної картини. Цільова група розглянула питання про те, чи потрібно вважати епілептичними синдромами інші розлади, що призводять до нападів з характерними клінічними та EEG-ознаками, що зачіпають специфічні фокальні мережі головного мозку. Цільова група вирішила включити визначення тільки для фокальних епілептичних синдромів, представлених у цій статті, але визнає, що певні інші фокальні епілепсії (наприклад, інсулярна, передньої частини поясної звивини, потилична) можуть підпадати під узгоджене визначення епілептичного синдрому.

Корисною для діагностики більшості цих фокальних епілептичних синдромів є характерна чітка семіологія нападів (таблиця 1). Типова семіологія гіперкінетичних нападів, що виникають під час сну в разі SHE, або фокальні сенсорні слухові напади в разі EAF передбачають діагностику цих синдромів і допомагають націлити діагностичні дослідження на певні ділянки мозку й генетичну етіологію. Діагностика деяких із цих синдромів потребує ретельного вивчення сімейного анамнезу. Було ідентифіковано патогенні варіанти в кількох генах, що викликають ці синдроми (таблиця 2), які можуть передаватися в спадок, виникати de novo або бути зумовлені соматичними патогенними варіантами генів. Сімейний анамнез може бути пропущено через знижену генетичну пенетрантність, різну тяжкість і семіологію нападів, а також неправильну діагностику в уражених членів сім'ї.^{12, 13} Якщо в членів сім'ї спостерігаються фокальні напади зі збереженою свідомістю (наприклад, слухові симптоми, дежавю чи короткі ізольовані нічні моторні епізоди), вони можуть бути не ідентифіковані як напади, якщо членів сім'ї не опитав клініцист, який знає про їх значення. У деяких сім'ях лише докладне дослідження всіх хворих за допомогою клінічного обстеження, EEG та візуалізаційного фенотипування (наприклад, з виключенням членів сім'ї з набутими структурними аномаліями головного мозку) разом із генетичним дослідженням дозволяють поставити впевнений діагноз специфічного синдрому сімейної фокальної епілепсії.¹⁴ Діагностика може бути додатково ускладнена тим, що одні й ті самі патогенні варіанти генів спричиняють різні фокальні епілептичні синдроми (наприклад, патогенні варіанти гена *DEPDC5* були ідентифіковані в разі SHE, FMTLE і FFEVF). Епілептичний синдром, діагностований у сім'ї, може, отже, залежати від того, чи може бути підтверджено, що всі члени сім'ї мають однаковий фенотип (наприклад, SHE, FMTLE, EAF) або в хворих у межах сім'ї спостерігається різна семіологія фокальних нападів (FFEVF).

Фокальний епілептичний синдром	Пов'язані гени
SHE	<i>CHRNA4, CHRNA2, CHRNB2, DEPDC5, KCNT1, NPRL2, NPRL3, PRIMA1</i>
FMTLE	<i>DEPDC5</i> (менделівське успадкування зустрічається рідко, FMTLE зазвичай демонструє комплексне успадкування)
FFEVF	<i>TSC1, TSC2, DEPDC5, NPRL2, NPRL3</i>
EAF	<i>LGII, RELN, MICAL1</i>

Скорочення: EAF — епілепсія з слуховими ознаками; FFEVF — сімейна фокальна епілепсія зі змінними вогнищами; FMTLE — сімейна мезіальна скронева епілепсія; SHE — сон-залежна гіпермоторна (гіперкінетична) епілепсія.

ТАБЛИЦЯ 3. Основні критерії діагностики сон-залежної гіпермоторної (гіперкінетичної) епілепсії

	Обов'язкові	Попередження*	Виняткові
Напади	Короточасні фокальні моторні напади з гіперкінетичними або асиметричними тоніко-дистонічними ознаками, що виникають переважно уві сні.	Напади переважно в стані неспання	Напади тільки під час неспання Напади з генералізованим дебютом
ЕЕГ		Часті епілептиформні феномени за межами лобових ділянок Генералізовані епілептиформні аномалії	
Вік під час дебюту		<10 або >20 років	<2 місяці або >64 роки
Розвиток під час дебюту		Від помірного до важкого порушення інтелекту	
Неврологічне обстеження		Фокальна патологія за результатами неврологічного обстеження	
МРТ не потрібна для діагностики, але має бути виконана для оцінки основної етіології. Іктальна ЕЕГ не потрібна для діагностики.			

Синдром без лабораторного підтвердження: У регіонах з обмеженими ресурсами SHE можна діагностувати за наявності інших обов'язкових і виняткових критеріїв, а також, якщо пацієнт сам став свідком або має відеозапис своїх гіперкінетичних нападів уві сні.

Скорочення: ЕЕГ — електроенцефалограма; МРТ — магнітно-резонансна томографія; SHE — сон-залежна гіпермоторна (гіперкінетична) епілепсія.

* Критерії попередження відсутні в переважній більшості випадків, але рідко зустрічаються. Їх наявність має викликати обережність під час діагностики синдрому та розгляду інших потенційних станів.

2.3.1 Сон-залежна гіпермоторна (гіперкінетична) епілепсія

SHE (таблиця 3) характеризується кластерами моторних нападів, що виникають під час сну. Напади раптово починаються та припиняються; вони зазвичай короткі (<2 хв), зі збереженням свідомості та стереотипним гіперкінетичним або асиметричним дистонічним/тонічним моторним патерном. Цей епілептичний синдром, особливо якщо він пов'язаний зі структурною аномалією головного мозку або певним геном (наприклад, *KCNT1*), може бути фармакорезистентним. Термін SHE охоплює та замінює попередні епілептичні синдроми гіпногенно-нічної пароксизмальної дистонії-епілепсії, нічної лобової епілепсії (NFLE) та аутосомно-домінантної NFLE й включає генетичну та структурну етіологію.^{15,20} Хоча назва «сон-залежна гіпермоторна епілепсія» — це термін, який лише віднедавна використовується в науковій літературі для позначення цього синдрому,^{15,20-24} Цільова група зазначає, що «гіперкінетичний», а не «гіпермоторний» є наразі загальноприйнятим терміном для фо-

кального моторного нападу з активними рухами, які можна спостерігати в разі цього синдрому.²⁵ Цільова група погодилася з тим, що назва цього синдрому може бути або «сон-залежна гіперкінетична епілепсія», або «сон-залежна гіпермоторна епілепсія», оскільки в деяких пацієнтів можуть бути тільки гіперкінетичні напади, а в інших можуть бути фокальні моторні напади з тонічними/дистонічними ознаками.

Епідеміологія

SHE — це рідкісний синдром із розрахунковою поширеністю несімейної форми серед дорослого населення 1,8-1,9 на 100 000 населення.²¹⁻²²

Клінічний контекст

Вік дебюту нападів здебільшого — перші 2 десятиріччя життя, зазвичай до підліткового віку (11-14 років), але коливається від 2 місяців до 64 років.¹³⁻²¹⁻²⁶⁻²⁷ Існує невелике переважання поширеності серед чоловіків.²¹ Неврологічне обстеження показує нормальні результати.

Перинатальний анамнез, етапи розвитку та когнітивні функ-

ції зазвичай в нормі. Повідомлялося про порушення інтелекту та нейропсихіатричні або поведінкові розлади в разі SHE^{23, 28, 29}

Перебіг захворювання

Перебіг SHE здебільшого пов'язаний із етіологією.²¹ Більшість пацієнтів мають нормальний інтелект і нормальні результати візуалізаційних досліджень та відповідають на ППН першої лінії.³⁰ Пацієнти з порушенням інтелекту, неврологічними порушеннями чи аномаліями за результатами візуалізаційних досліджень чи нападами в стані неспання з меншою ймовірністю досягають стійкої ремісії нападів^{21, 30}. У разі деяких етіологій може бути ефективним хірургічне лікування епілепсії. Найкращий хірургічний результат спостерігається, коли етіологія є чітко визначеною структурною патологією, особливо фокальною кортикальною дисплазією (ФКД) типу ІІв.³¹

Напади

Спостерігаються фокальні моторні напади з виразними гіперкінетичними або асиметричними тоніко-дистонічними ознаками, зазвичай із вегетативними симптомами (тахікардія, тахіпноє, нерегулярний дихальний ритм), вокалізацією та вираженням негативних емоцій, таких як страх.²⁴ Може бути відхилення голови та очей. Гіперкінетичні рухи охоплюють проксимальні відділи кінцівок або аксіальні м'язи, що спричиняє нерегулярні рухи великої амплітуди, такі як педалювання, поштовхи таза, стрибки, поштовхи або розгойдування.²⁵ Фокальні моторні напади можуть бути малопомітними клінічно (раніше називалися «пароксизмальними збудженнями») або можуть тривати довше та бути «дуже складними» (наприклад, «епілептична блукання»).¹³ Пацієнти можуть описувати фокальні сенсорні або когнітивні напади до того, як починаються моторні прояви. Можуть виникати вогнищеві або двобічні тоніко-клонічні напади.^{13, 21, 30} Хоча для цього синдрому характерні напади під час сну, напади в стані неспання виникають у 27–45% пацієнтів у певний період їхнього життя.^{13, 21, 26}

Електроенцефалограма

Фон ЕЕГ зазвичай нормальний. ЕЕГ неспання не є епілептиформною в більшості (50–90%) пацієнтів.¹³ Під час сну інтерікальні епілептиформні аномалії спостерігаються в лобових ділянках приблизно в 50% пацієнтів (рисунки 2А).¹³ Іктальна ЕЕГ може не показувати чітких іктальних патернів, бути перекритою руховими артефактами або демонструвати розряди, що розвиваються у вигляді гострих хвиль або спайк-хвиль, ритмічну повільну активність або дифузне сплюснення фону над лобовими ділянками (рисунки 2В). Може спостерігатись постіктальне фокальне уповільнення. Для підтвердження діагнозу найкращим діагностичним тестом є тривале записування відео-ЕЕГ для виявлення подій зі стереотипною семіологією сну, особливо у випадках без чіткої поверхневої іктальної кореляції ЕЕГ. Внутрішньочерепне записування ЕЕГ (наприклад, стерео-ЕЕГ) продемонструвало, що іктальні розряди можуть починатися в різних екстрафронтальних ділянках (інсулоперкулярній, скроневої і тім'яній корі).^{24, 32–34}

Візуалізаційні дослідження

Нейровізуалізаційні дослідження зазвичай показують

нормальні результати. Інколи виявляється структурна аномалія головного мозку, найчастіше ФКД (рисунки 2С), але також, рідше, набута структурна патологія.²⁰

Генетичні дослідження

Етіологія SHE може бути генетичною, генетико-структурною або набутою. Сімейний анамнез повинен бути ретельно вивчений, але не очікується в разі спорадичної або набутої SHE.³⁰ Сімейна SHE зазвичай успадковується за аутосомно-домінантним типом (аутосомно-домінантна SHE [ADSHE]) з пенетрантністю приблизно 70%.²⁶ Патогенний варіант гена виявляється приблизно в 19% випадків ADSHE та в 7% випадків спорадичного SHE.¹⁵ Генетичні причини ADSHE охоплюють патогенні варіанти в генах комплексу GATOR1 (*DEPDC5*, рідше *NPRL2* або *NPRL3*),^{16, 19} в генах субодиниць ацетилхолінових рецепторів (*CHRNA4*, рідше *CHRNA2* або *CHRNB2*)^{35, 37} і в гені *KCNT1* активованого натрієм калієвого каналу.¹⁸ Особи з патогенними варіантами гена комплексу GATOR можуть мати ФКД із показаннями для хірургічного лікування епілепсії.¹⁵ Особи з патогенними варіантами *KCNT1* мають тяжчу форму SHE з порушенням інтелекту, психозом, інколи регресом^{28, 29} і вищою пенетрантністю в сім'ях. Описано рідкісні сім'ї з аутосомно-рецесивною SHE; в одній сім'ї було виявлено патогенні варіанти гена *PRIMA1*.³⁸

Диференціальна діагностика

- Парасомнія, що проявляються не під час фази швидкого сну (ФШС): Пацієнтам з SHE може бути помилково поставлений діагноз парасомнії, часто протягом певного часу до того, як буде розпізнано епілепсію.³⁹ Напади в разі SHE, здебільшого короткі (<2 хв), з раптовим початком або закінченням, мають стереотипні моторні ознаки від нападу до нападу й можуть виникати щонаочі з кластерами протягом ночі (від початку сну до раннього ранку), часто зі збереженою свідомістю під час нападу. Парасомнії триваліші (> 10 хв), мають варіабельні риси від епізоду до епізоду й менш часті, часто поодинокі вночі та виразні через 1–2 години після засинання; пацієнт спантеличений під час епізоду й не пам'ятає його згодом.
- Психогенні неепілептичні напади (PNES): Пацієнтам з SHE може бути помилково поставлений діагноз PNES, тому що вони можуть зберігати свідомість за наявності двобічних рухів під час нападів, а іктальна ЕЕГ може не показувати чітких іктальних патернів. SHE можна відрізнити від PNES за стереотипними гіперкінетичними ознаками, стислістю та об'єднанням нападів у кластер протягом ночі під час сну, тоді як епізоди PNES менш стереотипні й виникають під час неспання.
- Розлад поведінки під час ФШС: Це ФШС-парасомнія, яка зазвичай починається в пізнішому віці (> 50 років). Гіперкінетичні рухи не стереотипні та відповідають яскравому сновидінню.
- FFEVF: У той час як напади, сумісні з SHE, можуть виникати в людини в сім'ї з FFEVF, сімейна SHE відрізняється від FFEVF тим, що всі хворі у межах сім'ї мають напади, сумісні з SHE. 14

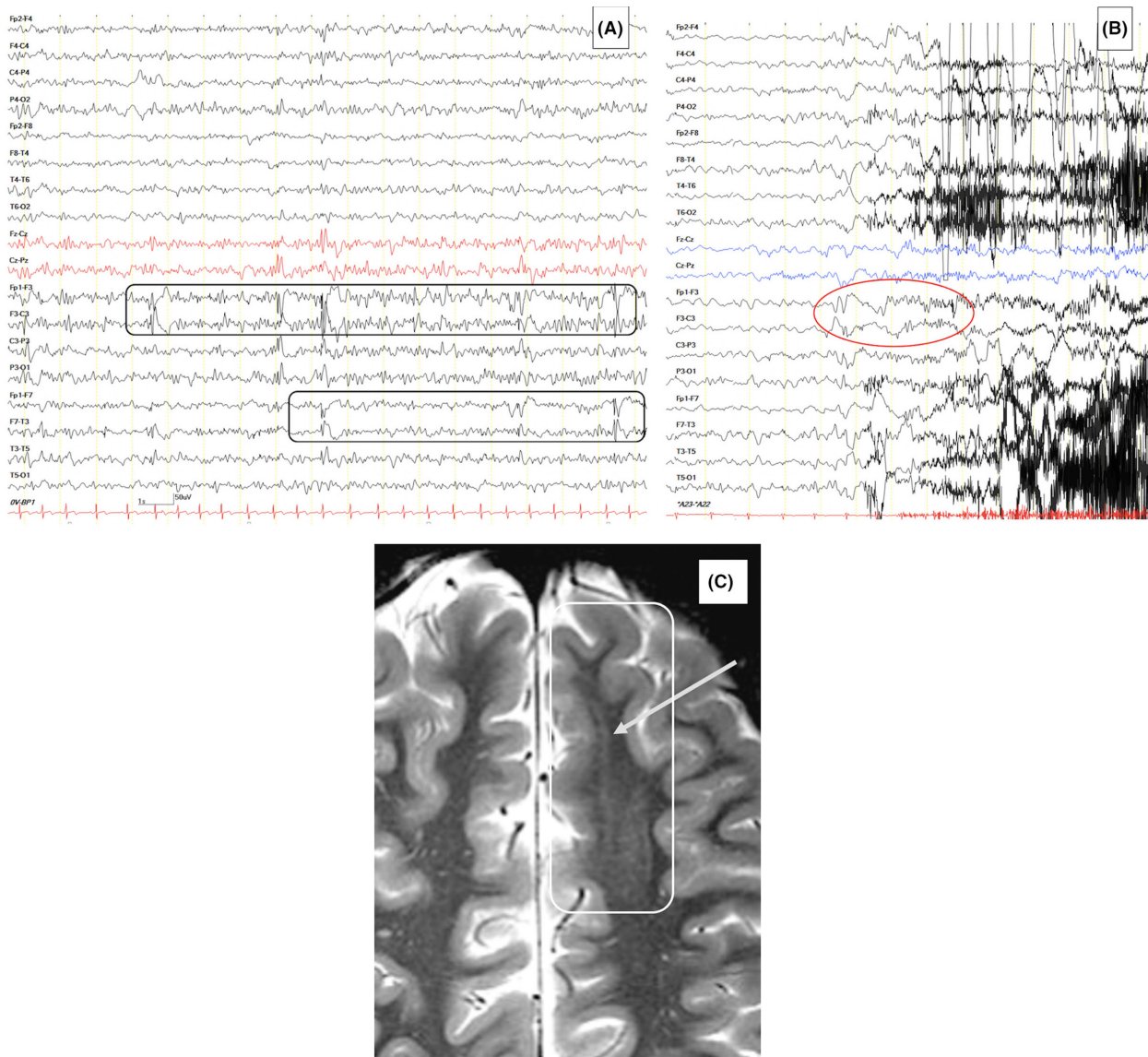


РИСУНОК 2. Інтеріктальна епілептиформна активність у 8-річного хлопчика зі сон-залежною гіпермоторною (гіперкінетичною) епілепсією. (А) Електроенцефалограма показує повторювані хвилі над передніми ділянками лівої півкулі з інверсією фази на електродах F3 і F7 (обведено в рамку). (Б) Гіперкінетичний напад під час сну з нешвидким рухом очей у того самого хлопчика. Крива майже замаскована м'язовим артефактом через рух. Можна побачити передову гостру хвилю, за якою йде швидка активність (еліпс) у лівій лобовій ділянці. (С) Магнітно-резонансна томографія показує тонкосмугову гетеротопію в підкірковій білій речовині лівої лобової частки, що розглядається як лінійна аномалія сигналу, ізоінтенсивна до вищолежачої кори, що йде в передньо-задньому напрямку в білій речовині (стрілка), яка трохи яскравіша на цьому T2-зваженому зображенні у порівнянні з тією самою ділянкою в правій лобовій частці (обведено в рамку).

- Інші фокальні напади, що відбуваються переважно уві сні: Вони не мають характерних гіперкінетичних або асиметричних тонічних/дистонічних ознак, що спостерігаються в разі SHE.

2.3.2 Сімейна мезіальна скронева епілепсія

FMTLE (таблиця 4) являє собою поширений фокальний епілептичний синдром зі складним типом успадкування, зазвичай із дебютом у підлітковому або дорослому віці.⁴⁰ Цей синдром переважно пов'язаний із фокальними нападами зі збереженою свідомістю та семіологією, що стосується мезіальної скроневої частки, особливо з виразним дежавю. Пацієнти мають нормальну МРТ й напади відповідають на лікування. Також були описані деякі сім'ї з клінічно гетерогенною формою FMTLE, що включає попередні фебрильні

напади, МРТ-ознаки гіпокампулярної атрофії та менш сприятливу відповідь на ПСП.^{41, 42}

- Інші фокальні напади, що відбуваються переважно уві сні: Вони не мають характерних гіперкінетичних або асиметричних тонічних/дистонічних ознак, що спостерігаються в разі SHE.

Через свої легкі та малопомітні ознаки FMTLE часто не розпізнається без направленою опитування родичів.

Клінічний контекст

Вік дебюту нападів коливається від 3 до 63 років, симптоми зазвичай починаються в підлітковому або дорослому віці.^{40, 44} Особи з FMTLE зазвичай мають нормальний інтелектуальний розвиток і не мають пов'язаних неврологічних відхилень.^{40, 44, 45}

ТАБЛИЦЯ 4. Основні критерії діагностики сімейної мезіальної скроневої епілепсії

	Обов'язкові	Попередження ^a	Вияткові
Напади	Фокальні когнітивні (особливо дежавю), сенсорні або вегетативні напади		Напади з генералізованим дебютом
ЕЕГ		Генералізовані епілептиформні аномалії	
Розвиток під час дебюту		Порушення інтелекту	
Неврологічне обстеження		Фокальна патологія за результатами неврологічного обстеження	
Візуалізаційні дослідження	Норма або гіпокампальна атрофія/склероз		
Інші дослідження: генетичні тощо.	Сімейний анамнез осіб з фокальними нападами, що виникають у мезіальній скроневої частці		

Для діагностики потрібно МРТ, щоб виключити інші причини.
Іктальна ЕЕГ не потрібна для діагностики.

Синдром без лабораторного підтвердження: У регіонах з обмеженими ресурсами МРТ потрібно для виключення інших структурних етіологій.

Скорочення: ЕЕГ — електроенцефалограма; МРТ — магнітно-резонансна томографія.

^a Критерії попередження відсутні в переважній більшості випадків, але рідко зустрічаються. Їх наявність має викликати обережність під час діагностики синдрому та розгляду інших потенційних станів.

ТАБЛИЦЯ 5. Основні критерії діагностики сімейної фокальної епілепсії зі змінними вогнищами

	Обов'язкові	Попередження ^a	Вияткові
Напади	Напади з фокальним дебютом		Напади з генералізованим дебютом
ЕЕГ		Генералізовані епілептиформні аномалії	
Вік під час дебюту		Неонатальний дебют	
Розвиток під час дебюту			Від помірного до глибокого порушення інтелекту
Неврологічне обстеження		Фокальна патологія за результатами неврологічного обстеження	
Візуалізаційні дослідження	Норма або фокальна кортикальна дисплазія		
Інші дослідження: генетичні тощо.	Сімейний анамнез осіб із фокальними нападами, що виникають у кортикальних ділянках, які різняться між членами сім'ї		Сімейний анамнез фокальних нападів, що виникають лише у віці до 20 місяців

Для діагностики потрібна МРТ. Сімейний анамнез фокальних нападів може бути випадковим через набуту причину.
Іктальна ЕЕГ не потрібна для діагностики.

Синдром без лабораторного підтвердження: У регіонах з обмеженими ресурсами FFEVF можна діагностувати без ЕЕГ в разі дотримання інших обов'язкових і вияткових критеріїв. Проте МРТ чи КТ необхідні для виключення інших структурних етіологій.

Скорочення: КТ — комп'ютерна томографія; ЕЕГ — електроенцефалограма; FFEVF — сімейна фокальна епілепсія зі змінними вогнищами; МРТ — магнітно-резонансна томографія. ^a Критерії попередження відсутні в переважній більшості випадків, але рідко зустрічаються. Їх наявність має викликати обережність під час діагностики синдрому та розгляду інших потенційних станів.

ТАБЛИЦЯ 6. Основні критерії діагностики епілепсії з слуховими ознаками

Обов'язкові	Попередження ^a	Виняткові
Напади	Фокальні сенсорні слухові напади та/або фокальні когнітивні напади з рецептивною афазією	Напади з генералізованим дебютом Інші напади з фокальним дебютом
ЕЕГ	Генералізовані епілептиформні аномалії	
Розвиток під час дебюту		Помірне чи тяжке порушення інтелекту
Неврологічне обстеження	Фокальна патологія за результатами неврологічного обстеження	
Візуалізаційні дослідження	Норма або фокальна кортикальна дисплазія	
Для діагностики потрібно МРТ, щоб унеможливити інші причини. Іктальна ЕЕГ не потрібна для діагностики.		

Синдром без лабораторного підтвердження: У регіонах з обмеженими ресурсами МРТ потрібно виключення іншої структурної етіології.

Скорочення: ЕЕГ — електроенцефалограма; МРТ — магнітно-резонансна томографія.

^a Критерії попередження відсутні в переважній більшості випадків, але рідко зустрічаються. Їх наявність має викликати обережність під час діагностики синдрому та розгляду інших потенційних станів.

ТАБЛИЦЯ 7. Основні критерії діагностики мезіальної скроневої епілепсії з гіпокампальним склерозом

Обов'язкові	Попередження ^a	Виняткові	
Напади	Фокальні напади зі збереженою свідомістю або порушенням свідомості з початковою семіологією, що стосується медіальних мереж скроневої частки (див. текст)	Початкова семіологія, що стосується мереж, відмінних від мезіальних скроневої (наприклад, дискомфорт у горлі, клонічні або дистонічні рухи, соматичні сенсорні симптоми, гіперкінетична активність, зорові симптоми, слухові симптоми, сміх)	Напади з генералізованим дебютом
ЕЕГ	Стіяка відсутність скроневої епілептиформної аномалії, попри повторні ЕЕГ. Генералізована епілептиформна аномалія. Високоамплітудні центрально-темпоральні спайки з горизонтальним диполем. Інтеріктальна епілептиформна активність або фокальне уповільнення поза скроневою ділянкою або над задньою скроневою ділянкою	Зареєстровано напади з генералізованим дебютом. Зареєстровано ЕЕГ-напади з дебютом в ділянках за межами скроневої частки	
Вік під час дебюту	<2 роки		
Розвиток під час дебюту	Від помірного до тяжкого порушення інтелекту		
Неврологічне обстеження	Вогнищеві неврологічні симптоми, такі як геміпарез (за винятком асиметрії обличчя)		
Візуалізаційні дослідження	Гіпокампальний склероз (однобічний або двобічний) на МРТ		

Для діагностики потрібно МРТ, що документує гіпокампальний склероз.

Іктальна ЕЕГ не потрібна для діагностики.

Синдром без лабораторного підтвердження: У регіонах з обмеженими ресурсами на підтвердження діагнозу потрібно МРТ.

Скорочення: ЕЕГ — електроенцефалограма; МРТ — магнітно-резонансна томографія.

^a Критерії попередження відсутні в переважній більшості випадків, але рідко зустрічаються. Їх наявність має викликати обережність під час діагностики синдрому та розгляду інших потенційних станів.

Фебрильні напади в анамнезі рідко зустрічаються в пацієнтів з типовими проявами, але можуть бути присутніми в пацієнтів з тяжким та часто фармакорезистентним фенотипом.

Перебіг захворювання

У когортах, діагностованих у клініках, куди спрямовують пацієнтів з першими нападами епілепсії («клініки перших нападів») та в разі проактивного (запобіжного) обстеження членів сім'ї FMTLE зазвичай має сприятливий прогноз.⁴⁰ Багато уражених людей вважають свої переживання дежавю фізіологічними явищем, і тому не звертаються по медичну допомогу. У таких випадках напади практично не впливають на повсякденне життя. Діагноз часто ставиться в разі появи фокальних або двобічних тоніко-клонічних нападів, під час дослідження попередніх нерозпізнаних нападів і виявлення потенційно уражених родичів.⁴³ Особи з легкими проявами можуть не потребувати медикаментозного лікування. Коли показано лікування й воно застосовується, в більшості пацієнтів зникають напади після терапії початково призначеним ПСП; невеликій частині пацієнтів потрібна політерапія, й тільки у виняткових випадках потрібне хірургічне лікування епілепсії.⁴⁰ У когортах, виявлених під час спеціалізованого обстеження через фармакорезистентність або доопераційного обстеження, перебіг епілепсії менш сприятливий, з частішими нападами та потребою в хірургічному лікуванні епілепсії.^{41, 46} Результати нападів у осіб, які потребують хірургічного лікування епілепсії, ймовірно, не відрізняються від результатів нападів у пацієнтів зі спорадичним MTLE.⁴⁷

Напади

У пацієнтів зазвичай спостерігаються фокальні напади зі збереженою свідомістю, що здебільшого складаються з інтенсивного дежавю, про яке повідомляють понад 70% хворих. Прояви, що зазвичай пов'язані з дежавю, охоплюють сновидіння, страх або паніку, уповільнення рухів, візуальні або слухові ілюзії та вегетативні прояви (підвищення вісцеральної або епігастральної чутливості, нудота, тахікардія, пітливість, припливи або блідість).^{40, 44} Ці напади можуть прогресувати до порушення свідомості чи рідко до двобічних тоніко-клонічних нападів. У більшості пацієнтів з типовою формою FMTLE напади легкі та виникають нечасто.⁴⁰

Електроенцефалограма

Приблизно в 60% пацієнтів ЕЕГ у нормі або демонструє легке тимчасове уповільнення.^{40, 43} В інших випадках виявляють інтеріктальні скроневі епілептиформні аномалії, частіше однобічні. Фокальні епілептиформні аномалії можуть активуватися уві сні в деяких людей.⁴⁴

Візуалізаційні дослідження

У пацієнтів з типовими проявами не виявляють явних аномалій на МРТ.⁴⁰ Наявність гіпокампальної атрофії або підвищеного сигналу T2 здебільшого пов'язана з меншою відповіддю на медикаментозне лікування.^{41, 42}

Генетичні дослідження

Доказом генетичної етіології слугує те, що було спостережено високу конкордантність у монозиготних близню-

ків у порівнянні з дизиготними близнюками.⁴⁴ Цей синдром зустрічається в родичів пробандів з нижчою частотою, ніж передбачається менделівськими моделями домінантного успадкування, й лише в меншості сімей частота виникнення цього синдрому сумісна з рецесивним успадкуванням.⁴⁰ На підставі цих даних FMTLE концептуалізується здебільшого як генетичний синдром зі складним (полігенним або багатофакторним) успадкуванням. Рідко повідомлялося про сім'ї з менделівським успадкуванням і патогенними варіантами гена *DEPDC5*.⁴⁸

Диференціальна діагностика

- FFEVF: У той час як напади, сумісні з MTLE, можуть виникати в людини з сім'ї з FFEVF, для діагностики FMTLE всі уражені члени сім'ї мають мати напади, сумісні з MTLE.
- MTLE зі структурною аномалією головного мозку: Пацієнти з FMTLE мають у сімейному анамнезі осіб з нападами, сумісними з MTLE, які не мають структурних аномалій головного мозку на МРТ, за винятком рідкісних випадків з гіпокампальною атрофією/склерозом.
- Фізіологічне дежавю: Фізіологічне дежавю відрізняється від епілептичного дежавю тим, що воно зазвичай легке, швидкоплинне, рідкісне (раз на рік або рідше), не виникає кластерами, не пов'язане з іншими ознаками (зокрема з переходом в інші типи нападів) й часто провокується певними обставинами (наприклад, відвідування нового місця, виконання певних дій).⁴³

2.3.3 | Сімейна фокальна епілепсія зі змінними вогнищами

FFFEVF (таблиця 5) — це аутосомно-домінантний синдром сімейної фокальної епілепсії з неповною пенетрантністю, що характеризується фокальними нападами, які виникають в різних ділянках кори (найчастіше лобових або скроневих) в різних членів сім'ї з різним ступенем тяжкості, але в кожній людини тип нападів є однофокальним. Цей синдром раніше був відомий як «сімейна парціальна епілепсія зі змінними вогнищами» та «аутосомно-домінантна парціальна епілепсія зі змінними вогнищами».^{12, 14} Етіологія охоплює генетичні та структурні причини. Більшість випадків відповідають на лікування ПСП. У правильно відібраних пацієнтів із фармакорезистентними нападами та ФКД хірургічне лікування епілепсії може призвести до повної ремісії. Хірургічне обстеження та консультування можуть ґрунтуватися на виявленні конкретних генетичних етіологій, наприклад патогенного гена, що передбачає ризик множинної дисплазії.

Епідеміологія

Епідеміологічних досліджень поширеності цього епілептичного синдрому не проводилось. Вважається рідкістю.

Клінічний контекст

Вік дебюту нападів зазвичай припадає на перше-друге десятиріччя (пік = 12-13,5 року), але має широкий діапа-

зон навіть в одній і тій самій сім'ї, від 1 місяця до 52 років.^{12, 14} Не надходили повідомлення про переважання поширеності серед представників однієї статі. Анамнези захворювання, народження та неонатальний анамнез зазвичай нормальні. Неврологічне обстеження показує нормальні результати. Етапи раннього розвитку, інтелект і когнітивні функції переважно в нормі, хоча повідомлялося про легке порушення інтелекту та психоневрологічні симптоми, зокрема розлад аутистичного спектра й поведінкові розлади.^{49, 50}

Перебіг захворювання

Більшість випадків відповідають на лікування ППН, однак рівень фармакорезистентності може досягати 30%.⁵¹ Хірургічне лікування епілепсії в окремих випадках може бути ефективним і призвести до повної ремісії нападів.⁵²

Напади

Виникають фокальні напади з симптоматикою, що залежить від фокальної мережі, залученої в окремої людини. Кожен уражений член сім'ї зазвичай має один тип фокальних нападів. Було описано фокальні когнітивні, сенсорні, вегетативні чи моторні напади. Напади можуть виникати під час сну, неспання або того й іншого. Можуть виникати фокальні або двобічні тоніко-клонічні напади.

Електроенцефалограма

Фон ЕЕГ в нормі. Інтеріктальна ЕЕГ зазвичай показує фокальні епілептиформні аномалії (лобові, скроневі, більше центрально-темпоральні, ніж потиличні).¹⁴ У кожного хворого в межах сім'ї ця фокальна ділянка залишається постійною зі збігом часу. Епілептиформна аномалія посилюється в разі депривації сну та під час сну. Іктальна ЕЕГ демонструє фокальні іктальні патерни, пов'язані з фокальною мережею мозку, залученою в окремої людини.

Візуалізаційні дослідження

Нейровізуалізація може бути нормальною або показати ФКД (що може бути малопомітною).^{16, 52}

Генетичні дослідження

Етіологія FFEVF може бути генетичною або генетико-структурною з супутньою ФКД (зазвичай ФКД типу II).⁵² Успадкування аутосомно-домінантне з неповною пенетрантністю.^{14, 53} Були ідентифіковані патогенні варіанти генів *DEPDC5*, *NPRL2* та *NPRL3*. Деякі сім'ї із патогенними варіантами генів *TSC1* або *TSC2* відповідають критеріям цього синдрому.

Диференціальна діагностика

- Сімейна SHE: У той час як нічні напади, сумісні з SHE, поширені в осіб у сім'ях з FFEVF,¹⁴ для діагностики цього синдрому у всіх хворих у сім'ї мають бути напади, сумісні з SHE. Переважання нападів під час неспання також є корисною відмінністю між FFEVF та SHE.¹⁴
- FMTLE: Для цього синдрому всі хворі у межах сім'ї повинні мати напади, сумісні з MTLE.

- Сімейна EAF: Для цього синдрому всі хворі у межах сім'ї повинні мати напади, сумісні з EAF.

2.3.4 | Епілепсія зі слуховими ознаками

EAF (таблиця 6) являє собою фокальний епілептичний синдром, який проявляється в підлітковому/дорослому віці без будь-якого попереднього анамнезу та характеризується фокальними нападами зі бережною свідомістю зі слуховими ознаками та/або рецептивною афазією. У поодиноких випадках у пацієнтів можуть виникати фокальні або двобічні тоніко-клонічні напади. У деяких пацієнтів напади провокуються специфічними звуками. Цей синдром раніше був відомий як аутосомно-домінантна латеральна скронева епілепсія та аутосомно-домінантна парціальна епілепсія зі слуховими ознаками. EAF може виникати як сімейний фокальний епілептичний синдром — сімейний EAF (FEAF), який може успадковуватись за аутосомно-домінантним типом (аутосомно-домінантна EAF [ADEAF]) зі зниженою пенетрантністю.

Епідеміологія

Поширеність цього синдрому не відома.

Клінічний контекст

Вік дебюту нападів зазвичай становить 10-30 років (діапазон 0,5-54 років).⁵⁴ Про переважання серед представників однієї зі статей не повідомляється. Анамнези захворювання, народження та неонатальний анамнез зазвичай нормальні. Неврологічне обстеження показує нормальні результати. Етапи раннього розвитку та інтелект/когнітивні функції зазвичай нормальні.

Перебіг захворювання

Варіанти перебігу захворювання можуть коливатися від легких нападів зі спонтанною ремісією до нападів з високою фармакорезистентністю. Пацієнтів зі структурними ураженнями можна лікувати хірургічним шляхом.⁵⁴ Сукупна частота ремісії нападів у тих, хто спостерігався протягом щонайменше 5 років поспіль, становила приблизно 50% після 30 років після постановки діагнозу епілепсії.⁵⁴ Предикторами несприятливого довгострокового результату є ранній вік дебюту (<10 років), фокальні епілептиформні зміни на інтеріктальній ЕЕГ та фокальні когнітивні напади зі збереженою свідомістю з комплексними слуховими галюцинаціями.⁵⁴

Напади

Фокальні сенсорні (слухові) та/або когнітивні (рецептивна афазія) напади є обов'язковими для діагностики цього синдрому. Слухові сенсорні симптоми зазвичай складаються з простих неоформлених звуків (наприклад, гудіння, дзижчання чи дзвін) або, рідше, слухових спотворень (таких як зміна гучності) або складних звуків (наприклад, певних пісень чи голосів). Іктальна рецептивна афазія складається з нездатності розуміти розмовну мову за відсутності порушення свідомості. Можуть виникати додаткові симптоми фокальних нападів, включно з порушенням зору (спотворення осіб/об'єктів) та запамороченням.^{55, 56} Можуть виникати фокальні напади з порушенням

усвідомлення з переходом у двобічні тоніко-клонічні (часто уві сні). Фокальні напади зі збереженою свідомістю можуть не розцінюватися як епілептичні до виникнення саме таких нападів; тому важливо ретельно зібати анамнез, щоб виявити в анамнезі ці попередні типи нападів. У деяких пацієнтів виникають рефлекторні напади, які провокуються звуком (наприклад, телефонним дзвінком).⁵⁴

Електроенцефалограма

Інтеріктальна ЕЕГ в нормі в більшості пацієнтів. Якщо виявляється аномалія, вона характеризується фокальними (зазвичай скроневими) гостра-хвильовими розрядами чи спайками; вони також можуть бути поширюватися на всі відведення.⁵⁴ ЕЕГ активність може бути активована гіпервентиляцією, депривацією сну й сном. Іктальні записи ЕЕГ реєструються нечасто.

Візуалізаційні дослідження

Нейровізуалізаційні дослідження зазвичай у нормі, але рідко можуть показати структурну етіологію.⁵⁵

Генетичні дослідження

ЕАФ здебільшого виникає спорадично, хоча також зустрічається FEAF й ЕАФ з аутомно-домінантним успадкуванням (ADEAF) з неповною пенетрантністю.⁵⁴ Патогенні варіанти (або мікроделеції) в гені *LGII* (епітемпін) або *RELN* становлять приблизно половину випадків ADEAF.^{57, 60} Рідкісною причиною є патогенні варіанти гена *MICAL1*. Також повідомлялося про патогенні варіанти гена *DEPDC5*, *CNTNAP2* та *SCN1A*.⁶¹

Диференціальна діагностика

- FFEVF: У той час як напади, сумісні з ЕАФ, можуть виникати в людини в сім'ї з FFEVF, для діагностики FEAF всі уражені члени сім'ї мають мати напади, сумісні з ЕАФ.
- Психічні розлади: Слухові галюцинації легко відрізнити від ЕАФ за хронічнішим характером і комплексністю психічних слухових галюцинацій.
- Дзвін у вухах: Цей розлад є поширеним і, отже, може випадково бути присутнім у сім'ї пацієнта. Від фокальних сенсорних слухових нападів він відрізняється зазвичай тривалішим шумом у вухах в разі захворювань периферичної слухової системи та наявністю інших ознак нападів, що супроводжують іктальні слухові відчуття.

2.4 | Етіологічно специфічні епілептичні синдроми

Етіологічно специфічні епілептичні синдроми можуть бути ідентифіковані, коли етіологія епілепсії пов'язана з чітко визначеним, відносно однорідним і виразним клінічним фенотипом у більшості пацієнтів (клінічна картина, типи нападів, супутні захворювання, перебіг захворювання та/або відповідь на специфічну терапію), а також відповідними результатами ЕЕГ, ней-

ровізуалізаційних та/або генетичних досліджень, що корелюють між собою. У цьому розділі обговорюються два етіологічно специфічні епілептичні синдроми з дебютом у різному віці. Майбутня робота може розширити визначення етіологічно специфічних епілептичних синдромів. Це може сприяти ранішому клінічному розпізнаванню деяких аутоімунних або метаболічних (наприклад дефіцит транспортера глюкози 1) етіологій, які виграють від швидкої таргетної терапії.

2.4.1 Мезіальна скронева епілепсія з гіпокампульним склерозом

MTLE — це поширена фокальна епілепсія в дорослих, хоча вона також проявляється в дитинстві. Хоча багато чинників можуть призвести до HS, включаючи генетичні, генетико-структурні та імунні патології, для діагностики синдрому MTLE-HS (таблиця 7) потрібне візуальне підтвердження гіпокампульного склерозу (HS) як причини епілепсії. Цей епілептичний синдром часто фармакорезистентний; проте хірургічне лікування епілепсії може призвести до повної ремісії епілепсії.

Епідеміологія

Популяційних епідеміологічних досліджень MTLE небагато. Більшість досліджень проводяться в центрах третинної медичної допомоги (наприклад, у відділеннях хірургії епілепсії) з упередженістю щодо направлення пацієнтів із фармакорезистентністю. Розрахункова поширеність TLE становила 1,7/1000 осіб в одному популяційному дослідженні.⁶² Розрахункова поширеність фармакорезистентного MTLE-HS набагато нижча, 0,51-0,66 на 1000 осіб, з передбачуваною захворюваністю 3,1-3,4 на 100 000 осіб на рік.⁶³

Клінічний контекст

Вік дебюту нападів — зазвичай підлітковий і молодий дорослий вік, хоча повідомляється про пізніший або раніший дебют. Для цього синдрому не характерне переважання поширеності серед представників однієї зі статей. Анамнези захворювання, народження та неонатальний анамнез зазвичай нормальні. Неврологічне обстеження показує нормальні результати, хоча на контралатеральному боці може бути відзначено зменшення рухів м'язів обличчя.⁶⁴ В анамнезі можуть бути фебрильні напади в ранньому дитинстві,^{65, 67} а тривалі фебрильні напади в дитинстві можуть спричинити HS.^{65, 68} Етапи раннього розвитку перебувають у межах норми. Розпізнається коморбідність когнітивних функцій: дефіцит вербальної пам'яті, пов'язаний із MTLE-HS, що вражає домінуючу (зазвичай ліву) мезіальну скронева частку, й дефіцит зорової пам'яті, пов'язаний з MTLE-HS, що вражає недомінуючу скронева частку.

Перебіг захворювання

Синдром MTLE-HS часто фармакорезистентний. Хірургічне лікування епілепсії певних етіологій може трансформувати результати від неконтрольованих фармакорезистентних нападів до повної ремісії епілепсії.

Найкращий хірургічний результат спостерігається, коли структурна аномалія добре визначається під час візуалізаційних досліджень.

Напади

Фокальні напади зі збереженою свідомістю або порушенням свідомості відбуваються з семіологічними ознаками, що стосуються медіальних мереж скроневих часток. Фокальні напади зі збереженою свідомістю можуть бути вегетативними (наприклад, посилення відчуття в епігастрії, дискомфорт у животі, нудота, поклики до блювання, блідість, припливи, тахікардія), когнітивними (наприклад, дежавю, жамевю), емоційними (наприклад, страх) чи сенсорними (наприклад, нюхові, смакові). Фокальні напади зі збереженим усвідомленням можуть бути єдиним початковим типом нападів, можуть не розпізнаватись як епілептичні напади та можуть виникати протягом деякого часу до того, як буде встановлено діагноз епілепсії. У разі фокальних нападів з порушенням усвідомлення зазвичай спостерігається затримка поведінки та часто автоматизми, які можуть бути оральними (жування, прицьмування губами, ковтання), голосовими (мова, в разі недомінантного MTLE-HS) або жестикуляційними. Автоматизми верхніх кінцівок можуть бути односторонніми й можуть латералізувати напад у іпсилатеральну півкулю. Може розвинути контралатеральна дистонія верхніх кінцівок. Можуть виникати контралатеральні повороти голови та очей,^{69,70} хоча в деяких пацієнтів може бути початкові іпсилатеральні повороти голови до виникнення контралатеральних поворотів.⁷¹ Мова може бути збережена в разі нападів недомінантної MTLE-HS. Натомість афазія часто трапляється в разі домінантної MTLE-HS. Напади розвиваються поступово і зазвичай тривають 1-5 хвилин, хоча фокальні напади зі збереженою усвідомленістю можуть бути коротшими. Після фокальних нападів з порушенням усвідомлення в пацієнтів може спостерігатися сплутаність свідомості, яка триває кілька хвилин. Напади можуть прогресувати від фокальних до двобічних тоніко-клонічних нападів, і можуть бути контралатеральні (більше на обличчі, ніж рука та нога) клонічні посмикування та повороти голови перед фазою переходу від фокальних до двобічних тоніко-клонічних нападів.

Фокальні вегетативні, когнітивні, емоційні та сенсорні напади також можуть виникати в інших мережах мозку; однак початкові симптоми й ознаки під час прогресування нападу та в постіктальному періоді різняться. Зазначені далі початкові симптоми та ознаки вказують на початок нападу в мережах мозку, відмінних від мезіальної скроневої ділянки: дискомфорт у горлі, клонічні чи дистонічні рухи, соматичні сенсорні симптоми, гіперкінетична активність, зорові симптоми, слухові симптоми та сміх.

Електроенцефалограма

Фон EEG нормальний або може виявлятися фокальне уповільнення в скроневої ділянці (ділянках). Фокальне уповільнення може бути посилене гіпервентиляцією. Характерна передня або середньоскронева епілептиформна аномалія, яка часто посилюється під час сну (рисунки 3А). Також може бути тимчасова переривчаста ритмічна дельта-активність.⁷² Епілептиформна аномалія може інколи активуватися гіпервентиляцією.⁷³ Вона може бути двобічною й незалежною або двобічною синхронною. Іктальна EEG (рисунки 3В) зазвичай

починається з фокального зниження амплітуди та низьковольтної швидкої активності, що змінює нормальний фон EEG. Це розвивається в ритмічну лобно-скроневу альфа або тета активність, з накладеними спайками або без них або гостро-хвилювими розрядами. Перші клінічні симптоми чи ознаки можуть передувати появі поверхневого іктального ритму на EEG. Постіктальне іпсилатеральне уповільнення є загальним явищем.

Візуалізаційні дослідження

HS характеризується зменшенням об'ємом гіпокампа (найкраще видно в корональних послідовностях швидкого градієнтного ехо з підготовленим намагніченням (MP-RAGE) або T1-зважених послідовностях під прямим кутом до довгої осі гіпокампа) з підвищеною інтенсивністю сигналу гіпокампа (найкраще видно в послідовностях інверсійного відновлення з ослабленням сигналу від рідини [FLAIR] та T2; рисунок 4). До 15% пацієнтів можуть мати HS, що співіснує з іншою структурною аномалією, такою як ФКД або набуті патології («подвійна патологія»)⁷⁴⁻⁷⁶; тому потрібно ретельно шукати такі ураження. Виникнення ФКД з HS за класифікацією ФКД ІЛАЕ виділяється як тип ФКД ІІІа⁷⁶; він може бути пов'язаний із ранішим віком дебюту нападів у дитинстві й потребує особливої обережності під час доопераційного обстеження для визначення первинного вогнища, яке спричинило епілепсію.

Генетичні дослідження

MTLE-HS — це переважно набута патологія⁶⁵; тому генетичні дослідження показані нечасто. Тривалі напади, в тому числі фебрильні, можуть спричинити HS; тому генетичні епілепсії, які супроводжуються фебрильними нападами, особливо якщо вони тривалі (наприклад, синдром Драве або генетична епілепсія з фебрильними нападами плюс; гени *SCN1A* або *SCN1B*), можуть бути чинниками схильності до розвитку MTLE-HS. Виявлення одного з цих генів може призвести до змін у лікуванні (наприклад, зважаючи на можливість посилення нападів у разі застосування ППН, які блокують натрієві канали), що може покращити контроль над нападами. Виявлення генетичної етіології не обов'язково є протипоказанням до хірургічного лікування епілепсії в пацієнтів із фармакорезистентністю, але може дати інформацію для консультування.⁷⁷

Диференціальна діагностика

- Вірусний (наприклад, герпесвірусний) та аутоімунний лімбічний енцефаліт можуть проявлятися нападами зі скроневою семіологією, але згодом у пацієнтів розвивається гостра або підгостра енцефалопатія.
- MTLE з причин, відмінних від HS: Приклади охоплюють ФКД та генетичні причини (див. FMTLE).
- Естратемпоральні напади, які поширюються на медіальні мережі скроневих часток, особливо на орбітофронтальну кору та острівцево-оперкулярну ділянку, а також потиличну або тім'яну частки.
- Неепілептичні напади можуть бути важко відрізнити від MTLE, якщо напади не прогресують до порушення свідомості або моторних ознак, оскільки поверхнева EEG може бути нормальною під час фокальних нападів зі збереженою свідомістю, й випадкові гіпокампульні аномалії (наприклад, асиметрія в розмірах) не є рідкістю.

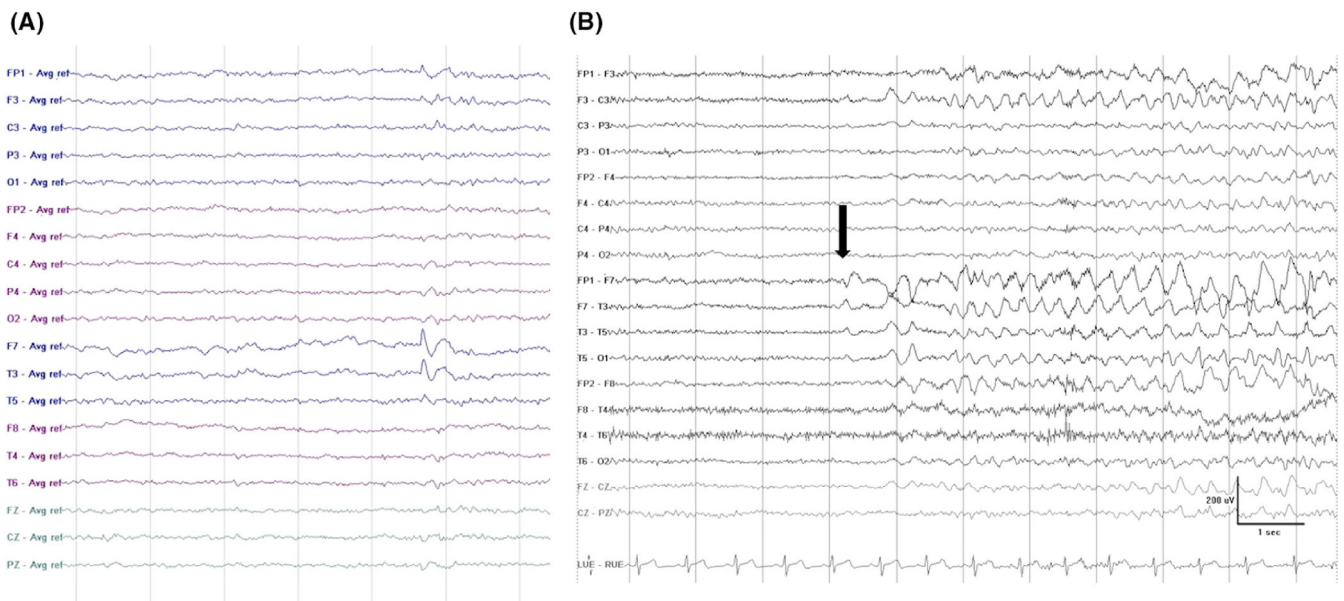


РИСУНОК 3. Електроенцефалограма пацієнта віком 53 років з мезіальною скроневою епілепсією з гіпокампальним склерозом (лівобічний гіпокампальний склероз). (А) Інтеріктальна: Спостерігається безперервне поліморфне уповільнення та спайк, за яким йде повільна хвиля на електроді F7 (засинання, середній монтаж порівняння). (Б) Іктальна: Початок нападів показано стрілкою (поздовжній біполярний монтаж).

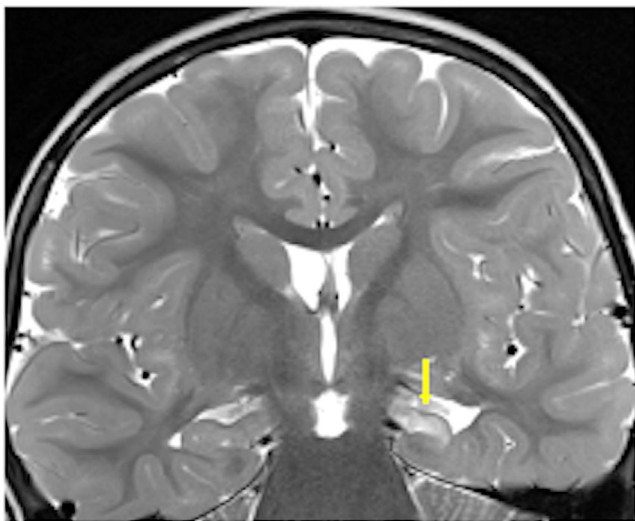


РИСУНОК 4. T2-зважене зображення в коронарній площині під прямим кутом до довгої осі гіпокампа, що показує посилення сигналу та втрату об'єму в лівому гіпокампі (стрілка)

На момент дебюту захворювання неврологічне обстеження зазвичай показує нормальні результати. Проблема ускладнюється тим, що тривога та розлади настрою є частими супутніми захворюваннями у пацієнтів з MTLE.

2.4.2 | Синдром Расмусена

RS (раніше відомий як енцефаліт Расмусена; [таблиця 8](#)) — це захворювання, яке проявляється в дітей, підлітків і молодих дорослих.

Нейровізуалізаційне дослідження показує прогресив-

ну атрофію півкуль. Причина цього не відома й антитіла, що спричиняють захворювання, не виявлені. Аналіз спинно-мозкової рідини може мати нормальні результати, але може демонструвати помірний плеоцитоз, дещо підвищений рівень білка та олігоклональні смуги. У пацієнтів відзначаються фокальні напади (зазвичай моторні, включаючи *epilepsia partialis continua*), частота та тяжкість яких поступово прогресують. Розвивається прогресивний контралатеральний геміпарез. Діагностика ґрунтується на характерній клінічній картині та даних візуалізаційних досліджень.⁷⁸ Біопсія головного мозку може не знадобитися, але якщо вона проводиться, то виявляється мультифокальне кортикальне запалення, втрата нейронів і гліоз, обмежений однією півкулею. RS вважається етіологічно специфічним епілептичним синдромом, оскільки хоча причина атрофії півкуль не відома, сама ця патологія є етіологією електроклінічного синдрому RS.

Епідеміологія

RS — це рідкісне захворювання, що зустрічається з частотою 1,7-2,4 на 10 мільйонів осіб.^{80, 81}

Клінічний контекст

Вік дебюту захворювання становить 1-10 років (медіана = 6 років). Форми з пізнім дебютом, що починаються в підлітковому або дорослому віці, становлять приблизно 10% випадків.⁸² Обидві статі уражаються рівною мірою. Анамнези захворювання та народження зазвичай нормальні; проте в одній серії операцій в 19% пацієток, прооперованих між 1945 та 1987 роками, були зареєстровані ускладнення вагітності або перинатальні ускладнення.⁸³ Під час початкового звернення діти зазвичай нормально розвиваються. Згодом з'являються когнітивні порушення. На початку неврологічне обстеження зазвичай у нормі.

ТАБЛИЦЯ 8. Основні критерії діагностики синдрому Расмусена

	Обов'язкові	Попередження ^a	Виняткові
Напади	Фокальні/напівкульні напади, частота яких часто збільшується протягом тижнів або місяців.	Фокальний дебют, незалежний в обидвох півкулях (тільки 2% випадків RS є двобічними)	Напади з генералізованим дебютом
ЕЕГ	Півкульове уповільнення та епілептиформна активність	Генералізовані спайк-хвильові розряди	
Вік під час дебюту		Підлітковий або дорослий вік	
Розвиток під час дебюту		Аномальний розвиток перед дебютом нападів	
Неврологічне обстеження			Геміпарез присутній на момент дебюту (якщо постійний геміпарез присутній одразу після епілептичного статусу, розгляньте ННЕ)
Візуалізаційні дослідження	Прогресивна геміатрофія (рання атрофія острівця та голівки хвостатого ядра; див. текст)	Відсутність гіперінтенсивного сигналу та/або атрофія іпсилатеральної голівки хвостатого ядра та/або відсутність гіперінтенсивного сигналу T2/FLAIR сірої або білої речовини	На знімках показано синдром Стерджа-Вебера.
Інші дослідження: генетичні тощо.			Метаболічна причина epilepsy partialis continua Стан зумовлений специфічним антитіло-опосередкованим енцефалітом
Довгостроковий результат	Фармакорезистентна епілепсія Прогресивний неврологічний дефіцит		

Для діагностики потрібна МРТ.

Іктальна ЕЕГ не потрібна для діагностики.

Синдром в еволюції: Наявність RS потрібно підозрювати в дітей із фармакорезистентними фокальними півкульними нападами, які прогресивно збільшуються за частотою, з прогресивним неврологічним дефіцитом, але в яких МРТ залишається нормальним, і в яких були виключені інші метаболічні й аутоімунні етіології.

Синдром без лабораторного підтвердження: У регіонах з обмеженими ресурсами RS можна діагностувати без ЕЕГ в пацієнтів з фокальним/півкульним дебютом нападів, у яких присутня типова клінічна еволюція та котрі відповідають всім іншим обов'язковим клінічним критеріям і жодному винятковому й не мають попереджень. Однак для виключення інших причин потрібно провести візуалізаційне дослідження (КТ чи МРТ).

Скорочення: КТ — комп'ютерна томографія; ЕЕГ — електроенцефалограма; FLAIR — інверсійне відновлення з придушенням сигналу від рідини; ННЕ — синдром геміконвульсії-геміплегії-епілепсії; МРТ — магнітно-резонансна томографія; RS — синдром Расмусена.

^a Критерії попередження відсутні в переважній більшості випадків, але рідко зустрічаються. Їх наявність має викликати обережність під час діагностики синдрому та розгляду інших потенційних станів.

У поодиноких випадках у дітей може спостерігатися однобічна дистонія кінцівок або хореоатетоз до дебюту нападів. Зі збігом часу в пацієнтів розвивається прогресивний геміпарез, може розвинути геміанопсія. Набута мовна дисфункція спостерігається у випадках, коли уражається домінантна півкуля. Прогресування RS відбувається повільніше й остаточні порушення можуть бути менш тяжкими в пацієнтів з дебютом у підлітковому або дорослому віці, ніж у пацієнтів з дебютом у дитинстві.⁸²⁻⁸⁴

Перебіг захворювання

RS асоціюється з частими фармакорезистентними нападами та прогресивним неврологічним погіршенням (геміпарез, гомонімна геміанопсія, когнітивні порушення). Зазвичай виділяють три стадії RS: початкова продромальна фаза (триває від місяців до років, хоча в дітей молодшого віку коротша), з нечастими нападами та легким геміпарезом; гостра фаза (тривалістю від кількох місяців до кількох років,

хоча в дітей молодшого віку коротша) з частішими нападами, інколи з епілепсією парціальною неперервною та прогресивним геміпарезом, геміанопсією, погіршенням когнітивних функцій та мови (останнє, якщо уражена домінантна півкуля); і, нарешті, хронічна фаза з перманентним стабільним геміпарезом та іншими неврологічними порушеннями й тривалими нападами (хоч і менш частими, ніж у гострій стадії).⁷⁹ Операція з роз'єднання півкулі (так звана гемісферотомія) або гемісферектомія є єдиними відомими радикальними методами, які можуть змінити перебіг стану.

Напади

Виникають фокальні напади, зазвичай моторні, які можуть бути клінічно непомітними на момент дебюту. У разі RS з дебютом у дитинстві напади зазвичай є фокальними нападами зі збереженою свідомістю, тоді як у пацієнтів похилого віку частіше спостерігаються фокальні напади з порушенням свідомості.⁸⁴ Клінічні моторні прояви є контралатеральними до ураженої півкулі. Частота нападів зазвичай збільшуються протягом тижнів або місяців і можуть охоплювати мати неперервний перебіг - парціальна епілепсія з постійними посмикуваннями одного боку тіла, найчастіше обличчя та верхньої кінцівки. Фокальні напади можуть трансформуватися у двобічні тоніко-клонічні напади. Також можуть виникати фокальні атонічні напади. Напади можуть швидко вражати двобічні мозкові мережі, а також можуть спостерігатися напади, які здаються генералізованими.

Електроенцефалограма

Під час початкового звернення EEG фону може бути нормальною, але зазвичай показує уповільнення з втратою нормальних ритмів та архітектури сну з ураженого боку. Згодом фонові асиметрія стає помітнішою. Епілептиформна активність зазвичай спостерігається максимально над ураженою півкулею (рисунк 5). Згодом її можна побачити в контралатеральній півкулі; це не є підставою для не проведення хірургічного обстеження пацієнта. Появі патологічної епілептиформної активності може сприяти сон. На іктальній EEG виявляються фокальні іктальні розряди. Напади можуть виникати з кількох вогнищ в ураженій півкулі. *Epilepsia partialis continua* часто не супроводжується чітким іктальним ритмом на скальповій EEG. У разі атрофії ураженої півкулі іктальна EEG може показати асиметричний акцент нападу з контралатерального боку. Проте також рідко реєструються справді незалежні фокальні напади з дебютом в обидвох півкулях («двобічний» RS) (2% випадків).⁷⁹

Візуалізаційні дослідження

MPT зазвичай нормальна в ранній фазі захворювання, хоча повідомлялося про RS, що виникає у пацієнтів з ФКД або судинними аномаліями.⁸⁵ В острівцевій ділянці може бути відзначена гіперінтенсивність на знімках T2/FLAIR. Іпсилатеральна атрофія голівки хвостатого ядра також є ранньою ознакою (рисунк 6). Згодом розвивається прогресивна атрофія ураженої півкулі (рисунк 7), що часто починається в острівцевій ділянці, зі збільшенням скроневого рогу бокового шлуночка та Сильвієвої щілини.^{79, 86} Атрофія зазвичай спостерігається протягом першого року від дебюту захворювання й корелює з прогресивним геміпарезом.

Генетичні дослідження

Це захворювання не вважається генетичним за етіологією.

Диференціальна діагностика

- Аутоімунний енцефаліт: Очікується, що цей стан не обмежується однією півкулею, а когнітивні, поведінкові та психічні симптоми й рухові розлади зазвичай передують нападам.
- Мітохондріальні порушення: Прикладами є розлади, пов'язані з гамма-полімеразою (POLG), мітохондріальна енцефаломіопатія, лактоацидоз та інсультоподібні епізоди (MELAS).
- Структурні аномалії півкуль (наприклад, судинні, ФКД I типу): Вони можуть бути пов'язані з нападами, геміпарезом та геміатрофією на MPT; проте прогресивного зниження моторної та когнітивної функції з часом не очікується.
- Синдром геміконвульсії-геміплегії-епілепсії: Цей стан характеризується початковим тривалим нападом, за яким одразу настає непрогресивний геміпарез.

2.5 | Комбіновані генералізовано-фокальні епілептичні синдроми полігенної етіології

2.5.1 Епілепсія з нападами, спричиненими читанням

EwRIS (таблиця 9) — це рідкісний комбінований генералізовано-фокальний епілептичний синдром, що характеризується рефлекторними міоклонічними нападами з ураженням орорально-фасціальних м'язів. Він провокується читанням. Якщо читання продовжується, ознаки можуть погіршитися й можуть виникнути генералізовані тоніко-клонічні напади. Таким чином, правильний збір анамнезу має вирішальне значення для діагностики, як і обізнаність про цей синдром, оскільки виявлення симптомів, пов'язаних із завданням, може призвести до неправильного діагностування нападів як ПНЕС, тиків або заїкання. Напади провокуються переважно читанням, але й іншими завданнями, пов'язаними з мовою. Прогноз пацієнтів сприятливий, тому що спонтанні напади не очікуються й напади відповідають на лікування; їх можна уникнути завдяки зменшенню впливу провокуючого стимулу. У більшості пацієнтів напади потребують тривалого лікування, хоча в деяких пацієнтів згодом може наступити ремісія.

ЩО ТАКЕ РЕФЛЕКТОРНИЙ НАПАД?

Рефлекторний напад — це напад, який постійно або майже постійно спричиняється певним стимулом, який може бути сенсорним, сенсорно-моторним або когнітивним. Стимул може бути «елементарним» (наприклад, світло, усунення зорової фіксації, дотик), «складним» (наприклад, чищення зубів, прийом їжі) або когнітивним (наприклад, читання, обчислення, мислення, прослуховування музики). Такий стимул матиме високу ймовірність спричинити напад, на відміну від стимулу, що може сприяти розвитку епілептиформної аномалії (наприклад, фотопароксизмальній реакції на EEG) або зумовлювати напад, але не постійно.

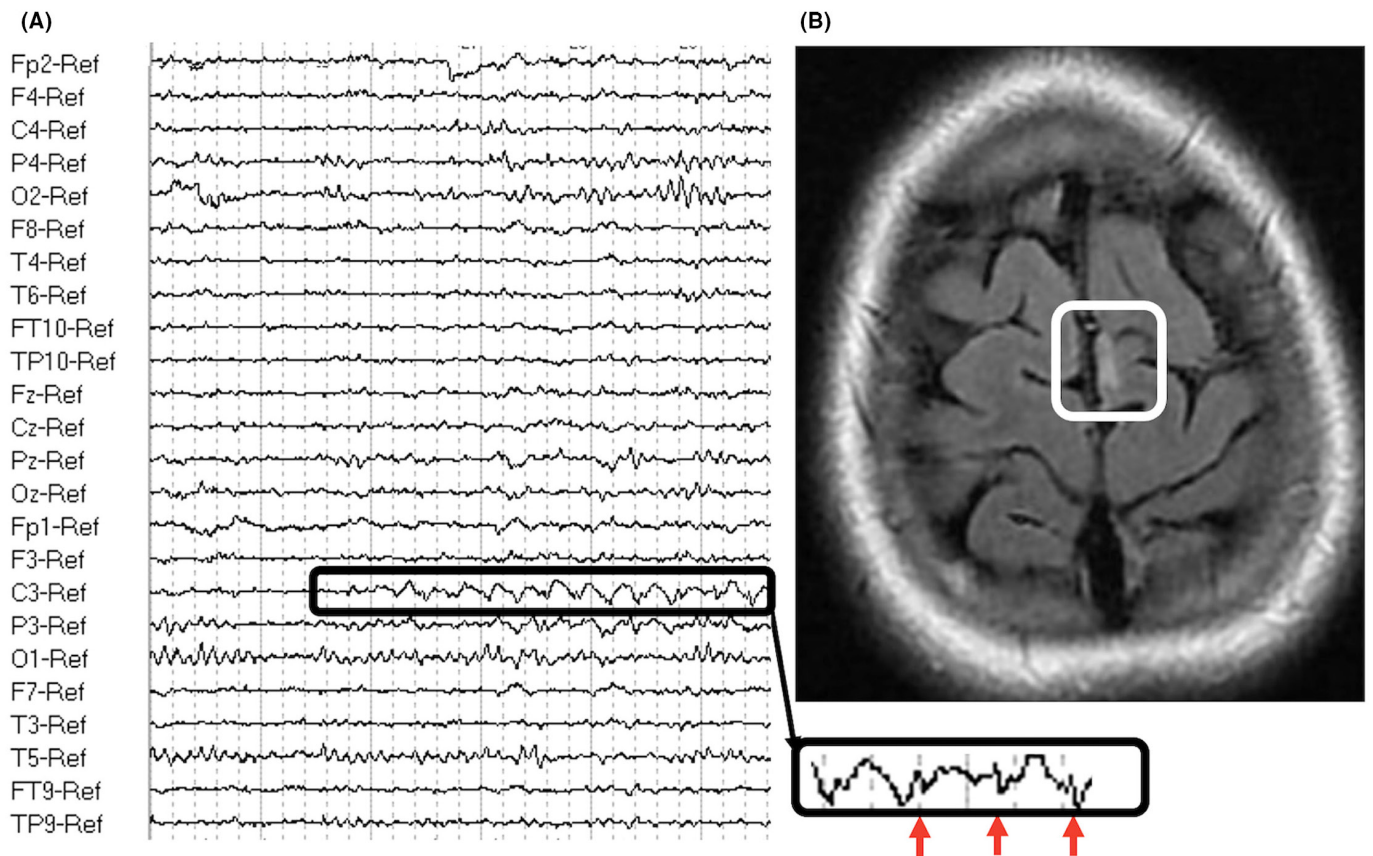


РИСУНОК 5. 12-річна дівчинка із синдромом Расмусена, що вражає ліву півкулю, за 18 місяців після дебюту нападів. (А) Інтеріктальна електроенцефалограма (монтаж порівняння) показує низьковольтний спайк-хвильовий розряд у С3 (у рамці показані спайки, позначені стрілками). (В) Аксиальна магнітно-резонансна томографія в режимі інверсійного відновлення з пригніченням сигналу від рідини (FLAIR), виконана в тому самому віці, показує фокальну гіперінтенсивність та атрофію в лівій додатковій моторній ділянці (обведено у квадрат).

Епідеміологія

Це рідкісний епілептичний синдром; отже, справжня захворюваність не відома.

Клінічний контекст

Вік дебюту — зазвичай пізній підлітковий вік (медіана = 17,5 року, діапазон = 10-46 років).⁸⁷ Цей стан є поширенішим серед чоловіків (~2:1).⁸⁷⁻⁸⁸ Анамнези захворювання, народження та неонатальний анамнез зазвичай нормальні. Розвиток і когнітивні функції зазвичай у нормі. Неврологічне обстеження показує нормальні результати.

Перебіг захворювання

Через рідкість цього синдрому (тільки клінічні випадки) мало відомо про його перебіг. Прогноз пацієнтів здебільшого вважається сприятливим із належною відповіддю на ППН, що описано в науковій літературі, й можливістю ремісії у меншості пацієнтів із віком.⁸⁸ Зменшення впливу провокуючого стимулу може давати успішний результат із погляду зменшення нападів; однак обмеження читання може призвести до значних обмежень здатності до навчання, праці, способу життя й навіть релігійної практики.⁸⁹

Напади

Виникають низькоамплітудні міоклонічні посмикування, що здебільшого вражають жувальні, ротові та періоральні м'язи (щелепа, губа, язик). Вони можуть спричиняти відчуття клацання, заїкання або порушення мови.⁹⁰

ЧИ Є ЕПІЛЕПСІЇ З РЕФЛЕКТОРНИМИ НАПАДАМИ ЕПІЛЕПТИЧНИМИ СИНДРОМАМИ?

Цільова група розглянула питання, чи можуть стани, відмінні від EwRIS, в разі яких виникають рефлекторні напади, бути епілептичними синдромами. Хоча пацієнти з цими станами мають загальний специфічний стимул, який провокує їхні напади, їх електроклінічні ознаки, етіологія та прогноз відрізняються. Тому, Цільова група вирішила наразі не включати їх до переліку епілептичних синдромів. Фотосенсибілізація є загальною ознакою багатьох епілептичних синдромів; Цільова група дійшла висновку, що розлади, пов'язані з фоточутливістю, дуже різноманітні за групуванням, щоб задовольняти критерії епілептичного синдрому.

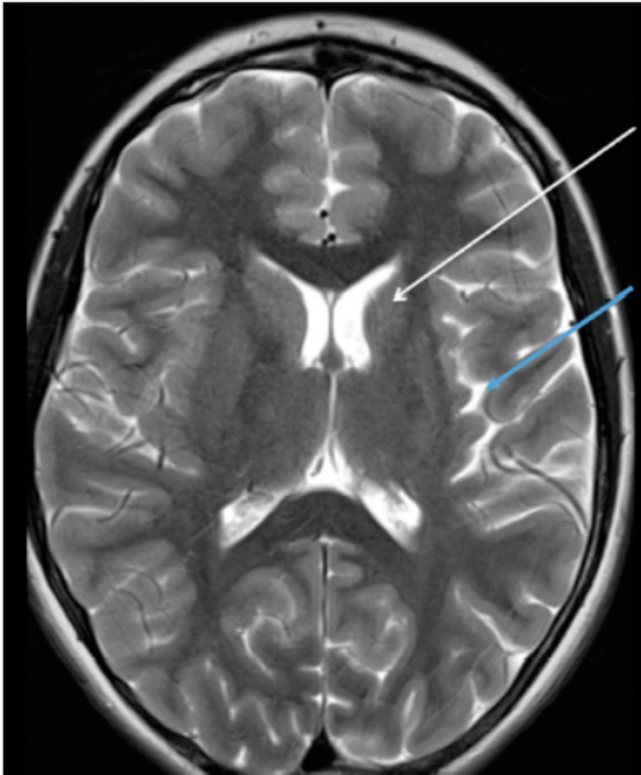


РИСУНОК 6. T2-зважений аксіальний знімок пацієнта із синдромом Расмусена, що показує атрофію хвостатого ядра (біла стрілка) з незначною втратою об'єму лівої острівцевої ділянки (синя стрілка, помітна у вигляді збільшених сулькулярних просторів)

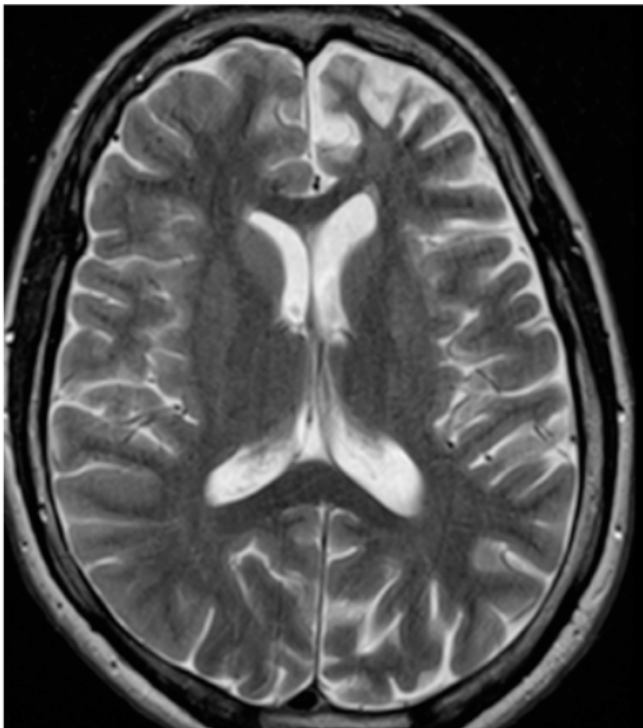


РИСУНОК 7. T2-зважений аксіальний знімок того самого пацієнта з синдромом Расмусена, що й на [рисунок 6](#), що демонструє посилення атрофії лівої півкулі з часом (проміжок часу між зображеннями = 8 років)

Час тривалості читання до початку нападів коливається від пацієнта до пацієнта й в окремих пацієнтів.⁸⁷ Якщо пацієнт продовжує читати після появи міоклонусу, міоклонус може посилюватися, поширюватися на м'язи тулуба та кінцівок і супроводжуватися порушенням свідомості, або може виникнути тоніко-клонічний напад.

Орофациальні міоклонічні посмикування можуть провокуватися не тільки читанням, але й іншими мовленнєвими завданнями (мовленнєві напади) в одного й того самого пацієнта, наприклад розмовою (напружена або дискусійна розмова), писанням або ухваленням складних рішень.^{87, 91} Міоклонічні посмикування рук спостерігаються в пацієнтів із нападами, що провокуються писанням. В окремого пацієнта провокуючий стимул може бути специфічним; наприклад напади можуть виникати під час читання про себе, але не в разі читання вголос,⁹² під час читання певною мовою, але не в разі заняття математикою,⁸⁶ під час читання музичних нот або в разі читання певною мовою.⁸⁹ У меншості пацієнтів з EwRIS були описані супутні очні та зорові іктальні прояви (наприклад, моргання, складнощі з фіксацією погляду, ністагм, комплексні зорові галюцинації)^{87, 91} або рідкісні спонтанні міоклонії.⁸⁷

Електроенцефалографія

Фонові EEG в нормі. Інтеріктальна епілептиформна активність може не виявлятися, хоча може виникати та посилюватися під час сну або пробудження. Міоклонічні напади супроводжуються короткочасною гострою, спайковою, гостро-хвильовою або спайк-хвильовою активністю (яка може бути низьковольтною; див. [рисунок 8](#)). Приблизно в 75% випадків спостерігаються генералізовані іктальні розряди, а приблизно у 25% — двобічні, але асиметричні або однібічні розряди (у всіх випадках латералізація в домінантну півкулю; у 10% — фокальні скронево-тім'яні розряди).⁸⁷ Їх може бути важко відрізнити від супутніх міогенних артефактів. Ознаки нападів може бути важко оцінити на відеозаписі через тонку природу орофациального міоклонусу та обмежене розділення рис обличчя під час відео-EEG.

Візуалізаційні дослідження

Очікується, що нейровізуалізаційні дослідження показують нормальні результати. Якщо клінічна картина має нетипові особливості, потрібно розглянути можливість проведення візуалізаційного дослідження для виключення структурної етіології.

Генетичні дослідження

Позитивний сімейний анамнез епілепсії, зазвичай одного із синдромів IGE або GGE, виявляється у 20-40% пацієнтів з EwRIS.^{87, 91} Вважається, що це відображає сильний генетичний внесок у розвиток EwRIS.⁸⁸

Диференціальна діагностика

- Неепілептичне заїкання: Неепілептична заїкуватість характеризується мимовільними повтореннями, подовженням звуків, складів, слів чи фраз, а також мимовільними мовчазними паузами, під час яких людина, що заїкається, не може вимовляти звуки.
- JME: У разі EwRIS міоклонус цілком або майже цілком (тобто 80%-90%) пов'язаний із читанням або мовленням,^{88, 93} й локалізується на щелепі та не виникає переважно вранці.⁸⁷

ТАБЛИЦЯ 9. Основні критерії діагностики епілепсії з нападами, що провокуються читанням

Обов'язкові	Попередження ^a	Виняткові
Напади	Рефлекторні міоклонічні напади з ураженням орофасціальних м'язів, спричинені за-вданнями, пов'язаними з читанням/мовою.	Усі інші типи нападів, крім генералізованих тоніко-клонічних нападів.
ЕЕГ		Фонове уповільнення на ЕЕГ, за винятком постіктальної фази генералізованого тоніко-клонічного нападу
Вік під час дебюту	>20 років	
Розвиток під час дебюту	У нормі	
Неврологічне обстеження	У нормі	
Візуалізаційні дослідження	У нормі	
МРТ потрібна для діагностики, щоб унеможливити структурну причину.		
Іктальна ЕЕГ не потрібна; проте настійно рекомендується спостереження під час читання (безпосередньо або за допомогою відео), оскільки воно показує характерний міоклонус, що вражає м'язи рота.		
Синдром без лабораторного підтвердження: У регіонах з обмеженими ресурсами цей синдром можна діагностувати у дітей та дорослих, які відповідають усім обов'язковим критеріям та не мають виняткових типів нападів.		

Скорочення: ЕЕГ — електроенцефалограма; МРТ — магнітно-резонансна томографія.

^a Критерії попередження відсутні в переважній більшості випадків, але рідко зустрічаються. Їх наявність має викликати обережність під час діагностики синдрому та розгляду інших потенційних станів.

У разі JME міоклонус виникає спонтанно (хоча було визнано когнітивне провокування діяльністю — мисленням або ухваленням рішень),⁹⁴ вражає верхні кінцівки, частіше спостерігається вранці, а на ЕЕГ можна побачити фотопароксизмальну реакцію. • Фокальні напади в потилично-скроневих мережах можуть рідко провокуватися читанням, але орофасціальний міоклонус відсутній.⁹⁵

2.6 | Епілептичні синдроми з енцефалопатією розвитку та/або епілептичною енцефалопатією й епілептичні синдроми з прогресивним неврологічним погіршенням

Термін «енцефалопатія розвитку (DE)» застосовується, коли починається стан, що проявляється когнітивними, неврологічними або психічними порушеннями, застоєм або регресом, безпосередньо зумовленими вихідною етіологією. Натомість термін «епілептична енцефалопатія (EE)» застосовується, коли енцефалопатія спричинена епілептичною активністю. Термін «енцефалопатія розвитку та епілептична енцефалопатія» (DEE) використовується, коли обидва чинники формують стан пацієнта. Термін «DE» може бути складним для застосування до осіб похилого віку, в яких увесь розвиток пройшов нормально. Щоб розв'язати цю проблему, Цільова група пропонує термін «прогресивне неврологічне погіршення» замість DE для таких пацієнтів, у яких розвиваються когнітивні, неврологічні або психічні порушення, безпосередньо зумовлені вихідною етіологією. У цьому розділі статті ми обговорюємо PME, який, залежно від етіології та віку дебюту, може бути епілептичним син-

дромом з DEE або епілептичним синдромом із прогресивним неврологічним погіршенням. Залежно від віку дебюту етіологічно специфічний епілептичний синдром RS (який обговорювався раніше) також являє собою епілептичний синдром з DEE або з прогресивним неврологічним погіршенням. FIRES може починатися в різному віці, але рідко в дорослих; це обговорюється в окремій статті про епілептичні синдроми, що починаються в дитинстві.³

2.6.1 | Прогресуючі міоклонічні епілепсії

Синдром PME (таблиця 10) зустрічається рідко та спричиняються гетерогенною групою вихідних генетичних етіологій. Він розпізнається за наявності: 1) міоклонусу, 2) прогресивних моторних і когнітивних порушень, 3) сенсорних і мозочкових симптомів; 4) аномального фонового уповільнення на ЕЕГ,⁹⁶ що (5) з'являються в людини з попереднім нормальним розвитком і когнітивними функціями. Фотосенсибілізація є загальною ознакою PME багатьох етіологій. У більшості випадків може бути сімейний анамнез з аутосомно-рецесивним успадкуванням, але PME може бути спорадичним. Поширеність коливається від одного регіону до іншого, з вищою поширеністю в ізолюваних регіонах або культурах, які схвалюють близькі родинні шлюби. Отже, географічне й етнічне походження пацієнта є важливими даними для діагностики вихідної генетичної причини.

Більшість PME припадає на такі визначення: хвороба Унверріхта-Лундборга (ULD), хвороба Лафора, нейрональний цероїдний ліпофусциноз (NCL), мітохондріальні порушення (міоклонічна епілепсія з розірваними червоними волокнами, розлади, пов'язані з POLG, MELAS) та сіалідоз.

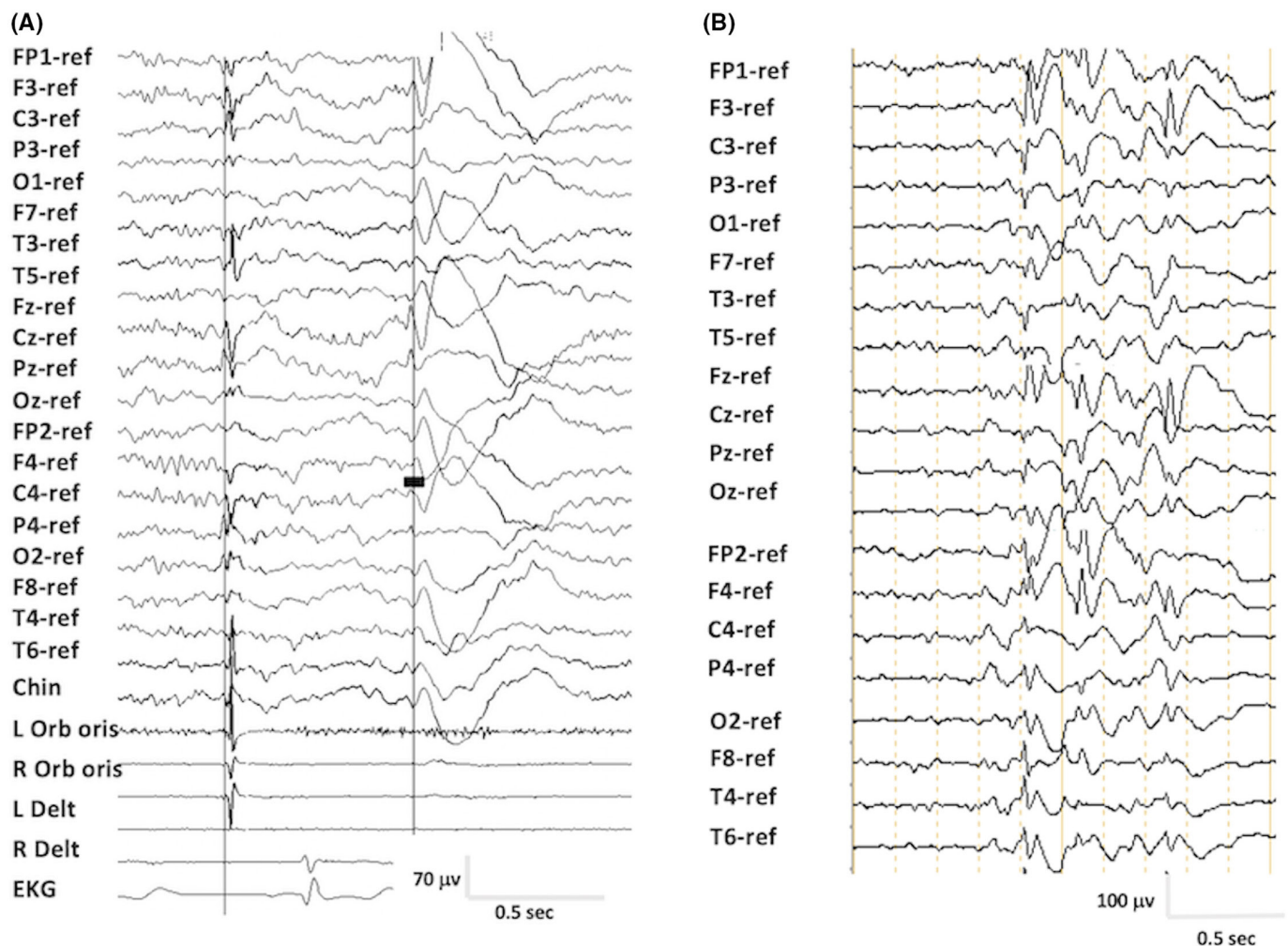


РИСУНОК 8. 42-річна жінка з епілепсією та нападами, що провокуються читанням, починаючи з 18-річного віку. На електроенцефалограмі видно (А) спайки з періоральною двобічною міоклонією, за якими йде двобічний спайк-хвильовий розряд; б) генералізовані спайк-хвильові розряди з частотою 3-6 Гц без нападів (стійкої асиметрії спайк-хвильових розрядів протягом усього запису ЕЕГ не спостерігалось).

Три з них обговорюються далі в цій статті та узагальнені в таблиці 11. Рідше можуть бути ідентифіковані такі стани: дентаторубрально-палідолузова атрофія, ювенільна хвороба Гантінгтона, синдром міоклонусу та ниркової недостатності, ювенільна нейроаксональна дистрофія, нейродегенерація, пов'язана з пантотенат-кіназою, хвороба з нейросерпінними включеннями, лейкоенцефалопатія зі зникненням білої речовини, хвороба Альцгеймера з раннім дебютом, патогенні варіанти гена *GOSR2*, міоклонічна епілепсія в разі синдрому Дауна, GM2 гангліозидози, дефіцит тетрагідроптерину, неінфантильна нейропатична хвороба Гоше, хвороба Німана-Піка типу С та целіакія. Генетичне тестування потрібне для більшості цих станів, щоб підтвердити клінічний діагноз і визначити етіологію. Гістологічне або біохімічне дослідження може бути використане для підтвердження діагнозу в певних обставинах (наприклад, тільки Лафора в клітинах потових проток, розірвані червоні волокна в м'язах, які були взяті під час біопсії).

Хвороба Унверріхта-Лундборга (ULD)

Також відома як епілепсія з прогресивним міоклонусом I або балтійська міоклонічна епілепсія. Це найчастіша причина РМЕ у всьому світі, що пов'язана з менш тяжким фенотипом, ніж у разі інших РМЕ.⁹⁷ Більшість випадків трапляється в скандинавських чи балтійських регіонах Європи чи Північній Африці. Поширеність може сягати 1:20 000, як у Фінляндії.⁹⁸ Тяжкість стану, а, отже, й очікувана тривалість життя коливаються в широких межах.⁹⁷⁻⁹⁹ ULD починається у віці до 18 років, зазвичай у віці 7-13 років,⁹⁹ з тоніко-клонічних або міоклонічних нападів; можуть виникати абсансні напади. Міоклонус може провокуватися тактильною або світловою стимуляцією та здебільшого виразніший під час пробудження. Фенітоїн може значно посилити його.¹⁰⁰ Прогресування спостерігається в підлітковому віці, зазвичай починаючи з перших 6 років після дебюту нападів, з посиленням міоклонусу, розвитком атаксії та легким зниженням когнітивних функцій. Стан має тенденцію стабілізуватися в ранньому дорослому віці з мінімальним погіршенням когнітивних функцій або без нього, а міоклонус та атаксія можуть навіть покращитися.

ТАБЛИЦЯ 10. Основні критерії діагностики прогресуючих міоклонічних епілепсій

	Обов'язкові	Попередження ^a	Виняткові
Напади	Міоклонічні напади		
ЕЕГ	Генералізовані спайк/поліспайк-хвильові розряди		Стійка фокальна епілептиформна аномалія, крім політичної
Вік під час дебюту	2-50 років	>20 років	
Розвиток	У нормі під час дебюту захворювання		
Неврологічне обстеження	У нормі під час дебюту захворювання		
Супутні захворювання	Прогресивне нейрокогнітивне погіршення (у деяких випадках необхідно спостереження з часом, щоб відрізнити PME від JME)		
Візуалізаційні дослідження	У нормі під час дебюту захворювання		
Перебіг захворювання	Прогресивне погіршення міоклонусу, міоклонічних і генералізованих тоніко-клонічних нападів, зниження когнітивних функцій, прогресуючі мозочкові симптоми Погіршення ЕЕГ з прогресивним уповільненням фону та/або посиленням епілептиформної аномалії		

MPT не потрібна для діагностики, але часто виконується для оцінки вихідної етіології.

Іктальна ЕЕГ не потрібна для діагностики.

Синдром без лабораторного підтвердження: У регіонах з обмеженими ресурсами ПМЕ можна запідозрити в осіб, які відповідають обов'язковим критеріям і не відповідають жодному винятковому критерію чи попередженням, у яких спостерігається прогресивне погіршення міоклонічних нападів та неврологічних і когнітивних функцій.

Скорочення: ЕЕГ — електроенцефалограма; JME — ювенільна міоклонічна епілепсія; MPT — магнітно-резонансна томографія; PME — прогресуючі міоклонічні епілепсії.

^a Критерії попередження відсутні в переважній більшості випадків, але рідко зустрічаються. Їх наявність має викликати обережність під час діагностики синдрому та розгляду інших потенційних станів.

ТАБЛИЦЯ 11. Ключові характеристики етіології прогресуючих міоклонічних епілепсій, що обговорюються в цій статті

Тип PME	Вік під час дебюту	Прогресування	Діагностика
ULD	7-13 років	Повільне погіршення когнітивних і моторних функцій зі стабілізацією у дорослому віці	На варіанти експансії цистатину В (EMP1) припадає ~90% випадків у всьому світі.
LD	6-19 років	Раннє швидке погіршення когнітивних функцій, зору та моторики; летальний результат приблизно за десять років після початку захворювання; ранньою ознакою є фокальні напади з візуальними симптомами	Патогенний варіант гена, що кодує дафорин (EMP2A) — в 70%, патогенний варіант гена, що кодує малін (EMP2B) — у 27%, патогенний варіант не виявлений — в 3%; тільки Лафора видно в клітинах потових проток чи інших тканинах.
CLN2	2-4 роки	Спочатку затримка мови та напади, потім погіршення когнітивних і моторних навичок, а потім втрата зору з'являється у віці 4-6 років	Варіанти патогенного гена <i>CLN2/TPP1</i> ; активність ферменту TPP1 знижена; ЕЕГ може показати фотопароксизмальну відповідь на низькій (1-3 Гц) частоті; криволінійний профіль тілець накопичення ліпофусцину в тканинах (наприклад, шкірі) або лімфоцитах
CLN3	4-10 років	Швидко прогресивна втрата зору з дегенерацією жовтої плями, атрофією зорового нерва ± пігментним ретинітом; виживаність: у разі дебюту в пізньому підлітковому віці — 30 років	Варіанти патогенного гена <i>CLN3</i> ; дактилоскопічний профіль накопичення ліпофусцину в тканинах (наприклад, шкірі) або лімфоцитах; лімфоцити вакуолізовані
NCL із дебютом у дорослому віці (тип А)	11-50 років	Повільний розвиток деменції та атаксії; погіршення зору не очікується	Варіанти патогенного гена <i>CLN6</i> (також повідомлялося про патогенні варіанти генів <i>CTSD</i> , <i>PPT1</i> , <i>CLN3</i> , <i>CLN5</i> , <i>CTSF</i> і <i>GRN</i>); включення змішаного типу (відпечатковий, криволінійний, прямолінійний) у тканинах (наприклад, шкірі) або лімфоцитах

Скорочення: TPP1 — трипептидилпептидаза 1; PME — прогресуючі міоклонічні епілепсії; MPT — магнітно-резонансна томографія; ULD — хвороба Унверріхта-Лундборга; LD — хвороба Лафора; CLN — цероїдний ліпофусциноз; NCL — нейрональний цероїдний ліпофусциноз; ЕЕГ — електроенцефалограма.

Фон ЕЕГ може бути нормальним на момент дебюту захворювання; прогресивне уповільнення фону зазвичай з'являється з часом. Світлова стимуляція в більшості випадків сприяє виникненню спайк-хвильових розрядів на ЕЕГ⁹⁶; це можна побачити на початку стану. Видно інтеріктальні генералізовані спайк-хвильові й поліспайк-хвильові розряди (рисунки 9). ЕЕГ під час міоклонічних нападів показує генералізовані поліспайк-хвильові розряди. МРТ зазвичай показує нормальні результати на ранніх стадіях захворювання; пізніше можна побачити легку атрофію. На повторну експансію гена цистатину В (*CSTB*, *EMPI*) припадає приблизно 90% випадків у всьому світі; успадкування аутосомно-рецесивне. Тип патогенного варіанта може бути пов'язаний із тяжкістю.⁹⁹

Хвороба Лафора

Також відома як хвороба тілець Лафора, прогресуюча міоклонічна епілепсія 2А та 2В. Хвороба Лафора поширеніша в Південній Європі, Північній Африці, Центральній і Південній Азії.¹⁰¹ Захворювання зазвичай призводить до смерті приблизно за 10 років після дебюту захворювання; проте також була описана повільно прогресуюча форма.¹⁰² Цей підтип РМЕ зазвичай починається у віці від 6 до 19 років, здебільшого в 14-15 років, зі зниженням когнітивних функцій, мозочковими симптомами (атаксія, порушення координації), втратою зору, міоклонічними та генералізованими симптомами, тоніко-клонічними нападами. Ранніми проявами зазвичай є фокальні напади із зоровими симптомами (минуша сліпота, елементарні зорові явища або зорові галюцинації).¹⁰¹ Міоклонічні напади поступово посилюються та стають важковиліковними, а прогресуюче когнітивне зниження триває. Через 10 років після початку захворювання у хворих спостерігається майже безперервний міоклонус з абсансами, частими генералізованими тоніко-клонічними нападами та глибокою деменцією або вегетативний стан. На момент дебюту захворювання ЕЕГ має нормальний фон, з інтеріктальними спайк-хвильовими та поліспайк розрядами, які активуються фотостимуляцією за низьких частот. На відміну від ЖМЕ, генералізована епілептиформна активність не активується уві сні,¹⁰¹ хоча може бути фокальна епілептиформна активність в задніх відділах.¹⁰³ З часом фон ЕЕГ уповільнюється, а епілептиформна активність збільшується за частотою й може мати акцент у задніх відділах (рисунки 10). У пацієнтів із хворобою Лафора може розвинути нестійкий міоклонус без кореляції на ЕЕГ, що є ще однією відмінністю від ЖМЕ. МРТ зазвичай у нормі, але магнітно-резонансна спектроскопія може виявити значне зниження співвідношення N-ацетиласпартат/креатин у лобовій корі, базальних гангліях і півкулях мозочка.¹⁰⁴ Позитронно-емісійна томографія з фтордезоксиглюкозою може виявити великі ділянки зниженого метаболізму глюкози, тяжкість яких може корелювати зі стадією захворювання.¹⁰⁵ Патогенні варіанти генів *EPM2A* (лафорин) та *EPM2B* (малін) виявляються відповідно у 70% та 27% випадків, водночас патогенний варіант не виявляють у 3% випадків.¹⁰⁶ Тільця Лафора (накопичення глікогену; рисунок 11) спостерігаються в клітинах потових проток та в інших тканинах

Цей стан відрізняється від ULD раннім зниженням когнітивних функцій і швидким прогресуванням РМЕ.

NCL

Також відома як хвороба Баттена, цероїдний ліпофусциноз. NCL — це група нейродегенеративних лізосомних розладів накопичення, що призводять до надмірного накопичення ліпопигментів (ліпофусцину). Спочатку вони були класифіковані за віком дебюту розладу: форма з дебютом у немовлят («фінська форма»; не РМЕ), форма з дебютом у пізньому віці немовлят, форма з дебютом у ювенільному віці та форма з дебютом у дорослому віці. Однак з ідентифікацією причинних варіантів генів сьогодні NCL класифікують відповідно до вихідного патогенного гена і віку дебюту захворювання. На сьогодні відомо більш ніж дюжину генетично відмінних розладів.^{108, 109} Діагностика ґрунтується на генетичному тестуванні та (у деяких випадках) аналізі активності ферментів. Електронна мікроскопія лімфоцитів або тканини може бути корисною в разі неklasичних проявів. Найпоширенішими NCL є:

- Цероїдний ліпофусциноз 2 типу (CLN2; раніше відомий як NCL 2 типу, класична форма NCL з дебютом у пізньому віці немовлят та хвороба Янського-Більшовського). Це найпоширеніша форма NCL, яку було зареєстровано в різних етнічних групах.^{110, 111} Новий дебют епілепсії в дитини віком 2-4 років із ранньою затримкою мови в анамнезі має стати приводом для розгляду питання про CLN2. Можуть виникати численні типи нападів, включаючи фебрильні, тоніко-клонічні, абсансні, міоклонічні, атонічні та фокальні (з фокальними або двобічними тоніко-клонічними нападами або без них). Міоклонічні напади можуть бути відсутніми на момент дебюту захворювання. Затримка мовленнєвого розвитку часто розпізнається до дебюту нападів. Захворювання часто прогресує швидко, з втратою рухливості та мови до віку 4-5 років. Протягом наступних кількох років відбувається подальша регресія із втратою зору. Хворі помирають у віці від 8 до 12 років. На ЕЕГ може виявлятися фотопароксизмальна відповідь за низьких частот імпульсної стимуляції (1-3 Гц; рисунок 12)¹¹²; спайк-хвильові розряди прив'язані до часу до світлових подразників. МРТ показує зміну сигналу заднього відділу білої речовини або атрофію мозочка. Рання діагностика важлива в разі захворювання CLN2, оскільки існує ферментозамінне лікування, яке може затримати моторне та мовленнєве погіршення.¹¹³ CLN2 спричиняється патогенними варіантами гена CLN2 трипептидилпептидази 1 (*TPP1*), що призводить до дефіциту ферменту *TPP1* та подальшого накопичення ліпопигментів (ліпофусцину) у нейронах та інших тканинах. Варіанти NCL з дебютом у пізньому віці немовлят також можуть бути спричинені патогенними варіантами генів *CLN1*, *CLN5*, *CLN6*, *CLN7*, *CLN8* та *CTSD*.^{108, 109}
- CLN3 (раніше відомий як NCL 3 типу, класична ювенільна форма NCL, хвороба Баттена або хвороба Шпільмессера-Фогта-Шегрена). Це захворювання часто зустрічається в Скандинавії (1% шведів є носіями цього гена)⁹⁶, але рідко в інших регіонах світу.

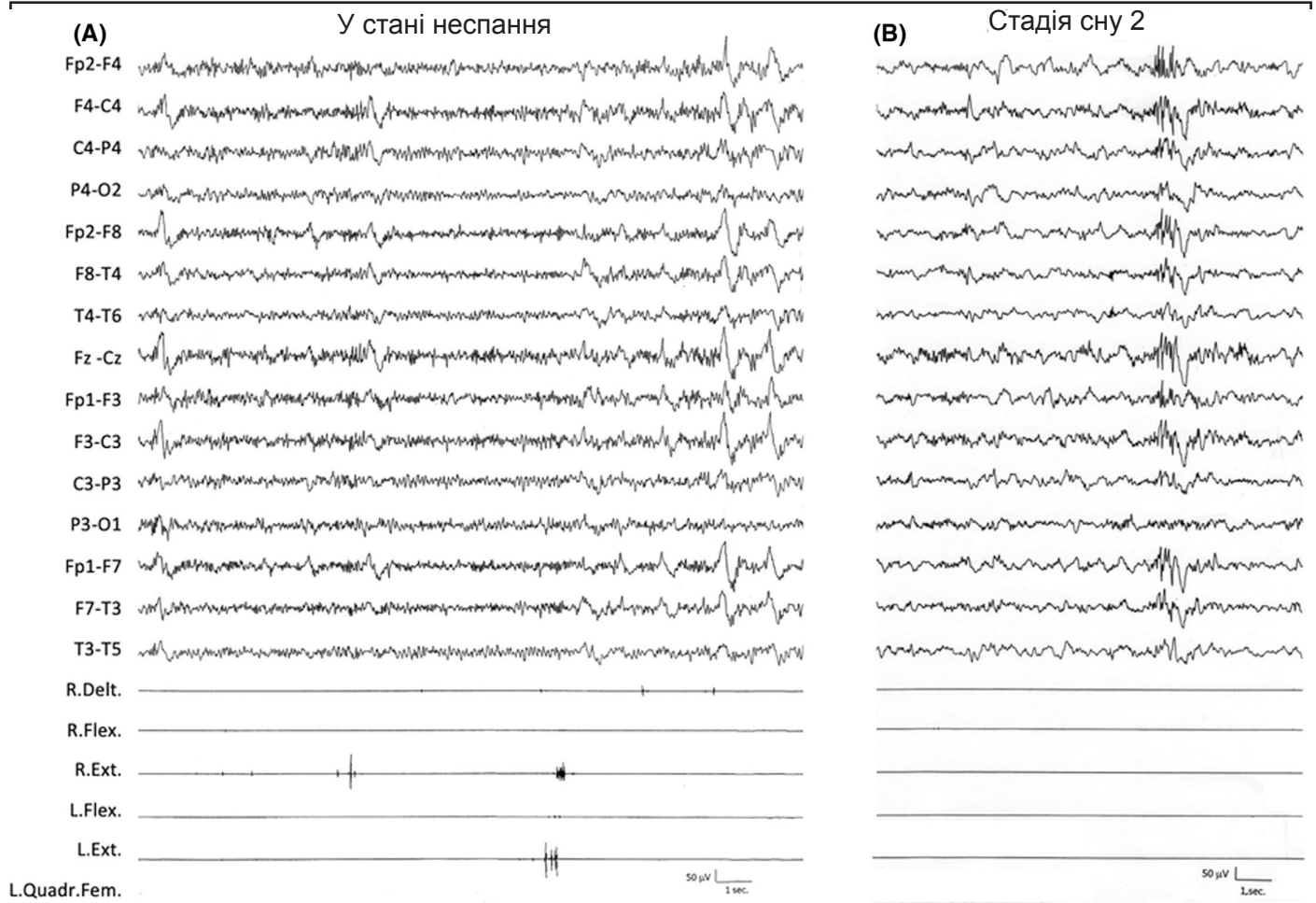


РИСУНОК 9. Поліграфічна реєстрація сну в 16-річного хлопчика із хворобою Уверріхта-Лундборга. (А) У стані неспання відзначаються стрімкі швидкі ритми (внаслідок бензодіазепінів) та двобічні спайк-хвильові та гостро-хвильові розряди; на електроміограмі (ЕМГ) відзначаються спалахи міоклонічної активності без одночасного електроенцефалографічного розряду. (Б) Під час 2-ї стадії сну видно поліспайкові розряди з переважанням передніх відділів та без міоклонічної активності на ЕМГ. L.Ext./R.Ext. — розгиначі лівої/правої руки; L.Flex./R.Flex. — розгиначі лівої/правої руки; L.Quadr.Fem. — чотириголовий м'яз лівого стегна; R.Delt. — правий дельтоподібний м'яз

- Ця форма NCL клінічно подібна до форми з дебютом у пізньому віці немовлят, але вік дебюту в неї пізніший (4-10 років), а виживаність більша (13-30 років). Втрата зору швидко прогресує з дегенерацією жовтої плями, атрофією зорового нерва та пігментним ретинітом.¹¹⁴ Ця форма зумовлена патогенними варіантами гена *CLN3*. Мутантний білок *CLN3* зберігає залишкову функцію, що пояснює, чому ця форма NCL характеризується пізнішим дебютом та менш тяжкими клінічними проявами в порівнянні з іншими формами *CLN*.¹¹⁵ Варіанти ювенільного NCL також можуть бути спричинені варіантами патогенних генів *CLN1*, *CLN2*, *CLN9* і *ATP13A2*.^{108,109}
- NCL із дебютом у дорослому віці. Ця форма NCL (раніше відома як хвороба Куффа) зустрічається рідко та проявляється як спорадичний стан. Він присутній у двох формах; тип А має PME-подібну картину з подальшим розвитком деменції та атаксії, а тип В (не один з PME) характеризується деменцією з мозочковими чи іншими екстрапірамідними моторними симптомами. Порушення зору не очікуються.
- Вік дебюту становить 11-50 років, зазвичай 30 років.¹¹⁶ Прогноз пацієнтів не сприятливий, смерть настає приблизно через 10 років після дебюту захворювання. Матеріал накопичення ліпопигментів має різні ультраструктурні патерни зі змішаними комбінаціями профілів «зернистий», «криволінійний» і «відбиток пальця» (рисунок 13). Ця форма NCL спричиняється патогенними варіантами гена *CLN6*.¹¹⁷ Варіанти гена NCL у дорослих можуть бути спричинені патогенними варіантами генів *CTSD*, *CLN1*, *CLN3*, *CLN5*, *CLN6*, *CTSF* і *GRN*.^{108,109}

3 | ОБГОВОРЕННЯ

Хоча не кожна людина з епілепсією може бути схарактеризована як така, що має епілептичний синдром, виявлення синдрому може дати важливі вказівки для дослідження етіології, лікування та визначення прогнозу. Діагностика синдрому ґрунтується переважно на електроклінічній картині з певними типами нападів у певних клінічних контекстах і специфічними інтеріктальними патернами на EEG

РИСУНОК 10. Електроенцефалограма дорослої жінки з хворобою Лафора, що показує низькоамплітудні спайки в задніх відділах (приклади підкреслені)

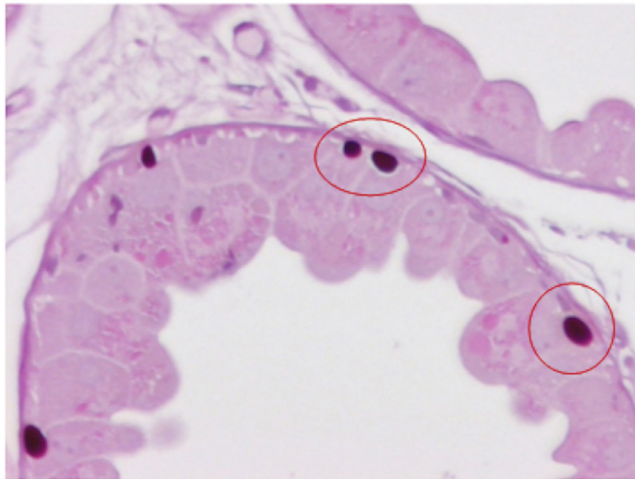
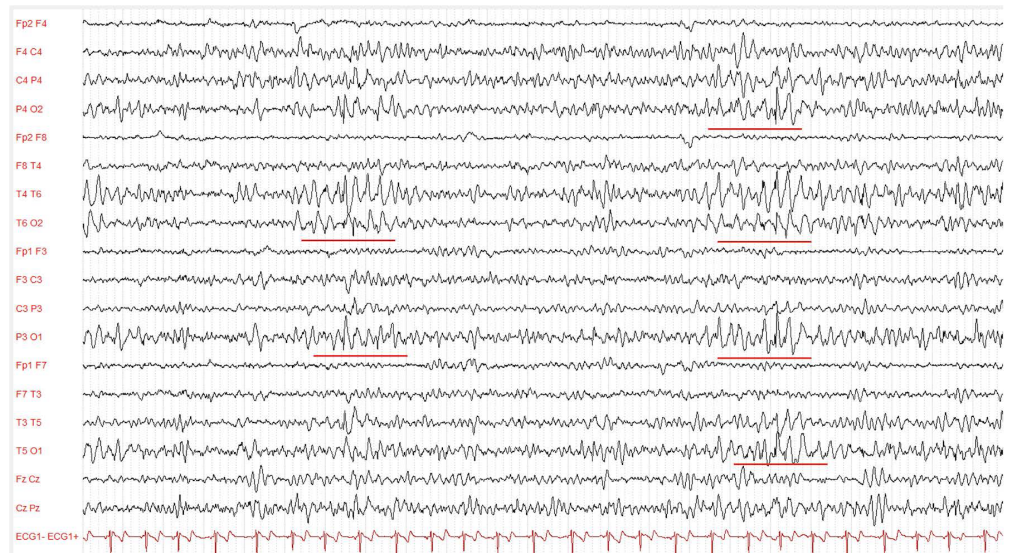


РИСУНОК 11. Біопсія пахвової шкіри пацієнта з хворобою Лафора. Знімок зроблений із клітин апокринної залози під світловою мікроскопією. Інтенсивно позитивний реактив Шиффа (тільца Лафора) спостерігається як розсіяний у цитоплазмі кількох клітин (кола).

У сучасну епоху клінічне фенотипування було покращено завдяки використанню домашніх відеозаписів нападів, які дозволяють клініцистам отримати доступ до подробиць семіології нападів; часто домашні відеозаписи доповнюють або перевершують відеозаписи, отримані під час відео-ЕЕГ.¹¹⁸ Клініцисти можуть обрати цільові дослідження ЕЕГ (реєстрація під час неспання з фотостимуляцією, уві сні, тривала, нічна реєстрація або з одночасною поліграфічною реєстрацією), які допомагають підтвердити специфічний синдром епілепсії. Оскільки ідентифікація епілептичного синдрому дає інформацію про ймовірну етіологію, діагностика синдрому дозволяє клініцистам ініціювати найефективніші та найекономніші дослідження для постановки етіологічного діагнозу, що обмежує дискомфорт і ризик для пацієнта. Дослідження сімейного анамнезу (включаючи клінічні, ЕЕГ та візуалізаційні фенотипи кожного ураженого члена сім'ї) має важливе значення для діагностики декількох фокальних епілептичних синдромів, що проявляються у різному віці, й покращує оцінювання патогенності варіантів генів, виявлених у ході геномних досліджень, які все частіше використовуються в сучасну епоху.

Виявлення синдрому також може допомогти в ухваленні рішення про терапію. Ремісію епілепсії можна очікувати в більшості пацієнтів із COVE та POLE. У пацієнта з JME може спостерігатися загострення епілепсії, що імітує PME, в разі лікування блокаторами натрієвих каналів (такими як карбамазепін).¹ Напади в разі PME можуть значно посилюватися блокаторами натрієвих каналів (такими як фенітоїн).¹⁰⁰ Хоча це фокальна епілепсія, але в пацієнтів з MTLE-HS в поодиноких випадках може спостерігатися загострення епілепсії в разі застосування блокаторів натрієвих каналів, якщо є супутня натрієва каналопатія. Крім того, в разі фокальних епілептичних синдромів (SHE, FMTLE, FFEVF, EAF, MTLE-HS та RS) може бути ефективним хірургічне лікування епілепсії, якщо напади не відповідають на ПСП. Це охоплює випадки, коли є спадково-структурна етіологія (зокрема, гени мішені рапаміцину в клітинах ссавців [mTOR] *TSC1*, *TSC2*, *DEPDC5*, *NPRL2* і *NPRL3*), але хірургічне лікування епілепсії не було пов'язане з припиненням нападів в разі MTLE-HS, асоційованої з синдромом Драве.⁷⁷ Отже, як синдром, так і етіологія важливі для підбору лікування і консультування щодо можливої операції та ймовірного результату хірургічного лікування. Хоча розпізнавання аутоімунно-асоційованих епілепсій¹¹⁹, відмінних від RS, важливо, оскільки їх швидке виявлення дозволяє призначати раніше лікування й покращувати когнітивні результати, наукова література щодо цих епілепсій (на відміну від аутоімунних розладів, асоційованих із гострими симптоматичними/гострими спровокованими нападами) все ще на шляху свого становлення. Автори визнають, що деякі аутоімунно-асоційовані епілепсії, зі специфічними антитілами, можуть відповідати критеріям етіологічно специфічного епілептичного синдрому й що майбутня робота дозволить розробити визначення таких синдромів.

На щастя, епілептичні синдроми з DEE та епілептичні синдроми з прогресивним неврологічним погіршенням, що проявляються в різному віці, є рідкісними, зокрема FIRES, RS та PME.



РИСУНОК 12. Електроенцефалограма, що показує повільну фотопароксизмальну реакцію на фотостимуляцію за частоти 1 Гц (застосована в момент, вказаний стрілками на зображенні) в дитини віком 3 роки 9 місяців з цероїдним ліпофусцинозом 2 типу

У разі цих синдромів майже завжди присутні когнітивні та неврологічні порушення. Терапевтичні можливості цих синдромів обмежені; наприклад роз'єднання півкуль в разі RS, хоч й усуває епілепсію, приводить до постійного utvscathfkmujц неврологічного дефіциту. Можливі варіанти лікування для багатьох PME обмежені, хоча нещодавно замісна ферментна терапія стала доступною для лікування CLN2.¹¹³ Існує велика потреба в поліпшенні методів лікування цих розладів, а їх ідентифікація має важливе значення для полегшення включення пацієнтів у клінічні випробування.

Визначення епілептичних синдромів, представлені в цій статті, вимагатимуть перевірки в довгострокових дослідженнях і, можливо, додаткового уточнення після публікації нових даних із часом. Історично склалося так, що епілептичні синдроми розвивалися, коли пацієнтів (та їхні сім'ї) групували за емпірично окресленими електроклінічними проявами, а потім досліджували дані звітів з цих когорт, описуючи їхній фенотип (клінічне обстеження, ЕЕГ, візуалізаційні дослідження) та пов'язані етіології. Цей попередній підхід дуже вплинув на ранню характеристику епілептичних синдромів. Згодом завдяки внеску генетичних досліджень фенотипічний спектр деяких синдромів розширився, й дослідники дедалі частіше стали характеризувати етіологічно специфічні епілептичні синдроми.

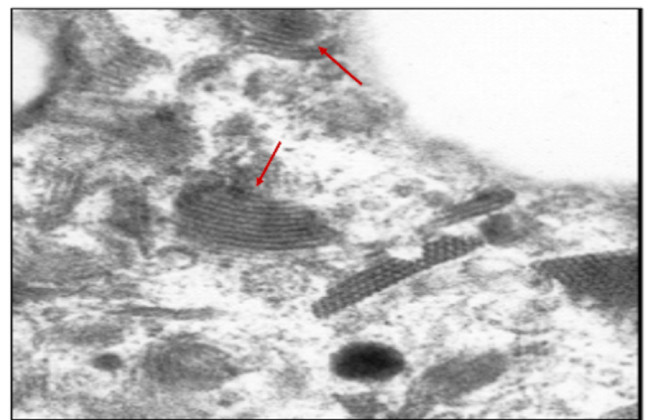


РИСУНОК 13. Типові тільця-включення з профілем «відбитки пальців» (стрілки) у пацієнта з нейрональним цероїдним ліпофусцинозом з дебютом у дорослому віці, що спостерігаються під час електронної мікроскопії біоптату шкіри.

Це, ймовірно, продовжуватиметься в майбутньому, й етіологічно специфічні епілептичні синдроми набудуть усе більшого значення. Суворе розмежування епілептичних синдромів може бути шкідливим, якщо воно не дозволяє пацієнтам, які точно не відповідають критеріям синдрому (й спорідненої етіології), до якого їхній стан близький, але не цілковито відповідає. Тому, в майбутньому синдроми мають бути переглянуті, щоб відображати розширені фенотипи або, альтернативно, більш обмежені фенотипи, коли вони будуть визнані значущими, й включити нові виявлені етіології, коли вони будуть виявлені. Це може мати значення, коли доступні конкретні заходи щодо планування сім'ї, профілактичне або пом'якшувальне втручання для етіології та/

або її нервово-розвиткових і когнітивних наслідків, наприклад, нові стратегії протиепілептогенезу до початку нападів при певних mTORопатіях.¹²⁰ Заглядаючи в майбутнє, варто зазначити, що з поточними дослідженнями, що покращують визначення структурних аномалій головного мозку, імунно-опосередкованих патологій і патогенних варіантів генів, цілком ймовірно, що з'явиться більше етіологічно специфічних епілептичних синдромів. Однак епілептичні синдроми залишатимуться актуальними, оскільки фенотипи, пов'язані з деякими етіологіями, можуть бути неспецифічними (наприклад, *DEPDC5*), а ідентифікація синдрому залишатиметься важливою для націлювання дослідження на групу потенційних етіологій, призначення лікування та консультування щодо прогнозу. Майбутня робота щодо встановлення діагностичних критеріїв етіологічно специфічних епілептичних синдромів буде мати важливе значення для досліджень прецизійних методів лікування (наприклад, інгібіторів mTOR для mTORопатій: *TSC1*, *TSC2*, *DEPDC5*, *NPRL2*, *NPRL3*) для розширення знань про патогенез і для виявлення підгруп у межах певної етіології, які краще реагують на лікування. Очікується, що це робота майбутніх цільових груп ILAE.

СЛОВА ПОДЯКИ



Ми висловлюємо вдячність за внесок у цю завершальну статтю ширшому колу членів Цільової групи ILAE з нозології та визначень (2017–2021 рр.), Цільової групи ILAE з перегляду (2021–2022 рр.), експертам з усього світу, які зробили свій внесок у нашу методологію Дельфі, й ширшій епілептичній спільноті, яка надала коментарі до проекту цієї статті, розміщеному на вебсайті ILAE (квітень-липень 2021 р.). Окремо дякуємо:

- Цільовій групі ILAE з нозології та визначень (2017–2021 рр.): Elissa Yozawitz, Helen Cross, Jo Wilmshurst, O. Carter Snead, Ronit Pressler, Sunao Kaneko, Paula Samia.
- Цільовій групі ILAE з перегляду (2021–2022 рр.): Chahnez Triki, Fatema Abdulla, Marilissa Guerreiro, Michael Sperling, Sam Gwer, Santiago Galicchio.
- Експертам Дельфі (щодо дітей і підлітків): Ana Carolina Coan (Бразилія), Angelina Kakooza (Уганда), Charles Newton (Кенія), Eliane Roulet-Perez (Швейцарія), Floor Jansen (Нідерланди), Helen Yue-Hua Zhang (Китай), Kelly Knupp (США), Loreto Rios (Чілі), Lieven Lagae (Бельгія), Lynette Sadlier (Нова Зеландія), Mary Connolly (Канада), Mitsuhiro Kato (Японія), Raidah Al Baradi (Саудівська Аравія), Renee Shellhaas (США), Roberto Carraballo (Аргентина), Thomas Bast (Німеччина), Vrajesh Udani (Індія).
- Експертам Дельфі (щодо дорослих): Ahmed Beydoun (Єгипет), Barbara Jobst (США), Birinus Adikaibe (Нігерія), Christian Bien (Німеччина), Daniel San Juan-Orta (Мексика), Danielle Andrade (Канада), Dong Zhou (Китай), John Dunne (Австралія), Jose Serratos (Іспанія), Kurupath Radakrishnan (Індія), Luis Carlos Mayor (Колумбія), Meng-Han Tsai (Тайвань), Natela Okujava (Грузія), Reetta Kaiviainen (Фінляндія), Sammy Ohene (Гана), Sheryl Haut (США), Silvia Kochen (Аргентина).

CONFLICT OF INTEREST

K.R. has received honoraria for educational symposia, advisory boards, and/or consultancy work from Eisai, LivaNova, Novartis, and UCB Australia. Her institution has supported clinical trials for Biogen Idee Research, DSLP, Eisai, Epigenyx Therapeutics, GW Research, Janssen-Cilag, Marinus Pharmaceuticals, Medicure International, LivaNova, Neurocrine Biosciences, Noema Pharma, Novartis, SK Lifesciences, UCB Australia, UCB Biopharma, and Zogenix. E.S. reports research support from Eisai, UCB, Zynerva, Marinus, SK Life Sciences, Upsher-Smith, Cerevel, National Health and Medical Research Council of Australia, and Australian Research Council. He has received support for educational activities from Sanofi, UCB, and ILAE. He reports speaker's fees from Eisai and the Epilepsy Consortium and consulting fees from Eisai, UCB, and Seqirus. E.H. has received honoraria from UCB, Eisai, LivaNova, Novartis, and GW Pharmaceuticals. R.N. has served as principal investigator in clinical trials for Novartis, Nutricia, Eisai, UCB, GW Pharma, and LivaNova. She has received consulting fees from Biogene, BioMarin, GW Pharma, Zogenix, Novartis, Nutricia, Stoke, Ionis, Targeon, and Takeda and honoraria from Nutricia, Biocodex, Zogenix, GW Pharma, Advicennes, and Eisai. She has received unrestricted research grants from Eisai, UCB, LivaNova, and GW Pharma and academic research grants from EJP-RD (Horizons 2020) and IDEAL-EPISTOP. I.E.S. has served on scientific advisory boards for UCB, Eisai, GlaxoSmithKline, BioMarin, Nutricia, Rogcon, Chiesi, Encoded Therapeutics, and Xenon Pharmaceuticals; has received speaker honoraria from GlaxoSmithKline, UCB, BioMarin, Biocodex, and Eisai; has received funding for travel from UCB, Biocodex, GlaxoSmithKline, BioMarin, and Eisai; has served as an investigator for Zogenix, Zynerva, Ultragenyx, GW Pharma, UCB, Eisai, Anavex Life Sciences, Ovid Therapeutics, Epigenyx, Encoded Therapeutics, and Marinus; and has consulted for Zynerva Pharmaceuticals, Atheneum Partners, Ovid Therapeutics, Care Beyond Diagnosis, Epilepsy Consortium, and UCB. S.M.Z. has received research support from Epilepsy Research UK, Tenovus Foundation, Glasgow Children's Hospital Charity, and Scottish Government Digital Health & Care. His institution has undertaken commercial trials for GW Pharma, Zogenix, Stoke Therapeutics, Encoded Therapeutics, and Marinus Pharmaceuticals. He has received honoraria for educational symposia, advisory boards, and consultancy work from GW Pharma, UCB Pharma, Eisai, Zogenix, Arvelle Therapeutics, GRIN Therapeutics, Jaguar Gene Therapeutics, and Encoded Therapeutics. T.A. has received consultation fees from Eli Lilly, Lundbeck, Merck, Hikma, Novartis, and Sanofi, and research support from Novartis and Biogen. J.F. receives NYU salary support from the Epilepsy Foundation and for consulting work and/or attending scientific advisory boards on behalf of the Epilepsy Study Consortium for Adamas, Aeonian/Aeovian, Anavex, Arkin Holdings, Arvelle Therapeutics, Athenen Therapeutics/Carnot Pharma, Baergic Bio, Biogen, BioXcel Therapeutics, Cavion, Cerebral Therapeutics, Cerevel, Crossject, CuroNZ, Eisai, Eliem Therapeutics, Encoded Therapeutics, Engage Therapeutics, Engrail, Epiminder, Equilibre BioPharmaceuticals, Fortress Biotech, Greenwich Biosciences, GW Pharma, Janssen Pharmaceutica, Knopp Biosciences, Lundbeck, Marinus, Mend Neuroscience, Merck, NeuCyte, Neurocrine, Otsuka Pharmaceutical Development, Ovid Therapeutics, Passage Bio, Praxis, Redpin, Sage, SK Life Sciences, Sofinova, Stoke, Supernus, Synergia Medical, Takeda, UCB, West Therapeutic Development, Xenon, Xeris, Zogenix, and Zynerva. J.F. has also received research support from the Epilepsy Research Foundation, Epilepsy Study Consortium (funded by Andrews Foundation, Eisai, Engage, Lundbeck, Pfizer, SK Life Science, Sunovion, UCB, and Vogelstein

Foundation), Epilepsy Study Consortium/Epilepsy Foundation (funded by UCB, Engage, Neurelis, SK Life Science), GW/One8 Foundation/FACES, and NINDS. She is on the editorial board of *Lancet Neurology* and *Neurology Today*. She is Chief Medical/Innovation Officer for the Epilepsy Foundation, for which NYU receives salary support. She has received travel reimbursement related to research, advisory meetings, or presentation of results at scientific meetings from the Epilepsy Study Consortium, the Epilepsy Foundation, Arvelle Therapeutics, Biogen, Cerevel, Engage, Lundbeck, NeuCyte, Otsuka, Sage, UCB, Xenon, and Zogenix. N.S. has served on scientific advisory boards for GW Pharma, BioMarin, Arvelle, Marinus, and Takeda; has received speaker honoraria from Eisai, BioMarin, LivaNova, and Sanofi; and has served as an investigator for Zogenix, Marinus, BioMarin, UCB, and Roche. E.T. reports personal fees from EVER Pharma, Marinus, Argenix, Arvelle, Angelini, Medtronic, Bial-Portela & C^a, NewBridge, GL Pharma, Glaxo-SmithKline, Hikma, Boehringer Ingelheim, LivaNova, Eisai, UCB, Biogen, Genzyme Sanofi, GW Pharmaceuticals, and Actavis; his institution received grants from Biogen, UCB Pharma, Eisai, Red Bull, Merck, Bayer, the European Union, FWF Österreichischer Fond zur Wissenschaftsförderung, Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung, and Jubiläumsfond der Österreichischen Nationalbank outside the submitted work. S.W. has received research support from the Canadian Institutes of Health Research and Alberta Innovates Health Solutions. He chairs the Clinical Research Unit at the University of Calgary, which receives support from the Cumming School of Medicine. His institution has received unrestricted educational grants from UCB Pharma, Eisai, and Sunovion. SA. has served as a consultant for or received honoraria for lectures from Biocodex, BioMarin, Eisai, GW Pharma, Neuraxpharm, Nutricia, UCB Pharma, Xenon, and Zogenix. He has been an investigator for clinical trials for Eisai, UCB Pharma, and Zogenix. He is an Associate Editor for *Epilepsia*. A.N. has received speaker or writer honoraria from Sanofi, Genzyme Sanofi, Ann Lake Publications, and Novartis. She has received research funding from the University of KwaZulu Natal and the KM Browse Scholarship. The unit at Greys Hospital or its members have received educational or travel support from National Bioproducts Institute, Boehringer Ingelheim, Allergan, and Equity Pharmaceuticals. E.P. has received speaker and/or consultancy fees from Angelini, Arvelle, Biogen, Biopas, Eisai, GW Pharma, Sanofi group of companies, SK Life Science, Takeda, UCB Pharma, Xenon Pharma, and Zogenix. He has also received royalties from Wiley, Elsevier, and Wolters Kluwer. S.L.M. is the Charles Frost Chair in Neurosurgery and Neurology and acknowledges grant support from the National Institutes of Health (U54 NS100064 and NS43209), US Department of Defense (W81XWH-18-1-0612), Heffer Family and Segal Family Foundations, and Abbe Goldstein/Joshua Lurie and Laurie Marsh/Dan Levitz families. S.L.M. is serving as Associate Editor of *Neurobiology of Disease*. He is on the editorial board of *Brain and Development*, *Pediatric Neurology*, *Annals of Neurology*, *MedLink*, and *Physiological Research*. He receives compensation from Elsevier for his work as an Associate Editor of *Neurobiology of Disease* and from *MedLink* for his work as an Associate Editor; and royalties from two books he coedited. E.C.W. has served as a paid consultant for Encoded Therapeutics and BioMarin. She is the Editor-in-Chief of Epilepsy.com. P.T. has received speaker's or consultancy fees from Arvelle, Eisai, GW Pharma, LivaNova, UCB Pharma, Xenon Pharma, and Zogenix. None of the other authors has any conflict of interest to disclose. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

ORCID — Відкритий ідентифікатор дослідника і співавтора
 Kate Riney  <https://orcid.org/0000-0002-1122-3555>
 Ernest Somerville  <https://orcid.org/0000-0001-8789-1122>
 Edouard Hirsch  <https://orcid.org/0000-0003-0833-8850>
 Rima Nabhout  <https://orcid.org/0000-0001-5877-4074>
 Ingrid E. Scheffer  <https://orcid.org/0000-0002-2311-2174>
 Taoufik Alsaadi  <https://orcid.org/0000-0002-7513-5706>
 Jacqueline French  <https://orcid.org/0000-0003-2242-8027>
 Nicola Specchio  <https://orcid.org/0000-0002-8120-0287>
 Eugen Trinka  <https://orcid.org/0000-0002-5950-2692>
 Samuel Wiebe  <https://orcid.org/0000-0002-1061-9099>
 Stéphane Auvin  <https://orcid.org/0000-0003-3874-9749>
 Emilio Perucca  <https://orcid.org/0000-0001-8703-223X>
 Solomon L. Moshé  <https://orcid.org/0000-0001-9427-9476>
 Elaine C. Wirrell  <https://orcid.org/0000-0003-3015-8282>

ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА

- Wirrell EC, Nabhout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, French J, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
- Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst J, Specchio N, Riney K, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes in the neonate and infant: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
- Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabhout R, Riney K, Samia P, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
- Hirsch E, French J, Scheffer IE, Bogacz A, Alsaadi T, Sperling M, et al. ILAE definition of idiopathic generalized epilepsy syndromes: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl 9):10-4.
- Gastaut H, Zifkin BG. Benign epilepsy of childhood with occipital spike and wave complexes. In: Andermann F, Lugaresi E, editors. *Migraine and epilepsy*. Boston, MA: Butterworths; 1987. p. 47-81.
- Gastaut H, Roger J, Bureau M. Benign epilepsy of childhood with occipital paroxysms. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss F, Perret A, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. London, UK: John Libbey & Company; 1992. p. 201-17.
- Caraballo RH, Cersósimo RO, Fejerman N. Childhood occipital epilepsy of Gastaut: a study of 33 patients. *Epilepsia*. 2008;49(2):288-97.
- Koutoumanidis M, Tsirka V, Panayiotopoulos C. Adult-onset photosensitivity: clinical significance and epilepsy syndromes including idiopathic (possibly genetic) photosensitive occipital epilepsy. *Epileptic Disord*. 2015;17(3):275-86.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51:676-85.
- Scheffer IE, Phillips HA, O'Brien CE, Saling MM, Wrennall JA, Wallace RH, et al. Familial partial epilepsy with variable foci: a new partial epilepsy syndrome with suggestion of linkage to chromosome 2. *Ann Neurol*. 1998;44:890-9.
- Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain*. 1999;122(Pt 6):1017-31.
- Berkovic SF, Serratosa JM, Phillips HA, Xiong L, Andermann E, Diaz-Otero F, et al. Familial partial epilepsy with variable foci: clinical features and linkage to chromosome 22q12. *Epilepsia*. 2004;45:1054-60.
- Licchetta L, Pippucci T, Baldassari S, Minardi R, Provini F, Mostacci B, et al. Sleep-related hypermotor epilepsy (SHE): contribution of known genes in 103 patients. *Seizure*. 2020;74:60-4.
- Scheffer IE, Heron SE, Regan BM, Mandelstam S, Crompton DE, Hodgson BL, et al. Mutations in mammalian target of rapamycin regulator DEPDC5 cause focal epilepsy with brain malformations. *Ann Neurol*. 2014;75:782-7.
- Picard F, Makrythanasis P, Navarro V, Ishida S, de Bellescize J, Ville D, et al. DEPDC5 mutations in families presenting as autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology*. 2014;10(82):2101-6.
- Ricos MG, Hodgson BL, Pippucci T, Saidin A, Ong YS, Heron SE, et al. Mutations in the mammalian target of rapamycin pathway regulators NPRL2 and NPRL3 cause focal epilepsy. *Ann Neurol*. 2016;79:120-31.
- Korenke GC, Eggert M, Thiele H, Nürnberg P, Sander T, Steinlein OK. Nocturnal frontal lobe epilepsy caused by a mutation in the GATOR1 complex gene NPRL3. *Epilepsia*. 2016;57:e60-3.
- Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, Hesdorffer D, Kahane P, Nobili L, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*. 2016;10(86):1834-42.
- Licchetta L, Bisulli F, Vignatelli L, Zenesini C, Di Vito L, Mostacci B, et al. Sleep-related hypermotor epilepsy: long-term outcome in a large cohort. *Neurology*. 2017;3(88):70-7.
- Vignatelli L, Bisulli F, Giovannini G, Licchetta L, Naldi I, Mostacci B, et al. Prevalence of sleep-related hypermotor epilepsy—formerly named nocturnal frontal lobe epilepsy—in the adult population of the Emilia-Romagna region, Italy. *Sleep*. 2017;1:40.

23. Licchetta L, Poda R, Vignatelli L, Pippucci T, Zenesini C, Menghi V, et al. Profile of neuropsychological impairment in sleep-related hypermotor epilepsy. *Sleep Med*. 2018;48:8-15.
24. Gibbs SA, Proserpio P, Francione S, Mai R, Cardinale F, Sartori I, et al. Clinical features of sleep-related hypermotor epilepsy in relation to the seizure-onset zone: a review of 135 surgically treated cases. *Epilepsia*. 2019;60:707-17.
25. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:522-30.
26. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann E, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain*. 1995;118(Pt 1):61-73.
27. Oldani A, Zucconi M, Asselta R, Modugno M, Bonati MT, Dalpra L, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A video-polysomnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome. *Brain*. 1998;121(Pt 2):205-23.
28. Heron SE, Smith KR, Bahlo M, Nobili L, Kahana E, Licchetta L, et al. Missense mutations in the sodium-gated potassium channel gene KCNT1 cause severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*. 2012;44:1188-90.
29. Denny CP, Heron SE, Phillips F, Howell S, MacMahon J, Phillips HA, et al. Severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy associated with psychiatric disorders and intellectual disability. *Epilepsia*. 2008;49:2125-9.
30. Perucca P. Genetics of focal epilepsies: what do we know and where are we heading? *Epilepsy Curr*. 2018;18:356-62.
31. Losurdo A, Proserpio P, Cardinale F, Gozzo F, Tassi L, Mai R, et al. Drug-resistant focal sleep related epilepsy: results and predictors of surgical outcome. *Epilepsy Res*. 2014;108(5):953-62.
32. Ryvlin P, Minotti L, Demarquay G, Hirsch E, Arzimanoglou A, Hoffman D, et al. Nocturnal hypermotor seizures, suggesting frontal lobe epilepsy, can originate in the insula. *Epilepsia*. 2006;47:755-65.
33. Nobili L, Francione S, Mai R, Cardinale F, Castana L, Tassi L, et al. Surgical treatment of drug-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Brain*. 2007;130:561-73.
34. Proserpio P, Cossu M, Francione S, Tassi L, Mai R, Didato G, et al. Insular-opercular seizures manifesting with sleep-related paroxysmal motor behaviors: a stereo-EEG study. *Epilepsia*. 2011;52:1781-91.
35. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*. 1995;11:201-3.
36. De Fusco M, Becchetti A, Patrignani A, Annesi G, Gambardella A, Quattrone A, et al. The nicotinic receptor beta 2 sub-unit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*. 2000;26:275-6.
37. Aridon P, Marini C, Di Resta C, Brilli E, De Fusco M, Politi F, et al. Increased sensitivity of the neuronal nicotinic receptor alpha 2 subunit causes familial epilepsy with nocturnal wandering and ictal fear. *Am J Hum Genet*. 2006;79:342-50.
38. Hildebrand MS, Tankard R, Gazina EV, Damiano JA, Lawrence KM, Dahl HH, et al. PRIMA1 mutation: a new cause of nocturnal frontal lobe epilepsy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015;2:821-30.
39. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann F, et al. Autosomal dominant frontal epilepsy mis-diagnosed as sleep disorder. *Lancet*. 1994;26(343):515-7.
40. Crompton DE, Scheffer IE, Taylor I, Cook MJ, McKelvie PA, Vears DF, et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy: a benign epilepsy syndrome showing complex inheritance. *Brain*. 2010;133:3221-31.
41. Kobayashi E, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA, Sousa SC, Guerreiro MM, Cendes F. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2001;23(56):166-72.
42. Cendes F, Lopes-Cendes I, Andermann E, Andermann F. Familial temporal lobe epilepsy: a clinically heterogeneous syndrome. *Neurology*. 1998;50:554-7.
43. Perucca P, Crompton DE, Bellows ST, McIntosh AM, Kalincik T, Newton MR, et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy and the borderland of déjà vu. *Ann Neurol*. 2017;82:166-76.
44. Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA, Mitchell A, Sheffield LJ, Hopper JL. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol*. 1996;40:227-35.
45. Cvetkovska E, Kuzmanovski I, Babunovska M, Boshkovski B, Cangovska TC, Trencovska GK. Phenotypic spectrum in families with mesial temporal lobe epilepsy probands. *Seizure*. 2018;58:13-6.
46. Morita ME, Yasuda CL, Betting LE, Pacagnella D, Conz L, Barbosa PH, et al. MRI and EEG as long-term seizure outcome predictors in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2012;79:2349.
47. Kobayashi E, D'Agostino MD, Lopes-Cendes I, Andermann E, Dubeau F, Guerreiro CAM, et al. Outcome of surgical treatment in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44:1080-4.
48. Striano P, Serioli E, Santulli L, Manna I, Labate A, Dazzo E, et al. DEPDC5 mutations are not a frequent cause of familial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56:e168-71.
49. Callenbach PMC, Van Den Maagdenberg AMJM, Hottenga JJ, Van Den Boogerd EH, De Coo RFM, Lindhout D, et al. Familial partial epilepsy with variable foci in a Dutch family: clinical characteristics and confirmation of linkage to chromosome 22q. *Epilepsia*. 2003;44:1298-305.
50. Klein KM, O'Brien TJ, Praveen K, Heron SE, Mulley JC, Foote S, et al. Familial focal epilepsy with variable foci mapped to chromosome 22q12: expansion of the phenotypic spectrum. *Epilepsia*. 2012;53:e151-5.
51. Picard F, Baulac S, Kahane P, Hirsch E, Sebastianelli R, Thomas P, et al. Dominant partial epilepsies. A clinical, electrophysiological and genetic study of 19 European families. *Brain*. 2000;123(Pt 6):1247-62.
52. Baulac S, Ishida S, Marsan E, Miquel C, Biraben A, Nguyen DK, et al. Familial focal epilepsy with focal cortical dysplasia due to DEPDC5 mutations. *Ann Neurol*. 2015;77:675-83.
53. Dibbens LM, de Vries B, Donatello S, Heron SE, Hodgson BL, Chintawar S, et al. Mutations in DEPDC5 cause familial focal epilepsy with variable foci. *Nat Genet*. 2013;45:546-51.
54. Bisulli F, Menghi V, Vignatelli L, Licchetta L, Zenesini C, Stipa C, et al. Epilepsy with auditory features: long-term outcome and predictors of terminal remission. *Epilepsia*. 2018;59:834-43.
55. Kobayashi E, Santos NF, Torres FR, Secolin R, Sardinha LAC, Lopez-Cendes I, et al. Magnetic resonance imaging abnormalities in familial temporal lobe epilepsy with auditory auras. *Arch Neurol*. 2003;60:1546-51.
56. Winawer MR, Ottman R, Hauser WA, Pedley TA. Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features: defining the phenotype. *Neurology*. 2000;13(54):2173-6.
57. Michelucci R, Pulitano P, Di Bonaventura C, Binelli S, Luisi C, Pasini E, et al. The clinical phenotype of autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy related to reelin mutations. *Epilepsy Behav*. 2017;68:103-7.
58. Fanciulli M, Santulli L, Errichiello L, Barozzi C, Tomasi L, Rigon L, et al. LGI1 microdeletion in autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Neurology*. 2012;24(78):1299-303.
59. Dazzo E, Rehberg K, Michelucci R, Passarelli D, Boniver C, Vianello Dri V, et al. Mutations in MICAL-1 cause autosomal-dominant lateral temporal epilepsy. *Ann Neurol*. 2018;83:483-93.
60. Dazzo E, Fanciulli M, Serioli E, Minervini G, Pulitano P, Binelli S, et al. Heterozygous reelin mutations cause autosomal-dominant lateral temporal epilepsy. *Am J Hum Genet*. 2015; 4(96):992-1000.
61. Pippucci T, Licchetta L, Baldassari S, Palombo F, Menghi V, D'Aurizio R, et al. Epilepsy with auditory features: a heterogeneous clinico-molecular disease. *Neurol Genet*. 2015;1:e5.
62. Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia*. 1975;16:1-66.
63. Asadi-Pooya AA, Stewart GR, Abrams DJ, Sharan A. Prevalence and incidence of drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy in the United States. *World Neurosurg*. 2017;99:662-6.
64. Cascino GD, Luckstein RR, Sharbrough FW, Jack CR Jr. Facial asymmetry, hippocampal pathology, and remote symptom atic seizures: a temporal lobe epileptic syndrome. *Neurology*. 1993;43:725-7.
65. Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, Bagiella E, Bello JA, Chan S, et al. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Ann Neurol*. 2014;75:178-85.
66. Mathern GW, Pretorius JK, Babb TL. Influence of the type of initial precipitating injury and at what age it occurs on course and outcome in patients with temporal lobe seizures. *J Neurosurg*. 1995;82:220-7.
67. Davies KG, Hermann BP, Dohan FC Jr, Foley KT, Bush AJ, Wyler AR. Relationship of hippocampal sclerosis to duration and age of onset of epilepsy, and childhood febrile seizures in temporal lobectomy patients. *Epilepsy Res*. 1996;24:119-26.
68. Lewis DV. Febrile convulsions and mesial temporal sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 1999;12:197-201.
69. Bleasel A, Kotagal P, Kankirawatana P, Rybicki L. Lateralizing value and semiology of ictal limb posturing and version in temporal lobe and extratemporal epilepsy. *Epilepsia*. 1997;38:168-74.
70. Dupont S, Samson Y, Nguyen-Michel V-H, Zavanone C, Navarro V, Baulac M, et al. Lateralizing value of semiology in medial temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2015;132:401-9.
71. Fakhoury T, Abou-Khalil B. Association of ipsilateral head turning and dystonia in temporal lobe seizures. *Epilepsia*. 1995;36(11):1065-70.
72. Gambardella A, Gotman J, Cendes F, Andermann F. Focal intermittent delta activity in patients with mesiotemporal atrophy: a reliable marker of the epileptogenic focus. *Epilepsia*. 1995;36(2):122-9.
73. Miley CE, Forster FM. Activation of partial complex seizures by hyperventilation. *Arch Neurol*. 1977;34:371-3.
74. Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy: analysis of patients with dual pathology. *Acta Neurol Scand*. 2004;109:126-31.
75. Mehvari Habibabadi J, Badihian S, Tabrizi N, Manouchehri N, Zare M, Basiratnia R, et al. Evaluation of dual pathology among drug-resistant epileptic patients with hippocampal sclerosis. *Neurol Sci*. 2019;40:495-502.
76. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011;52:158-74.
77. Stevelink R, Sanders MWCB, Tuinman MP, Brilstra EH, Koeleman BPC, Jansen FE, et al. Epilepsy surgery for patients with genetic refractory epilepsy: a systematic review. *Epileptic Disord*. 2018;1(20):99-115.
78. Olson HE, Lechpammer M, Prabhu SP, Ciarlini PDSC, Poduri A, Gooty VD, et al. Clinical application and evaluation of the Bien diagnostic criteria for Rasmussen encephalitis. *Epilepsia*. 2013;54:1753-60.
79. Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain*. 2005;128: 454-71.
80. Bien CG, Tiemeier H, Sassen R, Kuczaty S, Urbach H, von Lehe M, et al. Rasmussen encephalitis: incidence and course under randomized therapy with tacrolimus or intravenous immuno-globulins. *Epilepsia*. 2013;54:543-50.
81. Lamb K, Scott WJ, Mensah A, Robinson R, Varadkar S, Cross J. Prevalence and clinical outcome of Rasmussen encephalitis in children from the United Kingdom. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55:14.
82. Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, Jensen FE, Bauer J, Pardo CA, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol*.

- 2014;13:195-205.
83. Oguni H, Andermann F, Rasmussen TB. The syndrome of chronic encephalitis and epilepsy. A study based on the MNI series of 48 cases. *Adv Neurol*. 1992;57:419-33.
84. Dupont S, Gales A, Sammei S, Vidailhet M, Lambrecq V. Late-onset Rasmussen encephalitis: a literature appraisal. *Autoimmun Rev*. 2017;16:803-10.
85. Prayson RA. Dual pathology in Rasmussen's encephalitis: a report of coexistent focal cortical dysplasia and review of the literature. *Case Rep Pathol*. 2012;2012:569170.
86. Chiapparini L, Granata T, Farina L, Ciceri E, Erbetta A, Ragona F, et al. Diagnostic imaging in 13 cases of Rasmussen's encephalitis: can early MRI suggest the diagnosis? *Neuroradiology*. 2003;45: 171-83.
87. Radhakrishnan K, Silbert PL, Klass DW. Reading epilepsy. An appraisal of 20 patients diagnosed at the Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, between 1949 and 1989, and delineation of the epileptic syndrome. *Brain*. 1995;118 (Pt 1):75-89.
88. Haykal MA, El-Feki A, Sonmez Turk HH, Abou-Khalil BW. New observations in primary and secondary reading epilepsy: excellent response to levetiracetam and early spontaneous remission. *Epilepsy Behav*. 2012;23:466-70.
89. Miller S, Razvi S, Russell A. Reading epilepsy. *Pract Neurol*. 2010;10:278-81.
90. Valenti MP, Rudolf G, Carre S, Vrielynck P, Thibault A, Szepietowski P, et al. Language-induced epilepsy, acquired stuttering, and idiopathic generalized epilepsy: phenotypic study of one family. *Epilepsia*. 2006;47:766-72.
91. Wolf P. Reading epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. London, UK: John Libbey; 1992. p. 281-98.
92. Millichap JG. Reading epilepsy response to anticonvulsants. *Pediatr Neurol Briefs*. 2012;26:39-40.
93. Striano P, Striano S. Reading epilepsy and its variants: a model for system epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011;20:591.
94. Ferlazzo E, Zifkin BG, Andermann E, Andermann F. Cortical triggers in generalized reflex seizures and epilepsies. *Brain*. 2005;128:700-10.
95. Koutoumanidis M, Koepf MJ, Richardson MP, Camfield C, Agathonikou A, Ried S, et al. The variants of reading epilepsy. A clinical and video-EEG study of 17 patients with reading-induced seizures. *Brain*. 1998;121(Pt 8):1409-27.
96. Genton P, Delgado-Escueta AV, Serratosa JM, Bureau M. Chapter 33: Progressive myoclonus epilepsies. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta AV, Tassinari CA, Thomas P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5th ed. London, UK: John Libbey Eurotext; 2012. p. 575-606.
97. Magaudda A, Ferlazzo E, Nguyen VH, Genton P. Unverricht-Lundborg disease, a condition with self-limited progression: long-term follow-up of 20 patients. *Epilepsia*. 2006;47:860-6.
98. Norio R, Koskineniemi M. Progressive myoclonus epilepsy: genetic and nosological aspects with special reference to 107 Finnish patients. *Clin Genet*. 1979;15:382-98.
99. Hypponen J, Aikia M, Joensuu T, Julkunen P, Danner N, Koskenkorva P, et al. Refining the phenotype of Unverricht-Lundborg disease (EPM1): a population-wide Finnish study. *Neurology*. 2015;14(84):1529-36.
100. Ferlazzo E, Trenite D-N, Haan G-J, Felix Nitschke F, Ahonen S, Gasparini S, et al. Update on pharmacological treatment of progressive myoclonus epilepsies. *Curr Pharm Des*. 2017;23:5662-6.
101. Turnbull J, Tiberia E, Striano P, Genton P, Carpenter S, Ackerley CA, et al. Lafora disease. *Epileptic Disord*. 2016;1(18):38-62.
102. Ferlazzo E, Canafoglia L, Michelucci R, Gambardella A, Gennaro E, Pasini E, et al. Mild Lafora disease: clinical, neuro-physiologic, and genetic findings. *Epilepsia*. 2014;55:e129-33.
103. Tassinari CA, Bureau-Paillas M, Dalla Bernardina B, Picornell-Darder I, Mouren MC, Dravet C, et al. La maladie de lafora. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*. 1978;8(1):107-22.
104. Villanueva V, Alvarez-Linera J, Gómez-Garre P, Gutiérrez J, Serratosa JM. MRI volumetry and proton MR spectroscopy of the brain in Lafora disease. *Epilepsia*. 2006;47:788-92.
105. Muccioli L, Farolfi A, Pondrelli F, d'Orsi G, Michelucci R, Freri E, et al. FDG-PET assessment and metabolic patterns in Lafora disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:1576-84.
106. Serratosa JM, Delgado-Escueta AV, Posada I, Shih S, Drury I, Berciano J, et al. The gene for progressive myoclonus epilepsy of the Lafora type maps to chromosome 6q. *Hum Mol Genet*. 1995;4:1657-63.
107. Carpenter S, Karpati G. Sweat gland duct cells in Lafora disease: diagnosis by skin biopsy. *Neurology*. 1981;31:1564-8.
108. Nita DA, Mole SE, Minassian BA. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Epileptic Disord*. 2016;1(18):73-88.
109. Mole SE, Williams RE. Neuronal ceroid lipofuscinoses - a tired chapter, for historical reference only. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al. *GeneReviews* [Internet]. Seattle, WA: University of Washington; 2013. [cited 2022 Apr 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1428/>
110. Moore SJ, Buckley DJ, MacMillan A, Marshall HD, Steele L, Ray PN, et al. The clinical and genetic epidemiology of neuronal ceroid lipofuscinosis in Newfoundland. *Clin Genet*. 2008;74:213-22.
111. Santorelli FM, Garavaglia B, Cardona F, Nardocci N, Bernardina BD, Sartori S, et al. Molecular epidemiology of childhood neuronal ceroid lipofuscinosis in Italy. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;2(8):19.
112. Specchio N, Bellusci M, Pietrafusa N, Trivisano M, de Palma L, Vigeveno F. Photosensitivity is an early marker of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease. *Epilepsia*. 2017;58:1380-8.
113. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, et al. Study of intraventricular cerliponase alfa for CLN2 disease. *N Engl J Med*. 2018;17(378):1898-907.
114. Boustany RM. Neurology of the neuronal ceroid lipofuscinoses: late infantile and juvenile types. *Am J Med Genet*. 1992;15(42): 533-5.
115. Kitzmüller C, Haines RL, Codlin S, Cutler DF, Mole SE. A function retained by the common mutant CLN3 protein is responsible for the late onset of juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Hum Mol Genet*. 2008;15(17):303-12.
116. Berkovic SF, Carpenter S, Andermann F, Andermann E, Wolfe LS. Kufs' disease: a critical reappraisal. *Brain*. 1988;111(Pt 1):27-62.
117. Arsov T, Smith K, Damiano J, Franceschetti S, Canafoglia L, Bromhead C, et al. Kufs disease, the major adult form of neuronal ceroid lipofuscinosis, caused by mutations in CLN6. *Am J Hum Genet*. 2011;13(88):566-73.
118. Tatum WO, Hirsch LJ, Gelfand MA, Acton EK, LaFrance WC, Duckrow RB, et al. Assessment of the predictive value of outpatient smartphone videos for diagnosis of epileptic seizures. *JAMA Neurol*. 2020;1(77):593-600.
119. Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: conceptual definitions. *Epilepsia*. 2020;61:1341-51.
120. Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, Weschke B, Riney K, Jansen F, et al. Prevention of epilepsy in infants with tuberous sclerosis complex in the EPISTOP trial. *Ann Neurol*. 2021;89:304-14.

Як цитувати цю статтю: Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabbut R, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;00:1-32. <https://doi.org/10.1111/epi.17240>

TRANSLATION

Translation agency «TransLink»

Агентство перекладів «TransLink»

<https://ua.translink-group.com/>

Verification of the translation – Olga SUKHONOSOVA,

Independent expert of the verification – Andriy DUBENKO.