

СПЕЦІАЛЬНИЙ ЗВІТ

Класифікація та визначення ІЛАЕ синдромів епілепсії з початком у новонароджених і немовлят: Заява про позицію цільової групи ІЛАЕ по нозології та визначенням

Sameer M. Zuberi¹ | **Elaine Wirrell²** | **Elissa Yozawitz³** | **Jo M. Wilmschurst⁴** | **Nicola Specchio⁵** | **Kate Riney^{6,7}** | **Ronit Pressler^{8,9}** | **Stephane Auvin¹⁰** | **Pauline Samia¹¹** | **Edouard Hirsch¹²** | **Santiago Galicchio¹³** | **Chahnez Triki¹⁴** | **O. Carter Snead¹⁵** | **Samuel Wiebe¹⁶** | **J. Helen Cross^{17,18}** | **Paolo Tinuper^{19,20}** | **Ingrid E. Scheffer²¹** | **Emilio Perucca^{22,23}** | **Solomon L. Moshé^{24,25,26}** | **Rima Nabhout²⁷**

¹Paediatric Neurosciences Research Group, Royal Hospital for Children, Institute of Health & Wellbeing, Collaborating Centre of European ReferenceNetwork EpiCARE, University of Glasgow, Glasgow, UK

²Divisions of Child and Adolescent Neurology and Epilepsy, Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

³Isabelle Rapin Division of Child Neurology, Saul R. Korey Department of Neurology, Montefiore Medical Center, Bronx, New York, USA

⁴Department of Paediatric Neurology, Red Cross War Memorial Children's Hospital, Neuroscience Institute, University of Cape Town, Cape Town, South Africa

⁵Rare and Complex Epilepsy Unit, Department of Neuroscience, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Member of European ReferenceNetwork EpiCARE, Rome, Italy

⁶Neurosciences Unit, Queensland Children's Hospital, South Brisbane, Queensland, Australia

⁷Faculty of Medicine, University of Queensland, St Lucia, Queensland, Australia

⁸Clinical Neuroscience, UCL- Great Ormond Street Institute of Child Health, London, UK

⁹Department of Clinical Neurophysiology, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, Member of European ReferenceNetwork EpiCARE, London, UK

¹⁰AP-HP, Hôpital Robert-Debré, INSERM NeuroDiderot, DMU Innov-RDB, Neurologie Pédiatrique, Member of European Reference Network EpiCARE, Université de Paris, Paris, France

¹¹Department of Paediatrics and Child Health, Aga Khan University, Nairobi, Kenya

¹²Neurology Epilepsy Unit "Francis Rohmer", INSERM 1258, FMTS, Strasbourg University, Strasbourg, France

¹³Child Neurology Department, Victor J Vilela Child Hospital of Rosario, Santa Fe, Argentina

¹⁴Child Neurology Department, LR19ES15 Neuropédiatrie, Sfax Medical School, University of Sfax, Sfax, Tunisia

¹⁵Pediatric Neurology, Hospital for Sick Children, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

¹⁶Department of Clinical Neurosciences, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

¹⁷Programme of Developmental Neurosciences, UCL NIHR BRC Great Ormond Street Institute of Child Health, Great Ormond Street Hospital for Children, Member of European Reference Network EpiCARE, London, UK

¹⁸Young Epilepsy, Lingfield, UK

¹⁹Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy

²⁰IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Bologna, Italy

²¹Austin Health and Royal Children's Hospital, Florey Institute, Murdoch Children's Research Institute, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia

²²Department of Neuroscience, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2022 The Authors. *Epilepsia* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of International League Against Epilepsy

²³Department of Medicine, Austin Health, University of Melbourne, Heidelberg, Victoria, Australia

²⁴Isabelle Rapin Division of Child Neurology, Saul R. Korey Department of Neurology, Bronx, New York, USA

²⁵Departments of Neuroscience and Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, USA

²⁶Montefiore Medical Center, Bronx, New York, USA

²⁷Reference Centre for Rare Epilepsies, Department of Pediatric Neurology, Necker–Enfants Malades University Hospital, APHP, Member of European Reference Network EpiCARE, Institut Imagine, INSERM, UMR 1163, Université Paris cité, Paris, France

**Поштова адреса для
кореспонденції:**

Rima Nabbout, Centre de reference epilepsies rares, Pediatric Neurology, Necker Enfants Malades Hospital, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

Ел. адреса: Rima.nabbout@aphp.fr

Анотація

Цільова група з нозології і визначень Міжнародної Протиепілептичної Ліги (МПЕЛ) пропонує класифікацію та визначення епілептичних синдромів у новонароджених і немовлят з початком нападів у віці до 2 років. Частота епілепсії висока у цій віковій групі, і епілепсія часто асоціюється зі значними супутніми захворюваннями і смертністю. Ліцензування специфічних для синдрому протиепілептичних препаратів після рандомізованих контрольованих досліджень і розробка точних методів генної терапії є двома факторами, що визначаються електроклінічними фенотипами епілептичних синдромів з початком у дитинстві. Основна мета цієї пропозиції, що узгоджується з класифікацією епілепсії МПЕЛ 2017 року, полягає в тому, щоб покращити діагностику епілепсії і підкреслити важливість класифікації епілепсії як за синдромами, так і за етіологією. Для кожного синдрому наводяться дані про епідеміологію, клінічний перебіг, типи нападів, електроенцефалографію (ЕЕГ), нейровізуалізацію, генетику та диференціальну діагностику. Синдроми поділяються на самообмежені, де, ймовірно, є спонтанна ремісія, та епілептичні енцефалопатії розвитку, захворювання, при яких спостерігаються порушення розвитку, пов'язані як з основною етіологією, незалежною від епілептиформної активності, так і з епілептичною енцефалопатією. Представлено новий клас етіологічно специфічних синдромів епілепсії, коли існує специфічна етіологія епілепсії, пов'язана з чітко визначеним відносно однорідним і виразним клінічним фенотипом у більшості хворих, а також з послідовними даними ЕЕГ, нейровізуалізації та/або генетичними корелятами. Число етіологічно визначених синдромів зростатиме, і ці новозазначені синдроми згодом будуть включені в цю класифікацію. У таблицях узагальнено обов'язкові ознаки, застереження та ознаки виключення для більшості поширених синдромів. Наведено рекомендації щодо критеріїв діагностики синдромів у регіонах з обмеженими ресурсами, де лабораторне підтвердження, включаючи ЕЕГ, МРТ та генетичне тестування, може бути недоступним.

Ключові слова

Епілептична енцефалопатія розвитку, синдром Драве, епілепсія дитинства з мігруючими фокальними нападами, інфантильні спазми, самообмежена епілепсія

1 | ВСТУП

Робоча група з нозології та визначень Міжнародної протиепілептичної ліги (МПЕЛ) пропонує основу для класифікації та визначення синдромів епілепсії з початком у неонатальному періоді та ранньому дитячому віці. До цієї групи входять немовлята від народження, як недоношені, так і доношені, віком до 2 років. Цільова група пропонує визначення добре встановленим електроклінічним синдромам епілепсії. Крім того, ми вводимо поняття синдромів епілепсії, що визначаються насамперед етіологією. Ця група включає синдроми, для яких існує специфічна етіологія епілепсії, по-

в'язана з чітко визначеним відносно однорідним і виразним клінічним фенотипом у більшості хворих, а також з послідовними електроенцефалографічними (ЕЕГ), нейровізуалізаційними та/або генетичними корелятами.¹

З усіма новими даними фенотипічний спектр згодом стане чіткішим. Як і у всіх класифікаціях ILAE, метою нашої робочої групи була розробка документа, що відображає новітні наукові знання та підготує співтовариство епілептологів до нових розробок у галузі діагностики та лікування епілепсії.

Суто біологічна класифікація епілепсій неможлива на сучасному рівні наукових знань; однак розширення визна-

Ключові моменти

- У цьому документі представлені визначення Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE) для електроклінічних епілептичних синдромів з початком у новонароджених та немовлят.
- Ми розділили синдроми на дві групи: синдроми самообмеженої епілепсії та епілептичні енцефалопатії розвитку.
- Ми вводимо поняття епілептичних синдромів, що визначаються насамперед етіологією.
- Ми узагальнюємо для кожного синдрому обов'язкові, попереджувальні та критерії виключення, щоб полегшити їх використання лікарями.

чення епілептичних синдромів, що включає етіологію, відображає сучасні реалії клінічної діагностики та лікування епілепсії. У даний час розробляються високоточні (прецизійні) методи лікування генетично обумовлених епілепсій, які можуть не тільки послаблювати або зупиняти напади, але й впливати на коморбідні стани. Концепції, представлені в цьому документі, засновані на роботі багатьох Комісій та робочих груп МПЕЛ за кілька десятиліть і є подальшим розвитком Концепції МПЕЛ 2017 року для класифікації епілепсій та модифікації 2021 року для нападів у новонароджених, де етіологія розглядається на всіх рівнях класифікації від типу нападу до типу епілепсії та епілептичного синдрому.^{2,3} Робоча група пропонує нову класифікацію та визначення епілептичних синдромів у вигляді гібриду, що поєднує електроклінічні ознаки з етіологією. Існує складний взаємозв'язок між етіологією та клінічними особливостями у людей з епілепсією, де одна етіологія може бути пов'язаною з кількома різними епілептичними синдромами, і де один синдром може бути пов'язаний з різними етіологіями. Рідше специфічна етіологія асоціюється з унікальним електроклінічним синдромом у більшості хворих. Це вимагає розробки плану ведення будь-якого хворого з епілепсією з урахуванням як електроклінічного синдрому, так і етіології. У регіонах з обмеженими ресурсами, де такий підхід утруднений через обмежений доступ до спеціалізованих досліджень, ретельне визначення епілептичного синдрому часто дозволяє припустити етіологію та призначити оптимальне лікування. Міжнародне співробітництво через глобальні мережі та МПЕЛ може підвищити ефективність медичної допомоги.

1.1 | Визначення епілептичного синдрому

У Пропозиції класифікації епілепсій та епілептичних синдромів, опублікованому ILAE у 1985 році, епілептичний синдром визначається як “епілептичний розлад, що характеризується сукупністю ознак і симптомів, що зазвичай виникають разом”.⁴ Остання класифікація епілепсій зберегла це визначення, описуючи епілептичний синдром як сукупність ознак, що включають типові види нападів, EEG та особливості візуалізації, які, як правило, виникають разом, часто з віковими особливостями, такими як вік початку та ремісії

(де застосовно), тригери нападів, добова варіабельність, іноді прогноз та характерні супутні захворювання, такі як інтелектуальні та психічні розлади.² Було зазначено, що визначення синдрому може мати етіологічні, прогностичні та лікувальні наслідки.

Наша Робоча Група пропонує наступне визначення епілептичного синдрому¹:

“характерний набір клінічних та EEG-ознак, що часто підкріплюються специфічними етіологічними даними (структурними, генетичними, метаболічними, імунними та інфекційними)”.

Діагноз синдрому у людини з епілепсією часто має прогностичне та лікувальне значення. Синдроми часто мають вікозалежні прояви та ряд специфічних коморбідностей.

1.2 | Епілепсія з початком у неонатальному періоді і дитинстві

Захворюваність на епілепсію залежить від віку, причому найвищі показники (>60 на 100 000) спостерігаються у осіб молодше 5 років і у віці 65 років і старше.⁵ У кількох популяційних дослідженнях була відзначена набагато вища частота епілепсії на першому році життя, ніж у дітей старшого віку (82,1-118 проти 46 на 100 000 людино-вік).⁶⁻⁸ Нещодавнє проспективне популяційне дослідження показало, що захворюваність становить 75 на 100 000 новонароджених до 6 місяців і 62 на 100 000 у період від 6 до 12 місяців, що значно вище за попередні оцінки ретроспективних досліджень.⁹ Ці популяційні дослідження проводилися в країнах з високим рівнем ресурсів, і слід зазначити, що набуті епілепсії мають більш високу захворюваність в групах населення з обмеженими ресурсами.¹⁰⁻¹²

Діти, які страждають на епілепсію в ранньому віці, відчувають високий тягар когнітивних і поведінкових супутніх захворювань,¹³ і більш високі показники медикаментозної резистентності¹⁴ і смертності,¹⁵ при цьому до 50% демонструють глобальну затримку розвитку через 2 роки після початку захворювання.⁹ Супутні захворювання частіше зустрічаються у дітей, у яких розвиваються резистентні до лікарських препаратів напади¹⁴, та у дітей з високою частотою нападів.^{16,17}

Традиційно синдроми визначалися насамперед за електроклінічними ознаками; однак останні два десятиліття ідентифікація ряду генів при епілепсії дозволило вивчити когорти випадків із загальною генетичною етіологією. З'явилися послідовні електроклінічні фенотипи, прикладами яких є *CDKL5*,¹⁸ *MeCP2*,^{19,20} *PCDH19*,²¹⁻²³ *STXBPI*,²⁴ та *inv dup 15*.²⁵ Крім того, деякі структурні, метаболічні, імунні та інфекційні етіології також мають характерні електроклінічні фенотипи.¹ Отже, епілепсії, зумовлені специфічною генетичною, структурною, метаболічною, імунною або інфекційною етіологією, також можуть відповідати критеріям синдрому, коли вони пов'язані з постійними електроклінічними ознаками та мають лікувальні та прогностичні наслідки. Епілепсії у дітей віком до 3 років можуть бути класифіковані за синдромом у 54% пацієнтів та за етіологією у 54%, коли використовуються новітні методи нейровізуалізації, метаболічного та генного тестування.^{7,9} У групі молодше 12 місяців еті-

Самообмежені епілепсії

- Самообмежена сімейна епілепсія новонароджених немовлят (SeLNE)
- Самообмежена сімейна епілепсія новонароджених та немовлят (SeLFNIE)
- Самообмежена сімейна епілепсія немовлят (SeLIE)
- Генетична епілепсія з феблійними нападами плюс (GEFS+)
- Міоклонічна епілепсія немовлят (MEI)

Енцефалопатія розвитку та епілептична енцефалопатія

- Рання енцефалопатія розвитку та епілептична енцефалопатія немовлят (EIDEE)
- Епілепсія немовлят з мігруючими фокальними нападами (EIMFS)
- Синдром епілептичних інфантильних спазмів (IESS)
- Синдром Драве (DS) (P5PD-DDE)

Синдроми зі специфічною етіологією

- KCNQ2-DEE
- Піридоксин-залежна (ALDH7A1) - енцефалопатія розвитку та епілептична енцефалопатія (PD-DEE)
- Піридокс(ам)ін 5'фосфат діфіцитарна енцефалопатія розвитку та епілептична енцефалопатія (P5PD-DEE)
- CDKL5-DEE
- PCDH19 - кластерна епілепсія
- Синдром дефіциту транспортера глюкози 1 (GLUT1DS)
- Синдром Штурге – Вебера (SWS)
- Геластичні напади при гіпоталамічній гамартомі (GS-HH)

РИСУНОК 1 Організація синдромів епілепсії, що починаються у новонароджених та грудних дітей. Синдроми в цілому діляться на епілепсії, що самообмежуються (коли ймовірна спонтанна ремісія) і епілептичні енцефалопатії розвитку ЕЕР (розлади, при яких спостерігаються порушення розвитку, пов'язані як з основною етіологією, яка не залежить від епілептиформної активності, так і з епілептичною енцефалопатією). Етіологічно специфічні епілептичні синдроми зумовлені конкретною генетичною, структурною, метаболічною, імунною або інфекційною етіологією та мають послідовні електроклінічні ознаки, лікування та прогностичні наслідки. Більшість етіологічно специфічних синдромів, які починаються в неонатальному або ранньому дитячому періоді, є ЕЕР. ALDH7A1, aldehyde dehydrogenase 7 family member A1; CDKL5, cyclin-dependent kinase-like 5; KCNQ2, potassium voltage-gated channel subfamily Q member 2; PCDH19, protocadherin19; PNPO, Pyridoxamine 5'-Phosphate Oxidase

ологію можна визначити у 64% випадків. Для порівняння, немовлята з тяжкою епілепсією, що починається до 18 місяців, можуть бути класифіковані за епілептичним синдромом при зверненні у 64% випадків, при цьому етіологія визначається у 67%.^{9,26}

Епілептичні синдроми, що визначаються за етіологією, обмежені в цьому документі синдромами з однорідними електроклінічними ознаками, які, хоча і є індивідуально рідкісними захворюваннями, досить поширені, щоб їх могли спостерігати на практиці педіатричні фахівці з епілепсії. Кількість синдромів, що визначаються етіологією, буде зростати, і очікується подальший розвиток відповідних прецизійних методів лікування. Ми не включили відповідь на терапію у

визначення епілептичного синдрому, хоча за наявності доказів специфічності відповіді на медикаментозне лікування - зменшення або посилення частоти нападів - ми обговорили це в тексті.

2 | МЕТОДИ

Методологію класифікації та визначення синдромів нашою Робочою групою описано в окремому документі “Методологія класифікації та визначення епілептичних синдромів зі списком синдромів: звіт Робочої групи МПЕЛ з нозології та визначень.”¹ Робоча група проводила особисті зустрічі на засіданнях МПЕЛ та онлайн-дискусії в період з 2018 по 2021 роки. Була скликана група,

що складалася з членів Робочої групи з досвідом роботи у педіатрії.

Одному з членів групи було доручено скласти шаблон для кожного запропонованого синдрому, використовуючи дані огляду літератури до липня 2019 року, з урахуванням останнього видання «Епілептичні синдроми немовлят, дитинства та юнацтва»²⁷ та сучасних критеріїв, перерахованих на сайті www.epilepsydiagnosis.org. Подані тут визначення були засновані на інтегративному процесі в рамках Робочої групи на основі подальшого внеску та клінічного досвіду членів Робочої групи, а також додаткових даних літератури.¹ Процес Делфі, що включає два раунди коментарів та залучення додаткових експертів-клініцистів, які не входять до авторської групи, допоміг досягти консенсусу щодо будь-яких сфер розбіжностей. У цій переглянутій версії враховані зауваження рецензентів та коментарі, розміщені на сайті МПЕЛ за першим поданням, а також, за потреби, коментарі, що базуються на третьому раунді Делфі.

2.1 | Основи класифікації

Мета цієї статті - розглянути специфічні клінічні та лабораторні особливості епілептичних синдромів з початком у неонатальному та ранньому дитячому віці (до 2 років) та надати обґрунтування для будь-яких суттєвих змін у номенклатурі чи визначеннях. Для кожного синдрому ми виділили три групи критеріїв¹:

- *Обов'язкові*: Критерії, які мають бути присутніми для встановлення діагнозу синдрому. Якщо обов'язкового критерію немає, синдром не може бути діагностований.

- *Попереджувальні*: Критерії, які відсутні в переважній більшості випадків в рамках синдрому, але в окремих випадках можуть зустрічатися. Присутність Попереджувальних критеріїв власне не виключає синдром, але повинна змусити лікаря переглянути діагноз і провести додаткові дослідження, щоб виключити інші захворювання. Що більше попереджувальних критеріїв, то менш впевненим можна бути у діагнозі конкретного синдрому.

- *Виключні*: Критерії, які повинні бути відсутніми, щоб діагностувати синдром. Якщо є виключний критерій, синдром не може бути діагностований.

2.2 | Синдроми

Ми розділили епілептичні синдроми з початком у новонароджених і грудних дітей на дві основні групи: синдроми, що самообмежуються, при яких ймовірна спонтанна ремісія; та епілептичні енцефалопатії розвитку (ЕЕР) – захворювання, при яких спостерігаються порушення розвитку, пов'язані як з основною етіологією, яка не залежить від епілептиформної активності, так і з епілептичною енцефалопатією (рис. 1). Більшість етіологічно специфічних синдромів, що починаються в неонатальному або дитячому періоді, належать до ЕЕР.

У групі самообмежених епілепсій існують синдроми, при яких як нові, так і успадковані патогенні варіанти викликають загалом подібні електроклінічні ознаки в сімейних та несімейних випадках.

Тому ми визначили назву синдрому і спадковість як вторинний дескриптор. Причини заміни терміна «доброякісний» у лексиконі епілепсії на «самообмежений» були описані раніше.^{2,28} При епілептичних синдромах, що самообмежуються, які починаються у віці до 2 років, напади зазвичай піддаються медикаментозному лікуванню, і синдроми асоціюються з нормальним розумовим розвитком або незначними когнітивними порушеннями.

Концепція «епілептичної енцефалопатії розвитку» (або ЕЕР) визнає, що у немовлят з тяжкою ранньою епілепсією супутні захворювання, пов'язані з розвитком нервової системи, можуть бути пов'язані як з основною причиною, так і з несприятливими наслідками неконтрольованої епілептичної активності.²

Ми розділили ЕЕР на ранню інфантильну ЕЕР (PIEER), яка проявляється виключно у віці до 3 місяців, та інші синдроми, які проявляються зазвичай після 3 місяців або мають більш широкий спектр віку початку, що включає ранній та пізній інфантильний періоди. Ми обговорюємо типовий вік появи кожного синдрому. Ми не підрозділяємо PIEER на синдроми з неонатальним початком і з пізнішим початком, оскільки дебют може статися будь-коли від народження до кількох місяців життя.

2.2.1 | Самообмежені синдроми епілепсії

Самообмежена (сімейна) неонатальна епілепсія (SeLNE)

Самообмежена неонатальна епілепсія та самообмежена сімейна неонатальна епілепсія мають схожі клінічні та електричні особливості, але можуть відрізнитися на основі сімейного анамнезу (Таблиця 1).²⁹⁻³¹ Ці захворювання мають схожу генетичну етіологію, причому патогенні варіанти генів *de novo* відповідальні за несімейні випадки. Слід ретельно збирати сімейний анамнез, оскільки він може допомогти у постановці діагнозу та прийнятті рішень щодо обстеження, лікування та прогнозу. Цей сімейний синдром був відомий раніше як доброякісні сімейні неонатальні напади або судоми.

Приступи зазвичай починаються між 2 та 7 днями життя і часто мають фокальні тонічні або фокальні клонічні судоми або можуть прогресувати до послідовних проявів.³ (Послідовні напади характеризуються декількома клінічними проявами, що відбуваються послідовно під час нападу) Фокальні напади можуть чергуватись сторонами від нападу до нападу. Напади можуть повторюватися протягом декількох годин або днів. Етапи розвитку дитини зазвичай є нормальними.³¹

Епідеміологія:

Передбачувана захворюваність на SeLNE становить 5,3 на 100 000 новонароджених.⁹

Клінічна картина:

Ці синдроми проявляються між 2 та 7 днями життя.²⁹⁻³¹ Якщо діти народжуються недоношеними, напади можуть виникнути протягом кількох днів після досягнення гестаційного віку 40 тижнів. Обидві статі страждають однаково.

ТАБЛИЦЯ 1 Діагностичні критерії самообмеженої (сімейної) неонатальної епілепсії

	Обов'язкові критерії	Застережні критерії	Критерії виключення
Напади	Напади характеризуються фокальними тонічними ознаками на початку нападу, що вражають голову, обличчя та кінцівки. Фокальні кло-нічні або тонічні напади можуть чергуватись з обох боків від нападу до нападу, що можуть розвинутись в двосторонні тонічні або клонічні напади.	Клінічний анамнез, що вказує на внутрішньоутробні напади	Епілептичні спазми Міоклонічні напади Генералізовані тонічні напади Генералізовані тоніко-клонічні напади
ЕЕГ		Інтеріктальна ЕЕГ: Помірне фоно-ве уповільнення	Інтеріктальна ЕЕГ: Стійке фокаль-не уповільнення, помірне або більш значне уповільнення фону, не обмежене постіктальним періодом Патерн спалах - пригнічення Гіпсаритмія Іктальна ЕЕГ: Відсутність кореляції ЕЕГ із клінічними симптомами
Вік початку нападів			Початок нападів після першого місяця життя
Розвиток на початку захворювання			Енцефалопатія будь-якого ступеня тяжкості
Неврологічний огляд		Значні відхилення при неврологічному обстеженні, за винятком випадкових знахідок	
Візуалізація			Нейровізуалізація, що документує причинне ураження для нападів
Інші дослідження – генетичне		Відсутність патогенного варіанта в гені, асоційованому із цим синдромом, найчастіше KCNQ2 або KCNQ3 АБО Відсутність сімейного анамнезу, який би свідчив про AD-успадкування з неповною пенетрантністю	Інша гостра симптоматична причина нападів, включаючи внутрішньочерепну інфекцію, ішемічний або геморагічний інсульт, гіпоксично-ішемічне ушкодження мозку, значні метаболічні порушення
Перебіг захворювання ⁴		Помірна тривала затримка неврологічного розвитку Відсутність ремісії епілепсії після 6 – місячного віку Лікарсько-резистентна епілепсія	Від середнього до тяжкого порушення розвитку нервової системи

Чи потрібна для встановлення діагнозу МРТ або іктальна ЕЕГ?
Для діагностики цього синдрому потрібна неінвазивна МРТ
Іктальна ЕЕГ не потрібна для встановлення діагнозу

Синдром без лабораторного підтвердження: в регіонах з обмеженими ресурсами SeLNE можна діагностувати без ЕЕГ та МРТ у новонародженого з сімейним анамнезом, що свідчить про сімейний SeLNE, який відповідає всім іншим обов'язковим та винятковим клінічним критеріям і не має додаткових застережень. Однак клінічна історія уражених членів сім'ї повинна відповідати очікуваному перебігу SeLNE, і потрібне ретельне спостереження за пацієнтом, щоб переконатися, що перебіг судом також відповідає цьому синдрому.

Абревіатура: ЕЕГ, електроенцефалограма; МРТ, магнітна резонансна томографія; SeLNE, самообмежена неонатальна епілепсія.

Історія вагістності та пологів зазвичай без особливостей. В немовлята розвиваються відповідно до віку. Розмір голови та неврологічне обстеження в нормі.

Перебіг захворювання:

Напади зазвичай припиняються до 6-місячного віку, а в більшості випадків до 6-тижневого віку. Якщо було розпо-

чато прийом протиепілептичних препаратів, їх часто можна припинити протягом кількох тижнів. В подальшому розвиток дитини зазвичай нормальний, хоча у деяких випадках можуть спостерігатися труднощі у навчанні чи легкі рухові порушення. Дослідження показують, що до третини цих хворих мають напади у пізнішому віці.³⁰ До них відносяться

фебрильні напади, кластери фокальних нападів, ізольовані генералізовані тоніко-клонічні напади і, у меншості, самообмежена епілепсія з центротемпоральними спайками.^{29,30,32} У деяких пацієнтів зі специфічними варіантами патогенних генів може спостерігатися міокімія (безперервна м'язова активність, що викликає скутість і ледь помітні посмикування), яка може виявлятися пізніше в дитинстві.³³

Напади:

Напади характеризуються фокальними тонічними ознаками на початку, що вражають голову, обличчя та кінцівки.^{29,30,34} Вони можуть прогресувати за послідовним патерном з тонічними, клонічними, міоклонічними та вегетативними ознаками, що йдуть один за одним без єдиної преобладаючої риси. Часто спостерігається зміна латералізації протягом нападу або між нападами. Може спостерігатися вокалізація та/або автоматизми. Вегетативні ознаки, такі як апное та ціаноз, присутні в одній третині нападів і можуть бути домінуючим проявом. У недавній роботі, що порівнює особливості прояву генетичних епілепсій та гострих спровокованих нападів у новонароджених, повідомляється, що напади при генетичних епілепсіях (насамперед KCNQ2-пов'язаних SeLNE) мають більш пізній початок і меншу тривалість, ніж гострі спровоковані напади, пов'язані з інсультом або гіпоксично-ішемічною енцефалопатією.³⁵ Кластери нападів при самообмеженій неонатальній епілепсії можуть відбуватися протягом кількох годин або днів, при цьому новонароджений поводить себе нормально між подіями.³⁶ Клінічне обстеження між нападами є нормальним, за винятком безпосереднього постіктального періоду або якщо немовля перебуває під дією седативних препаратів.

ЕЕГ:

Фоновий запис ЕЕГ може бути нормальним або виявляти незначні неспецифічні відхилення.³⁴ Фокальні інтеректальні епілептиформні порушення спостерігаються приблизно у двох третинах випадків, найчастіше в центральних, центрально-скроневих або лобно-скроневих ділянках з нормальним фоновим записом.^{34,35} У періоди активніших нападів може спостерігатися фокальне або розповсюджене уповільнення; однак, на відміну від KCNQ2-DEE, патерн спалаху – пригнічення або більш виражене, стійке уповільнення не спостерігається.

Описано типовий іктальний патерн з початковим ослабленням ЕЕГ тривалістю до 20 с, за яким йдуть спайкові розряди, що повторюються (в основному центрально-скроневи, хоча можуть бути задіяні й інші ділянки; Рис. 2), які часто є двосторонніми, але асинхронними та зі зміщенням латеральності.^{34,37} Топографія може змінюватися від одного нападу до іншого.

Візуалізація:

Нейровізуалізація не показує причинного пошкодження для епілепсії.

Генетичне дослідження:

Аутосомно-домінантний тип успадкування спостерігається у сім'ях (іноді з неповною пенетрантністю). SeLNE може бути викликана патогенними варіантами *de novo* у тих же генах, KCNQ2 та KCNQ3, що і самообмежена сімейна неонатальна епілепсія. Гени KCNQ2 та KCNQ3 кодують субодиниці калієвих каналів, які об'єднуються у гетеротетрамерний іонний калієвий канал (М-канал).³⁸⁻⁴⁰

Сімейний анамнез SeLNE необхідний для діагнозу самообмеженої сімейної неонатальної епілепсії. Часто спостері-

гається варіабельність тривалості епілепсії у уражених членів сім'ї. Більш ніж у 90% сімей виявляється патогенний варіант.³⁰ Патогенні варіанти KCNQ2 є найбільш поширеною причиною синдрому, що присутні більш ніж у 80% випадків, і включають стоп-кодони, делеції та мутації зі зсувом рамки, що призводять до гаплонедостатності, а також деякі міссенс-варіанти, що викликають легку або помірну втрату функції каналу.^{41,42} Патогенні варіанти KCNQ3 та SCN2A зустрічаються набагато рідше.

Диференційна діагностика:

- Гострі спровоковані напади, спричинені гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, метаболічною етіологією, електролітними порушеннями та інсультом, зустрічаються частіше, ніж неонатальна самообмежена епілепсія. Спровоковані напади, як правило, починаються раніше, на перший день життя, і бувають тривалішими. Наявність енцефалопатії викликає самообмежену неонатальну епілепсію.
- Фокальні структурні причини проявляються стереотипними фокальними клонічними нападами.
- Доброякісний неонатальний міоклонус сну має бути легко розпізнаним через наявність міоклонуса уві сні у здорового в іншому немовляти, який може змінюватися за частотою, амплітудою та топографією.

Самообмежена сімейна неонатально-інфантильна епілепсія (SeLFNIE)

SeLFNIE - аутосомно-домінантний синдром з початком у неонатальному або ранньому дитячому періоді у різних членів сім'ї (Таблиця 2).⁴³ Це порушення було виявлено в сім'ях та встановлено, що воно пов'язане з домінантно успадкованими патогенними варіантами SCN2A.⁴⁴ Крім того, рідко у сім'ях зустрічаються патогенні варіанти KCNQ2.⁴⁵ Патогенні варіанти генів *de novo*, мабуть, є причиною несімейних випадків. Цей синдром можна відрізнити від SeLNE або SeLIE лише за наявності сімейного анамнезу, що документує початок самообмеженої епілепсії в одних членів сім'ї в неонатальному періоді, а в інших – в інфантильному. Напади починаються між 2-м і 7-м місяцями життя і мають симптоматику, подібну до самообмеженої неонатальної епілепсії, з фокальними клонічними або фокальними тонічними судмами, і часто сформовані в кластери. Напади можуть повторюватися протягом кількох годин або днів. Етапи розвитку, як правило, є нормальними.

Епідеміологія:

Передбачуваний рівень захворюваності невідомий.

Клінічна картина:

SeLFNIE спостерігається з 1 дня до 23 місяців життя (середнє 11 тижнів, медіана 13 тижнів).⁴⁶ Обидві статі страждають однаково. Перинатальний анамнез без особливостей. Немовлята за розвитком відповідають віку, мають нормальний неврологічний статус та окружність голови. Жодних інших клінічних ознак не спостерігається (наприклад, рухових розладів).

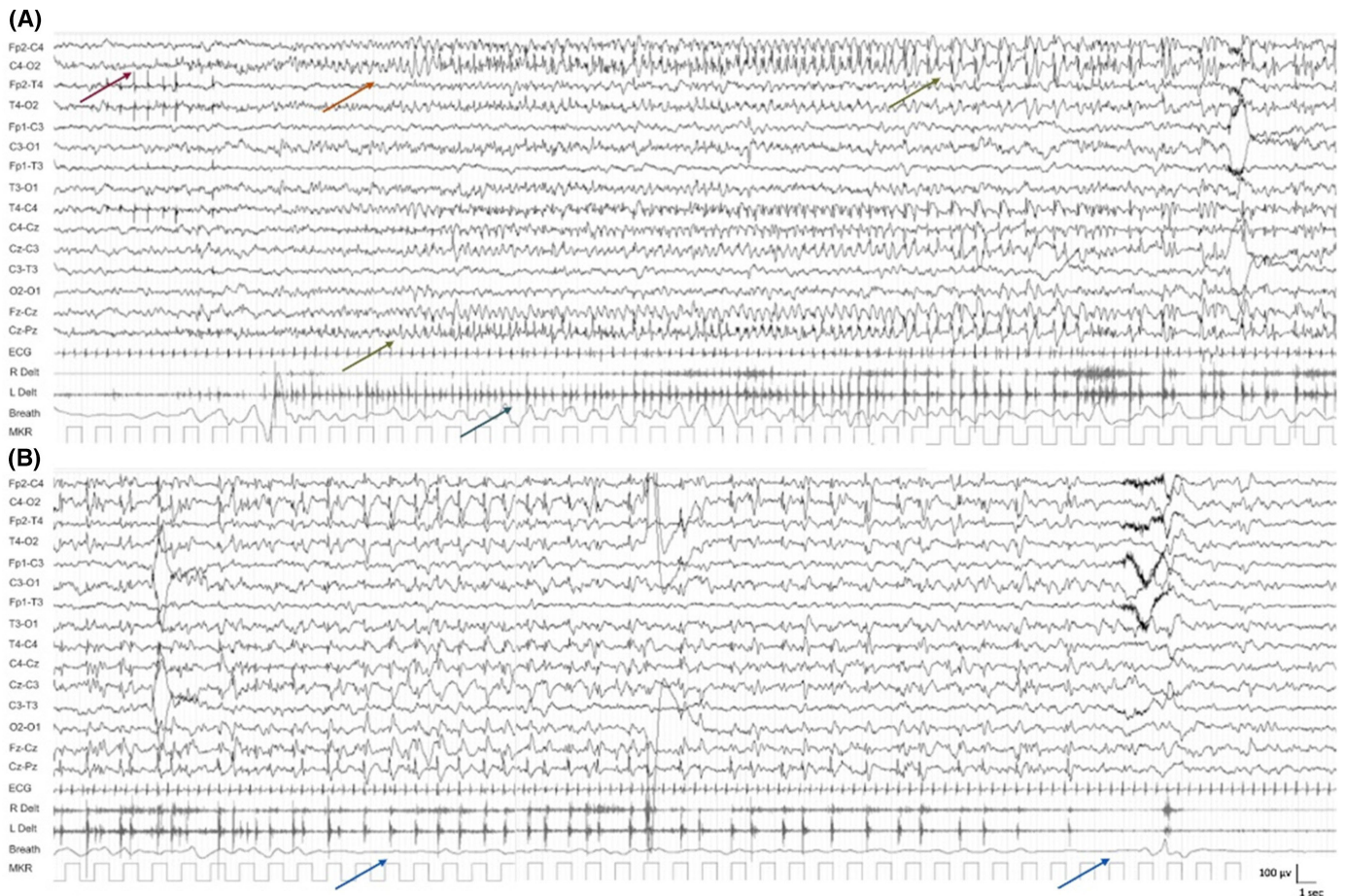


РИСУНОК 2 Іктальна ЕЕГ у дівчинки (15 днів) з SELNE, яка пов'язана з мутацією *KCNQ2 de novo*. Іктальний розряд характеризується низьковольтною швидкою активністю у правій центральній (червона стрілка, А) та задній області; потім у тій же області (помаранчева стрілка) виявляються 6-секундні ритмічні тета-хвилі, що також зачіпають передій вертекс (зелена стрілка) і праву центрально-скроневу ділянку. На каналі ЕМГ присутні фокальні посмикування, що зачіпають лівий дельтовидний м'яз (темно-синя стрілка, А), в той же час на ЕЕГ реєструються зміни, що характеризуються комплексами «спайк-повільна хвиля». Через 20 с аналогічні посмикування помітні також на правому дельтовидному м'язі, які були синхронними або асинхронними з протилежною верхньою кінцівкою. На цій стадії комплекси «спайк-повільна хвиля» реєструються у центральних та задніх областях білатерально (чорна стрілка, А). Приблизно через 70 с напад закінчується спонтанно, і апное стає очевидним при відстеженні дихання (світло-сині стрілки, В).

Перебіг захворювання:

Частота нападів різна: у деяких немовлят буває лише кілька нападів і вони не вимагають лікування, тоді як у інших спостерігається сукупність багатьох видів нападів на день. Приступи припиняються у віці 12-24 місяців, без рецидивів у пізньому віці. Напади легко піддаються контролю за допомогою протиепілептичних препаратів.

Напади:

Спочатку спостерігаються фокальні тонічні напади з відхиленням голови та очей убік, за якими йдуть інші тонічні та клонічні напади. У деяких спостерігається виражене апное та фіксований погляд. Напади варіюються за тривалістю від 20 с до 4 хв. Напади з лихоманкою трапляються рідко.

ЕЕГ:

Фоновий запис ЕЕГ зазвичай нормальний. У періоди активних нападів можуть спостерігатися фокальні розряди, переважно в задніх відділах, або поширене уповільнення.⁴

Візуалізація:

Нейровізуалізація не показує причинного ураження характерного при епілепсії.

Генетичне дослідження:

Аутосомно-домінантне успадкування з високою пенетрантністю спостерігається у різних членів сім'ї, які демонструють суміш неонатального та інфантильного початку. Цей синдром пов'язаний насамперед із патогенними варіантами в гені субодиноці натрієвих каналів: *SCN2A*. У деяких сім'ях з самообмежуваними нападами, пов'язаними з *KCNQ2*, можуть бути особи, у яких напади виявляються поза неонатальним періодом.^{43,45}

Диференційна діагностика:

- SeLNE.
- SeLIE.
- Неонатальні або інфантильні гострі симптоматичні напади, спричинені гіпоксично-ішемічним ушкодженням, інфекцією, інсультом чи метаболічною етіологією.
- У немовлят із постійними фокальними стереотипними нападами слід розглянути інші фокальні структурні причини.

ТАБЛИЦЯ 2 Діагностичні критерії самообмеженої сімейної неонатально-інфантильної епілепсії

	Обов'язкові критерії	Застережні критерії	Критерії виключення
Напади	Фокальні тонічні напади з девіацією голови та очей, що супроводжуються іншими тонічними та клонічними ознаками і можуть розвинутися у двосторонні тоніко-клонічні напади	Послідовні напади	Епілептичні спазми Міоклонічні напади
ЕЕГ		Інтеріктальна ЕЕГ: Помірне фонове уповільнення	Інтеріктальна ЕЕГ: Стійке вогнищеве уповільнення або помірне чи значне фонове уповільнення, не обмежене постіктальним періодом Патерн спалах – пригнічення. Гіпсаритмія Іктальна ЕЕГ: Відсутність ЕЕГ-корелят із клінічними симптомами
Вік початку нападів		Від 1 дня до 23 місяців	
Розвиток на початок захворювання		Наявність в анамнезі попередніх гострих симптоматичних нападів, включаючи внутрішньочерепну інфекцію, ішемічний або геморагічний інсульт, гіпоксично-ішемічне ураження мозку, значні метаболічні порушення	Енцефалопатія
Неврологічний огляд		Значні відхилення при неврологічному обстеженні, крім випадкових знахідок	
Візуалізація			Нейровізуалізація, що підтверджує наявність причинного для нападів ураження
Інші дослідження – генетичні та ін.		Відсутність патогенного варіанту в генах, пов'язаних із цим синдромом (зазвичай SCN2A)	
Перебіг захворювання		Помірна затримка нейророзвитку у довгостроковій перспективі Відсутність ремісії епілепсії у віці до 2 років Медикаментозно-резистентна епілепсія	Помірні або тяжкі порушення неврологічного розвитку
<i>Чи потрібна для встановлення діагнозу МРТ або іктальна ЕЕГ?</i>			
Для діагностики цього синдрому потрібні дані про відсутність МРТ порушень			
Іктальна ЕЕГ для діагностики не потрібна			
<i>Синдром без лабораторного підтвердження:</i> У регіонах з обмеженими ресурсами самообмежена неонатально-інфантильна епілепсія (SeLFNIE) може бути діагностована без ЕЕГ та МРТ у новонародженого з сімейним анамнезом, що вказує на сімейну самообмежену неонатально-інфантильну епілепсію, який відповідає всім іншим обов'язковим та виключаючим клінічним критеріям і не має застережних критеріїв. Тим не менш, клінічний анамнез постраждалих членів сім'ї повинен відповідати очікуваному перебігу SeLFNIE, також потрібне ретельне спостереження за пацієнтом, щоб переконатися, що перебіг також відповідає цьому синдрому			

Самообмежена (сімейна) епілепсія раннього дитячого віку (SeLIE)

SeLIE, раніше звана епілепсія з доброякісними сімейними (і несемейними) інфантильними нападами, є синдром, що характеризується початком нападів у ранньому дитинстві (Таблиця 3). Напади часто повторюються і можуть бути важко контрольованими на початку захворювання, але вони проходять спонтанно. Діти нормально розвиваються. Вперше синдром був описаний у сім'ях з доміантним наслідуванням інфантильних нападів.⁴⁸ Пізніше він був розшире-

ний і став включати сімейний синдром *Інфантильних Судом з Хореоатетозом* з руховим розладом у вигляді пароксизмальної кінезігенної дискінезії / дистонії, при цьому у постраждалих членів сім'ї були напади, або руховий розлад, або і те, і інше.⁴⁹

De novo та сімейний SeLIE клінічно ідентичні, за винятком наявності сімейного анамнезу у останнього. Патогенні варіанти *PRRT2* є найпоширенішою генетичною етіологією. Сімейні випадки показують аутомно-домінантне успадкування з неповною пенетрантністю.

ТАБЛИЦЯ 3 Діагностичні критерії самообмеженої (сімейної) інфантильної епілепсії

	Обов'язкові критерії	Застережні критерії	Критерії виключення
Напади	Фокальні напади виникають із зупинкою поведінки, порушенням усвідомлення, автоматизмами, поворотом голови/очей та клонічними рухами (часто чергуються з одного боку на інший і прогресують до геміклонічного або фокального до білатерального тоніко-клонічного нападу).	Тривалі або фокальні клонічні (геміклонічні) напади (>10 хв)	Епілептичні спазми Міоклонічні напади Послідовні напади Тонічні напади
ЕЕГ	Напади зазвичай короткочасні (<3 хв)	Інтеріктальна ЕЕГ: Помірне фонове уповільнення	Інтеріктальна ЕЕГ: Стієке фокальне уповільнення або помірне або значне фонове уповільнення, не обмежене постіктальним періодом Гіпсаритмія
Вік дебюту нападів		Початок у віці 18-36 місяців	Вік початку захворювання <1 місяця або >36 місяців
Розвиток на початок захворювання		Помірна чи легка затримка розвитку.	Помірна чи значна затримка розвитку Нейрокогнітивний регрес
Неврологічний огляд		Значні відхилення при неврологічному огляді, крім випадкових знахідок	
Візуалізація			Причинне ураження по МРТ головного мозку
Інші дослідження -генетичне та ін.		Відсутність патогенних варіантів, які виявлені у PRRT2, SCN2A, KCNQ2 або KCNQ3 АБО Відсутність сімейного анамнезу, що передбачає аутосомно-домінантне наслідування з неповною пенетрантністю	
Перебіг захворювання		Відсутність ремісії у пізньому дитинстві	Нейрокогнітивний регрес з міоклонічними нападами, атаксією, спастичністю
Чи потрібна для встановлення діагнозу МРТ або іктальна ЕЕГ? Для діагностики цього синдрому потрібні дані про відсутність МРТ порушень Іктальна ЕЕГ для діагностики не потрібна			
<i>Синдром без лабораторного підтвердження:</i> У регіонах з обмеженими ресурсами SeLIE може бути діагностований без ЕЕГ та МРТ у дитини з сімейним анамнезом, що вказує на сімейну SeLIE, яка відповідає всім іншим обов'язковим та виключаючим клінічним критеріям та не має застережних критеріїв. Тим не менш, клінічний анамнез постраждалих членів сім'ї повинен відповідати очікуваному перебігу SeLIE, і потрібне ретельне спостереження за пацієнтом, щоб переконатися, що перебіг також відповідає цьому синдрому.			

Епідеміологія:

SeLIE зустрічається відносно часто, що становить 7%-9% всіх епілепсій з початком у віці до 2 років.⁵⁰ Захворюваність оцінюється у 14,2 випадки на 100 000 новонароджених.⁹

Клінічна картина:

Вік початку захворювання коливається від 3 до 20 місяців з піком у 6 місяців. Допологовий, пологовий та неонатальний анамнез, як правило, в нормі. Розмір голови та неврологічне обстеження в нормі.

Перебіг захворювання:

Напади можуть бути частими на початку захворювання, але проходять протягом 1 року після початку. У нелікованих випадках у період від початку до ремісії можуть спостерігатися поодинокі напади або короткочасні кластери судом.⁵¹

У меншості людей епілепсія може зберігатися до кінця життя.

У пацієнтів з патогенними варіантами трансмембранного білка 2, багатого на пролін (PRRT2), може розвинути пароксизмальна кінезігенна дискінезія/дистонія, починаючи з дитинства і закінчуючи дорослим життям.^{52,53} Симпто-

ми рухового розладу слід шукати спеціально, оскільки події дуже короткі, тривають секунди, і діагноз часто не встановлюється.

Напади:

Фокальні напади є обов'язковою умовою для постановки діагнозу та супроводжуються порушенням поведінки, ціанозом, автоматизмами, девіацією голови/очей та клонічними рухами. Фокальні клонічні напади можуть чергуватись з одного боку на інший і прогресувати до двостороннього тоніко-клонічного нападу, але не мігрують з одного боку на інший протягом одного і того ж нападу. Напади короткочасні (<3 хв), але можуть бути частими (наприклад, 5-10 на день протягом 1-3 днів з початку). У третини пацієнтів спостерігається поодинокий ізольований напад за 10-15 днів до початку частих нападів. Можуть виникати більш тривалі напади, але вони рідкісні. Напади проходять, але повторюються через 1-3 місяці у третини пацієнтів.⁵⁴

Епілептичні спазми та/або міоклонічні напади є виключенням для цього діагнозу.

ЕЕГ:

Фоновий запис ЕЕГ у нормі, хоча може спостерігатися фокальне уповільнення у постіктальному періоді.⁵⁵ Інтеріктальна ЕЕГ зазвичай нормальна, але був описаний варіант із серединними спайками під час повільного сну.⁵⁶⁻⁵⁸ Якщо в одній області спостерігається стійке фокальне уповільнення, слід розглянути структурну аномалію мозку. Дифузне, стійке уповільнення може свідчити про інший синдром.

Іктальний запис характеризується фокальними розрядами, які часто виникають у скроневій або задній частині голови і можуть поширюватися на обидві півкулі (Рисунок 3).⁵⁵ Початок нападу може варіювати від частки до частки або від півкулі до півкулі під час різних нападів у того самого пацієнта. Однак іктальний патерн в межах того самого припадку не демонструє мігруючого патерну.

Візуалізація:

Нейровізуалізація не виявляє ураження, яке могло б бути причиною епілепсії. Якщо електроклінічний діагноз ясний і є сімейний анамнез та/або патогенний варіант PRRT2, нейровізуалізація не є обов'язковою.

Генетичне дослідження:

PRRT2 є найчастіше залученим геном.^{9,41,53} Інші гени, що рідко пов'язані з цим синдромом, включають *SCN8A*, при якому також спостерігаються рухові порушення.⁵⁹ Початок в ранньому дитинстві також спостерігається у пацієнтів з патогенними варіантами *SCN2A* (див. вище розділ, присвячений *SeLFNIE*). У сімейних випадках успадкування є аутосомно-домінантним із високою пенетрантністю. Генетична етіологія може бути виявлена приблизно у 80% випадків.⁹

Диференційна діагностика:

- SeLFNIE: відмінність проводиться в основному за віком на момент пред'явлення скаргу у членів сім'ї, які страждають на це захворювання (див. розділ вище).
- Напади у дітей раннього віку, викликані гострими причинами, наприклад, кровотечею, інфекцією, гіпоглікемією.
- Структурні етіології, такі як вади розвитку кори головного мозку або мозкові травми.
- Епілепсія раннього дитячого віку з мігруючими фокальними нападами: спостерігається затримка розвитку нервової системи та мігруючий патерн на ЕЕГ у межах одного і того ж нападу.
- Синдром Драве (СД): тривалі фокальні клонічні (геміклонічні) судоми, на відміну від коротких нападів, повинні вказувати на СД.
- Метаболічні захворювання: прогресуюча енцефалопатія та/або інші порушення функції органів повинні спонукати до розгляду питання про порушення обміну речовин.

Генетична епілепсія з фебрильними нападами плюс (GEFS+) спектр

GEFS+ була спочатку описана як аутосомно-домінантна сімейна епілепсія з мінливою пенетрантністю.⁶⁰ GEFS+ включає спектр фенотипів епілепсії, до яких відносять епілепсію з міоклонічними атонічними нападами,

СД,⁶¹ ідіопатичні та інші генетичні генералізовані епілептичні синдроми⁶² та фокальні епілепсії⁶³ з гетерогенними фенотипами, які зазвичай зустрічаються в одній родині. Хоча фебрильні судоми є провідною ознакою GEFS+ і зустрічаються у багатьох членів сім'ї, які страждають на це захворювання, не всі уражені члени сім'ї мають фебрильні судоми. GEFS+ має гетерогенну генетичну етіологію з виявленими патогенними варіантами у кількох генах.

Хоча найпоширенішим фенотипом при GEFS+ є класичні фебрильні напади, наступним за поширеністю фенотипом є фебрильні напади плюс (FS+). У дітей з FS+ може бути кілька різних проявів: найчастіше типові фебрильні напади тривають після 6 років - типового віку, у якому припиняється більшість фебрильних нападів. У ранньому дитинстві сімейний анамнез фенотипів GEFS+ передбачає цей діагноз, але останнім часом були виявлені випадки з фенотипами FS+ без сімейного анамнезу та патогенного варіанта *de novo* у гені GEFS+.⁶⁴

Епідеміологія:

GEFS+ є поширеним сімейним синдромом; проте епідеміологічні дані про захворюваність відсутні.

Клінічна картина:

Нижче наведено специфічний фенотип FS+. Конкретні синдроми описані в іншому місці.

Фебрильні напади в сім'ях GEFS+ можуть розпочатися до 6-місячного віку, на відміну від типових фебрильних нападів (які починаються після 6 місяців та в основному після 12 місяців) та зберігаються після 6-річного віку.^{60,65} FS+ - це термін, який використовується для опису фебрильних нападів, що зберігаються після 6 років та/або переходять у афебрильні напади. Інші типи фебрильних нападів можуть розвинути у різному віці. Тривалі фокальні клонічні (геміклонічні) судоми з лихоманкою у віці до 15 місяців, особливо якщо вони повторюються, повинні вказувати на СД. Неврологічний огляд та когнітивні здібності зазвичай в нормі.

Перебіг захворювання:

Напади при FS+ зазвичай реагують на протиепілептичні препарати, хоча не всім пацієнтам потрібне профілактичне лікування. Пацієнти з тільки FS+ зазвичай мають епілепсію, що самообмежується, з припиненням нападів до пубертатного періоду.⁶⁰ Перебіг захворювання у осіб з іншими типами епілепсії або епілептичних синдромів у спектрі GEFS+ залежить від типу епілепсії чи синдрому.

Напади:

Фебрильні напади, які можуть бути генералізованими або фокальними, є обов'язковою умовою для встановлення діагнозу. Крім того, можуть спостерігатися різні інші генералізовані або фокальні афебрильні напади.^{60,62,63,65,66}

ЕЕГ:

Базова ЕЕГ активність у нормі. Іноді можуть спостерігатися фокальні або генералізовані спайки та хвилі. Іктальна ЕЕГ варіює в залежності від типу нападу.

Візуалізація:

Магнітно-резонансна томографія головного мозку (МРТ), якщо вона проводиться, не показує причинної етіології у пацієнтів із синдромами GEFS+.

Генетичне дослідження:

Спадкування аутосомно-домінантне, зі змінною пенетрантністю.^{60,62,65} Члени однієї і тієї ж сім'ї можуть страждати на різні типи нападів або епілептичних синдромів, які можуть бути пов'язані або не пов'язані з лихоманкою або фебрильними нападами.^{60,65,66}

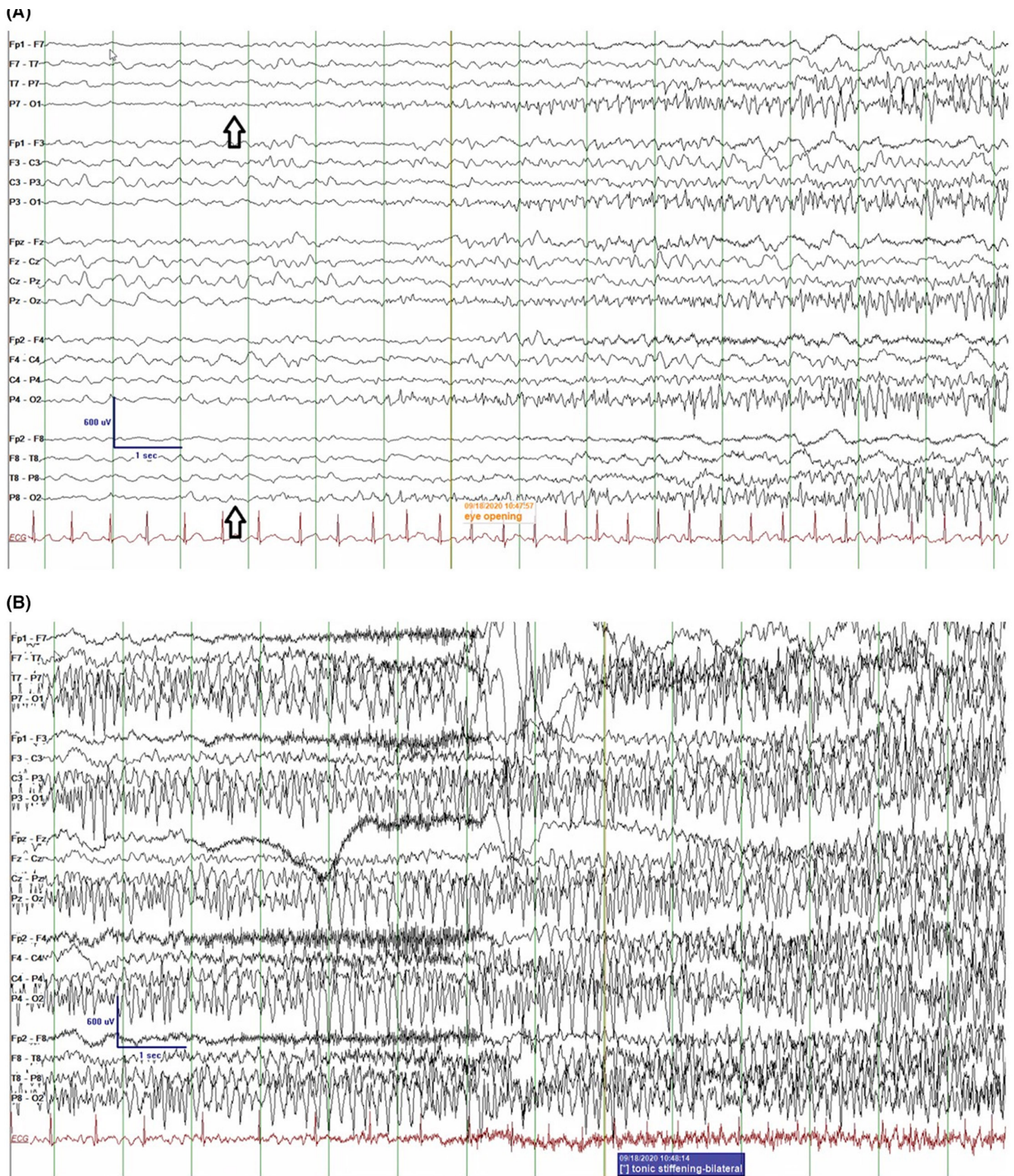


РИСУНОК 3 На рисунках А і В показані послідовний запис ЕЕГ 6-місячної дівчинки з нормальним розвитком, що страждає на самообмежену епілепсію раннього дитячого віку (SeLIE). У віці 4 місяців у неї відмічався кластер з трьох короточасних афебрильних нападів, описаних як поведінкова зупинка з девіацією лівого ока, і в 6 місяців у неї знову з'явилися повторні напади. Інтеріктальний запис був нормальним; однак уві сні був зафіксований короточасний напад, який почався з відкриття очей та відхилення правого ока і перейшов у двосторонні тонічні, а потім клонічні рухи всіх кінцівок. На ЕЕГ напад починається в обох задніх ділянках голови (стрілки), поширюється на бі-темпоральні області, а потім більш дифузно. Зазначається іктальна тахікардія.

Хоча SCN1B був першим ідентифікований геном⁶⁷, він не є найбільш поширеним геном, асоційованим з GEFS+, при цьому патогенні варіанти SCN1A виявлені в ~10% сімейств GEFS+.^{62,68} Інші варіанти генів, що кодують натрієві, кальцієві і калієві канали, керовані напруженням, і іонні канали, ке-

ровані лігандами, включаючи субодиниці нікотинного хо- лінергического рецептора, субодиниці рецептора γ -аміно- масляної кислоти (ГАМК) А і синтаксин 1b (STX1B), також були пов'язані з синдромом.^{69,70}

Диференційна діагностика:

- Сімейні фебрильні напади без сімейного анамнезу, що вказує на GEFS+.
- Інфантильні напади, спричинені гострими причинами, наприклад, ішемією, інфекцією та гіпоглікемією.
- Структурні етіології, такі як вади розвитку кори головного мозку або попередні травми головного мозку.

Міоклонічна епілепсія раннього дитячого віку (MEI)

Цей синдром проявляється міоклонічними нападами на початку захворювання, які можуть бути спровоковані раптовим шумом, дзвоном або дотиком, рідше – фотостимуляцією (Таблиця 4). Деякі автори пропонують використовувати термін «Рефлекторна міоклонічна епілепсія раннього дитячого віку», якщо міоклонічні напади активуються такими провокуючими факторами, як раптовий шум або переляк, і вони припускають, що діти з цим синдромом мають трохи більш ранній вік початку, кращу реакцію на протиепілептичні препарати, високу частоту ремісій та більш сприятливий когнітивний результат.⁷¹ Однак цей синдром можна вважати підгрупою MEI. Найчастіше напади самообмежуються. EEG, в ідеалі з відео- та електроміографією (ЕМГ), обов'язкова для підтвердження епілептичної природи міоклонусу та виключення синдрому інфантильних епілептичних спазмів (IESS), який зустрічається набагато частіше та маже важчий перебіг, ніж MEI.

Епідеміологія:

MEI - рідкісне захворювання, на частку якого припадає менше 0,8% дітей з епілепсією, які проходять лікування в спеціалізованих центрах.⁷² На його частку припадало 1,1% усіх випадків епілепсії з початком захворювання у віці до 36 місяців у когорті популяції.⁹

Клінічна картина:

Синдром починається у віці від 4 місяців до 3 років, з піком у віці 6-18 місяців. Найчастіше страждають чоловіки, із співвідношенням Ч:Ж ~2:1.⁷² Розвиток до початку нападів зазвичай протікає нормально. Однак легкі когнітивні, поведінкові чи рухові труднощі можуть співіснувати вже на початку захворювання та не повинні виключати діагноз, оскільки вони можуть бути випадковими. Неврологічний огляд у нормі.

Перебіг захворювання:

Майже завжди міоклонічні напади проходять протягом від 6 місяців до 5 років від початку захворювання, і більшість дітей можуть припинити прийом протиепілептичних препаратів. У поодиноких випадках генералізовані тоніко-клонічні напади можуть спостерігатися в пізнішому віці. Приблизно у 10% у пізньому дитинстві чи підлітковому віці розвиваються інші епілепсії, переважно ювенільна міоклонічна епілепсія.⁷² У пацієнтів із фоточутливістю можуть виникати напади, які найважче контролювати. При тривалому спостереженні результат розвитку був нормальним у 63-85% випадків.⁷²⁻⁷⁷ Іноді розвивається легка розумова відсталість, порушення у навчанні чи проблеми з увагою. Рідко можна спостерігати розумову відсталість від помірного до тяжкого ступеня, і це не обов'язково корелює із частотою нападів.

Напади:

Обов'язковою умовою діагностики є міоклонічні напади, які охоплюють голову та верхні частини рук. Зазвичай вони відбуваються кілька разів на день, як у стані неспання, так і уві сні. Вони можуть виникати групами та призводити до падінь. Рефлекторно викликані міоклонічні напади

спостерігаються приблизно в одній третині випадків та провокуються раптовим шумом, дотиком або раптовим відчуттям страху.⁷² Фебрильні напади спостерігаються у третині випадків⁷² і можуть передувати або слідувати за міоклонічними судомами. Виключенням є епілептичні спазми, тонічні напади, абсанси та фокальні напади. Крім того, критерієм виключення є генералізовані тоніко-клонічні або генералізовані клонічні напади, присутні на початку епілепсії.

EEG:

Фоновий запис EEG у стані неспання в нормі. Періодично можуть спостерігатися генералізовані розряди у вигляді комплексів «спайк-повільна хвиля» або, рідше, «поліспайк-повільна хвиля», які найчастіше зустрічаються на ранніх стадіях сну (Рисунок 4). Фотостимуляція не провокує спайк-хвильовий розряд без супутнього міоклонусу, але фотопароксизмальна відповідь може спостерігатися після зникнення міоклонічних нападів у меншості пацієнтів. Іктальна EEG показує короткі сплески генералізованих комплексів «спайк - повільна хвиля», поліспайків, «поліспайк - повільна хвиля» з частотою ~3 Гц під час міоклонусу. Міоклонічні напади найчастіше реєструються уві сні і можуть бути викликані раптовим шумом, дотиком, переляком або іноді переривчастою фотостимуляцією.^{73,78} Одночасний запис ЕМГ полегшує діагностику.

Візуалізація:

МРТ головного мозку не показує ураження, що є причиною епілепсії.

Генетичне дослідження:

Сімейний анамнез епілепсії або фебрильних нападів реєструється приблизно у 10% випадків.⁷² Жодних причинних генів виявлено не було.

*Диференційна діагностика:**Епілептичні стани:*

- Синдром інфантильних епілептичних спазмів (IESS) характеризується кластерами епілептичних спазмів, а не міоклонічними нападами. Епілептичні спазми найчастіше спостерігаються невдовзі після пробудження, порівняно з міоклонусом при MEI, який може спостерігатися як під час неспання, так і під час сну. Епілептичні спазми тривають довше 1 секунди. Інтериктальна EEG при IESS у більшості випадків дуже аномальна, з гіпсаритмією чи мультифокальними розрядами. Іктальний запис також може відрізнити епілептичні спазми від міоклонії (Рисунок 8).
- СД проявляється тривалими нападами, спричиненими лихоманкою та епілептичним статусом. Міоклонус зазвичай проявляється пізніше.
- Синдром Леннокса-Гасто відрізняється вираженими атонічними, тонічними нападами та атипovими абсансами, які не спостерігаються при MEI.
- Епілепсія з міоклонічно-атонічними нападами відрізняється міоклонічно-атонічними нападами, атипovими абсансами, генералізованими тоніко-клонічними нападами та епізодами неконвульсивного епілептичного статусу, які не спостерігаються при MEI, а також дебютують пізніше у дошкільному віці.
- Рання інфантильна епілептична енцефалопатія розвитку (EIDEE) відрізняється множинними типами нападів на додаток до міоклонусу, вираженою затримкою розвитку та серйозними аномаліями EEG.

ТАБЛИЦЯ 4 Діагностичні критерії міоклонічної епілепсії раннього дитячого віку

	Обов'язкові критерії	Застережні критерії	Критерії виключення
Напади	Міоклонічні напади (див. текст)	Афебрильний генералізований то- ніко-клонічний напад або генералі- зований клонічний на початку епі- лепсії	Будь-який з наступних типів на- падів: • Абсанси • Атонічні напади • Епілептичні спазми • Фокальні напади з порушенням усвідомлення • Фокальні клонічні (геміклоніч- ні) напади • Міоклонічні абсанси • Тонічні напади
ЕЕГ	Нормальний фоновий запис	Інтеріктальна ЕЕГ: Відсутність гене- ралізованих комплексів «спайк-по- вільна хвиля» під час запису сну Фотопароксизмальна відповідь при низькочастотній фотостимуляції (радіше CLN2 захворювання)	Іктальна ЕЕГ: Зареєстрована міо- клонічна подія без ЕЕГ корелят Інтеріктальна ЕЕГ: Гіпсаритмія Генералізований комплекс «спайк-повільна хвиля» (<2.5 Гц)
Вік дебюту нападів			Вік початку міоклонічних нападів ≤4 місяців або >3 років
Розвиток на початку захворювання		Затримка мовленнєвого розвитку на момент встановлення діагнозу Помірне чи глибоке порушення ін- телекту	
Неврологічний огляд		Значні відхилення при неврологіч- ному огляді, крім випадкових зна- хідок	Дисморфізм чи інші вроджені ано- малії (передбачають хромосомне порушення)
Візуалізація			Значні морфологічні зміни при ней- ровізуалізації
Інші дослідження - генетичні та ін.			Низький рівень глюкози у лікворі або патогенні варіанти SLC2A1 (Glut1DS)
Перебіг захворювання			Нейрокогнітивний регрес
<i>Чи потрібна для встановлення діагнозу МРТ або іктальна ЕЕГ?</i>			
Діагностичним для цього синдрому є відсутність МРТ - порушень			
Іктальна ЕЕГ не є обов'язковою для встановлення діагнозу, але повинна бути наполегливо рекомендованою, якщо запис сну в міжприступний період не показує генералізовані комплекси «спайк - повільна хвиля», щоб підтвердити, що міоклонус є епілептичним.			
<i>Синдром без лабораторного підтвердження: У регіонах з обмеженими ресурсами, як мінімум, для встановлення цього діагнозу потрібно ЕЕГ сну, що показує генералізовану спайк - хвилю</i>			

- Різні нейрометаболичні порушення, включаючи як низькомолекулярні, мітохондріальні, так і хвороби накопичення, можуть супроводжуватися міоклонічними нападами в ранньому віці. Вони часто пов'язані з прогресуючим неврологічним погіршенням та дисфункціями інших органів.
- Синдром дефіциту переносника глюкози-1 (Glut1DS) характеризується мікроцефалією легкого та середнього ступеня тяжкості, іншими типами судом на додаток до міоклонусу, низьким вмістом глюкози у спинномозковій рідині (лікворі) та низьким співвідношенням глюкози в лікворі/плазмі у доповненні до патогеного варіанту *SLC2A1*, коли доступне генетичне тестування.
- Прогресуючі міоклонус епілепсії відрізняються наявністю значної мовленнєвої чи моторної регресії, частою асоціацією з іншими типами нападів, на додаток до міоклонусу, частою атрофією на МРТ та фотопа-

роксизмальною відповіддю на низькі частоти (типово для CLN2 захворювання).

Неепілептичні стани:

- Доброякісний міоклонус дитинства відрізняється відсутністю ЕЕГ-кореляцій з міоклоніями.
- Гіпереклексія проявляється патологічними стартл-реакціями, які не мають ЕЕГ-кореляції.
- Гіпнічне посмикування - це нормальні епізоди міоклонуса уві сні, які найчастіше спостерігаються при поверхневому сні.
- Напади тремтіння (Shuddering attacks) супроводжуються повторюваними, швидкими здриганнями, часто спровокованими збудженням; кореляція на ЕЕГ відсутня.

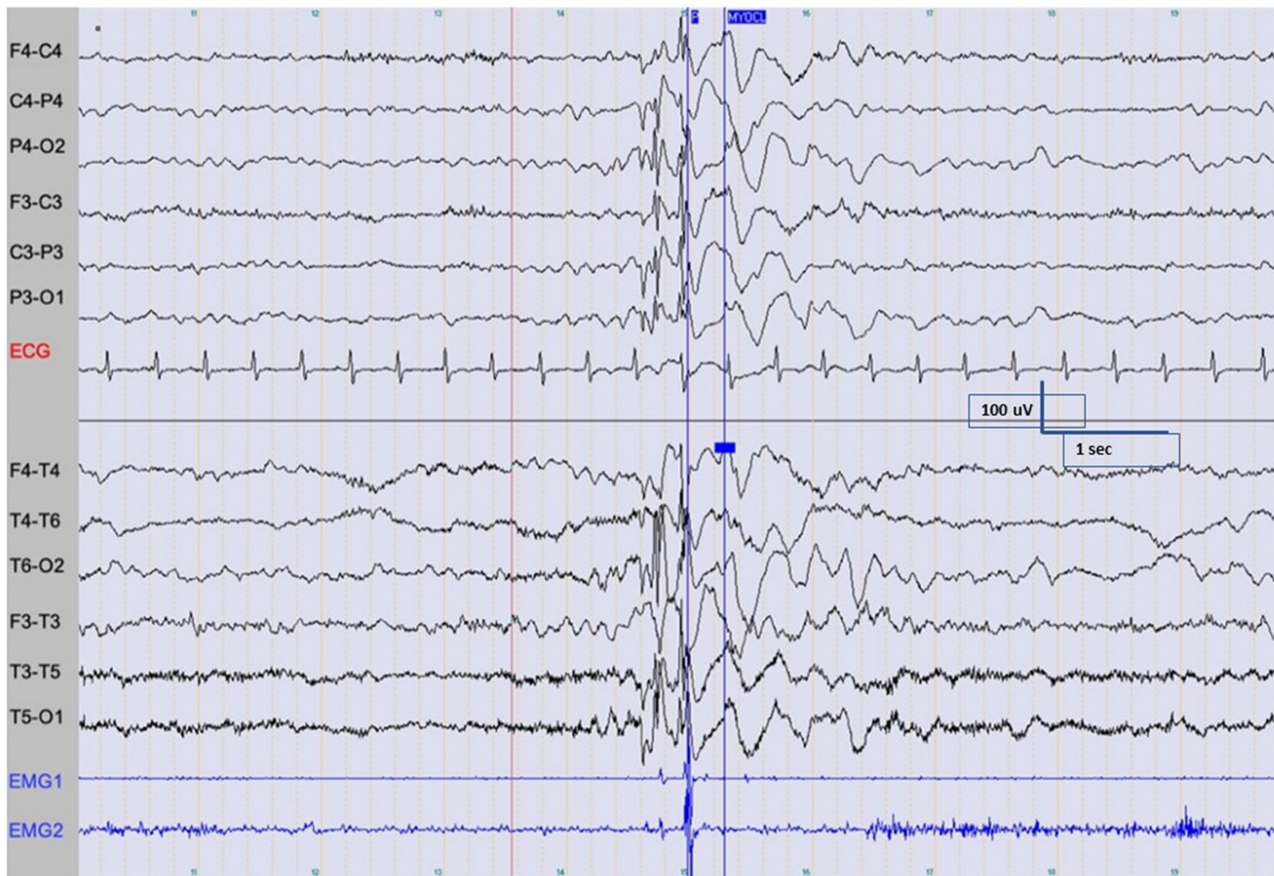


Рисунок 4 Хлопчик, 14 міс., з міоклонічною епілепсією раннього дитячого віку. EEG показує генералізований комплекс “спайк- хвиля” з клінічним міоклонічним посмикуванням, що ідентифікується на EMG відведенні.

2.2.2 | Енцефалопатії розвитку та епілептичні енцефалопатії (DEEs)

Рання інфантильна енцефалопатія розвитку та епілептична енцефалопатія (EIDEE)

EIDEE – це синдром, який характеризується наступними ознаками (Таблиця 5):

- Початок епілепсії у перші 3 місяці життя з частими нападами, які, як правило, є медикаментозно - резистентними. Аномальні результати неврологічного обстеження, наприклад, порушення постави, тонусу чи рухів.
- Помірні чи глибокі порушення розвитку, що виявляються згодом.
- Аномальна інтеріктальна EEG, яка може включати патерн спалах - пригнічення, дифузне уповільнення або мультифокальні розряди.
- Нейровізуалізація, метаболічне та генетичне тестування дозволяють провести точну етіологічну класифікацію у ~80% випадків.^{9,26}

Переважають типи нападів включають фокальні тонічні, генералізовані тонічні, міоклонічні, фокальні клонічні та епілептичні спазми. Можуть виникати послідовні напади.^{3,79} EIDEE включає стани у новонароджених та немовлят, раніше класифіковані як синдром Отахари та рання міоклонічна енцефалопатія.^{79,80} Синдром може мати безліч різноманітних основних етіологій, включаючи генетичні, метаболічні та структурні. Електроклінічні описи синдрому Отахари (переважно EEG патерн спалах - пригнічення та тонічні судоми) та ранньої міоклонічної енцефалопатії (переважно мі-

оклонічні напади та або спалах - пригнічення або інші значні порушення EEG) були надзвичайно цінними для класифікації епілепсії.^{81,82} Ця номенклатура дозволила клініцистам та дослідникам вивчити причини, наслідки та лікування новонароджених та немовлят з важкою епілепсією з раннім початком та надавали сім'ям важливу інформацію про прогноз. Однак електроклінічні особливості цих двох синдромів в значній мірі збігаються і, крім того, мають подібну етіологію.^{80,83-85} Робоча група запропонувала, що поділ EIDEE на індивідуумів з синдромом Отахари та ранньою міоклонічною енцефалопатією більше не дає цінної інформації для прийняття клінічних рішень або визначення прогнозу.

Епідеміологія:

Частота EIDEE оцінюється в 10/100 000 новонароджених.⁹

Клінічна картина:

Цей синдром починається у ранньому дитячому віці (діапазон 0-3 місяців) і однаково вражає хлопчиків та дівчаток. Неврологічне обстеження часто демонструє серйозне відхилення від норми з порушеннями тонусу (найчастіше центральна гіпотонія), постави та рухової поведінки з кірковим порушенням зору. Аномальний неврологічний розвиток та поведінкові розлади часто виявляються до початку нападів, але їх може бути складно розпізнати через надзвичайно ранній початок (перегляд ранніх відеозаписів може бути корисним). Більшість дітей мають помірні чи глибокі порушення розвитку. Сімейний анамнез, історія вагітності та пологів зазвичай нормальні. Розмір голови варіюється в залежності від етіології, але може бути нормальним при народженні.

ТАБЛИЦЯ 5 Діагностичні критерії ранньої інфантильної енцефалопатії розвитку та епілептичної енцефалопатії (EIDEE)

	Обов'язкові критерії	Застережні критерії	Критерії виключення
Напади	Тонічні та/або міоклонічні напади		
ЕЕГ	Інтеріктальна ЕЕГ: Спалах - пригнічення, або мультифокальні розряди Дифузне уповільнення		
Вік дебюту нападів	Від народження до 3 міс (скорегований для недоношених)		
Розвиток на початку захворювання		Нормальний розвиток на початку, хоча визнається що оцінка може бути ускладненою	
Неврологічний огляд			Нормальні дані неврологічного обстеження, хоча визнається, що оцінка може бути ускладненою в тому числі у дитини з дуже частими нападами або якщо вона отримує ПЕП, що може вплинути на результати обстеження
Коморбідна патологія	Порушення розвитку присутнє до або розвивається незабаром після початку нападів		
Перебіг захворювання	Порушення неврологічного розвитку, включаючи розумову відсталість		
<i>Чи потрібні для встановлення діагнозу МРТ або іктальна ЕЕГ?</i>			
МРТ не потрібно для встановлення діагнозу, але наполегливо рекомендується виключити структурні причини			
Іктальна ЕЕГ не потрібна у немовляти з характерними клінічними ознаками, коли інтеріктальна ЕЕГ показує спалах - пригнічення, мультифокусні розряди з дифузним уповільненням			
<i>Синдром без лабораторного підтвердження:</i> у регіонах з обмеженими ресурсами цей синдром не може бути діагностований без інтеріктальної ЕЕГ			

Перебіг захворювання:

Напади зазвичай резистентні до лікарських засобів, якщо не виявлені метаболічні або генетичні мішені для точної терапії або структурні аномалії, що піддаються хірургічному втручанню.^{86,87} Наприклад, у пацієнтів із патогенними варіантами *SCN2A* або *SCN8A* спостерігається реакція нападів на препарати, що впливають на натрієві канали, часто у високих дозах.⁸⁸⁻⁹⁰ EIDEE, незалежно від того, чи присутні епілептичні спазми, може розвинути у IESS з патерном спалах - пригнічення або мультифокальними порушеннями ЕЕГ, які в деяких випадках розвиваються у гіпсаритмічний патерн. У новонароджених та немовлят ступінь будь-якого порушення розвитку важко оцінити; проте майже у всіх немовлят з EIDEE буде помірна чи глибока розумова відсталість. Винятки включають деяких осіб з раннім ефективним лікуванням основної етіології, як це може мати місце при піридоксинзалежній епілепсії або піридокс(ам)ін-5'-фосфатній недостатності.⁹¹ Немовлята з EIDEE часто мають супутні рухові розлади, включаючи міоклонус, хорею, дистонію та тремор. Вони можуть з'являтися до початку нападів, на ранніх стадіях розвитку синдрому чи розвиватися з часом. Диференціювати пароксизмальні рухові розлади від нападів може бути непросто, особливо в контексті виражено аномальної інтеріктальної ЕЕГ. У таких випадках слід розглянути можливість проведення тривалого відео-ЕЕГ-моніторингу із записом відведень ЕМГ для підтвердження типу пароксизмальної події.⁸⁷

Супутні захворювання, пов'язані з глобальною неврологічною інвалідністю, включаючи кортикальні порушення зору, рухові порушення, ортопедичні проблеми, поведінкові проблеми, труднощі з годуванням, а також рання висока смертність є визнаними асоціаціями із цим синдромом.⁹²

Напади:

Діагностика EIDEE вимагає наявності одного чи кількох з наступних типів нападів:

1. Тонічні напади.
2. Міоклонічні напади.
3. Епілептичні спазми.
4. Послідовні напади можуть включати тонічні, клонічні та/або вегетативні компоненти, а також автоматизми без єдиного переважного типу нападу.

Тонічні напади часті та можуть виникати ізольовано або групами по 10-20 кластерів на день. Якщо вони виникають групами, відмінні ознаки від спазмів включають (1) тонічні напади зазвичай виникають незалежно від циклу сну, на відміну епілептичних спазмів, які часто виникають при пробудженні; та (2) тонічні напади тривають довше, ніж епілептичні спазми, що тривають менше 3 секунд. Тонічні судоми у неонатальному періоді бувають фокальними чи асиметричними.

Фокальний або мультифокальний міоклонус може бути переважним типом нападів. Частота виникнення міоклонусу варіюється від епізодичних до майже безперервних нападів. Міоклонус може бути нестійким або масивним та двосто-

роннім. Нестійкий міоклонус є синхронним, асиметричним та випадковим (за локалізацією та часом). Це може статися на обличчі чи кінцівках або може бути обмежене лише бровою, губою чи пальцем. Це відбувається як під час неспання, так і під час сну. Нестійкий міоклонус найчастіше асоціюється з метаболічною етіологією.

У деяких пацієнтів виникають епілептичні спазми. Вони найчастіше спостерігаються після першого місяця життя. Зазвичай вони виникають групами часто при пробудженні.

Послідовні напади характеризуються декількома проявами, що відбуваються послідовно під час нападу.³ Наприклад, подія може починатися з фокальних тонічних ознак, за якими йдуть фокальні клонічні ознаки, а потім епілептичні спазми без будь-якого переважаючого прояву. На додаток до вищевказаних типів нападів можуть виникати фокальні моторні напади.

ЕЕГ:

Інтеріктальна ЕЕГ: фонові активність порушена і може демонструвати спалах - пригнічення, мультифокальні спайки/гострі хвилі з уповільненням або без нього, переривчастість та/або дифузне уповільнення (Рисунок 5). Фонові відхилення можуть бути незначними на дуже ранніх стадіях перебігу у рідкісних пацієнтів, але швидко погіршуватимуться зі збільшенням частоти нападів. Паттерн спалах-пригнічення складається з високовольтних сплесків (150-300 мкВ) змішаних спайків, гострих та повільних хвиль тривалістю 1-5 с, що чергуються з періодами вираженого пригнічення (<5 мкВ) тривалістю 3-10 с; проте на тривалість можуть впливати отримувані ліки. Це зазвичай спостерігається як у стані неспання, так і уві

сні, реакції на стимуляцію відсутні. Патерн спалах - пригнічення зазвичай двосторонній, але може бути асиметричним, асинхронним чи навіть одностороннім. Іноді можна спостерігати випадкове фокальне згасання. У деяких дітей аномальний фоновий патерн ЕЕГ може спостерігатися до нападів, при цьому патерн спалах - пригнічення стає очевидним лише постіктально. Паттерн спалах -пригнічення може зникнути із віком, але ЕЕГ залишиться аномальною. У немовлят, які розвиваються до ІЕСС, з віком може виникнути гіпсаритмія. Якщо етіологія піддається лікуванню (метаболічне або структурне ураження, що піддається хірургічному втручанню), ЕЕГ може поліпшитися або навіть нормалізуватися.

Іктальна ЕЕГ: Картина залежить від типу нападу. У неонатальному періоді іктальні патерни є фокальними або асиметричними. При тонічних нападах патерн спалах-пригнічення слабшає з появою низьковольтної високочастотної швидкої активності. Міоклонус може мати кореляти між сплеском і гострою хвилею. Нестійкий/фрагментований міоклонус може мати іктальний корелят. Фокальні напади пов'язані з фокальним іктальним ритмом рекрутингу. Іктальний патерн при послідовному нападі змінюватиметься під час нападу зі зміною клінічних проявів. Епілептичні спазми супроводжуються генералізованою або фокальною гострою або повільною хвилею високої амплітуди, за якою слідує швидка активність з низькою амплітудою та ослаблення.

Крім того, іктальні патерни ЕЕГ можуть спостерігатися як з клінічними нападами, так і без них.

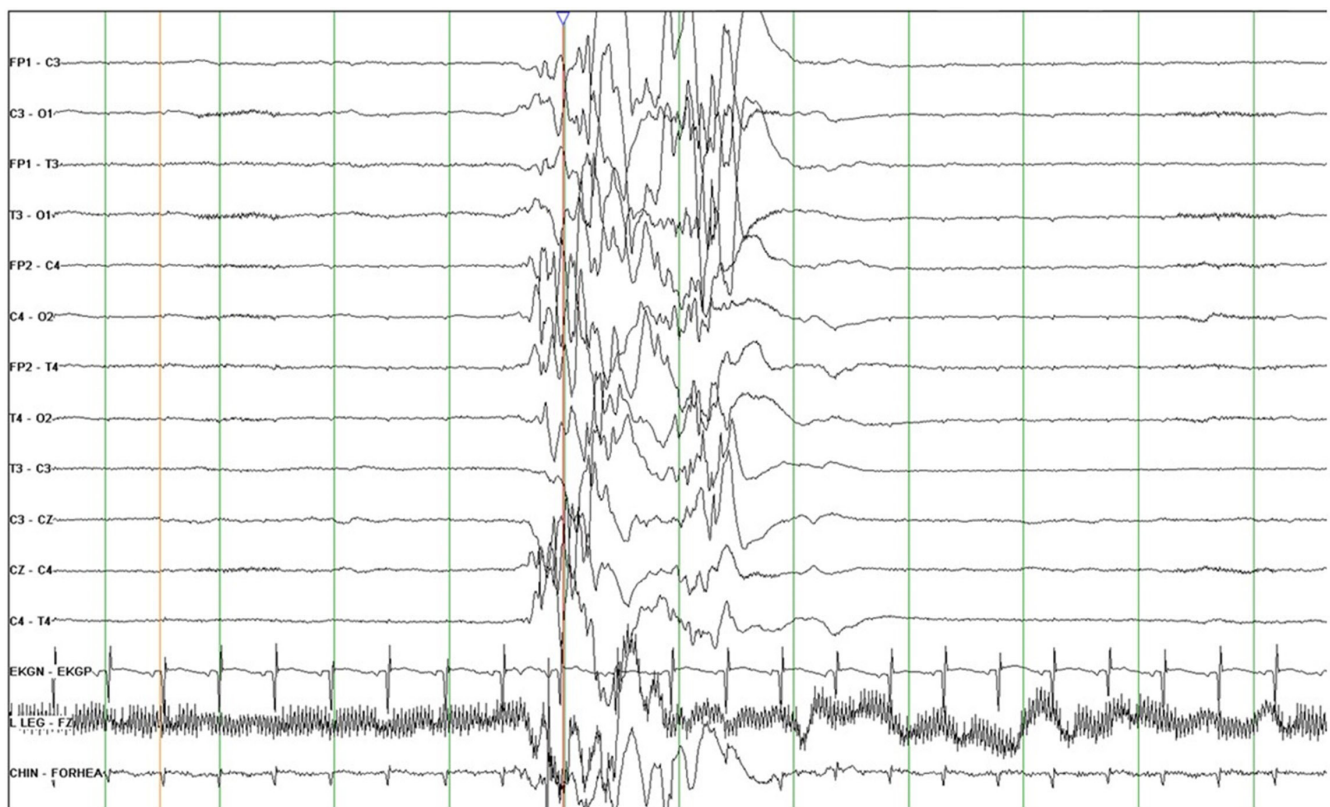


РИСУНОК 5 Хлопчик, 4 тижні, з ранньою інфантильною DEE. На 2-й день життя у нього почалися послідовні напади з вираженим тонічним компонентом та тяжкою енцефалопатією. ЕЕГ (20 мікрівольт/мм, 30 мм/с) показує патерн спалах - пригнічення. Генетичне тестування показало патогенний варіант *KCNQ2*. У пацієнта спостерігалось помітне зменшення нападів при прийомі карбамазепіну, але в нього залишилась глибока затримка розвитку.

Візуалізація:

Структурні аномалії головного мозку є важливою і частою причиною EIDEE, їх слід шукати у всіх дітей. У тих випадках, коли напади резистентні до лікарських засобів і фокальні ознаки домінують, слід розглянути додаткові методи візуалізації, щоб виключити хірургічно виправне ураження. При певних генетичних етіологіях спочатку візуалізація часто є нормальною або може показати зменшений об'єм мозку або ознаки гіпо-/дем'єлінізації білої речовини. Згодом може розвинутиися церебральна атрофія.

Генетичне дослідження:

Слід розглянути наступні дослідження:

- Хромосомний мікроарей, каріотип (наприклад, кільцева хромосома 14).
- Генна панель, повноекзомне або геномне секвенування - для якості підсумкового звіту про тестування може бути корисним для виділення фенотипічних ознак, що відповідають конкретним генам, якщо такі є (див. розділ нижче).

Причинно-патогенні варіанти генів можуть бути виявлені у більш ніж половини пацієнтів з EIDEE.^{9,84}

Tun(u) нападу(ів) та EEG разом з іншими фенотиповими ознаками можуть передбачити генотип:

- Патогенні варіанти *KCNQ2-DEE* пов'язані з послідовними нападами (в основному з тонічним компонентом, але також з клонічними, тонічними, міоклонічними, епілептичними спазмами або вегетативними нападами) (див. розділ нижче). Цей варіант також спостерігається при виключно тонічних нападах, пов'язаних з патерном спалах – пригнічення або мультифокальною EEG. Сімейний анамнез може включати осіб із самообмеженою сімейною дитячою епілепсією.^{88, 93–98}
- Патогенні варіанти *SCN2A-DEE* можуть включати послідовні напади з переважно тонічними та вегетативними ознаками.^{90,99}
- Патогенні варіанти *SCN8A-DEE* пов'язані з фокальними нападами.¹⁰⁰
- Патогенні варіанти *STXBPI-DEE* пов'язані з асиметричними тонічними або послідовними нападами (тонічні, вегетативні, клонічні та епілептичні спазми).^{101,102}
- *CDKL5-DEE* пов'язані з тонічними нападами. Послідовні напади зазвичай повторюються з фенотипом «гіперкінетичні-тонічні-спазми».^{18,103}
- Патогенетичні варіанти *KCNT1-DEE* можуть проявлятися фокальними тонічними нападами з вегетативними симптомами.¹⁰³
- Патогенетичні варіанти *UBA5-DEE* можуть проявлятися переважними міоклонічними нападами.¹⁰⁴

Метаболічні дослідження:

Слід наполегливо розглянути можливість проведення метаболічних досліджень, особливо якщо при візуалізації не виявлено явних структурних аномалій.⁸⁶ Крім того, особливості візуалізації або EEG можуть вказувати на специфічну метаболічну етіологію. Детальне нейрометаболічне тестування має проводитись згідно рекомендацій інших джерел; проте дослідження повинні включати аналіз сечі на органічні та амінокислоти (включаючи s-сульфоцистеїн), альфа-аміноадипіковий семіальдегід сечі; дослідження в плазмі амінокислот, лактату, сечової кислоти, міді/церулоплазміну, аміаку, ацилкарнітинового профілю, ізоелектричне фокусування трансферину, дуже довголанцюгові жирні кислоти; визначення глюкози, лактату, пірувату, амінокислот та нейротрансмітерів в лікворі.

Диференційна діагностика

- Спровоковані напади, пов'язані з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, інфекцією, гострим зворотнім метаболічним порушенням, інсультом або внутрішньочерепним крововиливом, можуть бути міоклонічними, фокально-клонічними та фокально-тонічними. Може спостерігатися важка енцефалопатія та EEG з патерном спалах-пригнічення. Спровоковані напади трапляються набагато частіше, ніж ті, що пов'язані з EIDEE, і необхідно провести відповідні дослідження для виключення гострих причин. Однак деякі генетичні причини EIDEE, включаючи дефіцит кофактору молібдену та дефіцит сульфітоксидази, мають особливості візуалізації, які можуть імітувати гіпоксичне ушкодження головного мозку.

Епілепсія раннього дитячого віку з мігруючими фокальними нападами (EIMFS)

EIMFS - це рідкісна епілептична енцефалопатія та енцефалопатія розвитку, що починається з резистентних до лікарських засобів фокальних нападів на першому році життя та супроводжується важкою енцефалопатією (Таблиця 6). Фокальні напади можуть виникати в обох півкулях і мігрувати з однієї кортикальної області до іншої протягом нападу. Припадки часто бувають тривалими з епізодами епілептичного статусу.¹⁰⁵ Причина в основному генетична: основним геном є *KCNT1106* і більше 25 інших генів пов'язані з цим синдромом.¹⁰⁷ Прогноз несприятливий, з тяжкою неврологічною інвалідизацією та скороченням тривалості життя, що може бути частково пов'язане зі специфічною генетичною мутацією,^{105,108} хоча повідомлялося про більш легкий перебіг у кількох дітей.

Епідеміологія:

Поширеність EIMFS оцінюється в ~0,11/100 000 дітей.¹⁰⁹

Клінічна картина:

Цей синдром зазвичай починається у перші 6 місяців (у середньому 3 місяці), у поодиноких випадках – у другій половині першого року життя.^{105,108,110} Обидві статі страждають однаково. Розмір голови та неврологічне обстеження зазвичай нормальні на початку захворювання. У більшості пацієнтів мікроцефалія розвивається на 1 році життя.^{110,111} Розвиток може бути нормальним в дебюті; однак типовим є регрес та наступна значна затримка розвитку.¹⁰⁵

Перебіг захворювання:

Прогноз несприятливий: медикаментозно резистентні напади, тяжкі неврологічні порушення розвитку і рухові порушення, скорочення тривалості життя,^{105,110} хоча повідомлялося про легший розвиток захворювання у кількох дітей. Деякі пацієнти також страждають від важкої дисмоторики кишечника і можуть мати рухові розлади,¹⁰⁹ що є загальним для багатьох генетично обумовлених епілептичних енцефалопатій.

Напади:

Фокальні моторні клонічні чи тонічні напади є обов'язковою умовою для встановлення діагнозу. Спочатку вони мають спорадичний характер, але їх частота швидко збільшується протягом тижнів і місяців після початку нападів. Напади можуть бути менш помітними, із зупинкою поведінки з адверсією голови та очей або без неї, а також із вираженими вегетативними проявами.^{105,112}

Фокальні напади демонструють мігруючий патерн на ЕЕГ, який може бути пропущений, якщо не проводити тривалий відео-ЕЕГ-моніторинг.^{108,112,113} Клінічно міграція характеризується односторонньою фокальною тонічною або клонічною активністю на початку нападу, яка потім переходить у контралатеральну фокальну тонічну або клонічну активність протягом одного нападу. Часто зустрічається епілептичний статус.¹¹² Повідомлялося про поодинокі випадки епілептичних спазмів в анамнезі.^{109,114–116} Міо-клонічні напади виключаються.

ЕЕГ:

Фонові ЕЕГ може бути нормальною на початку; проте згодом відбувається дифузне уповільнення основної активності.^{105,109,112} Мультифокальні розряди завжди з'являються згодом. Аномалії ЕЕГ посилюються при депривації сну та уві сні. У поодиноких випадках відзначається гіпсаритмія.^{109,115}

Іктальна ЕЕГ корелює з клінічною симптоматикою, і в тому самому епізоді нападу послідовно задіяно кілька незалежних областей кори головного мозку (Рисунок

б).^{112,113} Іктальна ЕЕГ характеризується монотонною активністю в діапазоні 4-10 Гц, що починається у скронево-потиличних областях зі специфічним та патогномонічним патерном поширення міграції.^{112,113} Нещодавно були розроблені два ЕЕГ-маркери для диференціації нападів EIMFS, викликаних *KCNT1*, від інших фокальних нападів, що спостерігаються у новонароджених та немовлят, з відмінностями в часі та когерентності іктальних ритмів нападів.¹¹³

Візуалізація:

Нейровізуалізація спочатку нормальна, повідомляється про легке або помірне збільшення субарахноїдальних та шлуночкових просторів. При спостереженні за деякими випадками повідомлялося про атрофію головного мозку, переважно в області мозочка. Часто повідомляється про уповільнення мієлінізації з гіперінтенсивністю білої речовини при МРТ та зниження N-ацетилапартату при МР-спектроскопії.^{106,109,110}

Генетичне дослідження:

Сімейне успадкування зустрічається рідко, демонструючи міжсімейну мінливість (батьки з помірним ураженням у немовлят з EIMFS).^{117,118} Найчастіше залученими до процесу виявляються аномалії генів *de novo*. *KCNT1* є основним геном і зустрічається майже у половині випадків.^{106,107,119} Інші гени, пов'язані з цим синдромом, включають в основному *SCN1A*, *SCN2A*, *SLC12A5*, *BRAT1* та *TBC1D24*.¹⁰⁷

Метаболічне дослідження:

У деяких дітей з EIMFS було виявлено вроджені порушення глікозилювання.¹²⁰

Диференційна діагностика:

- SeLNE, SeLFNIE та SeLIE відрізняються нормальним розвитком дитини та відсутністю мігруючого патерну в межах одного і того ж нападу на іктальній ЕЕГ.
- Інші фокальні епілепсії з раннім початком, зумовлені структурною етіологією, відрізняються наявністю стереотипних нападів, часто з одним постійним фокусом без мігруючого патерну на ЕЕГ.
- Інші EIDEE. У цих дітей можуть бути мультифокальні та/або генералізовані напади з тяжкою затримкою розвитку нервової системи, але на ЕЕГ не спостерігається характерного мігруючого патерну в межах одного і того ж нападу. У багатьох із цих дітей також можуть розвинути рухові розлади.
- Інші вроджені порушення обміну речовин.
- СД (Синдром Драве) відрізняється тривалими фокально-клонічними (геміклонічними) нападами, які чергуються з боку на бік з різними судомами. Однак у цих пацієнтів не спостерігається міграційного патерну в межах одного і того ж нападу.

ТАБЛИЦЯ 6 Діагностичні критерії епілепсії раннього дитячого віку з мігруючими фокальними нападами

	Обов'язкові критерії	Застережні критерії	Критерії виключення
Напади	Фокальні/мультифокальні тонічні або клонічні напади, з незначною зупинкою поведінки або без неї та вираженими вегетативними проявами. Клінічно судоми мігрують з однієї півкулі або долі до іншої. Частота нападів швидко зростає у перші тижні та місяці, часто прогресуючи до епілептичного статусу.		Міоклонічні напади
ЕЕГ	Іктальний запис покаже мігруючий патерн (може бути не виявленим, якщо не виконуватиметься тривалий відео-ЕЕГ-моніторинг). Інтеріктальна ЕЕГ: Мультифокальні розряди	Інтеріктальна ЕЕГ: Паттерн «спалах - пригнічення» до початку прийому ліків Одиничне стійке епілептичне вогнище на ЕЕГ Гіпсаритмія	
Вік дебюту нападів	<12 місяців	Початок 6-12 місяців	
Розвиток на початку захворювання		Важка затримка до початку нападів	
Неврологічне обстеження		Значні відхилення при неврологічному обстеженні до початку нападів	
Коморбідна патологія	Уповільнення або регрес розвитку з частими нападами		
Візуалізація			Аномальна нейровізуалізація зі структурним причинним ураженням
Перебіг захворювання	Затримка розвитку нервової системи	Відсутність нападів Відсутність атрофії мозку	

Чи потрібна для діагностики МРТ чи іктальна ЕЕГ?

МРТ необхідна для встановлення діагнозу, щоб виключити причинну структурну етіологію.

Іктальна ЕЕГ може не знадобитися, якщо спостерігається клінічна міграція. Проте іктальна ЕЕГ наполегливо рекомендується для документування мігруючого патерну.

Синдром без лабораторного підтвердження: У регіонах з обмеженими ресурсами діагноз EIMFS може бути поставлений на підставі клінічного спостереження міграції нападів без проведення ЕЕГ або МРТ за умови дотримання всіх інших обов'язкових клінічних критеріїв та критеріїв виключення

Синдром інфантильних епілептичних спазмів (IESS)

IESS - це термін, запропонований для включення як немовлят із синдромом Веста, так і з епілептичними спазмами, які не відповідають усім критеріям синдрому Веста (Таблиця 7). Синдром Веста класично відноситься до тріади епілептичних спазмів, гіпсаритмії та стагнації або регресії розвитку.¹²¹ Однак у немовлят із IESS часто відсутній один із цих трьох критеріїв. Наприклад, вплив на розвиток може бути неочевидним або типова гіпсаритмія може бути відсутньою. Ця проблема була раніше виявлена дельфійською групою West, яка запропонувала термін синдром інфантильних спазмів для всіх випадків інфантильних спазмів, незалежно від результатів ЕЕГ, та зберегла термін синдром Веста для випадків, з гіпсаритмією, незалежно від регресії розвитку.¹²² Ця зміна наголошує на важливості ранньої діагностики та терапії, оскільки скорочення часу до початку лікування пов'язане з кращим результатом.¹²³ Додавання терміну «епілептичний» до назви синдрому було зроблено на прохання багатьох фахівців з дитячої неврології/епілепсії, щоб уник-

нути плутанини з неепілептичними спазмами та підкреслити епілептичну природу цього синдрому.

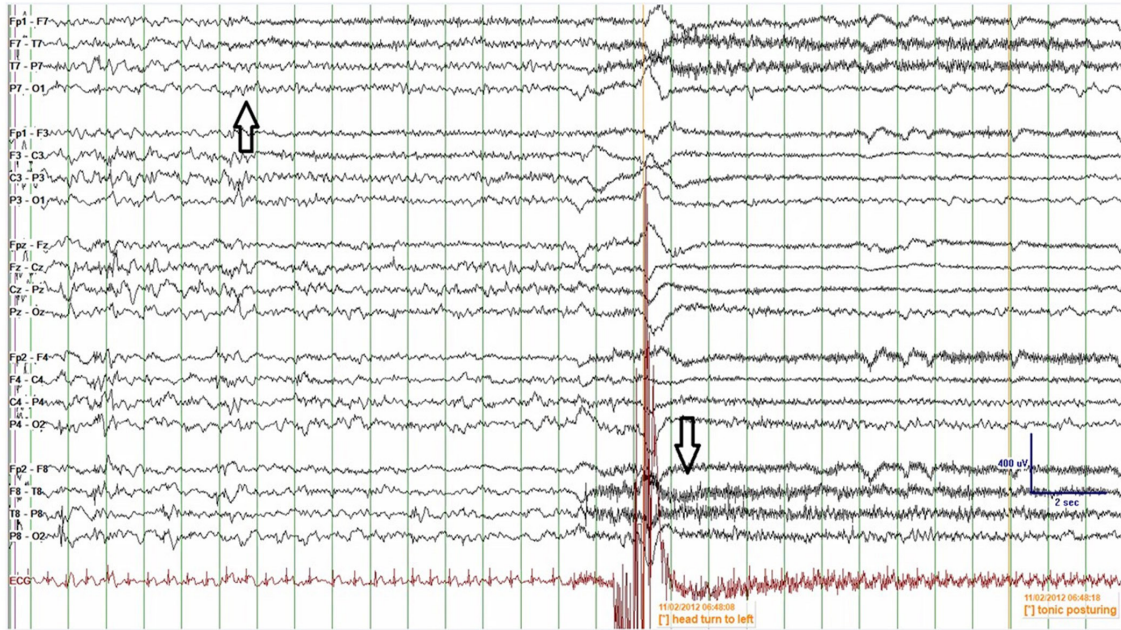
IESS характеризується початком епілептичних спазмів у віці від 1 до 24 (пік від 3 до 12) місяців, хоча може спостерігатися і пізніший початок. У немовлят може не бути попереднього анамнезу, або попередній анамнез може відображати основну причину, наприклад, набуте структурне ураження мозку або генетичну аномалію. У деяких випадках у немовлят з EIDEE або іншими епілепсіями з раннім початком (зазвичай з фокальними нападами) після 3-4 місяців можуть розвинути клінічні та ЕЕГ ознаки IESS.¹²⁴

Епідеміологія:

За оцінками, захворюваність IESS становить 30/100 000 живонароджених немовлят, при цьому деякі дослідження вказують на більш високий рівень захворюваності у високих географічних широтах (Швеція, Фінляндія, Данія).^{9, 125-127} Популяційна когорта показала, що на IESS припадає 10% епілепсій, з початком до 36 місяців.^{9,41} Хворіють обидві статі, але частіше хлопчики.^{8,3}

РИСУНОК 6 На рисунках А-С показані послідовні фрагменти запису ЕЕГ у 3-місячної дівчинки з епілепсією раннього дитячого віку з мігруючими фокальними нападами, спричиненими патогенним варіантом SCN2A. ЕЕГ показує тривалий напад, який почався в лівій скроневій ділянці (стрілка вгору, А) і мігрував у праву скроневу ділянку (стрілка вниз, А), а потім в центральну область (стрілка, В) і закінчився в правій скроневій ділянці (С). Під час нападу у дитини спочатку був поворот голови вліво, потім двостороннє тонічне положення, відхилення голови вправо, а потім відхилення голови вліво, з іктальною тахікардією (див. відведення ЕКГ).

(A)



(B)



(C)



ТАБЛИЦЯ 7 Діагностичні критерії синдрому інфантильних епілептичних спазмів

	Обов'язкові критерії	Застережні критерії	Критерії виключення
Напади	Згинальні, розгинальні або змішані епілептичні спазми, які часто виникають серіями		
ЕЕГ	Інтеріктальноріктальна ЕЕГ: Гіпсаритмія, мультифокальні або фокальні епілептиформні розряди (які можуть спостерігатися одразу після початку спазмів)	Інтеріктальна ЕЕГ: Нормальна ЕЕГ Паттерн «спалах-пригнічення»	Іктальна ЕЕГ: Нормальна ЕЕГ під час зареєстрованих клінічних випадків спазмів
Вік дебюту	1-24 місяці (хоча епілептичні спазми можуть початися пізніше, тоді це не буде синдромом інфантильних спазмів)	Вік початку захворювання 1-2 місяці	
Коморбідна патологія	Уповільнення розвитку після початку спазмів, але може бути відсутнім на ранніх стадіях (важко визначити у дитини з наявними значними порушеннями розвитку)		

Чи потрібна для встановлення діагнозу МРТ або іктальна ЕЕГ?

МРТ не потрібна для встановлення діагнозу, але наполегливо рекомендується для визначення основної причини.

Іктальна ЕЕГ не потрібна для встановлення діагнозу, якщо інтеріктальне дослідження показує гіпсаритмію або епілептиформні аномалії, або затримку розвитку. За відсутності гіпсаритмії або епілептиформних аномалій потрібен іктальний запис

Можливий розвиток синдрому: немовлята з попередньо існуючим ураженням головного мозку, вадами розвитку мозку або специфічними генетичними захворюваннями, включаючи ранню інфантильну DEE, у яких спостерігаються значні міжприступні аномалії ЕЕГ (висока амплітуда, фонове уповільнення та/або мультифокальні розряди), повинні ретельно спостерігатися на предмет розвитку клінічних епілептичних спазмів. Однак синдром ISS не може бути діагностований до появи обов'язкового типу нападу

Синдром без лабораторного підтвердження: У регіонах з обмеженими ресурсами наполегливо рекомендується провести інтеріктальну ЕЕГ. Однак, якщо ЕЕГ недоступна, якщо досвідчений лікар засвідчить чіткі кластери типових епілептичних спазмів (особисто або по відеозапису), з урахуванням інших обов'язкових клінічних критеріїв та критеріїв виключення, може бути поставлений діагноз ISS.

Клінічна картина:

Початок IESS відмічається в періоді від 3 до 12 місяців, з діапазоном 1-24 місяці. Якщо початок захворювання відбувається до 3 місяців, слід розглянути інші ранні енцефалопатії розвитку та епілептичні енцефалопатії. До початку IESS розвиток може бути нормальним, але часто присутня історія попереднього явного або передбачуваного аномального розвитку. Уповільнення розвитку, зупинка чи регрес спостерігаються з початком спазмів, хоча на ранніх стадіях може бути неочевидним. Батьки можуть повідомляти про ізольоване зниження зорової уваги або зміну соціальної реакції за декілька днів або тижнів до початку спазмів. Уповільнення та регрес розвитку зазвичай посилюються без термінового та ефективного лікування. Хоча розмір голови та огляд можуть бути нормальними, ретельне неврологічне обстеження може дати підказки про етіологію, включаючи аномальний розмір голови або результати неврологічного огляду. Крім того, важливо провести дерматологічне обстеження (на наявність стигм, що вказують на нейрошкірне захворювання, наприклад туберозний склероз), офтальмологічну оцінку та обстеження на наявність дисморфічних рис, оскільки вони можуть вказувати на основну причину.

Перебіг захворювання:

IESS часто переходить в інші види епілепсії або синдрому, особливо синдром Леннокса-Гасто або медикаментозно-резистентні фокальні епілепсії. Хоча точних даних немає, передбачається, що приблизно у 30% пацієнтів з IESS може розвинути синдром Леннокса-Гасто.¹²⁸⁻¹³⁶ У деяких немовлят може починатися фокальна епілепсія, що переходить в IESS, а потім, у міру дорослішання дитини або у відповідь на терапію, повернутися до фокальної епілепсії. У таких випадках на ЕЕГ часто видно фокальні ознаки, а типова гіпсаритмія може бути відсутньою. Супутні фокальні напади, асиметричні епілептичні спазми та стійкі фокальні

ознаки на ЕЕГ також повинні навести на думку про структурну аномалію мозку.

У деяких випадках епілептичні спазми можуть зберігатися, особливо при деяких генетичних або структурних енцефалопатіях. У деяких пацієнтів вони проходять при ефективній терапії, і в подальшому епілепсія не спостерігається.

У плані розвитку багато немовлят відстають у розвитку незалежно від результату лікування судом. Тяжкість затримки розвитку пов'язана, головним чином, з етіологією та своєчасністю лікування. Прогноз більш сприятливий для немовлят із попереднім нормальним розвитком, невідомою причиною та швидко розпочатим лікуванням, специфічним для даного синдрому.^{123,125}

Напади:

Епілептичні спазми є обов'язковою умовою для встановлення діагнозу IESS і складаються з коротких тонічних скорочень осьових м'язів, кожне з яких зазвичай триває <3 с, які можуть бути згинальними, розгинальними або змішаними. Вони зазвичай виникають серіями або групами, зі зростаючою вираженістю рухових ознак по ходу кластера, часто протягом декількох хвилин (хоча кластери можуть тривати 30 хв і більше) і часто спостерігаються при пробудженні. Вони можуть бути симетричними або асиметричними і можуть бути ледь помітними, з незначними кивками голови, рухами очей чи підборіддя.

Фокальні напади також можуть спостерігатися у дитини зі спазмами, особливо при структурній етіології, наприклад, при туберозному склерозі або фокальній кортикальній дисплазії. Фокальні напади можуть виникати окремо від спазмів, або передувати, виникати під час або після групи епілептичних спазмів, або навіть виникати протягом серії епілептичних спазмів. Тонічні судоми на початку захворювання є нетиповими і повинні викликати побоювання щодо іншої ранньої епілептичної енцефалопатії та енцефалопатії розвитку.

EEG:

У період між нападами часто спостерігається гіпсаритмія (хаотичні, високоамплітудні, надмірно уповільнені, багатофокусні епілептиформні розряди), і ймовірність її виявлення вище при реєстрації в NREM фазу сну (Рисунок 7А). У деяких немовлят може бути дуже активна мультифокальна епілептиформна EEG без хаотичного фону, характерного для гіпсаритмії. Одночасний фокальний епілептиформний розряд або швидка фокальна активність повинні вказувати на основну структурну аномалію. На ранніх стадіях захворювання або у дітей старшого віку гіпсаритмія може бути відсутня. Клініцисти не повинні відкладати стандартну терапію для дітей з IESS, які не мають гіпсаритмії.

Іктальний запис епілептичного спазму характеризується високоамплітудною, генералізованою, гострою або повільною хвилею, за якою слідує низькоамплітудна, швидка активність, яка може проявлятися у вигляді короткочасного електродекременту (Рисунок 7В). Гіпсаритмія зазвичай слабшає чи припиняється під час серії епілептичних спазмів. ЕМГ допомагає відрізнити епілептичні спазми від міоклонічних і тонічних нападів (див. Рисунок 8).¹³⁷ Паттерн «спалах-пригнічення» на EEG вказує на EIDEE.

Нейровізуалізація:

Наполегливо рекомендується нейровізуалізація для уточнення етіології, що може вплинути на рішення про лікування. МРТ головного мозку аномальна у половини - двох третин дітей з IESS,^{9, 138-142} і може показувати набуті або вроджені ураження, осередкові, багатоосередкові або дифузні. Ранню візуалізацію слід повторити після 2 років, коли мієлінізація, ймовірно, буде завершена, якщо є підозра на осередкове структурне ураження або у немовлят із рефрактерними інфантильними спазмами невідомої етіології. Може знадобитися оптимізована візуалізація та аналіз для виявлення малопомітної фокальної кортикальної дисплазії, і такі методи, як позитронно-емісійна томографія з флюороксиглюкозою або артеріальне спінове маркування, можуть бути корисними для виявлення фокальних структурних аномалій за наявності наочно нормальної МРТ.^{143,144} Таких дітей слід якомога раніше спрямовувати на прехірургічне епілептологічне обстеження. Крім того, аномалії МРТ можуть вказувати на специфічні метаболічні порушення.

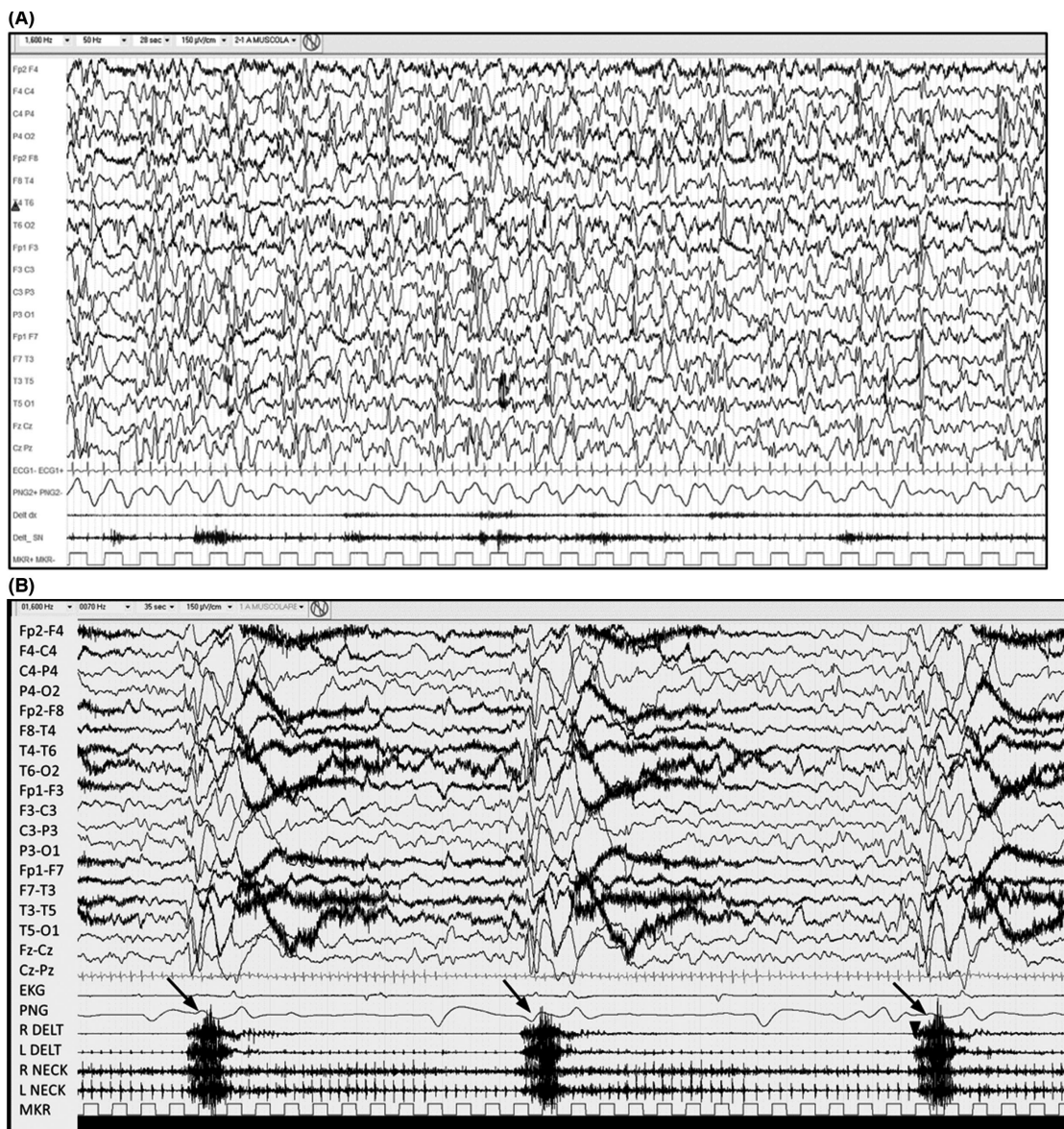


РИСУНОК 7 На А і В: 7-місячний хлопчик із синдромом інфантильних епілептичних спазмів. Интеріктальна EEG (А) показує картину гіпсаритмії. Іктальний запис (В) показує гостру хвилю високої амплітуди, за якою слідує відносний декремент зі скороченням м'язів на ЕМГ.

Генетичне дослідження:

Генетичні дослідження слід розглянути у тому випадку, якщо після клінічного обстеження та на МРТ не буде виявлено жодної етіології.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ Крім того, генетичне тестування слід розглянути для пацієнтів із структурними ураженнями мозку, яким притаманна генетична основа.

Патогенні варіанти у багатьох генах пов'язані з IESS і часто виникають у дитини *de novo*. Генетична етіологія може

бути встановлена у 41% випадків.^{9,41} Етіологія включає трисомію 21, *ARX*, *CDKL5*, *STXBP1*, *IQSEC2*, *TSC1*, *TSC2* та багато інших. Генетична мутація може бути успадкована від батьків з легкими симптомами або від батьків, які не мають клінічних проявів захворювання. Крім того, ряд хромосомних аномалій та варіантів числа копій пов'язані з IESS, тому слід розглянути можливість проведення хромосомного мікроарея та звичайного каріотипування.

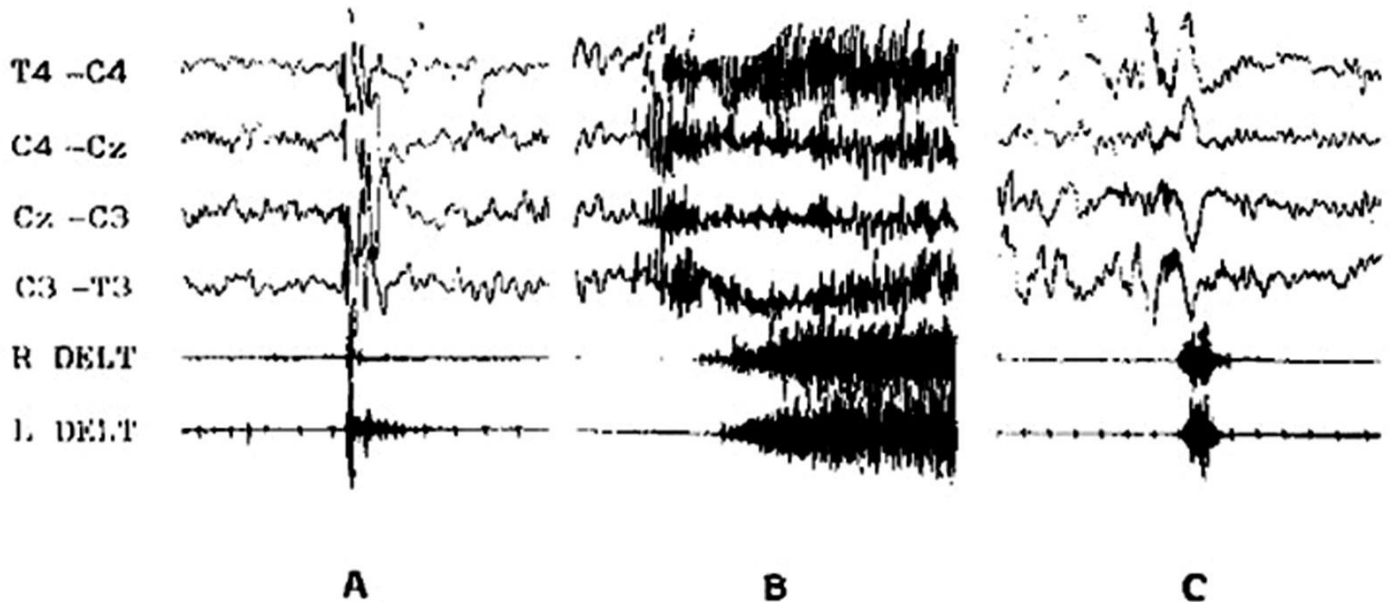


РИСУНОК 8 Диференціація спазму від міоклонічного та тонічного припадку.¹³⁷ Показано обидва канали: ЕМГ та ЕЕГ. Міоклонічний поштовх (А), тонічний напад (В), епілептичний спазм (С).

Метаболічні та інші лабораторні дослідження:

Метаболічна етіологія є рідкісною, але важливою причиною IESS. Метаболічне тестування слід розглянути, якщо етіологія не встановлена при клінічному обстеженні, а на МРТ не виявлено структурних порушень. При відсутності відомої етіології слід розглянути питання про піридоксину залежність. Якщо лабораторні дослідження не дозволяють швидко виключити цей діагноз, слід розглянути можливість призначення немовлятам піридоксину.¹⁴⁸ Однак, враховуючи рідкість цього розладу, таке дослідження повинно проводитися одночасно з терапією першої лінії.

*Диференційна діагностика:**Епілептичні стани:*

- EIDEE починається до 3 місяців. Хоча можуть бути присутні спазми, вони співіснують з іншими типами нападів, включаючи тонічні, міоклонічні та послідовні напади.
- При MEI спостерігаються міоклонічні напади, а не епілептичні спазми. ЕЕГ та ЕМГ дозволяють відрізнити міоклонус від епілептичних спазмів. ЕЕГ показує нормальну фонову активність з генералізованими спайк-хвильовими розрядами.

Неепілептичні стани:

- Доброякісний міоклонус сну: посмикування уві сні - нормальне явище.
- Доброякісний міоклонус раннього дитячого віку проявляється міоклонусом і нормальною міжприступною ЕЕГ.
- Дитяча колька проявляється періодичними тривалими

нападами плачу і застигання. ЕЕГ в межах норми.

- Гастроєзофагеальний рефлюкс або синдром Сандіфера.
- Доброякісні напади тремтіння (shuddering attacks) в дитинстві.
- Доброякісні інфантильні падіння голови: часті падіння голови із початком у віці 3-6 місяців. Це захворювання проходить самостійно, та ЕЕГ у межах норми.
- Гіперекплексія

Синдром Драве (СД)

СД (раніше відомий як тяжка міоклонічна епілепсія дитинства), проявляється на першому році життя у нормальної дитини тривалими, фебрильними та афебрильними, фокальними клонічними (зазвичай геміклонічними) або генералізованими клонічними нападами (Таблиця 8).¹⁴⁹ Інші типи нападів, включаючи міоклонічні та атипові абсанси, з'являються у віці від 1 до 4 років. Напади зазвичай не піддаються лікуванню, і починаючи з другого року життя у дітей спостерігаються когнітивні та поведінкові порушення.¹⁴⁹ Порушення ходи, включаючи характерну присідаючу ходу, зазвичай спостерігаються в пізньому дитинстві.¹⁵⁰ Клінічний діагноз підтверджується виявленням патогенних варіантів у гені натрієвих каналів *SCN1A* (виявляється більш ніж у 80% випадків).¹⁵¹

Епідеміологія:

СД вражає ~6,5/100 000 живонароджених дітей.^{9,41,152}

Клінічна картина:

Початок нападів зазвичай припадає на вік від 3 до 9 місяців, при цьому середній вік становить 6 місяців.^{149,153,154} Рід-

кісні випадки можуть виявлятися вже у віці 1 місяць або в деяких зареєстрованих випадках у віці 20 місяців; проте початок захворювання до 2 місяців або після 15 місяців має насторожити лікаря, щоб він переглянув діагноз і розглянув подальші дослідження для виключення інших станів. Розвиток здається нормальним на початку нападів.^{153–155} Неврологічний огляд на початку нападів нормальний. Початок хо-

діння може бути трохи затриманий (в середньому 16–18 місяців), може спостерігатися нестійкість ходи. Розмір голови в перші роки життя нормальний. Значна затримка розвитку, аномалії неврологічного обстеження, рухові порушення або мікроцефалія на момент початку нападів дозволяють припустити альтернативний діагноз.

ТАБЛИЦЯ 8 Діагностичні критерії синдрому Драве

	Обов'язкові критерії	Застережні критерії	Критерії виключення
Напади	Повторювані фокальні клонічні (геміклонічні) фебрильні та афебрильні напади (які часто чергуються сторонами від нападу до нападу), фокальні з переходом у двосторонні тоніко-клонічні та / або генералізовані клонічні напади	Відсутність в анамнезі тривалих нападів (>10 хв) Відсутність чутливості до лихоманки як триггеру нападів	Епілептичні спазми Раня дитяча SCN1A DEE
ЕЕГ		Нормальний фон ЕЕГ без інтеріктальних розрядів у віці після 2 років	
Вік дебюту нападів	1–20 місяців	1–2 місяці або 15–20 місяців	
Розвиток на початку захворювання		Затримка розвитку на момент початку нападів	
Неврологічний огляд		Фокальні неврологічні прояви (крім пареза Тодда)	
Візуалізація			МРТ, що показує причинно-наслідкове фокальне ураження
Інші дослідження: генетичне та ін.		Відсутність патогенного SCN1A або іншого причинного варіанта	
Перебіг захворювання	Лікарсько-резистентна епілепсія Зниження інтелекту	Хороша ефективність з профілактичними препаратами, що впливають на натрієві канали, включаючи карбамазепін, окскарбазепін та фенітоїн	

Чи потрібна для діагностики МРТ чи іктальна ЕЕГ?

МРТ не потрібно для встановлення діагнозу, але настійно рекомендується для виключення інших причин.

Іктальна ЕЕГ не потрібна для встановлення діагнозу

Можливий розвиток синдрому: У дитини віком до 12 місяців, у якої спостерігаються тривалі геміклонічні або двосторонні тоніко-клонічні судоми з лихоманкою і немає інших основних причин, слід розглянути можливість синдрому Драве. Подальші судомні напади (часто з лихоманкою, і якщо вони тривалі чи геміклонічні) дозволять точніше діагностувати синдром Драве. Діагноз додатково буде підтверджено виявленням патогенного варіанту SCN1A.

Синдром без лабораторного підтвердження: У регіонах з обмеженими ресурсами синдром Драве може бути діагностований у дітей без застережливих критеріїв, які відповідають всім іншим клінічним обов'язковим і критеріям виключення, без ЕЕГ, МРТ і генетичного тестування

Перебіг захворювання:

Напади стійкі до лікарських засобів і зберігаються протягом усього життя. Епізоди епілептичного статусу найчастіше спостерігаються у віці до 5 років. Однак вони можуть виникнути і пізніше, навіть у дорослому житті, особливо під час хвороби чи лихоманки.¹⁵³ До підліткового віку/початку дорослого життя епілептичний статус та атипові абсанси зустрічаються рідко – напади переважно короткочасні, різних типів (фокальні з непритомністю, клонічні, генералізовані тоніко-клонічні, міоклонічні та атипові абсанси). Нічні тонічні та тоніко-клонічні напади можуть з'явитися у цьому віці та стати переважним типом нападів.^{156,157} Згодом прогрес у розвитку сповільнюється, і затримка може стати очевидною від 12 до 60 місяців після початку нападів.^{158–160} Переважає затримка мовленнєвого розвитку. У більшості пацієнтів ступінь розумової відсталості варіюється від помірної до тяжкої (50%).^{155,158} У багатьох пацієнтів розвиваються по-

рушення поведінки, а у деяких – неуважність та гіперактивність.^{153,160,161} Регрес розвитку можна спостерігати після епізодів епілептичного статусу. Однак у більшості пацієнтів спостерігається швидке уповільнення розвитку та, як наслідок, інтелектуальні порушення.¹⁵⁸ Згодом у більшості пацієнтів розвиваються ледь помітні пірамідні ознаки та порушення ходи, що переходить у присідаючу ходу, як правило, до пізнього дитячого або підліткового віку.¹⁵⁰

Hanadu:

Рецидивуючі фокальні клонічні напади (геміклонічні напади, що вражають одну сторону тіла) або генералізовані клонічні напади на початку, які часто є тривалими і часто викликаються лихоманкою, підвищеною температурою навколишнього середовища або імунізацією, є обов'язковими для встановлення діагнозу.^{149,154} Тривалий фокальний клонічний (геміклонічний) напад із лихоманкою (особливо субфебрильною лихоманкою) у віці до 12 місяців за відсутно-

сті інфекції або структурного ураження головного мозку у раніше здорової дитини значною мірою вказує на СД.¹⁵³ До віку від 1,5 до 5 років можуть виникати (але не завжди наявні) додаткові типи нападів^{153,154}:

- Міоклонічні напади.
- Фокальні напади з порушенням усвідомлення.
- Фокальні або двосторонні тоніко-клонічні напади.
- Атипові абсанси.
- Атонічні напади.
- Неконвульсивний епілептичний статус (раніше званий статусом помутніння свідомості), тонічні та тоніко-клонічні напади, головним чином, уві сні та кластерні.

До цього віку, окрім лихоманки, напади можуть бути спровоковані фізичною активністю, зміною температури навколишнього середовища, візуальними патернами (рідко), фотостимуляцією (15% пацієнтів) та хвилюванням.^{139,153,159} Тонічні та тоніко-клонічні напади, переважно уві сні та кластерні напади, можуть з'являтися пізніше протягом хвороби, приблизно з 4-5 років, і стають більш вираженими у дорослому житті.^{156,157,162} Епілептичні спазми не характерні. Напади посилюються при застосуванні препаратів, які блокують натрієві канали (це може бути ключем до постановки діагнозу), таких як карбамазепін, ламотриджин, окскарбазепін та фенітоїн.¹⁴⁵ Однак у поодиноких випадках ламотриджин може використовуватись для більш старших пацієнтів, як було показано в одному невеликому дослідженні.¹⁶³

ЕЕГ:

До дворічного віку фоновий запис може бути нормальним або сповільненим. Уповільнення типове після 2 років.^{154,159,164} Інтеріктальні розряди часто бувають фокальними, мультифокальними та генералізованими і з'являються після 2 років.¹⁶⁴ У пацієнтів з кластерними нападами уві сні часто спостерігаються інтеріктальні лобові розряди.^{162,164} Фотопароксизмальна реакція виникає у 15% пацієнтів і частіше зустрічається у дітей молодшого віку.¹⁶⁴ Іктальний запис залежить від типу нападу.

Нейровізуалізація:

МРТ у межах норми на початку нападів.¹⁶⁵ Згодом може розвинутих легка церебральна та мозочкова атрофія. У меншості пацієнтів виявляється склероз гіпокампу^{165,166}; проте хірургічне лікування епілепсії не показано.

Генетичне дослідження:

Генетичне тестування рекомендується проводити у будь-якому віці, у тому числі у дорослих, у яких підозрюється діагноз, але деталі історії хвороби в дитинстві можуть бути недоступними. Патогенний варіант *SCN1A* є більш ніж у 80%-85% випадків.¹⁵¹ Більшість із них є *de novo*; однак до 10% пацієнтів, у яких, як вважається, є мутація *de novo*, матимуть одного з батьків, який є мозаїчним для цього варіанта.¹⁶⁷ Це має значення для репродуктивного консультування. СД може виникнути в одного члена сім'ї із GEFS+. Патогенні варіанти *SCN1A* можуть бути виявлені при інших синдромах епілепсії, таких як GEFS+ та рання дитяча енцефалопатія *SCN1A* з глибокими порушеннями. Діагноз СД вимагає типових клінічних ознак і не може бути поставлений тільки на основі генетичного варіанту, а відсутність варіанта гена не повинна перешкоджа-

ти клінічному діагнозу синдрому.¹⁶¹ Не слід відкладати лікування при наявності клінічного діагнозу.

Інші гени рідко були пов'язані з СД, включаючи домінуючі, патогенні варіанти *GABRG2*, *GABRA1*, *STXBP1*, і рідкісні рецесивні випадки з варіантами *SCN1B*.¹⁶⁸

Сімейний анамнез фебрильних нападів або інших епілепсій може спостерігатись у 30-50% випадків, а семіологія може свідчити про GEFS+.

Метаболічні та інші лабораторні дослідження:

Жодних постійних відхилень не виявлено. Діференційна діагностика:

Епілептичні стани:

- FS+ (фебрильні судоми+): Хоча цей стан також може проявлятися фебрильними нападами у ранньому віці, наявність повторюваних, тривалих, фокальних клонічних нападів (геміклонічних) у дитинстві має вказувати на СД.
- Синдром Леннокса-Гасто: Синдром Леннокса-Гасто легко відрізнити від СД, оскільки тонічні напади виявляються на ранній стадії, а тривалі фокальні клонічні (геміклонічні) напади не виникають. Крім того, ЕЕГ при синдромі Леннокса-Гасто показує повільну фонову активність з виразною, фронтально домінуючою повільною спайк-хвилювою активністю (<2,5 Гц) і пароксизмальною швидкою активністю уві сні.
- Епілепсія з міоклонічно-атонічними нападами: Епілепсія з міоклонічно-атонічними нападами починається пізніше ніж СД. Хоча в деяких випадках в анамнезі можуть бути фебрильні напади, тривалих клонічних фокальних (геміклонічних) нападів та інших фокальних нападів не буває. Типовими є міоклонічні атонічні напади. У дітей може розвинутих міоклонічний неконвульсивний епілептичний статус, але рецидивуючий епілептичний судомний статус також зустрічається рідко.
- Кластерна епілепсія з протокадгерином 19 зазвичай проявляється групою нападів, на відміну від тривалих фокальних клонічних (геміклонічних) нападів. Однак, як і при СД, напади виникають в основному в ранньому дитячому віці і провокуються лихоманкою. Кластерна епілепсія *PCDH19* вражає переважно дівчаток, і присутній X-зчеплений спосіб успадкування, який щадить чоловіків.
- *SCN1A*-DEE відрізняється від СД дуже раннім початком (<3 місяців), попередньою затримкою розвитку та вираженим руховим розладом. Деякі випадки раннього початку *SCN1A*-EIDEE, такі як Thr226Met¹⁶⁹, пов'язані з варіантами посилення функції і таким чином реагують на агенти, що блокують натрієві канали.¹⁷⁰
- Структурна фокальна епілепсія може починатись з тривалих фокальних нападів, спричинених лихоманкою; однак напади, що повторюються, вражають ту саму сторону або кінцівку, на відміну від СД, який проявляється фокальними клонічними (геміклонічними) нападами, які часто чергуються. Міоклонічні та атипові абсансні напади є нетиповими. МРТ часто показує причинне структурне ураження.
- Мітохондріальні порушення: У дітей із мітохондріальними порушеннями також можуть спостерігатись множинні типи нападів у ранньому віці. Однак є й інші ознаки мітохондріального захворювання, такі як дис-

функція інших органів, підвищений рівень лактату та характерні відхилення на МРТ.

Неепілептичні стани:

- При тривалому лихоманковому нападі необхідно виключити внутрішньочерепну інфекцію, таку як менінгіт або енцефаліт.

2.2.3 | Етіологічні специфічні синдроми

Все частіше виявляються відповідні електроклінічні фенотипи, тісно пов'язані з конкретними етіологіями. Деякі відомі синдроми мають специфічну етіологію (наприклад, патогенні *SCN1A* варіанти при СД); однак за інших етіологій виникають нові характерні фенотипи. У деяких випадках етіологія має лише один фенотип, тоді як в інших, особливо при певних генетичних порушеннях, фенотип може змінюватись в залежності від віку та характеру варіанту. Етіологічно специфічні синдроми можуть бути ідентифіковані, коли існує специфічна етіологія епілепсії, яка пов'язана з чітко визначеним відносно однорідним і виразним клінічним фенотипом у більшості хворих (клінічна картина, типи нападів, супутні захворювання, перебіг хвороби та/або відповідь на специфічну терапію), а також з відповідною ЕЕГ, нейровізуалізацією та/або генетичними корелятами.¹ Наша Робоча група не ставила перед собою завдання виявити та описати всі етіологічно специфічні синдроми, але дала визначення ряду синдромів, включаючи DEE, пов'язані з *KCNQ2*, *CDKL5*, *PCDH19*, *SCL2A1*, піридоксин- та піри-

докс(ам)ін-5'-фосфат-залежну епілепсію, синдром Штурге-Вебера та геластичні напади при гамартомі гіпоталамуса.

KCNQ2-DEE

KCNQ2-DEE викликає енцефалопатію з неонатальним початком та обумовлена місенс варіантами *de novo*, які викликають розлад, відмінний від самообмеженої неонатальної епілепсії. Напади можуть давати відповідь на блокатори натрієвих каналів (Таблиця 9).

Епідеміологія:

Частота зустрічаємості *KCNQ2-DEE* невідома.

Клінічна картина:

Приступи починаються у перші кілька днів життя на тлі тяжкої неонатальної енцефалопатії з порушеннями неврологічного статусу та поведінки.^{93, 97, 171–176} Напади, як правило, не реагують на препарати першої лінії, такі як фенобарбітал. Препарати, які блокують натрієві канали, такі як карбамазепін та фенітоїн, слід розглядати як препарати вибору на ранній стадії у таких клінічних випадках.⁸⁸

Перебіг захворювання:

Напади можуть частково або повністю реагувати на блокатори натрієвих каналів. Епілепсія часто переходить в ремісію; однак розвиток дитини, як правило, лишається порушеним від помірного до тяжкого рівня.¹⁷⁴ Більше половини пацієнтів позбавляються нападів у віці від кількох місяців до кількох років.¹⁷⁴ У міру того, як генетичне тестування стає більш доступним, ймовірно, що буде виявлено більше випадків з проміжним результатом між самообмеженою неонатальною епілепсією та *KCNQ2-DEE*. М'якші фенотипи можуть спостерігатися у випадках мозаїцизму.

ТАБЛИЦЯ 9 Діагностичні критерії *KCNQ2-DEE*

	Обов'язкові критерії	Застережні критерії	Критерії виключення
Напади	Тонічні, міоклонічні та/або фокальні напади		
ЕЕГ	Або спалах - пригнічення, або мультифокальні розряди; дифузне уповільнення		
Вік дебюту нападів	< 3 місяців	Початок після першого тижня життя (скоригований гестаційний вік)	
Неврологічний огляд		Нормальний неврологічний огляд	
Коморбідна патологія	Уповільнення розвитку нервової системи/ енцефалопатія присутня на початку нападів		
Інші дослідження: генетичні та ін.	Патогенний варіант <i>KCNQ2</i>		
Перебіг захворювання	Аномальний розвиток нервової системи з глибокими чи помірними порушеннями		
<i>Чи потрібна для встановлення діагнозу МРТ або іктальна ЕЕГ?</i>			
МРТ не потрібно для встановлення діагнозу, але наполегливо рекомендується для виключення інших причини			
Іктальна ЕЕГ для встановлення діагнозу не потрібна			
<i>Синдром без лабораторного підтвердження:</i> У регіонах з обмеженими ресурсами <i>KCNQ2-DEE</i> не можна діагностувати без генетичного тестування			

Напади:

Найчастіше спостерігаються фокальні тонічні напади, хоча можуть спостерігатися інші типи нападів, включаючи фокальні клонічні та міоклонічні.^{97,172,174} Під час нападів можуть проявлятися вегетативні симптоми, апное і іктальний плач. У деяких пацієнтів були зареєстровані епілептичні спазми; однак розвиток IESS спостерігається рідше при *KCNQ2-DEE*, ніж при інших важких EIDEE. Семіологія випадків у новонароджених схожа на ту, що спостері-

гається при SeLNE; однак частота випадків, фонові аномалії ЕЕГ і аномальне неврологічне обстеження при *KCNQ2-DEE* дозволяють розрізнити ці синдроми.¹⁷⁴

ЕЕГ:

У більш ніж 60% випадків ЕЕГ показує патерн спалах - пригнічення, який іноді може бути асиметричним (Рисунок 5).^{96,173} В інших випадках можуть спостерігатися мультифокальні порушення, включаючи спайки, гострі хвилі та супресію активності.

Нейровізуалізація:

У неонатальному періоді можуть спостерігатися аномалії MPT-сигналу у базальних гангліях або таламусі. У деяких випадках гіперінтенсивність, що спостерігається на T1-последовності в блідій кулі, може з часом зникнути.^{90,92} Повідомлялося про помірну атрофію лобової частки і витончення мозолистого тіла.^{94,96}

Генетичне дослідження:

Варіанти missense de novo у певних областях (гарячих точках) гена *KCNQ2* викликають домінантно-негативну, більш важку втрату функції іонних каналів, ніж при SeLNE^{173,175,176}

Піридоксин-залежна (ALDH7A1)-енцефалопатія розвитку та епілептична енцефалопатія (PD-DEE) та піридокс(AM)INE 5'-фосфат-дефіцитна енцефалопатія розвитку та епілептична енцефалопатія (PNPO)-DEE (P5PD-DEE)

PDE-DEE та P5P-DEE викликані генетико-метаболічними дефектами в рамках одного і того ж шляху деградації лізину (Таблиця 10).¹⁷⁷ Контроль над нападами може бути досягнутий майже у всіх випадках за допомогою фармакологічних доз піридоксину та піридоксаль-5-фосфату, відповідно, що підкреслює важливість раннього розпізнавання. Деякі немовлята з P5PD-DEE частково або повністю відповідають на терапію піридоксином.¹⁷⁷

Епідеміологія:

Оцінка захворюваності доступна тільки для PD-DEE через патогенні варіанти в *ALDH7A1* і варіюється від 1 на 65 000 новонароджених, 1 на 273 000 новонароджених до 1 на 783 000 новонароджених.¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ Захворюваність на P5P-DEE невідома.

Клінічна картина:

У пацієнтів з PD-DEE та P5P-DEE незабаром після народження розвиваються енцефалопатія та напади або мають місце внутрішньоутробні судоми. Однак до 25% пацієнтів з піридоксинзалежною епілепсією можуть виявлятися після періоду новонародженості, в основному в перші 3 роки життя, хоча повідомлялося про дебют нападів у віці 17 років.^{181,182} Пацієнти з P5PD-DEE часто народжуються передчасно, а у пацієнтів як з PD-DEE, так і з P5PD-DEE можуть виявлятися ознаки неонатального дистресу, дратівливості та блювання, іноді з ацидозом та низькими показниками за шкалою Апгар, що призводить до помилкового діагнозу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених.^{182,183} У сімейному анамнезі може бути EIDEE, безпліддя та смерть братів та сестер.¹⁸⁴ Приступи стійкі до стандартних антиепілептичних препаратів.

Перебіг захворювання:

Дані з невеликих серій випадків та обсерваційних досліджень свідчать про те, що терапія, що знижує вміст лізину, включаючи дієту з обмеженим вмістом лізину та терапію L-аргініном, може забезпечити додаткову користь з точки зору контролю нападів та когнітивних результатів.¹⁴⁸ Незважаючи на адекватний контроль нападів, більшість хворих мають різні ступені розумової відсталості від легкої до тяжкої.^{185,186} Пізніший початок нападів асоціюється із кращим когнітивним результатом; однак когнітивний розвиток може бути нормальним і у пацієнтів з початком у будь-якому віці як з PD-DEE, так і з P5PD-DEE, що наголошує на важливості раннього та адекватного лікування.¹⁸⁷ Рецидив нападів може статися під час лихоманкових захворювань, і в цей час лікувальні дози піридоксину можуть бути подвоєні.¹⁴⁸ Скасування піридоксину призводить до повторен-

ня нападів; тому лікування має бути довічним з корекцією дози в міру необхідності. Хронічне застосування піридоксину може призвести до периферичної невропатії, але це трапляється рідко, якщо дози не перевищують 200 мг на добу, і може контролюватись шляхом тестування глибоких сухожильних рефлексів та досліджень нервової провідності.¹⁸⁸ Особи з PPD-DEE можуть бути надзвичайно чутливими до дозування та часу прийому піридоксаль-5-фосфату, при цьому деяким корисно приймати кілька доз на день.

Повідомлялося про цироз печінки у пацієнтів з P5PD-DEE, тому доцільно обстеження і спостереження такої коморбідності.¹⁸⁹

Напади:

Напади можуть проявлятися внутрішньоутробно у вигляді надмірних рухів плода, але зазвичай виникають у перші години чи дні життя. Немовлята можуть бути ацидотичними та гіпотонічними, проте напади часто виявляються у вигляді частого, іноді безперервного, мультифокального міоклонусу, що зачіпає кінцівки, тулуб, очі та фаціальні м'язи. Можуть виникати різні типи нападів, включаючи фокальні, спазми та генералізовані тоніко-клонічні судоми.¹⁴⁸ Семіологія гіперкінетичного, зовні дистресового та збудженого немовляти з мультифокальним міоклонусом та спазмами має насторожити клініциста щодо можливості PD-DEE або P5PD-DEE. У немовлят старшого віку може спостерігатися фебрильний генералізований тоніко-клонічний напад, епілептичний статус або кластери фокальних нападів. Якщо дози піридоксаль-5-фосфату пропущені або не переносяться під час захворювань з блюванням, у пацієнтів з P5PD-DEE може спостерігатися семіологія, яка схожа на залучення потиличної мережі, включаючи кольорові вогні, іктальну сліпоту та стрімкі рухи очей. Прояв інфантильних спазмів у ранньому дитячому віці зустрічається рідко, але про них повідомлялося при PD-DEE.¹⁹⁰ Широке розмаїття типів нападів при їх появі зумовлює необхідність розгляду PDE-DEE і P5PD-DEE у дітей з медикаментозно-резистентними нападами в періоді раннього дитячого віку. Деякі діти з PDE-DEE можуть частково реагувати на протіепілептичні препарати.

ЕЕГ:

ЕЕГ при PD-DEE та P5PD-DEE у новонароджених з тяжкою енцефалопатією до лікування може демонструвати патерн «спалах-супресія». В інших випадках можуть спостерігатися фокальні або мультифокальні розряди на тлі повільних ритмів. Якщо піридоксин вводиться внутрішньовенно пацієнтові з енцефалопатією (в ідеалі це слід робити під контролем ЕЕГ), це має бути зроблено в умовах, коли дитина може бути інтубована для респіраторної підтримки, якщо лікування викликає апное. ЕЕГ з патерном спалах - пригнічення або ЕЕГ з мультифокальними гострими або спайковими комплексами може стати дифузною пригніченою після прийому піридоксину, і може знадобитися багато годин або днів, щоб повернутися до нормальних основних ритмів. Гіпсаритмія була зареєстрована у 1 із 30 пацієнтів в одній серії.¹⁸¹

Нейровізуалізація:

Нейровізуалізація може бути нормальною, але як при PDD EE, так і при P5PD-DEE більше половини пацієнтів мають відхилення на MPT. Вони включають набряк білої речовини у важких енцефалопатичних випадках.^{181,183} Внутрішньошлуночкові крововиливи, ділятація шлуночків і гіпоплазія мозолистого тіла можуть призвести до помилкового діагнозу структурної етіології епілепсії.¹⁸¹

Генетичне дослідження:

Більшість випадків *PD-DEE* пов'язано з біаллельними варіантами в *ALDH7A1*, також відомому як антиквітін, а меншість - з біаллельними варіантами в *PLBP* (раніше відомому як *PROSC*).^{184,186,191} Дефіцит піридокс(ам)іна-5'-фосфату пов'язаний з біаллельними варіантами в гені *PNPO*.¹⁹¹ Розлад, який раніше називався епілепсією, чутливою до фолієвої кислоти, є формою *PD-DEE*, пов'язаною з варіантами *ALDH7A1*, і краще реагує на піридоксин, ніж на фолієву кислоту.⁹¹ Якщо виявлено один патогенний варіант при відповідному клінічному контексті, слід провести мультиплексну ампліфікацію *MLPA* і хромосомний мікроарей для виявлення внутрішньогенних змін або делецій цілого гену, або дуплікацій за участю відповідного гена на іншому алелі. Якщо виявлені варіанти з невизначеним значенням, метаболічні дослідження допоможуть оцінити їх патогенність. Антенатальне генетичне тестування і лікування матері піридоксином повинні бути розглянуті при наступних вагітностях.

Метаболічне дослідження

Біомаркери α -аміноадипіновий напівальдегід (α -AASA) та піпекалева кислота підвищені в сечі, плазмі та лікворі.¹⁴⁸

В ідеалі зразки сечі та плазми мають бути взяті до початку лікування піридоксином; однак це не повинно затримувати терапію у підозрілих випадках.¹⁸⁸ Після лікування ці біомаркери можуть знижуватись, але зазвичай залишаються підвищеними. Найнадійнішим тестом вважається α -AASA. З використанням біомаркерів і генних тестів скасування терапії у якості діагностичного тесту тепер вважається застарілим.

CDKL5-DEE

CDKL5-DEE, також відомий як синдром дефіциту *CDKL5*, є енцефалопатією розвитку та епілептичною енцефалопатією (*DEE*), яка є результатом патогенних варіантів у гені циклін-залежної кінази типу 5 (*CDKL5*). Це важлива причина раннього початку епілепсії (середній вік 6 тижнів) з вираженою гіпотонією (Таблиця 11). Характерним є поєднання серій інфантильних спазмів та тонічних нападів у перші місяці життя, але можуть траплятися кілька типів нападів. Напади часто мають кілька фаз, з класичними послідовними гіпермоторними (гіперкінетичними) – тонічними судомами - спазмами. Важка чи глибока глобальна затримка розвитку є практично у всіх випадках.

ТАБЛИЦЯ 10 Діагностичні критерії вітамінозалежної (піридоксин- або піридокс(ам)ін-5'-фосфат-залежної) *DEE* з раннім початком

	Обов'язкові критерії	Застережні критерії	Критерії виключення
Напади	Різні типи нападів, які можуть включати: <ul style="list-style-type: none"> • Фокальні/мультифокальні судоми • Епілептичні спазми • Генералізовані тонічні напади • Генералізовані клонічні напади Напади резистентні до лікарських засобів і часті (часто переходять в епілептичний статус), але швидко реагують на прийом піридоксину (піридоксин-залежна <i>DEE</i>) або піридоксаль-5-фосфату (піридокс(ам)ін-5'-фосфат- <i>DEE</i>).		
ЕЕГ	Інтеріктальна ЕЕГ: Аномальна з уповільненням та фокальними/мультифокальними розрядами або феномен спалах-пригнічення		
Вік дебюту нападів		Вік початку захворювання >3 років (зустрічаються рідкісні форми піридоксинзалежної епілепсії з пізнім початком)	
Неврологічний огляд		Відсутність енцефалопатії та збудливості	
Інші дослідження: генетичне та ін.	Лабораторні дослідження, що дають підтверджуючі докази, які можуть включати в себе: <ol style="list-style-type: none"> 1. Метаболічні особливості: підвищений вміст α-аміноадипінового альдегіду та / або піпекалевої кислоти в сечі, плазмі та / або лікворі (піридоксинзалежна <i>DEE</i>) або низький вміст піридоксаль-5-фосфату в лікворі (піридокс(ам)ін-5'-фосфат-<i>DEE</i>) АБО 1. Генетичні особливості: патогенні варіанти в гені <i>ALDH7A1</i> або <i>PLBP</i> (піридоксинзалежна-<i>DEE</i>) або <i>PNPO</i> (піридоксин (ам)ін - 5'-фосфат-<i>DEE</i>) 		
Перебіг захворювання	Напади, які демонструють стійке виражене зниження або припинення при довготривалому прийомі піридоксину або піридоксаль-5-фосфату.	Нормальний результат розвитку нервової системи	

Чи потрібна для встановлення діагнозу МРТ або іктальна ЕЕГ?

МРТ не потрібна для постановки діагнозу, але настійно рекомендується для виключення інших причин.

Іктальна ЕЕГ для встановлення діагнозу не потрібна.

Синдром без лабораторного підтвердження: У регіонах з обмеженими ресурсами піридоксин або піридокс(ам)ін-5'-фосфат-*DEE* можуть бути діагностовані у дітей без застережних критеріїв, які відповідають усім іншим обов'язковим та клінічним критеріям виключення і у яких напади припиняються при прийомі піридоксину або P5P, відновлюються при припиненні прийому і знову припиняються при повторному прийомі.

ТАБЛИЦЯ 11 Діагностичні критерії CDKL5-DEE

	Обов'язкові критерії	Застережні критерії	Критерії виключення
Напади	Напади, які можуть включати тонічні напади, епілептичні спазми, генералізовані тоніко-клонічні напади та / або фокальні напади Характерні гіперкінетико-тоніко-спазматичні послідовні напади, але спостерігаються не у всіх випадках	Відсутність епілептичних спазмів на першому році життя	
ЕЕГ		Нормальний фон ЕЕГ без інтенриктальних розрядів після 4-місячного віку	
Вік дебюту нападів		Початок епілепсії >3 місяців	
Розвиток на початку захворювання		Нормальний розвиток до початку нападів	
Неврологічний огляд		Нормальний тонус Відсутність енцефалопатії	
Інші дослідження: генетичне та ін.	Pathogenic variant in the CDKL5 gene (X-зчеплені, але кількість жінок перевищує кількість чоловіків 4:1)		
Перебіг захворювання	Від глибокої до тяжкої розумової відсталості Медикаментозно-резистентна епілепсія		
<i>Чи потрібна для встановлення діагнозу МРТ або іктальна ЕЕГ?</i>			
МРТ не потрібно для встановлення діагнозу, але настійно рекомендується виключити інші причини			
Іктальна ЕЕГ не потрібна для встановлення діагнозу			
<i>Синдром без лабораторного підтвердження:</i> У регіонах з обмеженими ресурсами CDKL5-DEE не може бути діагностованою без підтверджуючого генетичного обстеження			

Епідеміологія:

CDKL5-DEE зустрічається рідко, за оцінками, її частота становить від 1/40 000 до 1/60 000 новонароджених.^{41,192,193} X-зчеплена, але число жінок перевищує число чоловіків 4:1.^{194,195}

Клінічна картина:

Середній вік початку нападів становить 6 тижнів, і в 90% випадків напад починається до 3 місяців.^{196,197} Проблеми з розвитком присутні на момент початку нападів, але згодом стають більш вираженими. Значний регрес зустрічається рідко.¹⁹⁴ Неврологічний огляд на початку захворювання показує дифузну гіпотонію, але нормальний обвід голови.^{18,194} Зазвичай спостерігаються коркові зорові порушення, поганий зоровий контакт і відсутність зорового стеження. Також описуються виступаючі губи, глибокий фільтрум, пухкі конічної форми фаланги пальців.¹⁹⁴

Перебіг захворювання:

Епілепсія зазвичай залишається резистентною до ліків, і більшість пацієнтів мають тяжку розумову відсталість. У більшості пацієнтів продовжуються щоденні напади, хоча окремі періоди відсутності нападів до 2 місяців і більше спостерігаються менш ніж у половині випадків.¹⁹⁴ Самостійна ходьба і здатність говорити окремі слова досягається менш ніж у чверті випадків.¹⁹⁴ Рухові порушення, які включають хореоатетоз, акатизію, дистонію та паркінсонізм можуть вражати меншість пацієнтів.¹⁹⁴ Хлопчики страждають у більш тяжкій формі.

Напади:

Початковий тип нападів може бути різним, але найчастіше спостерігаються тонічні напади, спазми, генералізовані тоніко-клонічні напади або фокальні напади.¹⁹⁵ Згодом можуть виникнути інші типи нападів. У більшості хворих спостерігаються епілептичні спазми та/або тонічні напади. Одним з характерних типів нападів, що спостерігаються в багатьох, але не у всіх випадках, є послідовні напади: гіпермоторні (гіперкінетичні) - тонічні - спазми. Перша частина цих нападів починається з гіпермоторної фази з розкачуванням, биттям нога-

ми та вокалізацією, що триває 10-60 секунд. Потім йде тонічна фаза, або з розгинанням всіх кінцівок, або з розгинанням верхніх кінцівок і згинанням нижніх кінцівок, що триває 20-45 с. Припадок перетворюється на серію екстензорних спазмів, яка триває 1-15 хвилин. Подібні напади, що включають кілька фаз з кластерами тонічних судом і спазмів, але з різним порядком слідування типів нападів, зустрічаються часто.¹⁹⁵ Вегетативні прояви зазвичай спостерігаються при вищевказаних нападах, з гіперемією обличчя, розширенням зіниць і нерегулярним диханням. Згодом можуть спостерігатися міоклонічні, клонічні, абсансні та атонічні напади.

Характерно, що епілепсія, пов'язана з CDKL5-DEE, проходить три послідовні стадії¹⁹⁹:

Стадія 1: Ранній початок епілепсії з короткочасними тонічними нападами, часто з почервонінням обличчя.

Стадія 2: Епілептична енцефалопатія з тонічними нападами та інфантильними спазмами.

Стадія 3: Пізня мультифокальна та міоклонічна епілепсія з тонічними нападами, міоклонічними, абсансами або мультифокальними нападами.

ЕЕГ:

На стадії 1 інтеректальна ЕЕГ у нормі, але іктальні записи показують загальне затухання, за яким слідує швидка активність у лобових або центральних відділах голови під час тонічного нападу.¹⁹⁹ Паттерн спалах – пригнічення на цій стадії не спостерігається. На стадії 2 інтеректальна ЕЕГ сильно відхиляється від норми, демонструючи двостороннє або генералізоване уповільнення зі спайками або поліспайками.¹⁹⁹ На цій стадії рідко повідомлялося про патерн спалах - пригнічення.²⁰⁰ На стадії 3 інтеректальний запис показує дифузну, високоамплітудне дельта-уповільнення з псевдоперіодичними сплесками спайків, поліспайків та спайк-хвильових комплексів, які є максимальними в центральному, скронево-потиличному або скронево-потиличному відділах.¹⁹⁹

Генетичне дослідження:

Патогенний або ймовірний патогенний варіант у гені CDKL5 необхідний для підтвердження діагнозу CDKL5-

DEE, і повідомлялося про численні варіанти у уражених людей. Є обмежені дані щодо кореляції генотип-фенотип; однак міссенс-варіанти можуть корелювати з дещо менш важким розладом.¹⁹⁴

PCDH19 кластерна епілепсія

Кластерна епілепсія *PCDH19* - це X-зчеплене захворювання, яке спостерігається переважно у жінок, що викликається патогенними варіантами гена *PCDH19* (Таблиця 12). Про захворюваність чоловіків повідомляється мало. Початок епілепсії часто припадає на перший рік життя (в основному в перші 3 роки), і найбільш характерною ознакою є кластер нападів, які часто спровоковані лихоманкою. Розумова відсталість та психіатричні симптоми відзначаються приблизно у двох третин випадків. Тяжкість фенотипу, мабуть, корелює з віком початку епілепсії.^{22,201}

Епідеміологія:

Дані про захворюваність обмежені, але в одному дослідженні повідомляється, що, за оцінками, захворюваність складає 1/42 000 новонароджених.⁴¹ Великі когорти дівчаток із нападами, викликаними лихоманкою, демонструють частоту патогенних варіантів *PCDH19* у діапазоні від 2% до 20%.²²

ТАБЛИЦЯ 12 Діагностичні критерії *PCDH19* кластерної епілепсії

	Обов'язкові критерії	Застережні критерії	Критерії виключення
Напади	Фокальні напади (характерний зляканий крик) та кластери тоніко-клонічних нападів можуть бути спровоковані лихоманкою	Тривалі фокальні клонічні (геміклонічні) напади у ранньому дитячому віці (можливо варіант Драве) Відсутність кластерів	
ЕЕГ		Відсутність епілептиформних розрядів (які зазвичай фокальні, але в окремих випадках можуть бути)	
Вік дебюту нападів	1,5-60 місяців у жінок; 5-96 місяців у чоловіків		
Інші дослідження: напр., генетичне та ін.	Патогенний варіант <i>PCDH19</i> : (детальнішу інформацію про характер успадкування див. нижче)		

Чи потрібна для встановлення діагнозу МРТ або іктальна ЕЕГ?

МРТ не потрібно для встановлення діагнозу, але наполегливо рекомендується для виключення інших причин

Іктальна ЕЕГ не потрібна для встановлення діагнозу

Можливий розвиток синдрому: Цей синдром слід розглядати у немовлят-дівчаток, у яких вперше з'явилися кластерні фебрильні судоми.

Синдром без лабораторного підтвердження: У регіонах з обмеженими ресурсами кластерна епілепсія *PCDH19* може бути попередньо діагностована без підтверджуючого генетичного тестування, особливо в умовах наявності сімейного анамнезу, що передбачає X-зчеплене домінуюче успадкування без залучення чоловічої статі.

Напади:

На початку захворювання напади носять фокальний характер з порушенням усвідомлення і супроводжуються тонічним розгинанням рук, девіацією голови та очей, блідістю обличчя, виразом страху та криком, які спостерігаються у половини пацієнтів.^{21,202}

Також можуть спостерігатися атипові абсанси.²⁰² Напади виникають кластерами, часто пов'язані з лихоманкою, повідомлялося про епілептичний статус.²⁰⁶

ЕЕГ:

На іктальній ЕЕГ спостерігалася повільна фоновая активність із рідкісними фокальними спайками та повільними хвилями. З віком фоновая активність може нормалізуватись. У однієї третини пацієнтів відзначалася фотопароксизмальна реакція, а у кількох пацієнтів – наявність генералізованих спалахів «спайк-повільна хвиля».^{21,202}

Напади, що реєструються на іктальній ЕЕГ, часто походять зі скроневих областей, але також може бути тім'яно-потиличний, лобовий або центральний початок нападів. У половині випадків виявляються фокальні, але погано латералізовані чи локалізовані на ЕЕГ напади.²¹

Клінічна картина:

Напади зазвичай починаються у віці до 1 року, із середнім віком 10 місяців (1,5-60 місяців у дівчаток).^{21,202} Розвиток та неврологічне обстеження на початку нападу є нормальними. Окружність голови в нормі.

Перебіг захворювання:

Напади виникають кластерами, які провокуються лихоманкою та часто є стійкими до лікарських препаратів. Після першого десятиліття зазвичай відбувається зниження частоти кластерів нападів незалежно від лікування, і ремісія нападів може наступити принаймні в одній чверті, зазвичай, у діапазоні від підліткового віку до середнього дорослого віку.^{21,22,202-204}

Ознаки розумової відсталості та розлади аутистичного спектру, що вражають до 70% дітей, виявляються на другому році життя та часто стають найбільш значущими симптомами після першого десятиліття. Поведінкові розлади з вираженою гіперактивністю та можливим психозом у 25% жінок часто є проблемою у підлітковому та дорослому віці.²⁰⁵

Нейровізуалізація:

МРТ зазвичай у межах норми на початку нападів.

Генетичне дослідження:

Патогенні варіанти *PCDH19* були спочатку виявлені у декількох поколіннях, в яких епілепсією і розумовою відсталістю страждали лише жінки (Епілепсія у жінок з розумовою відсталістю). В даний час приблизно половина зареєстрованих випадків – це випадки *de novo*.²²

Хоча ген *PCDH19* розташований на Xq22, це захворювання має незвичайний X-зчеплений спосіб успадкування, що щадить чоловіків носіїв патологічного гену. Тільки гетерозиготні жінки і мозаїчні чоловіки схильні до цього захворювання через передбачувану клітинну інтерференцію. На сьогоднішній день повідомляється про невелику кількість уражених чоловіків із подібним фенотипом (у літературі описано дев'ять випадків).^{201,207}

SMC1A DEE може імітувати кластерну епілепсію *PCDH19* і може проявлятися тривалими кластерами множинних фокальних і генералізованих нападів, стійких до протиепілептичної терапії, що іноді тривають кілька днів. Немовлята з цим розладом мають тяжку енцефалопатію розвитку та легкі дисморфічні особливості.²⁰⁸

Метаболічні та інші лабораторні дослідження:

Жодних характерних метаболічних порушень не виявлено.

Синдром дефіциту переносника глюкози 1 (Glut1DS)
Glut1DS - це складний неврологічний розлад, пов'язаний з цілим рядом неврологічних симптомів, включаючи епілепсію раннього дитячого віку, рухові розлади та розумову відсталість (Таблиця 13).^{209,210} Епілепсія є найпоширенішим симптомом Glut1DS та є медикаментозно-резистентною, якщо її не лікувати за допомогою кетогенної дієти.²¹¹⁻²¹³ Син-

дром пов'язаний з патогенними варіантами в гені *SLC2A1* (кодує переносник глюкози 1-го типу), що порушують транспорт глюкози через гематоенцефалічний бар'єр.²⁰⁹

Епідеміологія:

Передбачувана захворюваність Glut1DS, що виявляється як епілепсія раннього дитячого віку, становить 1/24 000 новонароджених; однак синдром в цілому може бути більш поширеним, оскільки у окремих хворих він може проявлятися пізніше в дитинстві та з симптомами, відмінними від нападів.⁴¹

ТАБЛИЦЯ 13 Діагностичні критерії GLUT1DS

	Обов'язкові критерії	Застережні критерії	Критерії виключення
Напади	Напади, які можуть бути фокальними або генералізованими, включаючи абсанси (часто починаються у віці до 3 років)		
Неврологічний огляд		Вогнищеві неврологічні симптоми (крім паралічу Тодда)	
Інші дослідження: напр., генетичне та ін.	Патогенний варіант <i>SLC2A1</i> АБО Низький рівень глюкози в лікворі натще і співвідношення рівня глюкози ліквору до глюкози в плазмі ^a		Інша документально підтверджена етіологія гіпоглікоррахії
Перебіг захворювання	Порушення інтелекту	Напади, що контролюються за допомогою протиепілептичних препаратів Відсутність покращення нападів при використанні кетогенної дієти Відсутність рухових розладів, таких як атаксія, пароксизмальна дискінезія, спричинена фізичним навантаженням, дистонія	
<i>Чи потрібна для встановлення діагнозу МРТ або іктальна ЕЕГ?</i>			
МРТ не потрібно для встановлення діагнозу, але наполегливо рекомендується для виключення інших причин			
Іктальна ЕЕГ не потрібна для встановлення діагнозу			
<i>Синдром без лабораторного підтвердження:</i> У регіонах з обмеженими ресурсами діагноз GLUT1DS може бути поставлений без проведення ЕЕГ, МРТ або генетичних досліджень у дітей без застережних критеріїв, які відповідають решті обов'язкових і виключних клінічних критеріїв. Для встановлення діагнозу необхідні дослідження ЦСР			

^aРівень глюкози у лікворі може бути не таким низьким при епілепсії з пізнім дебютом, пов'язаної із синдромом дефіциту GLUT1.

Клінічна картина:

У немовлят може бути багато різних типів нападів, але генералізовані напади зустрічаються частіше, ніж фокальні.^{211,214} У будь-якої дитини, яка страждає на епілепсію і руховий розлад, слід розглянути питання про наявність Glut1DS.²¹⁵ В анамнезі можуть бути напади, пов'язані з голодуванням або ті, що трапляються рано вранці. Іншими ключами до постановки діагнозу є саккади погляду очі-голова (що складаються з швидких різноспрямованих рухів очей, що супроводжуються рухами голови в одному напрямку) у ранньому дитинстві та мікроцефалія (присутня у 50% випадків) або уповільнення росту голови.^{209,213,216} Діагноз підтверджується люмбальною пункцією, яка виявляє низький рівень глюкози в лікворі з нормальним або низьким вмістом лактату в лікворі після 4-6-годинного голодування при нормальному рівні глюкози в крові.²¹⁷ При Glut1DS значення п'ятого перцентилу глюкози ЦСР коливаються в межах 1,8-2,9 ммоль/л, а значення п'ятого перцентилу співвідношення глюкози в ЦСР і плазмі - в межах 0,41-0,510. За наявності високотипового фенотипу з патогенним варіантом *SLC2A1* люмбальна пункція може не знадобитися.²¹³ При епілепсії з пізнім початком, пов'язаною з GLUT1DS, рівень глюкози в лікворі може бути не таким низьким.²¹⁸

Перебіг захворювання:

Частота нападів варіюється від кількох на день до кількох

на рік, і вони стійкі до протиепілептичних препаратів. Частота нападів має тенденцію до зниження пізніше у дитинстві та у дорослому житті, коли переважаючими ознаками можуть бути розумова відсталість, рухові порушення та мігрень.^{213,219} Кетогенна дієта з адекватним кетозом може повністю контролювати напади. Хоча ця терапія може пом'якшити подальше зниження когнітивних здібностей, багато пацієнтів все ж залишаються з різним ступенем розумової відсталості.

Hanadu:

Генералізовані напади зазвичай бувають міоклонічні, міоклоніко-атонічні, генералізовані тоніко-клонічні, а також атипові абсанси або абсанси з раннім початком. Діти з ранніми абсансами (у віці до 4 років), які часто супроводжуються міоклонічним компонентом, повинні бути обстежені за допомогою люмбальної пункції та генетичного тестування.²²⁰ Крім того, GLUT1DS потребує диференційної діагностики у осіб з епілепсією з міоклонічно-атонічними нападами або медикаментозно-резистентною абсансною епілепсією, особливо за наявності когнітивних порушень. Також повідомлялося про епілептичні спазми і генералізований тоніко-клонічний епілептичний статус.⁴¹

ЕЕГ:

Інтеріктальна ЕЕГ часто буває нормальною. Існують деякі докази вік-специфічних змін: фокальне або генералізоване уповільнення фонових ритмів у дитинстві з/без періодични-

ми інтермітуючими фокальними або генералізованими спайками і хвилями. У дітей старше 2 років спостерігаються генералізовані спайк-хвилі частотою 2,5-4 Гц²²¹. У деяких випадках пре-прандіальні (перед їжею) порушення ЕЕГ можуть бути покращені під час запису при годуванні, оскільки глюкоза перетинає гематоенцефалічний бар'єр, також фонові ритми ЕЕГ можуть бути менш аномальними при кетогенній дієті.²²²

Нейровізуалізація:

Приблизно у 25% пацієнтів спостерігаються порушення нейровізуалізації, включаючи гіперінтенсивність підкіркових U-волокон, розширення периваскулярних просторів Вірхова, розширення шлуночків, і уповільнену для віку мієлінізацію.^{209,223,224} Позитронно-емісійна томографія з 18F-дезоксиглюкозою може показати специфічну візуалізацію, що включає знижений сигнал від кори головного мозку, мозочка і таламуса з явним підвищенням глюкози в смугастому тілі.²²⁵

Генетичні та інші дослідження:

Аналіз послідовності генів виявляє гетерозиготні і рідше рецесивні патогенні варіанти в *SLC2A1* в 81% -89% випадків.²⁰⁹ Ще 11% -14% випадків з делеціями або дуплікаціями в гені можуть бути виявлені за допомогою мультиплекснової ампліфікації і хромосомного мікроаналізу.²⁰⁹ При високо підозрілому клінічному фенотипі, але без проведення люмбальної пункції та генетичного тестування, слід розглянути можливість проведення інших досліджень, включаючи тести поглинання еритроцитів та вимірювання переносника глюкози типу 1 на поверхні еритроцитів.^{225,226}

Синдром Штурге-Вебера (SWS)

SWS – це вроджений нейрошкірний синдром, який визначається асоціацією наявності лицьової капілярної мальфор-

мації, яка називається «винною» родимою плямою (родима плама «портвейну»), з іпсилатеральною лептоменінгеальною ангіомою та частою іпсилатеральною глаукомою. Синдром викликається соматичними активуючими мутаціями в гені гуанін-нуклеотид-зв'язуючого білка альфа-q (GNAQ) (Таблиця 14).²²⁷ Прогноз SWS дуже варіабельний і пов'язаний з потенційними ускладненнями, які часто розвиваються в ранньому дитинстві, включаючи епілепсію, вогнищеві неврологічні порушення та глаукому.²²⁸ Діагноз підтверджується при візуалізації головного мозку, що показує прямі або опосередковані ознаки лептоменінгеальної ангіоми.

Епідеміологія:

За оцінками, частота виникнення SWS становить від 1/20 000 до 1/50 000 новонароджених. У пацієнтів з плямою «портвейну» на лобі та / або верхній повіці ризик розвитку SWS становить 20-70%.^{229,230}

Клінічна картина:

Діагноз SWS підозрюється відразу при народженні у дітей з плямою «портвейну» на обличчі, що покриває лоб та / або верхню повіку. Ретельний огляд під лінією росту волосся є важливим для виявлення більш тонких пошкоджень. МРТ із контрастним посиленням дозволяє виявити лептоменінгеальну ангіому у віці до 3 місяців.²³¹ У рідкісних випадках лицьові ангіоми можуть бути відсутніми.²³²

Напади зазвичай є першим проявом, вражаючи від 75 до 85% пацієнтів у середньому віці 6 місяців.²³³ Також повідомлялося про поодинокі випадки з початком нападів у зрілому віці.²³³ Крім епілепсії, у 40%-60% пацієнтів із SWS розвивається глаукома з ризиком раннього погіршення зору.²³³

ТАБЛИЦЯ 14 Діагностичні критерії синдрому Штурге-Вебера

Обов'язкові критерії		Застережні критерії	Критерії виключення
Напади	Фокальні моторні або вегетативні напади з порушенням усвідомлення або без нього, які можуть розвинути у двосторонні тоніко-клонічні напади		
ЕЕГ		Інтеріктальна ЕЕГ: Відсутність асиметричного фону зі зниженням напруги та уповільненням в ураженій півкулі	
Неврологічний огляд		Відсутність капілярної гемангіоми обличчя, яка вражає дерматом V1	
Візуалізація	МРТ з лептоменінгеальним посиленням свідчить про лептоменінгеальну ангіому, згодом розвивається кальцифікація кори та осередкова церебральна атрофія		
Перебіг захворювання		Відсутність аномалій при неврологічному обстеженні (порушення можуть бути обмежені дефіцитом поля зору). Відсутність розумової відсталості - від легкої до глибокої	
<i>Чи потрібна для встановлення діагнозу МРТ або іктальна ЕЕГ?</i>			
Для встановлення діагнозу потрібно МРТ. Зміни можуть бути дуже незначними або відсутні на МРТ до 2-місячного віку. Іктальна ЕЕГ не потрібна для встановлення діагнозу			
<i>Синдром без лабораторного підтвердження:</i> У регіонах з обмеженими ресурсами синдром Штурге-Вебера може бути ймовірно діагностований без проведення ЕЕГ або МРТ у осіб без застережних критеріїв, які відповідають усім іншим обов'язковим клінічним критеріям			

Перебіг захворювання:

Перебіг захворювання дуже різноманітний, але зазначається прогресуючий характер з вік-залежними неврологічними проявами. Ранні прояви в ранньому дитячому віці включають епілепсію, геміпарез, затримку психомоторного розвитку та інсульт-подібні епізоди. Пізніші ознаки та симптоми у шкільному віці включають головні болі, труднощі у навчанні та поведінкові проблеми. У зрілому віці психічні розлади, включаючи депресію, можуть бути значними, а епілепсія та інсульт-подібні епізоди можуть тривати протягом усього життя.

Ранній початок нападів (у віці до 12 місяців), висока частота нападів та медикаментозна резистентність є найбільш надійними предикторами несприятливого результату.^{233,234} Велике одностороннє або двостороннє внутрішньочерепне ураження асоціюється з більш раннім початком нападів і гіршим когнітивним розвитком в порівнянні з односторонньою лептоменінгеальною ангіомою.²³⁵ Прехірургічна оцінка має бути проведена у пацієнтів з одностороннім захворюванням, які є резистентними до лікарських засобів.²³⁶

Hanadu:

Перші напади зазвичай є фокальними моторними.²³⁷ Також часті фокальні вегетативні напади з різним ступенем порушен-



(B)



РИСУНОК 9 ЕЕГ дитини 2 ½ років із синдромом Штурге-Вебера, з лептоменінгеальною ангіомою, що вразила ліву півкулю. Зверніть увагу на відносно пригнічення лівій півкулі (виділено сірим кольором) із зменшенням кількості сонних веретен (А). Спостерігалися часті субклінічні напади, що виникають у лівій задній ділянці (стрілка) (В)

ня усвідомлення.²³⁸ Напади можуть бути ледве помітними, і їх швидке розпізнавання є важливим, оскільки часто можуть виникати тривалі напади і епілептичний статус.²³⁷ Приблизно в 30% випадків напади можуть початися під час фебрильних епізодів і існує підвищена сприйнятливості до фебрильно-індукованих нападів, в будь-якому віці.²³⁷ Також повідомлялося про інфантильні спазми, міоклонічні атонічні та геластичні напади.²³⁹ поширеним явищем є кластерні напади після тривалого безсудомного періоду (40% випадків).^{238,239}

Через високу частоту нападів з раннім початком та їх потенційний шкідливий вплив на мозок, що розвивається, рекомендується навчати батьків розпізнаванню нападів на ранній стадії та індивідуальним планам дій у надзвичайних ситуаціях, включаючи використання рятувальної бензодіазепінової терапії.²⁴⁰

ЕЕГ:

Для ЕЕГ характерно асиметричне зниження вольтажу та уповільнення фону в ураженій півкулі (Рисунок 9).²⁴¹ Однак протягом першого року життя фонова активність може бути нормальною. Інтериктальні епілептиформні аномалії можуть з'явитися пізніше і складатися з гострих фокальних хвиль або частих сплесків спайк-хвиль.²⁴¹ Такі інтериктальні епілептиформні аномалії до початку нападів можуть бути корисним маркером для виявлення пацієнтів з SWS з ризиком розвитку епілепсії.

Іктальна активність варіюється в залежності від вогнища нападу.

Нейровізуалізація:

МРТ головного мозку з контрастним підсиленням підтверджує діагноз SWS шляхом прямої візуалізації лептоменінгеального посилення (Рисунок 10). Виявлення може бути складним завданням у маленьких дітей. Інші ознаки візуалізації, такі як збільшення іпсилатерального судинного сплетення, збільшені трансмедулярні вени та зменшення обсягу білої речовини в режимі T2 можуть допомогти встановити діагноз.²³¹ Згодом з'являються кальцифікати кори та церебральна атрофія.

Генетичне дослідження:

Ізольована винна пляма «портвейну» та SWS мають загальну генетичну етіологію- нещодавно ідентифікований у гені *GNAQ* соматичний мозаїчний патогенний варіант.²²⁷

Геластичні напади при гіпоталамічній гамартомі

Гіпоталамічні гамартоми - дуже рідкісні, вроджені, непухлині ураження, які, як правило, викликають геластичні

(епізоди сміху без веселощів) або, рідше, дакритичні (плачі) нападами, які зазвичай починаються в дитинстві або ранньому дитинстві (Таблиця 15). Можуть розвиватися інші типи нападів, включаючи фокальні порушення усвідомлення або різні генералізовані напади, і згодом спостерігається прогресуюче когнітивне плато або регрес та прогресуючі поведінкові аномалії, включаючи імпульсивність та агресію. У деяких випадках спостерігається передчасне статево дозрівання. Приступи залишаються резистентними до ліків, але стан може значно покращитися при хірургічному втручанні. Рання хірургічна терапія має бути розглянута для контролю нападів та запобігання прогресуючого зниження когнітивних та поведінкових функцій.

Епідеміологія:

В одному дослідженні було зафіксовано поширеність гіпоталамічної гамартоми з геластичними нападами - 0,5/100 000 у дітей віком до 20 років.²⁴³

Клінічна картина:

Початок захворювання припадає на перший рік життя у ~85% випадків.²⁴⁴ У меншості випадків захворювання може розпочатися у ранньому чи середньому дитячому віці.^{243,245} Статева схильність відсутня. Неврологічне обстеження у нормі; однак при загальному фізичному обстеженні можуть бути виявлені ознаки передчасного статевого дозрівання.

Перебіг захворювання:

Епілепсія, спричинена гамартомою гіпоталамуса, є резистентною до лікарських препаратів. У більшості випадків згодом спостерігається прогресування з розвитком фокальних нападів з порушенням усвідомлення та генералізованих нападів.^{246,247} У деяких пацієнтів можуть розвинути тонічні, атонічні або атипіві абсанси, характерні для синдрому Леннокса-Гасто. Хірургічне лікування гамартоми гіпоталамуса, може пом'якшити несприятливий розвиток захворювання. Когнітивні функції зазвичай нормальні на початку нападів, але згодом спостерігається уповільнення чи регресія розвитку. У дітей також можуть розвинути прогресуючі поведінкові порушення, включаючи агресію, імпульсивність, гіперактивність та розлад аутистичного спектру.

Напади:

Геластичні напади є характерним і обов'язковим типом нападів для постановки діагнозу. Вони спостерігаються в дебюті епілепсії і є короткочасними, що зазвичай тривають менше 1 хвилини.

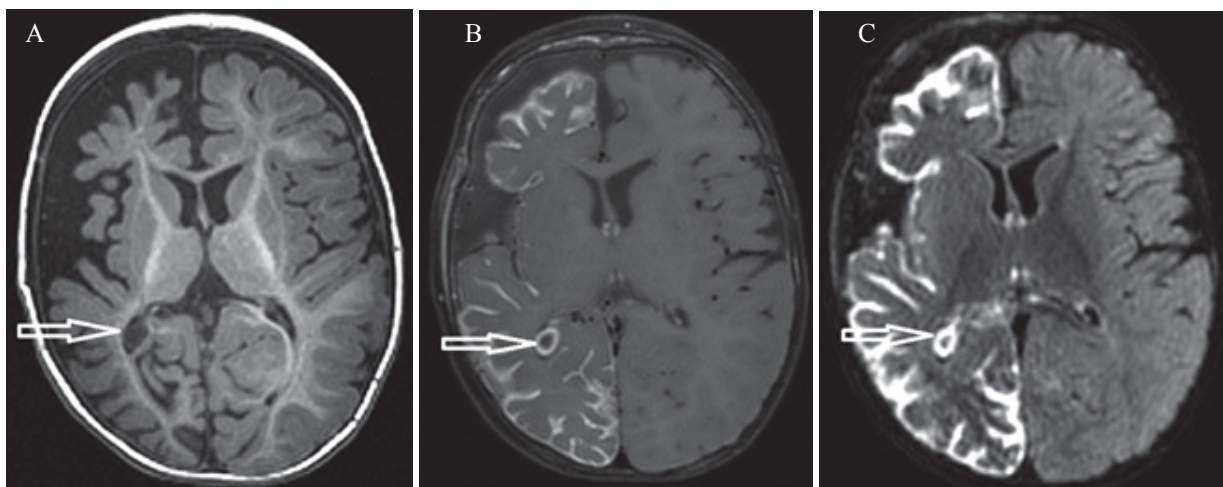


РИСУНОК 10 МРТ 12-місячного хлопчика із синдромом Штурге-Вебера з лептоменінгеальною ангіомою правої півкулі. У режимі T1 (A) показана атрофія правої півкулі головного мозку та збільшення судинного сплетіння (стрілка). Послідовність T1 з гадолінієм (B) та послідовність «відновлення-інверсія» з ослабленням сигналу від рідини (FLAIR) з гадолінієм (рис. C) демонструють посилення накопичення гадолінію в менінгеальній оболонці справа та розширення правого судинного сплетіння (стрілка).

TABLE 15 Діагностичні критерії геластичних нападів при гіпоталамічній гамартомі

	Обов'язкові критерії	Застережні критерії	Критерії виключення
Напади	Геластичні напади з механічним сміхом без веселощів в недоречній ситуації	Частота нападів – рідше ніж щоденні	
ЕЕГ		Інтеріктальна: Генералізоване або фокальне уповільнення фону (за винятком безпосереднього постіктального періоду) Іктальна: Геластичні напади можуть не мати іктального кореляту ЕЕГ	
Вік початку		Початок захворювання у віці >5 років	
Розвиток на початку		Явна затримка у розвитку на початку нападів	
Неврологічний огляд		Фокальні неврологічні симптоми (крім паралічу Тодда) або генералізована гіпотонія	
Візуалізація	Гамартома гіпоталамуса (для підтвердження може знадобитися проведення тонких зрізів через область гіпоталамуса)		
Перебіг захворювання	Медикаментозно-резистентна епілепсія	Відсутність поведінкових порушень, включаючи агресію, імпульсивність та гіперактивність	

Чи потрібна для встановлення діагнозу МРТ або іктальна ЕЕГ?

Для встановлення діагнозу потрібно МРТ

Іктальна ЕЕГ не потрібна для встановлення діагнозу. Крім того, при геластичних нападах може бути відсутнім іктальний корелят на ЕЕГ

Синдром без лабораторного підтвердження: У регіонах з обмеженими ресурсами НН-GS не може бути діагностовано за відсутності МРТ, оскільки геластичні напади можуть виникати з інших областей мозку

Вони складаються з механічного та невеселого сміху, в недоречній ситуації. Усвідомлення часто не порушується і постіктальна сплутаність свідомості відсутня. Частота нападів висока, зазвичай декілька на день, можуть групуватися кластерами. Припадки, що супроводжуються лише посмішкою, але без характерного невеселого сміху, не є геластичними нападами. Також можуть бути дакрисичні напади, що характеризуються стереотипною сльозотечею, а також хлипанням, гримасами або криками, що не відповідають ситуації. Поєднання геластичних і дакрисичних нападів в одного і того ж пацієнта особливо наводить на думку про гамартому гіпоталамуса. Інші типи нападів, які можуть виникати, включають фокальні напади з семіологією лобової або скроневої частки та, в окремих випадках, епілептичні спазми. Пізніше у дитячому віці можуть розвинути тонічні напади та дроп-атаки, а також атипові абсанси.

ЕЕГ:

Фонові активність зазвичай нормальна. Міжприступні розряди зазвичай з'являються після періоду раннього дитячого віку і спочатку найчастіше спостерігаються у скроневої області, хоча можуть бути фокальні спайки з будь-якої області. У дітей з інфантильними спазмами може спостерігатися картина гіпсаритмії.²⁴⁸

У пізнішому дитинстві, крім фокальних або мультифокальних розрядів, можуть виникати генералізовані повільні комплекси «спайк-хвиля», генералізовані спайки або «спайк-хвиля».

Іктальні записи геластичних нападів можуть не показувати жодних змін або, навпаки, показувати тонкі та неспецифічні зміни, такі як зниження амплітуди або зменшення час-

тоти інтеріктальних спайків. При скальповому записі може здатися, що напади локалізуються у скроневої або лобовій ділянці. Однак глибинні електроди в гамартомі підтверджують, що вона є вогнищем іктального початку,^{244,249} і, таким чином, хірургічне втручання має бути спрямоване на гамартому, а не фокальну резекцію скроневої або лобової області. У пізнішому дитинстві у пацієнтів із генералізованими нападами спостерігається генералізований іктальний початок на ЕЕГ.

Нейровізуалізація:

Магнітно-резонансна томографія виявляє утворення з ніжкою або без (Рисунок 11), яке розташовується між інфундибулярною ніжкою спереду та мамілярними тілами ззаду.²⁵⁰ Вогнища зазвичай ізointensивні або злегка гіпоінтенсивні по відношенню до сірої речовини при T1-зваженому дослідженні та гіперінтенсивні при T2-зваженому дослідженні. Вони зазвичай не підсилюються під час контрастування. У випадках підозри на геластичні напади слід отримати тонкі зрізи через гіпоталамічну ділянку.

Генетичне дослідження:

Більшість випадків мають спорадичний характер. Приблизно у 5% випадків спостерігається синдром Палістера Холла з патогенним варіантом GL13.²⁵¹

Диференціальна діагностика:

Геластичні напади не завжди пов'язані з гамартомами гіпоталамуса і можуть виникати з інших вогнищ (найчастіше скроневої та лобової). У пацієнтів без гамартоми гіпоталамуса слід провести МРТ за протоколом епілепсії для виявлення інших структурних уражень.

Складні стереотипії.

Інфантильна самостимуляція.

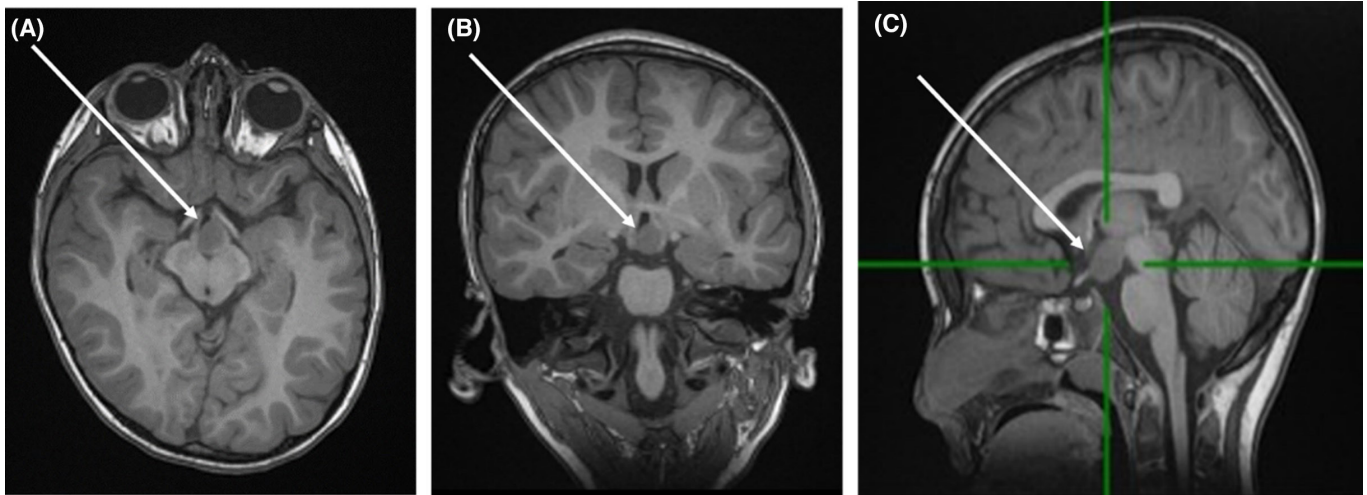


РИСУНОК 11 Зрізи МРТ Т1 - аксіальний (А), корональний (Б) і сагітальний (В), що показують гамартому гіпоталамуса у 6-річної дитини з геластичними судомою. Біла стрілка вказує на ніжкоподібну гамартому, яка виступає у супраселлярну цистерну. Сигнал гамартоми є ізоінтенсивним або трохи гіпоінтенсивним по відношенню до сірої речовини при Т1-зважених дослідженнях. Зелені лінії на (С) є променями підготовки для лазерної абляції гамартоми

3 | ОБГОВОРЕННЯ

При визначенні синдромів епілепсії у новонароджених та немовлят ми фокусуємося на електроклінічній картині з ретельним описом типу(ів) нападу(ів), значущих попередніх чинників, результатах неврологічного обстеження, наявній коморбідності, а також інтеректальних та іктальних патернах ЕЕГ. Ми сподіваємося, що ця класифікація буде актуальною для всіх клініцистів, незалежно від доступних ресурсів охорони здоров'я. Хоча частка немовлят з відомою етіологією збільшується, багато випадків залишається з невідомою причиною, але відповідають критеріям епілептичного синдрому, який надає лікарям та сім'ям керівництво щодо оптимальної терапії, виявлення супутніх захворювань та прогнозу.

Робоча група з нозології побажала відмовитися від епонімних назв, за деякими винятками. Ми вирішили зберегти кілька синдромів, включаючи синдром Драве (або СД), через повсюдне використання цього терміну у дослідженнях, поточних клінічних випробуваннях, а також при розробці та реєстрації орфанних препаратів.

Ми пропонуємо використовувати прозорі терміни, що описують клінічний стан, такі як IESS. Визначаючи синдром за характерним типом нападів, ми прагнемо забезпечити ранню діагностику та відповідне лікування. Багато немовлят не відповідають повній тріаді синдрому Веста, оскільки у них може бути відсутня гіпсаритмія або регресія - тому ми пропонуємо термін IESS. Між синдромом Охта-хари та ранньою міоклонічною енцефалопатією існує електроклінічна схожість, причому обидва синдроми мають загальну генетичну та структурну етіологію. Крім того, багато немовлят не відповідають критеріям жодного із синдромів, що підкреслює широкий спектр проявів у рамках EIDEE. Таким чином, наша робоча група об'єднала обидва синдроми в один синдром під назвою EIDEE.

Ми привели нашу номенклатуру у відповідність до попередніх зусиль з класифікації.² Назви синдромів, що містять такі терміни, як важка (важка міоклонічна епілепсія в дитинстві), злаякісна (злаякісні мігруючі парціальні напади в дитинстві) та доброякісна (доброякісні неонатальні напади),

були змінені відповідно до останньої Класифікації.² Аналогічно термін «парціальні напади» був замінений на «фокальні напади». Щоб уникнути плутанини між типами нападів та синдромом епілепсії, ми замінили термін «судоми» на «епілепсію» в деяких синдромах, таких як самообмежена неонатальна епілепсія. Крім того, оскільки тільки сімейний анамнез розрізняє сімейну та несімейну SeLNE та SeLIE, ми об'єднали їх разом, використовуючи термін «Самообмежена (сімейна) неонатальна епілепсія» та «Самообмежена (сімейна) епілепсія раннього дитячого віку», що дозволяє використовувати термін «сімейна» де це необхідно.

Нарешті, ми вводим концепцію етіологічно специфічних синдромів для певних генетичних та структурних етіологій. Генетичні відкриття дозволили виділити нові електроклінічні синдроми, такі як кластерна епілепсія *PCDH19* і *CDKL5-DEE*. Етіологічно специфічні синдроми сприяють швидкій діагностиці та оптимізації медичної допомоги, а також забезпечують готовність до досліджень прецизійної (точної) медицини. Враховуючи руйнівні наслідки багатьох дитячих епілепсій, швидка етіологічна діагностика дає надію, що нові точні методи лікування покращать довгостроковий прогноз. Прогрес у цій галузі залежить не тільки від досягнень у галузі генетики, візуалізації та імунології, а й вимагає від клініцистів ретельного фенотипування електроклінічних та вікових особливостей та довгострокового результату у дітей з епілепсією у ранньому віці.

ПОДЯКИ

Ми з вдячністю відзначаємо внесок наступних осіб, які не входять до нашої Цільової групи з нозологій та допомагали в роботі груп Delphi: Drs Birinus Adikaibe, Raidah Al Baradi, Danielle Andrade, Thomas Bast, Ahmed Beydoun, Christian Bien, Roberto Caraballo, Ana Carolina Coan, Mary Connolly, John Dunne, Sheryl Haut, Floor Jansen, Barbara Jobst, Reetta Kalviainen, Angela Kakooza, Mitsuhiro Kato, Kelly Knupp, Silvia Kochen, Lieven Lagae, Luis Carlos Mayor, Natela Okujava, Kurupath Radakishnan, Eliane Roulet-Perez, Loreto Rios, Lynette Sadleir, Daniel San Juan-Orta, Jose Serratos, Renee Shellhaas, Meng-Han Tsai, Vrajesh Udani, Helen Yue-Hua Zhang, and Dong Zhou.

DISCLOSURES

SM Zuberi 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 Therapy, and Encoded Therapeutics. E Wirrell has served as a paid consultant for Encoded Therapeutics and Biomarin. She is the Editor-in-Chief of Epilepsy.com. JM Wilmshurst has received paid honorarium for activities as Associate Editor of *Epilepsia*. N Specchio has served on scientific advisory boards for GW Pharma, BioMarin, Arvelle, Marinus, and Takeda; has received speaker honoraria from Eisai, Biomarin, LivaNova, and Sanofi; has served as an investigator for Zogenix, Marinus, Biomarin, UCB, and Roche. R Pressler has acted as an investigator for studies with UCB and Johnson & Johnson. She received consulting fees and/or honoraria from UCB, Eisai, Natus, and GW. Her research is supported by the National Institute of Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre at Great Ormond Street Hospital, Cambridge Biomedical Research Centre, NIHR and GOSH Charity. S Auvin has served as consultant or received honoraria for lectures from Biocodex, Biomarin, Eisai, GW Pharma, Neuraxpharma, Nutricia, UCB Pharma, Xenon, and Zogenix. He has been investigator for clinical trials for Eisai, UCB Pharma, and Zogenix. He is Associate Editor of *Epilepsia*. E Hirsch has received honoraria from UCB, Eisai, Livanova, Novartis, and GW Pharmaceuticals. S Wiebe 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 Cumming School of Medicine. His institution has received unrestricted educational grants from UCB Pharma, Eisai, and Sunovion. JH Cross has acted as an investigator for studies with GW Pharma, Zogenix, Vitaflo, Ovid, and Marinus. She has been a speaker and on advisory boards for GW Pharma, Zogenix, Stoke Therapeutics, and Nutricia; all remuneration has been paid to her department. Her research is supported by the National Institute of Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre at Great Ormond Street Hospital. She holds an endowed chair at UCL Great Ormond Street Institute of Child Health; she holds grants from NIHR, EPSRC, GOSH Charity, ERUK, and the Waterloo Foundation. P Tinuper received speaker's or consultancy fees from Arvelle, Eisai, GW Pharma, LivaNova, UCB Pharma, Xenon Pharma, and Zogenix. IE Scheffer 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, Zynerba, Ultragenyx, GW Pharma, UCB, Eisai, Anavex Life Sciences, Ovid Therapeutics, Epigenyx, Encoded Therapeutics, and Marinus; and has consulted for Zynerba Pharmaceuticals, Atheneum Partners, Ovid Therapeutics, Care Beyond Diagnosis, Epilepsy Consortium, and UCB. E Perucca 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; and royalties from Wiley, Elsevier, and Wolters Kluwer. SL Moshé is the Charles Frost Chair in Neurosurgery and Neurology and acknowledges grant support by U.S. National Institutes of Health (NIH) U54 NS100064 and NS43209, U.S. Department of Defense (W81XWH-18-1-0612), the Heffer Family and the Segal Family Foundations, and the Abbe Goldstein/Joshua Lurie and Laurie Marsh/Dan Levitz families. SL Moshé 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 Neurology*, and *Physiological Research*. He receives compensation from Elsevier for his work as Associate Editor in *Neurobiology of Disease* and from MedLink for his work as Associate Editor; and royalties from two books he co-edited. R Nabbout has served as principal investigator in clinical trials for Novartis, Nutricia, Eisai, UCB, GW Pharma, and LivaNova. She received consulting and lecturer honoraria from Biogene, BioMarin, Praxis, GW Pharma, Zogenix, Novartis, Nutricia, Stoke, Ionis, Targeon, Neuraxpharma, Takeda, Nutricia, Biocodex, Advicenne, and Eisai. She received unrestricted research grants from Eisai, UCB, LivaNova, and GW Pharma, and academic research grants from EJP-RD (horizons 2020). E Yozawitz, K Riney, P Samia, S Galicchio, C Triki, and OC Snead report no conflicts of interest.

ETHICAL STATEMENT

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

Elaine Wirrell  <https://orcid.org/0000-0003-3015-8282>
 Elissa Yozawitz  <https://orcid.org/0000-0001-8230-8364>
 Jo M. Wilmshurst  <https://orcid.org/0000-0001-7328-1796>
 Nicola Specchio  <https://orcid.org/0000-0002-8120-0287>
 Kate Riney  <https://orcid.org/0000-0002-1122-3555>
 Ronit Pressler  <https://orcid.org/0000-0002-2905-6839>
 Stephane Auvin  <https://orcid.org/0000-0003-3874-9749>
 Pauline Samia  <https://orcid.org/0000-0002-7427-0439>
 Edouard Hirsch  <https://orcid.org/0000-0003-0833-8850>
 Samuel Wiebe  <https://orcid.org/0000-0002-1061-9099>
 J. Helen Cross  <https://orcid.org/0000-0001-7345-4829>
 Ingrid E. Scheffer  <https://orcid.org/0000-0002-2311-2174>
 Emilio Perucca  <https://orcid.org/0000-0001-8703-223X>
 Solomon L. Moshé  <https://orcid.org/0000-0001-9427-9476>
 Rima Nabbout  <https://orcid.org/0000-0001-5877-4074>

ЛІТЕРАТУРА

- Wirrell E, Nabbout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, French JA, 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* 2022; in press.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512–21.
- Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshe SL, Nunes ML, Plouin P, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE

- Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021;62:615–28.
4. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1985;26:268–78.
 5. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*. 1993;34:453–68.
 6. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kisiel LC, Nickels KC. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy Res*. 2011;95:110–8.
 7. Eltze CM, Chong WK, Cox T, Whitney A, Cortina-Borja M, Chin RF, et al. A population-based study of newly diagnosed epilepsy in infants. *Epilepsia*. 2013;54:437–45.
 8. Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Dooley JM. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia*. 1996;37:19–23.
 9. Symonds JD, Elliot KS, Shetty J, Armstrong M, Brunklaus A, Cutcutache I, et al. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. *Brain*. 2021;144:2879–91.
 10. Senanayake N, Roman GC. Epidemiology of epilepsy in developing countries. *Bull World Health Organ*. 1993;71:247–58.
 11. Singh A, Trevick S. The epidemiology of global epilepsy. *Neurol Clin*. 2016;34:837–47.
 12. Newton CR, Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet*. 2012;380:1193–201.
 13. Berg AT, Langfitt JT, Testa FM, Levy SR, DiMario F, Westerveld M, et al. Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. *Epilepsia*. 2008;49:608–14.
 14. Wirrell E, Wong-Kisiel L, Mandrekar J, Nickels K. Predictors and course of medically intractable epilepsy in young children presenting before 36 months of age: a retrospective, population-based study. *Epilepsia*. 2012;53:1563–9.
 15. Moseley BD, Wirrell EC, Wong-Kisiel LC, Nickels K. Early onset epilepsy is associated with increased mortality: a population-based study. *Epilepsy Res*. 2013;105:410–4.
 16. Berg AT, Zelko FA, Levy SR, Testa FM. Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes: a prospective cohort study. *Neurology*. 2012;79:1384–91.
 17. Wilson SJ, Micallef S, Henderson A, Rayner G, Wrennall JA, Spooner C, et al. Developmental outcomes of childhood-onset temporal lobe epilepsy: a community-based study. *Epilepsia*. 2012;53:1587–96.
 18. Bahi-Buisson N, Nectoux J, Rosas-Vargas H, Milh M, Boddaert N, Girard B, et al. Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations. *Brain*. 2008;131:2647–61.
 19. Tarquinio DC, Hou W, Berg A, Kaufmann WE, Lane JB, Skinner SA, et al. Longitudinal course of epilepsy in Rett syndrome and related disorders. *Brain*. 2017;140:306–18.
 20. Rett A, Teubel R. Neugeborenenkraempfe im Rahmen einer epileptisch belasteten Familie. *Wien Klin Wschr*. 1964;76:609–13.
 21. Trivisano M, Pietrafusa N, Terracciano A, Marini C, Mei D, Darra F, et al. Defining the electroclinical phenotype and outcome of PCDH19-related epilepsy: a multicenter study. *Epilepsia*. 2018;59:2260–71.
 22. Kolc KL, Sadleir LG, Scheffer IE, Ivancevic A, Roberts R, Pham DH, et al. A systematic review and meta-analysis of 271 PCDH19-variant individuals identifies psychiatric comorbidities, and association of seizure onset and disease severity. *Mol Psychiatry*. 2019;24:241–51.
 23. Scheffer IE, Turner SJ, Dibbens LM, Bayly MA, Friend K, Hodgson B, et al. Epilepsy and mental retardation limited to females: an under-recognized disorder. *Brain*. 2008;131:918–27.
 24. Stamberger H, Nikanorova M, Willemsen MH, Accorsi P, Angriman M, Baier H, et al. STXBP1 encephalopathy: a neurodevelopmental disorder including epilepsy. *Neurology*. 2016;86:954–62.
 25. Matricardi S, Darra F, Spalice A, Basti C, Fontana E, Dalla Bernardina B, et al. Electroclinical findings and long-term outcomes in epileptic patients with inv dup (15). *Acta Neurol Scand*. 2018;137:575–81.
 26. Howell KB, Freeman JL, Mackay MT, Fahey MC, Archer J, Berkovic SF, et al. The severe epilepsy syndromes of infancy: a population-based study. *Epilepsia*. 2021;62:358–70.
 27. Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado Escueta AV, Guerrini R, Tassinari CA, et al. editors. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 6th, London: John Libbey Eurotext; 2019.
 28. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde BW, 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.
 29. Ronen GM, Rosales TO, Connolly M, Anderson VE, Leppert M. Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. *Neurology*. 1993;43:1355–60.
 30. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, Zuberi SM, Kivity S, Afawi Z, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia*. 2015;56:1071–80.
 31. Shevell MI, Sinclair DB, Metrakos K. Benign familial neonatal seizures: clinical and electroencephalographic characteristics. *Pediatr Neurol*. 1986;2:272–5.
 32. Maihara T, Tsuji M, Higuchi Y, Hattori H. Benign familial neonatal convulsions followed by benign epilepsy with centrotemporal spikes in two siblings. *Epilepsia*. 1999;40:110–3.
 33. Dedek K, Kunath B, Kananura C, Reuner U, Jentsch TJ, Steinlein OK. Myokymia and neonatal epilepsy caused by a mutation in the voltage sensor of the KCNQ2 K⁺ channel. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:12272–7.
 34. Sands TT, Balestri M, Bellini G, Mulkey SB, Danhaive O, Bakken EH, et al. Rapid and safe response to low-dose carbamazepine in neonatal epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57:2019–30.
 35. Cornet MC, Morabito V, Lederer D, Glass HC, Ferrao Santos S, Numis AL, et al. Neonatal presentation of genetic epilepsies: early differentiation from acute provoked seizures. *Epilepsia*. 2021;62:1907–20.

36. Dehan M, Quilleron D, Navelet Y, D'Allest AM, Vial M, Retbi JM, et al. Les convulsions du cinquieme jour de vie: un nouveau syndrome? *Arch Fr Ped.* 1977;34:730–42.
37. Hirsch E, Velez A, Sellal F, Maton B, Grinspan A, Malafosse A, et al. Electroclinical signs of benign neonatal familial convulsions. *Ann Neurol.* 1993;34:835–41.
38. Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, et al. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science.* 1998;279:403–6.
39. Charlier C, Singh NA, Ryan SG, Lewis TB, Reus BE, Leach RJ, et al. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet.* 1998;18:53–5.
40. Singh NA, Charlier C, Stauffer D, DuPont BR, Leach RJ, Melis R, et al. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet.* 1998;18:25–9.
41. Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, McLellan A, O'Regan M, MacLeod S, et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain.* 2019;142:2303–18.
42. Heron SE, Cox K, Grinton BE, Zuberi SM, Kivity S, Afawi Z, et al. Deletions or duplications in KCNQ2 can cause benign familial neonatal seizures. *J Med Genet.* 2007;44:791–6.
43. Kaplan RE, Lacey DJ. Benign familial neonatal-infantile seizures. *Am J Med Genet.* 1983;16:595–9.
44. Heron SE, Crossland KM, Andermann E, Phillips HA, Hall AJ, Bleasel A, et al. Sodium-channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures. *Lancet.* 2002;360:851–2.
45. Zara F, Specchio N, Striano P, Robbiano A, Gennaro E, Paravidino R, et al. Genetic testing in benign familial epilepsies of the first year of life: clinical and diagnostic significance. *Epilepsia.* 2013;54:425–36.
46. Berkovic SF, Heron SE, Giordano L, Marini C, Guerrini R, Kaplan RE, et al. Benign familial neonatal-infantile seizures: characterization of a new sodium channelopathy. *Ann Neurol.* 2004;55:550–7.
47. Herlenius E, Heron SE, Grinton BE, Keay D, Scheffer IE, Mulley JC, et al. SCN2A mutations and benign familial neonatal-infantile seizures: the phenotypic spectrum. *Epilepsia.* 2007;48:1138–42.
48. Vigeveno F, Fusco L, Di Capua M, Ricci S, Sebastianelli R, Lucchini P. Benign infantile familial convulsions. *Eur J Pediatr.* 1992;151:608–12.
49. Szepietowski P, Rochette J, Berquin P, Piussan C, Lathrop GM, Monaco AP. Familial infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis: a new neurological syndrome linked to the pericentromeric region of human chromosome 16. *Am J Hum Genet.* 1997;61:889–98.
50. Ramos-Lizana J, Martinez-Espinosa G, Rodriguez-Lucenilla MI, Aguirre-Rodriguez J, Aguilera-Lopez P. [Frequency, semiology and prognosis of benign infantile epilepsy] *Rev Neurol.* 2018;66:254–60.
51. Okumura A, Hayakawa F, Kuno K, Watanabe K. Benign partial epilepsy in infancy. *Arch Dis Child.* 1996;74:19–21.
52. Cloarec R, Bruneau N, Rudolf G, Massacrier A, Salmi M, Bataillard M, et al. PRRT2 links infantile convulsions and paroxysmal dyskinesia with migraine. *Neurology.* 2012;79:2097–103.
53. Heron SE, Dibbens LM. Role of PRRT2 in common paroxysmal neurological disorders: a gene with remarkable pleiotropy. *J Med Genet.* 2013;50:133–9.
54. Caraballo RH, Cersosimo RO, Espeche A, Fejerman N. Benign familial and non-familial infantile seizures: a study of 64 patients. *Epileptic Disord.* 2003;5:45–9.
55. Vigeveno F. Benign familial infantile seizures. *Brain Dev.* 2005;27:172–7.
56. Bureau M, Cokar O, Maton B, Genton P, Dravet C. Sleep-related, low voltage Rolandic and vertex spikes: an EEG marker of benignity in infancy-onset focal epilepsies. *Epileptic Disord.* 2002;4:15–22.
57. Flesler S, Sakr D, Cersosimo R, Caraballo R. Benign infantile focal epilepsy with midline spikes and waves during sleep: a new epileptic syndrome or a variant of benign focal epilepsy? *Epileptic Disord.* 2010;12:205–11.
58. Capovilla G, Beccaria F, Montagnini A. 'Benign focal epilepsy in infancy with vertex spikes and waves during sleep'. Delineation of the syndrome and recalling as 'benign infantile focal epilepsy with midline spikes and waves during sleep' (BIMSE). *Brain Dev.* 2006;28:85–91.
59. Gardella E, Becker F, Moller RS, Schubert J, Lemke JR, Larsen LH, et al. Benign infantile seizures and paroxysmal dyskinesia caused by an SCN8A mutation. *Ann Neurol.* 2016;79:428–36.
60. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol.* 1999;45:75–81.
61. Singh R, Andermann E, Whitehouse WP, Harvey AS, Keene DL, Seni MH, et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of GEFS+? *Epilepsia.* 2001;42:837–44.
62. Zhang YH, Burgess R, Malone JP, Glubb GC, Helbig KL, Vadlamudi L, et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: refining the spectrum. *Neurology.* 2017;89:1210–9.
63. Scheffer IE, Harkin LA, Grinton BE, Dibbens LM, Turner SJ, Zielinski MA, et al. Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations. *Brain.* 2007;130:100–9.
64. Myers KA, Burgess R, Afawi Z, Damiano JA, Berkovic SF, Hildebrand MS, et al. De novo SCN1A pathogenic variants in the GEFS+ spectrum: not always a familial syndrome. *Epilepsia.* 2017;58:e26–30.
65. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain.* 1997;120(Pt 3):479–90.
66. Bonanni P, Malcarne M, Moro F, Veggiotti P, Buti D, Ferrari AR, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+): clinical spectrum in seven Italian families unrelated to SCN1A, SCN1B, and GABRG2 gene mutations. *Epilepsia.* 2004;45:149–58.
67. Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL Jr, Phillips HA, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet.* 1998;19:366–70.
68. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, Baulac S, Huberfeld G, An-Gourfinkel I, et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+. *Nat Genet.*

- 2000;24:343–5.
69. Myers KA, Scheffer IE, Berkovic SF, Commission IG. Genetic literacy series: genetic epilepsy with febrile seizures plus. *Epileptic Disord.* 2018;20:232–8.
 70. Wolking S, May P, Mei D, Moller RS, Balestrini S, Helbig KL, et al. Clinical spectrum of STX1B-related epileptic disorders. *Neurology.* 2019;92:e1238–49.
 71. Verrotti A, Matricardi S, Pavone P, Marino R, Curatolo P. Reflex myoclonic epilepsy in infancy: a critical review. *Epileptic Disord.* 2013;15:114–22.
 72. Auvin S, Pandit F, De Bellecize J, Badinand N, Isnard H, Motte J, et al. Benign myoclonic epilepsy in infants: electroclinical features and long-term follow-up of 34 patients. *Epilepsia.* 2006;47:387–93.
 73. Dravet C, Bureau M, Genton P. Benign myoclonic epilepsy of infancy: electroclinical symptomatology and differential diagnosis from the other types of generalized epilepsy of infancy. *Epilepsy Res Suppl.* 1992;6:131–5.
 74. Zuberi SM, O'Regan ME. Developmental outcome in benign myoclonic epilepsy in infancy and reflex myoclonic epilepsy in infancy: a literature review and six new cases. *Epilepsy Res.* 2006;70(Suppl 1):S110–5.
 75. Mangano S, Fontana A, Cusumano L. Benign myoclonic epilepsy in infancy: neuropsychological and behavioural outcome. *Brain Dev.* 2005;27:218–23.
 76. Rossi PG, Parmeggiani A, Posar A, Santi A, Santucci M. Benign myoclonic epilepsy: long-term follow-up of 11 new cases. *Brain Dev.* 1997;19:473–9.
 77. Dravet C. [The behavioral disorders in epilepsy]. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158:4S33–38.
 78. Todt H, Muller D. The therapy of benign myoclonic epilepsy in infants. *Epilepsy Res Suppl.* 1992;6:137–9.
 79. Aicardi J, Ohtahara S. Severe neonatal epilepsies with suppression burst. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 2nd edn. John Libbey; 2005:13–22.
 80. Yamamoto H, Okumura A, Fukuda M. Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period. *Brain Dev.* 2011;33:213–20.
 81. Ohtahara S, Ishida T, Oka E. On the specific age-dependent epileptic syndromes: the early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst. *No to Hattatsu.* 1976;8:270–80.
 82. Lombroso CT. Early myoclonic encephalopathy, early infantile epileptic encephalopathy, and benign and severe infantile myoclonic epilepsies: a critical review and personal contributions. *J Clin Neurophysiol.* 1990;7:380–408.
 83. Murakami N, Ohtsuka Y, Ohtahara S. Early infantile epileptic syndromes with suppression-bursts: early myoclonic encephalopathy vs. Ohtahara syndrome. *Jpn J Psychiatry Neurol.* 1993;47:197–200.
 84. Olson HE, Kelly M, LaCoursiere CM, Pinsky R, Tambunan D, Shain C, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. *Ann Neurol.* 2017;81:419–29.
 85. Djukic A, Lado FA, Shinnar S, Moshe SL. Are early myoclonic encephalopathy (EME) and the Ohtahara syndrome (EIEE) independent of each other? *Epilepsy Res.* 2006;70(Suppl 1):S68–76.
 86. Pearl PL. Amenable treatable severe pediatric epilepsies. *Semin Pediatr Neurol.* 2016;23:158–66.
 87. Fusco L, Pachatz C, Di Capua M, Vigeveno F. Video/EEG aspects of early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts (Ohtahara syndrome). *Brain Dev.* 2001;23:708–14.
 88. Pisano T, Numis AL, Heavin SB, Weckhuysen S, Angriman M, Suls A, et al. Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. *Epilepsia.* 2015;56:685–91.
 89. Howell KB, McMahon JM, Carvill GL, Tambunan D, Mackay MT, Rodriguez-Casero V, et al. SCN2A encephalopathy: a major cause of epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Neurology.* 2015;85:958–66.
 90. Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, Masnada S, Rubboli G, Gardella E, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain.* 2017;140:1316–36.
 91. Mills PB, Surtees RA, Champion MP, Beesley CE, Dalton N, Scambler PJ, et al. Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase. *Hum Mol Genet.* 2005;14:1077–86.
 92. Radaelli G, de Souza SF, Borelli WV, Pisani L, Nunes ML, Scorza FA, et al. Causes of mortality in early infantile epileptic encephalopathy: a systematic review. *Epilepsy Behav.* 2018;85:32–6.
 93. Allen NM, Mannion M, Conroy J, Lynch SA, Shahwan A, Lynch B, et al. The variable phenotypes of KCNQ-related epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55:e99–105.
 94. Weckhuysen S, Ivanovic V, Hendrickx R, Van Coster R, Hjalgrim H, Moller RS, et al. Extending the KCNQ2 encephalopathy spectrum: clinical and neuroimaging findings in 17 patients. *Neurology.* 2013;81:1697–703.
 95. Serino D, Specchio N, Pontrelli G, Vigeveno F, Fusco L. Video/EEG findings in a KCNQ2 epileptic encephalopathy: a case report and revision of literature data. *Epileptic Disord.* 2013;15:158–65.
 96. Kato M, Yamagata T, Kubota M, Arai H, Yamashita S, Nakagawa T, et al. Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation. *Epilepsia.* 2013;54:1282–7.
 97. Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, Audenaert D, Deconinck T, Claes LR, et al. KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol.* 2012;71:15–25.
 98. Numis AL, Angriman M, Sullivan JE, Lewis AJ, Striano P, Nabbout R, et al. KCNQ2 encephalopathy: delineation of the electroclinical phenotype and treatment response. *Neurology.* 2014;82:368–70.
 99. Zerem A, Lev D, Blumkin L, Goldberg-Stern H, Michaeli-Yossef Y, Halevy A, et al. Paternal germline mosaicism of a SCN2A mutation results in Ohtahara syndrome in half siblings. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18:567–71.
 100. Gardella E, Marini C, Trivisano M, Fitzgerald MP, Alber M, Howell KB, et al. The phenotype of SCN8A developmental and epileptic encephalopathy. *Neurology.* 2018;91:e1112–24.
 101. Vatta M, Tennison MB, Aylsworth AS, Turcott CM, Guerra MP, Eng

- CM, et al. A novel STXBP1 mutation causes focal seizures with neonatal onset. *J Child Neurol*. 2012;27:811–4.
102. Milh M, Villeneuve N, Chouchane M, Kaminska A, Laroche C, Barthez MA, et al. Epileptic and nonepileptic features in patients with early onset epileptic encephalopathy and STXBP1 mutations. *Epilepsia*. 2011;52:1828–34.
103. El Kousseifi C, Cornet MC, Cilio MR. Neonatal developmental and epileptic encephalopathies. *Semin Pediatr Neurol*. 2019;32:100770.
104. Chitre M, Nahorski MS, Stouffer K, Dunning-Davies B, Houston H, Wakeling EL, et al. PEHO syndrome: the endpoint of different genetic epilepsies. *J Med Genet*. 2018;55:803–13.
105. Coppola G, Plouin P, Chiron C, Robain O, Dulac O. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia*. 1995;36:1017–24.
106. Barcia G, Fleming MR, Deligniere A, Gazula VR, Brown MR, Langouet M, et al. De novo gain-of-function KCNT1 channel mutations cause malignant migrating partial seizures of infancy. *Nat Genet*. 2012;44:1255–9.
107. Burgess R, Wang S, McTague A, Boysen KE, Yang X, Zeng Q, et al. The genetic landscape of epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Ann Neurol*. 2019;86:821–31.
108. Coppola G. Malignant migrating partial seizures in infancy: an epilepsy syndrome of unknown etiology. *Epilepsia*. 2009;50(Suppl 5):49–51.
109. McTague A, Appleton R, Avula S, Cross JH, King MD, Jacques TS, et al. Migrating partial seizures of infancy: expansion of the electroclinical, radiological and pathological disease spectrum. *Brain*. 2013;136:1578–91.
110. Kuchenbuch M, Barcia G, Chemaly N, Carme E, Roubertie A, Gibaud M, et al. KCNT1 epilepsy with migrating focal seizures shows a temporal sequence with poor outcome, high mortality and SUDEP. *Brain*. 2019;142:2996–3008.
111. Marsh E, Melamed SE, Barron T, Clancy RR. Migrating partial seizures in infancy: expanding the phenotype of a rare seizure syndrome. *Epilepsia*. 2005;46:568–72.
112. Caraballo RH, Fontana E, Darra F, Cassar L, Negrini F, Fiorini E, et al. Migrating focal seizures in infancy: analysis of the electroclinical patterns in 17 patients. *J Child Neurol*. 2008;23:497–506.
113. Kuchenbuch M, Benquet P, Kaminska A, Roubertie A, Carme E, de Saint MA, et al. Quantitative analysis and EEG markers of KCNT1 epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Epilepsia*. 2019;60:20–32.
114. Jovic-Jakubi B, Lagae L. Malignant migrating partial seizures in Aicardi syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50:790–2.
115. Lee EH, Yum MS, Jeong MH, Lee KY, Ko TS. A case of malignant migrating partial seizures in infancy as a continuum of infantile epileptic encephalopathy. *Brain Dev*. 2012;34:768–72.
116. Selioutski O, Seltzer LE, Burchfiel J, Paciorkowski AR, Erba G. Characteristic features of the interictal EEG background in 2 patients with malignant migrating partial epilepsy in infancy. *J Clin Neurophysiol*. 2015;32:e23–9.
117. Moller RS, Heron SE, Larsen LH, Lim CX, Ricos MG, Bayly MA, et al. Mutations in KCNT1 cause a spectrum of focal epilepsies. *Epilepsia*. 2015;56:e114–20.
118. Barcia G, Chemaly N, Kuchenbuch M, Eisermann M, Gobin-Limballe S, Ciorna V, et al. Epilepsy with migrating focal seizures: KCNT1 mutation hotspots and phenotype variability. *Neurol Genet*. 2019;5:e363.
119. Ohba C, Kato M, Takahashi N, Osaka H, Shiihara T, Tohyama J, et al. De novo KCNT1 mutations in early-onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia*. 2015;56:e121–8.
120. Barba C, Darra F, Cusmai R, Procopio E, Dionisi Vici C, Keldermans L, et al. Congenital disorders of glycosylation presenting as epileptic encephalopathy with migrating partial seizures in infancy. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58:1085–91.
121. Fukuyama Y. History of clinical identification of West syndrome – in quest after the classic. *Brain Dev*. 2001;23:779–87.
122. Lux AL, Osborne JP. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia*. 2004;45:1416–28.
123. O’Callaghan FJ, Lux AL, Darke K, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, et al. The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms: evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study. *Epilepsia*. 2011;52:1359–64.
124. Ohtahara S, Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. *J Clin Neurophysiol*. 2003;20:398–407.
125. Riikonen R. Epidemiological data of West syndrome in Finland. *Brain Dev*. 2001;23:539–41.
126. Pavone P, Striano P, Falsaperla R, Pavone L, Ruggieri M. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain Dev*. 2014;36:739–51.
127. Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol*. 1991;6:355–64.
128. Gastaut H, Roger J, Soulayrol R, Saint-Jean M, Tassinari CA, Regis H, et al. [Epileptic encephalopathy of children with diffuse slow spikes and waves (alias “petit mal variant”) or Lennox syndrome]. *Ann Pediatr (Paris)*. 1966;13:489–99.
129. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. Prevalence and descriptive epidemiology of Lennox-Gastaut syndrome among Atlanta children. *Epilepsia*. 1997;38:1283–8.
130. Ohtahara S, Yamatoki Y, Ohtsuka Y, Ok E, Ishida T. Prognosis of West syndrome with special reference to Lennox syndrome: a developmental study. In: Wada JA, Penry JK, editors. *Advances in epileptology: the Xth Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press; 1980. p. 149–54.
131. Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics*. 1982;13:14–23.
132. Heiskala H. Community-based study of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 1997;38:526–31.
133. Rantala H, Putkonen T. Occurrence, outcome, and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 1999;40:286–9.
134. Lugaresi E, Pazzaglia P, Tassinari CA. Evolution and prognosis of epilepsies. *Colloque de Marseille a Venise. XIXe Réunion Européenne*

- d'Enseignement Electroencéphalographique, Colloque de Marseille à Venise, 5-8 Octobre 1972, Bologna, Italy: Aulo Gaggi Publisher; 1972. p. 244.
135. Markand ON. Lennox-Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *J Clin Neurophysiol.* 2003;20:426–41.
 136. Fejerman N & Medina C Convulsiones en la infancia. Diagnostico y tratamiento. 2d edition, Buenos Aires, Argentina: Editorial El Ateneo; 1986.
 137. Fusco L, Vigevano F. Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West syndrome. *Epilepsia.* 1993;34:671–8.
 138. Osborne JP, Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia.* 2010;51:2168–74.
 139. Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA, et al. Optimizing the diagnosis and management of dravet syndrome: recommendations from a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol.* 2017;68:18–34.e3.
 140. Saltik S, Kocer N, Dervent A. Magnetic resonance imaging findings in infantile spasms: etiologic and pathophysiological aspects. *J Child Neurol.* 2003;18:241–6.
 141. Poulat AL, Lesca G, Sanlaville D, Blanchard G, Lion-Francois L, Rougeot C, et al. A proposed diagnostic approach for infantile spasms based on a spectrum of variable aetiology. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18:176–82.
 142. Aydinli N, Caliskan M, Ozmen M, Tonguc E. Neuroradiologic aspects of West syndrome. *Pediatr Neurol.* 1998;19:211–6.
 143. Chugani HT, Ilyas M, Kumar A, Juhasz C, Kupsky WJ, Sood S, et al. Surgical treatment for refractory epileptic spasms: the Detroit series. *Epilepsia.* 2015;56:1941–9.
 144. Lam J, Tomaszewski P, Gilbert G, Moreau JT, Guiot MC, Albrecht S, et al. The utility of arterial spin labeling in the pre-surgical evaluation of poorly defined focal epilepsy in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2020;27:243–52.
 145. Yuskaitis CJ, Ruzhnikov MRZ, Howell KB, Allen IE, Kapur K, Dlugos DJ, et al. Infantile spasms of unknown cause: predictors of outcome and genotype-phenotype correlation. *Pediatr Neurol.* 2018;87:48–56.
 146. Ko A, Youn SE, Kim SH, Lee JS, Kim S, Choi JR, et al. Targeted gene panel and genotype-phenotype correlation in children with developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsy Res.* 2018;141:48–55.
 147. Helbig KL, Farwell Hagman KD, Shinde DN, Mroske C, Powis Z, Li S, et al. Diagnostic exome sequencing provides a molecular diagnosis for a significant proportion of patients with epilepsy. *Genet Med.* 2016;18:898–905.
 148. Coughlin CR 2nd, Tseng LA, Abdenur JE, Ashmore C, Boemer F, Bok LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to alpha-aminoacidic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2021;44:178–92.
 149. Dravet C. Severe myoclonic epilepsy in infants and its related syndromes. *Epilepsia.* 2000;41(Suppl 9):7.
 150. Rodda JM, Scheffer IE, McMahon JM, Berkovic SF, Graham HK. Progressive gait deterioration in adolescents with Dravet syndrome. *Arch Neurol.* 2012;69:873–8.
 151. Cetica V, Chiari S, Mei D, Parrini E, Grisotto L, Marini C, et al. Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with SCN1A mutations. *Neurology.* 2017;88:1037–44.
 152. Wu YW, Sullivan J, McDaniel SS, Meisler MH, Walsh EM, Li SX, et al. Incidence of Dravet syndrome in a US population. *Pediatrics.* 2015;136:e1310–5.
 153. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Cokar O, Guerrini R, et al. Dravet syndrome (previously severe myoclonic epilepsy in infancy). In: Bureau M, Genton P, Delgado-Escueta A, Dravet C, Guerrini R, Tassinari CA, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* 6th ed. France: John Libbey Eurotext; 2019. p. 139–72.
 154. Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Forbes GH, Zuberi SM. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain.* 2012;135:2329–36.
 155. Wolff M, Casse-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia.* 2006;47(Suppl 2):45–8.
 156. Genton P, Velizarova R, Dravet C. Dravet syndrome: the long-term outcome. *Epilepsia.* 2011;52(Suppl 2):44–9.
 157. Losito E, Kuchenbuch M, Chemaly N, Laschet J, Chiron C, Kaminska A, et al. Age-related “Sleep/nocturnal” tonic and tonic clonic seizure clusters are underdiagnosed in patients with Dravet Syndrome. *Epilepsy Behav.* 2017;74:33–40.
 158. Nabbout R, Chemaly N, Chipaux M, Barcia G, Bouis C, Dubouch C, et al. Encephalopathy in children with Dravet syndrome is not a pure consequence of epilepsy. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:176.
 159. Ragona F, Brazzo D, De Giorgi I, Morbi M, Freri E, Teutonico F, et al. Dravet syndrome: early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. *Brain Dev.* 2010;32:71–7.
 160. Villeneuve N, Laguitton V, Viellard M, Lepine A, Chabrol B, Dravet C, et al. Cognitive and adaptive evaluation of 21 consecutive patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav.* 2014;31:143–8.
 161. Scheffer IE, Nabbout R. SCN1A-related phenotypes: epilepsy and beyond. *Epilepsia.* 2019;60(Suppl 3):S17–24.
 162. Nabbout R, Desguerre I, Sabbagh S, Depienne C, Plouin P, Dulac O, et al. An unexpected EEG course in Dravet syndrome. *Epilepsy Res.* 2008;81:90–5.
 163. Dalic L, Mullen SA, Roulet Perez E, Scheffer I. Lamotrigine can be beneficial in patients with Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57:200–2.
 164. Specchio N, Balestri M, Trivisano M, Japaridze N, Striano P, Carotenuto A, et al. Electroencephalographic features in dravet syndrome: five-year follow-up study in 22 patients. *J Child Neurol.* 2012;27:439–44.
 165. Guerrini R, Striano P, Catarino C, Sisodiya SM. Neuroimaging and neuropathology of Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2011;52(Suppl 2):30–4.
 166. Gaily E, Anttonen AK, Valanne L, Liukkonen E, Traskelin AL, Polvi A, et al. Dravet syndrome: new potential genetic modifiers, imaging abnormalities, and ictal findings. *Epilepsia.* 2013;54:1577–

- 85.
167. Myers CT, Hollingsworth G, Muir AM, Schneider AL, Thuesmann Z, Knupp A, et al. Parental mosaicism in “de novo” epileptic encephalopathies. *N Engl J Med*. 2018;378:1646–8.
168. Steel D, Symonds JD, Zuberi SM, Brunklaus A. Dravet syndrome and its mimics: beyond SCN1A. *Epilepsia*. 2017;58:1807–16.
169. Sadleir LG, Mountier EI, Gill D, Davis S, Joshi C, DeVile C, et al. Not all SCN1A epileptic encephalopathies are Dravet syndrome: early profound Thr226Met phenotype. *Neurology*. 2017;89:1035–42.
170. Berecki G, Bryson A, Terhag J, Maljevic S, Gazina EV, Hill SL, et al. SCN1A gain of function in early infantile encephalopathy. *Ann Neurol*. 2019;85:514–25.
171. Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Tsuchida TN, Glass HC, Chu CJ, Massey SL, et al. Profile of neonatal epilepsies: characteristics of a prospective US cohort. *Neurology*. 2017;89:893–9.
172. Dedek K, Fusco L, Teloy N, Steinlein OK. Neonatal convulsions and epileptic encephalopathy in an Italian family with a missense mutation in the fifth transmembrane region of KCNQ2. *Epilepsy Res*. 2003;54:21–7.
173. Millichap JJ, Park KL, Tsuchida T, Ben-Zeev B, Carmant L, Flamini R, et al. KCNQ2 encephalopathy: features, mutational hot spots, and ezogabine treatment of 11 patients. *Neurol Genet*. 2016;2:e96.
174. Milh M, Boutry-Kryza N, Sutura-Sardo J, Mignot C, Auvin S, Lacoste C, et al. Similar early characteristics but variable neurological outcome of patients with a de novo mutation of KCNQ2. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:80.
175. Allen NM, Weckhuysen S, Gorman K, King MD, Lerche H. Genetic potassium channel-associated epilepsies: clinical review of the Kv family. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;24:105–16.
176. Goto A, Ishii A, Shibata M, Ihara Y, Cooper EC, Hirose S. Characteristics of KCNQ2 variants causing either benign neonatal epilepsy or developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia*. 2019;60:1870–80.
177. Plecko B. Pyridoxine and pyridoxalphosphate-dependent epilepsies. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1811–7.
178. Coughlin CR 2nd, Swanson MA, Spector E, Meeks NJL, Kronquist KE, Aslamy M, et al. The genotypic spectrum of ALDH7A1 mutations resulting in pyridoxine dependent epilepsy: a common epileptic encephalopathy. *J Inher Metab Dis*. 2019;42:353–61.
179. Ebinger M, Schultze C, Konig S. Demographics and diagnosis of pyridoxine-dependent seizures. *J Pediatr*. 1999;134:795–6.
180. Baxter P. Epidemiology of pyridoxine dependent and pyridoxine responsive seizures in the UK. *Arch Dis Child*. 1999;81:431–3.
181. Jiao X, Xue J, Gong P, Wu Y, Zhang Y, Jiang Y, et al. Clinical and genetic features in pyridoxine-dependent epilepsy: a Chinese cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62:315–21.
182. Srinivasaraghavan R, Parameswaran N, Mathis D, Burer C, Plecko B. Antiquitin deficiency with adolescent onset epilepsy: molecular diagnosis in a mother of affected offspring. *Neuropediatrics*. 2018;49:154–7.
183. Mills PB, Camuzeaux SS, Footitt EJ, Mills KA, Gissen P, Fisher L, et al. Epilepsy due to PNPO mutations: genotype, environment and treatment affect presentation and outcome. *Brain*. 2014;137:1350–60.
184. Mills PB, Footitt EJ, Mills KA, Tuschl K, Aylett S, Varadkar S, et al. Genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy (ALDH7A1 deficiency). *Brain*. 2010;133:2148–59.
185. Bok LA, Halbertsma FJ, Houterman S, Wevers RA, Vreeswijk C, Jakobs C, et al. Long-term outcome in pyridoxine-dependent epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54:849–54.
186. de Rooy RLP, Halbertsma FJ, Struijs EA, van Spronsen FJ, Luning RJ, Schippers HM, et al. Pyridoxine dependent epilepsy: is late onset a predictor for favorable outcome? *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22:662–6.
187. Hatch J, Coman D, Clayton P, Mills P, Calvert S, Webster RI, et al. Normal neurodevelopmental outcomes in PNPO deficiency: a case series and literature review. *JIMD Rep*. 2016;26:91–7.
188. Stockler S, Plecko B, Gospe SM Jr, Coulter-Mackie M, Connolly M, van Karnebeek C, et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol Genet Metab*. 2011;104:48–60.
189. Coman D, Lewindon P, Clayton P, Riney K. PNPO deficiency and cirrhosis: expanding the clinical phenotype? *JIMD Rep*. 2016;25:71–5.
190. Bennett CL, Chen Y, Hahn S, Glass IA, Gospe SM Jr. Prevalence of ALDH7A1 mutations in 18 North American pyridoxine-dependent seizure (PDS) patients. *Epilepsia*. 2009;50:1167–75.
191. Darin N, Reid E, Prunetti L, Samuelsson L, Husain RA, Wilson M, et al. Mutations in PROSC disrupt cellular pyridoxal phosphate homeostasis and cause vitamin-B6-dependent epilepsy. *Am J Hum Genet*. 2016;99:1325–37.
192. Lindy AS, Stosser MB, Butler E, Downtain-Pickersgill C, Shanmugham A, Retterer K, et al. Diagnostic outcomes for genetic testing of 70 genes in 8565 patients with epilepsy and neurodevelopmental disorders. *Epilepsia*. 2018;59:1062–71.
193. Kothur K, Holman K, Farnsworth E, Ho G, Lorentzos M, Troedson C, et al. Diagnostic yield of targeted massively parallel sequencing in children with epileptic encephalopathy. *Seizure*. 2018;59:132–40.
194. Olson HE, Demarest ST, Pestana-Knight EM, Swanson LC, Iqbal S, Lal D, et al. Cyclin-dependent kinase-like 5 deficiency disorder: clinical review. *Pediatr Neurol*. 2019;97:18–25.
195. Demarest ST, Olson HE, Moss A, Pestana-Knight E, Zhang X, Parikh S, et al. CDKL5 deficiency disorder: relationship between genotype, epilepsy, cortical visual impairment, and development. *Epilepsia*. 2019;60:1733–42.
196. Fehr S, Wilson M, Downs J, Williams S, Murgia A, Sartori S, et al. The CDKL5 disorder is an independent clinical entity associated with early-onset encephalopathy. *Eur J Hum Genet*. 2013;21:266–73.
197. Fehr S, Wong K, Chin R, Williams S, de Klerk N, Forbes D, et al. Seizure variables and their relationship to genotype and functional abilities in the CDKL5 disorder. *Neurology*. 2016;87:2206–13.
198. Klein KM, Yendle SC, Harvey AS, Antony JH, Wallace G, Bienvenu T, et al. A distinctive seizure type in patients with CDKL5 mutations: hypermotor-tonic-spasms sequence. *Neurology*. 2011;76:1436–8.

199. Bahi-Buisson N, Kaminska A, Boddaert N, Rio M, Afenjar A, Gerard M, et al. The three stages of epilepsy in patients with CDKL5 mutations. *Epilepsia*. 2008;49:1027–37.
200. Melani F, Mei D, Pisano T, Savasta S, Franzoni E, Ferrari AR, et al. CDKL5 gene-related epileptic encephalopathy: electro-clinical findings in the first year of life. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53:354–60.
201. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, Cheuret E, Poirier K, Trouillard O, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet*. 2009;5(2):e1000381.
202. Chemaly N, Losito E, Pinard JM, Gautier A, Villeneuve N, Arbues AS, et al. Early and long-term electroclinical features of patients with epilepsy and PCDH19 mutation. *Epileptic Disord*. 2018;20:457–67.
203. Lotte J, Bast T, Borsiak P, Coppola A, Cross JH, Dimova P, et al. Effectiveness of antiepileptic therapy in patients with PCDH19 mutations. *Seizure*. 2016;35:106–10.
204. Kolc KL, Sadleir LG, Depienne C, Marini C, Scheffer IE, Moller RS, et al. A standardized patient-centered characterization of the phenotypic spectrum of PCDH19 girls clustering epilepsy. *Transl Psychiatry*. 2020;10:127.
205. Breuillard D, Leunen D, Chemaly N, Auclair L, Pinard JM, Kaminska A, et al. Autism spectrum disorder phenotype and intellectual disability in females with epilepsy and PCDH19 mutations. *Epilepsy Behav*. 2016;60:75–80.
206. Trivisano M, Specchio N. The role of PCDH19 in refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2019;101:106539.
207. de Lange IM, Rump P, Neuteboom RF, Augustijn PB, Hodges K, Kistemaker AI, et al. Male patients affected by mosaic PCDH19 mutations: five new cases. *Neurogenetics*. 2017;18:147–53.
208. Symonds JD, Joss S, Metcalfe KA, Somarathi S, Cruden J, Devlin AM, et al. Heterozygous truncation mutations of the SMC1A gene cause a severe early onset epilepsy with cluster seizures in females: detailed phenotyping of 10 new cases. *Epilepsia*. 2017;58:565–75.
209. Wang D, Pascual JM, De Vivo D. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*(R). Seattle WA: 1993.
210. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med*. 1991;325:703–9.
211. Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, Natarajan A, Yang H, De Vivo DC. Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia*. 2012;53:1503–10.
212. Kossoff EH, Zupc-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3:175–92.
213. Klepper J, Akman C, Armeno M, Auvin S, Cervenka M, Cross HJ, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open*. 2020;5:354–65.
214. Wolking S, Becker F, Bast T, Wiemer-Kruel A, Mayer T, Lerche H, et al. Focal epilepsy in glucose transporter type 1 (Glut1) defects: case reports and a review of literature. *J Neurol*. 2014;261:1881–6.
215. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, Leferink M, Hofste T, van Engelen BG, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain*. 2010;133:655–70.
216. Pearson TS, Pons R, Engelstad K, Kane SA, Goldberg ME, De Vivo DC. Paroxysmal eye-head movements in Glut1 deficiency syndrome. *Neurology*. 2017;88:1666–73.
217. Leen WG, de Wit CJ, Wevers RA, van Engelen BG, Kamsteeg EJ, Klepper J, et al. Child neurology: differential diagnosis of a low CSF glucose in children and young adults. *Neurology*. 2013;81:e178–81.
218. Mullen SA, Suls A, De Jonghe P, Berkovic SF, Scheffer IE. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology*. 2010;75:432–40.
219. Leen WG, Taher M, Verbeek MM, Kamsteeg EJ, van de Warrenburg BP, Willemsen MA. GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: a follow-up study. *J Neurol*. 2014;261:589–99.
220. Arsov T, Mullen SA, Damiano JA, Lawrence KM, Huh LL, Nolan M, et al. Early onset absence epilepsy: 1 in 10 cases is caused by GLUT1 deficiency. *Epilepsia*. 2012;53:e204–7.
221. Leary LD, Wang D, Nordli DR Jr, Engelstad K, De Vivo DC. Seizure characterization and electroencephalographic features in Glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia*. 2003;44:701–7.
222. Vaudano AE, Olivetto S, Ruggieri A, Gessaroli G, De Giorgis V, Parmeggiani A, et al. Brain correlates of spike and wave discharges in GLUT1 deficiency syndrome. *Neuroimage Clin*. 2017;13:446–54.
223. Ismayilova N, Hacoen Y, MacKinnon AD, Elmslie F, Clarke A. GLUT-1 deficiency presenting with seizures and reversible leukoencephalopathy on MRI imaging. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22:1161–4.
224. Klepper J, Engelbrecht V, Scheffer H, van der Knaap MS, Fiedler A. GLUT1 deficiency with delayed myelination responding to ketogenic diet. *Pediatr Neurol*. 2007;37:130–3.
225. Akman CI, Provenzano F, Wang D, Engelstad K, Hinton V, Yu J, et al. Topography of brain glucose hypometabolism and epileptic network in glucose transporter 1 deficiency. *Epilepsy Res*. 2015;110:206–15.
226. Gras D, Cousin C, Kappeler C, Fung CW, Auvin S, Essid N, et al. A simple blood test expedites the diagnosis of glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Ann Neurol*. 2017;82:133–8.
227. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, Baugher JD, Frelin LP, Cohen B, et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med*. 2013;368:1971–9.
228. Sujansky E, Conradi S. Outcome of Sturge-Weber syndrome in 52 adults. *Am J Med Genet*. 1995;57:35–45.
229. Dutkiewicz AS, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J, Lacour JP, Barbarot S, Vabres P, et al. A prospective study of risk for Sturge-Weber syndrome in children with upper facial port-wine stain. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:473–80.
230. Waelchli R, Aylett SE, Robinson K, Chong WK, Martinez AE, Kinsler VA. New vascular classification of port-wine stains: improving prediction of Sturge-Weber risk. *Br J Dermatol*. 2014;171:861–7.

231. Bar C, Pedespan JM, Boccara O, Garcelon N, Levy R, Grevent D, et al. Early magnetic resonance imaging to detect presymptomatic leptomeningeal angioma in children with suspected Sturge-Weber syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62:227–33.
232. Aydin A, Cakmakci H, Kovanlikaya A, Dirik E. Sturge-Weber syndrome without facial nevus. *Pediatr Neurol.* 2000;22:400–2.
233. Sujansky E, Conradi S. Sturge-Weber syndrome: age of onset of seizures and glaucoma and the prognosis for affected children. *J Child Neurol.* 1995;10:49–58.
234. Bosnyak E, Behen ME, Guy WC, Asano E, Chugani HT, Juhasz C. Predictors of cognitive functions in children with Sturge-Weber syndrome: a longitudinal study. *Pediatr Neurol.* 2016;61:38–45.
235. Alkonyi B, Chugani HT, Karia S, Behen ME, Juhasz C. Clinical outcomes in bilateral Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Neurol.* 2011;44:443–9.
236. Comi A. Current therapeutic options in Sturge-Weber syndrome. *Semin Pediatr Neurol.* 2015;22:295–301.
237. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R, Viano J. Sturge-Weber syndrome: study of 55 patients. *Can J Neurol Sci.* 2008;35:301–7.
238. Pinto AL, Chen L, Friedman R, Grant PE, Poduri A, Takeoka M, et al. Sturge-Weber syndrome: brain magnetic resonance imaging and neuropathology findings. *Pediatr Neurol.* 2016;58:25–30.
239. Pinto A, Sahin M, Pearl PL. Epileptogenesis in neurocutaneous disorders with focus in Sturge-Weber syndrome. *F1000Research.* 2016;5:370.
240. Ville D, Enjolras O, Chiron C, Dulac O. Prophylactic antiepileptic treatment in Sturge-Weber disease. *Seizure.* 2002;11:145–50.
241. Kossoff EH, Bachur CD, Quain AM, Ewen JB, Comi AM. EEG evolution in Sturge-Weber syndrome. *Epilepsy Res.* 2014;108:816–9.
242. Bar C, Kaminska A, Nabbout R. Spikes might precede seizures and predict epilepsy in children with Sturge-Weber syndrome: a pilot study. *Epilepsy Res.* 2018;143:75–8.
243. Brandberg G, Raininko R, Eeg-Olofsson O. Hypothalamic hamartoma with gelastic seizures in Swedish children and adolescents. *Eur J Paediatr Neurol.* 2004;8:35–44.
244. Kerrigan JF. Hypothalamic hamartoma and gelastic epilepsy. In: Shorvon S, Andermann F, Guerrini R, editors. *The causes of epilepsy: common and uncommon causes in adults and children.* Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2011. p. 449–53.
245. Shahar E, Kramer U, Mahajnah M, Lerman-Sagie T, Goetz R, Gross V, et al. Pediatric-onset gelastic seizures: clinical data and outcome. *Pediatr Neurol.* 2007;37:29–34.
246. Frattali CM, Liow K, Craig GH, Korenman LM, Makhoulouf F, Sato S, et al. Cognitive deficits in children with gelastic seizures and hypothalamic hamartoma. *Neurology.* 2001;57:43–6.
247. Quiske A, Frings L, Wagner K, Unterrainer J, Schulze-Bonhage A. Cognitive functions in juvenile and adult patients with gelastic epilepsy due to hypothalamic hamartoma. *Epilepsia.* 2006;47:153–8.
248. Kerrigan JF, Ng YT, Prenger E, Krishnamoorthy KS, Wang NC, ReKate HL. Hypothalamic hamartoma and infantile spasms. *Epilepsia.* 2007;48:89–95.
249. Shim KW, Chang JH, Park YG, Kim HD, Choi JU, Kim DS. Treatment modality for intractable epilepsy in hypothalamic hamartomatous lesions. *Neurosurgery.* 2008;62:847–56.
250. Delalonde O, Fohlen M. Disconnecting surgical treatment of hypothalamic hamartoma in children and adults with refractory epilepsy and proposal of a new classification. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2003;43:61–8.
251. Hildebrand MS, Griffin NG, Damiano JA, Cops EJ, Burgess R, Ozturk E, et al. Mutations of the Sonic Hedgehog pathway underlie hypothalamic hamartoma with gelastic epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2016;99:423–9.

Translation

Anna VOITIUK (Diploma with honors M18 #039217 of V.N. Karazin Kharkiv National University)
Verification of the translation – Alla Nechay,
Independent expert of the verification – Tetyana Litovchenko.