

Hoe presenteert KCNT1

Kinderen met KCNT1-gerelateerde epilepsie kunnen zich in eerste instantie presenteren met kleine aanvallen zoals een twitch in de ene ledemaat, infantiele spasmen of aanvallen tijdens de slaap, en vervolgens overgaan naar continue aanvallen die van de ene kant van het lichaam naar de andere gaan. KCNT1-gerelateerde epilepsie wordt vaak geassocieerd met hardnekkige aanvallen (40-100 per dag) en ontwikkelingsachterstand. Sommige patiënten leren niet lopen en hebben een minimaal vermogen om te communiceren. De gevolgen van de varianten kunnen zijn corticale visuele beperking, gastro-oesofageale reflux, constipatie, neurogene blaas en hypotonie en dystonie. Sommige kinderen ontwikkelen long bijkomende's en hartritmestoornissen die het risico op sterfte kunnen verhogen. Kinderen lopen het risico op plotselinge onverwachte dood bij epilepsie (SUDEP). Er zijn 300 gediagnosticeerde gevallen, maar er wordt geschat dat er 3.000 mensen in de wereld zijn met KCNT1-gerelateerde epilepsie.

KCNT1-gerelateerde epilepsiesyndromen

KCNT1 is een kanaal dat de stroom van elektriciteit in de hersenen en in het hart beïnvloedt. Mutaties in KCNT1 resulteren in een verhoogde elektrische stroom door deze kaliumkanalen. Dit resulteert voornamelijk in problemen in elektrische activiteit in de hersenen, die aanvallen kunnen veroorzaken. KCNT1-gerelateerde epilepsiesyndromen omvatten: 1) aanvallen in een vroeg stadium, ofwel epilepsie van de kindertijd met migrerende focale aanvallen EIMFS, ook bekend als migrerende partiële aanvallen van mpsi in de kindertijd, of 2) het kan een epileptische encefalopathie EE veroorzaken. Er is ook 3) een latere vorm van KCNT1 gerelateerde epilepsie die vaak bekend staat als autosomaal dominante nachtelijke frontale kwab epilepsie ADNFLE, onlangs omgedoopt tot autosomaal dominante slaapgerelateerde hypermotorische epilepsie (SHE). Rapporten hebben kinderen geïdentificeerd die symptomen vertonen van meerdere fenotypes, terwijl sommige mensen een genmutatie dragen maar geen aanvallen hebben. Andere syndromen geassocieerd met KCNT1 kunnen Ohtahara en West syndromen omvatten.

KCNT1 wordt uitgedrukt in het hart en in de bloedvaten die uit het hart komen. Dit kan soms leiden tot hartritmestoornissen of in de vorming van abnormale bloedvaten die grote aortopulmonaire collaterale slagaders (MAPCA's) worden genoemd en die van het hart naar de longen gaan. Er wordt aangenomen dat deze zekerheden zich vormen om een slechte bloedcirculatie naar de longen te compenseren als gevolg van onderontwikkelde inheemse longslagaders. Geschat wordt dat 10% van de patiënten met een KCNT1-mutatie dit zeldzame type aangeboren hartafwijking heeft dat levensbedreigend kan zijn.

EIMFS of MMPSI– Begin vóór 6 maanden

Aanvallen beginnen vaak vóór de leeftijd van 6 maanden en nemen toe in frequentie en ernst, wat een negatieve invloed heeft op de neuroontwikkeling en vaak resulteert in regressie en ernstige ontwikkelingsstoornissen. Andere namen: Epilepsie van de zuigelingentijd met migrerende focale aanvallen

(EIMFS), vroege infantiele epileptische encefalopathie, MMPSI of migrerende gedeeltelijke epilepsie van de zuigelingentijd. Aanvallen kunnen moeilijk te detecteren zijn, maar het kind kan hik krijgen, stoppen met ademen, blauw worden of matig zweten. Aanvallen bij EIMFS zijn resistent tegen medicatie en kunnen continu worden op de leeftijd van zes tot negen maanden. Dit kan leiden tot langdurige aanvallen of status epilepticus.

ADNFLE – Begin na 6 maanden

De KCNT1-mutatie kan clusters van nachtelijke aanvallen veroorzaken die variëren van eenvoudige opwindend tot zeer fysieke thrashing-bewegingen. Deze aanvallen gebeuren tijdens de slaap en kunnen worden verward als nachtangst. Dit fenotype wordt aangeduid als Autosomaal Dominante Nachtelijke Frontale Kwab Epilepsie (ADNFLE) aanvallen beginnen meestal later dan EIMFS.

Diagnose

De diagnose wordt vastgesteld bij een patiënt met hardnekkige epilepsie en met identificatie van een heterozygote pathogene variant in KCNT1 door genetische tests van een gecertificeerd laboratorium. De patiënten met het MMPSI-syndroom zijn meestal de novo KCNT1-mutaties en de meeste met ANDFLE zijn erfelijk van één ouder. Verschillende genetische testbedrijven nemen het KCNT1-gen op in hun epilepsiepanels. Het verdient de voorkeur dat genetische tests worden gecertificeerd door de American Board of Medical Genetics and Genomics.

Behandeling

De behandeling van KCNT1-gerelateerde epilepsie richt zich in eerste instantie op het verminderen of stoppen van het aantal aanvallen. Helaas werken veel traditionele anti-convulsieve medicijnen niet erg goed, dus u moet samenwerken met uw arts om verschillende opties te proberen. De soorten aanvallen die deze kinderen ervaren, zijn zo variabel dat chirurgische ingrepen geen optie zijn, hoewel sommige patiënten een Vagus zenuwstimulerend (VNS) apparaat chirurgisch geïmplanteerd hebben met beperkt succes. Veel ouders melden dat een ketogeen dieet een van de meest effectieve manieren is om aanvallen te verminderen, gevolgd door Phenobarbital, Topamax Tegretol. Kinidine is gebruikt als een off-label anticonvulsivum met succes bij sommige patiënten, maar zorgvuldige controle is noodzakelijk vanwege mogelijke negatieve effecten op het hart. Sommige ouders melden enige verbetering met cannabidiol, maar er is onvoldoende onderzoek op dit gebied.

Naast het verminderen van aanvallen, richten behandelingen zich op het aanpakken van symptomen die vaak gepaard gaan met een lage spiertonus en sedatie van de medicijnen. Deze kunnen problemen veroorzaken met voeden en slikken, gastro-intestinale problemen, constipatie, urinewegproblemen. Vaak worden ouders geconfronteerd met een beslissing of ze de voedingsstoffen van hun kind willen aanvullen door de plaatsing van een tijdelijke voedingsbuis of een meer permanente G-buis. Sommige kinderen hebben problemen met hun hart en longen, met name de ontwikkeling van potentieel gevaarlijke bloedvaten die grote aorta- en longmateriaal worden genoemd en die zorgvuldig moeten worden gecontroleerd om ervoor te zorgen dat ze niet scheuren. In sommige gevallen van long collateralen embolisatie wordt aanbevolen. Ademhalingsproblemen en het beheersen van orale afscheidingen kunnen ook een probleem zijn. Slaapapneu en aanvallen tijdens de slaap vereisen bewaking met verschillende apparaten en alarmen. Ouders moeten ook speciale bedden, ondersteunende stoelen en staande wandelaars overwegen om de ontwikkeling van botten en spieren te helpen. Creatieve ouders en therapeuten hebben aangepast speelgoed, tafels en apparaten om manieren te vinden om entertainment voor hun kinderen te bieden, evenals een middel om de cognitieve en visuele ontwikkeling te stimuleren. De zorg voor de speciale behoeften van uw kind vereist veel inspanning, maar het hebben van een

gecoördineerd medisch team en een ondersteunende gemeenschap kan ouders helpen de zorg van hun kind affectief te beheren. Meer behandelingsinformatie is verkrijgbaar bij kcnt1epilepsy.org

Nieuwe behandelingen in ontwikkeling

Verskillende farmaceutische bedrijven testen mogelijke behandelingen voor KCNT1-gerelateerde epilepsie. De ene is een traditioneel klein molecuulgeneesmiddel en de andere is een Antisense Oligonucleotide (ASO) die de expressie van het zieke deel van het KCNT1-gen zou blokkeren. Het zal enkele jaren duren voordat deze beschikbaar zullen zijn, maar de gemeenschap helpt zich voor te bereiden op klinische proeven door gegevens bij te dragen om de progressie van symptomen van deze zeldzame ziekte te helpen documenteren.

Neem contact op met de Stichting KCNT1 Epilepsie

De in de VS gevestigde non-profitorganisatie KCNT1 Epilepsy Foundation is opgericht door ouders van kinderen met de diagnose KCNT1-genmutatie. Onze visie is om een gemeenschap van ouders, onderzoekers en supporters van degenen die getroffen zijn door KCNT1-gerelateerde epilepsie te creëren en onderzoek voor klinische behandelingen te ondersteunen. We hebben een KCNT1-patiëntenregister en willen mensen vinden die getroffen zijn door KCNT1 over de hele wereld. We kunnen samenwerken met onderzoekers om deze informatie te gebruiken om behandelingen en een remedie te vinden. Meer informatie is te vinden op onze website: <https://kcnt1epilepsy.org> of neem contact op met info@kcnt1epilepsy.org

Inschrijven in het patiëntenregister

De KCNT1 Epilepsie Stichting sponsort een patiëntenregister voor mensen met "waarschijnlijk pathogene" of "pathogene mutaties" in het KCNT1 gen. Wanneer u zich aanmeldt, ziet u dat alle gegevens privé en veilig zijn. We zijn hoopvol dat de gemeenschap genoeg gegevens kan verzamelen om nuttig te zijn door de FDA bij de goedkeuring van verschillende geneesmiddelen die momenteel specifiek voor KCNT1 worden ontwikkeld. We erkennen dat deelnemen tijd en inzet kost, maar uw informatie zal helpen om onderzoek vooruit te helpen! Ga naar www.kcnt1epilepsy.org menu Register. Dit brengt u naar de LunaDNA-website waar u een minor- of ward-account voor uw kind aanmaakt. Volwassenen kunnen ook een account aanmaken.

Bijbehorende medische aandoeningen

Verstandelijke beperking • Autismespectrumstoornis • Cerebrale parese (spasticiteit, hypotonie) • Bewegingsstoornissen (dystonie, ataxie) • Corticale visuele beperking • Gastro-oesofageale disfunctie en dysbiose • Neuropathische pijn • Slaapstoornissen • Spraak- en taalachterstanden • Gedrags- en emotionele problemen • Urologieproblemen (retentie, infecties) • Ademhalingsproblemen

Specialisten vaak nodig

• Complexe zorg • Ontwikkelingspediater • Endocrinoloog • Epileptoloog • Gastro-enteroloog • Geneticus • Neuroloog • Neuropsycholoog • Ergotherapeut • Oogarts • Orthopedist • Palliatieve zorg • Psycholoog • Fysiotherapeut, fysiotherapeut • Longarts • Logopedist • Uroloog • Visietherapeut Patiënten met KCNT1 profiteren van een multidisciplinaire teamaanpak met tal van betrokken specialisten om uitgebreide zorg te leveren.

Wat te bespreken met uw arts

1. Vraag om een kopie van genetische rapporten en bespreek of ouders of broers en zussen zich moeten laten testen.
2. Bespreek de soorten aanvallen die uw kind heeft en hoeveel u kunt verwachten, en wat u moet doen tijdens en na een aanval. Houd een aanvals-/medicatieboek bij.
3. Stel een noodplan op voor thuis als het kind talrijke of buitengewoon sterke aanvallen heeft.
4. Vraag een hartcontrole aan bij ECG.
5. Vraag om een brief aan het ziekenhuispersoneel voor het geval u naar de spoedeisende hulp moet gaan.
6. Bespreek hoe u zich kunt voorbereiden op problemen met voeding, ademhaling, lage spiertonus, communicatie, slaap of sociaal gedrag.
7. Informeer naar het ketogene of gerelateerde dieet.
8. Bespreek het risico op SUDEP (plotselinge onverwachte dood bij epilepsie) en hoe u dit kunt controleren.
9. Vraag recepten aan voor spraak-, beroeps-, fysio- en gezichtstherapie.
10. Vraag of er ondersteuningsgroepen in de buurt zijn.
11. Registreer uw kind in het KCNT1-register.

Voor meer suggesties en bronnen: <https://kcnt1epilepsy.org/parents-caregivers>

KCNT1 is een kaliumionenkanaalgen op chromosoom 2. Het codeert voor een subeenheid van het spanningsge gated kaliumkanaal in de hersenen, maar ook uitgedrukt in gladde spieren en andere locaties in het lichaam. Deze kanalen helpen het vermogen van een cel om signalen te genereren en te verzenden te controleren. Een verandering in het gen kan de functie van het kanaal veranderen en de manier waarop de neuronale impulsen worden uitgevoerd beïnvloeden. Gain-of-function mutaties in het KCNT1 gen kunnen de ontwikkeling van de hersenen beïnvloeden en hardnekkige epilepsie veroorzaken.