

Comment KCNT1 présente-t-il

Les enfants atteints d'épilepsie liée au KCNT1 peuvent d'abord se présenter avec des crises mineures telles qu'une contraction dans un membre, des spasmes infantiles ou des crises pendant le sommeil, puis passer à des crises continues qui se déplacent d'un côté du corps à l'autre. L'épilepsie kcnt1-related est généralement associée aux saisies insurmontables (40-100 par jour) et au retard développemental. Certains patients n'apprennent pas à marcher et ont une capacité minimale de communiquer. Les conséquences des variantes peuvent inclure l'affaiblissement visuel cortical, le reflux gastroesophagéal, la constipation, la vessie neurogène et le hypotonia et le dystonia. Certains enfants développent des collatéraux pulmonaires et des arythmies cardiaques qui peuvent augmenter le risque de mortalité. Les enfants sont à risque de mort subite et inattendue dans l'épilepsie (SUDEP). Il y a 300 cas diagnostiqués, mais on estime qu'il y a 3 000 personnes dans le monde atteintes d'épilepsie liée au KCNT1.

Syndromes d'épilepsie liés à KCNT1

KCNT1 est un canal qui affecte le flux d'électricité dans le cerveau et dans le cœur. Les mutations dans KCNT1 ont comme conséquence l'écoulement électrique accru par ces canaux de potassium. Il en résulte principalement des problèmes d'activité électrique dans le cerveau, ce qui peut provoquer des convulsions. Les syndromes d'épilepsie liés à KCNT1 comprennent: 1) les crises d'apparition précoce, soit l'épilepsie de l'enfance avec les crises focales de migration EIMFS, également connues sous le nom de crises partielles de migration de MPSI de la petite enfance, ou 2) il peut causer une encéphalopathie épileptique EE. Il y a également 3) une forme postérieure d'apparition de l'épilepsie liée KCNT1 qui est souvent connue sous le nom d'adnfle nocturne dominant autosomal d'épilepsie de lobe frontal nocturne, récemment renommé en tant qu'épilepsie hyper-moteur sommeil-connexe dominante autosomal (ELLE). Les rapports ont identifié des enfants qui présentent des symptômes de plusieurs phénotypes, tandis que certaines personnes sont porteuses d'une mutation génétique mais n'ont pas de crises. D'autres syndromes associés à KCNT1 peuvent inclure les syndromes d'Ohtahara et de West.

KCNT1 est exprimé dans le cœur et dans les vaisseaux sanguins sortant du cœur. Cela peut parfois entraîner des arythmies cardiaques ou la formation de vaisseaux sanguins anormaux appelés artères collatérales aortopulmonaires majeures (MAPCA) qui vont du cœur aux poumons. On le croit que ces collatéraux forment pour compenser la mauvaise circulation de l'approvisionnement en sang aux poumons en raison des artères pulmonaires indigènes sous-développées. On l'estime que 10% de patients présentant une mutation KCNT1 ont ce type rare de défaut congénital de cœur qui peut être représentant un danger pour la vie.

EIMFS ou MMPSI – Début avant 6 mois

Les crises commencent souvent avant l'âge de 6 mois et augmentent en fréquence et en gravité, ce qui a un impact négatif sur le développement neurologique et entraîne souvent une régression et de graves troubles

du développement. Autres noms: Épilepsie de la petite enfance avec des crises focales migratrices (EIMFS), Encéphalopathie épileptique infantile précoce, MMPSI ou épilepsie partielle migratrice de la petite enfance. Les crises peuvent être difficiles à détecter, mais l'enfant peut avoir des hoquets, arrêter de respirer, devenir bleu ou transpirer modérément. Les crises dans EIMFS sont résistantes aux médicaments et peuvent devenir continues à l'âge de six à neuf mois. Ceci peut avoir comme conséquence des saisies prolongées ou l'épilepticus de statut.

ADNFLE – Apparition après 6 mois

La mutation KCNT1 peut causer des faisceaux de saisies nocturnes qui varient des excitations simples aux mouvements très physiques de battage. Ces crises se produisent pendant le sommeil et peuvent être confondues avec des terreurs nocturnes. Ce phénotype désigné sous le nom des saisies nocturnes autosomal dominantes de lobe frontal (ADNFLE) commencent typiquement plus tard qu'EIMFS.

Diagnostic

Le diagnostic est établi dans un patient présentant l'épilepsie insurmontable et avec l'identification d'une variante pathogène hétérozygote dans KCNT1 par l'essai génétique d'un laboratoire certifié. Les patients présentant le syndrome de MMPSI sont le plus souvent des mutations *kcnt1* de *de novo*, et la plupart avec ADNFLE sont hérités d'un parent. Plusieurs entreprises de tests génétiques incluent le gène KCNT1 dans leurs panneaux d'épilepsie. Il est préférable que les tests génétiques soient certifiés par l'American Board of Medical Genetics and Genomics.

Traitement

Le traitement de l'épilepsie liée à KCNT1 se concentre initialement sur la réduction ou l'arrêt du nombre de crises. Malheureusement, de nombreux médicaments anticonvulsivants traditionnels ne fonctionnent pas très bien, vous devez donc travailler avec votre médecin pour essayer différentes options. Les types de saisies éprouvées par ces enfants sont si variables qu'une intervention chirurgicale n'est pas une option bien que quelques patients aient le dispositif stimulant de nerf de vague (VNS) chirurgicalement implanté avec le succès limité. De nombreux parents signalent qu'un régime cétogène est l'un des moyens les plus efficaces de réduire les crises, suivi du phénobarbital, Topamax Tegretol. La quinidine a été utilisée comme anticonvulsivant hors AMM avec succès chez certains patients, mais une surveillance attentive est nécessaire en raison d'effets négatifs possibles sur le cœur. Certains parents signalent une certaine amélioration avec le cannabidiol, mais il n'y a pas suffisamment de recherches dans ce domaine.

En plus de réduire les crises, les traitements se concentrent sur le traitement des symptômes qui sont souvent associés à un faible tonus musculaire et à la sédation des médicaments. Ceux-ci peuvent créer des problèmes d'alimentation et de déglutition, des difficultés gastro-intestinales, de la constipation, des problèmes d'appareils urinaires. Souvent, les parents sont confrontés à la décision de compléter les nutriments de leur enfant par la mise en place d'une sonde d'alimentation temporaire, ou d'un tube G plus permanent. Certains enfants ont des problèmes cardiaques et pulmonaires, en particulier le développement de vaisseaux sanguins potentiellement dangereux appelés collatéraux aortiques et pulmonaires majeurs qui doivent être soigneusement surveillés pour s'assurer qu'ils ne se rompent pas. Dans certains cas de collatéraux pulmonaires, l'embolisation est recommandée. Les problèmes respiratoires et la gestion des sécrétions buccales peuvent également être un problème. L'apnée du sommeil et les convulsions pendant le sommeil nécessitent une surveillance avec différents appareils et alarmes. Les parents doivent également envisager des lits spéciaux, des chaises de soutien et des marchettes debout pour aider au développement des os et des muscles. Les

parents et les thérapeutes créatifs ont adapté des jouets, des tables et des appareils pour trouver des moyens de divertir leurs enfants ainsi qu'un moyen de stimuler le développement cognitif et visuel. Prendre soin des besoins spéciaux de votre enfant nécessite beaucoup d'efforts, mais avoir une équipe médicale coordonnée et une communauté de soutien peut aider les parents à gérer affectivement les soins de leur enfant. Plus d'informations sur le traitement sont disponibles sur kcnt1epilepsy.org

Nouveaux traitements en cours de développement

Plusieurs sociétés pharmaceutiques testent des traitements potentiels pour l'épilepsie liée au KCNT1. L'un est un médicament traditionnel à petites molécules et l'autre est un oligonucléotide antisens (ASO) qui bloquerait l'expression de la partie malade du gène KCNT1. Il faudra plusieurs années avant qu'ils ne soient disponibles, mais la communauté aide à se préparer aux essais cliniques en fournissant des données pour aider à documenter la progression des symptômes de cette maladie rare.

Contactez la KCNT1 Epilepsy Foundation

L'organisation à but non lucratif KCNT1 Epilepsy Foundation basée aux États-Unis, créée par des parents d'enfants ayant reçu un diagnostic de mutation du gène KCNT1. Notre vision est de créer une communauté de parents, de chercheurs et de partisans des personnes touchées par les épilepsies liées à KCNT1 et de soutenir la recherche pour les traitements cliniques. Nous avons un registre de patients KCNT1 et voulons trouver des personnes touchées par KCNT1 à travers le monde. Nous pouvons travailler avec des chercheurs pour utiliser cette information afin de trouver des traitements et un remède. Plus d'informations sont disponibles sur notre site Web: <https://kcnt1epilepsy.org> ou contactez info@kcnt1epilepsy.org

S'inscrire au registre des patients

La KCNT1 Epilepsy Foundation parraine un registre des patients pour les personnes présentant des « mutations probablement pathogènes » ou « pathogènes » dans le gène KCNT1. Lorsque vous vous inscrivez, vous verrez que toutes les données sont privées et sécurisées. Nous espérons que la communauté peut recueillir suffisamment de données pour être utile par la FDA dans l'approbation de plusieurs médicaments qui sont actuellement en cours de développement spécifiquement pour KCNT1. Nous reconnaissons que la participation prend du temps et de l'engagement, mais vos informations aideront à faire avancer la recherche! Veuillez vous rendre dans www.kcnt1epilepsy.org menu Registre. Cela vous mènera au site Web de LunaDNA où vous créerez un compte mineur ou de paroisse pour votre enfant. Les adultes peuvent également créer un compte.

Conditions médicales associées

Déficiência intellectuelle • Trouble du spectre de l'autisme • Paralysie cérébrale (spasticité, hypotonie) • Troubles du mouvement (dystonie, ataxie) • Déficiência visuelle corticale • Dysfonction gastro-œsophagienne et dysbiose • Douleurs neuropathiques • Troubles du sommeil • Déficits de la parole et du langage • Problèmes comportementaux et émotionnels • Problèmes d'urologie (rétention, infections) • Problèmes respiratoires

Spécialistes fréquemment requis

• Soins complexes • Pédiatre du développement • Endocrinologue • Épileptologue • Gastro-entérologue • Généticien • Neurologue • Neuropsychologue • Ergothérapeute • Ophtalmologiste • Orthopédiste • Soins palliatifs • Psychologue • Physiatre, physiothérapeute • Pneumologue • Orthophoniste • Urologue • Thérapeute de la vision Les patients atteints de KCNT1 bénéficient d'une approche d'équipe multidisciplinaire avec de nombreux spécialistes impliqués pour fournir des soins complets.

De quoi discuter avec votre médecin

1. Demandez une copie des rapports génétiques et discutez si les parents ou les frères et sœurs devraient se faire tester.
2. Discutez des types de crises que votre enfant a et du nombre de crises à laquelle s'attendre, et de ce qu'il faut faire pendant et après une crise. Tenez un journal des convulsions et des médicaments.
3. Établissez un plan d'urgence pour la maison si l'enfant a des crises nombreuses ou extraordinairement fortes.
4. Demandez un bilan cardiaque avec ECG.
5. Demandez une lettre pour présenter le personnel de l'hôpital au cas où vous devriez vous rendre à la salle d'urgence.
6. Discutez de la façon de vous préparer aux problèmes d'alimentation, de respiration, de faible tonus musculaire, de communication, de sommeil ou de comportements sociaux.
7. Renseignez-vous sur le régime cétogène ou connexe.
8. Discutez du risque de SUDEP (mort subite et inattendue dans l'épilepsie) et de la façon de surveiller.
9. Demander des ordonnances pour la thérapie de la parole, de l'ergothérapie, de la physiothérapie et de la vision.
10. Demandez s'il y a des groupes de soutien dans la région.
11. Inscrivez votre enfant dans le registre KCNT1.

Pour plus de suggestions et de ressources : <https://kcnt1epilepsy.org/parents-caregivers>

KCNT1 est un gène du canal ionique du potassium situé sur le chromosome 2. Il code une sous-unité du canal potassique voltage-dépendant situé dans le cerveau, mais également exprimé dans le muscle lisse et d'autres endroits dans le corps. Ces canaux aident à contrôler la capacité d'une cellule à générer et à transmettre des signaux. Un changement dans le gène peut modifier la fonction du canal et affecter la façon dont les impulsions neuronales sont menées. Les mutations de gain-de-fonction dans le gène KCNT1 peuvent affecter le développement de cerveau et causer l'épilepsie insurmontable.