

Как KCNT1 присутствует

Дети с эпилепсией, связанной с KCNT1, могут первоначально присутствовать с незначительными судорогами, такими как подергивание в одной конечности, детские спазмы или судороги во время сна, а затем прогрессировать до непрерывных судорог, которые перемещаются с одной стороны тела на другую. Эпилепсия, связанная с KCNT1, обычно связана с трудноизлечимыми судорогами (40-100 в день) и задержкой развития. Некоторые пациенты не учатся ходить и имеют минимальную способность к общению. Последствия вариантов могут включать кортикальные нарушения зрения, гастроэзофагеальный рефлюкс, запор, нейрогенный мочевого пузырь и гипотонию и дистонию. У некоторых детей развиваются легочные коллатерали и сердечные аритмии, которые могут увеличить риск смертности. Дети подвержены риску внезапной неожиданной смерти при эпилепсии (SUDEP). Есть 300 диагностированных случаев, но, по оценкам, в мире насчитывается 3000 человек с эпилепсией, связанной с KCNT1.

Синдромы эпилепсии, связанные с KCNT1

KCNT1 является каналом, который влияет на поток электричества в мозге и в сердце. Мутации в KCNT1 приводят к увеличению электрического потока через эти калийные каналы. Это в первую очередь приводит к проблемам с электрической электрической активностью в мозге, что может вызвать судороги. Синдромы эпилепсии, связанные с KCNT1, включают: 1) ранние приступы, либо эпилепсию младенчества с мигрирующими фокальными припадками EIMFS, также известные как мигрирующие парциальные припадки младенчества MPSI, либо 2) это может вызвать эпилептическую энцефалопатию ЕЕ. Существует также 3) более поздняя форма эпилепсии, связанной с KCNT1, которая часто известна как аутосомно-доминантная ночная эпилепсия лобной доли ADNFLE, недавно переименованная в аутосомно-доминантную гипермоторную эпилепсию, связанную со сном (SHE). Отчеты выявили детей, которые проявляют симптомы от нескольких фенотипов, в то время как некоторые люди несут мутацию гена, но не имеют судорог. Другие синдромы, связанные с KCNT1, могут включать синдромы Охтахары и Веста.

KCNT1 выражается в сердце и в кровеносных сосудах, выходящих из сердца. Иногда это может привести к сердечным аритмиям или к образованию аномальных кровеносных сосудов, называемых основными аортоплечными коллатеральными артериями (MAPCAs), которые идут от сердца к легким. Считается, что эти коллатерали образуются для компенсации плохой циркуляции кровоснабжения легких из-за недоразвитых нативных легочных артерий. По оценкам, 10% пациентов с мутацией KCNT1 имеют этот редкий тип врожденного порока сердца, который может быть опасным для жизни.

EIMFS или MMPSI – начало до 6 месяцев

Судороги часто начинаются в возрасте до 6 месяцев и увеличиваются по частоте и тяжести, что негативно влияет на развитие нервной системы и часто приводит к регрессии и серьезным нарушениям развития. Другие названия: эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными припадками (EIMFS), ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия, MMPSI или мигрировавшая парциальная эпилепсия младенчества. Судороги может быть трудно обнаружить, но ребенок может получить икоту, перестать дышать, посинеть или умеренно потеть. Судороги в EIMFS устойчивы к лекарствам и могут стать непрерывными в возрасте от шести до девяти месяцев. Это может привести к длительным припадкам или эпилептическому статусу.

ADNFLE – Начало через 6 месяцев

Мутация KCNT1 может вызвать кластеры ночных судорог, которые варьируются от простых возбуждений до очень физических движений. Эти судороги случаются во время сна и могут быть ошибочно приняты за ночные страхи. Этот фенотип называется аутосомно-доминантной ночной эпилепсией лобной доли (ADNFLE), приступы обычно начинаются позже, чем EIMFS.

Диагноз

Диагноз устанавливается у пациента с трудноизлечимой эпилепсией и с выявлением гетерозиготного патогенного варианта в KCNT1 путем генетического тестирования из сертифицированной лаборатории. Пациенты с синдромом MMPSI чаще всего являются мутациями de novo KCNT1, и большинство с ADNFLE наследуются от одного из родителей. Несколько компаний, заявивших генетическое тестирование, включают ген KCNT1 в свои панели эпилепсии. Предпочтительно, чтобы генетические тесты были сертифицированы Американским советом по медицинской генетике и геномике.

Лечение

Лечение эпилепсии, связанной с KCNT1, первоначально фокусируется на уменьшении или остановке числа приступов. К сожалению, многие традиционные противосудорожные препараты работают не очень хорошо, поэтому вы должны работать со своим врачом, чтобы попробовать различные варианты. Типы судорог, испытываемых этими детьми, настолько изменчивы, что хирургическое вмешательство не является вариантом, хотя у некоторых пациентов есть устройство, стимулирующее блуждающий нерв (VNS), хирургически имплантированное с ограниченным успехом. Многие родители сообщают, что кетогенная диета является одним из наиболее эффективных способов уменьшения судорог, за которым следует Фенобарбитал, Топамакс Тегретол. Хинидин использовался в качестве противосудорожного противосудорожного вещества не по назначению с успехом у некоторых пациентов, но необходим тщательный мониторинг из-за возможного негативного воздействия на сердце. Некоторые родители сообщают о некотором улучшении с каннабидиолом, но нет достаточных исследований в этой области.

В дополнение к уменьшению судорог, лечение фокусируется на устранении симптомов, которые часто связаны с низким мышечным тонусом и седацией от лекарств. Это может создать проблемы с кормлением и глотанием, желудочно-кишечные трудности, запоры, проблемы с мочевыводящими путями. Часто родители сталкиваются с решением о том, дополнять ли питательные вещества своего ребенка путем размещения временной питательной трубки или более постоянной G-трубки. У некоторых детей есть проблемы с сердцем и легкими, особенно развитие потенциально опасных кровеносных сосудов, называемых основными аортальными и легочными коллатералиями, которые необходимо тщательно контролировать, чтобы убедиться, что они не разрываются. В

некоторых случаях легочных коллатералей рекомендуется эмболизация. Проблемы с дыханием и управлением оральными выделениями также могут быть проблемой. Апноэ сна и судороги во время сна требуют мониторинга с помощью различных устройств и сигнализаций. Родители также должны рассмотреть специальные кровати, поддерживающие стулья и стоячие ходунки, чтобы помочь развитию костей и мышц. Творческие родители и терапевты адаптировали игрушки, столы и устройства, чтобы найти способы обеспечить развлечения для своих детей, а также средства стимулирования когнитивного и визуального развития. Забота об особых потребностях вашего ребенка требует больших усилий, но наличие скоординированной медицинской команды и поддерживающего сообщества может помочь родителям эффективно управлять уходом за своим ребенком. Более подробную информацию о лечении можно найти на сайте kcnt1epilepsy.org

Новые методы лечения в разработке

Несколько фармацевтических компаний тестируют потенциальные методы лечения эпилепсии, связанной с KCNT1. Один из них является традиционным препаратом с малыми молекулами, а другой - антисмысловой олигонуклеотид (ASO), который блокирует экспрессию больной части гена KCNT1. Пройдет несколько лет, прежде чем они будут доступны, но сообщество помогает подготовиться к клиническим испытаниям, предоставляя данные, которые помогут задокументировать прогрессирование симптомов этого редкого заболевания.

Связаться с Фондом эпилепсии KCNT1

Некоммерческая организация KCNT1 Epilepsy Foundation в США, созданная родителями детей с диагнозом мутация гена KCNT1. Наше видение состоит в том, чтобы создать сообщество родителей, исследователей и сторонников тех, кто страдает эпилепсией, связанной с KCNT1, и поддерживать исследования для клинических методов лечения. У нас есть реестр пациентов KCNT1, и мы хотим найти людей, затронутых KCNT1 по всему миру. Мы можем работать с исследователями, чтобы использовать эту информацию для поиска методов лечения и лечения. Более подробная информация доступна на нашем сайте: <https://kcnt1epilepsy.org> или свяжитесь с info@kcnt1epilepsy.org

Зарегистрируйтесь в реестре пациентов

Фонд эпилепсии KCNT1 спонсирует реестр пациентов с «вероятно-патогенными» или «патогенными мутациями» в гене KCNT1. Когда вы зарегистрируетесь, вы увидите, что все данные конфиденциальны и безопасны. Мы надеемся, что сообщество сможет собрать достаточно данных, чтобы быть полезным FDA при одобрении нескольких препаратов, которые в настоящее время разрабатываются специально для KCNT1. Мы признаем, что участие требует времени и приверженности, но ваша информация поможет продвинуть исследования вперед! Пожалуйста, перейдите в меню www.kcnt1epilepsy.org реестр. Это приведет вас на веб-сайт LunaDNA, где вы создадите учетную запись несовершеннолетнего или прихода для своего ребенка. Взрослые также могут создать учетную запись.

Сопутствующие медицинские условия

Интеллектуальная инвалидность • Расстройство аутистического спектра • Церебральный паралич (спастичность, гипотония) • Двигательные расстройства (дистония, атаксия) • Кортикальные нарушения зрения • Гастроэзофагеальная дисфункция и дисбактериоз • Невропатическая боль • Нарушения сна •

Дефицит речи и языка• Поведенческие и эмоциональные проблемы• Проблемы урологии (задержка, инфекции)• Респираторные проблемы

Часто требуются специалисты

• Комплексный уход• Педиатр развития• Эндокринолог• Эпилептолог• Гастроэнтеролог• Генетик• Невролог• Нейропсихолог• Эрготерапевт• Офтальмолог• Ортопед• Паллиативная помощь• Психолог• Физиотерапевт, Физиотерапевт• Пульмонолог• Логопед• Уролог• Визиотерапевт Пациенты с KCNT1 получают выгоду от многодисциплинарного командного подхода с многочисленными специалистами, участвующими в предоставлении комплексной помощи.

Что обсудить с врачом

1. Попросите копию генетических отчетов и обсудите, должны ли родители или братья и сестры пройти тестирование.
2. Обсудите типы судорог вашего ребенка и сколько ожидать, и что делать во время и после припадка. Ведите журнал припадков / лекарств.
3. Установите план действий в чрезвычайных ситуациях на дому, если у ребенка есть многочисленные или чрезвычайно сильные судороги.
4. Закажите обследование сердца с помощью ЭКГ.
5. Попросите письмо, чтобы представить персонал больницы на случай, если вам нужно обратиться в отделение неотложной помощи.
6. Обсудите, как подготовиться к проблемам с кормлением, дыханием, низким мышечным тонусом, общением, сном или социальным поведением.
7. Узнайте о кетогенной или смежной диете.
8. Обсудите риск SUDEP (внезапная неожиданная смерть при эпилепсии) и как контролировать.
9. Запросите рецепты на речевую, профессиональную, физическую и зрительную терапию.
10. Спросите, есть ли в этом районе группы поддержки.
11. Зарегистрируйте своего ребенка в реестре KCNT1.

Дополнительные предложения и ресурсы: <https://kcnt1epilepsy.org/parents-caregivers>

KCNT1 — ген ионного канала калия, расположенный на хромосоме 2. Он кодирует субъединицу калиевого канала с напряжением, расположенного в мозге, но также выраженного в гладких мышцах и других местах в организме. Эти каналы помогают контролировать способность клетки генерировать и передавать сигналы. Изменение гена может изменить функцию канала и повлиять на то, как проводятся нейронные импульсы. Мутации усиления функции в гене KCNT1 могут влиять на развитие мозга и вызывать трудноизлечимую эпилепсию.