

¿Cómo funciona KCNT1 presente

Los niños con epilepsia relacionada con KCNT1 pueden presentarse inicialmente con convulsiones menores, como una contracción en una extremidad, espasmos infantiles o convulsiones durante el sueño, y luego progresar a convulsiones continuas que se mueven de un lado del cuerpo al otro. La epilepsia KCNT1-related se asocia comúnmente a asimientos insuperables (40-100 por día) y a retardo de desarrollo. Algunos pacientes no aprenden a caminar y tienen una capacidad mínima para comunicarse. Las consecuencias de las variantes pueden incluir la debilitación visual cortical, el reflujo gastroesofágico, el estreñimiento, la vejiga neurogénica y la hipotonía y la distonía. Algunos niños desarrollan colaterales pulmonares y arritmias cardíacas que pueden aumentar el riesgo de mortalidad. Los niños están en riesgo de muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP). Hay 300 casos diagnosticados, pero se estima que hay 3.000 personas en el mundo con epilepsia relacionada con KCNT1.

Síndromes de epilepsia relacionados con KCNT1

KCNT1 es un canal que afecta el flujo de electricidad en el cerebro y en el corazón. Las mutaciones en KCNT1 dan lugar a un aumento del flujo eléctrico a través de estos canales de potasio. Esto resulta principalmente en problemas en la actividad eléctrica eléctrica en el cerebro, que puede causar convulsiones. Los síndromes de epilepsia relacionados con KCNT1 incluyen: 1) convulsiones de inicio temprano, ya sea epilepsia de la infancia con convulsiones focales migratorias EIMFS, también conocidas como convulsiones parciales migratorias de MPSI de la infancia, o 2) puede causar una encefalopatía epiléptica EE. Hay también 3) una forma más última del inicio de epilepsia relacionada KCNT1 que se conoce a menudo como epilepsia nocturna dominante de un autosoma ADNLE del lóbulo frontal, retitulada recientemente como epilepsia hipermemotrica sueño-relacionada dominante de un autosoma (ELLA). Los informes han identificado a niños que exhiben síntomas de fenotipos múltiples, mientras que algunas personas portan una mutación genética pero no tienen convulsiones. Otros síndromes asociados con KCNT1 pueden incluir los síndromes de Ohtahara y West.

KCNT1 se expresa en el corazón y en los vasos sanguíneos que salen del corazón. Esto a veces puede resultar en arritmias cardíacas o en la formación de vasos sanguíneos anormales llamados arterias colaterales aortopulmonares mayores (MAPCA) que van del corazón a los pulmones. Se cree que estos colaterales se forman para compensar la mala circulación del suministro de sangre a los pulmones debido al subdesarrollo de las arterias pulmonares nativas. Se estima que el 10% de pacientes con una mutación KCNT1 tienen este tipo raro de defecto congénito del corazón que pueda ser peligroso para la vida.

EIMFS o MMPSI– Inicio antes de los 6 meses

Las convulsiones a menudo comienzan antes de los 6 meses de edad y aumentan en frecuencia y gravedad, lo que afecta negativamente el neurodesarrollo y a menudo resulta en regresión y discapacidades graves del desarrollo. Otros nombres: Epilepsia de la infancia con convulsiones focales migratorias (EIMFS), Encefalopatía

epiléptica infantil temprana, MMPSI o Epilepsia parcial migratoria de la infancia. Las convulsiones pueden ser difíciles de detectar, pero el niño puede tener hipo, dejar de respirar, ponerse azul o sudar moderadamente. Las convulsiones en EIMFS son resistentes a la medicación y pueden volverse continuas a la edad de seis a nueve meses. Esto puede resultar en convulsiones prolongadas o estado epiléptico.

ADNFLE – Inicio después de 6 meses

La mutación KCNT1 puede causar grupos de convulsiones nocturnas que varían desde simples excitaciones hasta movimientos de golpeo muy físicos. Estas convulsiones ocurren durante el sueño y pueden confundirse con terrores nocturnos. Este fenotipo se conoce como epilepsia del lóbulo frontal nocturno autosómico dominante (ADNFLE) las convulsiones típicamente comienzan más tarde que eimfs.

Diagnóstico

La diagnosis se establece en un paciente con epilepsia insuperable y con la identificación de una variante patógena heterozigótica en KCNT1 con la prueba genética de un laboratorio certificado. Los pacientes con síndrome de MMPSI son lo más a menudo mutaciones de novo KCNT1, y la mayoría con ANDFLE se heredan de uno de los padres. Varias compañías de pruebas genéticas incluyen el gen KCNT1 en sus paneles de epilepsia. Se prefiere que las pruebas genéticas estén certificadas por la Junta Americana de Genética Médica y Genómica.

Tratamiento

El tratamiento para la epilepsia relacionada con KCNT1 se centra inicialmente en reducir o detener el número de convulsiones. Desafortunadamente, muchos medicamentos anticonvulsivos tradicionales no funcionan muy bien, por lo que debe trabajar con su médico para probar diferentes opciones. Los tipos de asimientos experimentados por estos niños son tan variables que la intervención quirúrgica no es una opción aunque algunos pacientes tengan dispositivo estimulante del nervio de nervio vago (VNS) implantado quirúrgico con éxito limitado. Muchos padres informan que una dieta cetogénica es una de las formas más efectivas de reducir las convulsiones seguida de fenobarbital, Topamax Tegretol. Quinidine se ha utilizado como anticonvulsivo off-label con éxito en algunos pacientes, pero la escucha cuidadosa es necesaria debido a los efectos negativos posibles sobre el corazón. Algunos padres reportan alguna mejoría con el cannabidiol, pero no hay suficiente investigación en esta área.

Además de reducir las convulsiones, los tratamientos se centran en abordar los síntomas que a menudo se asocian con el tono muscular bajo y la sedación de los medicamentos. Estos pueden crear problemas con la alimentación y la deglución, dificultades gastrointestinales, estreñimiento, problemas del tracto urinario. A menudo, los padres se enfrentan a la decisión de si complementar los nutrientes de su hijo a través de la colocación de una sonda de alimentación temporal, o una sonda G más permanente. Algunos niños tienen problemas con el corazón y los pulmones, en particular el desarrollo de vasos sanguíneos potencialmente peligrosos llamados colaterales aórticos y pulmonares principales que deben ser monitoreados cuidadosamente para asegurarse de que no se rompan. En algunos casos de colaterales pulmonares se recomienda la embolización. Los problemas respiratorios y el manejo de las secreciones orales también pueden ser un problema. La apnea del sueño y las convulsiones durante el sueño requieren monitoreo con diferentes dispositivos y alarmas. Los padres también deben considerar camas especiales, sillas de apoyo y andadores de pie para ayudar al desarrollo de los huesos y los músculos. Los padres creativos y los terapeutas han adaptado juguetes, mesas y dispositivos para encontrar formas de proporcionar entretenimiento a sus hijos, así como un medio para estimular el desarrollo cognitivo y visual. El cuidado de las necesidades especiales de su hijo requiere una gran cantidad de esfuerzo, pero tener un equipo médico coordinado y una comunidad de apoyo puede ayudar a los

padres a manejar afectivamente el cuidado de su hijo. Más información sobre el tratamiento está disponible en kcnt1epilepsy.org

Nuevos tratamientos en desarrollo

Varias compañías farmacéuticas están probando tratamientos potenciales para la epilepsia relacionada con KCNT1. Uno es un fármaco tradicional de moléculas pequeñas y el otro es un oligonucleótido antisentido (ASO) que bloquearía la expresión de la porción enferma del gen KCNT1. Pasarán varios años antes de que estén disponibles, pero la comunidad está ayudando a prepararse para los ensayos clínicos aportando datos para ayudar a documentar la progresión de los síntomas de esta enfermedad rara.

Póngase en contacto con la Fundación para la Epilepsia KCNT1

La organización sin fines de lucro KCNT1 Epilepsy Foundation, con sede en los Estados Unidos, creada por padres de niños diagnosticados con mutación genética KCNT1. Nuestra visión es crear una comunidad de padres, investigadores y partidarios de los afectados por las epilepsias relacionadas con KCNT1 y apoyar la investigación para tratamientos clínicos. Tenemos un registro de pacientes de KCNT1 y queremos encontrar personas afectadas por KCNT1 en todo el mundo. Podemos trabajar con los investigadores para utilizar esta información para encontrar tratamientos y una cura. Más información está disponible en nuestro sitio web:

<https://kcnt1epilepsy.org> o póngase en contacto con info@kcnt1epilepsy.org

Inscribirse en el Registro de Pacientes

La KCNT1 Epilepsy Foundation patrocina un registro de pacientes para aquellos con mutaciones "probablemente patógenas" o "patógenas" en el gen KCNT1. Cuando te registres, verás que todos los datos son privados y seguros. Tenemos la esperanza de que la comunidad pueda recopilar suficientes datos para ser útiles por la FDA en la aprobación de varios medicamentos que actualmente se están desarrollando específicamente para KCNT1. Reconocemos que participar requiere tiempo y compromiso, ¡pero su información ayudará a avanzar en la investigación! Por favor, vaya a www.kcnt1epilepsy.org menú Registro. Esto lo llevará al sitio web de LunaDNA donde creará una cuenta de Menor o Pupilo para su hijo. Los adultos también pueden crear una cuenta.

Condiciones médicas asociadas

Discapacidad intelectual • Trastorno del espectro autista • Parálisis cerebral (espasticidad, hipotonía) • Trastornos del movimiento (disonía, ataxia) • Discapacidad visual cortical • Disfunción gastroesofágica y disbiosis • Dolor neuropático • Trastornos del sueño • Déficits del habla y el lenguaje • Problemas conductuales y emocionales • Problemas de urología (retención, infecciones) • Problemas respiratorios

Especialistas requeridos con frecuencia

• Atención compleja • Pediatra del desarrollo • Endocrinólogo • Epileptólogo • Gastroenterólogo • Genetista • Neurólogo • Neuropsicólogo • Terapeuta ocupacional • Oftalmólogo • Ortopedista • Cuidados paliativos • Psicólogo • Fisiatra, fisioterapeuta • Neumólogo • Patólogo del habla • Urólogo • Terapeuta de la visión Los pacientes con KCNT1 se benefician de un enfoque de equipo multidisciplinario con numerosos especialistas involucrados para brindar atención integral.

Qué discutir con su médico

1. Pida una copia de los informes genéticos y discuta si los padres o hermanos deben hacerse la prueba.
2. Discuta los tipos de convulsiones que tiene su hijo y cuántas esperar, y qué hacer durante y después de una convulsión. Lleve un diario de convulsiones/medicamentos.
3. Establezca un plan de emergencia para el hogar si el niño tiene convulsiones numerosas o extraordinariamente fuertes.
4. Solicite un chequeo del corazón con ECG.
5. Pida una carta para presentar al personal del hospital en caso de que deba ir a la sala de emergencias.
6. Discuta cómo prepararse para los problemas con la alimentación, la respiración, el tono muscular bajo, la comunicación, el sueño o los comportamientos sociales.
7. Pregunte sobre la dieta cetogénica o relacionada.
8. Discuta el riesgo de SUDEP (muerte súbita inesperada en epilepsia) y cómo monitorear.
9. Solicitar recetas para terapia del habla, ocupacional, física y de la visión.
10. Pregunte si hay algún grupo de apoyo en el área.
11. Registre a su hijo en el Registro KCNT1.

Para más sugerencias y recursos: <https://kcnt1epilepsy.org/parents-caregivers>

KCNT1 es un gen del canal iónico de potasio situado en el cromosoma 2. Codifica una subunidad del canal de potasio bloqueado por voltaje ubicado en el cerebro, pero también se expresa en el músculo liso y otras ubicaciones en el cuerpo. Estos canales ayudan a controlar la capacidad de una célula para generar y transmitir señales. Un cambio en el gen puede alterar la función del canal y afectar la forma en que se conducen los impulsos neuronales. Las mutaciones de ganancia de función en el gen KCNT1 pueden afectar el desarrollo del cerebro y causar epilepsia intratable.