

Come presenta KCNT1

I bambini con epilessia correlata al KCNT1 possono inizialmente presentare convulsioni minori come una contrazione in un arto, spasmi infantili o convulsioni durante il sonno, e quindi passare a convulsioni continue che si spostano da un lato all'altro del corpo. L'epilessia correlata al KCNT1 è comunemente associata a convulsioni intrattabili (40-100 al giorno) e ritardo dello sviluppo. Alcuni pazienti non imparano a camminare e hanno una capacità minima di comunicare. Le conseguenze delle varianti possono includere compromissione visiva corticale, reflusso gastroesofageo, stitichezza, vescica neurogenica e ipotonia e distonia. Alcuni bambini sviluppano collaterali polmonari e aritmie cardiache che possono aumentare il rischio di mortalità. I bambini sono a rischio di morte improvvisa e inaspettata nell'epilessia (SUDEP). Ci sono 300 casi diagnosticati, ma si stima che ci siano 3.000 persone nel mondo con epilessia correlata al KCNT1.

Sindromi dell'epilessia correlate al KCNT1

KCNT1 è un canale che influenza il flusso di elettricità nel cervello e nel cuore. Le mutazioni in KCNT1 si traducono in un aumento del flusso elettrico attraverso questi canali di potassio. Ciò si traduce principalmente in problemi di attività elettrica nel cervello, che possono causare convulsioni. Le sindromi dell'epilessia correlate al KCNT1 includono: 1) convulsioni ad esordio precoce, o epilessia dell'infanzia con convulsioni focali migratorie EIMFS, noto anche come migrazione di convulsioni parziali di MPSI dell'infanzia, o 2) può causare un'encefalopatia epilettica EE. C'è anche 3) una forma di esordio successivo di epilessia correlata a KCNT1 che è spesso nota come epilessia del lobo frontale notturno dominante autosomica ADNPLE, recentemente rinominata epilessia iper motoria autosomica dominante legata al sonno (SHE). I rapporti hanno identificato bambini che mostrano sintomi da fenotipi multipli, mentre alcune persone portano una mutazione genica ma non hanno convulsioni. Altre sindromi associate al KCNT1 possono includere sindromi di Ohtahara e West.

KCNT1 è espresso nel cuore e nei vasi sanguigni che escono dal cuore. Questo a volte può causare aritmie cardiache o nella formazione di vasi sanguigni anomali chiamati principali arterie collaterali aortopolmonari (MAPCA) che vanno dal cuore ai polmoni. Si ritiene che queste garanzie si formino per compensare la scarsa circolazione dell'apporto di sangue ai polmoni a causa delle arterie polmonari autoctone sottosviluppate. Si stima che il 10% dei pazienti con una mutazione KCNT1 abbia questo raro tipo di difetto cardiaco congenito che può essere pericoloso per la vita.

EIMFS o MMPSI– Esordio prima di 6 mesi

Le convulsioni spesso iniziano prima dei 6 mesi di età e aumentano di frequenza e gravità, con un impatto negativo sul neurosviluppo e spesso con conseguente regressione e gravi disabilità dello sviluppo. Altri nomi: Epilessia dell'infanzia con convulsioni focali migratorie (EIMFS), encefalopatia epilettica infantile precoce, MMPSI o epilessia parziale migratare dell'infanzia. Le convulsioni possono essere difficili da rilevare, ma il bambino può ottenere singhiozzi, smettere di respirare, diventare blu o sudare moderatamente. Le

convulsioni in EIMFS sono resistenti ai farmaci e possono diventare continue all'età di sei-nove mesi. Ciò può comportare convulsioni prolungate o epilepticus di stato.

ADNFLE – Esordio dopo 6 mesi

La mutazione KCNT1 può causare ammassi di convulsioni notturne che variano da semplici eccitazioni a movimenti di thrashing molto fisici. Queste convulsioni si verificano durante il sonno e possono essere scambiate come terrori notturni. Questo fenotipo è indicato come crisi epilessia lobo frontale notturna dominante autosomica (ADNFLE) tipicamente iniziano più tardi di EIMFS.

Diagnosi

La diagnosi è stabilita in un paziente con epilessia intrattabile e con identificazione di una variante patogena eterozigote in KCNT1 attraverso test genetici da un laboratorio certificato. I pazienti con sindrome MMPSI sono più spesso mutazioni de novo KCNT1 e la maggior parte con ANDFLE sono ereditati da un genitore. Diverse società di test genetici includono il gene KCNT1 nei loro pannelli di epilessia. Si preferisce che i test genetici siano certificati dall'American Board of Medical Genetics and Genomics.

Trattamento

Il trattamento per l'epilessia correlata al KCNT1 inizialmente si concentra sulla riduzione o l'arresto del numero di convulsioni. Sfortunatamente, molti farmaci anti-convulsori tradizionali non funzionano molto bene, quindi devi lavorare con il tuo medico per provare diverse opzioni. I tipi di convulsioni sperimentate da questi bambini sono così variabili che l'intervento chirurgico non è un'opzione anche se alcuni pazienti hanno dispositivo di stimolazione nervosa Vagus (VNS) impiantato chirurgicamente con successo limitato. Molti genitori riferiscono che una dieta chetogenica è uno dei modi più efficaci per ridurre le convulsioni seguite da Fenobarbital, Topamax Tegretol. La chinidina è stata utilizzata come anticonvulsivo off-label con successo in alcuni pazienti, ma è necessario un attento monitoraggio a causa di possibili effetti negativi sul cuore. Alcuni genitori segnalano qualche miglioramento con il cannabidiolo, ma non ci sono ricerche sufficienti in questo settore.

Oltre a ridurre le convulsioni, i trattamenti si concentrano sull'affrontare i sintomi che sono spesso associati a un basso tono muscolare e alla sedazione dai farmaci. Questi possono creare problemi con l'alimentazione e la deglutizione, difficoltà gastrointestinali, stitichezza, problemi del tratto urinario. Spesso i genitori si trovano di fronte alla decisione se integrare i nutrienti del loro bambino attraverso il posizionamento di un tubo di alimentazione temporaneo o di un tubo G più permanente. Alcuni bambini hanno problemi al cuore e ai polmoni, in particolare lo sviluppo di vasi sanguigni potenzialmente pericolosi chiamati principali collaterali aortici e polmonari che devono essere attentamente monitorati per garantire che non si rompano. In alcuni casi si raccomanda l'embolizzazione delle garanzie polmonari. Problemi respiratori e gestione delle secrezioni orali possono anche essere un problema. Apnea del sonno e convulsioni durante il sonno richiedono il monitoraggio con diversi dispositivi e allarmi. I genitori devono anche considerare letti speciali, sedie di supporto e camminatori in piedi per aiutare lo sviluppo di ossa e muscoli. Genitori creativi e terapisti hanno adattato giocattoli, tavoli e dispositivi per trovare modi per fornire intrattenimento ai loro figli e un mezzo per stimolare lo sviluppo cognitivo e visivo. Prendersi cura delle esigenze speciali di tuo figlio richiede un grande sforzo, ma avere un team medico coordinato e una comunità di supporto può aiutare i genitori a gestire in modo affettivo le cure dei loro figli. Maggiori informazioni sul trattamento sono disponibili presso kcnt1epilepsy.org

Nuovi trattamenti in fase di sviluppo

Diverse aziende farmaceutiche stanno testando potenziali trattamenti per l'epilessia correlata al KCNT1. Uno è un farmaco tradizionale a piccole molecole e l'altro è un Oligonucleotide antisense (ASO) che bloccherebbe l'espressione della porzione mastica del gene KCNT1. Ci saranno diversi anni prima che questi siano disponibili, ma la comunità sta aiutando a prepararsi per gli studi clinici contribuendo ai dati per aiutare a documentare la progressione dei sintomi di questa malattia rara.

Contatta la KCNT1 Epilepsy Foundation

L'organizzazione no-profit con sede nella KCNT1 Epilepsy Foundation negli Stati Uniti creata da genitori di bambini a cui è stata diagnosticata la mutazione genica KCNT1. La nostra visione è quella di creare una comunità di genitori, ricercatori e sostenitori di coloro che sono affetti da epilessie correlate a KCNT1 e supportare la ricerca per i trattamenti clinici. Abbiamo un registro dei pazienti KCNT1 e vogliamo trovare persone colpite da KCNT1 in tutto il mondo. Possiamo lavorare con i ricercatori per utilizzare queste informazioni per trovare trattamenti e una cura. Maggiori informazioni sono disponibili sul nostro sito web: <https://kcnt1epilepsy.org> o contattare info@kcnt1epilepsy.org

Iscriviti all'Anagrafe dei pazienti

La KCNT1 Epilepsy Foundation sponsorizza un registro dei pazienti per coloro che hanno "mutazioni probabili-patogene" o "patogene" nel gene KCNT1. Quando ti iscrivo, vedrai che tutti i dati sono privati e sicuri. Siamo fiduciosi che la comunità possa raccogliere dati sufficienti per essere utile dalla FDA nell'approvazione di diversi farmaci attualmente in fase di sviluppo specificamente per KCNT1. Riconosciamo che partecipare richiede tempo e impegno, ma le tue informazioni aiuteranno a far progredire la ricerca! Si prega di andare al www.kcnt1epilepsy.org del Registro di sistema. Questo ti porterà al sito Web LunaDNA dove creerai un account Minor o Ward per tuo figlio. Gli adulti possono anche creare un account.

Condizioni mediche associate

Disabilità intellettiva• Disturbo dello spettro autistico• Paralisi cerebrale (spasticità, ipotonia)• Disturbi del movimento (distonia, atassia)• Compromissione visiva corticale• Disfunzione gastroesofagea e disbiosi• Dolore neuropatico• Disturbi del sonno• Deficit della parola e del linguaggio• Problemi comportamentali ed emotivi• Problemi di urologia (ritenzione, infezioni)• Problemi respiratori

Specialisti frequentemente richiesti

• Cura complessa• Pediatra dello sviluppo• Endocrinologo• Epileptologo• Gastroenterologo• Genetista• Neurologo• Neuropsicologo• Terapista occupazionale• Oftalmologo• Ortopedico• Cure palliative• Psicologo• Fisiologo, fisioterapista• Pneumologo• Logopedista• Urologo• Terapista della visione I pazienti con KCNT1 beneficiano di un approccio multidisciplinare con numerosi specialisti coinvolti per fornire cure complete.

Cosa discutere con il medico

1. Chiedere una copia dei rapporti genetici e discutere se genitori o fratelli debbano essere testati.

2. Discutere i tipi di convulsioni che tuo figlio ha e quanti aspettarsi e cosa fare durante e dopo una crisi epilettica. Tenere un diario di crisi epilettiche/farmaci.
3. Stabilire un piano di emergenza per la casa se il bambino ha numerosi o straordinariamente forti sequestri.
4. Richiedi un controllo cardiaco con EKG.
5. Chiedi una lettera per presentare il personale ospedaliero nel caso in cui tu debba andare al Pronto Soccorso.
6. Discutere su come prepararsi per problemi con l'alimentazione, la respirazione, il tono muscolare basso, la comunicazione, il sonno o i comportamenti sociali.
7. Informarsi sulla dieta chetogenica o correlata.
8. Discutere il rischio di SUDEP (morte improvvisa inaspettata nell'epilessia) e come monitorare.
9. Richiedere prescrizioni per la terapia della parola, occupazionale, fisica e della vista.
10. Chiedi se ci sono gruppi di supporto nella zona.
11. Registra tuo figlio nel Registro KCNT1.

Per ulteriori suggerimenti e risorse: <https://kcnt1epilepsy.org/parents-caregivers>

KCNT1 è un gene del canale ionico di potassio situato sul cromosoma 2. Codifica una subunità del canale di potassio gated di tensione situato nel cervello ma espresso anche in muscoli lisci e altre posizioni nel corpo. Questi canali aiutano a controllare la capacità di una cellula di generare e trasmettere segnali. Un cambiamento nel gene può alterare la funzione del canale e influenzare il modo in cui vengono condotti gli impulsi neuronali. Mutazioni del guadagno di funzione nel gene KCNT1 possono influenzare lo sviluppo cerebrale e causare epilessia intrattabile.