

## **Como o KCNT1 se apresenta**

Crianças com epilepsia relacionada ao KCNT1 podem inicialmente apresentar pequenas convulsões, como uma contração em um membro, espasmos infantis ou convulsões durante o sono, e, em seguida, progredir para convulsões contínuas que se movem de um lado do corpo para o outro. A epilepsia relacionada ao KCNT1 está comumente associada a convulsões intratáveis (40-100 por dia) e atraso no desenvolvimento. Alguns pacientes não aprendem a andar e têm capacidade mínima de se comunicar. As consequências das variantes podem incluir deficiência visual cortical, refluxo gastroesofágico, prisão de ventre, bexiga neurogênica e hipotonia e distonia. Algumas crianças desenvolvem colaterais pulmonares e arritmias cardíacas que podem aumentar o risco de mortalidade. As crianças correm o risco de morte súbita inesperada na epilepsia (SUDEP). Há 300 casos diagnosticados, mas estima-se que existam 3.000 pessoas no mundo com epilepsia relacionada ao KCNT1.

## **Síndromes de Epilepsia Relacionadas ao KCNT1**

KCNT1 é um canal que afeta o fluxo de eletricidade no cérebro e no coração. Mutações no KCNT1 resultam em aumento do fluxo elétrico através desses canais de potássio. Isso resulta principalmente em problemas de atividade elétrica elétrica no cérebro, que podem causar convulsões. As síndromes de epilepsia relacionadas ao KCNT1 incluem: 1) convulsões de início precoce, seja epilepsia da infância com convulsões focais migratórias EIMFS, também conhecidas como convulsões parciais migratórias do MPSI de infância, ou 2) pode causar uma encefalopatia epiléptica EE. Há também 3) uma forma de início posterior de epilepsia relacionada ao KCNT1 que é frequentemente conhecida como epilepsia do lobo frontal ultramográfico autossômico ADNFL, recentemente renomeada como epilepsia hiper motora autossômica dominante relacionada ao sono (SHE). Relatos identificaram crianças que apresentam sintomas de vários fenótipos, enquanto algumas pessoas carregam uma mutação genética, mas não têm convulsões. Outras síndromes associadas ao KCNT1 podem incluir síndromes de Ohtahara e West.

KCNT1 é expresso no coração e nos vasos sanguíneos que saem do coração. Isso às vezes pode resultar em arritmias cardíacas ou na formação de vasos sanguíneos anormais chamados artérias colaterais aortopulmonares principais (MAPCAs) que vão do coração para os pulmões. Acredita-se que essas garantias se formam para compensar a má circulação do suprimento sanguíneo para os pulmões devido a artérias pulmonares nativas subdesenvolvidas. Estima-se que 10% dos pacientes com mutação KCNT1 têm esse tipo raro de defeito cardíaco congênito que pode ser fatal.

## **EIMFS ou MMPSI– Início antes de 6 meses**

As convulsões geralmente começam antes dos 6 meses de idade e aumentam a frequência e a gravidade, impactando negativamente o neurodesenvolvimento e, muitas vezes, resultando em regressão e deficiências graves de desenvolvimento. Outros nomes: Epilepsia da Infância com Convulsões Focais Migratórias (EIMFS),

Encefalopatia Epiléptica Infantil Precoce, MMPSI ou Epilepsia Parcial Migratória da Infância. Convulsões podem ser difíceis de detectar, mas a criança pode ter soluços, parar de respirar, ficar azul ou suar moderadamente. As convulsões no EIMFS são resistentes à medicação e podem se tornar contínuas aos seis a nove meses de idade. Isso pode resultar em convulsões prolongadas ou epilético de status.

### **ADNFLE – Início após 6 meses**

A mutação KCNT1 pode causar aglomerados de convulsões noturnas que variam de simples excitações a movimentos muito físicos de espancamento. Essas convulsões acontecem durante o sono e podem ser confundidas como terrores noturnos. Este fenótipo é referido como autossomal Dominante Noturno Lóbe Epilepsia (ADNFLE) normalmente começam mais tarde do que EIMFS.

### **Diagnóstico**

O diagnóstico é estabelecido em um paciente com epilepsia intratável e com identificação de uma variante patogênica heterozigous em KCNT1 através de testes genéticos de um laboratório certificado. Os pacientes com síndrome de MMPSI são mais frequentemente mutações de novo KCNT1, e a maioria com ANDFLE são herdados de um dos pais. Várias empresas de testes genéticos incluem o gene KCNT1 em seus painéis de epilepsia. É preferível que os testes genéticos sejam certificados pelo Conselho Americano de Genética Médica e Genômica.

### **Tratamento**

O tratamento para epilepsia relacionada ao KCNT1 inicialmente se concentra na redução ou parada do número de convulsões. Infelizmente, muitos medicamentos anticonvulsivos tradicionais não funcionam muito bem, então você deve trabalhar com seu médico para tentar diferentes opções. Os tipos de convulsões experimentadas por essas crianças são tão variáveis que a intervenção cirúrgica não é uma opção, embora alguns pacientes tenham dispositivo de estimulação nervosa vagus (VNS) implantado cirurgicamente com sucesso limitado. Muitos pais relatam que uma dieta cetogênica é uma das formas mais eficazes de reduzir as convulsões seguidas por Phenobarbital, Topamax Tegretol. Quinidina tem sido usada como um anticonvulsivo fora do rótulo com sucesso em alguns pacientes, mas o monitoramento cuidadoso é necessário devido a possíveis efeitos negativos no coração. Alguns pais relatam alguma melhora com o canabidiol, mas não há pesquisa suficiente nessa área.

Além de reduzir as convulsões, os tratamentos se concentram em abordar sintomas frequentemente associados ao baixo tônus muscular e sedação dos medicamentos. Estes podem criar problemas com alimentação e deglutição, dificuldades gastrointestinais, prisão de ventre, problemas do trato urinário. Muitas vezes os pais se deparam com a decisão de complementar os nutrientes de seus filhos através da colocação de um tubo de alimentação temporário, ou um tubo G mais permanente. Algumas crianças têm problemas com o coração e os pulmões, particularmente o desenvolvimento de vasos sanguíneos potencialmente perigosos chamados grandes colaterais aórticos e pulmonares que devem ser cuidadosamente monitorados para garantir que eles não se rompam. Em alguns casos de colateral pulmonar é recomendada a embolização. Problemas respiratórios e manejo de secreções orais também podem ser um problema. Apneia do sono e convulsões durante o sono requerem monitoramento com diferentes dispositivos e alarmes. Os pais também devem considerar camas especiais, cadeiras de apoio e caminhantes em pé para ajudar no desenvolvimento de ossos e músculos. Pais e terapeutas criativos adaptaram brinquedos, mesas e dispositivos para encontrar maneiras de fornecer entretenimento para seus filhos, bem como um meio de estimular o desenvolvimento cognitivo e visual. Cuidar das necessidades especiais de seu filho requer muito esforço, mas ter uma equipe médica

coordenada e uma comunidade de apoio pode ajudar os pais afetivamente a gerenciar os cuidados de seus filhos. Mais informações sobre o tratamento estão disponíveis em [kcnt1epilepsy.org](http://kcnt1epilepsy.org)

## **Novos tratamentos em desenvolvimento**

Várias empresas farmacêuticas estão testando tratamentos potenciais para epilepsia relacionada ao KCNT1. Uma é uma droga tradicional de molécula pequena e a outra é um Oligonucleotídeo Antisense (ASO) que bloquearia a expressão da porção doente do gene KCNT1. Levará vários anos até que estes estejam disponíveis, mas a comunidade está ajudando a se preparar para os ensaios clínicos, contribuindo com dados para ajudar a documentar a progressão dos sintomas desta doença rara.

## **Entre em contato com a Fundação de Epilepsia KCNT1**

A organização sem fins lucrativos KCNT1 Epilepsy Foundation, criada por pais de crianças diagnosticadas com mutação genética KCNT1. Nossa visão é criar uma comunidade de pais, pesquisadores e apoiadores dos afetados pelas epilepsias relacionadas ao KCNT1 e apoiar pesquisas para tratamentos clínicos. Temos um registro de pacientes KCNT1 e queremos encontrar pessoas afetadas pelo KCNT1 em todo o mundo. Podemos trabalhar com pesquisadores para utilizar essas informações para encontrar tratamentos e uma cura. Mais informações estão disponíveis em nosso site: <https://kcnt1epilepsy.org> ou entrar em contato [info@kcnt1epilepsy.org](mailto:info@kcnt1epilepsy.org)

## **Inscreva-se no Registro do Paciente**

A FUNDAÇÃO DE Epilepsia KCNT1 patrocina um registro de pacientes para aqueles com "prováveis mutações patogênicas" ou "patogênicas" no gene KCNT1. Quando você se inscrever, verá que todos os dados são privados e seguros. Esperamos que a comunidade possa coletar dados suficientes para ser útil pela FDA na aprovação de vários medicamentos que estão sendo desenvolvidos especificamente para o KCNT1. Reconhecemos que participar leva tempo e comprometimento, mas suas informações ajudarão a levar a pesquisa adiante! Por favor, vá para [www.kcnt1epilepsy.org](http://www.kcnt1epilepsy.org) menu de registro. Isso o levará ao site da LunaDNA, onde você criará uma conta menor ou ward para seu filho. Os adultos também podem criar uma conta.

## **Condições Médicas Associadas**

Deficiência intelectual • Transtorno do espectro autista • Paralisia cerebral (espasticidade, hipotonia) • Distúrbios de movimento (distonia, ataxia) • Deficiência visual cortical • Disfunção gastroesofágica e disbiose • Dor neuropática • Distúrbios do sono • Déficits de fala e linguagem • Questões comportamentais e emocionais • Problemas de urologia (retenção, infecções) • Problemas respiratórios

## **Especialistas frequentemente necessários**

• Cuidados complexos • Pediatra de desenvolvimento • Endocrinologista • Epilptologista • Gastroenterologista • Geneticista • Neurologista • Neuropsicólogo • Terapeuta Ocupacional • Oftalmologista • Ortopedista • Cuidados paliativos • Psicólogo • Fisiatrta, fisioterapeuta • Pneumologista • Fonoaudiólogo • Urologista • Visionista Pacientes com KCNT1 se beneficiam de uma abordagem disciplinar multidisciplinar com inúmeros especialistas envolvidos para prestar cuidados abrangentes.

## O que discutir com seu médico

1. Peça uma cópia dos relatórios genéticos e discuta se os pais ou irmãos devem ser testados.
2. Discuta os tipos de convulsões que seu filho tem e quantos esperar, e o que fazer durante e após uma convulsão. Mantenha um diário de convulsões/medicamentos.
3. Estabeleça um plano de emergência para casa se a criança tiver convulsões numerosas ou extraordinariamente fortes.
4. Solicite um exame cardíaco com ECG.
5. Peça uma carta para apresentar a equipe do hospital caso você deva ir ao Pronto Socorro.
6. Discuta como se preparar para problemas de alimentação, respiração, baixo tônus muscular, comunicação, sono ou comportamentos sociais.
7. Pergunte sobre a dieta cetogênica ou relacionada.
8. Discutir o risco de SUDEP (morte inesperada súbita na epilepsia) e como monitorar.
9. Solicitar prescrições para fonoaudiologia, terapia ocupacional, física e de visão.
10. Pergunte se há algum grupo de apoio na área.
11. Registre seu filho no Registro KCNT1.

Para mais sugestões e recursos: <https://kcnt1epilepsy.org/parents-caregivers>

KCNT1 é um gene do canal de íons de potássio localizado no cromossomo 2. Ele codifica uma subunidade do canal de potássio fechado de tensão localizado no cérebro, mas também expresso em músculos lisos e outros locais do corpo. Esses canais ajudam a controlar a capacidade de uma célula de gerar e transmitir sinais. Uma mudança no gene pode alterar a função do canal e afetar a forma como os impulsos neuronais são conduzidos. Mutações de ganho de função no gene KCNT1 podem afetar o desenvolvimento cerebral e causar epilepsia intratável.