НАТРИЕВИ КАНАЛОПАТИИ И ЕПИЛЕПСИЯ (I ЧАСТ)

И. Александрова[1,2], В. Божинова[1]

[1] Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум”
[2] Катедра по неврология, МУ-София

SODIUM CHANNELOPATHIES AND EPILEPSY (PART 1)

I. Aleksandrova[1,2], V. Bojinova[1]

[1] Clinic of Child Neurology, UMHATNP „St. Naum”
[2] Department of Neurology, Medical University-Sofia

ABSTRACT

Pathological variants in the genes encoding the alpha subunits of sodium channels cause a wide variety of epileptic syndromes - from benign epilepsies to severe developmental and epileptic encephalopathies. The role of sodium channels in epilepsy is explained by their involvement in membrane excitability, in the initiation and propagation of action potential. Mutations in *SCN1A* gene are the most common. Their clinical manifestation consists mainly of epileptic syndromes with different severity, but also of non-epileptic diseases such as hemiplegic migraine and autism spectrum disorders. Dravet's syndrome is a prototype of developmental and epileptic encephalopathies and in 80% of the cases a mutation in *SCN1A* is confirmed. The disease is characterized by therapeutically resistant seizures, cognitive regression and behavioral changes.

KEY WORDS: sodium canalopathy, SCN1A, Dravet syndrome, GEFS +

РЕЗЮМЕ

Патологичните варианти в гените, кодиращи алфа субединиците на натриевите канали, причиняват широк спектър от епилептични синдроми, вариращ от доброкачествени епилепсии до тежки епилептични енцефалопатии. Ролята на натриевите канали за възникване на епилепсия се обяснява с участието им в мембранната възбудимост, инициацията и пропагацията на акционния потенциал. Най-чести са мутациите в ген *SCN1A*, като клиничната изява включва както епилептични синдроми с различна тежест, така и неепилептични заболявания като хемиплегична мигрена и заболявания от спектъра на аутизма. Синдромът на Dravet е прототип на епилептичните енцефалопатии, като патологични варианти в ген *SCN1A* се доказват в 80% от случаите. Заболяването се характеризира с терапевтично резистентни пристъпи, когнитивен регрес и поведенчески промени.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: натриеви каналопатии, SCN1A, синдром на Dravet, GEFS+

ВЪВЕДЕНИЕ

Мутации в гени, кодиращи йонни канали (натриеви, калиеви, калциеви и хлоридни), и рецептори в централната нервна система (рецептори за ацетилхолин и GABA) водят до изявата на широк спектър от епилептични синдроми (11). Ролята на натриевите канали за възникване на епилепсия се обяснява с участието им в мембранната възбудимост, инициацията и пропагацията на акционния потенциал. Четири от натриевите канали преобладават в централната нервна система ($Na_v1.1$, $Na_v1.2$, $Na_v1.3$ и $Na_v1.6$), четири – в периферната нервна система ($Na_v1.6$, $Na_v1.7$, $Na_v1.8$, $Na_v1.9$), $Na_v1.4$ се експресира предимно в скелетната мускулатура, а $Na_v1.5$ – в сърдечната и ембрионалната скелетна мускулатура (11). Изоформите на натриевите канали в централната нервна система имат различна експресия през различните етапи на живота – $Na_v1.1$ се доказват след раждането, като се увеличават с възрастта, $Na_v1.2$ са доловими още през ембрионалното развитие и достигат максимални нива при възрастните индивиди, $Na_v1.3$ се определят като ембрионална изоформа, тъй като максимални нива на експресия са налице скоро след раждането и впоследствие намаляват, Nav1.6 се експресират в късния ембрионален и ранния постнатален период, но персистират и при възрастни.

1) SCN1A

Ген *SCN1A* кодира алфа субединицата на $Na_v1.1$ йонни канали, а мутациите в него са свързани предимно с изява на епилептични синдроми с различна тежест, но са възможни и неепилептични заболявания, като хемиплегична мигрена и заболявания от спектъра на аутизма (23, 32).

Синдром на Dravet при SCN1A мутации

Синдромът на Dravet е прототип на епилептичните енцефалопатии със средна възраст на начало на епилептичните пристъпи около 6 месеца (с горна граница 15 месеца) (40). Първите пристъпи са фебрилни гърчове. Те могат да бъдат хемиклонични или генерализирани тонично-клонични (ГТКП), като в половината от случаите прогресират до епилептичен статус (8, 22, 32, 39). Характерно за хемиклоничните пристъпи е, че обикновено между отделните пристъпи се наблюдава вариация в латерализацията на гърчовата симптоматика, което също може да насочи към диагнозата (40). Въпреки че синдромът на Dravet е с начало през първата година от живота, за пациентите не са характерни епилептични спазми. Магнитно-резонансната томография (МРТ) първоначално е нормална, а ЕЕГ в повечето случаи не показва епилептиформени промени (8, 32). Впоследствие, между 1- и 5-годишна възраст, се изявяват и друг тип пристъпи – абсанси, миоклонични пристъпи,

неконвулсивен епилептичен статус, фокални пристъпи с нарушено съзнание (8, 39). Ранната изява на няколко типа пристъпи, особено на миоклонични, се определя като негативен прогностичен фактор (40). За разлика от първата година от живота пристъпите са по-чести, но с по-малка продължителност. С течение на времето намалява значението на фебрилитета за провокиране на пристъпите, като те по-често се изявяват по време на сън (8). В ЕЕГ се регистрира генерализирана пароксизмална активност от комплекси острие/бавна вълна и множествени острия, бавна вълна, чест е фотопароксизмалният отговор (32). Развитието обикновено е нормално през първата година от живота, като впоследствие се наблюдава регрес с изява на интелектуален дефицит, вариращ от тежък – при около половината пациенти до умерен – при по-голяма част от останалите (7, 8, 22, 39, 40). Редки са случаите с леки обучителни нарушения или с нормален интелект. Много от децата са с поведенчески проблеми и аутистични елементи в поведението. Двигателното развитие може да е забавено с прохождане след 16-18-месечна възраст. Двигателните и когнитивните проблеми в повечето случаи са налице още преди 8-годишна възраст (7). De Lange и съавт. установяват, че 80% от пациентите на възраст между 4 и 8 години имат нарушения в походката, като такива са налице и при деца под 2-годишна възраст, а отчитайки всички възрастови групи, двигателни нарушения са описани при 54% от случаите (7). След фазата на влошаване следва фаза на стабилизация, като обикновено в началния й период (преди 10-годишна възраст) намалява пристъпната честотата и пристъпите са с по-малка продължителност (8, 32, 39). При повечето пациенти около юношеска възраст остават нощните ГТКП, които са кратки, но чести и могат да настъпват в клъстери. Когнитивните и поведенческите проблеми са много изразени, като продължава влошаването на неепилептичните коморбидности (когнитивен регрес, атаксия и леко изразена спастичност, която заедно с атаксията води до промяна в походката) (7). Други нарушения са дисавтономия, сърдечни заболявания, нарушения на растежа. МРТ може да покаже церебрална или церебеларна атрофия и хипокампална склероза, а в ЕЕГ се регистрира забавен основен ритъм с мултифокална и/или генерализирана пароксизмална активност (32).

При около 80% от пациентите се доказва патогенен вариант в ген SCN1A, като генотипният вариант няма прогностично значение, включително и в терапевтичен план (22, 40). Мутациите възникват обикновено de novo, но в около 10% от случаите се унаследяват от родители с различна степен на мозаицизъм (3, 32). Други гени, които се доказват при около 20% от случаите на синдром на Dravet, са *PCDH19, GABRG2, CHD2, HCN1, STXBP1, GABRA1* и *SCN1B* (32, 38). При 35-50% от пациентите със синдром на Dravet е налице фамилна история за епилепсия (32).

Характерна за синдрома на Dravet е терапевтична резистенстност на епилептичните пристъпи, като целта на лечението е намаляване на пристъпната честота и предпазване от епилептични статуси (39, 40). Основен момент е избягване на провокиращи фактори, като семействата трябва да са инструктирани да дават своевременно антипиретици, дори и при минимално повишаване на температурата, да ограничат до минимум излагането на високи температури (например топли бани), да избягват ситуации на преумора, свръхвъзбуда и фотостимулация (40). Блокери на натриевите канали като карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин могат да влошат пристъпите (40). При проследяване на 28 деца приложението на карбамазепин е довело до зачестяване на пристъпите в 61% от случаите (39). Описани са и случаи на изява на обратима хореоатетоза при прием на фенитоин (40). Въпреки че ламотижин се използва при фокални и генерализирани тонично-клонични пристъпи, приложението му в случаите на синдром на Dravet може да доведе до увеличаване на пристъпната честота (13). При лечение на 21 деца с ламотрижин е отчетено влошаване при 80% от пациентите с над 50% нарастване на пристъпната честота при 40% от случаите (13). При пациенти със синдром на Dravet, лекувани с вигабатрин, е описано влошаване в над 60% от случаите, включително в когнитивното развитие, поради което медикаментът не се препоръчва за употреба (39, 40). Не се препоръчват за употребата и медикаментите руфинамид и фенобарбитал (40).

Обикновено с използване на медикаменти от първа линия на лечение при синдром на Dravet (валпроат и бензодиазепини) се постига лек до умерен ефект върху пристъпната честота (39, 40). При проследяване на 108 пациенти, лекувани с валпроат, е отчетена редукция с над 50% на пристъпната честота при 22,4% от случаите, а ремисия на пристъпите е постигната при 0,9% от децата (16). Dressler и съавт. установяват редукция в пристъпната честота с над 50% при монотерапия с валпроат при 48,4% от пациентите след 3-месечен период на наблюдение (9). При ретроспективно изследване на ефекта на клобазам Inoue и съавт. отчитат редукация в пристъпната честота с над 50% в 27,6% от случаите (16).

Като втора линия медикаменти за лечение на синдром на Dravet се използват леветирацетам, топирамат, етосуксимид, зонизамид (39, 40). Ефектът на топирамат като допълваща терапия е оценен в няколко малки проспективни и ретроспективни изследвания, като редукция на пристъпната честота с над 50% е постигната при 35-78% от децата (9, 40). В изследване на Striano и съавт. са проследени 28 деца, лекувани с леветирацетам за период от 3 месеца, като е отчетено намаляване на честотата на ГТКП с над 50% при 64% от децата и на абсансите – при 44% от тях (36). Прилагането на кетогенна диета по данни на клинични наблюдения има положителен ефект върху пристъпната честота при около 2/3 от случаите (9, 18, 20, 26, 43). В проучване на Chiron и съавт. приложението на стирипентол като допълваща терапия е показало ефект върху намаляване на пристъпната честота при 71% от лекуваните деца спрямо 5% от плацебо групата, като при 42% от случаите е отчетено намаляване на честотата на епилептичните статуси с над 50% (6). Установена е тенденция за запазване на ефекта на стирипентол в течение на времето (17, 24). Inoue и съавт. след 12 месеца на приложение на стирипентол наблюдават запазване на ефекта на намаляване на пристъпната честота при 54% от децата (17). В друго изслед-

ване върху 41 пациенти със средна възраст на започване на терапията 5-6 години и среден период на наблюдение 37 месеца продължаващ положителен ефект върху ГТКП, фокалните пристъпи и епилептичните статуси е отчетен при 71% от случаите (24). Друг медикамент с положителен ефект при пациенти със синдром на Dravet е фенфлурамин – намаление на пристъпната честота с над 50% е отчетено при 70 и 41% от пациентите лекувани съответно с 0,8 и 0,2 mg/kg/дневно фенфлурамин спрямо 7% в плацебо групата (27).

Епилепсия с миоклонично-атонични пристъпи при SCN1A мутации

Епилепсията с миоклонично-атонични пристъпи е генетична генерализирана епилепсия с начало между 7-месечна и 6-годишна възраст, характеризираща се с различни типове пристъпи – дроп атаки (вследствие на миоклонични, атоничи, миоклонично-атонични пристъпи), абсанси, ГТКП, по-редки са тоничните пристъпи, основно при по-тежко засегнатите пациенти (8, 25, 32). Често се наблюдава и неконвулсивен епилептичен статус. ЕЕГ показва 2-4 Hz генерализирана пароксизмална активност от комплекси острие/бавна вълна и множествени острия/бавна вълна, а в париеталните отвеждания често се регистрира 4-7 Hz тета ритъм. Прогнозата варира, като някои деца са с нормален интелект и с добър контрол на пристъпите, а при други се наблюдава регрес до тежка умствена изостаналост. Патогенни варианти в *SCN1A* се наблюдават при около 10% от пациентите с миоклонично астатична епилепсия (3), при други са доказани патогенни варианти в ген *SCN2A*.

Мигриращи фокални пристъпи в кърмаческа възраст при SCN1A мутации

Характерно за децата с мигриращи фокални пристъпи е изявата на фокални пристъпи в първите месеци от живота, които мигрират клинично и електрографски от едната хемисфера към другата, включително и в самата хемисфера (32). Пристъпите са чести, а децата са с дълбока степен на умствена изостаналост. В над половината от случаите се доказва мутация в *KCNT1*, а при останалите се наблюдава генетична хетерогенност. Описани са над 20 гена, сред които и *SCN1A*, като мутациите възникват de novo, въпреки че рецесивно унаследяване е наблюдавано при единични случаи.

Епилептични енцефалопатии с ранно начало при SCN1A мутации

През 2017 год. Sadleir и съавт. описват 8 пациенти с ранна епилептична енцефалопатия с de novo вариант в екзон 5 на ген *SCN1A* (1). Характерно за нея е тежко клинично протичане с пристъпи, започващи през първите 3 месеца от живота (1, 28). Първите пристъпи са хемиклонични и генерализирани тонично-клонични, чести са и епилептичните спазми, които не са характерни за синдром на Dravet (28, 32, 35). Възможни са миоклонични пристъпи и конвулсивни епилептични статуси. Изоставането в развитието става видимо още към 4-месечна възраст като между 2-месечна и 20-месечна възраст се изявява често хиперкинетичен синдром с хорея, дистония и орофациални миоклонии (1, 28, 32, 35). Първоначално ЕЕГ може да е нормална, но скоро след началото на пристъпите в ЕЕГ се регистрират генерализирана и мултифокална пароксизмална активност. Отчита се тежък двигателен и когнитивен дефицит (1, 28, 32). От патогенетична гледна точка синдромът на Dravet се дължи на loss-of-function мутации в *SCN1A*, докато ранната епилептична енцефалопатия е резултат на gain-of-function мутации в *SCN1A* (1, 2). По това ранната епилептична енцефалопатия с *SCN1A* мутация прилича на ранните инфантилни енцефалопатии при *SCN2A* и *SCN8A* патологични варианти, за които също са характерни тежък когнитивен дефицит и двигателни нарушения.

GEFS+ синдром при SCN1A мутации

Генетичната епилепсия с фебрилни гърчове плюс (GEFS+) се определя като фамилен епилептичен синдром, при който клиничната проява при засегнатите членове в семейството включва различни видове епилептични пристъпи. Фебрилните гърчове са най-честите пристъпи, следвани от фебрилните гърчове плюс, а значително по-редки са абсансите, миоклониите, атоничните и фокалните епилептични пристъпи (4, 19, 21, 25). Като фебрилни гърчове плюс се определят фебрилните тонично-клонични пристъпи, които настъпват преди 3-месечна възраст, продължават след 6-годишна възраст или се изявяват едновременно с афебрилни ГТКП (25). Афебрилни ГТКП могат да се наблюдават до 6-годишна възраст заедно с фебрилните гърчове, както и непосредствено или години след спиране на фебрилните гърчове. Най-често при фебрилните гърчове плюс пристъпите персистират след 6-годишна възраст с или без фебрилна провокация, като спират до юношеството, въпреки че много рядко са възможни и единични ГТКП при възрастни пациенти. Описани са и случаи само на фокални епилепсии, генетични генерализирани епилепсии, както и изява на афебрилни ГТКП без фебрилни гърчове/фебрилни гърчове плюс. В изследване на Zhang и съавт. 16 деца от семейства с GEFS+ са с фокална епилепсия без предшестващи фебрилни гърчове, 6 от тях са с темпорално-дялова епилепсия без наличие на хипокампална склероза (44). В други семейства с GEFS+ при 21 деца са налице фокални пристъпи с предшестващи фебрилни гърчове, като 13 от тях са с темпорално-дялова епилепсия и 8 са с хипокампална склероза. Двадесет и две от децата са с генетична генерализирана епилепсия (детска абсансна, ювенилна абсансна, ювенилна миоклонична епилепсия) (22). В повечето случаи се наблюдава доброкачествено протичане, а пациентите са с нормално невро-психично и двигателно развитие. GEFS+ спектърът обаче включва и синдром на Dravet, и епилепсия с миоклонично-атонични гърчове (21, 25, 34).

За пръв път Scheffer и съавт. описват няколко семейства с „генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове плюс", като впоследствие наименованието е сменено на „генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс" поради възможност за изява и на фокални пристъпи (30, 44). GEFS+ се унаследява автозомно доминантно с вариабилна пенетрантност, а в по-малките семейства или при спорадичните случаи унаследяването може да е полигенно или в резултат на de novo мутация (4). Описани са и две GEFS+ семейства с вероятно автозомно рецесивно унаследяване (3). Генетичните изследвания показват,

че основни са мутациите в ген *SCN1A* (предимно missense мутации) (3,4). *SCN1A* се доказва при около 20% от семействата с GEFS+. Децата с *SCN1A* мутация и фебрилни гърчове/фебрилни гърчове плюс са с по-ранна средна възраст на изява на фебрилните гърчове (11-12 месечна възраст) в сравнение с тази на общата популация (18 месеца). *SCN1B* е първият описан ген при семейства с GEFS+, като към настоящия момент мутации в гена се доказват при около 8% от случаите (10). Сравняването на клиничното протичане при пациентите с фебрилни гърчове/фебрилни гърчове плюс с *SCN1A* и *SCN1B* мутация показва, че пациентите *SCN1B* мутация са с по-късна изява на фебрилни гърчове. Фокалните пристъпи в GEFS+ семейства с *SCN1B* мутация най-често са с характеристиката на темпорални (31). Мутации в *GABRG2* са описани при 9% от GEFS+ семействата, като по-чести в тези случаи са генетичните генерализирани епилепсии (например детска абсансна епилепсия). Други възможни гени в семейства с GEFS+ са *STX1B, GABRD, FGF13, SCN2A, SCN2B* и други (4, 21).

2) SCN2A

SCN2A кодира алфа субединицата на $Na_v1.2$ натриеви канали, които се експресират в началния сегмент на аксоните на миелинизираните нервни влакна и в прищъпванията на Ranvier и поради това играят основна роля в невронната възбудимост, инициирането и пропагацията на акционния потенциал (12, 15). Първоначално мутации в *SCN2A* са описани при доброкачествени фамилни неонатални-инфантилни гърчове (BFNIS), но впоследствие спектърът на клинична изява се разширява, като включва епилептични енцефалопатии и случаи с умствена изостаналост и аутистични белези с или без епилептични пристъпи (12, 28).

Доброкачествени фамилни неонатални-инфантилни гърчове при SCN2A мутации

Епилептичните пристъпи се изявяват в първите 23 месеца от живота, като в над 50% от случаите дебютът им е в първия месец след раждането (28, 33). Основните типове пристъпи са фокалните клонични и тонични гърчове и ГТКП (41). Честотата на пристъпите варира от няколко за целия период на епилепсията, неналагащи прилагане на антиконвулсантно лечение до клъстери от неколкократни дневно гърчове. Обикновено интерикталната ЕЕГ е без епилептиформени промени, с нормална основна активност, по-рядко се регистрират фокални или мултифокални острия (33, 41). Ремисия на пристъпите настъпва до 2-годишна възраст, рядко е възможна изява на епилепсия с електричен статус по време на сън в по-късна възраст, като са описани случаи на деца с единични пристъпи до юношеска възраст (41). Обикновено се постига добър контрол на пристъпите с използване на антиепилептични медикаменти, възможна е и спонтанна ремисия без приложение на лекарства (28, 33). Описани са обаче и случаи, първоначално резистентни при лечение с фенобарбитал, топирамат, леветирацетам, валпроат, но с последващо добро повлияване на пристъпите при приложение на фенитоин, окскарбазепин и карбамазепин. При всички деца се доказват missense мутации, като в 82% от случаите те са унаследени (28, 41). Функционални изследвания показват, че мутациите водят до свръхвъзбудимост на $Na_v1.2$ канали (gain-of-function ефект), с което се обяснява и доброто повлияване на пристъпите при приложение на блокери на натриевите канали (33, 41). С възрастта експресията на $Na_v1.2$ в невроните на хипокампа и церебралната кора намалява като тези канали постепенно се заместват от $Na_v1.6$, което може да обясни самоограничаващия се ход на BFNIS (33). При проследяване на случаите се отчита нормално невро-психично развитие при децата, не се наблюдава неврологичен дефицит, с изключение на единични случаи, при които се изявява епизодична атаксия (41). Изявата на епизодична атаксия месеци и години по-късно се обяснява с възрастзависимата експресия на $Na_v1.2$, които намаляват в хипокампа и церебралната кора, но се увеличават в клетките на Purkinje в малкия мозък (12, 15). Schwartz и съавт. описват 18 пациента с дебют на епилептични пристъпи в първите 3 месеца от живота, с последващо развитие на епизодична атаксия във възрастта от 10 месеца до 14 години (29). Авторите са идентифицирали два патологични варианта – p.Ala263Val и p.Arg1882Gly, като отчитат затруднение в медикаментозното повлияване на атаксията. За разлика от доброто повлияване на пристъпите при BFNIS от блокери на натриевите канали, такъв ефект не е наблюдаван спрямо изявяващата се в по-късна възраст епизодична атаксия (28, 29). Ацетазоламид, който обикновено показва добри резултати при други форми на епизодична атаксия, също е с противоречив ефект в тези случаи (29).

Епилептични енцефалопатии при SCN2A мутации

Епилептичните енцефалопатии са най-честата фенотипна изява при мутации в *SCN2A*, като се наблюдават в 60-70% от случаите (41). Оформят се две групи епилептични енцефалопатии – с дебют на епилептичните пристъпи в ранна кърмаческа възраст (до 3 месеца) и с по-късна изява (след 3-месечна възраст) (23, 28).

Епилептични енцефалопатии с начало на епилептичните пристъпи в първите 3 месеца на живота при SCN2A мутация

Клиничната изява включва синдром на Otahara и епилепсия с мигриращи фокални пристъпи в кърмаческа възраст (14, 23). Характерно за синдрома на Otahara е ранната изява на епилептични спазми и тонични пристъпи при наличие на burst-suppression в ЕЕГ и последващ възможен преход към синдром на West (23, 41). При епилепсията с мигриращи фокални пристъпи в кърмаческа възраст се наблюдават различни типове фокални пристъпи с клинични и ЕЕГ белези, показващи „миграция" на пристъпите от едната хемисфера към другата и включващи клонични пристъпи с центро-темпорални острия, тонични пристъпи с фронтални пароксизми, пристъпи с отклонение на погледа с окципитални пароксизми и пристъпи с примляскване с темпорални разряди. При изследване на 27 деца патологични варианти в *SCN2A* са доказани при 26% от тях, което поставя мутациите в *SCN2A* на второ място по честота след тези в *KCNT1* (наблюдавани в около 50% от случаите) при случаите на мигриращи фокални пристъпи в кърмаческа възраст (14). Честотата на пристъпите е голяма, възможна е изява и в клъстери. Интерикталната ЕЕГ показва

мултифокални острия и забавена и дезорганизирана за възрастта основна активност, рядко се регистрира burst-suppression, като в тези случаи диференцирането от синдром на Otahara се базира на семиологията на пристъпите и икталната ЕЕГ находка (23, 41).

Пристъпите при ранната епилептична енцефалопатия с мутация в *SCN2A* са терапевтично резистентни, въпреки че е описано известно повлияване при около 70% от случаите (14, 28). В кохорта от 28 деца е постигната ремисия на пристъпите при 17 от тях (61%) (41). Овладяване на пристъпите в първата година е наблюдавано при 11 деца, а при останалите ремисия е постигната в по-късна детска възраст. Положителни резултати са наблюдавани при използване на фенитоин, като впоследствие се препоръчва преминаване към други блокери на натриевите канали (карбамазепин, окскарбазепин, лакозамид, зонизамид), които се използват и като медикаменти на първа линия (14, 28, 41). Положителни ефекти са описани при използване на вигабатрин, топирамат, АСТН, не е наблюдавано повлияване на пристъпите с фенобарбитал и леветирацетам, които обикновено се прилагат при неонатални гърчове (41).

При прогресия на епилепсията се отчита регрес в двигателното и когнитивното развитие на децата, като тежка умствена изостаналост е описана в около 75% от случаите, а лека или умерена – в 25% (41). Неврологичен дефицит се наблюдава при много от децата – аксиална хипотония, дистония, хореиформени хиперкинезии или спастицитет (14, 41). Микроцефалия е налице при около 20% от пациентите (41). В МРТ се описват мозъчна атрофия, хиперинтензни лезии в бялото мозъчно вещество, в базалните ганглии, в таламус и в мозъчен ствол, наблюдават се забавена миелинизация, както и умерена малкомозъчна атрофия (14).

Епилептични енцефалопатии с начало на епилептичните пристъпи след 3 месечна възраст при SCN2A мутация

Основната клинична изява е на синдром на West с начало на пристъпите между 3-месечна и 13-месечна възраст, възможна е и еволюция към синдром на Lennox-Gastaut (28). Описани са случаи с ГТКП, абсанси, миоклонични пристъпи с дебют между 2- и 3-годишна възраст, диагностицирани като епилепсия с миоклонично-атонични пристъпи или синдром на Lennox-Gastaut (41). След 3-годишна възраст са описани и случаи с фокални пристъпи, много често в съчетание с изоставащо развитие или аутистични белези. При някои деца е възможна и клинична картина, наподобяваща епилептична енцефалопатия с електричен статус по време на сън. В повечето случаи на синдром на West пристъпите са терапевтично резистентни, включително при използване на кортикостероиди и АСТН (28, 41). При случаи на деца с фенотип, различен от синдром на West, положителен ефект е постигнат с валпроат, леветирацетам или бензодиазепини (28, 41). Блокерите на натриевите канали, използвани при епилептичните енцефалопатии с ранно начало и мутация в *SCN2A*, нямат положителен ефект и обикновено са свързани с влошаване на пристъпите (28, 41). Характерни за тази група епилептични енцефалопатии са loss-of-function мутации в *SCN2A*, т.е. мутации, свързани с блокиране на натриевите канали, което обяснява и негативния ефект на блокерите на натриевите канали.

Възможно е нормално невро-психично развитие преди изявата на епилептичните пристъпи, но впоследствие се отчита регрес, като при 2/3 от случаите той е до степен на тежко изоставане в невро-психичното развитие (41). Често се описват и аутистични елементи в поведението (28). Налице е неврологичен дефицит, който включва мускулна хипотония, атаксия, хореиформени или дискинетични движения (28). При част от пациентите се описва микроцефалия, а в МРТ – церебрална или церебеларна атрофия.

Други клинични изяви при мутации в SCN2A

Въпреки че мутациите в *SCN2A* най-често се изявяват с BFNIS или ранни епилептични енцефалопатии, са описани единични случаи с фенотип като при синдром на Dravet, GEFS+ синдром и идиопатична генерализирана епилепсия (41). Huang и съавт. представят случаи с дебют на идиопатична генерализирана епилепсия с миоклонии на 11-годишна възраст с наличие на генерализирана пароксизмална активност при различни честоти на фотостимулация в ЕЕГ (15). При проследяване на 59 пациенти със синдром на Dravet при трима от тях е описана missense мутация в *SCN2A*, при двама от които обаче е налице и вариант в ген *SCN1A* (33). Sugawara и съавт. представят патологичен вариант в *SCN2A* при дете с фебрилни и последващи афебрилни гърчове (37). Друга мутация в *SCN2A* е доказана при случай с първоначални фебрилни гърчове и последваща изява на абсанси (42).

Аутизъм и умствена изостаналост при SCN2A мутация

Мутации в *SCN2A* са описани при несиндромен интелектуален дефицит и аутизъм (5,14). Патогенни варианти в *SCN2A* са отчетени при 0,3% от случаите на генерализирано разстройство в развитието (28). Обикновено децата са с нормално развитие в първите 6 месеца, след което се отчита забавяне в двигателното развитие и значително изоставане в говорното развитие (41). При една трета от случаите се отбелязват епилептични пристъпи с дебют във възрастта от 18 месеца до 4 години. Пристъпите се повлияват от валпроат, леветирацетам и бензодиазепини. Рядко loss-of-function варианти в SCN2A се описват при пациенти с шизофрения (5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патологичните варианти в гените, кодиращи алфа субединиците на натриевите канали причиняват широк спектър от епилептични синдроми, вариращ от доброкачествени епилепсии до тежки епилептични енцефалопатии. Функционални изследвания показват два типа патогенетични нарушения в натриевите канали – gain-of-function механизъм, водещ до хиперактивност на натриевите йонни канали, и loss-of-function механизъм, който е основен при *SCN1A* мутациите при пациенти със синдром на Dravet. Синдромът на Dravet е прототип на епилептичните енцефалопатии, като патологични варианти в ген *SCN1A* се доказват в 80% от случаите. Заболяването се характеризира с терапевтично резистентни пристъпи, когнитивен регрес и поведенчески промени.

КНИГОПИС

1. Beck, V., Hull, J., Isom, L. Beyond Dravet Syndrome: Characterization of a Novel, More Severe SCN1A-Linked Epileptic Encephalopathy. Epilepsy Curr, 2019, 19, 4, 266-268.
2. Berecki, G., Bryson, A., Terhag, J. et al. SCN1A gain of function in early infantile encephalopathy. Ann Neurol, 2019, 85, 4, 514-525.
3. Brunklaus, A., Ellis, R., Stewart, H. et al. Homozygous mutations in the SCN1A gene associated with genetic epilepsy with febrile seizures plus and Dravet syndrome in 2 families. Eur J Paediatr Neurol ,2015, 19, 484-8.
4. Camfield, P., Camfield, C. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). Epileptic Disord, 2015, 17, 2, 124-33.
5. Carroll, L., Woolf, R., Ibrahim, Y. et al. Mutation screening of SCN2A in schizophrenia and identification of a novel loss-of-function mutation. Psychiatr Genet, 2016, 26, 2, 60-65.
6. Chiron, C., Marchand, M., Tran, A. et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. Lancet, 2000, 356, 1638–1642.
7. de Lange, I., Gunning, B., Sonsma, A. et al. Outcomes and comorbidities of SCN1A-related seizure disorders. Epilepsy Behav, 2019, 90, 252-259.
8. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. Epilepsia, 2011,Suppl 2, 3-9.
9. Dressler, A., Trimmel-Schwahofer, P., Reithofer, E. et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome: comparison with various standard antiepileptic drug regimen. Epilepsy Res, 2015, 109, 81-89.
10. Eckhaus, J., Lawrence, K., Helbig, I. et al. Genetics of febrile seizure subtypes and syndromes: a twin study. Epilepsy Res, 2013, 105, 1-2.
11. Escayg, A., Goldin, A. Sodium channel SCN1A and epilepsy: mutations and mechanisms. Epilepsia, 2010, 51, 9, 1650-8.
12. Fazeli, W., Becker, K., Herkenrath, P. et al. Dominant SCN2A Mutation Causes Familial Episodic Ataxia and Impairment of Speech Development. Neuropediatrics, 2018, 49, 6, 379-384.
13. Guerrini, R., Dravet, C., Genton, P., Belmonte, A., Kaminska, A., Dulac, O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. Epilepsia, 1998, 39, 508-512.
14. Howell, K., McMahon, J., Carvill, G. et al. SCN2A encephalopathy: A major cause of epilepsy of infancy with migrating focal seizures. Neurology, 2015, 15, 85, 11, 958-966.
15. Huang, Q., Yu, L., Ma, M., Qi, H., Wu, Y. Novel SCN2A mutation in a family associated with juvenile-onset myoclonus: Case report. Medicine (Baltimore), 2019, 98, 8, e14698.
16. Inoue, Y., Ohtsuka, Y., Oguni, H. et al. Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. Epilepsia, 2009, 50, 2362-2368.
17. Inoue, Y., Ohtsuka, Y., Group STPS. Long-term safety and efficacy of stiripentol for the treatment of Dravet syndrome: a multicenter, open-label study in Japan. Epilepsy Res, 2015, 113, 90-97.
18. Kim, JM. Ketogenic diet: old treatment, new beginning. Clin Neurophysiol Pract, 2017, 2, 161-162
19. Kivity, S., Oliver, K., Afawi ,Z. et al. SCN1A clinical spectrum includes the self-limited focal epilepsies of childhood. Epilepsy Res, 2017, 131, 9-14.
20. Liu, F., Peng J, Zhu C, et al. Efficacy of the ketogenic diet in Chinese children with Dravet syndrome: a focus on neuropsychological development. Epilepsy Behav. 2019, 92, 98-102.
21. Marini, C., Harkin, L., Wallace, R. et al. Childhood absence epilepsy and febrile seizures: a family with a GABA(A) receptor mutation. Brain, 2003, 126, 230-40.
22. Mei, D., Cetica, V., Marini, C., Guerrini, R. Dravet syndrome as part of the clinical and genetic spectrum of sodium channel epilepsies and encephalopathies. Epilepsia, 2019, 60, Suppl 3, S2-S7.
23. Melikishvili, G., Dulac, O., Gataullina, S. Neonatal SCN2A encephalopathy: A peculiar recognizable electroclinical sequence. Epilepsy Behav, 2020, 111, 107187.
24. Myers, K., Lightfoot, P,. Patil, S., Cross, J., Scheffer, I. Stiripentol efficacy and safety in Dravet syndrome: a 12-year obser - vational study. Dev Med Child Neurol, 2018, 60, 574-8.
25. Myers, K., Scheffer, I., Berkovic, S, ILAE Genetics Commission. Genetic literacy series: genetic epilepsy with febrile seizures plus. Epileptic Disord, 2018, 20, 4, 232-238.
26. Nabbout, R., Copioli, C., Chipaux, M. et al. Ketogenic diet also benefits Dravet syndrome patients receiving stiripentol: a prospective pilot study. Epilepsia, 2011, 52, 54-57.
27. Nabbout, R., Auvin, S., Zuberi, S. et al. Fenfluramine for Treatment-Resistant Seizures in Patients With Dravet Syndrome Receiving Stiripentol-Inclusive Regimens - A Randomized Clinical Triал. JAMA Neurol, 2020, 77, 3, 300-308.
28. Reynolds, C., King, M., Gorman, K. The phenotypic spectrum of SCN2A-related epilepsy. Eur J Paediatr Neurol, 2020, 24, 117-122.
29. Schwarz, N., Bast, T., Gaily, E. et al. Clinical and genetic spectrum of SCN2A-associated episodic ataxia. Eur J Paediatr Neurol, 2019, 23, 3, 438-447.
30. Scheffer, I., Berkovic, S.. Generalized epilepsy with febrile seizures+: a genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. Brain, 1997, 120, 479-90.
31. Scheffer, I., Harkin, L., Grinton, B. et al. Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations. Brain, 2007, 130, 100-9.
32. Scheffer, I., Nabbout, R. SCN1A-related phenotypes: Epilepsy and beyond. Epilepsia, 2019, Suppl 3, 17-24.
33. Shi, X., Yasumoto, S., Kurahashi, H., Nakagawa, E., Fukasawa, T., Uchiya, S., Hirose, S. Clinical spectrum of SCN2A mutations. Brain Dev, 2012, 34, 7, 541-545.
34. Singh, R., Andermann, E., Whitehouse, W. et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of GEFS+? Epilepsia, 2001, 42, 837-844.
35. Spagnoli, C., Frattini, D., Rizzi, S., Salerno, G., Fusco, C. Early infantile SCN1A epileptic encephalopathy: Expanding the genotype-phenotype correlations. Seizure, 2019, 65, 62-64.
36. Striano P, Coppola A, Pezzella M, et al. An open-label trial oflevetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. Neurology, 2007, 69, 250-4 .
37. Sugawara, T., Tsurubuchi, Y., Agarwala, K. et al. A missense mutation of the Na+ channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 22, 11, 6384-6389.
38. Wallace, R., Hodgson, B., Grinton, B. et al. Sodium channel alpha1-subunit mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy and infantile spasms. Neurology, 2003, 61, 765-769.
39. Wheless, J., Fulton, S., Mudigoudar, B. Dravet Syndrome: A Review of Current Management. Pediatr Neurol, 2020, 107, 28-40.
40. Wirrell, E., Nabbout, R. Recent Advances in the Drug Treatment of Dravet Syndrome. CNS Drugs, 2019, 33, 9, 867-881.
41. Wolff, M., Brunklaus, A., Zuberi, S. Phenotypic spectrum and genetics of SCN2A-related disorders, treatment options, and outcomes in epilepsy and beyond. Epilepsia, 2019, 60, Suppl 3, S59-S67.
42. Yokoi, T., Enomoto, Y., Tsurusaki, Y., Naruto, T., Kurosawa, K.

Nonsyndromic intellectual disability with novel heterozygous SCN2A mutation and epilepsy. Human Genome Variation, 2018, 5, 20, 1-3.

43. Yan N, Xin-Hua W, Lin-Mei Z, et al. Prospective study of the efficacy of a ketogenic diet in 20 patients with Dravet syndrome. Seizure, 2018, 60, 144-8.
44. Zhang, Y., Burgess, R., Malone, J. et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: Refining the spectrum. Neurology, 2017, 89, 12, 1210-1219.

Адрес за кореспонденция:
д-р Илияна Александрова, дм,
Клиника по нервни болести за деца,
УМБАЛНП „Св. Наум”,
ул. „Любен Русев” 1, София,
e-mail: iliyana_@abv.bg

Address for correspondence:
Iliyana Aleksandrova, MD, PhD,
Clinic of Child Neurology,
UMHATNP „St. Naum”,
1 Ljuben Roussev Str, Sofia,
e-mail: iliyana_@abv.bg

НАТРИЕВИ КАНАЛОПАТИИ И ЕПИЛЕПСИЯ (II ЧАСТ)

И. Александрова[1,2], В. Божинова[1]

[1] Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум”
[2] Катедра по неврология, МУ-София

SODIUM CHANNELOPATHIES AND EPILEPSY (PART 2)

I. Aleksandrova[1,2], V. Bojinova[1]

[1] Clinic of Child Neurology, UMHATNP „St. Naum”
[2] Department of Neurology, Medical University-Sofia

ABSTRACT

Sodium channels play a major role in the generation and propagation of action potential. Pathological variants in the genes encoding the alpha subunits of sodium channels cause a wide spectrum of epileptic syndromes. Pathogenic variants in SCN8A were initially described in patients with developmental and epileptic encephalopathies, but the spectrum of clinical manifestations is currently increasing to include benign forms of epilepsy in patients with normal development and good seizure control. Cases of patients with intellectual disabilities, autism spectrum disorders and motor disorders without epilepsy have also been reported. To date, there is no conclusive evidence for the etiological role of SCN5A and SCN4A mutations in epileptic seizures. Mutations in SCN3A have been reported in cases of developmental and epileptic encephalopathies with and without cortical malformations, but also in patients with isolated cortical malformations without epilepsy and in children with focal epilepsies in combination with cortical malformations.

KEY WORDS: sodium channels, SCN8A, polymicrogyria, epileptic encephalopathies

РЕЗЮМЕ

Натриевите канали играят основна роля в генерирането и пропагацията на акционния потенциал, като патологични варианти в кодиращите ги гени водят до изява на широк спектър от епилептични синдроми. Мутации в ген *SCN8A* първоначално са описани при пациенти с епилептични енцефалопатии, но към настоящия момент спектърът на клинична изява се увеличава, като включва и по-доброкачествени форми на епилепсия при пациенти с нормално развитие и добър контрол на пристъпите. Описани са и случаи на пациенти с интелектуален дефицит, заболявания от спектъра на аутизма и двигателни нарушения без епилепсия. Досега липсват сигурни доказателства за етиологичната роля на *SCN5A* и *SCN4A* мутациите за възникване на епилептични пристъпи. Патологични варианти в ген *SCN3A* са описани при случаи на ранни епилептични енцефалопатии с и по-рядко без малформации на коровото развитие, както и при деца с изолирани корови малформации без епилепсия и при пациенти с фокални епилепсии в съчетание с корови малформации.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: натриеви канали, SCN8A, полимикрогирия, епилептични енцефалопатии

ВЪВЕДЕНИЕ

Натриевите канали играят основна роля в генерирането и пропагацията на акционния потенциал. $Na_v1.3$ и $Na_v1.6$ преобладават в централната нервна система, докато $Na_v1.7$, $Na_v1.8$ и $Na_v1.9$ – в периферната нервна система, $Na_v1.4$ се експресира предимно в скелетната мускулатура, а $Na_v1.5$ – в сърдечната и ембрионалната скелетна мускулатура (5, 6, 24,