

SLC13A5 povezana epilepsija

Ostali nazivi uključuju: SLC13A5 deficijencija, SLC13A5 povezan poremećaj prijenosnika citrata, poremećaj prijenosnika citrata, rana dojenačka epileptička encefalopatija 25, razvojna i epileptička encefalopatija 25, sindrom Kohlschütter-Tönz (non-ROGDI), NaCT, Indy, mIndy, GARD: 12901, OMIM: 608305

Pregled

SLC13A5 povezana epilepsija (poremećaj prijenosnika citrata) je rijedak oblik farmakorezistentne epilepsije koji započinje u dojenačkoj dobi uz razvijanje brojnih pridruženih teškoća koje značajno utječu na pojedince tijekom njihova života. SLC13A5 povezana epilepsija je genetski poremećaj s autosomno recesivnim nasljeđivanjem. Epileptički napadaji se pojavljuju ubrzo nakon rođenja i mogu biti prisutni cijeli život, iako neke obitelji uspijevaju kontrolirati napadaje antikonvulzivnim lijekovima, osobito kasnije u životu. Uobičajeni simptomi kod SLC13A5 povezane epilepsije uključuju: učestale napadaje (stotine ili više dnevno), produljene napadaje (u trajanju od nekoliko minuta ili sati), probleme s kretanjem i ravnotežom, teškoće ponašanja, kašnjenje u razvoju, ozbiljne poteškoće s produkcijom govora uz bolju sposobnost razumijevanja jezika, poteškoće sa spavanjem i hranjenjem. Djeca i odrasli sa SLC13A5 povezanom epilepsijom često trebaju pomoć s: kontrolom crijeva i mjehura, hranjenjem, odijevanjem, kretanjem, ustajanjem iz/odlaskom u krevet, kupanjem, oralnom higijenom, uređivanjem, odlaskom na liječničke preglede i zaštitnim nadzorom. Općenito, potrebna im je 24-satna njega tijekom djetinjstva i odrasle dobi.

Incidencija i prevalencija

SLC13A5 povezana epilepsija je vrlo rijetka bolest. Prvi put je opisana 2014. godine, a incidencija i prevalencija još uvijek su nepoznate. Potpuni opseg pridonosećih alela još uvijek nije poznat. 1 % islandske populacije heterozigotni su nositelji SLC13A5 G219R alela bolesti.

Etiologija

SLC13A5 povezana epilepsija je poremećaj prijenosnika citrata. Do sada je identificirano oko 54 varijante u populaciji oboljelih. Sve varijante se smatraju gubitkom funkcije, što znači da je prisutan nedostatan prijenos citrata u stanicu. SLC13A5 povezana epilepsija je autosomno recesivni poremećaj.

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju rezultata genetskog testiranja. Dostupno je nekoliko genetskih testova za potvrdu SLC13A5 povezane epilepsije. Ovi testovi mogu se provoditi pomoću uzorka krvi ili sline. Genetski testovi uključuju sekvenciranje cijelog egzoma (WES, eng. *Whole Exome Sequencing*), panele gena za epilepsiju (SLC13A5 je uključen u mnoge panele) ili ciljano testiranje. Ako test pokaže da su obje kopije djetetova SLC13A5 gena promijenjene (mutirane), navedeni rezultat se smatra uzročnikom bolesti. SLC13A5 povezana epilepsija je autosomno recesivni (nasljedni) poremećaj koji pogađa i dječake i djevojčice svih rasa i etniciteta.

Drugi dijagnostički testovi mogu biti korisni prije genetskog testiranja, iako EEG nalazi pokazuju relativno dobro očuvanu pozadinu za dob, čak i u slučaju čestih napadaja. MR mozga obično je normalan ili pokazuje promjene signala u bijeloj tvari u nekim slučajevima. Prisutne su povišene razine citrata u krvi i cerebrospinalnoj tekućini.

Dob početka bolesti

Prvi epileptički napadaji javljaju se u novorođenčadi, obično unutar prvih nekoliko dana života.

Vrste epileptičkih napadaja

Napadaji se prvo javljaju u novorođenčadi s različitim vrstama uključujući: žarišne, žarišne s prelaskom u bilateralne toničko kloničke napadaje, mioklone i toničko-kloničke napadaje. Čak i u ranoj dobi napadaji mogu biti produljeni tj. moguća je pojava epileptičkog statusa. Napadaji su često izazvani provocirajućim čimbenicima poput vrućice ili akutne bolesti.

Kako se napadaji mijenjaju tijekom vremena?

Napadaji tijekom novorođenačkog razdoblja često su teški i u nekih oboljelih zahtijevaju produljenu hospitalizaciju. Semiologija napadaja je slična tipičnim neonatalnim napadajima pa ih je teško razlikovati od učestalijih uzroka. Iza novorođenačkog razdoblja, oboljeli obično imaju više vrsta napadaja, ali većina su motorički napadaji, s predominacijom mioklonih i toničko-kloničkih napadaja. Važno je napomenuti da oboljeli imaju tendenciju češćih napadaja tijekom akutnih bolesti i mogu doživjeti produljene epizode epileptičkog statusa. Stoga je potreban protokol za hitna stanja za oboljele sa SLC13A5 povezanom epilepsijom. Učestalost napadaja je svakodnevna. Oboljeli imaju i više stotina napadaja dnevno, ali se čini da postoji poboljšanje u kontroli napadaja povezano s dobi, obično u adolescenciji, iako nije prisutno kod svih pojedinaca, niti je jasno zašto stariji oboljeli imaju veću vjerojatnost postizanja potpune kontrole napadaja. Bez obzira na postizanje kontrole napadaja, gotovo svi oboljeli i dalje koriste antikonvulzivnu terapiju.

EEG značajke

Oboljeli sa SLC13A5 povezanom epilepsijom počinju doživljavati napadaje unutar nekoliko sati do dana nakon rođenja. Unatoč čestim napadajima, EEG nalazi pokazuju normalnu pozadinu za dob, ali se u nekim slučajevima može vidjeti spora pozadinska aktivnost (Matricardi i sur. 2020, Yang i sur. 2020). Ovo je suprotnost u usporedbi s mnogim drugim epileptičkim encefalopatijama koje imaju više poremećenu pozadinu i česte interiktalne šiljke. U EEG zapisu mogu se naći fokalne, multifokalne ili difuzne epileptiformne abnormalnosti.

Komorbiditeti – pridružene poteškoće

Uz epilepsiju, sljedeći simptomi često su prisutni kod SLC13A5 povezane epilepsije:

Poremećaji pokreta

- Nizak mišićni tonus (hipotonija). Dojenčad i mala djeca s ovim simptomom često se opisuju kao “mlitava”.
- Nedostatak kontrole mišića i/ili koordinacije voljnih pokreta, kao što su hodanje ili podizanje predmeta (ataksija).
- Epizode ukočenosti tijela ili slabosti koje traju od nekoliko minuta do nekoliko sati.

Kašnjenje u razvoju

- Ozbiljne poteškoće s produkcijom govora (kašnjenje razvoja izražajnog jezika), uz bolju sposobnost razumijevanja jezika (receptivni jezik).
- Kašnjenje u motoričkom razvoju.
- Kašnjenje u kognitivnom razvoju.

Ostale karakteristike SLC13A5 povezane epilepsije uključuju slab razvoj zuba (hipodoncija) ili slabost zubne cakline, te pretjerano slinjenje. Važno je naglasiti da se fenotip bolesti može razlikovati, tako da čak i braća i sestre s istom genetskom mutacijom mogu pokazivati razlike u težini simptoma, uključujući razlike u vrstama i učestalosti napadaja, kao i razlike u vremenskom slijedu razvojnih prekretnica.

Liječenje

Trenutačno ne postoje specifične terapije koje mogu izliječiti bolest. Mogućnosti liječenja usmjerene su na liječenje simptoma i uključuju antikonvulzivne lijekove. Ne postoji monoterapija ili politerapija koja je korisna za sve osobe sa SLC13A5 povezanom epilepsijom. Međutim, fenobarbital, valproična kiselina, acetazolamid i topirammat mogu biti uspješniji od drugih lijekova. Antikonvulzivni lijekovi se obično propisuju na temelju prisutnih vrsta napadaja. U nekim slučajevima, stimulacija vagusnog živca (VNS, eng. *Vagal Nerve Stimulation*), duboka stimulacija mozga (DBS, eng. *Deep Brain Stimulation*) ili terapijska primjena ketogene dijeta mogu biti od pomoći, ali i dalje nedostaju jaki dokazi.

Druge terapije koje su potrebne uključuju: fizikalnu, radnu i govornu terapiju, a ponekad je potrebno i postavljanje sonde za hranjenje. Mnogi oboljeli imaju koristi od augmentativnih komunikacijskih uređaja.

Individualni protokol za hitna stanja

Oboljelima od SLC13A5 povezane epilepsije potreban je plan intervencije za napadaje s lijekovima za njihovo zaustavljanje tj. protokol za hitna stanja. Važno je napomenuti da oboljeli imaju tendenciju učestalijih napadaja u prisutnosti vrućice ili akutne bolesti, i mogu doživjeti produljene epizode epileptičkog statusa.

Procjena utjecaja napadaja, lijekova i komorbiditeta na:

- Svakodnevne aktivnosti
- Opće blagostanje
- Mentalno zdravlje
- Tjelesno zdravlje
- Samostalnost
- Biološko i psihijatrijsko zdravlje
- Ponašanje

Pružiti oboljelom i/ili roditeljima/ skrbnicima:

- Kontakt informacije organizacija oboljelih/grupa za podršku
- Plan djelovanja za vrijeme napadaja/protokol za hitna stanja (uključujući recept za lijekove za zaustavljanje napadaja)
- Mogućnost sudjelovanja u registrima
- Gensko savjetovanje
- Informacije o upravljanju rizika od iznenadne neočekivane smrti u oboljelih od epilepsije (SUDEP, eng. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy Patients*)
- Informacije o prijelazu (tranziciji) ka skrbi za odrasle
- Individualizirani rehabilitacijski program (radna, fizikalna i govorna terapija, te obrazovanje)
- Podršku oboljelom, njegovatelju i zaposlenicima (neuropsihološka procjena, savjetovanje, potencijalna psihijatrijska podrška).

Literatura

- Matricardi S, De Liso P, Freri E, i sur. Neonatalna razvojna i epileptička encefalopatija uzrokovana autosomno recesivnim varijantama u SLC13A5 genu. *Epilepsia*. 2020;61(11):2474-2485. doi:10.1111/epi.16699
- Yang QZ, Spelbrink EM, Nye KL, Hsu ER, Porter BE. Epilepsija i EEG fenotip SLC13A5 poremećaja transportera citrata. *Child Neurol Open*. 2020;7:2329048X20931361. Objavljeno 8. lipnja 2020. doi:10.1177/2329048X20931361



Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske
za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi
Zavod za dječju neurologiju i dječju psihijatriju - Klinika za pedijatriju - KBC Rijeka
Sveučilište u Rijeci - Medicinski fakultet



Autori: Tess Research Foundation i prof. Dana Craiu (Klinička bolnica Alexandru Obregia, Bukurešt, Rumunjska).

Prijevod su pripremili: Dravet sindrom Hrvatska, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi KBC Rijeka, KBC Sestre Milosrdnice, pridruženi član ERN EpiCARE-a i Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsiju KBC Zagreb, pridruženi član ERN EpiCARE-a.

Podrška Europske komisije u pripremi ovog dokumenta ne predstavlja odobravanje sadržaja koji odražava samo autorove stavove, a Komisija se ne može smatrati odgovornom za bilo kakvu upotrebu informacija sadržanih u dokumentu.

SLC13A5 povezana epilepsija

Ostali nazivi uključuju: SLC13A5 deficijencija, SLC13A5 povezan poremećaj prijenosnika citrata, poremećaj prijenosnika citrata, rana dojenačka epileptička encefalopatija 25, razvojna i epileptička encefalopatija 25, sindrom Kohlschütter-Tönz (non-ROGDI), NaCT, Indy, mIndy, GARD: 12901, OMIM: 608305

Pregled

SLC13A5 povezana epilepsija je rijedak oblik farmakorezistentne epilepsije koja počinje u dojenačkoj dobi uz razvijanje brojnih pridruženih teškoća koje značajno utječu na pojedince tijekom njihova života. SLC13A5 povezana epilepsija je autosomno recesivni (nasljedni) poremećaj uzrokovan mutacijom na SLC13A5 genu, koji pogađa i dječake i djevojčice svih rasa i etniciteta. Epileptički napadaji se pojavljuju ubrzo nakon rođenja i mogu prisutni čitav život, iako se kod nekih napadaji uspijevaju kontrolirati antikonvulzivnim lijekovima, osobito kasnije u životu. Uobičajeni simptomi uključuju: učestale napadaje (do stotine ili više dnevno), produljene napadaje (više minuta ili sati), probleme s kretanjem i ravnotežom, teškoće ponašanja, kašnjenje u razvoju, ozbiljne poteškoće s produkcijom govora uz bolju sposobnost razumijevanja jezika, teškoće sa spavanjem i hranjenjem. Djeca i odrasli sa SLC13A5 povezanom epilepsijom često trebaju pomoć s: kontrolom crijeva i mjehura, hranjenjem, odijevanjem, hodanjem, ustajanjem iz/odlaskom u krevet, kupanjem, oralnom higijenom, uređivanjem, odlascima na liječničke preglede i zaštitnim nadzorom. Općenito, potrebna im je 24-satna njega tijekom djetinjstva i odrasle dobi.

Kolika je učestalost SLC13A5 povezane epilepsije?

SLC13A5 povezana epilepsija je vrlo rijetka, genetski uzrokovana epilepsija. Još uvijek nije poznato koliko je česta niti koliko je pojedinaca pogođeno u svijetu.

Kada se pojavljuju prvi simptomi?

Kod oboljelih se napadaji pojavljuju unutar nekoliko sati ili dana nakon rođenja. Može biti prisutno više vrsta napadaja, a epileptički status u ranim fazama života viđa se u većine oboljelih. Napadaji mogu biti prisutni cijeli život. Osim napadaja, pojedinci mogu imati poteškoće s produkcijom govora, ograničen i usporen motorički napredak s poteškoćama u samostalnom stajanju ili hodanju. Gotovo sva pogođena djeca imaju abnormalnosti u zubnoj caklini.

Koje se vrste epileptičnih napadaja pojavljuju kod SLC13A5 povezane epilepsije?

Pojedinci sa SLC13A5 povezanom epilepsijom mogu imati više različitih vrsta napadaja, uključujući žarišne i generalizirane napadaje te epileptički status. Napadaji se mogu razlikovati u izgledu i trajanju.

Uobičajena vrsta napadaja je asimetrični žarišni klonički bilateralni napadaj koji može postati bilateralni toničko-klonički. Neki mogu imati prekid aktivnosti ili asimetrične toničke napadaje. U mnogim slučajevima, napadaji su uzrokovani uobičajenim provocirajućim čimbenicima poput vrućice ili akutne bolesti.

Je li SLC13A5 povezana epilepsija povezana s drugim epileptičkim sindromima?

SLC13A5 povezana epilepsija je poremećaj prijenosnika citrata s genetskim uzrokom, stoga predstavlja jedinstven oblik epilepsije. Za mutacije na SLC13A5 genu se sumnja da uzrokuju promjenu u proizvodnji proteina zvanog prijenosnik citrata, što dovodi do nedostatnog prijenosa citrata u stanice. Iako se simptomi mogu preklapati s drugim stanjima, za razliku od mnogih drugih epileptičkih sindroma, EEG nalazi pokazuju relativno dobro očuvanu pozadinu za dob, čak i u slučaju čestih napadaja. MR mozga je obično normalan ili pokazuje promjene signala u bijeloj tvari u nekim slučajevima. Kod osoba sa SLC13A5 povezanom epilepsijom prisutne su povišene razine citrata u krvi i cerebrospinalnoj tekućini.

Kako se epileptički napadaji mijenjaju tijekom vremena?

Napadaji ubrzo nakon rođenja često su teški i u nekih oboljelih zahtijevaju produljenu hospitalizaciju. Učestalost i trajanje napadaja se značajno razlikuju među oboljelima, napadaji su češći u novorođenčadi i djece, obično svakodnevni. Važno je napomenuti da oboljeli imaju tendenciju češćih napadaja uz istodobnu vrućicu ili bolest, i mogu doživjeti produljene epizode epileptičkog statusa. Stoga je potreban plan intervencija za napadaje odnosno protokol za hitna stanja.

Gotovo potpuna kontrola napadaja postiže se u najmanje polovice oboljelih primjenom antikonvulzivnih lijekova te se čini da je poboljšanje povezano s dobi, obično prisutno u adolescenciji. Međutim, ovo nije prisutno kod svih oboljelih, niti je jasno zašto stariji oboljeli imaju veću vjerojatnost postizanja kontrole napadaja. Bez obzira na postizanje kontrole napadaja, gotovo svi oboljeli i dalje koriste antikonvulzivne lijekove.

Nekoliko obitelji izvještava o braći i sestrama s različitom kontrolom napadaja, što sugerira da se simptomi i iskustva mogu razlikovati čak i unutar iste obitelji. Važno je napomenuti da se čini kako je kontrola napadaja dostižna kod većine oboljelih, iako je potrebno isprobati različite antikonvulzivne lijekove i njihove doze.

Koje se druge poteškoće, osim epilepsije, pojavljuju kod oboljelih od SLC13A5 povezane epilepsije?

Uz epilepsiju, sljedeći simptomi često su prisutni kod SLC13A5 povezane epilepsije:

Poremećaji pokreta

- Nizak mišićni tonus (hipotonija). Dojenčad i mala djeca s ovim simptomom često se opisuju kao "mlitava". Roditelji/skrbnici često primjećuju da im se dijete osjeća mlitavo kada ga drže i da pokazuje manju kontrolu nad mišićima vrata, što uzrokuje padanje glave. Također im može biti teško oslanjati se na nog ili ramena.
- Nedostatak kontrole mišića i/ili koordinacije voljnih pokreta, kao što su hodanje ili podizanje predmeta (ataksija).
- Epizode ukočenosti tijela ili slabosti koje traju od nekoliko minuta do nekoliko sati.

Kašnjenje u razvoju

- Ozbiljne poteškoće s produkcijom govora (kašnjenje razvoja izražajnog jezika), uz bolju sposobnost razumijevanja jezika (receptivni jezik).
- Kašnjenje u motoričkom razvoju.
- Kašnjenje u kognitivnom razvoju.

Ostale karakteristike SLC13A5 povezane epilepsije uključuju slab razvoj zuba (hipodoncija) ili slabost zubne cakline, te pretjerano slinjenje. Fenotip (primijećena obilježja bolesti) bolesti se razlikuje pa čak i braća i sestre s istom mutacijom mogu pokazati razlike u ozbiljnosti simptoma uključujući razlike u prisutnim vrstama i učestalosti napadaja, te u vremenskom slijedu razvojnih prekretnica.

Koje su mogućnosti liječenja?

Stimulacija vagusnog živca (VNS, eng. *Vagal Nerve Stimulation*) ili duboka stimulacija mozga (DBS, eng. *Deep Brain Stimulation*) mogu biti kirurške opcije liječenja epilepsije općenito. Ne postoje specifični podaci za SLC13A5 povezanu epilepsiju o ovim uređajima.

Trenutačno ne postoje specifične terapije koje mogu izliječiti bolest. Liječenje je usmjereno na simptome i uključuje antikonvulzivne lijekove. Još nema smjernica za liječenje ni univerzalne terapije za sve, ali neki lijekovi poput fenobarbitala, valproične kiseline, acetazolamida i topiramata mogu biti uspješniji. Terapija se određuje prema vrsti prisutnih napadaja. U nekim slučajevima VNS, DBS ili terapijska primjena ketogene dijeta mogu biti od pomoći kada se lijekovima ne postigne zadovoljavajuća kontrola napadaja, no nema specifičnih podataka za SLC13A5 povezanu epilepsiju.

Druge potrebne terapije uključuju: fizikalnu, radnu i govornu terapiju, a ponekad i postavljanje sonde za hranjenje. Mnogi oboljeli imaju koristi od augmentativnih komunikacijskih uređaja.

Što je protokol za hitna stanja?

Oboljelima od SLC13A5 povezane epilepsije potreban je plan intervencija za napadaje s lijekovima za njihovo zaustavljanje tj. protokol za hitna stanja. Važno je napomenuti da oboljeli imaju tendenciju učestalijih napadaja tijekom bolesti i mogu doživjeti produljene epizode epileptičkog statusa

Stoga je važno dijeliti informacije o liječenju bolesti kako bi se pokušao smanjiti utjecaj učestalosti napadaja.

Što mogu pitati svog liječnika ili medicinsku sestru specijaliziranu za epilepsije?

- Genetsko testiranje i savjetovanje
- Mogućnosti planiranja obitelji
- Plan djelovanja za vrijeme napadaja/protokol za hitna stanja
- Liječenje vrućice/akutne bolesti
- Trenutačne opcije antikonvulzivnih lijekova i njihove nuspojave
- Aktivna klinička istraživanja i/ili nove mogućnosti liječenja
- Zahtjevi za podršku oboljelom, njegovatelju i zaposlenicima (neuropsihološka procjena, savjetovanje, potencijalna psihijatrijska podrška)
- Individualizirani rehabilitacijski program (radna, fizikalna i govorna terapija te školovanje)
- Upravljanje rizika od iznenadne neočekivane smrti u oboljelih od epilepsije (SUDEP, engl. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*)
- Upravljanje prijelazom (tranzicijom) ka skrbi za odrasle

Tko treba biti dio zdravstvenog tima?

Zdravstveni djelatnici u multidisciplinarnom timu mogu uključivati: pedijatra, liječnika primarne zdravstvene zaštite, epileptologa (neurologa specijaliziranog za epilepsiju), neurologa (liječnika specijaliziranog za bolesti mozga), neuropsihologa (za procjenu kognitivnih teškoća ili poteškoća u učenju), psihijatra i psihologa (za pomoć za promjene raspoloženja i poremećaja učenja), fizijatra, socijalnog radnika, genetičara i genskog savjetnika te druge terapeute (fizikalne, radne i govorne).

Udruga oboljelih:

TESS Research Foundation

tessresearch.org
info@tessfoundation.org

Za podršku oboljelima i obitelji u Hrvatskoj obratite se:

Dravet sindrom Hrvatska

www.dravet-sindrom-hrvatska.hr
info@dravet-sindrom-hrvatska.hr



Autori: Tess Research Foundation i prof. Dana Craiu (Klinička bolnica Alexandru Obregia, Bukurešt, Rumunjska).

Prijevod su pripremili: Dravet sindrom Hrvatska, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi KBC Rijeka, KBC Sestre Milosrdnice, pridruženi član ERN EpiCARE-a i Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsiju KBC Zagreb, pridruženi član ERN EpiCARE-a.

Podrška Europske komisije u pripremi ovog dokumenta ne predstavlja odobranje sadržaja koji odražava samo autorove stavove, a Komisija se ne može smatrati odgovornom za bilo kakvu upotrebu informacija sadržanih u dokumentu.