

## Epilepsziás encephalopátia

Ez egy olyan állapot, ahol az agykérgi, magasabb rendű funkciók romlása figyelhető meg, elsősorban az úgynevezett kognitív funkcióké, mint amilyenek pl. a tanulás, emlékezés, szervezés, tervezés, figyelem, összpontosítás, logika, nyelvi készségek stb. Viselkedésbeli és szociális-beilleszkedési zavarok ugyancsak kialakulhatnak. Az epilepsziás görcs-aktivitás ugyanakkor a folyamatot rontja, mind a kognitív mind az egyéb funkciókat.

Régebben azt gondolták, hogy ezek a károsodások a sok epilepsziás roham miatt alakulnak ki, ma már tudjuk, hogy azoktól részben függetlenek, ha teljes rohammentességet sikerül is elérni, akkor is kialakulnak, a Dravet szindróma volt erre az első példa. A háttérben 80-85%-ban megtalálható SCN1A rendellenesség okozza az encephalopátiát és a rohamokat is. Sokszor igen nehéz elkülöníteni, mi az, ami a sok rohamnak tulajdonítható, mi az, ami a háttérben álló genetikai zavar következménye, és mi az, ami pl. gyógyszer mellékhatás. Ebből a szempontból a valproátot találták a legrosszabbnak, mint ami a legtöbb kognitív károsodást okozza (de nem mindenkinél okoz!). Itt is megjegyezték, amit mi már tudunk, hogy a Dravet szindrómánál többféle gént is találhatunk a háttérben, illetve hogy ugyanaz a gén többféle rendellenességet is okoz. Az SCN1A gén által okozott zavarokról hamarosan készen lesz a fordítás, illetve külön egy rövidebb összefoglaló.

Régebben az epilepsziákat két nagy csoportra osztották: az egyik volt az ismert okú (alkohol, érmalformáció, tumor, sérülés, stroke, újszülöttkori oxigénhiány, fejlődési rendellenesség stb.) a másik volt az ún. Idiopátiás vagyis ismeretlen eredetű. Ezt a második csoportot ma már elfelejthetjük, mert ma már tudjuk, hogy ezeket különböző genetikai rendellenességek, mutációk okozzák. Ezek lehetnek egy génhez kötődőek mint pl a Dravet szindróma, vagy komplex öröklődésű epilepszia fajták.

Ezután egy dián bemutatták a jelenleg ismert, epilepsziát okozó géneket (több száz)

Az epilepsziás encephalopátia közös jellemzői: gyakori epilepsziás rohamok, perzisztáló (tartósan fennmaradó) EEG abnormalitások, fejlődésbeli késés/lemaradás. A kisded- vagy korai kisgyermekkorban kezdődnek, kezelésre nem nagyon reagálnak.

Ezután a klasszifikációjuk következett, 5 csoportban sorolhatóak, de én itt nem sorolom fel, mert nekünk ez nem érdekes, az első csoport a lázzal járó súlyos epilepsziák, ide tartozik a Dravet.

Mint az jól ismert, az SCN1A mutáció nem egy betegséget okoz, hanem a betegségek egy széles spektrumát, ami az enyhe, szimpla lázgörcstől a nagyon súlyos Dravet szindrómáig terjedhet. Amikor a szülők megkapják a genetikai diagnózist, még abszolút nem lehet tudni, hogy ez egy enyhe vagy egy közepes vagy egy súlyos lefolyású betegség lesz-e, ezt csak az idő fogja megmutatni, mivel jelenleg nincs semmi olyan prognosztikai (kórjólati) tényező, ami segíthetne megjósolni a várható kiemenetelt (nincs úgynevezett biomarker).


Ezután a Dravet szindróma leírása következett: kezdet 1 éves kor előtt, addig teljesen normálisan fejlődő gyermekben, prolongált (elhúzódó, 15-20 perces), gyakran szemikonvulzív (csak a test egyik oldalára kiterjedő) görcsrohamok, melyeket láz vált ki, és melyek gyakran csoportosan jelentkeznek. 1-4 éves kor között más rohamtípusok is megjelennek (legtöbbször mioklonusok). Ezután egy stagnáló stádium következik, generalizált vagy féloldali rohamokkal, atípusos absence rohamokkal, obtundációs státusszal (ez olyan status epilepticus, ahol a tudat szintje csökkent, de nincsenek rángások, EEG-val viszont folyamatos epilepsziás aktivitás látható, és ez néhány órától akár több napig is tarthat), fokális rohamok is lehetnek, valamint a pszichomotoros megkésetttség nyilvánvalóvá válik (legtöbbször 2 éves életkor után). A gyerekek 60%-ánál vannak testtartási problémák, és néhányánál autizmusra utaló jelek.

Ez az ábra inkább a klinikusoknak szól, de azért beteszem ide is: hogyan kell az első jelekből diagnosztizálni a Dravet szindrómát.

How to recognize Dravet syndrome at onset ?

Predictive risk factors	Risk score
Clinical score	2
Onset $\leq$ 7 months	3
Total number of seizures $\geq$ 5	3
Hemicconvulsion	1
Focal seizure	1
Myoclonic seizure	3
Prolonged seizure	2
Hot water-induced seizure	2
Genetic score	1
SCN1A missense mutation	2
SCN1A truncated mutation	2

Clinical score  $>$  6  $\rightarrow$  SCN1A testing

Hattori J, *Epilepsia* 2008 

Az ábra azt mutatja, hogy különböző klinikai jelek különböző pontszámot érnek (pl ha a betegség 7 hónapos kor előtt kezdődik, az 3 pontot ér, ha több mint 5 roham jelentkezett, az is 3 pontot, és így tovább. Ha összesen több mint 6 pontot gyűjtött be a gyermek, akkor genetikai tesztre kell küldeni.

A genetikai mutáció 80-90%-ban az SCN1A gén hibája, ennek fele rövidítő (truncation) mutáció, másik fele misszensz mutáció, ami azt jelenti, hogy a DNS-ben a kód hibás, de azért kódol egy aminosavat a létrehozandó fehérjében, csak az nem az eredeti lesz, hanem a kód megváltozása miatt egy másik (pl. arginin helyett prolin - Arg Pro csere, a mint azt az egyik családuknál láttuk.) Ilyenkor termelődik fehérje, csak a szerkezete megváltozik. Az első mutáció típus általában rosszabb betegségkimenetellel jár, mert ilyenkor egyáltalán nem termelődik fehérje, vagy csak olyan rövid, ami nem tud működni, nem tudja a feladatát ellátni.

Az esetek 5%-ában az SCN1A mutáció más családtagoknál is kimutatható. Ritkán más mutációkat is látunk (SCXN1B, SCN2A, SCN9A stb.) Még ritkábban nem a nátrium csatornákat, hanem a GABA rendszert kódoló génekben van a hiba, pl. leírták a GABRA1 és STXBP1 gének mutációját mint a Dravet szindróma okát.

Ezután egy rész következett ahol más epilepsziás encephalopátiákról volt szó, ezt itt kihagyom.

Végül jött a legérdekesebb rész: az epilepszia kezelése 30 éve stagnál, hiába fedeznek fel új epilepszia ellenes gyógyszereket, ezek hatásossága az újonnan diagnosztizált epilepsziáknál nem nagyobb, mint a régebbi gyógyszereké. Minden egyes következőleg kipróbált gyógyszerrel csökken a sikeres rohamkontroll esélye, és kb. a 4-5. gyógyszer után ez már csak plusz 1-3%, vagyis nagyon kicsi. Több mint egyharmada az epilepsziáknak kontrollálatlan marad.

Mik a gyógyszeres lehetőségek Dravet-ban? Igazolt: valproát, benzodiazepinek (pl. clobazam), stiripentol. Ígéretes: fenfluramin. Kerülendő: nátrium-csatorna blokkolók.

A doktornő a fenfluramin vizsgálatban személyesen is részt vett (Zogenix a gyártó cég neve). Nála az volt a tapasztalat, hogy 8 betegből 7 rohammentes volt több mint egy évig. Megkérdeztem, hogy a többi (nem a rohammal összefüggő) tünetre volt-e látható hatása. Azt mondta, hogy egy idősebb, 17 éves betegnél, aki csak vegetatív állapotban volt, a nyála is csorgott, jelentős javulás következett be, egész mondatokban kezdett beszélni, tervezni kezdett. Azt mondta, hogy a cég már beadta a dokumentációt az EMA-hoz (Európai Gyógyszerügynökség), és jövő év elején várható a törzskönyvezése.