Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Rozwojowa encefalopatia padaczkowa typu 4 (DEE4) wywołana mutacjami genu STXBP1

Synonimy: Wczesna dziecięca encefalopatia padaczkowa (EIEE4)

OMIM: #612164

Kod ORPHA: 599373

Kod ICD-10: F78.A9 – Encefalopatia związana z mutacjami genu STXBP1

Definicja choroby

Rozwojowa encefalopatia padaczkowa typu 4 (DEE4) wywołana mutacjami genu STXBP1 to zaburzenie neurorozwojowe o wczesnym początku charakteryzujące się opóźnieniem rozwoju/niepełnosprawnością intelektualną w stopniu umiarkowanym do znacznego oraz padaczką oporną na leczenie. W obrazie klinicznym występują zaburzenia napięcia mięśni, ruchy mimowolne oraz zaburzenia zachowania. U wielu niemowląt/dzieci z DEE4 stwierdza się trudności w karmieniu.

Etiologia. Podłoże genetyczne. Sposób uwarunkowania

Gen kodujący białko wiążące syntaksynę 1 (STXBP1), zlokalizowany jest na chromosomie 9q34 i zawiera 20 eksonów. Proces alternatywnego składania genu prowadzi do powstania 2 izoform, z lub bez eksonu 19. STXBP1 jest białkiem błonowym zlokalizowanym w cytozolu. Uczestniczy ono w procesie dokowania pęcherzyków synaptycznych podczas neurotransmisji i wiąże syntaksynę podczas procesu egzocytozy. Jest także kluczowe dla funkcjonowania sekrecyjnej ścieżki sygnałowej pomiędzy aparatem Golgiego a błoną komórkową. Stwierdza się postaci autosomalne dominujące choroby wywołane mutacjami de novo.

Epidemiologia

Na podstawie danych z populacji duńskiej szacuje się, że częstość występowania DEE4 może wynosić 1 na 90.000 osób.

Opis kliniczny

Początek choroby w postaci pierwszego napadu padaczkowego przypada zazwyczaj na pierwsze 3 miesiące życia, przy czym w połowie przypadków DEE4 dotyczy to okresu noworodkowego. Padaczka ma charakter syndromiczny (zespół Westa, Ohtahary lub Lennoxa-Gastauta), choć w wielu przypadkach należy klinicznie rozpoznawać napady uogólnione toniczne lub kloniczne, miokloniczne, atonie lub napady nieświadomości. Najczęściej obserwowanym wzorcem elektroencefalograficznym są wyładowania typu burst-suppression oraz hipsarytmie. Dość nietypowo, w porównaniu z innymi rozwojowymi encefalopatiami padaczkowymi, u znacznej części chorych obserwuje się ruchy mimowolne pod postacią dystonii, pląsawicy, ataksji, dyskinez lub drżeń mięśni. Stopień niepełnosprawności intelektualnej jak i nasilenie zaburzeń zachowania w DEE4 są indywidualnie zmienne, jednak u około 90% chorych oznacza to w praktyce spektrum niepełnosprawności od umiarkowanego do znacznego. Mniej typowe cechy kliniczne DEE4 to zaburzenia karmienia we wczesnym dzieciństwie, małogłowie, różnego rodzaju wady/anomalie OUN oraz dysmorfia w budowie.

Diagnostyka

Brak formalnych kryteriów diagnostycznych DEE4. Wczesny początek napadów wraz ze wskazówkami z wyniku badania EEG oraz opóźnieniem rozwoju/niepełnosprawnością intelektualną pozwalają na rozważenie genetycznych przyczyn rozwojowych encefalopatii padaczkowych, w tym mutacji genu STXBP1. U części chorych dołączają się ruchy mimowolne. Diagnozę potwierdza wykrycie mutacji genu STXBP1, zazwyczaj w ramach badania panelowego genów encefalopatii padaczkowych metodą sekwencjonowania nowej generacji.

Leczenie

Leczenie jest objawowe. Zalecane specjalistyczne badania obejmują ocenę neurobehawioralną, badanie gastroenterologiczne z oceną w kierunku zaburzeń odżywiania

lub zaparć oraz badanie neurologiczne w celu rozpoznania i leczenia padaczki oraz innych zaburzeń neurorozwojowych. Padaczka w DEE4 może być oporna na leczenie farmakologiczne. Jej leczenie polega na zastosowaniu najczęściej fenobarbitalu, kwasu walproinowego i wigabatryny. Około 20% pacjentów wymaga stosowania dwóch lub więcej leków przeciwpadaczkowych, 20% pozostaje beznapadowych, co umożliwia odstawienie preparatów przeciwpadaczkowych po okresie do 5 lat, zaś 20% wykazuje oporność na leczenie. Około 1% pacjentów korzysta z diety ketogennej. Opisano próby terapii z wykorzystaniem 4-fenylomaślanu w DEE4. Wykazano korzyść z fizjoterapii i rehabilitacji. Cięższe klinicznie postaci dystonii/dyskinez można leczyć za pomocą leków wywołujących deplecję monoamin lub za pomocą preparatów dopaminergicznych. Hipotonię, trudności w karmieniu i nawracające zapalenia płuc można leczyć objawowo, najczęściej poprzez umieszczenie sondy nosowo-żołądkowej (NG) lub gastrostomii (PEG). Zaburzenia behawioralne są monitorowane przez specjalistów z dziedziny neuropsychiatrii. Wskazana jest konsultacja genetyczna w celu oceny ryzyka powtórzenia choroby w rodzinie.

Szczepienia ochronne

Zgodnie z zaleceniami International League Against Epilepsy, szczepienia ochronne nie są przeciwwskazane u pacjentów z postępującą encefalopatią padaczkową znanego pochodzenia.

Zalecenia szczególne

Należy dążyć do wprowadzenia kompleksowej opieki wielospecjalistycznej od wczesnego dzieciństwa. Obejmuje to opiekę neurologiczną, neuropsychologiczną i rehabilitacyjną.

Rokowanie

Obraz kliniczny jest ciężki i postępujący, często prowadzący do zgonu w ciągu pierwszych 2 lat życia. U pozostałych stwierdza się cechy stopniowo postępującego opóźnienia psychoruchowego. Rzadko, pacjenci mogą żyć do późnej dorosłości, przy czym jakość życia ulega stopniowemu pogorszeniu.

Organizacje pacjenckie

STXBP1 Foundation

www.stxbp1disorders.org

American Association on Intellectual and Developmental Disabilities (AAIDD)

www.aaidd.org

Ośrodki eksperckie

Poradnie genetyczne

Ośrodki ds. Chorób Rzadkich

Autorzy opisu

lek. Snir Boniel i dr hab. n. med. Krzysztof Szczałuba. Zakład Genetyki Medycznej WUM oraz Ośrodek Wczesnej Diagnostyki Chorób Rzadkich w ramach Centrum Doskonałości Chorób Rzadkich i Niezdiagnozowanych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Data opisu
18.06.2023.

Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art.

4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.