

GENETICKY PODMÍNĚNÉ EPILEPSIE A EPILEPTICKÉ SYNDROMY

MUDr. Tomáš Procházka

Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Článek podává přehled o pokroku v genetickém výzkumu epilepsií. V posledních letech byly objeveny kauzální mutace u monogenních epileptických syndromů (benigních familiálních novorozeneckých křečí, autosomálně dominantní noční frontální epilepsie, syndromu generalizované epilepsie s febrilními záchvaty „plus“ a těžké myoklonické epilepsie v dětství). V těchto případech se jedná o mutace v podjednotkách iontových kanálů. Familiární temporální epilepsie jsou klinicky i geneticky heterogenní. Dědičnost idiopatických generalizovaných epilepsií je komplexní, univerzální gen pro vrozenou dispozici k záchvatům dosud nebyl nalezen. Je diskutováno zařazení idiopatických epilepsií mezi kanálopatie.

Klíčová slova: epilepsie, epileptický syndrom, genetika, iontový kanál, kanálopatie.

Úvod

Jedním z hlavních cílů epileptologického výzkumu je nalezení nových strategií k prevenci rozvoje epilepsie u rizikových pacientů a k efektivní bezpečné léčbě (6). Léčba by neměla být pouhým empirickým potlačováním symptomů (záchvatů), ale racionálním a na míru šitým postupem. Tento postup by měl zohlednit jak mechanismus působení antiepileptika, tak znalost etiopatogeneze daného epileptického syndromu (7). Epileptogeneze je řada dynamických biologických událostí měnících rovnováhu mezi excitací a inhibicí v neuronálních sítích. Jedná se o komplexní proces, který můžeme studovat od úrovně makrostrukturální (histologické změny v mozku epileptiků – např. úbytek neuronů, glióza) po úroveň molekulárně-genetickou. Genetika je v současné době jedním z hlavních proudů epileptologického výzkumu. Na dědičnou složku epilepsie poukazyval již Hippokrates. Dnes je z epidemiologických a experimentálních dat zřejmé, že prakticky neexistuje epilepsie bez genetického podkladu. I k rozvoji posttraumatické epilepsie musí být predispozice (letos byl odhalen jeden z jejích principů), až u 50% pacientů po těžkém penetrujícím poranění mozku se záchvaty nerozvinou. Existují rozdílné skupiny geneticky podmíněných epilepsií. Byly nalezeny specifické mutace u syndromů progresivních myoklonických epilepsií, kortikálních malformací či neurokutáních syndromů. Záchvaty též patří mezi projevy chromozomálních aberací (5). V následujícím textu budou diskutovány idiopatické epileptické syndromy.

Monogenní epileptické syndromy

Stále ještě platná mezinárodní Klasifikace epilepsií a epileptických syndromů z roku 1989 rozděluje epilepsie s ohledem na symptomy a etiologii. Podle hlediska etiologického jsou epilepsie klasifikovány jako idiopatické, symptomatické a kryptogenní (s předpokládanou, ale nedetekovanou lézí CNS). Dle symptomů pak jako generalizované či parciální. Tato klasifikace má řadu nedostatků, mimo jiné nedostatečně zohledňuje semiologii záchvatů a hledisko patogenetické (4). V rámci tohoto dělení se genům přisuzovala největší role v případě idiopatických generalizovaných epilepsií (IGE). Poslední dekáda však přinesla překvapivé zjištění, že genetické faktory mohou hrát hlavní roli i u „kryptogenních“ epilepsií a parciálních záchvatů (11). Byly nalezeny rodiny, kde jsou záchvaty spojeny s mu-

tací jednoho genu. Tyto monogenní syndromy jsou děděny dle mendelovských pravidel, a to autosomálně dominantně. Defektním produktem je zde podjednotka některého z iontových kanálů, jak také ukazuje tabulka 1. Zkratky syndromů jsou vysvětleny v dalším textu.

V případě *benigních familiálních novorozeneckých křečí* (BNFC) se 2.–3. den po narození objeví multifokální klonické nebo tonicko-klonické křeče, které trvají několik sekund až minut. Dobře reagují na terapii a vymizí spontánně do 6. měsíce života. Dítě je dále bez záchvatů a psychomotorický vývoj je normální. V 11–15% případů se ale v pozdějším životě objeví generalizované záchvaty často závislé na provokačních stimulech (zvukových, psychických).

Benigní familiární infantilní křeče (BFIC) jsou dalším autosomálně dominantním (AD) syndromem. Mutace je lokalizována na 19., 16. (v asociaci s paroxysmální choreoatetózou) a 2. chromozomu. Záchvaty začínají mezi 3.–12. měsícem, jsou krátké, parciální (záraz v činnosti, deviace hlavy a očí, hypertonus s cyanózou). Prognóza je příznivá.

Autosomálně dominantní noční frontální epilepsie (ADNFLE) je charakterizována nočními krátkými hypermotorickými či tonickými záchvaty, které se objevují v nakupezení většinou v NREM spánku krátce po usnutí nebo naopak před probuzením. Sekundární generalizace není častá. Záchvaty začínají mezi 10. až 20. rokem věku. Diferenciálně diagnosticky nutno odlišit zejména parasomnií. Efektivní bývá léčba karbamazepinem.

Tabulka 1. Geny pro monogenní idiopatické epilepsie

Syndrom	Chromozom/gen	Protein	
Generalizovaný			
BFNC	20 q/KCNQ2	podjednotka draslíkového kanálu	napětové řízený
	8 q/KCNQ3	podjednotka draslíkového kanálu	
GEFS+ (SMEI)	2 q/SCN1A, 2A	podjednotka sodíkového kanálu	
	19 q/SCN1B	podjednotka sodíkového kanálu	
	5 q/GABRG2	podjednotka GABAA rec.	ligandem řízený
Parciální			
ADNFLE	20 q/CHRNA4	podjednotka nikotinového acetylcholinového rec.	
	1 p/CHRNA2	podjednotka nikotinového acetylcholinového rec.	
ADPEAF	10 q/Lgi1	?	

Genetický výzkum dovolil identifikovat další, ve směř velmi vzácné epileptické syndromy. Největší pozornost vzbudil nový *syndrom generalizované epilepsie s febrilními záchvaty „plus“* (GEFS+) poprvé popsán v roce 1997.

Febrilní záchvaty (FZ) se objevují asi u 3–5% dětí do 5. roku života v asociaci s horečkou. Vylučujícím kritériem je přítomnost neuroinfekce či předcházející afebrilní záchvaty. FZ jsou často familiární, dědičnost je však komplexní. V různých rodinách byla nalezena vazba na chromozom 8, 19 či 2, a to na místa, kde se nacházejí podjednotky iontových kanálů či receptorů. Epidemiologické studie ukázaly, že asi u 7% dětí, které měly FZ, se do věku 25 let objeví afebrilní epileptické záchvaty, riziko rozvoje epilepsie je tak po prodělaných FZ asi desetkrát větší ve srovnání s ostatní populací.

Nedávno definovaný syndrom GEFS+ je relativně častý, klinicky však velmi variabilní, a to i v rámci jedné postižené rodiny. Nejčastějším fenotypem jsou FZ „plus“ – febrilní záchvaty, které ovšem přetrvávají i po 6. roce věku a mohou být doprovázeny afebrilními generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty. Méně často se k FZ přidávají záchvaty myoklonické, absence, myoklonicko-astatické či atonické. I v tomto případě je většina fenotypů benigních. Jako příčina byly identifikovány mutace genů pro podjednotky napětově-řízeného Na-kanálu a v roce 2001 též GABA_A receptoru.

Mutace stejných genů byly nalezeny i u jiného syndromu – *těžké myoklonické epilepsie v dětství* (SMEI, syndrom Dravetové). Ta může být součástí spektra GEFS+ u některých rodin. V případě tohoto syndromu se během 1. roku života objeví generalizované nebo unilaterální klonické či tonicko-klonické záchvaty, které jsou vázány na horečku a jsou často protrahované (až do epileptického statu). Později mohou být záchvaty myoklonické, absence, tonicko-klonické ale i parciální simplexní či komplexní a bez souvislosti s horečkou. Z tohoto obrazu tedy pramení pojem „polymorfni epilepsie“. Vlastní název syndromu je poněkud matoucí, myoklonické záchvaty se totiž vyskytují jen v období mezi 1.–6. rokem a nemusí vůbec dominovat. Záchvaty jsou na rozdíl od ostatních GEFS+ rezistentní na léčbu antiepileptiky a kolem 2. roku věku se objevuje mentální stagnace ale i ataxie a pyramidové jevy.

Monogenní epilepsie tedy mohou být generalizované i parciální. Jsou autosomálně dominantní, avšak s neúplnou penetrancí. Jsou charakteristické heterogenitou jak genetickou, tak fenotypovou. Mutace různých genů mohou mít nerozlišitelný „epileptický“ fenotyp. A naopak jedna mutace může vést k různým typům záchvatů, a to i v rámci jedné rodiny.

Familiární temporální epilepsie

Temporální epilepsie (TLE) znamenají velký medicínský problém, protože jsou nejčastějším typem parciálních epilepsií a záchvaty bývají farmakorezistentní. Kla-

sickým syndromem je meziální temporální epilepsie (MTLE) spojená s meziální temporální sklerózou (MTS). Řadí se mezi symptomatické ložiskové epilepsie, v anamnéze bývá iniciální inzult (většinou před 4. rokem věku) a rozvoj komplexních parciálních záchvatů již v dětství (průměr mezi 9.–11. rokem) (2). Existují dvě autosomálně dominantní (AD) formy TLE: neokortikální (laterální) TLE a familiární meziální temporální epilepsie (FMTLE). Prvně jmenovaná je též nazývána *AD parciální epilepsie se sluchovými halucinacemi* (ADPEAF). Její symptomy zahrnují zejména simplexní parciální záchvaty se sluchovými halucinacemi. Halucinace mohou být jednoduché (tinnitus) i komplexní v podobě hudby či hlasů. Vyskytnout se mohou i záchvaty s afázií ve smyslu ztráty porozumění, poruchy vnitřní řeči i exprese. Průběh bývá benigní (3). Mutovaným genem je *Lgi1* (na chromozomu 10q). Je to dosud jediný gen odhalený u temporálních epilepsií a také jediný případ, kdy produktem není iontový kanál. Funkce genu není objasněna, nejspíše se jedná o tumor-supresorový gen (9).

V případě *familiární meziální temporální epilepsie* záchvaty začínají v časně dospělosti (kolem 24. roku), jedná se o záchvaty s epigastrickou aurou, psychickými symptomy (iluzemi děja vu), sekundární generalizace není častá. V původní formě popsané Berkovicem jsou febrilní záchvaty v anamnéze vzácné, magnetická resonance (MR) mozku bývá normální. Prognóza je dobrá. Postupně ale byla publikována další pozorování, kde fenotyp byl odlišný. V některých rodinách byl vysoký výskyt febrilních křečí, záchvaty začínaly již v časném dětství nebo naopak v dospělosti. Též hipokampální patologie (na MR detekovaná například jako atrofie hipokampu, jedna z MR známek MTS) může být v některých rodinách častá, zejména u jedinců po prodělaných FL a s refrakterními záchvaty. Stále ale 71 % pacientů s FMTLE a hipokampální atrofií má benigní průběh. To kontrastuje s klasickou MTLE, kde refrakterní není jen 11–42 % pacientů. Časté jsou sekční nálezy oboustranných hipokampálních abnormit a pozitivní MR studie u příbuzných pacientů s FMTLE. Zdá se tedy, že hipokampální atrofie může být geneticky podmíněná, nemusí signalizovat špatnou kompenzovatelnost záchvatů a dokonce může být asymptomatická. Familiární TLE jsou geneticky heterogenní, nejedná se o jeden syndrom a molekulárně-genetické mechanismy zůstávají nejasné. Asociační studie prokázaly, že polymorfizmy některých genů (interleukin 1b, ApoE, promotoru prodynorfinu, receptoru GABA_B) mohou být rizikovým faktorem k rozvoji TLE a/nebo MTS. Je možné, že hereditární složka fokálních epilepsií je podhodnocována, ukazuje se, že řada pacientů s „kryptogenní“ epilepsií má často pozitivní rodinnou anamnézu.

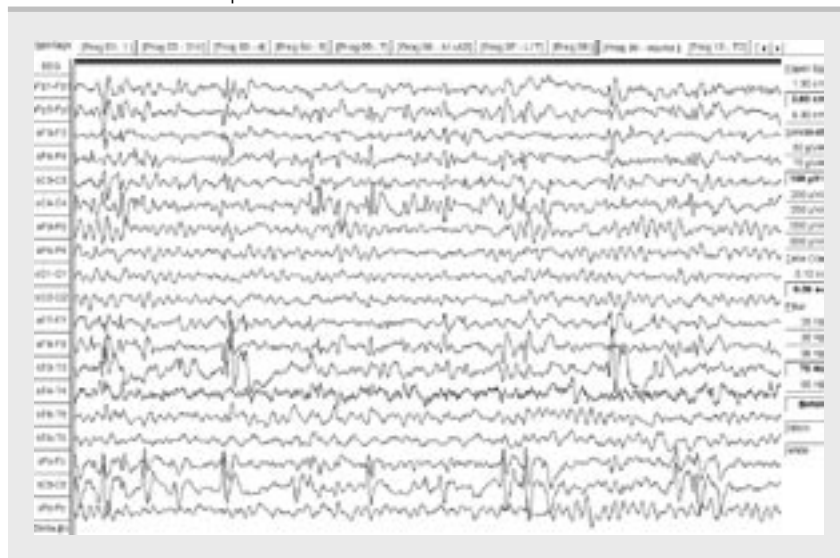
Ostatní idiopatické parciální epilepsie

Benigní epilepsie s centrotemporálními hroty (BECTS, rolandická epilepsie) je nejčastějším epileptickým syndromem dětského věku. Předmětem studia dědičnosti je zde především přítomnost charakteristických EEG nálezů (obrázek 1). Prevalence centrotemporálních hrotů je zvýšena u dvojčat i příbuzných pacientů s BECTS. Vazebné analýzy u některých rodin přinesly pozitivní výsledek na chromozomu 15q v oblasti, kde se nachází gen pro podjednotku acetylcholinového receptoru. Též u příbuzných pacientů s benigní dětskou okcipitální epilepsií se často nalézají EEG abnormity, zejména okcipitální výboje komplexů S-W, které se tlumí otevřením očí. Primární epilepsie provokovaná čtením je charakteristická záchvaty (nejčastěji orofaciálními myokloniemi) indukovanými čtením, zejména hlasitým, méně často psaním. Vědomí bývá zachováno, ale záchvat může progredovat do generalizovaného tonicko-klonického, pokud pacient čtení nepřeruší. I u tohoto syndromu je konkordance mezi dvojčaty vysoká. Další syndromy byly popsány jen u několika málo rodin, nejsou proto definitivně uznány. U familiární parciální epilepsie s variabilním ložiskem se záchvaty objevují zejména v noci, mohou být frontální, temporální i okcipitální. Mutace byla nalezena na chromozomu 22q. Autosomálně dominantní rolandická epilepsie s řečovou dyspraxií má kromě oro-facio-brachiálních motorických záchvatů i řečovou a kognitivní dysfunkci. Autosomálně recesivní rolandická epilepsie s paroxysmálním cvičením indukovanou dystonií a písarskou křečí byla lokalizována na chromozom 16p (11).

Idiopatické generalizované epilepsie (IGE)

Genetika tak stírá hranici mezi kryptogenní a idiopatickou epilepsií. Idiopatický syndrom zahrnuje samotnou epilepsií, bez strukturální léze mozku a dalších neurologických symptomů. Má charakteristické elektroklinické vlastnosti, bývá většinou věkově vázaný a má prokázanou nebo předpokládanou genetickou příčinu. Je tedy zřejmé, že vý-

Obrázek 1. EEG 10letého pacienta s BECTS. Výboje bifazických ostrých vln až komplexů ostrá – pomalá vlna oboustranně centrotemporálně



znam pojmu idiopatický musíme v epileptologii chápat ve smyslu jednotky sui generis, nikoliv onemocnění s neznámou etiologií. Termín idiopatický zůstává i v novém návrhu klasifikace, protože nahradit ho není jednoduché. Ne všechny idiopatické epilepsie jsou benigní a ne všechny genetické epilepsie jsou idiopatické (např. PME). Odpovídající by snad mohl být termín esenciální, užívaný též v medicíně. IGE tvoří asi 30% všech epilepsií. Jsou spojeny se 3 typy generalizovaných záchvatů: absencemi, záchvaty myoklonickými a tonicko-klonickými (GTCS). Epileptické syndromy ze skupiny IGE zahrnují: benigní myoklonickou epilepsii, epilepsii s myoklonicko-astatickými záchvaty, epilepsii s myoklonickými absencemi, epilepsii s dětskými absencemi (CAE), epilepsii s juvenilními absencemi (JAE), juvenilní myoklonickou epilepsii (JME) a epilepsii s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty. Poslední tři syndromy tvoří spektrum, které se překrývá v typech záchvatů i věku jejich začátku (IGE s variabilním fenotypem). Existuje i skupina IGE se začátkem v dospělosti. Pro CAE je charakteristická trias velmi častých krátkých absencí objevujících se od 4.–8. roku věku, normálního intelektu a bilaterálně symetrických a synchronních výbojů komplexů S-W 3 Hz (obrázek 2). U 40% pacientů se později objevují GTCS, které mohou přetrvávat i do dospělosti. U JAE záchvaty začínají mezi 10.–17. rokem, jejich frekvence bývá nižší a často se objevují i záchvaty GTCS či myoklonické. Většina pacientů s JME má kromě myoklonických záchvatů i GTCS a třetina též absence. Záchvaty začínají nejčastěji mezi 12.–14. rokem, s širokým rozmezím od 8 do 26 let. Typickým EEG vzorcem jsou generalizované výboje polyspikes-wave (obrázek 3). Záchvaty absencí a myoklonií často zůstávají nepoznány a onemocnění je diagnostikováno a správně syndromologicky zařazeno až v dospělosti, když se objeví GTCS (1, 8).

Genetika IGE

Popsané monogenní syndromy jsou děděny dle jednoduchých mendelovských pravidel. Tyto syndromy jsou však vzácné (incidence BFNC je 1/100 000, naproti tomu incidence CAE je 1/1000). Způsob dědičnosti běžných forem IGE je komplexní. Je zřejmé, že IGE jsou geneticky heterogenní. Existuje více genů pro vrozenou dispozici k záchvatům, dědičnost je oligogenní. V rámci jedné rodiny nejspíše působí jeden hlavní gen pro dispozici k záchvatům. Epileptický syndrom a jeho fenotyp (i to, zda se zá-

chvat vůbec objeví) jsou výsledkem konstelace dalších modifikujících genů a jejich interakcí jak mezi sebou, tak s faktory prostředí. Proces hledání genu pro záchvatovou dispozici je zatím na počátku a ani rozsáhlé studie nepřinesly jednoznačně pozitivní výsledek. Byla identifikována řada podezřelých lokusů (na chromozomu 6q, 8p, 15q) (9). V posledním roce byly zaznamenány dílčí úspěchy. Mutace GABA_A receptoru (5q, GABRA1) byla nalezena u vzácné formy JME, mutace jiné podjednotky (5q, GABRG2) u rodiny s CAE a FZ (10).

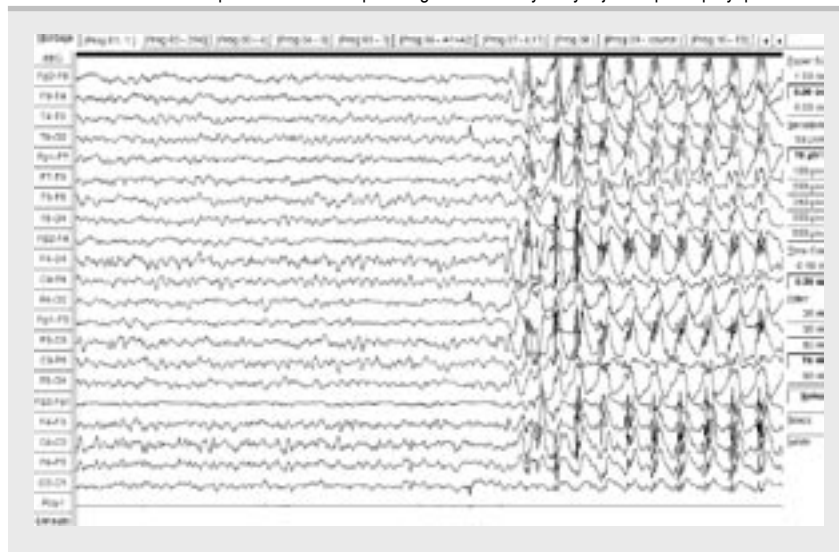
Kanálopatie

Z jedenácti identifikovaných „epileptických“ genů jich deset kóduje iontové kanály. Stejněho typu budou nejspíše i dosud nenalezené geny pro záchvatovou predispozici. To nemůže být překvapením, protože iontové kanály jsou základem pro přenos signálů mezi buňkami i pro vedení vzruchů axony. Každá mutace vedoucí k dysfunkci kanálu tak může přímo změnit excitabilitu mozku. Z výše uve-

Obrázek 2. EEG 8leté pacientky s CAE. Epizoda generalizovaných výbojů komplexů S-W 3Hz



Obrázek 3. EEG 15letého pacienta s JME. Epizoda generalizovaných výbojů komplexů polyspikes – wave



deného je zřejmé, že se idiopatické epilepsie zařadily do rychle rostoucí skupiny kanálopatii, vrozených paroxysmálních chorob způsobených mutací genů kódujících různé iontové kanály. Mezi ně se řadí i choroby, které nespadají do působnosti neurologů (cystická fibróza, syndrom dlouhého QT a řada dalších). Kanálopatie centrálního nervového systému se projevují například jako familiární hemiplegická migréna, epizodická ataxie, 6. typ spinocerebelární ataxie či hyperekplexie. Kanálopatie nervosvalové přicházejí například ve formě myotonii a paramyotonii, periodických obrn či maligní hypertermie (13). Není proto žádnou výjimkou, že se v rodině a případně i u jednoho pacienta vyskytuje více typů paroxysmálních chorob. Epileptické záchvaty se často objevují u 1. typu epizodické ataxie či paroxysmální kinesiogené dyskineze. Asociace migrény a epilepsie je dobře známá, někdy může být problémem i odlišení migrenózních a epileptických (například okcipitálních) záchvatů. Asociační studie prokazují spojení mezi náchylností k IGE a mutací v genu pro podjednotku kalciového kanálu (19p, CACNA1A). Stejný kanál je odpovědný za epizodickou ataxii typ 2, 6. typ SCA a familiární hemiplegickou migrénu (9)!

Klinický dopad

Při důsledně odebrané rodinné anamnéze se výskyt záchvatů u pacientova příbuzného objeví často. Epidemiologické studie ukazují, že příbuzný pacienta s IGE má dvakrát až třikrát zvýšené riziko onemocnění oproti populaci. Dle konkordance u dvojčat je v dané rodině velká shoda v epileptickém syndromu. Avšak například u CAE, kde je riziko rozvoje záchvatů pro příbuzného 1. stupně 4 až 10 %, jen čtvrtina postižených má také fenotyp CAE, polo-

vina má jiný syndrom IGE a zbytek má febrilní křeče. Většinou je však možno v rodině dobře predikovat prognózu onemocnění. Je možné, že mutace v iontovém kanálu může přispívat k farmakorezistenci. Příkladem může být rozdíl v odpovědávosti na léčbu u syndromů GEFS+ a SMEI. Oba syndromy jsou způsobeny mutací v napětově-řízeném sodíkovém kanálu. Jedním ze základních mechanismů působení antiepileptik je modulace iontových kanálů a častým terčem je právě sodíkový kanál. Takto působí například fenytoin, karbamazepin, lamotrigin a částečně topiramát. U pacientů se SMEI může být postiženo místo, kam se antiepileptikum váže, jiná mutace vedoucí ke GEFS+ nemusí takto strukturu kanálu změnit (bodová mutace) a odpověď na terapii je pak dobrá (12).

Pacient s podezřením na familiární epilepsii by měl být konzultován u klinického genetika. V Česku je v současné době možno provést DNA diagnostiku GEFS+ (aktuálně genu SCN1A, v nejbližší budoucnosti i SCN2A, SCN1B i GABRG2).

Závěr

Rozpoznání genových defektů odpovědných za některé epilepsie poprvé dokázalo osvětlit molekulárně-genetickou podstatu vrozené dispozice k záchvatům. Genetické studie tak pomohly definovat nové epileptické syndromy. Geny pro běžné epileptické syndromy však dosud zůstávají neodhaleny. Také je málo známo o tom, jak určitá mutace vyvolává specifické klinické projevy. A zejména stále nevíme, co spouští vlastní záchvat. Zodpovězení těchto otázek by v budoucnosti umožnilo vývoj nových cílených terapeutických prostředků a případně i genové terapie.

Literatura

1. Avoli M, Rogawski MA, Avanzini G. Generalized Epileptic Disorders: An Update. *Epilepsia* 2001; 42: 445–457.
2. Blümcke I, Thom M, Wiestler OD. Ammon's Horn Sclerosis: A maldevelopmental Disorder Associated with Temporal Lobe Epilepsy. *Brain Pathol* 2002; 12: 199–211.
3. Brodtkorb E, Gu W, Nakken KO, Fischer C, Steinlein OK. Familial Temporal Lobe Epilepsy with Aphasic Seizures and Linkage to Chromosome 10q22–q24. *Epilepsia* 2002; 43: 228–235.
4. Engel J. A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 1–8.
5. Guerrini R, Parmeggiani L, Thomas P. The clinical spectrum of epilepsy. In: Asbury et al. *Diseases of the Nervous System*. Cambridge University Press 2002: 1248–1270.
6. Jacobs MP, et al. Future directions for epilepsy research. *Neurology* 2001; 57: 1536–1542.

7. Komárek V. Strategie antiepileptické terapie. *Lék listy* 2003; 21: 10–11.
8. Mattson RH. Overview: Idiopathic Generalized Epilepsies. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl. 2): 2–6.
9. Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, Berkovic S. Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 171–176.
10. Noebels JL. Exploring New Gene Discoveries in Idiopathic Generalized Epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl. 2): 16–21.
11. Ottman R. Progress in the Genetics of the Partial Epilepsies. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl. 5): 4–30.
12. Ramachandran V, Shorvon SD. Clues to the Genetic Influences of Drug Responsiveness in Epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl. 1): 33–37.
13. Zuberi SM, Hanna MG. Ion channels and neurology. *Arch Dis Child* 2001; 84: 277–280.

Další literatura u autora