Zpráva z 5th Dianalund International Conference on Epilepsy (Implementing Epilepsy Genetics in Clinical Practice) konaného v Korsør Lystskov v Dánsku 7.-8. Dubna 2022

Konference měla několik témat:

Péče o pacienty s epilepsií od dětství do dospělosti

Genetické testování je smysluplné i u dospělých pacientů, protože může pomoci v terapeutické rozvaze. Genetické vyšetřený objasnilo etiologii epilepsie u 23% vyšetřených dospělých pacientů, nejčastěji u těch mentální retardací, začátkem epilepsie v dětství a farmakoresistentními záchvaty. Nejčastěji jsou nalézány patogenní varianty v genu *SCN1A*. (Johanessen et al., 2020). Již se začínají objevovat publikace popisující kultní fenotyp geneticky podmíněných epileptických encefalopatií (např. KCNQ2 od Boets et al., 2021).

Výtěžnost genetického testování klesá věkem, nejvyšší (60%) je u epilepsií se začátkem v neonatálním věku, mezi 2. měsícem a 2. rokem je to 26%, mezi 2. a 9. rokem to je 13%, a pokud epilepsie začala po 10. roce, tak je to pouze 1%. Kromě epilepsií s časným začátkem by se měli testovat pacienti s komorbiditami (mentální deficit, autismus), progresivní myoklonické epilepsie, nonlesionální familiární fokální epilepsie, farmakoresistentní non-lesionální fokální epilepsie před epileptochirurgickýcm výkonem, epilepsie na podkladě fokální kortikální malformace. U idiopatických (genetických) generalizovaných epilepsií se na rozvoji epilepsie podílí polygenní varianty s nízkou penetrancí, velkou genotypickou heterogenitou. V této skupině by se měli vyšetřit „atypické" pacienty, tj. se začátkem epilepsie před 6. rokem věku, kognitivním deficitem, fokálními epileptiformními výboji či postnatálními změnami na MRI mozku. Nové studie ukazují, že tzv. vzácné geneticky podmíněné epilepsie zřejmě nejsou tak vzácné (např. incidence PRRT2 je 1:9970 živě narozených, SCN1A 1:12200, SLC2A1 1:24300). Testování ukončí diagnostickou odysseu a může se modifikovat terapie.

Převedení pacienta s geneticky podmíněnou epilepsií z péče rodinně orientovaného pediatrického systému do péče o dospělé, která je orientovaná na pacienta je obvykle obtížné a naráží na mnoho překážek. Vzniká proto doporučení, dotazníky, návody, jak nejlépe převedení pacienta uskutečnit. Tématu s věnovala D.M. Andrade. V rámci přípravy na převedení pacienta je vhodné zvážit např. kontrolní zobrazení mozku či doplnit genetické vyšetření. Pacienti s diagnostikovanými geneticky podmíněnými epilepsiemi jsou pro většinu dospělých neurologů novinkou a nejsou na ně připraveni. V Dánsku probíhá celostátní šetření ohledně předávání pacientů a jsou připravována doporučení.

„Natural history studies" se zaměřují na longitudinální sledování a popis vývoje fenotypu pacientů u jednotlivých genů, hledají se biomarkery nemocí a stratifikují se pacienti podle tíže onemocnění, typu mutací, věku rozvoje záchvatů, apod. Budují se registry pacientů na národní úrovni či mezinárodně (Reference Networ for rare and complex epilepsies, EpiCARE Registry).

„Precision medicine" přináší poznatky z n-of-1 zkoušek. V Německu je možné vyzkoušet lék v off-label indikaci max. u 4 pacientů v jednom centru – jde o kasuistiky či série kasuistik.

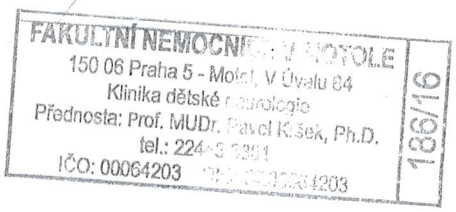
V mezinárodním smyslu znamená n-of-1 studie to, že se u jednoho pacienta zkoušený lék vysadí a nasadí několikrát a zkoumá se jeho efekt. Interval podávání/vysazení léku by měl být trojnásobek nejdelšího úseku bezzáchvatového období daného pacienta.

Novinky z farmakoterapie:

- fenfluramin je efektivní u pacientů se syndromem Dravetové jak v dětství, tak v dospělosti
- ganaxolon snižuje počet konvulzivních záchvatů u pacientl s mutaci v *CDKL5*
- L-serin snižuje počet záchvatů, množství epileptiformních výbojů a zlepšuje chování u epilepsií na podkladě null variant v genu *GRIN2A* a *GRIN2B*
- radiprodil efektivní *i GRIN2B* epileptické encefalopatie (infantilní spasmy)
- 4-aminopyridin efektivní u GoF mutací *KCNA2*
- amitriptylin efektivní u vybraných GoF mutaci v *KCNQ2*
- uridin efektivní u uridin-responsivní epileptické encefalopatie podmíněné mutací v genu *CAD*

Genetické vyšetření by mělo být součástí vyšetření před epileptochirurgickým výkonem. Pokud je nález v genech pro kanálopatie nebosynaptický přenos, pak jsou operační výsledky obvykle nepříznivé. Pokud je u MRI negat. epilepsie mutace v GATOR komplexu, tak jsou operační výsledky dobré.

Na webu https://riskcalc.org/ je dostupný kalkulátor prognosy bezzáchvatovosti po epileptochirurgickém výkonu.

R. Kalviainen upozornila, že na děti matek s epilepsií to nejsou jen protizáchvatové léky, které matky berou a které mají vliv na plod, ale také genetická výbava matky.

MUDr. Katalin Štěrbová