

Fotowrażliwość w zespole Dravet na przykładzie dziewczynki z mikrodelecją w *locus* 2q24.3 obejmującą gen *SCN1A* – opis przypadku

Photosensitivity in a girl with Dravet syndrome due to microdeletion in 2q24.3 *locus* of *SCN1A* gene – a case report

Elżbieta Szczepanik¹, Iwona Terczyńska¹, Anetta Jeziorek¹, Jolanta Tryfon¹, Dorota Hoffman-Zacharska²

¹ Klinika Neurologii Dzieci i Młodzieży, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

² Zakład Genetyki Medycznej, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

STRESZCZENIE

Fotowrażliwość wykazuje 40–60% chorych z zespołem Dravet (DS). Autorki pracy omawiają przypadek 7-letniej dziewczynki z DS, u której dominującym objawem klinicznym była wrażliwość na wzorce. Napady padaczkowe, w liczbie do kilkuset na dobę, były prowokowane przez wzorce, niezależnie od hipertermii. Większość napadów nieświadomości i mioklonicznych pojawiało się w czasie celowego wpatrywania się dziecka w różnorodne, niekiedy bardzo subtelne wzory. Badania molekularne wykazały mutację punktową fragmentu o wielkości 1,8 Mb, na jednym z chromosomów 2, w *locus* 2q24.3 obejmującą cały gen *SCN1A* oraz 6 dodatkowych genów, z których *SCN9A* może odgrywać rolę modyfikatora fenotypu. Pacjentka była bez efektu leczona walproinianem (VPA), wigabatryną (VGB), lamotryginą (LTG), topiramatem (TPM), etosuksymidem (ESM), lewetyracetamem (LEV). Po wprowadzeniu w wieku 4 lat stiripentolu dodanego do VPA i klobazamu (CLB) fotowrażliwość ustąpiła, rozwój poznawczy dziewczynki pozostawał w normie.

Słowa kluczowe: zespół Dravet (DS), ciężka miokloniczna padaczka niemowląt, *SCN1A*, fotowrażliwość

ABSTRACT

40–60% of patients with Dravet syndrome (DS) suffer from photosensitivity. Authors report on the case of a 7 year-old girl with Dravet syndrome with sensitivity to patterns. Seizures, up to hundreds per day, were triggered by patterns, independently of hyperthermia. Majority of absences and myoclonic seizures occurred while intentionally staring at varied strip patterns in her environment, sometimes very subtle. Molecular analysis revealed the point mutations in the *SCN1A* coding sequence of the size 1.8 Mb on the one chromosome 2, in locus 2q24.3, encompassing the whole *SCN1A* and six additional genes, of which *SCN9A* may act as phenotype modifier. The patient was treated with valproate (VPA), vigabatrin (VGB), lamotrigine (LTG), topiramate (TPM), ethosuximide (ESM), levetiracetam (LEV) without effect. After introducing stiripentol added to VPA and clobazam (CLB) at the age of 4 years, regression of photosensitivity was observed, her cognitive development is within normal range.

Key words: Dravet syndrome (DS), severe myoclonic epilepsy in infancy, *SCN1A*, photosensitivity

WSTĘP

Fotowrażliwość (FW) może być uwarunkowana genetycznie lub mieć charakter nabyty. Najsilniej powiązana jest z grupą uogólnionych padaczek idiopatycznych ze szczytem występowania między 12. a 15. rokiem życia (r.ż.). Poniżej 5. r.ż. fotowrażliwość obserwowana jest rzadko, a jej obecność u niemowląt powinna zawsze budzić niepokój, gdyż często jest związana z postępującymi schorzeniami ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (m.in. ceroidolipofuscynoza, choroby mitochondrialne) [1]. Wczesne ujawnienie się FW jest charakterystyczne również dla zespołu Dravet (ang. *Dravet syndrome* – DS). Bioelektryczna i/lub kliniczna wrażliwość na fotostymulację oraz na wzorce występuje u około połowy dzieci z tym zespołem w różnym, zwykle poniemowlęcym okresie życia [2].

Zespół Dravet, do niedawna definiowany jako ciężka miokloniczna padaczka niemowląt (ang. *severe myoclonic epilepsy of infancy* – SMEI), klasyfikowany jest obec-

nie w grupie genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych o wczesnym początku (ang. *early infantile epileptic encephalopathies* – EIEE) jako typ 6 [3]. DS dotyczy dzieci z prawidłowym do czasu ujawnienia się choroby rozwojem psychoruchowym. Pierwsze objawy występują zwykle przed 12. miesiącem życia (m.ż.) i mają na ogół postać nawracających, wydłużających się w czasie napadów uogólnionych lub jednostronnych klonicznych, zmiennych co do strony, wyzwalanych przez hipertermię (infekcja, kąpiel, wysiłek fizyczny), niekiedy w związku czasowym ze szczepieniem. Od około 2. r.ż. pojawiają się napady padaczkowe o innej morfologii, zwłaszcza nietypowe napady nieświadomości, miokloniczne oraz toniczno-kloniczne, a wraz z nimi zahamowanie lub regres rozwoju, zaburzenia zachowania, agresja, objawy mózdkowe. Charakterystyczne dla tego zespołu są stany padaczkowe oraz oporność na leki. U około połowy dzieci z DS, w różnym, zwykle poniemowlęcym okresie życia,

występuje bioelektryczna i/lub kliniczna wrażliwość na fotostymulację oraz, znacznie rzadziej, wrażliwość na wzorce [2,4]. Najczęstszą przyczyną (70–80%) klinicznie rozpoznanego DS są mutacje genu *SCN1A* (MIM 182389) [3], kodującego podjednostkę alfa napięciowozależnego kanału sodowego typu I – Nav1.1. Gen ten jest zlokalizowany w locus 2q24.3 w sąsiedztwie innych genów kodujących podjednostki kanałów sodowych, w tym *SCN9A* (MIM 603415), który uważany jest obecnie za modyfikator fenotypu w DS [5]. Mutacje genu *SCN1A* prowadzące do wystąpienia DS mają charakter heterozygotyczny, głównie są to mutacje punktowe, u kilku procent chorych identyfikuje się delecje części lub całego genu [4]. Około 95% mutacji genu *SCN1A* to mutacje *de novo* [6].

W artykule przedstawiono przypadek dziewczynki z DS, u której w obrazie klinicznym dominowała, wybitna wrażliwość na wzorce już od wieku niemowlęcego. Rozpoznanie kliniczne zostało potwierdzone badaniem molekularnym.

OPIS PRZYPADKU

Dziewczynka, pierwsze dziecko młodych, zdrowych rodziców, urodzona o czasie, siłami natury, eutroficzna, oceniona na 9–10 pkt Apgar. Wywiad ciąży-porodowy nieobciążony, rozwój psychoruchowy prawidłowy. Babcia chorowała na padaczkę określaną jako pourazowa, ale uraz nie był ciężki.

W 4. m.ż., w 8. dobie nieżyty żołądkowo-jelitowy z towarzyszącą gorączką powyżej 39°C wystąpił pierwszy, trwający ok. 50 minut epizod napadowy o złożonej morfologii: przez pierwsze 10 minut obserwowano mioklonie (tułów, głowa), potem trwające ok. 40 minut klonie/mioklonie kończyn górnych, następnie zeszywnienie, zwrot głowy w prawo i klonie prawej powieki oraz prawego kącika ust, brak kontaktu, trudności z oddychaniem. Z uwagi na kontakt z wirusem HSV1, dziewczynkę przeleczono acyklowirem. Nie stwierdzono odchyień w zapisie EEG, w badaniu TK głowy opisano niewielkie poszerzenie przestrzeni płynowych otokomózgowych. Kolejne drgawki w związku z infekcją i gorączką, szybko przerwane wlewką doodbytniczą z diazepamem (BDZ), wystąpiły w 12. m.ż. Po 10 dniach rodzice zauważyli, że dziewczynka w trakcie zabawy znieruchomiła i nie było z nią kontaktu. Rozpoznano padaczkę, a do leczenia włączono kwas walproinowy (VPA), uzyskując przy poziomie ok. 90 µg/ml 4-miesięczną remisję. Napady powróciły w 16. m.ż., początkowo miały charakter uogólniony toniczno-kloniczny w związku z gorączką, kąpielą i kilkakrotnie światłem (światłówka lub migające lampki), potem także polimorficzny (nieświadomości, częściowe złożone i miokloniczne), przeważnie bezgorączkowy. Z czasem rodzice zorientowali się, że dziewczynka celowo i z przyjemnością wpatruje się w światłówkę oraz skupia wzrok na powierzchniach pokrytych geometrycznymi wzorami i różnymi fakturami, jak tkaniny w paski, sztruks, jeans, ściągacz w ubraniach, kratka wentylacyjna, wycieraczka, podeszwy od butów, kody kreskowe na produktach, kratki w zeszycie, siatka w kojcu itp., a także, że wpatrywanie się pod odpowiednim kątem w takie wzory oraz bodźce

światłone wyzwała u niej napady, najczęściej nieświadomości i miokloniczne. Ich liczba wahała się od kilkudziesięciu do kilkuset na dobę. Próba odwrócenia uwagi kończyła się buntem, a profilaktyka (brak TV, ograniczenie jazdy samochodem, gładkie ściany i ubrania, likwidacja oświetlenia) zmniejszyła liczbę napadów tylko częściowo. Dziecko przestało chodzić na spacer, bo napady wyzwalano nawet spoglądanie na dachówki i płyty. Stosowanie wigabatryny (19. m.ż.) pogorszyło stan kliniczny, po jej odstawieniu do leczenia dodano lamotryginę w dawce 20 mg/dobę, a następnie topiramatem (100 mg/dobę) – nie uzyskując poprawy.

Z rozpoznaniem „padaczka oporna na leczenie” dziecko przyjęto po raz pierwszy do Kliniki Neurologii Dzieci i Młodzieży Instytutu Matki i Dziecka w wieku 2 lat i 4 miesięcy. Nie stwierdzono odchyień w badaniu neurologicznym, rozwój psychoruchowy był prawidłowy (IR w skali Brunet-Lezine 87). W czasie kolejnych pobytów obserwowano wielokrotnie napady miokloniczne i nieświadomości z reguły prowokowane wpatrywaniem się dziecka we wzory o geometrycznym charakterze, występowały też napady toniczno-kloniczne prowokowane gorączką. W seryjnych zapisach EEG i wideo-EEG w czuwaniu, senności i śnie rejestrowano rozszniane iglice oraz mniej lub bardziej liczne zmiany uogólnione w postaci 1–3-sekundowych wyładowań zespołów iglica/wieloiglica fala 2–3 Hz o ampl. do 500 µV, którym z reguły towarzyszyły mioklonie. Identyfikacja ewentualnych zaburzeń świadomości z uwagi na krótki czas trwania wyładowań była bardzo trudna, tym bardziej, że obserwowano również „zagapiania” bez jednoczasowych zmian w zapisie EEG. Jeszcze trudniejsze okazało się udokumentowanie fotowrażliwości. Przy zastosowaniu standardowej procedury, tj. błyski 1–60 Hz (co 10 s, przez 10 s) oraz błyski (16, 18, 20 Hz) i wzorce (tj. paski pionowe, poziome, kratki mała i duża), mimo licznych badań powtarzanych we wszystkich stanach behawioralnych wyładowania pojawiały się bardzo rzadko, bez regularności, tylko w czuwaniu, sporadycznie towarzyszyły im napady kloniczne. Najlepszym stymulatorem, dzięki któremu wykazano odpowiedź fotonapadową i fotodrgawkową okazał się kolorowy kabel od czepek elektrodowego. Podejmowano próby modyfikacji leczenia, odstawiono lamotryginę. Wprowadzenie do leczenia etosuksymidu (do 500 mg/dobę) i zwiększenie dawki topiramatu (do 120 mg/dobę) przyniosło jedynie krótkotrwałą poprawę. Nieskuteczny okazał się lewetyracetam (500 mg/dobę). W tym czasie nasiliły się napady uogólnione toniczno-kloniczne, z tendencją do przechodzenia w stany padaczkowe.

Opisane powyżej ciężkie, źle leczone zaburzenia napadowe u prawidłowo rozwijającego się dziecka potwierdziły oporną na leczenie padaczkę, ale jej etiologia nie była łatwa do ustalenia. W Klinice Neurologii IMiD nigdy nie hospitalizowano pacjenta z tak nasiloną i tak niezwykłą (tj. na praktycznie każdy, niekiedy subtelny wzór) fotowrażliwością. Charakter i przebieg napadów oraz ich związek z hipertermią sugerowały co prawda DS, ale brano pod uwagę również inne schorzenia OUN przebiegające z FW, zakładając taką możliwość ich współwystępowania.

Wykonano MRI ze spektroskopią, badania metaboliczne z krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego (m.in. Tandem MS i profil kwasów organicznych metodą GCMS, kwas mlekowy, aminogram, CDGs), które nie wykazały nieprawidłowych zmian. Wykluczono celiakię.

W celu potwierdzenia lub wykluczenia zespołu niedoboru transportera glukozy typu I (ang. *GLUT1 deficiency syndrome 1* – GLUT1DS1; MIM 606777) oraz DS wykonano badania molekularne pod kątem obecności mutacji w genach *SLC2A1* (MIM 138140), a także *SCN1A*. W obu przypadkach przeprowadzono sekwencjonowanie obszaru kodującego genów (bezpośrednie sekwencjonowanie wszystkich eksonów i obszarów na styku ekson/intron) oraz analizę dawki genu – obecność delekcji / duplikacji [metoda multipleksowej amplifikacji sond zależnej od ligacji (ang. *Multiplex ligation probe amplification* – MPLA), z zastosowaniem zestawów komercyjnych firmy MRC-Holland P138-*SLC2A1* oraz P137-*SCN1A*]. Obecność delekcji genu *SCN1A* zweryfikowano i określono jej zakres metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (ang. *array comparative genomic hybridization* – aCGH) przy zastosowaniu platformy NimbleGen i płytek mikromacierzowych dla chromosomu 2 w formacie 385K (HG18 CHR2 FT Chromosome 2 TilingArray; Roche NimbleGenInc).

Badania molekularne wykazały brak mutacji w genie *SLC2A1*, co wykluczyło u pacjenta GLUT1DS1. Analiza genu *SCN1A* nie wykazała żadnych mutacji punktowych w badanych obszarach (*SCN1A* c.[=];[=]), jednak stwierdzono delekcję wszystkich eksonów genu *SCN1A* w jednym allelu genu [mlpa (P137)x1], co potwierdziło u pacjenta rozpoznanie DS. Zakres delekcji ustalony z zastosowaniem metody aCGH określono na fragment o wielkości 1.8 Mb w *locus* 2q24.3 [array2 (166,215,551-168,029,755)x1] obejmujący cały gen *SCN1A* oraz 6 dodatkowych genów, w tym kodujących inne podjednostki alfa kanałów sodowych *SCN9A*, *SCN7A* [UCSC Genome Browser on Human Mar. 2006 (NCBI36/hg18) Assembly, <http://genome-euro.ucsc.edu>]. Zidentyfikowana u pacjenta delekcja miała charakter *de novo*, analiza DNA rodziców wykazała u nich obecność prawidłowej liczby kopii genu *SCN1A* [mlpa (P137)x2].

Ostatecznie w 2010 r., po molekularnym potwierdzeniu DS, do leczenia włączono stiripentol w dawce do 1000 mg/dobę w połączeniu z VPA (500 mg/dobę) oraz CLB. Uzyskano całkowite ustąpienie fotowrażliwości i znaczącą redukcję napadów do 1–2 co kilka miesięcy. Rozwój poznawczy dziecka pozostawał w granicach normy (IR = 80), ale z deficytami w zakresie rozwoju koordynacji wzrokowo-ruchowej. Z czasem pojawiły się objawy atakcji mózdkowej.

DYSKUSJA

U prezentowanej dziewczynki w 4. r.ż., rozpoznaliśmy DS, potwierdzony badaniem molekularnym. Dominującym objawem w obrazie padaczki u przedstawionej chorej była wrażliwość na wzorce, prowadząca do występowania bardzo licznych, gromadnych napadów nieświadomości i mioklonicznych.

Fotowrażliwość charakteryzuje się nieprawidłową reakcją kory mózgu w odpowiedzi na fotostymulację (FS) i/lub wzorce. Wyraża się ona obecnością w zapisie EEG uogólnionych wyładowań iglic i zespołów iglica-fala (reakcja fotonapadowa, *photoparoxysmal response* – PPR) [7]. FW, w tym wrażliwość na wzorce wykazuje 40–60% chorych z DS [2,8]. Dla porównania częstość występowania FW w populacji ogólnej wynosi 1,4%, a wśród chorych na padaczkę średnio 10% [9–12].

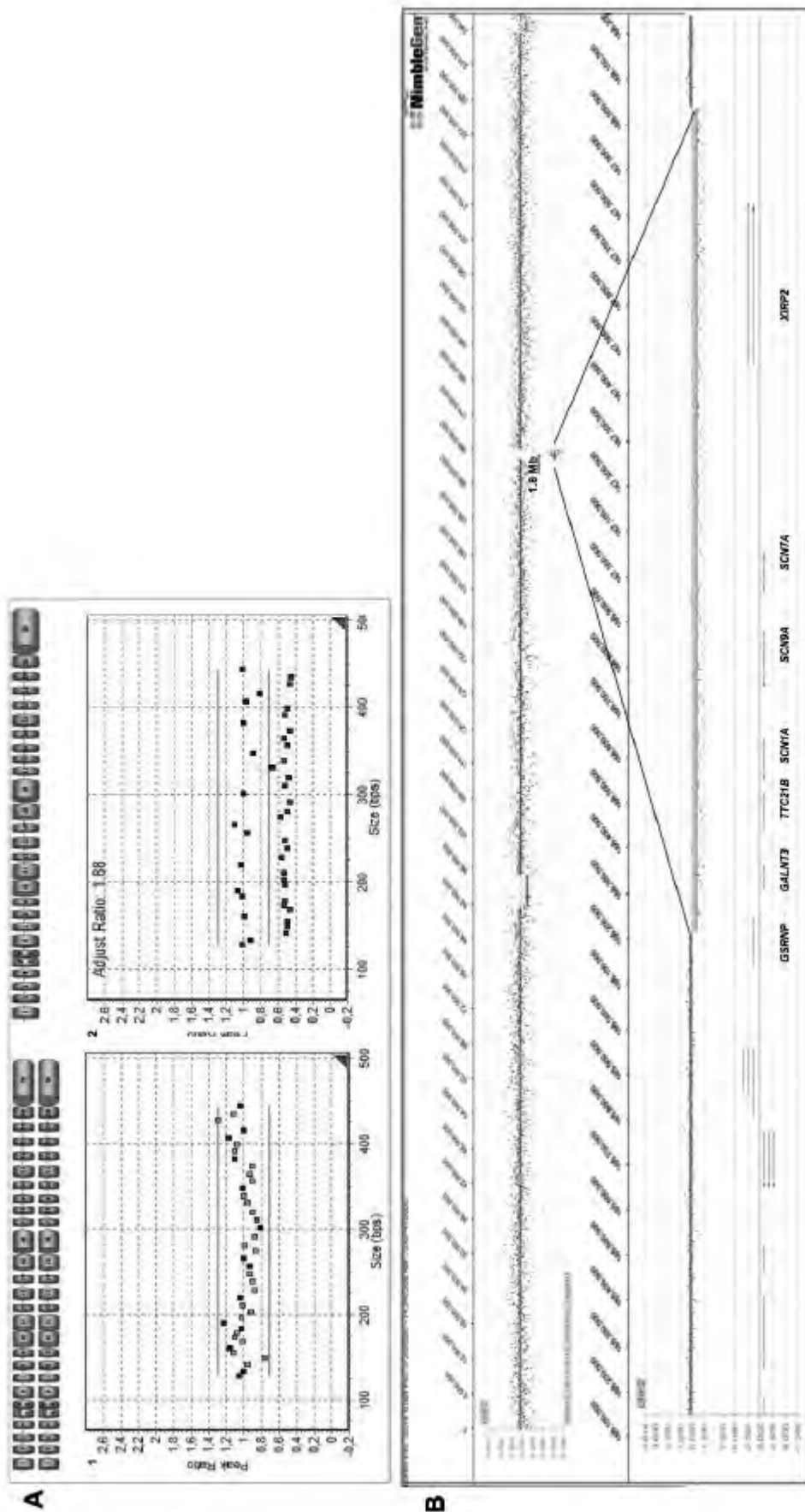
Fotostymulacja i/lub stymulacja wzorcami wyzwalają na ogół mioklonie, które mogą ustąpić lub przejść w napad uogólniony toniczno-kloniczny. Pojawiają się też napady uogólnione kloniczne, toniczne, nietypowe nieświadomości i ogniskowe (częściowe złożone) [8,11], przy czym u jednego chorego mogą występować różne ich typy. Wzorce z reguły prowokują napady miokloniczne [8]. Osoby z dużą fotowrażliwością często wykazują tendencję do samostymulacji, poprzez mruganie powiekami lub jak w przypadku opisanego chorego, wpatrywanie się w źródło światła lub wzorce [8].

Zjawisko wrażliwości na światło o stałym natężeniu badał Oguni i wsp. [13]. U 6 z obserwowanych 39 dzieci liczba napadów wzrastała znacząco do ponad 100–200/dobę, gdy znajdowały się w pomieszczeniach o dużym natężeniu światła. Dominującym typem napadów były mioklonie i nietypowe napady nieświadomości, często z miokloniami powiek. Taką wrażliwość na światło o stałym natężeniu obserwował już wcześniej Takahashi i wsp. [14]. W jego opinii cecha ta dotyczyła najcięższych przypadków DS.

Fotowrażliwość w DS pojawia się między 9. m.ż. a 9. r.ż., choć obserwowano ją w zapisach EEG już u dzieci w 3. m.ż. [7,8,15]. Częstość występowania FW w tym zespole początkowo rośnie, mimo podawania walproinianów – leków o udokumentowanym działaniu profilaktycznym, a potem stopniowo zmniejsza się. Po 5. r.ż. maleje wrażliwość na światło, po 7. r.ż. na wzorce [2]. Jej wczesna detekcja może stanowić istotny element diagnostyczny [16].

Poszukując zależności fenotyp kliniczny a fotowrażliwość w DS, Bernardina i wsp. stwierdzili cięższy przebieg choroby i gorsze rokowanie u dzieci z dużą FW [17]. Inni badacze powyższej problematyki potwierdzają ten pogląd twierdząc, że padaczki z fotowrażliwością i wrażliwością na wzorce w znamienny sposób związane z samostymulacją, są niezwykle odporne na leczenie farmakologiczne i często dochodzi w ich przebiegu do prowokacji stanów napadowych napadów nieświadomości, mioklonicznych i klonicznych [2]. Tak ciężki przebieg schorzenia rzeczywiście miał początkowo miejsce u obserwowanej przez nas chorej. Dopiero podanie, zgodnie z aktualnymi zaleceniami, stiripentolu w połączeniu z VPA i CLB zmieniło tę sytuację, znacząco redukując liczbę napadów jak i fotowrażliwość oraz tendencję do ich stymulacji [18].

Patofizjologia FW, w tym wrażliwości na wzorce, uznawana jest za zjawisko, w którym dochodzi do nadmiernego pobudzenia kory wzrokowej. Jak wynika z badań, większość napadów prowokowanych bodźcami wzrokowymi jest następstwem pobudzenia kory skroniowo-ciemię-



Ryc.1 Charakterystyka podłoża molekularnego zespołu Dravet u prezentowanej pacjentki. *Characterisation of the molecular background of the Dravet Syndrome in presented patient.*

Identyfikacja delekcji wszystkich eksonów genu *SCN1A* u probanta (2) w porównaniu do osoby kontrolnej, o prawidłowej liczbie kopii genu (1)

A. Analiza przeprowadzona z zastosowaniem metody MLPA. Na rycinie przedstawiono graficzną interpretację wyników. Poziome linie wskazują wartości progowe dla duplikacji i delekcji badanych fragmentów DNA, poszczególne punkty przedstawiają sondy je reprezentujące – eksony genu *SCN1A* (położone poniżej wartości progowej w zakresie od -0.4 do -0.6 u probanta, co świadczy o delekcji jednej kopii genu) oraz sondy kontrolne.

Identification of the SCN1A mutation – deletion of all exons in proband (2) in comparison to the normal control (1).
Analysis was performed using the MLPA technique.

B. Określenie zakresu delekcji w obrębie chromosomu 2 u probanta z zastosowaniem techniki arrayCGH. Obniżenie sygnału dla sond reprezentujących fragmenty w locus 2q24.3 wskazuje na delekcję fragmentu o wielkości 1.8 Mbp, obejmującego gen *SCN1A* oraz geny z nim sąsiadujące.

Characterization of the deletion range identified on chromosome 2. Analysis performed for proband with the arrayCGH technique. Localization of the probes' signal indicates the 1.8 Mb deletion in locus 2q24.3, covering the SCN1A and adjacent genes.

niowo-potylicznej jednej lub obu półkul mózgu, często z propagacją do innych okolic mózgu. Determinuje to rodzaj napadów padaczkowych [1]. W chorobach, u podłoża których leży mutacja w genie *SCN1A* występuje dysfunkcja interneuronów hamujących GABA biorących udział w regulacji pobudzeń w obrębie sieci neuronalnych [15]. Ponieważ to właśnie działanie hamujące GABA określa m.in. kształt odpowiedzi na bodźce wzrokowe o charakterze wzorców, można przyjąć, że zaburzenia GABA-ergiczne, leżące u podłoża zaburzeń w przetwarzaniu informacji wzrokowej prowadzą do zwiększonej wrażliwości na tę postać stymulacji. Badania FW w obrębie rodzin i bliźniąt jednojajowych dostarczyły dowodów na udział czynnika genetycznego w jej powstawaniu, choć typ dziedziczenia nie został ustalony [1]. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że dziedziczenie FW jest złożone, prawdopodobnie poligenowe, ale dotychczas nie powiązано występowania tego zjawiska z konkretnym genem/genami [19].

Badania wielośrodkowe dotyczące całego genomu w odniesieniu do zjawiska FW wskazują na obecność wielu genów kandydujących [9]. Sugeruje się *loci* genowe 5q35.3, 7p.31,8q21.13, 16q13 [9,10,20]. Badacze australijscy, oceniający grupę chorych z padaczką ze spektrum GEFS plus, wskazali jako potencjalny gen podatności na FW gen *NEDD4-2* [21]. Uczestniczy on w procesie epileptogenezy, regulując wzrost aksonów, tworzenie synaps, uwalniania neurotransmiterów oraz funkcję wielu receptorów i kanałów jonowych, w tym kanałów sodowych (VGSCs), wywierając tym samym regulujący wpływ na pobudliwość neuronów.

Odnosnie do DS stwierdzono, że u rodzeństwa i rodziców chorych dzieci fotowrażliwość występuje częściej, gdy u pacjenta występuje FW, niż gdy jest nieobecna [19]. Wydaje się to potwierdzać rolę genów odpowiedzialnych za reakcję fotonapadową w kształtowaniu fenotypowej ekspresji tego zespołu. Nie prowadzono natomiast dotychczas badań mających odpowiedzieć na pytanie, czy obecność mutacji w genie *SCN1A* ma wpływ na ujawnienie się FW [19].

Nasuwają się zatem pytania, czy tak wybitnie wyrażona wrażliwość na wzorce i światło u przedstawionego przez nas dziecka z DS może zależeć od stwierdzonego u niego typu defektu molekularnego, tj. delecji genu *SCN1A*? W badaniach Ohmori i wsp. poświęconych korelacji fenotyp-genotyp stwierdzono, że typ defektu w obrębie genu *SCN1A* nie miał istotnego wpływu na obraz kliniczny tej padaczki [22]. Chorzy podzieleni na dwie grupy, tj. o typowym obrazie DS i określonym jako *borderline* DS (bez napadów mioklonicznych i nietypowych napadów nieświadomości) nie różnili się pod względem typu mutacji, natomiast grupy te różniły się co do płci i występowania fotowrażliwości w badaniu EEG. W typowym DS przeważały dziewczęta i wszyscy chorzy mieli dodatnią reakcję fotonapadową, natomiast w grupie *borderline* przeważali chłopcy i u żadnego dziecka nie stwierdzono FW. Za występowanie FW muszą więc być odpowiedzialne jeszcze inne niż defekt genu *SCN1A* czynniki: genetyczne? epigenetyczne?

Obecnie przyjmuje się, że definicja DS obejmuje spektrum kliniczne padaczek o różnej ciężkości przebiegu [4]. Obecność zmiennych fenotypów, nawet w rodzinach z określonym typem mutacji, przemawia za hipotezą, że na ostateczny kształt tego zespołu mają wpływ inne czynniki, w tym geny modyfikujące.

Martin i wsp. wykazali na modelach zwierzęcych, że mutacje w innych genach kodujących kanały jonowe mogą modyfikować aktywność bioelektryczną u mutantów *SCN1A* oraz długość ich przeżycia [23]. Nie można zatem wykluczyć, że wpływ na obraz kliniczny u naszej pacjentki mogą mieć takie czynniki, jak delecja sześciu dodatkowych genów, w tym genu *SCN9A*. Nie można wykluczyć także dodatkowej roli w ujawnieniu się skłonności do występowania napadów w odpowiedzi na wzorce także innych genów odpowiedzialnych np. za wystąpienie padaczki u babki dziewczynki (delecja genu *SCN1A*, wystąpiła u dziecka *de novo*).

Charakterystyczną cechą DS jest regres rozwoju psychoruchowego pojawiający się zwykle od 2. r.ż. chorego. Wśród 53 chorych z tym zespołem, obserwowanych przez Caraballo i Fejermana, wszyscy wykazywali od tego wieku zaburzenia rozwoju poznawczego [24]. Niepełnosprawność intelektualną wyrażoną w stopniu lekkim stwierdzano u 34%, umiarkowanym u 41,5%, ciężkim u 16% dzieci. U prezentowanej chorej, obecnie 7-letniej, rozwój umysłowy mieści się w granicach normy, pomimo występowania do wieku 4 lat licznych napadów. Wprowadzenie leczenia stiripentolem w zalecanej obecnie schemacie i ustąpienie zarówno napadów spontanicznych, a przede wszystkim prowokowanych fotostymulacją i wzorcami, mogło przyczynić się do zahamowania regresu rozwoju umysłowego. Nie można wykluczyć też łagodzącego wpływu wspomnianych powyżej modyfikatorów na przebieg choroby w odniesieniu do funkcji poznawczych.

PODSUMOWANIE

Wrażliwość na bodźce wzrokowe występuje w różnych typach zespołów padaczkowych, szczególnie często w DS, czasem już w wieku kilku miesięcy. FW u niemowląt i małych dzieci jest zjawiskiem trudnym do diagnostyki i zwykle nie ujawnia się w czasie rutynowego badania EEG we śnie. Z tego względu jest nierozpoznawana, w konsekwencji nie są podejmowane możliwe działania profilaktyczne i terapeutyczne. Należy zawsze aktywnie jej poszukiwać, uważnie badając i obserwując dziecko pod tym kątem oraz odpowiednio modyfikując przebieg badania EEG. W każdym potwierdzonym elektroencefalograficznie i/lub klinicznie przypadku wrażliwości na światło lub wzorce u małego dziecka konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki różnicowej z uwzględnieniem badań molekularnych w genie *SCN1A*. Delecja obejmująca m.in. cały gen *SCN1A* może być uznana za istotny czynnik nasilonej fotowrażliwości.

Praca zrealizowana w ramach projektu badawczego MNiSW N N407 054439.

PIŚMIENICTWO

- [1] Kasteleijn-Nolst Trenite D.G.A.: Photosensitivity, visually sensitive seizures and epilepsies. *Epi Research* 2006; 70 Suppl: 269–279.
- [2] Dravet Ch., Guerrini R.: Dravet Syndrome. *Topics in Epilepsy*. John Libbey Eurotext 2011.
- [3] OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Address: <http://www.omim.org>.
- [4] Guerrini R.: Dravet syndrome: The main issue. *Eur J Child Neurol* 2012; 16 Suppl1: 1–4.
- [5] Singh N.A., Pappas C., Dahle E.J., et al.: A role of *SCN9A* in human epilepsies, as a cause of febrile seizures and as a potential modifier of Dravet syndrome. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000649.
- [6] Vadlamudi L., Dibbens L.M., et al. Timing of de novo mutagenesis – a twin study of sodium-channel mutations. *New Eng J Med* 2010; 363: 1335–1340.
- [7] Guerrini R., Mari F.: Photosensitivity, Epileptic Seizures and Epileptic Syndromes. [w]: Atlas of Epilepsies. Ed. CP. Panayiotopoulos. Springer–Verlag London Limited 2010.
- [8] Bureau M., Bernardina B.D.: Electroencephalographic characteristics of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl. 2: 13–23.
- [9] de Kovel C.G.F., Pinto D., Tauer U., et al.: Whole genome linkage scan for epilepsy-related photosensitivity: A mega-analysis. *Epi Res* 2010; 89: 286–294.
- [10] Pinto D., Kasteleijn-Nolst Trenite D.G.A., Cordell H.J., et al.: Explorative Two-Locus Linkage Analysis Suggests a Multiplicative Interaction Between the 7q32 and 16013 Myoclonic Seizures-Related Photosensitivity Loci. *Gen Epid* 2007; 31: 42–50.
- [11] Harding G.F.A., Harding P.F.: Photosensitive epilepsy and image safety. *Applied Ergonomics* 2010; 41: 504–508.
- [12] Fisher R.S., Harding G., Erba G., et al.: Photic-and Pattern-induced Seizures: A Review for the Epilepsy Foundation of America Working Group. *Epilepsia* 2005; 46: 1426–1441.
- [13] Oguni H., Hayashi K., Awaya Y., et al.: Severe myoclonic epilepsy in infants – a review based on Tokyo Women’s Medical University series of 84 cases. *Brain Dev* 2001; 23: 736–748.
- [14] Takahashi Y., Shigematsu H., Fujiwara T., et al.: Self-induced photogenic seizures in a child with severe myoclonic epilepsy in infancy: optical investigation and treatments. *Epilepsia* 1995; 36: 728–732.
- [15] Bender A.C., Morse R.P., Scott R.C., et al.: *SCN1A* mutation in Dravet syndrome: Impact of interneuron dysfunction on neural networks and cognitive outcome. *Epilepsy& Behav* 2012; 23: 177–186.
- [16] Specchio N., Kasteleijn-Nolst Trenite D.G.A., Piccioli M., et al.: Diagnosing photosensitive epilepsy: Fancy new versus old fashioned techniques in patients with different epileptic syndromes. *Brain Dev* 2011; 33: 294–300.
- [17] Bernardina B.D., Capovilla G., Chiamenti C., et al.: Cryptogenic myoclonic epilepsies of infancy and early childhood: nosological and prognostic approach. [w]: Wolf P., Dam M., Janz D. Ed. *Advances in Epileptology*. New York: Raven Press; 1987: 175–179.
- [18] Chiron C., Marchand M.C., Tran A., et al.: Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomized placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STILCO study group. *Lancet* 2000; 356: 1638–1642.
- [19] Stephani U., Tauer U., Koeleman B., et al.: Genetics of Photosensitivity (Photoparoxysmal Response: a Review). *Epilepsia* 2004; 45 Suppl.1: 19–23.
- [20] Pinto D., Westland B., de Haan G.J., et al.: Genome-wide linkage scan of epilepsy-related photoparoxysmal electroencephalographic response: evidence for linkage on chromosomes 7q32 and 16p13. *Hum Mol Gen* 2005; 14/1: 171–178.
- [21] Dibbens L.M., Ekberg J., Taylor I., et al.: *NEDD4-2* as a potential candidate susceptibility gene for epileptic photosensitivity. *Genes Brain Behav* 2007; 6: 750–755.
- [22] Ohmori I., Otsuka Y., Ouchida M., et al.: Is phenotype difference in severe myoclonic epilepsy in infancy related to *SCN1A* mutations? *Brain Dev* 2003; 27: 488–493.
- [23] Martin M.S., Tang B., Papale L.A. et al.: The voltage-gated sodium channel *SCN8A* is a genetic modifier of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 2892–2899.
- [24] Caraballo R.H., Fejerman N.: Dravet syndrome: A study of 53 patients. *Epi Res* 2006; 70 Suppl: 231–238.

Adres do korespondencji:

Elżbieta Szczepanik, Klinika Neurologii Dzieci i Młodzieży, Instytut Matki i Dziecka, ul. M. Kasprzaka 17a, 01–211 Warszawa,
e-mail: elzbieta.szczepanik@wp.pl