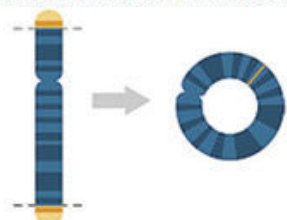


Sindrom prstenastog kromosoma 20

Ostali nazivi uključuju: engl. Ring Chromosome 20 Syndrome, sindrom r(20), r(20), Ring 20, RC20

Pregled

Slika 1. Prstenasti kromosom



Kod sindroma prstenastog kromosoma 20 (sindrom r(20)) jedna od dvije kopije kromosoma 20 stvara prsten i mijenja uobičajenu linearnu strukturu kromosoma (slika 1.). Još uvijek nije jasno zašto se vrhovi kromosoma spajaju i stvaraju

prsten, kao ni kako takva struktura utječe na funkciju gena koji se nalaze na kromosomu 20. Posljedica stvaranja prstena je tvrdokorna epilepsija koja uglavnom započinje u ranom djetinjstvu i povezana je s različitim vrstama epileptičnih napadaja, karakterističnim EEG značajkama, intelektualnim poteškoćama i poremećajima ponašanja koji mogu biti progresivni. Poremećaji ponašanja mogu biti psihološki ili psihijatrijski, te se pojaviti i prije samih epileptičnih napadaja. Dijagnoza sindroma r(20) je često zakašnjela jer liječnici rijetko razmatraju provjeru kromosoma kod osoba bez intelektualnih poteškoća prije pojave epilepsije. Drugi razlozi dijagnostičkih kašnjenja su korištenja analiza poput kromosomske microarray, genskih panela, egzoma i genoma, u slučaju sumnje na gensku epilepsiju, koje ne mogu uočiti stvaranje prstena budući da količina DNA nije ni izgubljena ni duplicirana. Za postavljanje dijagnoze potreban je kariotip. Većina pojedinaca sa sindromom r(20) su mozaični za prsten. Razine mozaicizma mogu varirati u tkivima. Općenito, veća proporcija abnormalnih stanica je povezana s ranijom dobi pojave epileptičnih napadaja, no to nije slučaj kod svih oboljelih. Ako stanice imaju prstenasti kromosom 20, pojedinac će naginjati prema ozbiljnijem obliku bolesti. Sindrom r(20) se uglavnom ne nasljeđuje, ali oboljeli i njihova obitelj trebaju biti upućeni na gensko savjetovanje i mišljenje.

Incidencija i prevalencija

Sindrom r(20) je rijetki poremećaj, a procjene incidencije i prevalencije nisu poznate s obzirom na to da još nema populacijskih istraživanja testiranja kariotipa kod oboljelih od tvrdokornih epilepsija u relevantnim dobnim skupinama. Vrlo je vjerojatno da osobama s epilepsijom sindrom nije dijagnosticiran ili je pogrešno dijagnosticiran.

Dijagnoza

Dijagnoza zahtijeva kliničku sumnju na temelju elektro-kliničkog fenotipa (opisan u daljnjem tekstu) i rezultatima testiranja kariotipa. Mozaicizam u limfocitima može biti vrlo nizak npr. 0,5% kod ozbiljno zahvaćenih osoba stoga se preporučuje pregledati barem 100 stanica ako postoji klinička sumnja na ovaj sindrom. Mnogi laboratoriji analiziraju 30 stanica pri rutinskoj analizi kariotipa.

Dob početka bolesti

Epileptični napadaji se uglavnom pojavljuju u ranoj dječjoj dobi, tipično u dobi kada kreću u školu, no simptomi mogu biti prisutni i ranije ili kasnije u adolescentnoj ili ranoj odrasloj dobi. Sindrom r(20) nije povezan s dizmorfičnim značajkama i pojedinci nemaju intelektualnih poteškoća prije pojave epilepsije. Često je pojava epileptičnih napadaja iznenadna, bez jasnih provocirajućih čimbenika. Kod velikog broja oboljelih su prisutne promjene u ponašanju, prije ili u vrijeme razdoblja manifestacije epileptičnih napadaja, poput smanjenja pažnje i koncentracije, impulzivnosti i drugih poremećaja ponašanja.

Vrste epileptičnih napadaja

Karakteristična obilježja sindroma r(20) su:

Žarišni napadaji s poremećenom svjesnosti

- Na početku su često prisutni neposredno prije spavanja ili u snu, a mogu se manifestirati kao kratka razbuđivanja/uzbuđenja s pozicioniranjem udova s hiperkinetičkim pokretima ili bez njih. Osoba se može iznenadno ustati u sjedeći položaj i imati kratke abnormalne pokrete (ukočenost ili abnormalan stav) ruku i nogu te može kriknuti prije nego što zaspi. Ovo se može pojaviti nekoliko puta tijekom noći i može se zamijeniti za noćne strahove. Često su opisani kao napadaji frontalnog režnja iako je vjerojatno uključivanje raširenijih mreža. Događaji mogu biti hipermotorički ili karakterizirani uzbuđenjem i suptilnim motoričkim značajkama ili kratkim epizodama uzbuđenja, straha i zbuđenosti.
- Kod događaja za vrijeme dana pojedinac izgleda prestrašeno, zbuđeno i ne odgovara normalno na podražaje.
- Značajka karakteristična za žarišne napadaje kod sindroma r(20) su zastrašujuće halucinacije. Primjeri uključuju viđenja morskih psa kako plivaju iznad njih, vatre, paukova ili velikih crnih rupa. Ovo se može zamijeniti za ne-epileptične događaje. Oboljeli možda neće govoriti o ovim simptomima ako ih se izravno ne pita o njima.
- Ponekad osobe mogu imati ponavljajuće napadaje (klustere) s kratkim razdobljem naizgled normalne svijesti između nekoliko epizoda.

Toničko-klonički napadaji se mogu pojaviti izolirano ili se razviti iz žarišnih napadaja.

Nekonvulzivni epileptični statusi su produljeni žarišni napadaji s poremećenom svjesnosti koji mogu trajati više minuta do sati (rijetko više dana). Često se pojavljuju u kasnim popodnevnim ili ranim večernjim satima.

Druge vrste napadaja uključuju mioklone ili atoničke napadaje, a obje vrste mogu uzrokovati iznenadne padove.

Kako se napadaji mijenjaju tijekom vremena?

Noćni žarišni napadaji su često prva vrsta napadaja koja se

pojavljuje. Oboljeli od sindroma r(20) mogu prolaziti kroz razdoblja u kojima mogu imati svakodnevne, višestruke, teško kontrolirane, različite vrste epileptičnih napadaja. Ovo može biti povezano sa značajnim intelektualnim nazadovanjem ili nazadovanjem poteškoća u ponašanju što znači da je sindrom r(20) povezan s epileptičnom encefalopatijom. Ova razdoblja su često veći problem u prvih nekoliko godina nakon njihove pojave. U kasnijem tijeku epilepsije, napadaji mogu biti manje učestali i mogu se promijeniti tijekom vremena s predvidljivijim uzorkom specifičnim za pojedinca. Potpuna kontrola epileptičnih napadaja na dulje razdoblje (godine) je vjerojatno iznimka jer većina oboljelih ima napadaje i u odrasloj dobi.

EEG značajke

Sindrom r(20) je povezan s karakterističnim EEG zapisom. Ovo obuhvaća produljenu ritmičku *theta* aktivnost koja je istaknutija u frontalnim i temporalnim područjima i često asocirana s oštrim valovima i šiljcima. Ova aktivnost može biti unilateralna ili prisutna u obje hemisfere. Mogu biti prisutna i kratka razdoblja šiljaka viših amplituda i sporovalne aktivnosti u frontalnom području bez očitih popratnih kliničkih znakova. Za vrijeme razdoblja nekonvulzivnog epileptičnog statusa ova aktivnost se može povećati u amplitudi i postati raširenija u obje hemisfere.

Liječenje

Epileptični napadaji uglavnom ne odgovaraju dobro na farmakološku terapiju, dijetoterapiju ni neurostimulaciju. Trenutno nema preporučene terapije za sindrom r(20). Postoje izvještaji o učinkovitosti terapijske primjene ketogene dijeta i stimulacije vagusnog živca (VNS, engl. *Vagus Nerve Stimulation*) u pojedinim slučajevima, međutim, u ostalim nema odgovora na ove terapije i nema dovoljno dokaza.

Politerapija bi se trebala izbjegavati jer vjerojatno neće poboljšati kontrolu epileptičnih napadaja, a ujedno i povećava rizik od nuspojava. Često nije potrebno liječiti sve epizode nekonvulzivnog epileptičnog statusa koji može trajati nekoliko minuta, sati ili čak dana, kako se oboljeli obično spontano oporave. Korištenje lijekova za hitna stanja tj. zaustavljanje napadaja, može biti neučinkovito i ako se redovito koriste mogu uzrokovati sedaciju i značajno smanjenje kvalitete života. Iznenađna neočekivana smrt u oboljelih od epilepsije (SUDEP, engl. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*) je također zabilježena kod ovog sindroma, stoga se treba uzeti u obzir kada se donosi odluka o prepisivanju lijekova.

Individualni protokol za hitna stanja

Potrebni su individualizirani planovi liječenja produljenih napadaja, konvulzivnih i nekonvulzivnih epileptičnih statusa.

Komorbidity – pridružene poteškoće

- Do pojave epileptičnih napadaja, razvoj djeteta se čini normalan, no napadaji su često praćeni brzim opadanjem intelektualne funkcije. Prethodno stečene vještine se mogu izgubiti. Ovo opadanje u mogućnostima oboljelog varira od gubitka nekih vještina uz održanu intelektualnu funkciju unutar normalnog raspona do značajnog gubitka vještina uključujući poteškoće kretanja i gubitak govornih i jezičnih funkcija. Sindrom r(20) je povezan s epileptičnom encefalopatijom kada je kontrola epileptičnih napadaja loša.
- Potrebno je pružiti podršku u školi ili na fakultetu kao i na poslu.
- Primijećeni su i poremećaji ponašanja poput napada agresije prije i/ili poslije epileptičnih napadaja. Velik broj oboljelih razvije i autistične značajke.
- Nije moguće predvidjeti koliko će biti ozbiljne poteškoće s učenjem i poremećaji ponašanja u budućnosti jednom kada se pojave epileptični napadaji.
- Sveukupno, oko pola oboljelih može imati kvocijent inteligencije procijenjen unutar normalnog raspona u odrasloj dobi, no mnogi od njih su možda imali relativno opadanje u kognitivnim sposobnostima tijekom djetinjstva.

Procjena utjecaja napadaja, lijekova i komorbiditeta na:

- Svakodnevne aktivnosti
- Cjelokupno blagostanje
- Psihološke zdravlje
- Tjelesno zdravlje
- Samostalnost
- Biološko i psihijatrijsko zdravlje
- Ponašanje

Pružiti oboljelima i/ili skrbnicima informacije o:

- Sigurnosti, osobito re-evaluirati „stanje zbunjenosti“ povezano s epizodama nekonvulzivnog epileptičnog statusa.
- Upravljanju rizika od SUDEP-a.
- Genskom savjetovanju.
- Potrebama za podrškom oboljelima, roditeljima/skrbnicima i zaposlenicima (neuropsihološka evaluacija, usmjeravanje, potencijalna psihijatrijska podrška).



Autori: prof. Sameer Zuberi Consultant Paediatric Neurologist Royal Hospital for Children Glasgow, President of the European Paediatric Neurology Society, Editor-in Chief, European Journal of Paediatric Neurology, Allison Watson Cofounder Ring20 Research and Support UK CIO.

Prijevod su pripremili: Dravet sindrom Hrvatska, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi KBC Rijeka, KBC Sestre Milosrdnice i Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsiju KBC Zagreb.

Podrška Europske komisije u pripremi ovog dokumenta ne predstavlja odobravanje sadržaja koji odražava samo autorove stavove, a Komisija se ne može smatrati odgovornom za bilo kakvu upotrebu informacija sadržanih u dokumentu.

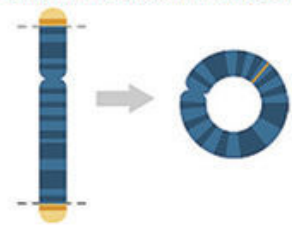


Sindrom prstenastog kromosoma 20

Ostali nazivi uključuju: engl. Ring Chromosome 20 Syndrome, sindrom r(20), r(20), Ring 20, RC20

Pregled

Slika 1. Prstenasti kromosom



Kod sindroma prstenastog kromosoma 20 (sindrom r(20)) jedna od dvije kopije kromosoma 20 stvara prsten i mijenja uobičajenu linearnu strukturu kromosoma (slika 1.). Još uvijek nije jasno zašto se vrhovi kromosoma spajaju i stvaraju

prsten, kao ni kako takva struktura utječe na funkciju gena koji se nalaze na kromosomu 20. Posljedica stvaranja prstena je tvrdokorna epilepsija koja uglavnom započinje u ranom djetinjstvu i povezana je s intelektualnim poteškoćama i poremećajima ponašanja koji mogu uznapredovati. Ponekad poremećaji ponašanja mogu biti prisutni i prije pojave epilepsije. Dijagnoza sindroma r(20) je često zakašnjela jer liječnici rijetko razmatraju provjeru kromosoma kod osoba bez intelektualnih poteškoća prije pojave epilepsije. Još jedan od razloga zakašnjele dijagnoze su moderne metode testiranja kromosomskih abnormalnosti poput kromosomske microarray, koje su bolje za uočavanje manjih promjena na kromosomima, no promiče im stvaranje prstena. Za dijagnosticiranje ovog sindroma potreban je stariji test (test kariotipa) kojim se kromosomi promatraju mikroskopom. Prstenasti kromosom ne mora biti prisutan u svim stanicama tijela. U slučaju da samo određeni postotak stanica ima prstenasti kromosom 20, to se zove mozaicizam. Općenito, veća proporcija abnormalnih stanica je povezana s ranijom dobi početka epileptičnih napadaja, no to nije slučaj kod svih oboljelih. Ako sve stanice u tijelu imaju prstenasti kromosom 20 pojedinac će naginjati prema ozbiljnijem obliku bolesti. Sindrom r(20) se uglavnom ne nasljeđuje, ali oboljeli i njihova obitelj trebaju biti upućeni na gensko savjetovanje osobito ako žele osnivati obitelj.

Kolika je učestalost sindroma prstenastog kromosoma 20?

Ovo je rijetki poremećaj i još uvijek ne znamo koliko je učestao. Vrlo je vjerojatno da osobama s epilepsijom sindrom nije dijagnosticiran ili je pogrešno dijagnosticiran.

Kada se pojavljuju prvi simptomi?

Epileptični napadaji se uglavnom pojavljuju u ranoj dječjoj dobi, tipično u dobi kada kreću u školu, no simptomi mogu biti prisutni i ranije ili kasnije u adolescentnoj ili ranoj odrasloj dobi. Suprotno mnogim drugim kromosomskim poremećajima, oboljeli sa sindromom r(20) su normalnog izgleda i nemaju intelektualne poteškoće prije pojave epilepsije. Često je pojava epileptičnih napadaja iznenadna, bez jasnih

provocirajućih čimbenika. Kod velikog broja oboljelih prisutne su promjene ponašanja, prije ili za vrijeme manifestacije epileptičnih napadaja, poput smanjenja pažnje i koncentracije, impulzivnosti i drugih poremećaja ponašanja.

Koje se vrste epileptičnih napadaja pojavljuju kod sindroma prstenastog kromosoma 20?

Može biti prisutno nekoliko različitih vrsta epileptičnih napadaja. Za prihvaćene definicije epileptičnih napadaja pogledajte letak za vrste epileptičnih napadaja od EpiCARE-a ili na www.epilepsydiagnosis.org. Karakteristična obilježja sindroma r(20) su:

Žarišni napadaji s poremećenom svjesnosti

- Na početku su često prisutni neposredno prije spavanja ili u snu. Osoba se može iznenadno ustati u sjedeći položaj i imati kratke abnormalne pokrete (ukočenost ili abnormalan stav) ruku i nogu te može kriknuti prije nego što zaspi. Ovo se može pojaviti nekoliko puta tijekom noći i može se zamijeniti za noćne strahove.
- Kod događaja za vrijeme dana pojedinac izgleda prestrašeno, zbunjeno i ne odgovara normalno na podražaje.
- Značajka karakteristična za žarišne napadaje kod sindroma r(20) su zastrašujuće halucinacije. Primjeri uključuju viđenja morskih psa kako plivaju iznad njih, vatre, paukova ili velikih crnih rupa. Ovo se može zamijeniti za ne-epileptične događaje.
- Ponekad osobe mogu imati ponavljajuće napadaje (klustere) s kratkim razdobljem naizgled normalne svijesti između nekoliko epizoda.

Toničko-klonički napadaji se mogu pojaviti izolirano ili se razviti iz žarišnih napadaja.

Nekonvulzivni epileptični statusi su produljeni žarišni napadaji s poremećenom svjesnosti koji mogu trajati više minuta do sati (rijetko više dana). Često se pojavljuju u kasnim popodnevnim ili ranim večernjim satima.

Druge vrste napadaja uključuju mioklone (brzi/nagli trzaji mišića) ili atoničke (gubitak mišićnog tonusa) napadaje, a obje vrste mogu uzrokovati iznenadne padove.

Je li sindrom prstenastog kromosoma 20 povezan s drugim epileptičnim sindromima?

Epilepsije se mogu definirati kao sindromi na temelju različitih vrsta epileptičnih napadaja, EEG karakteristika, dobi početka ili se temelje na uzroku, ako je poznat, kao i na pridruženim poteškoćama (vidi „Drugi poremećaji“). Sindrom r(20) je

epileptični sindrom i ima karakteristične značajke sa specifičnim genskim uzrocima.

Koliko su učestali epileptični napadaji kod oboljelih od sindroma prstenastog kromosoma 20?

Epileptični napadaji mogu biti vrlo učestali s više napadaja na dan.

Kako se epileptični napadaji mijenjaju tijekom vremena?

Noćni žarišni napadaji su često prva vrsta napadaja koja se pojavljuje. Oboljeli od sindroma r(20) mogu prolaziti kroz razdoblja u kojima mogu imati svakodnevne, višestruke, vrlo teško kontrolirane, epileptične napadaje. Ovo može biti povezano sa značajnim intelektualnim nazadovanjem ili nazadovanjem poteškoća u ponašanju. Ova razdoblja su često veći problem u prvih nekoliko godina nakon njihove pojave. U kasnijem tijeku epilepsije, napadaji mogu biti manje učestali i mogu se promijeniti tijekom vremena s predvidljivijim uzorkom specifičnim za pojedinca. Potpuna kontrola epileptičnih napadaja na dulje razdoblje (godine) je vjerojatno iznimka jer većina oboljelih ima napadaje i u odrasloj dobi.

Koji se drugi poremećaji, osim epilepsije, pojavljuju kod oboljelih od sindroma prstenastog kromosoma 20?

Do pojave epileptičnih napadaja, razvoj djeteta se čini normalan, no napadaji su često popraćeni brzim opadanjem intelektualne funkcije. Prethodno stečene vještine se mogu izgubiti. Ovo opadanje u mogućnostima oboljelog varira od gubitka nekih vještina uz održanu intelektualnu funkciju unutar normalnog raspona do značajnog gubitka vještina uključujući poteškoće s pokretljivosti i gubitak govornih i jezičnih funkcija. Kada je ovo opadanje povezano s epilepsijom, tada se naziva epileptičnom encefalopatijom. Kada je prisutan vrlo ozbiljan oblik, kod nekih oboljelih se sindrom r(20) može manifestirati i kao oblik demencije dječje dobi.

Potrebno je pružati podršku u školi i na fakultetu ili čak i na poslu.

Primijećeni su i poremećaji ponašanja poput napada agresije prije i/ili poslije epileptičnih napadaja. Pojedinci također mogu dobiti dijagnozu poremećaja iz autističnog spektra.

Nije moguće predvidjeti koliko će ozbiljne biti poteškoće s učenjem i poremećaji ponašanja u budućnosti, jednom kada se pojave epileptični napadaji.

Koje su mogućnosti liječenja sindroma prstenastog kromosoma 20?

Epileptični napadaji obične ne postižu dobar odgovor na terapiju. Trenutno nema specifičnih preporuka za liječenje sindroma r(20). Liječenje obično obuhvaća korištenje antikonvulzivnih lijekova, iako su se terapijska primjena ketogene dijeta i stimulacija vagusnog živca (VNS, engl. *Vagus Nerve Stimulation*) pokazali korisnima u nekim slučajevima. Sindrom r(20) nije prikladan za operaciju mozga.

Što je protokol za hitna stanja?

Vaš liječnik vam može savjetovati specijalni tretman za hitne situacije kako produljeni napadaji mogu biti opasni za zdravlje i moraju se odmah liječiti. Važno je da svaka osoba ima individualizirani plan liječenja za hitna stanja.

Što mogu pitati liječnika ili medicinsku sestru specijaliziranu za epilepsije?

- Sigurnosne savjete, pogotovo za "stanje zbunjenosti" povezano s epizodama nekonvulzivnog epileptičnog statusa.
- Individualni plan liječenja produljenih napadaja ili klastera.
- Nuspojave lijekova, osobito kada se mijenja terapija.
- Gensko savjetovanje.
- Povezivanje sa školom ili fakultetom za podršku tijekom edukacije.
- Zahtjev za podrškom oboljelom, roditelju/skrbniku i zaposleniku uključujući neuropsihološku evaluaciju, usmjeravanje, potencijalnu psihijatrijsku podršku.
- Upravljanje rizikom od iznenadne neočekivane smrti u oboljelih od epilepsije (SUDEP, engl. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*).

Za podršku oboljelom kontaktirajte:

Ring20 Research and Support UK CIO
www.ring20researchsupport.co.uk
ring20@ring20researchsupport.co.uk



Za podršku oboljelima i obitelji obratite se na:

Dravet sindrom Hrvatska
www.dravet-sindrom-hrvatska.hr
info@dravet-sindrom-hrvatska.hr



Autori: prof. Sameer Zuberi Consultant Paediatric Neurologist Royal Hospital for Children Glasgow, President of the European Paediatric Neurology Society, Editor-in Chief, European Journal of Paediatric Neurology, Allison Watson Cofounder Ring20 Research and Support UK CIO, ePAG co-lead for EpiCARE ERN.

Prijevod su pripremili: Dravet sindrom Hrvatska, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi KBC Rijeka, KBC Sestre Milosrdnice i Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsiju KBC Zagreb.

Podrška Europske komisije u pripremi ovog dokumenta ne predstavlja odobravanje sadržaja koji odražava samo autorove stavove, a Komisija se ne može smatrati odgovornom za bilo kakvu upotrebu informacija sadržanih u dokumentu.

