

Genetika epilepsija dječje dobi Od epileptičkog napada do gena i natrag

Duško Mardešić

Klinička bolnica Osijek

Stručni rad

UDK 616.853-056.7:616.053.2

Prispjelo: 25. kolovoza 1999.

Ovaj pregledni članak, namijenjen široj medicinskoj javnosti, ima dva cilja: prvi je informirati o primjeni najnovijih teorijskih dostignuća medicinske genetike na području epilepsija, a drugi je cilj procjena rizika obolijevanja članova obitelji bolesnika od epilepsije.

U okviru prvog cilja opisano je nekoliko primjera novootkrivenih gena čije su mutacije odgovorne za nastanak nekih neuroloških bolesti praćenih simptomatskom epilepsijom: tu pripadaju neke dominantno nasljedne malformacije, neurokutani sindromi i recesivno nasljedne metaboličke bolesti. Za dalje razumijevanje genetike epilepsija puno je, međutim, važnije identificiranje, mapiranje i kloniranje gena te otkrivanje genskih produkata triju idiopatskih epilepsija, što je ostvareno posljednjih desetak godina. To su: autosomno dominantno nasljedna noćna frontalna epilepsija, dominantno nasljedne benigne neonatalne konvulzije i progresivna mioklonička epilepsija Unverricht Lundborg.

Drugi cilj ovoga pregleda usmjeren je na potrebe svakodnevnog rada s bolesnicima koji boluju od epilepsije i njihovih obitelji: iznijeti kvantitativno izražene teorijske i empirijske rizike kojima su izložena braća, sestre i potomci bolesnika u usporedbi s rizicima u općoj populaciji. Takvi podaci, iznijeti u obliku tablica i grafikona, temelj su za argumentirano genetsko infomiranje i savjetovanje bolesnika epileptičara.

Ključne riječi: djeca, epilepsija, genetika.

Etiologija epilepsije u većine je bolesnika složena jer nastaje međusobnim djelovanjem jednog ili više naslijeđenih dispozicijskih faktora na jednoj strani i stečenih okolinskih uzroka na drugoj strani. Zbog toga se u određenog djeteta s epileptičkim napadima najčešće ne može govoriti o epilepsiji kao bolesti koja ima određenu jednostavnu etiologiju, pa je umjesto etiološki definiranih epileptičkih "nosoloških entiteta" stvoren pojam "epileptičkih sindroma". To je privremeno rješenje do utvrđivanja pojedinih etiološki definiranih oblike epilepsije (7).

POJAM I PODJELA EPILEPTIČKIH SINDROMA

Prema definiciji Internacionalne lige za borbu protiv epilepsije (ILAE = International League Against Epilepsy) epileptički sindrom obuhvaća skupinu (engl. "cluster" = hrpa, skup, grozd) kliničkih i elektroencefalografskih obilježja koji se često pojavljuju udruženo u određenih bolesnika s epileptičkim napadima, bez obzira na etiologiju bolesti (6). Praktična vrijednost pojma epileptičkog sindroma jest u tome što bolesnici, čija epilepsija pripada određenom epileptičkom sindromu obično slično reagiraju na iste lijekove te imaju sličan tijek bolesti i prognozu.

Epileptički se sindromi ponajprije dijele na žarišne (parcijalne, fokalne) i na generalizirane epilepsije. U prvome se slučaju može dokazati da napadi potječu iz određenog žarišta ili regije mozga, dok u drugom slučaju tip napada i elektroencefalografska slika pokazuju generaliziran, što znači bilateralno sinkron izvor napada.

Ova dva temeljna tipa epileptičkih sindroma dijele se dalje, prema predmnijevanoj etiologiji, na simptomatske epilepsije, kriptogene epilepsije i na idiopatske epileptičke sindrome.

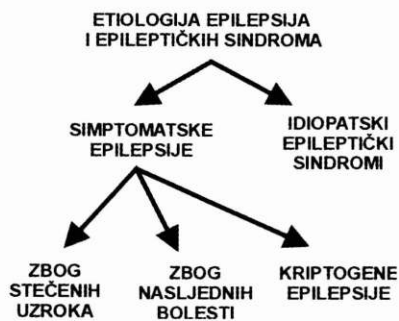
O simptomatskoj je epilepsiji riječ kada se bez dvojbe, ili barem s velikom vjerojatnošću, može unutar mozga naći određen poz-

nat uzrok epilepsiji, koji može biti prirodan ili stečen. U kriptogenoj se epilepsiji na temelju kliničke slike predmnijeva da postoji određeni uzrok, ali ga se u konkretnog bolesnika današnjim dijagnostičkim sredstvima još ne može dokazati. U idiopatskim epileptičkim sindromima ne nalazimo uzrok, osim genetske dispozicije. Slika 1. pokazuje etiološku diobu epileptičkih sindroma.

TEMELJNA DOGMA SUVREMENE BIOLOGIJE PRI-MIJENJENA NA NASLJEDIVANJE EPILEPSIJA - OD EPILEPTIČKOG NAPADA DO GENA I NATRAG

Veći dio ovog pregleda bavi se razmatranjima odnosa genotipa i fenotipa u okviru epilepsija i epileptičkih sindroma, kao i uzrocima njihove varijabilnosti. Pritom treba imati pred očima dva pojma, odnosno principa, kojima je u središtu pitanje varijabilnosti (2). Genetska heterogenost je pojava da slični ili, čak, identični fenotipovi mogu potjecati od vrlo različitih genotipova. Na primjeru epilepsija to znači da se klinički fenomen (fenotip) mioklonusa pojavljuje kao posljedica vrlo različitih nasljednih epileptičkih sindroma, svaki sa svojim genotipom, na primjer, kod progresivne mioklonusne epilepsije Unverricht-Lundborg, kod juvenilne mioklonusne epilepsije, nekih oblika epilepsija s apsansima i mnogih drugih oblika epilepsije. Drugi je princip genetička varijabilnost, što znači da se jedan te isti genotip u raznih osoba, ili u raznim porodicama, očituje različitim fenotipovima. Uzrok toj genetičkoj varijabilnosti mogu biti okolinski faktori, ili jedan, ili više drugih gena - tzv. genetsko okruženje (engl. genetic background) određene osobe (o tome vidi dalje).

Prije osvrta na glavne tipove nasljeđivanja epilepsija i epileptičnih sindroma treba se vratiti više od pedesetak godina unatrag, kada su Beadle i Tatum postavili tezu "jedan gen - jedan polipep-



SLIKA 1.

Etiološka podioba epileptičkih sindroma

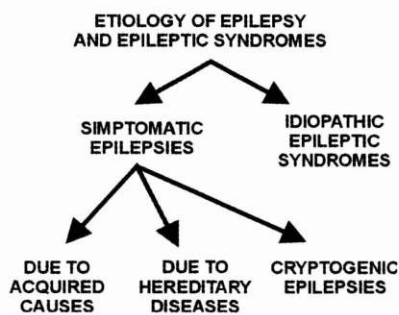
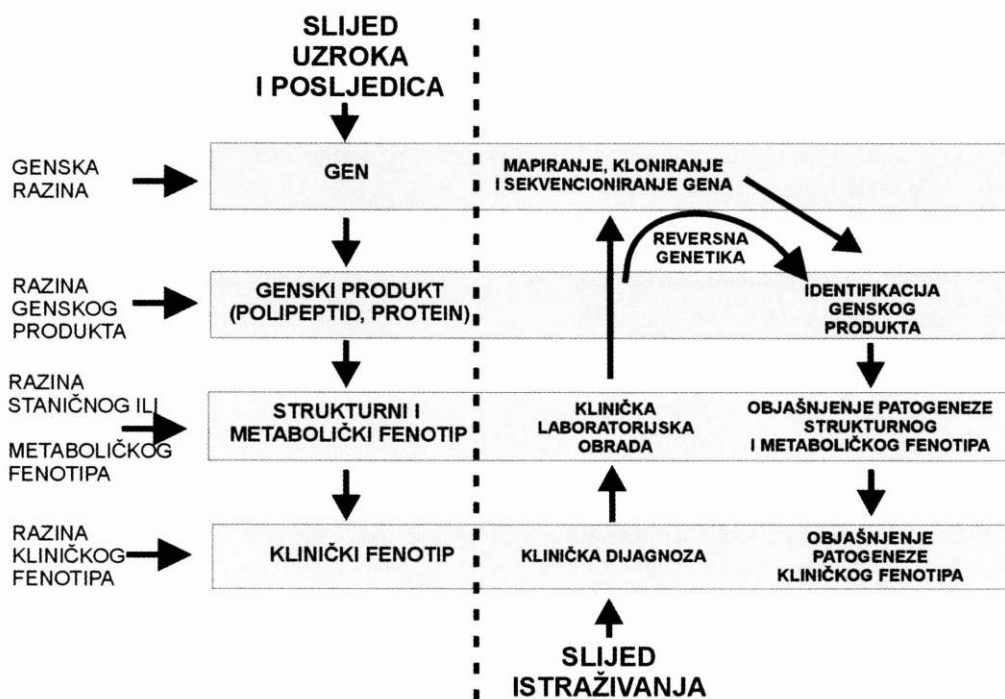


FIGURE 1.

Etiology of epileptic syndromes



SLIKA 2.

Od epileptičkog napada do gena i natrag. Istraživanje novih epileptičkih sindroma i dijagnostička obrada pojedinca (desni dio slike) teče suprotnim smjerom od tijeka patogenetskog lanca uzroka i posljedica (lijevi dio slike). Objašnjenje pojma reverzne genetike - vidi u tekstu

tid (protein)", koja je brzo postala temeljna dogma suvremene biologije. U medicinskoj primjeni ona je poslije znatno proširena, tako da danas prilikom razmatranja nastanka bolesti, pa tako i epilepsija, imamo pred očima najmanje četiri - nazovimo ih patogenetske - razine, četiri ključne karike u patogenetskom lancu nasljednih bolesti: gen → genski produkt → strukturni ili metabolički fenotip na razini stanica ili tkiva → klinički fenotip (lijevi dio 2. slike).

Istraživanje pojedine bolesti, pa tako i epilepsije, teklo je u povijesti, ali teče i danas svakog dana u našim ordinacijama i odjelima pri dijagnostičkoj obradi pojedinog bolesnika u suprotnom smjeru od navedenog prirodnog kauzalnog lanca uzroka i posljedica (desni dio 2. slike).

Istražujući naše bolesnike uočavamo najprije kliničke pojave, tj. klinički fenotip; obiteljskom anamnezom ili epidemiološkim istraživanjima pokušavamo odrediti "nasljednost" pojave i tip nasljeđivanja. Biokemijskim pretragama, elektrofiziološkim i slikovnom dijagnostikom pokušavamo utvrditi njezinu biokemi-

jsku, elektrofiziološku ili patoanatomsku podlogu, tj. njezin metabolički, elektrofiziološki ili patoanatomski fenotip.

To je granica do koje je bilo moguće doći do prije desetak godina. Veliki zamah suvremene genetike omogućio je u brojnim slučajevima učiniti još najmanje tri velika koraka dalje. Prvi je korak locirati (mapirati) gen, tj. odrediti kromosomsku lokaciju odgovornog gena; drugi je korak umnožiti njegovu DNK, tj. klonirati odgovorni gen, i treći je korak, utvrditi njegovu građu, što znači utvrditi redosljed (sekvenciju) njegovih nekoliko stotina nukleotida, dakle sekvencionirati njegovu DNK.

Kad je i to učinjeno, još uvijek nedostaje odgovor na temeljno pitanje patogeneze bolesti: što je zapravo patološko što se nasljeđuje, koji je to genski produkt - polipeptid ili protein koji je kodiran genom zahvaćenim mutacijom, i koji je pokretač patofiziološkog mehanizma nastanka bolesti.

Odgovor na to pitanje dobiva se postupkom koji se ponekad označava kao reverzna ("obrnuta") genetika (8): iz poznatog slijeda nukleotida unutar DNK odgovornog gena, prema zakonitostima genskog koda, izvede se aminokiselinska struktura

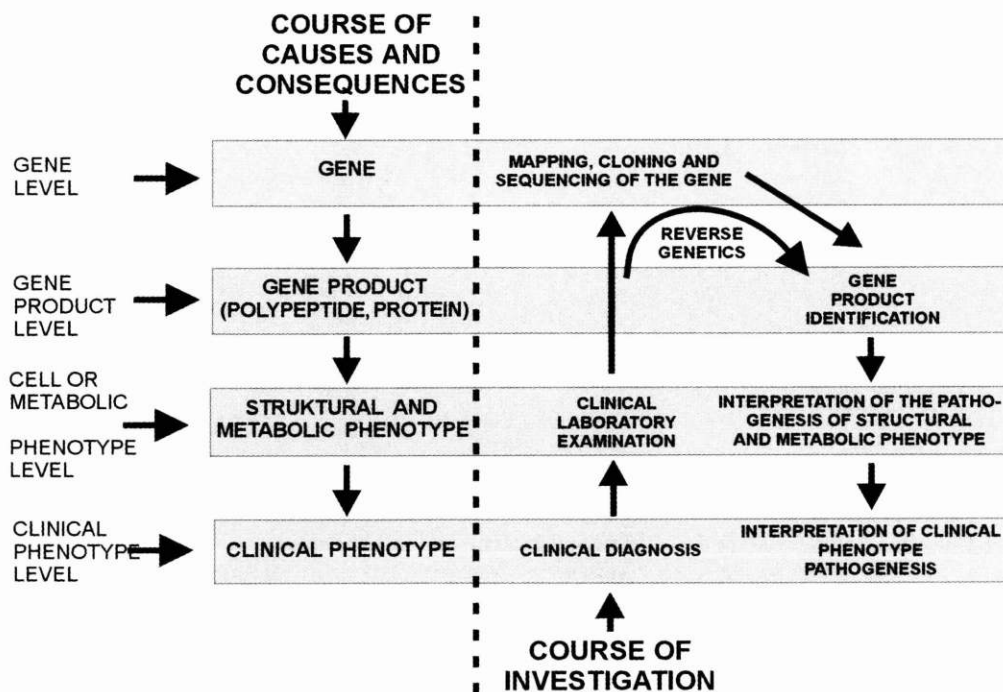
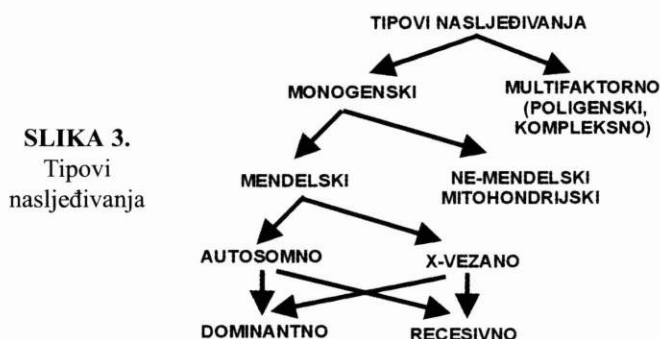


FIGURE 2.

From an epileptic seizure to the gene and back. Investigation of new epileptic syndromes and diagnostic procedure of an individual (right side) goes opposite way from the course of pathogenic chain of causes and consequences (left side). For the term of reverse genetics - see the text



SLIKA 3.
 Tipovi nasljeđivanja

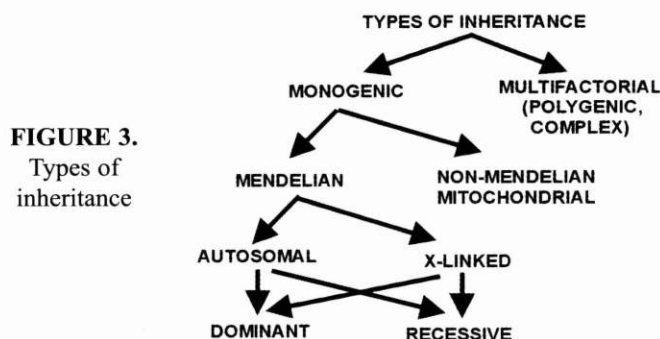


FIGURE 3.
 Types of inheritance

polipeptida, a time najčešće i funkcija mutacijom zahvaćenog proteina. Time se dobiva ključna informacija o tome je li ta sudbonosna, mutacijom zahvaćena molekula enzim, stanični receptor, strukturni protein, membranski prijenosnik, ionski kanal ili protein neke druge funkcije, od kojeg zapravo počinje patogeneza bolesti. Pritom naziv reversna genetika označava da je genski produkt otkriven obrnutim smjerom od uobičajenog tijekom istraživanja bolesti: umjesto da se za poznati genski produkt (npr. neki enzim) traži i nađe "nadležni" gen, u reversnoj genetici bude prvo otkrivena struktura gena, a iz nje se teorijski izvede struktura (pa zatim i funkcija) njegova produkta.

TIPOVI NASLJEĐIVANJA

Sve nasljedne bolesti, pa tako i one koje su u djece uzrok epilepsiji, mogu biti posljedica mutacije jednog određenog gena, pa je posrijedi neka od monogenicki nasljednih bolesti ili anomalija. Neke među njima su autosomno dominantno nasljedne, druge su autosomno recesivne, a treće X-vezano nasljedne. Ove skupine

označavamo kao mendelski nasljedne jer slijede klasične Mendelove zakone nasljeđivanja.

U posljednjih se desetak godina monogenickim bolestima pridružila skupina monogenicki, ali nemendelski nasljednih bolesti. One se također nasljeđuju preko pojedinačnih gena koji, međutim, nisu smješteni u staničnoj jezgri nego u mitohondrijskom genomu; riječ je o mitohondrijski ili maternalno nasljednim bolestima (tablica 1). Slika 3 pokazuje glavne tipove nasljeđivanja.

Na kraju preostaje velika skupina djece s nekim od epileptičkih sindroma koji se za sada ne mogu razvrstati ni u jednu od skupina monogenicki nasljednih bolesti. Tu je riječ o poligenickim, multifaktornim bolestima, odnosno o bolestima kompleksnog mehanizma nastanka. To je skupina bolesti u koju pripada velik broj javnozdravstveno važnih bolesti, kao što su, npr., esencijalna hipertenzija, shizofrenija, koronarna bolest, dijabetes melitus tipa II i druge. U njihovoj patogenezi nasljeđe ima važnu ulogu, ali ono ne slijedi niti jedan od mendelskih pravila nasljeđivanja, niti je posrijedi mitohondrijsko nasljeđivanje. Iz

TABLICA 1
Obilježja monogenih tipova nasljeđivanja

Tipovi mendelskog nasljeđivanja	Monogeni tipovi nasljeđivanja			Mitohondrijsko nasljeđivanje
	Mendelsko nasljeđivanje Autosomno dominantno	Autosomno recesivno	X-vezano recesivno ili dominantno	
Rizik pojave bolesti za potomke	50%-tni rizik za djecu	25%-tni rizik za djecu	50%-tni rizik za sinove	Sva su djeca ženskih članova porodice ugrožena
Rizik za potomke s obzirom na spol	Sinovi i kćeri podjednako zahvaćeni	Sinovi i kćeri podjednako zahvaćeni	U recesivnom tipu samo su muškarci bolesni, u dominantnom tipu, zahvaćene su i žene ali uz slabiju ekspresiju nego muškarci	Prijenos samo preko ženskih članova porodice podjednako na kćeri i sinove; Muškarci ne prenose bolest
Zahvaćenost generacija	Zahvaćeno više generacija ("vertikalno" nasljeđivanje)	Obično zahvaćena samo jedna generacija ("horizontalno" nasljeđivanje) - često krvno srodstvo među bračnim parovima u predaka	Zahvaćeno više generacija ("vertikalno" nasljeđivanje)	U svim su generacijama ugrožena samo djeca ženskih članova porodice, djeca muških članova nisu ugrožena
Ekspresivnost bolesti	Vrlo varijabilna ekspresija	Vrlo varijabilna ekspresija	Bolesni muškarci ne prenose bolest na sinove ali su sve kćeri bolesnog oca prenositeljice	Vrlo varijabilna ekspresivnost

TABLE 1
The characteristics of monogenic types of inheritance

Types of Mendelian inheritance	Monogenic types of inheritance			Mitochondrial inheritance
	Mendelian inheritance Autosomal dominant	Autosomal recessive	X-linked recessive or dominant	
Risk of disease development in descendants	50% risk for children	25% risk for children	50% risk for sons	all descendants of female family members are at risk
Gender related risk for descendants	sons and daughters equally affected	sons and daughters equally affected	in recessive type only males get the disease; in dominant type females too are affected, but with milder expression than males	transmitted only by female family members equally to daughters and sons; men do not transmit the disease
Affected generations	more generations affected ("vertical inheritance")	usually only one generation affected ("horizontal inheritance") - kinship between married ancestors frequent	more generations affected ("vertical inheritance")	in all generations only the female family members' offsprings are at risk; children of male family members are not at risk
Disease expressivity	very variable expressivity	very variable expressivity	diseased men do not transmit the disease to their sons, but all daughters of diseased fathers are transmitters	very variable expressivity

TABLICA 2

Broj mendelski nasljednih bolesti i anomalija u kojima se pojavljuje epilepsija (prema McKusickovom katalogu Mendelian Inheritance in Man iz godine 1994)^a

Tip mendelskog nasljeđivanja	Ukupan broj poznatih bolesti i anomalija	- od toga praćeno simptomatskom epilepsijom	% anomalija s epilepsijom
autosomno dominantno	3029	40	1,3 %
autosomno recesivno	649	117	18,0 %
X-vezano	220	23	10,5 %

^a prema Anderson VE i sur. ref. 1

TABLE 2.

Number of Mendelian type inherited diseases and anomalies associated with epilepsy (according to McKusick's catalogue Mendelian Inheritance in Man from 1994)^a

Type of Mendelian inheritance	Total number of known diseases and anomalies	- associated with symptomatic epilepsy	% of anomalies with epilepsy
autosomal dominant	3029	40	1,3 %
autosomal recessive	649	117	18,0 %
X-linked	220	23	10,5 %

^a toward Anderson VE and collaborators Ref. 1

TABLICA 3.

Primjer genetike nekih dominantno nasljednih cerebralnih bolesti sa simptomatskom epilepsijom

Bolest	Metabolička ili tkivna anomalija	Nedostatni ili defektni protein - genski produkt	Lokalizacija gena Naziv gena Tip nasljeđivanja
Lisencefalija (samostalna ili u okviru Miller-Diekerova sindroma)	Opći teški poremećaj u migraciji kortikalnih neurona praćen simptomatskom epilepsijom	β -podjedinica heterotrimer G-proteina koji vjerojatno sudjeluje u provođenju signala pri migraciji neurona	17p13.3 LIS1 AD
Neurofibromatoza 1	Višestruka pojava neurofibroma i pigmentnih pjega na koži, simptomatska epilepsija	Neurofibromin, polipeptid srodan proteinu aktivatoru GTP-aze (GAP) funkcija: supresija RAS-onkogene, a time koćenje stanične proliferacije	17q NF1 AD
Tuberozna skleroza 1	Višestruka pojava hamartoma i tumora zbog gubitka heterozigotnosti za TSC1 u somatskim stanicama	Hamartin protein s funkcijom supresije tumorskog rasta	9q34 TSC1 AD
Tuberozna skleroza 2	Višestruka pojava hamartoma i tumora zbog gubitka heterozigotnosti za TSC2 u somatskim stanicama	Tuberin polipeptid srodan proteinu aktivatoru GTP-aze (GAP3) s funkcijom supresije tumorskog rasta	16p13.3 TSC2 AD

toga slijedi da se ne radi o monogenskom nasljeđivanju, nego se pretpostavlja da u patogenezi bolesti sudjeluje više gena u kombinaciji s vanjskim čimbenicima. Njihove mutacije svaka za sebe nisu dostatne za očitovanje bolesti, ali se zbrajanjem njihovih učinaka, uz određene vanjske, okolinske uzroke, plete uzročno-posljedična mreža koja konačno rezultira pojavom bolesti. U ovu skupinu bolesti pripadaju i neki epileptički sin-

dromi, kao što su febrilne konvulzije, vjerojatno najčešći uzrok epileptičkih napada u predškolskoj dobi.

U skladu s temom ovoga prikaza, izostavljene su simptomatske epilepsije zbog stečenih uzroka (npr. postmeningitične, posttraumatske, tumorske ili cerebrovaskularne), nego će dalje biti govora samo o:

a) velikoj skupini simptomatskih epilepsija, koje su posljedica poznatih nasljednih bolesti ili anomalija, i o

TABLE 3.
Genetics of some dominantly inherited cerebral diseases associated with symptomatic epilepsy

Disease	Metabolic or tissue anomaly	Lacking or deficient protein – gene product	Gene localization The name of the gene Type of inheritance
Lissencephaly (alone or within Miller-Dieker's syndrome)	generalized serious disorders in cortical neuron migration associated with symptomatic epilepsy	β -subunit of the G-protein heterotrimer, which is probably involved in signal transmitting during neuron migration	17p13.3 LIS1 AD
Neurofibromatosis 1	multiple neurofibromas and areas of pigmentation on the skin, symptomatic epilepsy	neurofibromin, GTP-ase activator protein-like polypeptide function: RAS-oncogene suppression, thereby inhibiting cell proliferation	17q NF1 AD
Tuberous sclerosis 1	multiple hamartomas and tumours due to the loss of heterozygosity for TSC 1 in somatic cells	hamartin, protein with the function of tumour growth suppression	9q34 TSC1 AD
Tuberous sclerosis 2	multiple hamartomas and tumours due to the loss of heterozygosity for TSC 2 in somatic cells	tuberin, GTP-ase activator protein-like polypeptide with the function of tumour growth suppression	16p13.3 TSC2 AD

TABLICA 4.
Genetika nekih autosomno-recesivno nasljednih neurometaboličkih bolesti sa simptomatskom epilepsijom

Bolest	Metabolička ili tkivna anomalija	Nedostatni ili defektni protein -genski produkt	Lokalizacija gena Naziv gena
Neuronalna ceroidna lipofuscinoza, infantilni tip	Taloženje autofluorescentne tvari u neuronima	Enzim palmitoil-proteinska tioesteraza	1p32 CLN1
Neuronalna ceroidna lipofuscinoza, kasni infantilni tip	Kao gore	Nije poznat	11p15 CLN2
Neuronalna ceroidna lipofuscinoza, juvenilni tip (Batten)	Kao gore	Nije poznat	16p12.1 CLN3
GM ₁ -gangliozidoza	Taloženje GM ₁ -gangliozida	Enzim β -galaktozidaza	3p21.33
GM ₂ -gangliozidoza (Sandhoff)	Taloženje GM ₂ -gangliozida	enzim β -heksozaminidaza A i B, β -podjedinica	5q13
GM ₂ -gangliozidoza (Tay-Sachs)	Taloženje GM ₂ -gangliozida	β -heksozaminidaza A i B,	15q23-q24
Gaucherova bolest tip 3	Taloženje cerebrozida u stanicama	α -podjedinica β -glukocerebrozidaza	1q25

b) idiopatskim epilepsijama u kojima nasljeđe ima također važnu ulogu, ali na drugi način nego u slučaju simptomatskih epilepsija.

GENETIKA SIMPTOMATSKIH EPILEPSIJA U OKVIRU MONOGENSKI NASLJEDNIH BOLESTI

Genetika simptomatskih epilepsija je zapravo genetika temeljne bolesti kojoj su epileptički napadi simptom. To je pitanje u praksi izvanredno važno, jer se neke od nasljednih bolesti, kojima je epilepsija jedan od simptoma, mogu adekvatno liječiti i tako potisnuti epileptičke napade čak i bez primjene uobičajene medikamentne antikonvulzivne terapije.

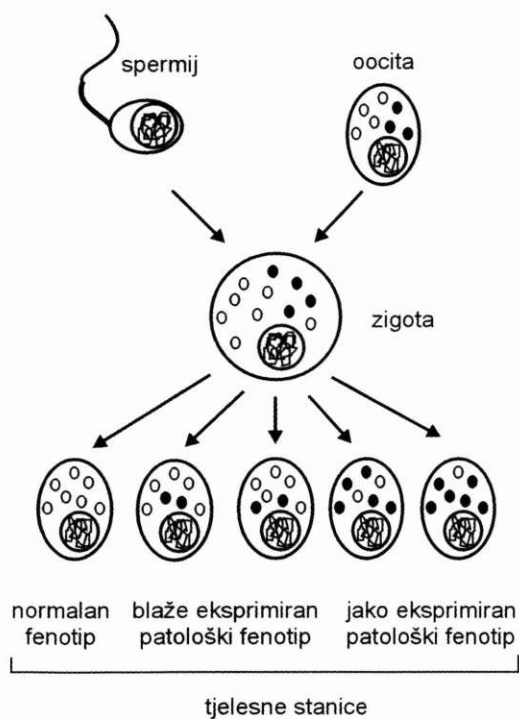
U zadnjem izdanju knjige McKusick: Mendelian Inheritance in Man (17) iz godine 1994. registrirano je ukupno 3898 mendels-

ki nasljednih (dominantnih, recesivnih i X-vezanih) obilježja, među kojima ih je 180 povezano s povećanim rizikom pojave epileptičkih napada. Riječ je o patogenetski vrlo raznolikoj skupini nasljednih bolesti, što jasno pokazuje da epileptički napad vjerojatno nastaje vrlo raznolikim mehanizmima.

Mendelski nasljedne bolesti međusobno se dosta razlikuju, s obzirom na rizik, od pojave epileptičkih napada. Tako su, npr., nasljedne bolesti koje se očituju smanjenim rastom, displazijama koštanog sustava ili nasljedne bolesti vezivnih tkiva neznatno ili uopće ne povećavaju rizik od pojave epilepsije u odnosu na opću populaciju. Nasuprot tomu, tzv. neurodegenerativne bolesti, razvojne malformacije mozga, neurokutane bolesti i nasljedne metaboličke bolesti nose visoki rizik - u prosjeku do 20% za pojavu simptomatske epilepsije. Tablica 2. (prema Andersonu i sur.) (3) pokazuje broj simptomatskih epilepsija zbog monogen-

TABLE 4.
 Genetics of some autosomal recessive inherited neurometabolic diseases associated with symptomatic epilepsy

Disease	Metabolic or tissue anomaly	Lacking or deficient protein - gene product	Gene localization The name of gene
Neuronal ceroid lipofuscinosis, infantile type	Accumulation of autofluorescent substance in the neurons	palmitoyl protein thioesterase enzyme	1p32 CLN1
Neuronal ceroid lipofuscinosis, late infantile type	same as above	unknown	11p15 CLN2
Neuronal ceroid lipofuscinosis, juvenile type (Batten)	same as above	unknown	16p12.1 CLN3
GM ₁ -gangliosidosis	Accumulation of GM ₁ - ganglioside	β-galactosidase enzyme	3p21.33
GM ₂ - gangliosidosis (Sandhoff)	Accumulation of GM ₂ - ganglioside	β-hexosaminidase A and B enzymes, β-chain	5q13
GM ₂ - gangliosidosis (Tay-Sachs)	Accumulation of GM ₂ - ganglioside	β-hexosaminidase A and B enzymes	15q23-q24
Gaucher's disease type III	Accumulation of cerebroside in the cells	α-chain β-glucocerebrosidase	1q25



SLIKA 4.

Nastanak heteroplazmije - tj. izmiješanosti mutiranog i normalnog ("divljeg") mitohondrijskog genoma unutar jedne stanice ili među stanicama određene osobe. Prazni križići predočuju mitohondrije s normalnim genomom, ispunjeni križići mitohondrije s mutiranim genomom. Raspodjela normalnih i mutiranih mitohondrija mijenja se cijeloga života tijekom dioba stanica, po zakonitostima koje danas nisu predvidive

ski nasljednih bolesti registriranih u McKusickovom katalogu mendelski nasljednih bolesti od godine 1994.

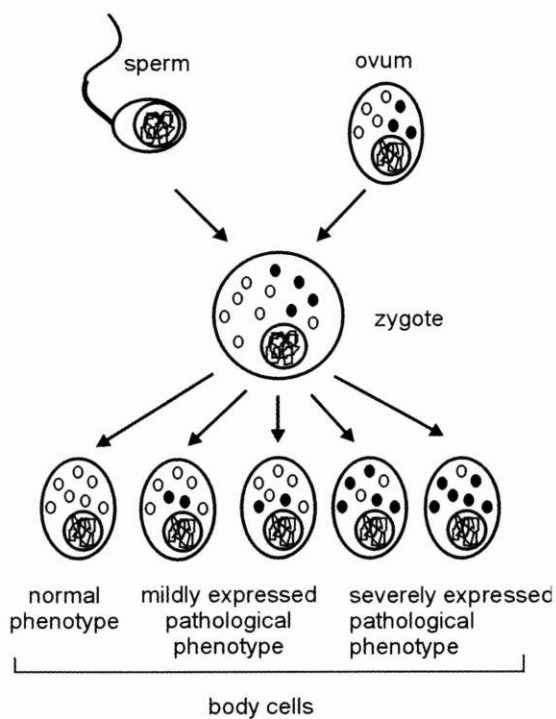


FIGURE 4.

The development of heteroplasm - mixture of mutated and normal ("wild") mitochondrial genome within a cell or among cells of an individual. Empty circles represent normal genome mitochondria; filled circles mutant genome mitochondria. Distribution of normal and mutant mitochondria changes during lifetime of cell cleavage by the rules not yet predictable

Na idućem nizu tablica (tablice 3,4,5) prikazano je samo nekoliko poznatijih malformacijskih, dismorfnih i neurokutanih sindroma i metaboličkih nasljednih bolesti koji su važni uzroci

TABLICA 5

Genetika nekih mitohondrijskih, maternalno nasljednih neurodegenerativnih bolesti sa simptomatskom epilepsijom

Bolest	Metabolička ili tkivna anomalija	Nedostatni ili defektni protein - genski produkt	Lokalizacija gena Naziv gena
Mioklonička epilepsija s rastrganim miofibrilama (MERRF)	Subsarkolemno nakupljanje hipertrofiranih, nepravilnih mitohondrija	Nedostatak mitohondrijske transportne tRNA za lizin Defekt sinteze OXPHOS	Mitohondrijski gen koji kodira mitohondrijsku tRNA ^{Lys}
Mitohondrijska encefalopatija s laktatnom acidozom i epizodama poput cerebrovaskularnih inzulata (MELAS)		Nedostatak mitohondrijske transportne tRNA za leucin Defekt sinteze OXPHOS	Mitohondrijski gen koji kodira mitohondrijsku tRNA ^{Leu}
Leighova subakutna encefalomijelopatija	Nekroza i gliozna supkortikalnih ganglija i moždanog debla	Nedostatak enzimskog kompleksa I i III oksidativne fosforilacije	Točkasta mutacija np 8993 (nukleotidnog para 8993) mitohondrijskog genoma ... i mnoge druge mutacije

TABLE 5

Genetics of some mitochondrial maternally inherited neurodegenerative diseases associated with symptomatic epilepsy

Disease	Metabolic or tissue anomaly	Lacking or deficient protein – gene product	Gene localization The name of the gene
Myoclonal epilepsy with disrupted myofibrils (MERRF)	subsarcolemmic accumulation of hypertrophic irregular mitochondria	lack of the mitochondrial transport tRNA for lysin Deficiency in OXPHOS synthesis	mitochondrial gene encoding the mitochondrial tRNA ^{Lys}
Mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and episodes such as cerebrovascular insult (MELAS)		Lack of the mitochondrial transport tRNA for leucine Deficiency in OXPHOS synthesis	mitochondrial gene encoding the mitochondrial tRNA ^{Leu}
Leigh's subacute encephalomyelopathy	necrosis and gliosis of subcortical ganglions and the brain stem	lack of I and III enzyme complex of oxidative phosphorylation	point mutation of the 8993 nucleotide pair of the mitochondrial genome.... and many other mutations

TABLICA 6.

Primjeri mendelski nasljednih idiopatskih generaliziranih epileptičkih sindroma kojima su posljednjih godina otkriveni odgovorni geni i genski produkti

Sindrom MIM broj	Klinika	Nedostatni ili defektni protein - genski produkt	Lokalizacija gena Naziv gena Tip nasljeđivanja
Epilepsija frontalnog režnja s noćnim napadima MIM 118504	Početak oko 8 godina, pretežno napadi u spavanju	Podjedinica α -4 nikotinskog acetilkolin-skog receptora	20q13.2 CHRNA4 AD
Progresivna mioklonusna epilepsija tip I MIM 254800	Početak 6-12 godina, mioklonus koji se može izazvati i podražajem	Cistatin B inhibitor cisteinske proteaze	21q22.3 CSTB AR
Benigne porodične neonatalne konvulzije MIM 121200	Mioklonizmi od 3. ili 4. dana života, spontano nestaju do kraja 1. godine	Kalijski ionski kanal	20q13.3 KCNQ2 AD
Benigne porodične neonatalne konvulzije MIM 121201		Kalijski ionski kanal	8q24 KCNQ3 AD

simptomatskih epilepsija dječje dobi. Za veliki broj među njima danas je, osim kliničke slike, dobro poznat patoanatomski, histološki, odnosno stanični fenotip, te lokacija i struktura odgovornog gena, kao i genski produkt koji je mutacijom izmijenjen i od kojeg počinje patogenetski lanac.

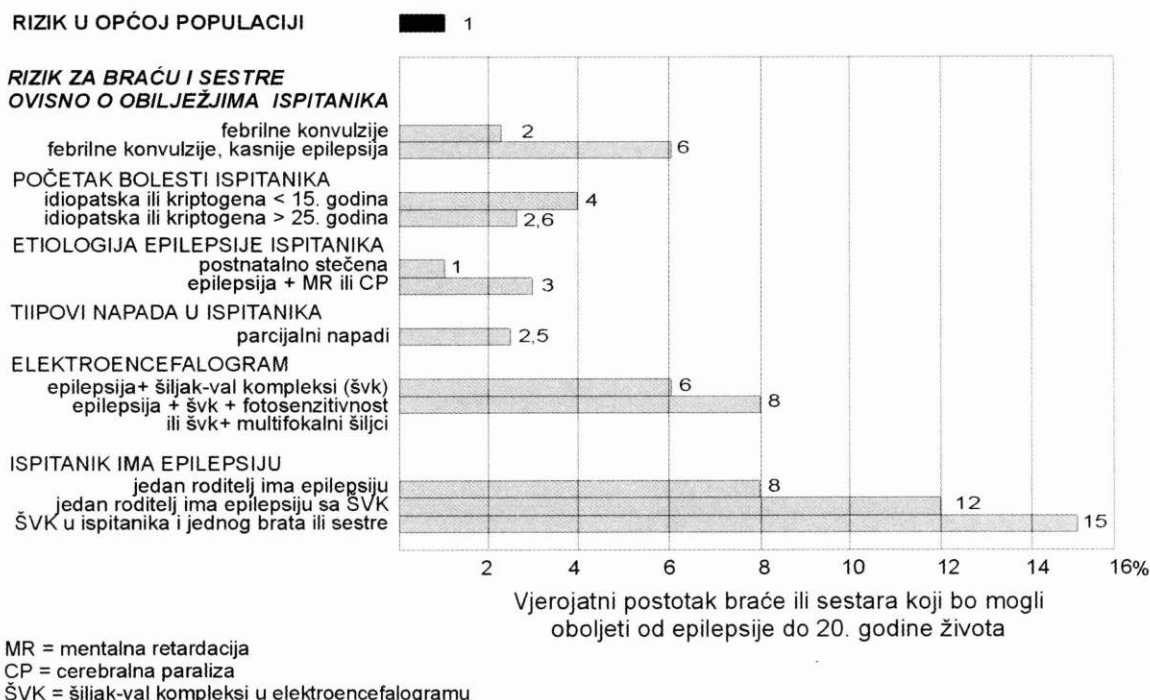
Tablica 4. pokazuje nekoliko primjera autosomno-recesivno nasljednih metaboličkih bolesti praćenih simptomatskom epilepsijom.

Jedan dio simptomatskih epilepsija u djece potječe od rijetkih, ali za medicinsku genetiku izvanredno zanimljivih, tzv. mitohondrijskih bolesti, koje imaju u genetičkom smislu niz posebnosti.

TABLE 6.

Examples of Mendelian type inherited idiopathic generalized epileptic syndromes, for which the responsible genes and gene products have been discovered in recent years

Syndrome MIM number	Clinical development	Lacking or deficient protein – gene product	Gene localization The name of the gene Type of inheritance
Frontal lobe epilepsy with nocturnal seizures MIM 118504	Onset around age 8, seizures predominantly in sleep	Subunit of the α -4 nicotine acetylcholine receptor	20q13.2 CHRNA4 AD
Progressive myoclonal epilepsy, type I MIM 254800	Onset at age 6–12, myoclonus which can be stimulated externally	Cystatine B Cystein protease inhibitor	21q22.3 CSTB AR
Benign familial neonatal convulsions MIM 121200	Myoclonia from the 3 rd or the 4 th day of life,	Potassium ionic channel	20q13.3 KCNQ2 AD
Benign familial neonatal convulsions MIM 121201	spontaneously disappearing by the end of the first year	Potassium ionic channel	8q24 KCNQ3 AD



SLIKA 5.

Rizik obolijevanja od epilepsije do 20. godine života za braću ili sestre ispitanika

Osim DNK u kromosomima stanične jezgre (nuklearna DNK, nDNK), postoji DNK i u mitohondrijima citoplazme (mitohondrijska DNK, mtDNK). Mitohondrijska DNK je molekula u kojoj je dvostruka spirala DNK zatvorena u prsten ukupne duljine 16569 parova baza. Svaki mitohondrij sadržava velik broj prstenova mitohondrijske DNK. Mitohondrijski genom čovjeka danas je potpuno identificiran: 16569 parova baza nosi ukupno 24 gena za sintezu transportne mitohondrijske RNK (tRNK) i 13 gena za sintezu polipeptidnih lanaca koji ulaze u sastav nekih mitohondrijskih enzima oksidativne fosforilacije. Budući da spermiji imaju vrlo malo citoplazme, koja ne ulazi u sastav zigote, mitohondrijska se DNK nasljeđuje isključivo

preko majčine jajne stanice, oocite. Stoga su svi mitohondriji, pa s njima i mitohondrijska DNK, koju nose svi muškarci i žene u svojim stanicama, isključivo majčina podrijetla. Zbog toga mutacije mitohondrijske DNK mogu svojoj muškoj i ženskoj djeci prenijeti samo žene, ali ne i oboljeli muškarci: riječ je, dakle, o maternalnom tipu nasljeđivanja koje ne slijedi Mendelova pravila (22, 14).

Jedna te ista stanica može sadržavati mitohondrije s normalnom ("divljom") mtDNK i druge s mutiranom mtDNK. U tom je slučaju riječ o heteroplazmiji.

Težina kliničke slike mitohondrijski nasljednih bolesti ovisi o više čimbenika: o proporciji mutiranih mitohondrijskih DNK u

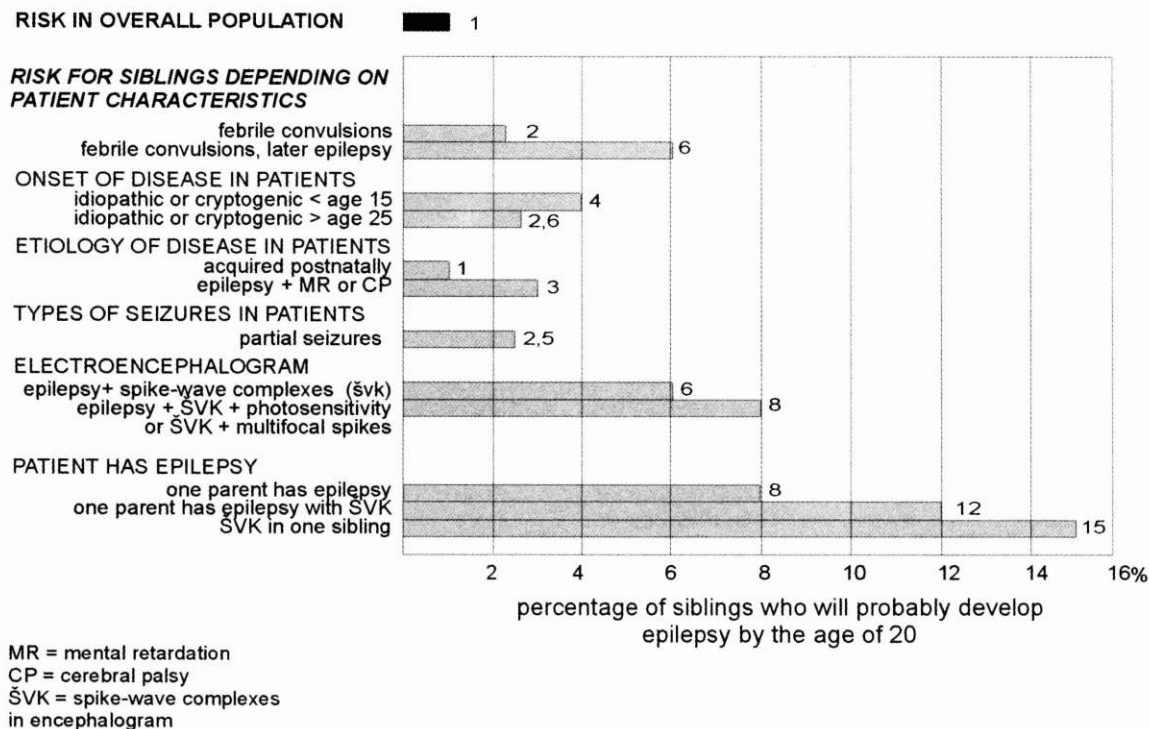
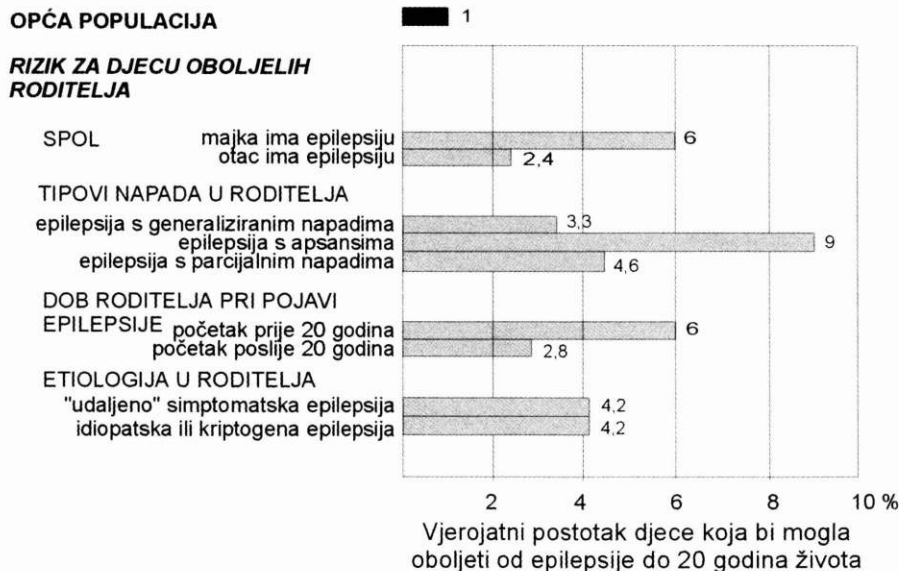


FIGURE 5.
 Risk of developing epilepsy by the age 20 for siblings of the patients



SLIKA 6.
 Rizik pojave epilepsije u potomaka ispitanika s epilepsijom

mitohondrijima (tj. o stupnju heteroplazmije), o potrebi zahaćenog tkiva za energijom i o dobi nositelja. Pokazano je naime da se s godinama života povećava proporcija mutacijom izmijenjene mitohondrijske mtDNK, pa se time objašnjava relativno kasna pojava nekih mitohondrijski-nasljednih bolesti. Slika 4 pokazuje moguću razdiobu mutacijskih mitohondrijskih DNK u svakoj idućoj generaciji stanica (replikacijska segregacija) kojoj je rezultat varijabilna heteroplazmija.

Mitohondrijske su bolesti prvenstveno eksprimirane disfunkcijom tkiva koja su najveći potrošači kisika i energije: u mozgu, miokardu i poprečno prugastim mišićima, pa je time u velikoj

mjeri i predodređena klinička slika mitohondrijski nasljednih bolesti.

Tablica 5 pokazuje tri uzroka simptomatske epilepsije zbog bolesti s mitohondrijskim mutacijama: to su mioklona epilepsija s rastrganim miofibrilama (MERRF), mitohondrijska encefalopatija s laktatnom acidozom i epizodama poput cerebrovaskularnih inzulata (MELAS) te Leighova encefalomi-jelopatija.

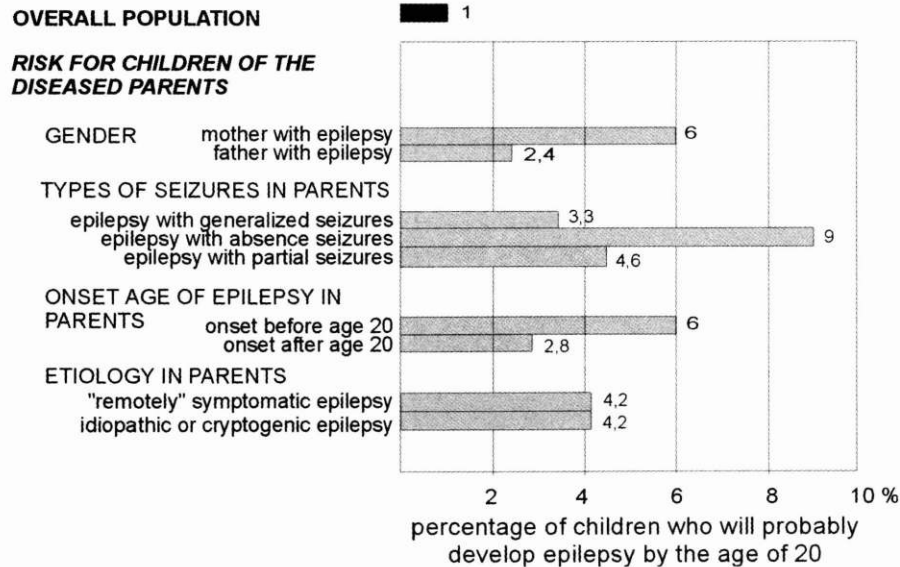


FIGURE 6.
 Risk of developing epilepsy for descendants of the patients

TABLICA 7.

Rizik od pojave epilepsije u rođaka bolesnika s nekim češćim oblicima epilepsija i epileptičkih sindroma

Epileptički sindrom u ispitanika	Rizik od epilepsije u braće ili sestara	Rizik od epilepsije za potomstvo
Epilepsija s absansima	5-10%	7%
Juvenilni absansi	5%	5%
Juvenilna mioklonička epilepsija	5-7%	7%
Miokloničko-astatička epilepsija	13-20%	4%
Grand-mal napadi pri buđenju	Nema podataka	5-7%

TABLE 7.

Risk of developing epilepsy in family members of the patients with some of the more frequent forms of epilepsy and epileptic syndrome

Epileptic syndrom present	Risk of epilepsy in siblings	Risk of epilepsy in descendants
Epilepsy with absence seizures	5-10%	7%
Juvenile absence epilepsy	5%	5%
Juvenile myoclonic epilepsy	5-7%	7%
Myoclonal-astatic epilepsy	13-20%	4%
Grand-mal seizures at awakening	no data	5-7%

GENETIKA IDIOPATSKIH EPILEPTIČKIH SINDROMA

Sve do sada nabrojene mutacije gena nisu ipak izravan uzrok epilepsije nego su uzrok neurološkim bolestima, u kojima se epilepsija javlja kao, više manje, čest, ali ne i obvezatan simptom. Uzročna veza između te osnovne bolesti i epileptičkih napada u toj skupini bolesti nije jasna. Opće je uvjerenje da će tek istraživanje tzv. idiopatskih epileptičkih sindroma, u kojima je mutacija puno "bliži" uzrok epileptičkim napadima nego što je to u simptomatskim epilepsijama, dovesti korak bliže objašnjenju patogeneze epileptičkog napada.

Pravi "epileptogeni" ili epileptijski geni bili bi oni koji bi svojim mutacijama bili uzrokom takvim epileptičkim sindromima u kojima su epileptički napadi obvezatan, ako ne jedini, a ono vodeći simptom. To su po definiciji tzv. idiopatski epileptički sindromi.

U zadnjih desetak godina identificirano je nekoliko idiopatskih mendelski nasljednih epileptičkih sindroma kojima je otkriven i lociran odgovorni gen, a u nekima od njih identificiran je i odgovarajući genski produkt. Tablica 6 pokazuje nekoliko primjera idiopatskih epileptičkih sindroma, s odgovarajućim kataloškim brojevima iz elektroničkog izdanja McKuscikovog kataloga mendelski nasljednih bolesti (17), s kromosomskim lokusom, oznakom odgovornog gena i odgovarajućim genskim produktom, tamo gdje su oni poznati.

U nastavku ovog teksta bit će nekoliko riječi o trima epileptičkim sindromima iz tablice 6. kojima je genetička osnova otkrivena zadnjih nekoliko godina.

1. Autosomno-dominantna noćna epilepsija frontalnog režnja otkrivena je godine 1994. Obilježena je parcijalnim epileptičkim napadima koji se javljaju pretežno u spavanju, a kojima je žarište u frontalnom režnju; bolest se pojavljuje u školskoj dobi

(prosjeak 8 godina). U jednoj velikoj australskoj porodici otkriveno je 27 bolesnika s vrlo varijabilnom ekspresijom u 6 generacija, što jasno upućuje na dominantni tip nasljeđa (19). Ubrzo je lociran odgovorni gen na 20q13.2, koji je kloniran i sekvencioniran (18). Reversnom genetičkom metodom utvrđen je genski produkt: to je alfa-podjedinica neuronskog nikotinskog acetilkolinškog receptora (CHRNA4) (20). Posljedica mutacija je smanjena propusnost kalcijeva kanala s posljedičnim anomalijama membranskog potencijala. Time, međutim, još nije protumačeno zašto se mutacija očituje u djece tek sa, u prosjeku, osam godina, te zašto se očituje u samo jednom (frontalnom) dijelu mozga. Kasnije su otkrivene porodice u kojima bolest nije vezana uz 20q, pa je vjerojatno posrijedi heterogenost kromosomske povezanosti (engl. linkage heterogeneity), no treba sačekati da se identificiraju ti mogući novi lokusi.

Znanstveno značenje ovih otkrića jest u prvom uvjerljivom dokazu da mutacija gena može izravno izazvati (primarnu, idiopatsku) epilepsiju.

2. Progresivna mioklonusna epilepsija (epilepsija tipa Uverricht-Lundborg) već je ranije poznat oblik epilepsije obilježen mioklonusom koji se može izazvati i podražajima izvana, a počinje u rasponu od 6. do 12. godine života. Nasljeđuje se autosomno recesivno. Gen je lociran na 21q22.3, (12) označen je kao CSTB jer kodira protein cistatin B, kojemu je funkcija inhibicija cisteinske proteaze. Godine 1997. otkriveno je (11) da je posrijedi dinamička mutacija spomenutog gena s produženim sljedovima identičnih dodekamera (engl. polymorphic tandem repeat of a dodecamer) u 5' neprevedenom odsječku gena. Normalni aleli nose 2-3 identična dodekamera, dok mutirani aleli nose slijed s više od 60 istovjetnih dodekamera. Osim dinamičke mutacije, otkrivene su na istom lokusu i mutacije s umetnutim stop-kodonom (engl. stop-codon mutations) i druge točkaste mutacije.

Jedna mogućnost tumačenja nastanka bolesti jest nedovoljna inhibicija staničnih proteaza s polaganim nakupljanjem nenormalnih razgradnih produkata u stanici i postupnim odumiranjem stanica. Druga je mogućnost da CSTB ima i druge funkcije osim inhibicije proteaza. Ipak, nije jasno kako bi propadanje stanica izazvalo mioklonus, no možda će istraživanje na postojećem mišjem modelu, s ispadom analognog gena, dati neko objašnjenje o nastanku mioklonusa.

Znanstveno značenje ovih otkrića je u činjenici da je to prvi epileptički sindrom kojemu je kao uzrok otkrivena dinamička mutacija, pa se time progresivna mioklonusna epilepsija Unverricht-Lundborg pridružila sve većoj skupini neuroloških bolesti uzrokovanih dinamičkim mutacijama poput Huntingtonove koreje, nekih oblika spinocerebelarne ataksije i dr. (13).

3. Beningne neonatalne porodične konvulzije u posljednje su vrijeme privukle veliku pozornost, jer je tu ostvaren vrlo značajan napredak u razjašnjavanju, ne samo genetike, nego i molekularne patofiziologije epilepsije. Riječ je o epilepsiji s mioklonizmima, pojedinačnim ili generaliziranim, koji se obično pojave oko trećeg dana života, u spavanju ili budnom stanju, ponavljaju se u prvih nekoliko tjedana ili mjeseci, da bi zatim spontano, ili uz liječenje, prestali. Posrijedi je autosomno-dominantno nasljedni idiopatski epileptički sindrom kojemu je utvrđen genski lokus (20q13.3), kloniran gen označen kao KCNQ2 i njegova najčešća mutacija (insercija 5 parova baza). Utvrđen je i genski produkt - kalijski ionski kanal koji regulira protok kalijevih iona kroz staničnu membranu (4). Važno je da je mutacija jednog drugog, ranije upoznatog gena homologne

strukture (KCNQ1), koji također kodira jedan drugi kalijski ionski kanal, odgovorna za nasljedni sindrom produljenog QT-intervalu u elektrokardiogramu (Romano-Wardov sindrom). Prema tome se pretpostavlja da bi ovaj oblik epilepsije bio izravna posljedica poremećaja repolarizacije neurona zbog defektne funkcije ionskog kanala na staničnoj membrani (21). Zanimljivo je, međutim, da je brzo došlo na vidjelo da i u ovome obliku epilepsije postoji genetska heterogenost, jer je u nekoliko drugih skupina obitelji, s klinički identičnim benignim familijarnim neonatalnim konvulzijama, otkriven još jedan gen na osmom kromosomu (8q24), označen s KCNQ3, kojemu je genski produkt također kalijski ionski kanal (5).

ZNAČENJE GENSKOG OKRUŽJA U EKSPRESIJI MUTACIJA POJEDINOG GENA

Unatoč važnom napretku u otkrivanju pojedinih "epileptičkih" gena, daleko smo od odgovora na brojna bitna pitanja o patogenezi epilepsije na stanično-molekularnoj razini. To se u prvome redu odnosi na genetsku varijabilnost, tj. pojavu da se identičan "epileptogeni" genotip može u raznih osoba ili u raznim porodicama očitovati vrlo različitim fenotipom.

U traženju odgovora na ta pitanja treba uvijek imati pred očima da pojedini gen ne djeluje samostalno i odvojeno od drugih. Produkti brojnih gena surađuju međusobno u "funkcionalnim mrežama" koje su obilježene znatnim stupnjem plastičnosti, što pruža velike mogućnosti prilagođavanja određene osobe na mutacije pojedinih gena i na djelovanje okolinskih faktora. Kad promatramo učinke jednog određenog genskog lokusa na fenotip, tada sve druge gene, koji na određen način utječu na isti taj fenotip, označavamo pojmom genskog okružja (engl. genetic background). Danas postoje brojne mogućnosti analize utjecaja genskog okružja na očitovanje mutacije određenog gena kod eksperimentalnih životinja, poglavito miševa i drozofile. Rezultati tih pokusa upućuju na to da se razlike u ekspresiji pojedinih mutacija mogu, bar u nekim slučajevima, svesti na gen jednog ili više drugih lokusa koji mogu kompenzirati, popraviti, ali i pojačati patološki učinak promatrane mutacije unutar određene epileptičke porodice (16).

Na kraju ovog pregleda onoga što je danas poznato o genetičkim aspektima epilepsije, treba se osvrnuti na u praksi važno pitanje genetskog informiranja i savjetovanja bolesnika epileptičara i njihovih rođaka.

GENETSKO INFORMIRANJE U VEZI S EPILEPSIJOM

Općenito je poznato da je široka javnost u velikoj mjeri opterećena sviješću o riziku od pojave bolesti u rođaka bolesnika od epilepsije. Ne samo u nestručnoj javnosti, nego i među liječnicima, procjena tog rizika najčešće je previsoka (1). Zbog toga se često važne životne odluke o sklapanju braka ili o potomstvu donose više na temelju pogrešnih predrasuda nego na temelju objektivnih spoznaja. Tražanje utemeljenih informacija o realnim genetskim rizicima treba pomoći bolesnicima da dođu do odluka koje su najprihvatljivije u skladu s vlastitim potrebama i u skladu s vlastitim mjerilima vrijednosti.

Razmatranje brojnih etičkih, legalnih ili psihosocijalnih aspekata genetskog savjetovanja prešlo bi okvir ovog preglednog članka, pa o tome treba vidjeti brojne tekstove iz naše (24) i strane specijalizirane literature. U nastavku ovog teksta dane su neke jednostavne, praktične upute za skupljanje podataka i procjenu rizika od epilepsije u nekim najčešćim situacijama.

Podaci o ispitaniku

Uvjet za rad na genetičkom informiranju jest što točnija dijagnoza bolesti ispitanika¹ ili barem što točniji opis kliničkog fenotipa: pod time se misli na tip epileptičkih napada, dob prilikom pojave prvog napada, postojanje ili nepostojanje specifičnog elektroencefalografskog obrasca i postojanje epilepsije u rođaka (predaka, braće ili sestara, djece ili drugih rođaka). Patološki nalazi u kliničkom statusu mogu upućivati na neku od (ranije spomenutih oko 180 različitih) monogenski nasljednih bolesti kojima je epilepsija samo simptom. Iako je tih bolesti relativno velik broj, one su tako rijetke, da na njih otpada najviše 3% sve djece koja se pojavljuju u ambulantama za epilepsiju.

Podaci o porodičnoj anamnezi

Kratak navod da je porodična anamneza negativna (ili pozitivna) s obzirom na epilepsiju, nije, naravno, dostatan. Anderson i sur. (1) pregledno nabrajaju podatke koji se mogu dobiti za nekoliko minuta razgovora, a koji su nezaobilazni prilikom genetskog savjetovanja u vezi s epilepsijom:

- Je li ispitanik blizanac ili blizanka, ako jest je li monozigotni ili dizigotni; ima li blizanac također epilepsiju?
- Koliko braće ili sestara ima ispitanik (uključivo i one koji su umrli), koliko ih ima epilepsiju, epileptičke ili slične napade?
- Je li jedan od roditelja (i koji) imao napade?
- Koliko je djece imao ispitanik, koliko ih među njima ima napade?
- Je li netko od drugih rođaka imao napade? Precizirati srodstvo (npr. "majčin brat").

Već se na temelju ovih jednostavnih podataka mogu dobiti određene pretpostavke i planirati dalje istraživanje. Tako, npr., ako su zahvaćena samo braća i sestre, a nisu roditelji ni djeca ("horizontalni" tip nasljeđivanja) ispitanika, vjerojatan je recesivni način nasljeđivanja. Ako su, naprotiv, zahvaćeni i roditelji ili djeca ispitanika, vjerojatan je ili dominantni ("vertikalni") tip nasljeđivanja ili multifaktorno nasljeđivanje. Ako su bolesni samo muškarci, a povezani su srodstvom preko zdravih žena, vrlo je vjerojatno X-vezano recesivno nasljeđivanje. Ako oboljele majke rađaju djecu koja sva, ili skoro sva obole, a oboljeli muškarci imaju samo zdravu, nikad oboljelu djecu, vjerojatan je maternalni (mitohondrijski) način nasljeđivanja bolesti. Pri uzimanju porodične anamneze, treba nastojati doći do svih podataka koji se traže i od ispitanika.

Procjena rizika za braću ili sestre

Za procjenu i usporedbu rizika ponavljanja bolesti u člana porodice važno je da ispitanik i njegova obitelj dobiju neki uvid u čestocu epilepsije u općoj populaciji s kojom bi usporedili vlastiti rizik. Prema Andersonu i sur. (1) osobito je pogodan pojam "kumulativne incidencije" epilepsije, tj. vjerojatnost da će se u neke osobe bolest pojaviti do određene dobi, npr. do 20. godine života. Taj je rizik, prema brojnim procjenama u raznim populacijama, u prosjeku oko 1% (10).

Slika 5. pokazuje relativni rizik (u odnosu prema općoj populaciji) od pojave epilepsije do dvadesete godine života u braće ili

sestara, s naznačenim faktorima rizika koji potječu od obilježja bolesti ispitanika.

Uporaba podataka iz slike 6. pokazana je na nekoliko sljedećih primjera.

Postavlja se pitanje koliki je rizik da će brat ili sestra nekog djeteta (ispitanika) do svoje 20. godine života oboljeti od epilepsije ako je ispitanik obolio od idiopatske ili kriptogene epilepsije prije 15. godine života? Uz rizik pojave epilepsije u općoj populaciji, koji se cijeni u prosjeku na oko 1% (prvi redak slike 5), u četvrtome retku vidi se da je rizik za brata ili sestru ispitanika u tom slučaju povećan za četiri puta, tj. na 4%.

U drugom primjeru neki ispitanik i ispitanikov otac ili majka boluju od epilepsije. Rizik za njegova brata ili sestru povećan je za 8 puta, tj. na 8%. Ako pritom roditelj, uz epilepsiju ima u EEG-u šiljak-val komplekse, rizik je povećan čak za 12 puta (tj. na 12%). Predmnijevana etiologija također je naravno važan faktor rizika. Ako je u ispitanika posrijedi simptomatska epilepsija zbog postnatalnog stečenog uzroka (npr. posttraumatska ili postmeningitična epilepsija), rizik za njegovu braću ili sestre, kao što je za očekivati, nije povećan iznad rizika opće populacije - tj. nije veći od 1% (6. redak slike 5).

Prilikom primjene ovih podataka važno je imati na umu da su posrijedi samo grube, empirične procjene, a nikako ne čvrsta pretkazivanja. Također treba paziti da se pri postojanju više obilježja ispitanika iz slike 6, naznačena povećanja rizika ne zbrajaju, nego vrijedi najveći naznačeni rizik.

Procjena rizika za potomstvo

Podaci o rizicima za djecu odraslog ispitanika još su manje pouzdani od procjena rizika za braću i sestre djeteta s epilepsijom, zbog toga što je teško doći do podataka o cijelom životnom vijeku jedne generacije djece roditelja s epilepsijom.

Slika 6. pokazuje podatke koje navode Anderson i sur. (1) dobivene prospektivnim istraživanjem u Rochester-Olmsted pokrajini u SAD-u.

Iz slike 7. mogu se očitati ovi važni podaci: 1.) rizik kojeg nosi majka s epilepsijom oko šest puta je veći nego u općoj populaciji, dakle oko 6% (povećanje rizika koji nose očevi je značajno manji). To je podatak koji se može predočiti majci s epilepsijom kada je riječ o riziku za dijete. Tomu treba pridodati potencijalnu opasnost teratogenih učinaka antikonvulzivnih lijekova koje buduća majka uzima u trudnoći.

Relativno su male razlike među rizicima koje nose pojedine vrste epileptičkih napada (oko 3-5%), osim epilepsija s apsansima, gdje je povećanje rizika za djecu, u usporedbi s drugim oblicima epilepsija, puno veći: epilepsija s apsansima povećava rizik za pojavu epilepsije u djece za devet puta u usporedbi s općom populacijom. Dob prve pojave epilepsije važan je element za procjenu rizika: što je mlađa dob u kojoj se javila epilepsija u roditelja, to je povećanje rizika za djecu veće. Idiopatska, kao i kritopogena, te "udaljena" simptomatska epilepsija, nose podjednake rizike za potomstvo. Tablica 8. pokazuje rizik pojave epilepsije u braće ili sestara i u djece ispitanika s nekim od jasnije definiranih epileptičkih sindroma (3).

GENETSKO INFORMIRANJE U VEZI S NEKIM POSEBNIM OBLICIMA EPILEPSIJE

Rizik ponavljanja fibrilnih konvulzija

Prema velikoj studiji Hausera i sur. (9) febrilne konvulzije, kao najčešći oblik epileptičkih napada u djece s prevalencijom u

¹ Pod pojmom ispitanika ovdje se misli na propozitusa, probanda, tj. osobu od koje potječe potreba za genetskim savjetovanjem; to je - u kontekstu ove rasprave - najčešće bolesnik od epilepsije.

LITERATURA

općoj populaciji djece od 2-3%, povećavaju rizik pojave istih takvih febrilnih konvulzija u braće ili sestara na 6%, ako nijedan od roditelja nije imao febrilne konvulzije. Ako je uz to jedan od roditelja imao febrilne konvulzije, rizik ponavljanja u braće ili sestara povećava se još na 22%, a ako su oba roditelja imala u djetinjstvu febrilne konvulzije rizik za brata ili sestru ispitanika je čak 56%. Ista je studija, provedena na 421 ispitaniku s febrilnim konvulzijama i na 1046 njihove braće i sestara, pokazala da je vjerojatno posrijedi poligeno nasljeđivanje s visokim stupnjem nasljednosti. Ako se iz te skupine ispitanika izdvoje oni koji su imali tri ili više epizoda febrilnih konvulzija, onda je tip nasljeđivanja najsvakladniji s autosomno-dominantnim oblikom.

Rizik ponavljanja benignih porodičnih novorođenačkih konvulzija

Riječ je o epileptičkom sindromu koji je opisan u prethodnim odlomcima. Budući da se bolest nasljeđuje autosomno dominantno, s visokim stupnjem penetrantnosti (85%), račun pokazuje da je rizik ponavljanja za braću, sestre ili potomstvo 0,50 (zbog dominantnog nasljeđivanja) x 0,85 (zbog 85%-tne penetrantnosti), tj. između 40 i 45%. U genetskom informiranju treba istaknuti relativno bezazlen tijek bolesti, uz visok rizik ponavljanja u braće, sestara i potomaka. Budući da su nedavno identificirani geni i odgovarajući genski produkti odgovorni za bolest (vidi gore), treba očekivati da će u doglednoj budućnosti biti moguće izraditi test za laboratorijsko dokazivanje dijagnoze ovog tipa epilepsije.

Genetsko savjetovanje za progresivnu mioklonusnu epilepsiju

I o ovome obliku epilepsije bilo je prije riječi. Za razliku od benignih porodičnih novorođenačkih konvulzija, ovaj se oblik epilepsije nasljeđuje autosomno recesivno, što znači da je rizik ponavljanja za braću ili sestre 25%, uz punu penetrantnost od 100%. Bolest je relativno česta u Finskoj i u mediteranskim zemljama. U svakoj do sada istraženj porodici otkrivena je jedna od dviju poznatih mutacija, za koje postoji i jednostavan skrining-test. Time se teorijski otvara mogućnost presimptomatske dijagnoze bolesti u braće ili sestara ispitanika. To bi, međutim, došlo u obzir tek ako i kada bude dostupna specifična i učinkovita terapija. Bez mogućnosti učinkovitog liječenja, mogućnost presimptomatske dijagnoze tako teške bolesti u djece otvorila bi vrlo teška i osjetljiva etička i pravna pitanja, koja zadiru duboko u psihološku i društvenu dobrobit zahvaćenog djeteta (23).

ZAKLJUČAK

Opći napredak medicinske genetike, a posebice napredak u razumijevanju genetičkih aspekata epilepsije, može u velikoj mjeri pomoći u procjeni genetičkih rizika u obiteljima zahvaćenim epilepsijom. Otkrivanje sve većeg broja "epileptičkih gena", čemu smo svjedoci u posljednjih nekoliko godina, otvara mogućnost za izradu novih metoda za laboratorijsko otkrivanje nosilaca rizika i za presimptomatsko prepoznavanje potencijalnih bolesnika. Genetsko savjetovanje epileptičkih bolesnika i njihovih obitelji zahtijeva strogo poštivanje sve složenijih i osjetljivijih etičkih, pravnih i psiholoških okolnosti, jer samo pod tim uvjetom napredak znanosti može donijeti dobrobit bolesniku i njegovim bližnjima.

1. Anderson VE, Anderman E, Hauser WA. Genetic Counseling, U: Epilepsy: A Comprehensive Textbook, ed. Engel J and Pedley TA. Lippincott-Raven Philadelphia 1997.
2. Anderson VE, Hauser WA, Rich SS. Genetic heterogeneity and epidemiology of the epilepsies, U: Delgado-Escueta A, Wilson W, Olsen R, Porter R: Basic Mechanisms of the Epilepsies, 2nd ed. 1998.
3. Beck-Mannagetta G. Genetik und genetische Beratung, U: Hopf HCh, Poeck K, Schliack H: Neurologie in Praxis und Klinik, Thieme Stuttgart 1992, cit. u (1).
4. Bievart C et al. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. Science 1998;279:403-6.
5. Charlier C et al: A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. Nat Genet 1998;18:53-5.
6. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989;30:389-99.
7. Duchowny M, Harvey AS. Pediatric epilepsy syndromes. Epilepsia 1996; 37(suppl 1): S26-S40.
8. Gelehrter TD, Collins FS. Principles of Medical Genetics. Williams and Wilkins, Baltimore, 1990; 211.
9. Hauser VA, Annegers JF, Anderson VE, Kurland JT. The risk of seizure disorders in relatives of children with febrile convulsions. Neurology 1985;35:1268-73.
10. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. Epilepsia 1993;34:453-68.
11. Lalioti MD, Scott HS, Buresi C. et al. Dodecamer repeat expansion in cystatin B gene in progressive myoclonus epilepsy. Nature 1997;386:847-51.
12. Lehesjoki AE, Koskiniemi M, Sistonen P et al. Localization of a gene for progressive myoclonus epilepsy to chromosome 21q22. Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:3696-9.
13. Mardešić D. Dinamičke mutacije - novootkrivena kategorija mutacija osnova su za nekoliko neuroloških bolesti. Liječ Vjesn 1995;117:184-7.
14. Mardešić D. Nasljedne mitohondrijske encefalokardiomiopatije, u: Gjurić G i Sabol Z (ur.) Pedijatrija danas '90. Medicinski fakultet u Zagrebu. Priručnici trajne izobrazbe, Zagreb 1990.
15. McKusick VA, Francomano CA, Antonakis S. Mendelian Inheritance in Man. 10th edition Baltimore. The Johns Hopkins University Press, 1994.
16. Noebels JL. Targeting epilepsy genes. Neuron 1996;16:241-4.
17. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
18. Phillips HA, Scheffer IE, Berkovic SF et al. Localization of a gene for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy on chromosome 20q13.2. Nature Genetics 1995;10:117-8.
19. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-cendes I et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. Brain 1995;118:61-73.
20. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 4$ subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. 1995;11:210-203.
21. Stoffel M, Jan LY. Epilepsy genes: excitement traced to potassium channels. Nature Genetics 1998;18:6-8.
22. Wallace DC. Mitochondrial DNA in aging and disease. Sci Am 1997; 276:22-9.
23. Willfond BS. Points to consider: ethical legal and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. Am J Hum Genet 1995;57:1233-41.
24. Zergollern Lj. Medicinska Genetika, Školska knjiga Zagreb, 1994.

GENETICS OF THE EPILEPSIES IN CHILDHOOD

From Epileptic Seizures to the Gene and Back

Duško Mardešić
Osijek Clinical Hospital

ABSTRACT

This review article, written for the broader medical community, has two aims. The first one is to inform about the implementation of the latest theoretical advances in medical genetics as applied to the field of the epilepsies. The second aim is to present data for the genetic counselor in the epileptic clinic about the risk of developing epilepsy in family members of epileptic patients.

Recently discovered genes are described, the mutations of which are responsible for the occurrence of some neurologic diseases which are the cause of symptomatic epilepsy. Included here are some dominantly inherited cerebral malformations, neurocutaneous syndromes and many recessively inherited metabolic diseases. However, for a deeper insight into the pathogenesis of the epilepsies much more important are the identification, mapping, cloning of genes and defining of the corresponding gene products achieved during the last ten years for three idiopathic epilepsies: the dominantly inherited nocturnal frontal epilepsy, the dominantly inherited benign neonatal convulsions and the progressive myoclonic epilepsy of Unverricht and Lundborg.

The second part of this article is intended for the everyday work of the practitioner in the epilepsy clinic in genetic counselling of epileptic patients and their families. Theoretical and empirical risks of developing epilepsy are provided for siblings and descendants of the epileptic patients. Such data, shown in the form of tables and graphs, are indispensable for scientifically based genetic informing and counseling.

Keywords: children, epilepsy, genetics,