



KCNQ2-encefalopathie

Wat is KCNQ2-encefalopathie?

KCNQ2-encefalopathie is een aandoening waarbij kinderen last hebben van epilepsie in combinatie met een vertraagde ontwikkeling als gevolg van een foutje in het erfelijk materiaal die KCNQ2 wordt genoemd.

Hoe wordt KCNQ2-encefalopathie ook wel genoemd?

Encefalopathie is het medische woord voor hersenen die hun functie minder goed uitoefenen als zou horen. De hersenen (encefalo) zijn ziek (pathie). In het geval van een KCNQ2-encefalopathie komt dit door een foutje in het erfelijk materiaal: het zogenaamde KCNQ2-gen.

Benigne neonataal-infantiele convulsies

Het foutje in het KCNQ2-gen kan ook zorgen voor het ontstaan van zogenaamde benigne neonataal-infantiele convulsies. Dit is een aandoening waarbij kinderen ook last hebben van epilepsieaanvallen vanaf de babyleeftijd, maar waarbij de ontwikkeling van deze kinderen wel normaal verloopt.

Spectrum

KCNQ2-encefalopathie en benigne neonataal-infantiele convulsies zijn uiting van het zelfde ziektebeeld waarbij het ene kind minder last van de epilepsie en de gevolgen op de ontwikkeling heeft en het andere kind meer last. Dit wordt ook wel een spectrum genoemd van milde tot ernstige klachten. Er is geen scherpe grens tussen beide ziektebeelden, het is eigenlijk gewoon één en hetzelfde ziektebeeld. Soms wordt daarom ook wel de term KCNQ2-gerelateerde neonatale epilepsie gebruikt.

Waarom het ene kind meer klachten heeft en meer gevolgen voor de ontwikkeling dan het andere kind is niet goed bekend.

Early infantile epileptic encefalopathie (EIEE)

Early infantile epileptic encefalopathie of Otahara syndroom is de verzamelnaam voor verschillende vormen van epilepsie die op jonge leeftijd ontstaan en die gevolgen hebben voor de ontwikkeling. KCNQ2-encefalopathie behoort tot deze groep aandoeningen. Het wordt ook wel EIEE type 7 genoemd.

Hoe vaak komt KCNQ2-encefalopathie voor bij kinderen?

KCNQ2-encefalopathie is een zeldzame aandoening. Het is niet goed bekend hoe vaak deze aandoening bij kinderen voorkomt.

Ongeveer en op de tien kinderen met een early infantile epileptic encefalopathie blijkt een KCNQ2-encefalopathie te hebben.

Bij wie komt KCNQ2-encefalopathie voor?

KCNQ2-encefalopathie is al vanaf de geboorte aanwezig. De eerste klachten ontstaan vaak in de eerste levensweken (soms al in de eerste levensweek) of levensmaanden.

Zowel jongens als meisjes kunnen KCNQ2-encefalopathie krijgen.



Wat is de oorzaak van een KCNQ2-encefalopathie?

Foutje in erfelijk materiaal

KCNQ2-encefalopathie wordt veroorzaakt door een foutje in het erfelijk materiaal van chromosoom 20 op een plaats die het KCNQ2-gen wordt genoemd.

Autosomaal dominant

Het gaat om een zogenaamde autosomaal dominant foutje, dat wil zeggen dat een foutje op een van de twee chromosomen 20 die een kind heeft in het KCNQ2-gen al voldoende is om de aandoening te krijgen. Dit in tegenstelling tot een autosomaal recessief foutje waarbij kinderen pas klachten krijgen wanneer beide chromosomen een foutje bevatten.

Bij het kind zelf ontstaan

Bij een groot deel van de kinderen met een KCNQ2-encefalopathie is het foutje bij het kind zelf ontstaan na de bevruchting van de eicel door de zaadcel.

Geërfd van een ouder

Een klein deel van de kinderen heeft het foutje in het KCNQ2-gen geërfd van een ouder die zelf ook het foutje in het KCNQ2-gen heeft. Vaak gaat het bij deze kinderen om een mildere variant van de KCNQ2-encefalopathie. Vier van de vijf ouders die het foutje heeft, heeft als kind ook zelf epilepsieaanvallen gehad, één op de vijf ouders heeft nooit last gehad van epilepsie aanvallen.

Kaliumkanaaltje

Het KCNQ2-gen bevat informatie voor de bouw van een kaliumkanaaltje in de hersencellen. Dit kaliumkanaaltje speelt een belangrijke rol bij de elektrische geleiding in de hersencellen. Wanneer dit kaliumkanaal niet goed werkt, dan verloopt de elektrische geleiding in de hersencellen anders dan zou horen. Dit is de oorzaak voor het ontstaan van de epilepsie. Sommige foutjes hebben grote invloed op de werking van dit kaliumkanaaltje, waardoor het kanaaltje helemaal niet meer werkt. Andere foutjes zorgen er voor dat het kaliumkanaaltje minder goed, maar nog wel werkzaam is. Dit bepaalt waarschijnlijk voor een deel waarom het ene kind meer klachten heeft dan het andere kind.

Wat zijn de symptomen van een KCNQ2-encefalopathie?

Variatie

Er bestaat een grote variatie in hoeveelheid en in ernst van de symptomen die verschillende kinderen met een KCNQ2-encefalopathie hebben. Dit valt van te voren niet goed te voorspellen. Kinderen met heftige vormen van epilepsie die moeilijk onder controle te krijgen zijn, hebben vaker een vertraagde ontwikkeling dan kinderen waarbij de epilepsie vrij eenvoudig onder controle te krijgen is.

Epilepsie

De meeste kinderen krijgen last van epilepsieaanvallen in de eerste levensweken of in de eerste levensmaanden. Vaak gaat het om aanvallen waarbij kinderen algeheel of in een deel van hun lichaam verstijven, hun adem inhouden en blauw verkleuren gedurende enkele seconden-minuten. Hoofd en ogen kunnen hierbij naar een kant gedraaid worden. Bij baby's van een aantal maanden oud kunnen ook aanvallen met schokken voorkomen. Soms komt een serie van deze aanvallen achter elkaar voor.



Lage spierspanning

Kinderen met een KCNQ2-encefalopathie hebben vaak een lage spierspanning. Ze voelen slapper aan wanneer ze opgetild worden en moeten goed ondersteund worden. Door de lagere spierspanning is het voor kinderen lastig om hun hoofd op te tillen, te gaan zitten en te gaan staan. De meeste kinderen leren deze vaardigheden daarom pas op latere leeftijd dan kinderen zonder een KCNQ2-encefalopathie.

Vertraagd ontwikkeling

Een deel van de kinderen met een KCNQ2-encefalopathie heeft een vertraagde ontwikkeling, een ander deel van de kinderen niet. Dit hangt ook sterk samen met de ernst van de epilepsie en de mate waarin deze epilepsie onder controle te krijgen is. Kinderen met een vertraagde ontwikkeling gaan later rollen, zitten, staan, lopen en praten dan hun leeftijdsgenoten. Een deel van de kinderen leert het wel om zelfstandig te kunnen lopen, voor een ander deel van de kinderen is dit te moeilijk om aan te leren.

Een aantal kinderen met een KCNQ2-encefalopathie gebruiken de handen en de armen opvallend weinig bij het spelen en het ontwikkelen. Hoe dat komt is niet goed bekend. Zij doen in eerste instantie meer met hun benen en gaan pas op latere leeftijd hun armen gebruiken.

Ook leren praten is vaak moeilijk voor kinderen met een KCNQ2-encefalopathie. Het spreken van de eerste woordjes en zinnen vindt ook pas op latere leeftijd plaats.

Weinig oogcontact

Kinderen met een KCNQ2-encefalopathie maken vaak weinig oogcontact in hun eerste levensjaar. Hoe dat precies komt is niet goed bekend. Bij sommige kinderen maken de ogen schokkende bewegingen. Scheelzien komt vaker voor bij kinderen met het KCNQ2-encefalopathie.

Bij een deel van de kinderen zit het probleem in de verwerking van wat er gezien wordt door de hersenen. De hersenen nemen niet waar wat de ogen zien. Kinderen kunnen hierdoor moeilijker zien, terwijl er met hun ogen niets aan de hand is. Dit wordt daarom een cerebrale visusstoornis genoemd, het probleem zit in de hersenen (cerebrum), het wordt ook wel afgekort als CVI (naar de Engelse termen cerebral visual impairment, impairment is beperking).

Hogere spierspanning

Een deel van de kinderen ontwikkelt na enkele maanden tot een jaar geleidelijk aan een hogere spierspanning en spasticiteit. De spieren worden dan juist stijf, maar ook dit hindert kinderen in het bewegen.

Autistiforme kenmerken

Kinderen met een KCNQ2-encefalopathie hebben vaker autistiforme kenmerken. Ze hebben niet zo'n behoefte aan contact met mensen in hun omgeving. Ook houden kinderen vaak van een vast en voorspelbaar ritme en vinden ze het erg lastig wanneer hier vanaf geweken wordt. Sommige kinderen hebben hele specifieke voorkeuren en spelen het liefst altijd met het zelfde speeltje.

Stereotypieën

Stereotypieën zoals fladderen of wapperen of het maken van bepaalde geluiden komen vaker voor bij kinderen met een KCNQ2-encefalopathie.



Dystonie

Bij een klein deel van de kinderen komt dystonie voor. Dystonie is een onbedoeld afwijkende stand van een lichaamsdeel. Het wordt bij kinderen met een KCNQ2-encefalopathie vaak gezien aan de vingers. Sommige kinderen hebben de neiging hun hoofd achterover gebogen te houden. Dit kan ook berusten op een dystonie.

Myokimieën

Er zijn een paar kinderen bekend met een KCNQ2-encefalopathie die last hebben van schokjes in de spieren die niet berusten op epilepsie. Deze schokjes worden myokimieën genoemd. Ze worden vaak in de vingers gezien. Kinderen hebben er zelf meestal niet veel last van.

Reflux

Kinderen met KCNQ2-encefalopathie hebben heel vaak last van het terugstromen van voeding vanuit de maag naar de slokdarm. Dit wordt reflux genoemd. Omdat de maaginhoud zuur is, komt het zuur zo ook in de slokdarm, soms zelfs ook in de mond. Dit zuur kan zorgen voor pijnklachten, waardoor kinderen moeten huilen en soms ook niet willen eten. Ook kan het maken dat kinderen moeten spugen.

Door het zuur kan de slokdarm geïrriteerd en ontstoken raken. Wanneer dit niet tijdige ontdekt en behandeld wordt, kan dit zorgen voor het spuug met daarin bloedsluifjes.

Kwijlen

Kinderen met het KCNQ2-encefalopathie hebben gemakkelijk last van kwijlen. Dit komt door slapheid van de spieren in het gezicht en rondom de mond, waardoor het speeksel gemakkelijk uit de mond loopt.

Verstopping

Verstopping van de darmen komt vaak voor bij kinderen met KCNQ2-encefalopathie. De ontlasting komt dan niet elke dag en is vaak hard waardoor kinderen moeite hebben met poepen.

Zindelijkheid

De meeste kinderen met KCNQ2-encefalopathie worden op latere leeftijd zindelijk dan gebruikelijk.

Hoe wordt de diagnose KCNQ2-encefalopathie gesteld?

Verhaal en onderzoek

Aan de hand van het verhaal van een baby die last krijgt van epilepsie aanvallen vrij snel na de geboorte in combinatie met een lage spierspanning kan aan een KCNQ2-encefalopathie worden gedacht. Er bestaan echter nog veel andere verschillende aandoeningen die allemaal soortgelijke klachten kunnen geven. Er zal dus aanvullend onderzoek nodig zijn om de diagnose te stellen.

Erfelijk materiaal

Door middel van bloedonderzoek kan gekeken worden naar een foutje in het erfelijk materiaal van het KCNQ2-gen. Dit kan gericht gebeuren wanneer er aan gedacht wordt. Tegenwoordig bestaan er ook zogenaamde gecombineerde DNA testen met daarin alle bekende veranderingen in het DNA waarvan bekend is dat ze epilepsie kunnen veroorzaken, dit wordt een epilepsie-panel of epilepsie-exome sequencing genoemd. Op deze manier kan ook ontdekt worden dat er sprake is van een KCNQ2-encefalopathie.



MRI cerebrum

Bij kinderen met epilepsie wordt vaak een MRI van de hersenen gemaakt om te kijken of door middel van deze MRI scan een verklaring gevonden kan worden waarom het kind last heeft van epilepsie. De MRI laat bij kinderen met de milde vormen van KCNQ2-encefalopathie meestal geen bijzonderheden zien. Bij kinderen met de ernstige vormen kunnen witte vlekken in de zogenaamde basale kernen, de thalamus en de hippocampus gevonden worden. Soms is de hersenbalk dun (corpus callosum atrofie). Bij een deel van de kinderen is te zien dat het geleidingslaagje veel trager wordt aangelegd dan gebruikelijk dit wordt vertraagde myelinisatie genoemd.

Stofwisselingsonderzoek

Door middel van bloed- en urineonderzoek kan bij kinderen met epilepsie gekeken worden of er sprake is van een stofwisselingsziekte als oorzaak van de epilepsie. Bij dit onderzoek worden bij kinderen met een KCNQ2-encefalopathie ook geen bijzonderheden gevonden.

EEG

Het EEG kan bij kinderen met een KCNQ2-encefalopathie hele verschillende beelden laten zien. Kinderen met benigne neonataal-infantiele aanvallen hebben tussen de aanvallen in meestal een normaal EEG, terwijl kinderen met een KCNQ2-encefalopathie ook tussen de aanvallen door vaak uitgebreide epileptiforme activiteit hebben op verschillende plekken in de hersenen tegelijk. Soms wordt ook een zogenaamd burst-suppressiepatroon gezien, dit is een ernstig afwijkend EEG-patroon.

Hoe wordt KCNQ2-encefalopathie behandeld?

Behandeling epilepsie

Met behulp van medicijnen wordt geprobeerd om de epilepsieaanvallen zo veel mogelijk te voorkomen en het liefst er voor te zorgen dat er helemaal geen epilepsieaanvallen meer voorkomen. Soms lukt dit vrij gemakkelijk met een medicijn, maar bij een deel van de kinderen is het niet zo eenvoudig en zijn combinaties van medicijnen nodig om de epilepsie aanvallen zo veel mogelijk of helemaal niet meer te laten voorkomen.

Verschillende soorten medicijnen kunnen gebruikt worden om de epilepsie onder controle te krijgen. Er zijn wat voorzichtige aanwijzingen dat de medicijnen carbamazepine, fenytoïne en levetiracetam vaker in staat zijn om te voorkomen dat er nieuwe epilepsie aanvallen komen dan andere medicijnen. Hier moet nog wel meer onderzoek naar verricht worden.

Carbamazepine en fenytoïne werken in op natriumkanalen in de hersencellen en het is bekend dat er een nauwe relatie is tussen de kalium- en de natriumkanalen. Ook de medicijnen fenobarbital, valproaat en topiramaat blijken in staat om de aanvallen onder controle te kunnen krijgen.

Andere behandelingen

Bij een deel van de kinderen zal het niet lukken om de epilepsie-aanvallen met medicijnen onder controle te krijgen. Er bestaan ook andere behandelingen die een goed effect kunnen hebben op de epilepsie, zoals een ketogeen dieet, een nervus vagusstimulator, een behandeling met ACTH of een behandeling met methylprednisolon. Ook een combinatie van deze behandelingen met medicijnen die epilepsie onderdrukken is goed mogelijk.

Fysiotherapie

Een fysiotherapeut kan adviezen geven aan de ouders hoe zij hun kindje zo goed mogelijk kunnen helpen bij het stimuleren van de ontwikkeling.



Logopedie

Een logopediste kan adviezen geven wanneer er problemen zijn met drinken of eten als gevolg van de lage spierspanning. Ook kan de logopediste adviezen geven wanneer de spraaktaalontwikkeling later op gang komt, hoe deze ontwikkeling zo goed mogelijk te stimuleren. Communicatie kan ondersteund worden door middel van gebaren of door middel van plaatjes (pictogrammen) of door middel van muziek.

Ergotherapie

Een ergotherapeut kan advies geven over hulpmiddelen die de verzorging van een kindje met een lage spierspanning gemakkelijker kan maken. Ook kan de ergotherapeut advies geven over materialen die de ontwikkeling van een kind kunnen stimuleren.

Revalidatie

Een revalidatiearts coördineert de verschillende therapieën die kinderen krijgen en houdt de ontwikkeling van kinderen in de gaten. Ook is het vaak mogelijk om via het revalidatiecentrum deel te nemen aan en therapeutische peutergroep waar ook therapie gegeven wordt.

Kinder- en jeugdpsychiater

Een kinder- en jeugdpsychiater kan advies geven hoe om te gaan met autistiforme kenmerken.

School

Een deel van de kinderen waarbij de ontwikkeling normaal verloopt, volgt vaak regulier onderwijs. Kinderen met een ontwikkelingsachterstand volgen vaak speciaal onderwijs. In het speciaal onderwijs zijn de klassen kleiner en kan het lesprogramma meer afgestemd worden op de mogelijkheden van het kind. Vaak volgen kinderen MLK (moeilijk lerend) of ZMLK (zeer moeilijk lerend) onderwijs.

Voor een deel van de kinderen is het niet haalbaar om onderwijs te volgen. Zij gaan naar een dagcentrum waar kinderen een dagprogramma volgen.

Sondevoeding

Een deel van de kinderen is onvoldoende in staat om zelfstandig te eten en heeft al dan niet tijdelijk sondevoeding nodig om voldoende voeding binnen te krijgen.

Reflux

Reflux kan er ook voor zorgen dat kinderen slecht eten. Door de voeding in te dikken met johannesbroodpitmeel kan de voeding minder gemakkelijk terug stromen van de maag naar de slokdarm. Ook zijn er medicijnen die de maaginhoud minder zuur kunnen maken waardoor de slokdarm minder geprikkeld wordt bij terugstromen van de maaginhoud. Medicijnen die hiervoor gebruikt worden zijn ranitidine en omeprazol, soms esomeprazol. Indien dit allemaal niet voldoende is, kan een operatie nodig zijn waarbij de overgang van de slokdarm naar de maag nauwer wordt gemaakt, waardoor de voeding ook minder gemakkelijk terug kan stromen.

Verstopping van de darmen

Het medicijn macrogol kan er voor zorgen dat de ontlasting soepel en zacht blijft en stimuleert de darmwand om actief te blijven. Hierdoor kunnen kinderen gemakkelijker hun ontlasting kwijt.



Kwijlen

Er bestaan medicijnen die het kwijlen minder kunnen maken. Het meest gebruikte medicijn hierdoor is glycopyrrhonium. Ook kan een behandeling van de speekselklieren door middel van botulinetoxine of door middel van een operatie er voor zorgen dat kinderen minder kwijlen.

Antibiotica

Een deel van de kinderen die vaak terugkerende infecties heeft, heeft baat bij een lage dosering antibiotica om nieuwe infecties te voorkomen. Per kind moeten de voordelen van het geven van de antibiotica worden afgewogen tegen de nadelen ervan (antibiotica doden ook nuttige bacteriën in de darmen).

Begeleiding

Een maatschappelijk werkende of psycholoog kan begeleiding geven hoe het hebben van deze aandoening een plaatsje kan krijgen in het dagelijks leven. Het kost vaak tijd voor ouders om te verwerken dat de toekomstverwachtingen van hun kind er anders uit zien dan mogelijk verwacht is.

Contact met andere ouders

Door het plaatsen van een oproep op het forum van deze site kunt u proberen in contact te komen met andere kinderen en hun ouders met een KCNQ2-encefalopathie.

Wat betekent het hebben van een KCNQ2-encefalopathie voor de toekomst?

Verdwijnen epilepsie aanvallen

Bij de meeste kinderen verdwijnen de epilepsieaanvallen binnen enkele of meerdere maanden nadat deze zijn ontstaan al dan niet door middel van behandeling. Vier van de vijf kinderen heeft geen aanvallen meer bij de leeftijd van één jaar. Soms houden de epileptische aanvallen aan tot de leeftijd van 4 jaar.

Vanaf het moment dat de epilepsieaanvallen onder controle zijn, gaat de ontwikkeling weer sneller vooruit.

Terugkeer van epilepsie

Een deel van de kinderen krijgt later in de kindertijd opnieuw te maken met epilepsieaanvallen. Dit komt ongeveer bij een op de zeven tot tien kinderen voor. Vaak zien de aanvallen er op latere leeftijd heel anders uit. Soms gaat het om een zogenaamde Rolandische epilepsie die ook vaak voorkomt bij kinderen zonder KCNQ2-encefalopathie.

Kinderen

Volwassenen met een KCNQ2-encefalopathie kunnen kinderen krijgen. Deze kinderen hebben dan zelf 50% kans om ook een KCNQ2-encefalopathie te krijgen. Of dit dan in dezelfde mate als bij de ouder is niet goed bekend.



Hebben broertjes en zusjes een vergrote kans om een KCNQ2-encefalopathie te krijgen?

Dit hangt er vanaf of een van de ouders ook zelf een KCNQ2-encefalopathie heeft. Wanneer een van de ouders dit zelf ook heeft, dan hebben broertjes en zusjes 50% kans om zelf ook een KCNQ2-encefalopathie te krijgen.

Wanneer de ouders zelf geen KCNQ2-encefalopathie hebben (gehad), dan is de kans erg klein dat een broertje of zusje ook een KCNQ2-encefalopathie gaat krijgen. Dit zou alleen kunnen als het foutje in de eicellen of zaadcellen aanwezig is, zonder dat het in de andere lichaamscellen van de ouder aanwezig is. De kans hierop is klein.

Een klinisch geneticus kan hier meer informatie over geven.

Referenties

1. Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. Pisano T, Numis AL, Heavin SB, Weckhuysen S, Angriman M, Suls A, Podesta B, Thibert RL, Shapiro KA, Guerrini R, Scheffer IE, Marini C, Cilio MR. *Epilepsia*. 2015;56:685-91
2. The variable phenotypes of KCNQ-related epilepsy. Allen NM, Mannion M, Conroy J, Lynch SA, Shahwan A, Lynch B, King MD. *Epilepsia*. 2014;55:e99-105
3. KCNQ2 encephalopathy: delineation of the electroclinical phenotype and treatment response. Numis AL, Angriman M, Sullivan JE, Lewis AJ, Striano P, Nabbout R, Cilio MR. *Neurology*. 2014;82:368-70

Laatst bijgewerkt 15 juli 2015

Auteur: JH Schieving



