

Genetica bij epilepsie

'Erfelijkheid in de spreekkamer'

27 september 2019

Eva Brilstra, Afdeling Genetica UMCU, Utrecht

Disclosure belangen spreker

<i>Potentiële Belangenverstrengeling</i>	
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnaam
Sponsoring of onderzoeksgeld	nvt.....
Honorarium of andere (financiële vergoeding)	nvt.....
Aandeelhouder	nvt.....
Andere relatie, namelijk....	nvt.....

Vraag 1: Heeft u in uw praktijk patiënten met een genetisch epilepsiesyndroom?

1. Ja

2. Nee

Onderwerpen

ILAE Epilepsieclassificatie 2017

Typen DNA-afwijkingen

De genetische achtergrond van verschillende vormen van epilepsie

Dravetsyndroom

Belang van een genetische diagnose

Raamwerk classificatie epilepsie = fenotypering

Co-morbidities

1. Seizure types

Focal
onset

Generalized
onset

Unknown
onset

Etiology

Structural

Genetic

Infectious

Metabolic

Immune

Unknown

2. Epilepsy types

Focal

Generalized

Combined
Generalized
& Focal

Unknown

3. Epilepsy Syndromes

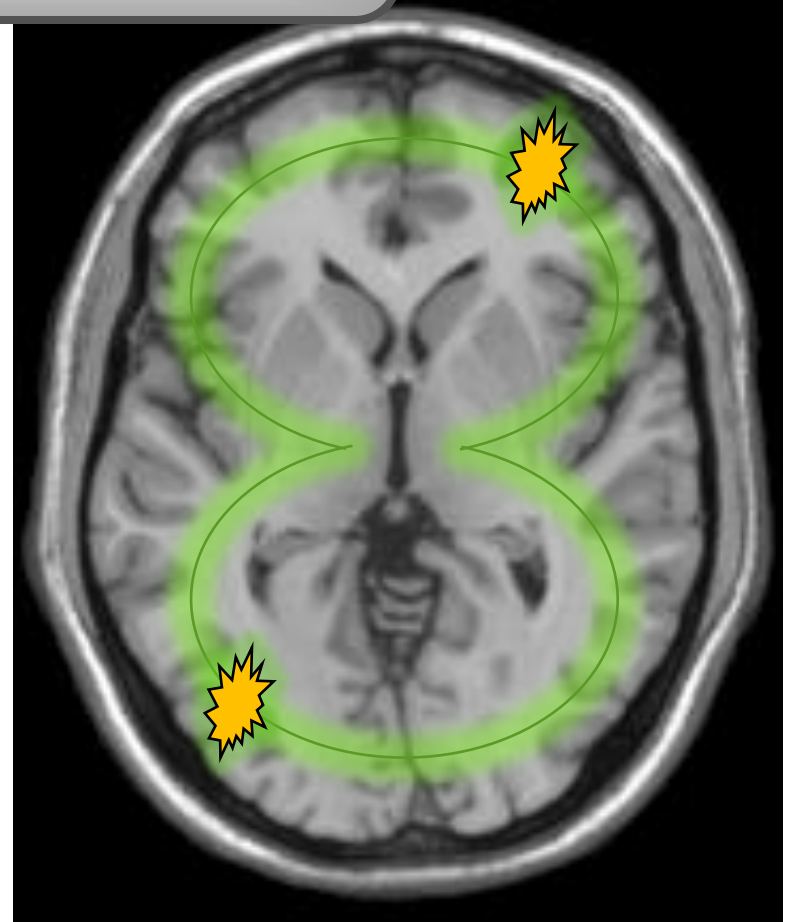
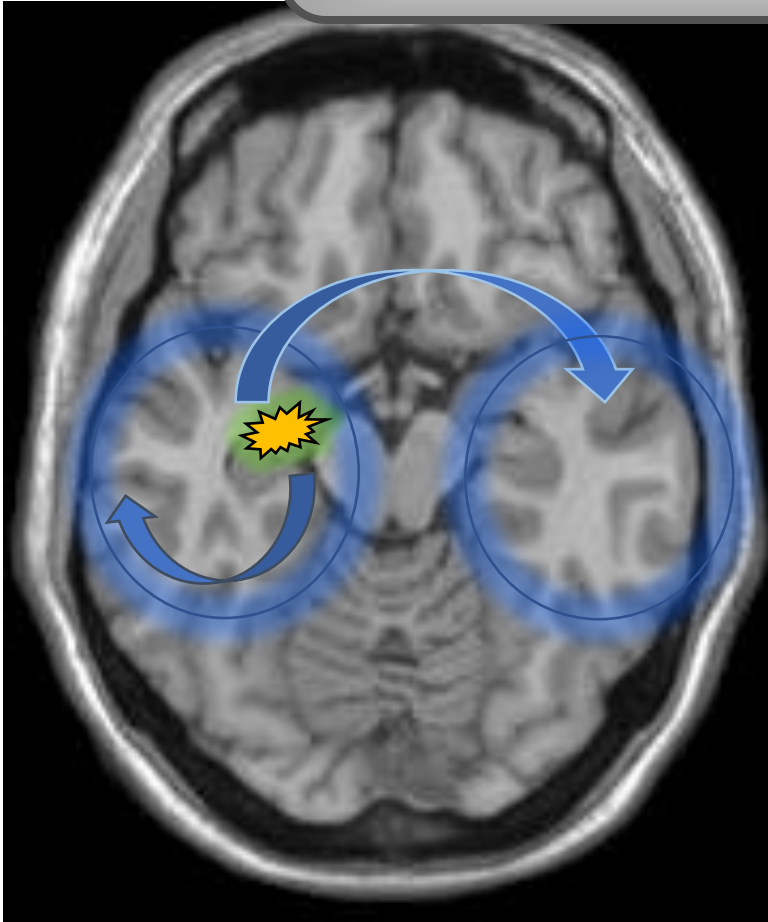
4. Epilepsy with Etiology

Seizure types

Focal
onset

Generalized
onset

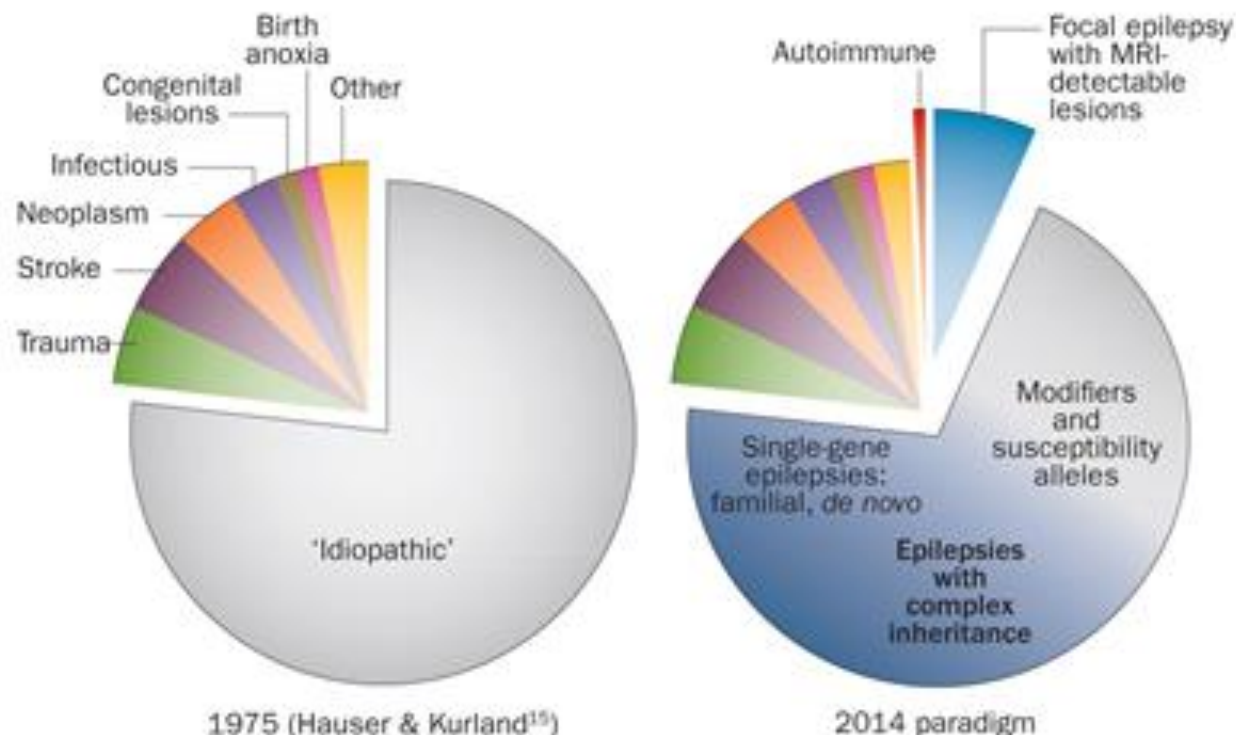
Unknown
onset



Belangrijkste wijzigingen voor de praktijk

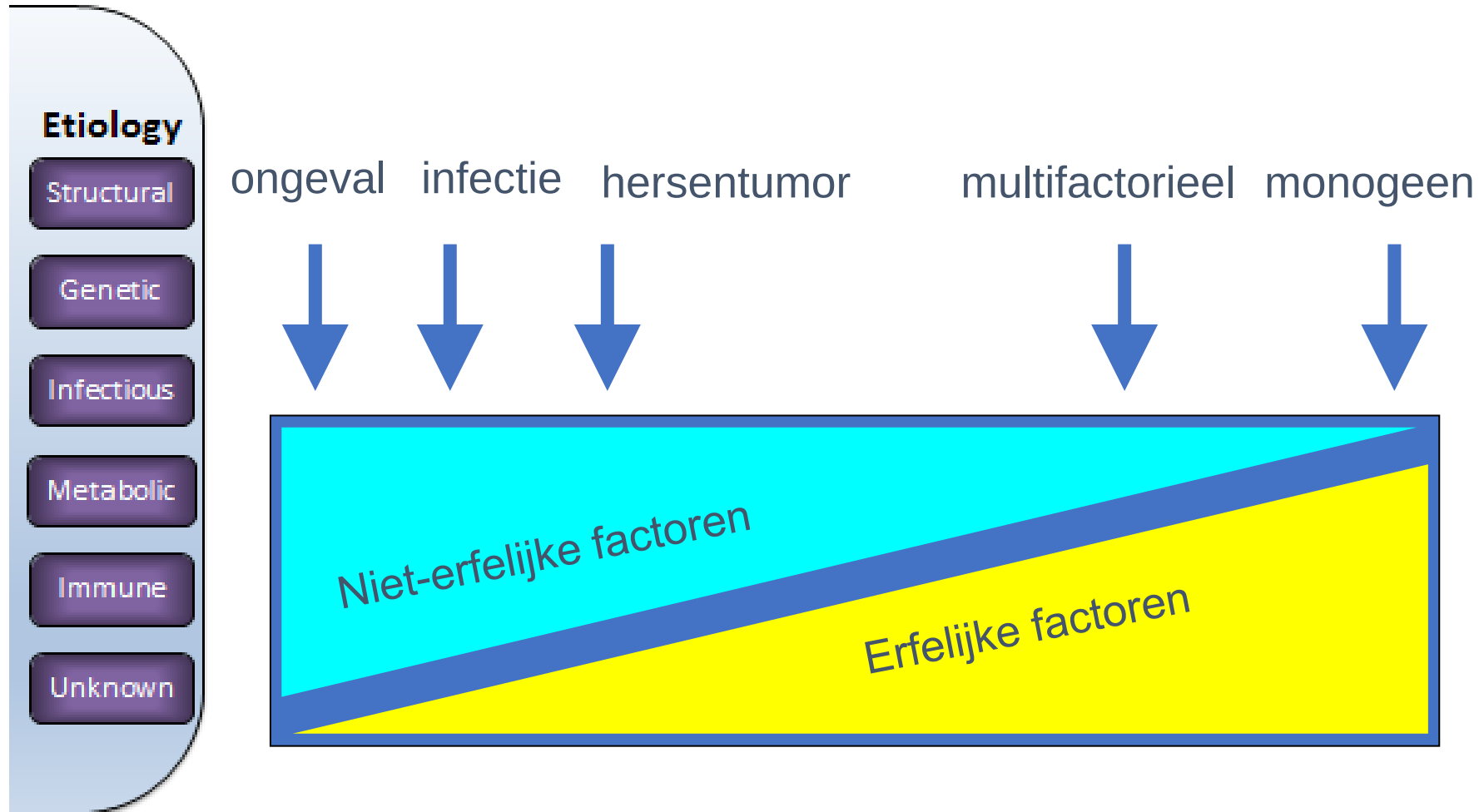
- Partieel focaal
- Simpel partieel focaal met intacte gewaarwording
focal aware
- Complex partieel focaal met verminderde gewaarwording
focal impaired awareness
- Secundair gegeneraliseerde aanval
Focaal naar bilateraal tonisch-clonisch
Focal to bilateral tonic– clonic seizure

Figure 1 Advances in understanding the causes of epilepsy



Thomas, R. H. & Berkovic, S. F. (2014) The hidden genetics of epilepsy—a clinically important new paradigm
Nat. Rev. Neurol. doi:10.1038/nrneurol.2014.62

Etiologie Epilepsie



Diagnostiek: welke genetische testen?

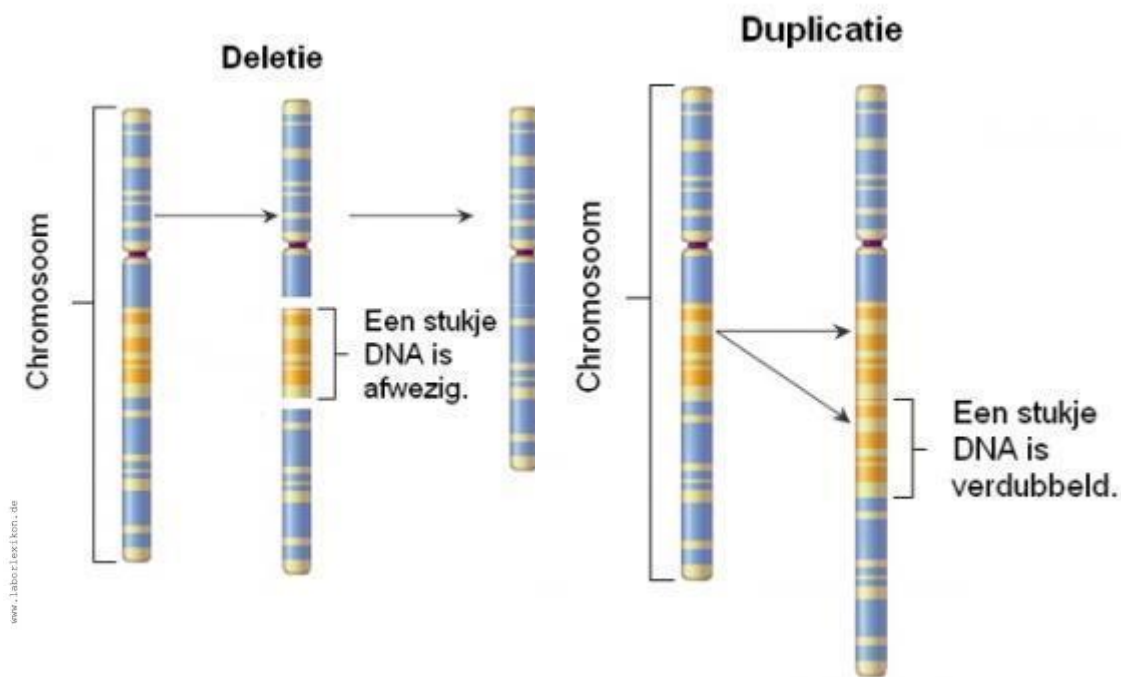
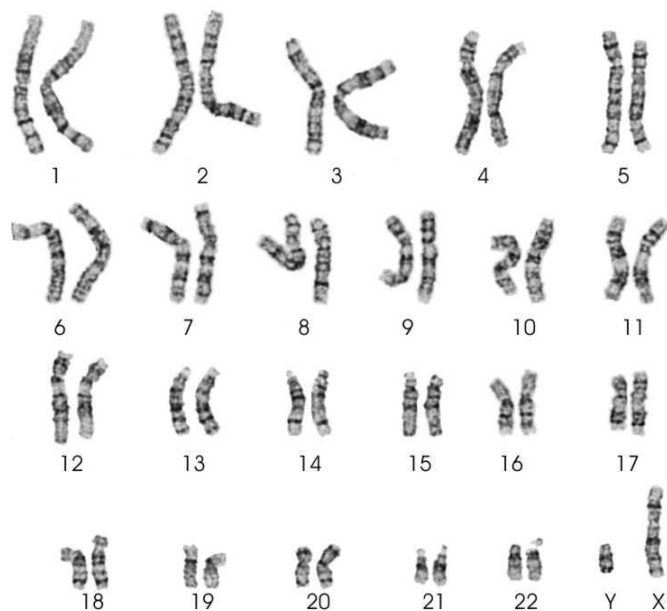
Sanger sequencing van individuele bekende ziektegenen

Next Generation Sequencing (NGS):

- Genpanelanalyse
(>300 epilepsiegenen)
- Exome sequencing /
genome sequencing



SNP-array



Herhalingskansen

Populatiestudie, verhoogd voorkomen van epilepsie bij eerstegraads familieleden van een epilepsiepatiënt:

epilepsie (algemeen):	~5%
gegeneraliseerde epilepsie:	~7%
focale epilepsie:	~3%

Bij kinderen van iemand met epilepsie:

gegeneraliseerde epilepsie:	~7-8%
focale epilepsie:	~2-3%

Peljto, et al. Brain, 2014: 137; 795-805

Genetische diagnostiek?

- Genetische g
 - Focale epilep
 - Epileptische e
 - Epilepsie geassocieerd met andere paroxysmale neurologische aandoeningen
 - Genetische syndromen / metabole aandoeningen / corticale aanlegstoornissen gepaard gaande met epilepsie
- Childhood absence epilepsie
 - Juveniele myoclonus epilepsie

Erfelijkheid van “common” gegeneraliseerde epilepsie

- Erg “genetisch”, schattingen: tot 80% erfelijk bepaald
Echter: maar weinig genetische oorzaken aantoonbaar
- “gewone” variatie in het DNA bepaald “vatbaarheid” voor epilepsie (multifactorieel/polygeen)
- Recent 16 plekken in DNA ontdekt -> verklaart al $\sim 1/3^e$ deel

*ILAE consortium on complex Epilepsies,
Nat Commun, 2018; 9: 5269*

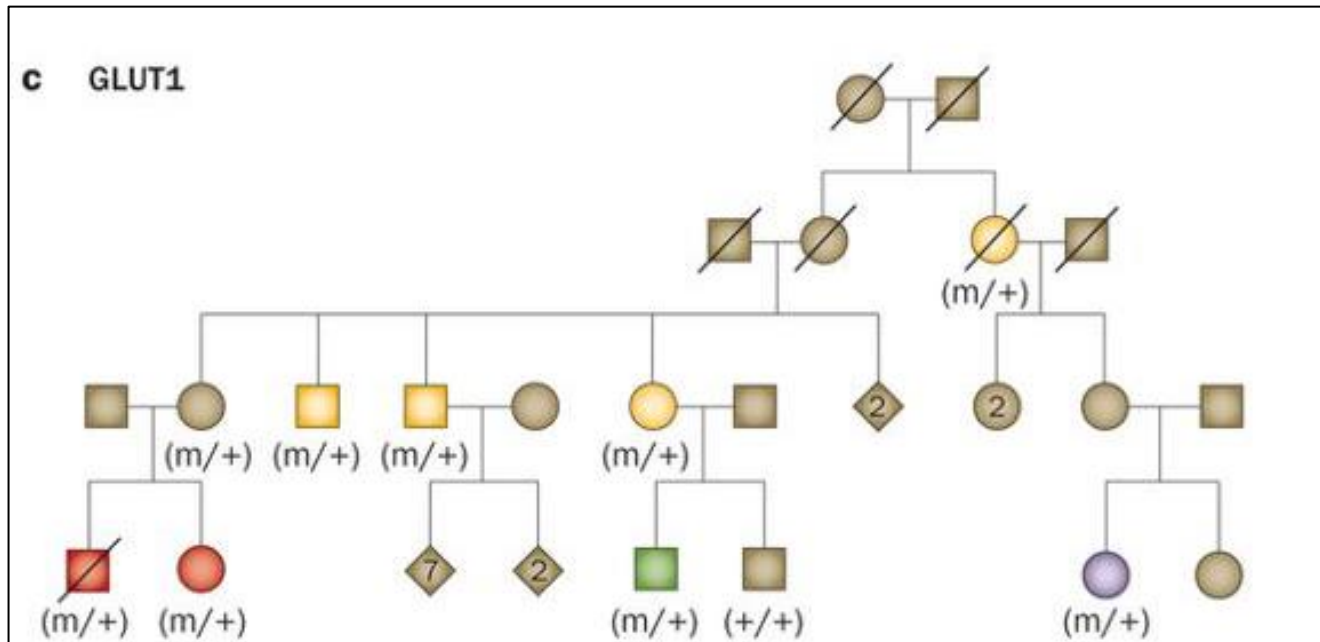
Aantoonbare genetische oorzaken gegeneraliseerde epilepsie

- Bij meeste personen (nog) geen genetische oorzaak aantoonbaar
- Wel soms kleine chromosoomafwijkingen als risicofactor voor epilepsie aantoonbaar:
 - 15q11.2 deletie
 - 16p13.11 deletie
 - 15q13.3 deletie

=> Verhoogde kans op epilepsie (mn GGE) + ontwikkelingsstoornissen (autisme, ID etc.); echter ook bij gezonde ouders

Monogene oorzaken gegeneraliseerde epilepsie

Slechts enkele genen bekend voor gegeneraliseerde epilepsie:

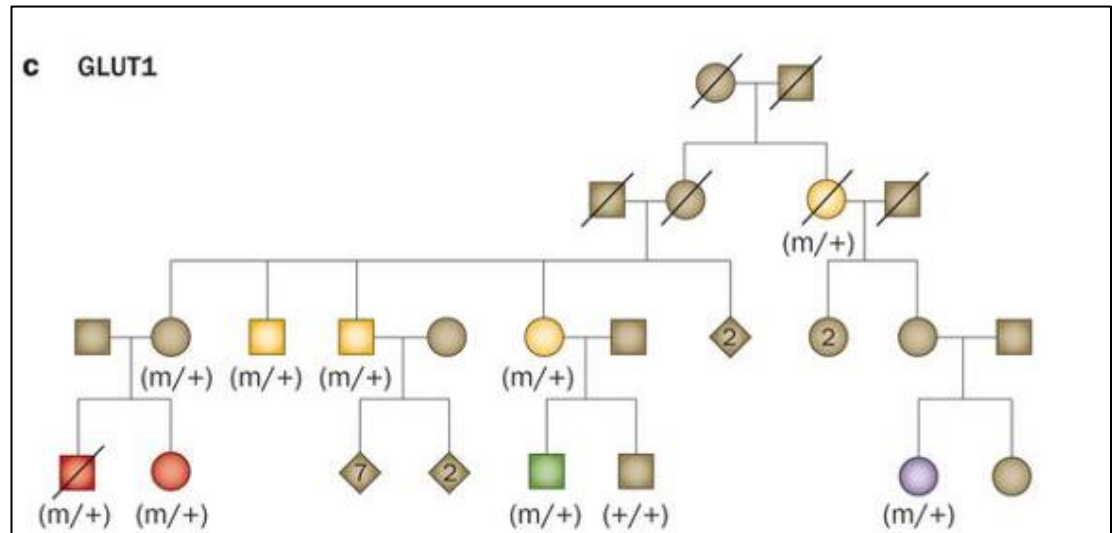


*Thomas et al,
Nat Rev Neurol,
2014; 10:283-92*

Glucose transporterdefect uitend als diverse types gegeneraliseerde epilepsie in een familie

Vraag 2: bij welk overervingspatroon past deze stamboom?

1. Autosomaal dominant
2. Autosomaal recessief
3. X-gebonden recessief
4. Multifactorieel



Genetische diagnostiek?

- Genetische generaliseerde epilepsie
- Focale epilepsie
- Epileptische encefalopathie
- Epilepsie geassocieerd met andere paroxysmale neurologische aandoeningen
- Genetische syndromen / metabole aandoeningen / corticale aanlegstoornissen gepaard gaande met epilepsie

Erfelijkheid van focale epilepsie

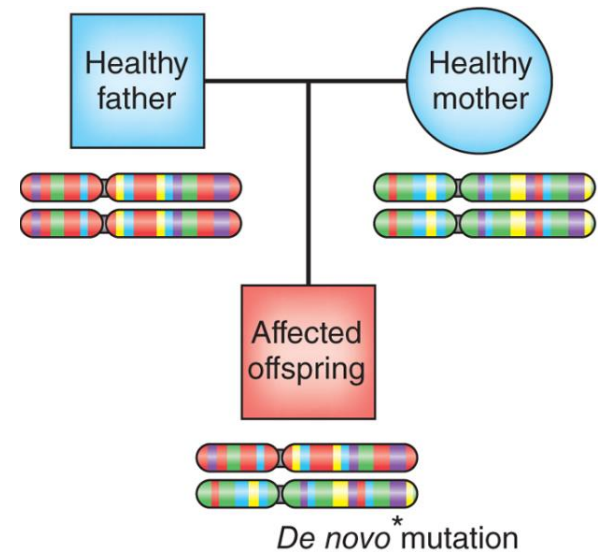
- Minder “erfelijk” dan gegeneraliseerde epilepsie
- Vaker verworven/multifactorieel / somatische DNA-varianten
- Toch ook erfelijk bepaalde vormen van focale epilepsie bekend
- Meer genen bekend dan voor gegeneraliseerde epilepsie:
 - Bij circa 10% een monogene oorzaak aanwezig
 - Genetische diagnostiek indien refractair of familiair

Genetische diagnostiek?

- Genetische generaliseerde epilepsie
- Focale epilepsie
- Epileptische encefalopathie
- Epilepsie geassocieerd met andere paroxysmale neurologische aandoeningen
- Genetische syndromen / metabole aandoeningen / corticale aanlegstoornissen gepaard gaande met epilepsie

Epileptische encefalopathie

- Epileptische encefalopathie: een vorm van epilepsie die een negatieve invloed op de ontwikkeling heeft
- Tegenwoordig: 'developmental and epileptic encephalopathy'
- Zeer vaak genetisch bepaald (monogeen).
- Vaak nieuwe mutaties ("de novo")
WES trio analyse: opbrengst 50%
- Dan meestal niet familiair



Vraag 3

Een jongen van 4 maanden oud krijgt 8 uur na DKTP-vaccinatie een aanval, waarbij hij gedurende 15 minuten schokt met zijn rechter arm en been. Op de leeftijd van 6 maanden heeft hij een aanval met schokken aan de armen en benen gedurende 10 minuten bij koorts.

Wat doet u?

1. Ik stel ouders gerust; dit zijn onschuldige koortsstuipen
2. Ik overleg met de kinderneuroloog

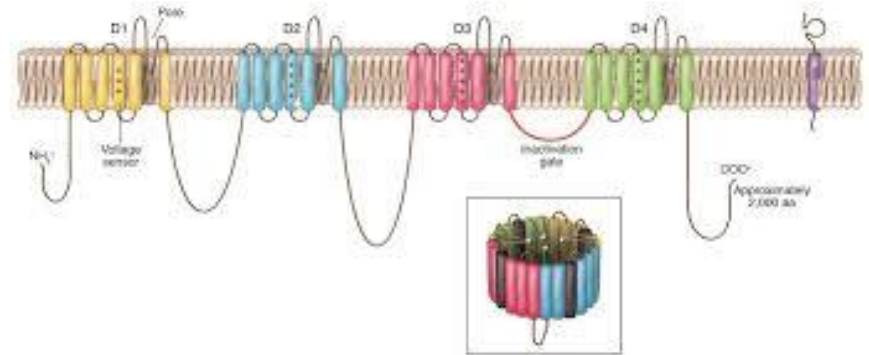
Dravetsyndroom

- Uiting in 1^e levensjaar, vaak bij koorts of na vaccinatie
- Epileptische aanvallen, verschillende typen, status
- Ontwikkelingsachterstand in 2e jaar, soms regressie
- Mild tot ernstige verstandelijke beperking
- Gedragsproblemen (ADHD, autisme), loopproblemen
- 1: 15.000

Dravetsyndroom (II)

>75% *de novo* SCN1A mutaties: α -subunit neuronaal natriumkanaal inhibitoire interneuronen (Nav1.1)

LOF mutaties



Vroege diagnose van belang

Medicatiekeus: geen natriumkanaalblokkers!

Voorlichting over erfelijkheid

Dravetsyndroom - vroegdiagnostiek

Overweeg bij kinderen < 12 maanden genetische diagnostiek naar DS bij:

- ≥ 2 aanvallen, focaal of gegeneraliseerd, na leeftijd 1 maand, waarvan
 - ≥ 1 door warmte, subfebriele temperatuur (tussen 37,5 en 38,5 °C) of koorts ($\geq 38,5$ °C) is geïnduceerd
 - ≥ 1 met een duur van tenminste 10 minuten, en
- een normale ontwikkeling vóór de eerste aanval, en
- afwezigheid van een andere verklaring

de subfebriele temperatuur/ koorts door vaccinatie, infectie, een warm bad, omgevingstemperatuur of lichamelijke inspanning.

Dravetsyndroom – vroegdiagnostiek (II)

aanvullende argumenten:

- 1e aanval vóór de leeftijd van 7 maanden
- ≥ 1 status epilepticus opgetreden (een klinische aanval die langer dan 30 minuten duurt)
- meer dan 2 aanvallen opgetreden vóór de leeftijd van 12 maanden
- er is een indicatie om te starten met behandeling met anti-epileptica

<https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/dravetsyndroom/startpagina - dravetsyndroom.html>

Samenvatting erfelijkheid epilepsie

In het algemeen

- Meestal polygeen/multifactorieel
- Herhalingskans 1^e graads familieleden: ~5%

Gegeneraliseerde epilepsie

- Sterke bijdrage van genetische factoren, maar zelden monogeen
- Deleties/duplicaties bij bijkomende neuropsychiatrische verschijnelen
- Glucose transporter type 1 deficiëntiesyndroom

Focale epilepsie

- Kleinere bijdrage van genetische factoren
- Bij circa 10% monogeen (wel/niet familiair)

Epileptische encefalopathie

- Zeer vaak monogeen, meestal niet familiair
- Cave Dravetsyndroom bij 'koortsstuipen < 7 maanden'

Meer weten

<https://www.epilepsie.nl/over-epilepsie/pagina/118-2/erfelijkheid/>

(brochure epilepsie en erfelijkheid)

Specifieke genetische epilepsiesyndromen:

- GeneReviews
- Pubmed
- Ziekte specifieke websites
- Afdeling Genetica UMC Utrecht (088 7553800 / erfadv@umcutrecht.nl)

Belang van een genetische diagnose

- Kennen de van de oorzaak
- Verdere diagnostiek kan kind bespaard blijven
- Erfelijkheid; reproductieve keuzeopties
- Behandeling!

Precision medicine

