

Klinisch en genetisch onderzoek naar erfelijke epilepsiesyndromen

door P.M.C. Tijink-Callenbach

Samenvatting

Op 8 oktober 2003 promoveerde mw. drs. P.M.C. Tijink-Callenbach aan de Universiteit Leiden op haar proefschrift getiteld 'Clinical and genetic studies in hereditary epilepsy syndromes' onder begeleiding van de promotoren prof. dr. R.R. Frants, prof. dr. R.A.C. Roos en prof. dr. O.F. Brouwer (Academisch Ziekenhuis Groningen). Hieronder volgt een samenvatting van de belangrijkste bevindingen van het onderzoek.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2004;105(4):192-193)

Inleiding

Epilepsie is een van de meest voorkomende neurologische aandoeningen bij kinderen en adolescenten met een incidentie van 50-100/100.000 personen per jaar. Genetische predispositie speelt een belangrijke rol bij epilepsie. Sommige epilepsiesyndromen zijn monogenetisch. De meeste syndromen hebben echter een complexe overerving waarbij meerdere genen en/of omgevingsfactoren een rol spelen. Van veel idiopathische epilepsiesyndromen (epilepsiesyndromen waarvoor geen onderliggende oorzaak bestaat behalve een mogelijke genetische predispositie) is bekend op welk chromosoom het locus ligt. Van slechts een aantal zeldzame monogenetische epilepsiesyndromen is het verantwoordelijke gen zelf geïdentificeerd. Vrijwel alle geïdentificeerde genen coderen voor ionkanalen of daarmee samenhangende structuren. Dit promotieonderzoek had als doel families met idiopathische epilepsie te verzamelen, het klinische fenotype vast te stellen en de variabiliteit hiervan te bepalen. Daarnaast is geprobeerd genloci en zo mogelijk ook genen te identificeren die betrokken zijn bij het ontstaan van epilepsie in deze families en is de relatie bestudeerd tussen fenotype en genotype.

Beschrijving van de families

Voor dit onderzoek zijn families verzameld waarin minimaal 3 personen in 2 generaties of 2 kinderen uit een gezin epilepsie hadden. Van alle deelnemende

patiënten werden de klinische gegevens over de epilepsie en de resultaten van EEG en beeldvormend onderzoek verzameld. Daarnaast werden alle deelnemende personen geïnterviewd over hun medische voorgeschiedenis en die van hun kinderen.

In totaal werden ruim 300 families benaderd van wie 66 families geschikt bleken te zijn en ook bereid tot medewerking. In deze families hadden ruim 240 personen epilepsie (gehad). De meeste families waren klein (2-4 patiënten), maar een aantal was groot met veel aangedane personen in meerdere generaties. Een complicerende factor was dat het epilepsiefenotype vaak zowel binnen een familie als ook tussen families zeer heterogeen was. Om die reden is alleen genetisch onderzoek uitgevoerd in multigeneratiefamilies met minimaal 10 aangedane personen en een duidelijk herkenbaar fenotype.

Familiaire partiële epilepsie met variabele foci

In 1 grote familie was sprake van een autosomaal dominante vorm van partiële epilepsie met incomplete penetrantie. De aanvallen begonnen tussen de leeftijd van 3 maanden en 24 jaar en waren voornamelijk tonisch, tonisch-clonisch of hyperkinetisch met variabele symptomen.

Het merendeel van de interictale EEG's liet geen afwijkingen zien, maar soms werden frontale, centrale, en/of temporale pieken en piekgolfcomplexen waargenomen. Ictale EEG's vertoonden frontotemporale, frontale en centrale afwijkingen. De klinische kenmerken van de epilepsie voldeden aan de criteria van zowel nachtelijke frontaalkwabepilepsie (ADNFE) als familiale partiële epilepsie met variabele foci (FPEVF). Het overdag frequent optreden van aanvallen en de observatie van EEG-afwijkingen met een oorsprong in diverse corticale gebieden wezen echter meer in de richting van FPEVF.

'Linkage analyse' werd uitgevoerd met markers van zowel de ADNFE- (1p21, 15q24, 20q13.3) als de FPEVF- (2q, 22q11-q12) loci. Bij deze familie werd een koppeling aangetoond met chromosoom 22q. Dit ondersteunde de diagnose FPEVF en bevestigde dat dit locus verantwoordelijk is voor dit syndroom. Verder onderzoek leidt hopelijk tot identificatie van het verantwoordelijke gen in deze familie.

Familiaire corticale tremor en epilepsie

In een andere grote familie (onder behandeling bij dr. M.A.J. de Koning-Tijssen en drs. A.F. van Rootselaar uit het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam) werd de diagnose familiale corticale tremor en epilepsie (FCTE) gesteld. Dit is een idiopathisch gegeneraliseerd epilepsiesyndroom met autosomaal dominante overerving dat op volwassen leeftijd begint. Het wordt gekenmerkt door een kinesio gene tremor en myoclonus in de ledematen, infrequente myoclonische en gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen en door elektrofy siologisch onderzoek aantoonbare corticalereflexmyoclonus. FCTE is gekoppeld aan chromosoom 8q23.3-q24.1 en chromosoom 2p11.1-q12.2 in verschillende families. Nadat beide loci in de hier beschreven familie uitgesloten waren, werd een genomscan uitgevoerd. Er werd koppeling aangetoond met 2 chromosomen, met voor beide loci de voor deze familie maximale lodscore. Het bleek onmogelijk onderscheid tussen deze 2 loci te maken. Deze bevinding kan door toeval zijn ontstaan (zeer onwaarschijnlijk) of kan een biologische oorzaak hebben. Het verzamelen van nieuwe families met FCTE die aan een of beide loci gekoppeld zijn, of identificatie van het verantwoordelijke gen geeft de mogelijkheid het ware mechanisme van dit fenomeen te achterhalen.

Benigne familiale infantiele convulsies

In 7 families (43 patiënten) was sprake van benigne familiale infantiele convulsies (BFIC). Vier families hadden een puur BFIC-fenotype. In 2 families kwamen BFIC en paroxysmale kinesio gene dyskinesieën samen voor. In 1 familie met BFIC trad in oudere generaties epilepsie pas op latere leeftijd op. De aanvallen begonnen op een leeftijd tussen 6 weken en 10 maanden en stopten voor de leeftijd van 3 jaar bij alle patiënten met BFIC. Van de 43 patiënten werden 29 gedurende een bepaalde periode behandeld met anti-epileptica.

BFIC wordt vaak niet herkend als (een erfelijke vorm van) epilepsie. Aanvallen stoppen meestal kort na het starten van anti-epileptica, maar in verband met het goedaardige beloop van het syndroom en de spontane remissie hoeven patiënten met een lage aanvalsfrequentie niet noodzakelijkerwijs behandeld te worden. Als anti-epileptica worden voorgeschreven, kunnen deze na 1 of 2 jaar aanvalsvrijheid uitgesloten worden. Momenteel wordt genetisch onderzoek uitgevoerd met als doel het verantwoordelijke locus bij deze families te identificeren.

Conclusie

Ondanks het feit dat in twee van de onderzochte families bewijs voor koppeling is gevonden, zijn de verantwoordelijke genen in deze families nog niet geïdentificeerd. Verder onderzoek in deze en andere families en bij epilepsiepatiënten, aangevuld met onderzoek in diermodellen, zal hopelijk de genetische en moleculaire mechanismen ontrafelen. Op basis van de kennis die in eerdere studies is opgedaan, zijn genen die coderen voor ionkanalen, neurotransmittertransporters en moleculen die een rol spelen in signaaltransductie goede kandidaatgenen voor idiopathische epilepsiesyndromen. Het is echter niet zeker dat soortgelijke genen ook een rol spelen bij de andere idiopathische epilepsiesyndromen. Toekomstige genidentificatie moet gebaseerd worden op multidisciplinaire samenwerkingsverbanden om grote aantallen patiënten, 'sib-pairs' en families te verzamelen. Hierdoor wordt voldoende power verkregen voor non-parametrische linkage- en associatiestudies. Identificatie van de verantwoordelijke genen en hun genproducten zal de kennis van de pathogene mechanismen die betrokken zijn bij epilepsie vergroten en hopelijk de ontwikkeling van nieuwe effectieve anti-epileptica vergemakkelijken.

Ontvangen 29 januari 2004, geaccepteerd 13 februari 2004.

Correspondentieadres auteur:

Mw. dr. P.M.C. Tijink-Callenbach,
wetenschappelijk onderzoeker

Academisch Ziekenhuis Groningen
Afdeling Neurologie
Postbus 30.001
9700 RB Groningen
E-mail: p.m.c.tijink-callenbach@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: ZonMw
(940-33-030) en Nationaal Epilepsie
Fonds-'De macht van het kleine' (98-14).