

Genetik von Epilepsien bei Entwicklungsstörungen (im Erwachsenenalter)

3. JAHRESTAGUNG DER DACH – INKLUSIVE MEDIZIN

25. und 26. Februar 2022, Freiburg im Breisgau (D)

Dr. Thomas Dorn

ZURZACH Care Rehaklinik Sonnmatt Luzern

Thomas.Dorn@zurzachcare.ch

Offenlegung

Der Referent hat Zuwendungen folgender Firmen erhalten:

Bristol-Myers Squibb

Bial

Cyberonics

Desitin Pharma GmbH

Eisai

GlaxoSmithKline

Janssen Cilag

Marion Merrell Dow

Novartis Pharma Schweiz

Pfizer Schweiz

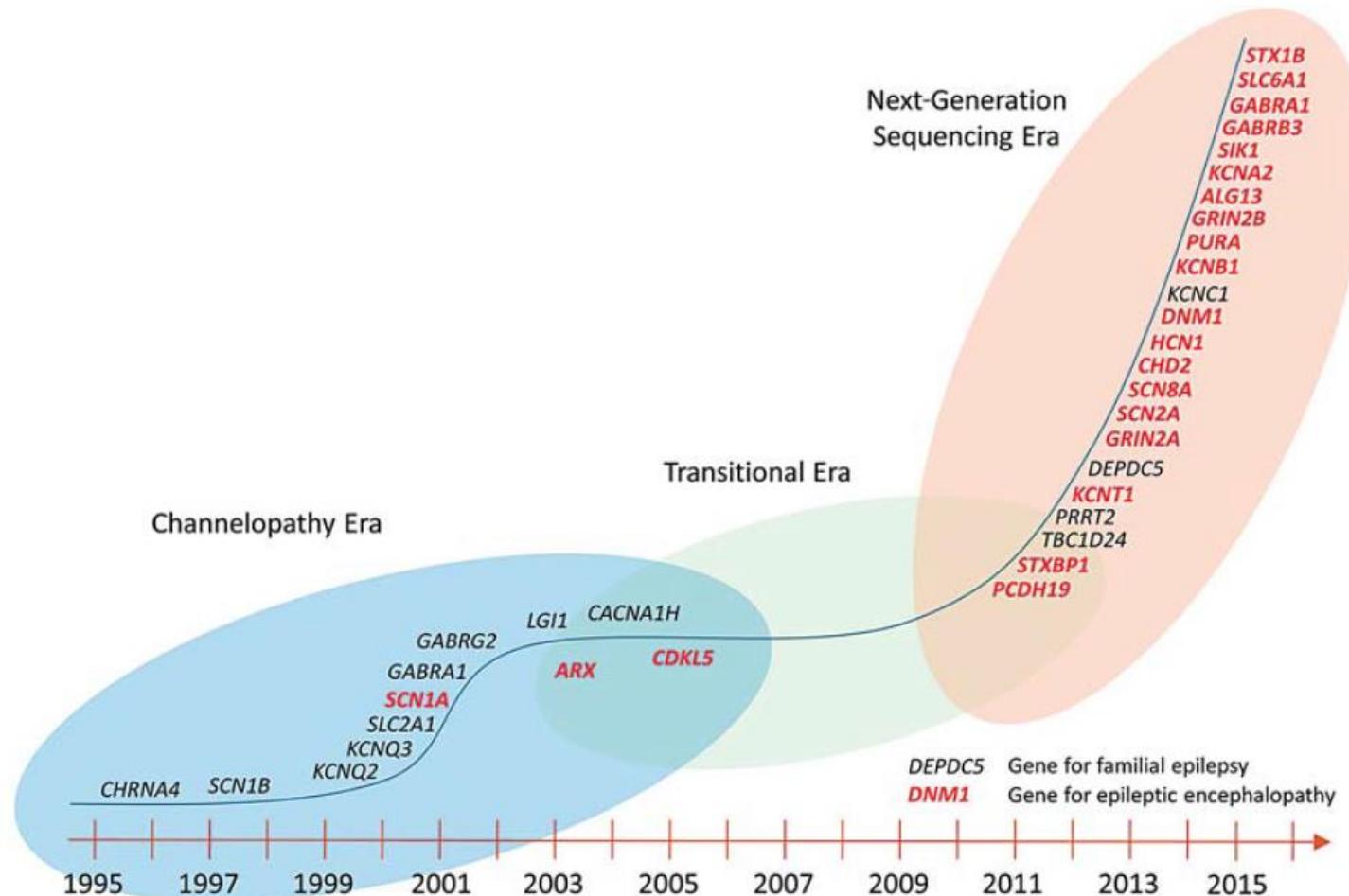
Sanofi-Aventis

UCB Pharma GmbH

Übersicht

- Relevanz der Genetik bei Epilepsie und Entwicklungsstörungen
- 4 Kasuistiken
 - Pathogene Variante in STX1B
 - Pathogene Variante in GPR 56
 - Pathogene Variante in SCN2A
 - Tuberöse Sklerose
- Zusammenfassung
- Ausblick

Relevanz der Genetik bei Epilepsie und Entwicklungsstörungen



Understanding Genotypes and Phenotypes in Epileptic Encephalopathies

Ingo Helbig, Ahmad N. Abou Tayoun

Mol Syndromol

DOI: 10.1159/000448530

Relevanz der Genetik bei Epilepsie und Entwicklungsstörungen

OMIM-Abfrage	31.05.2010	29.02.2012	01.10.2017	19.02.2022
intellectual disability OR mental retardation OR learning disability	1623	1904	2741	4952
epilepsy OR seizure OR epileptic	577	688	1091	2972
(intellectual disability OR mental retardation OR learning disability) AND (epilepsy OR seizure OR epileptic)	241	313	555	785

Relevanz der Genetik bei Epilepsie und Entwicklungsstörungen

Studie am Schweizerischen Epilepsiezentrum 2012- 2013

Methodik – Studienpopulation

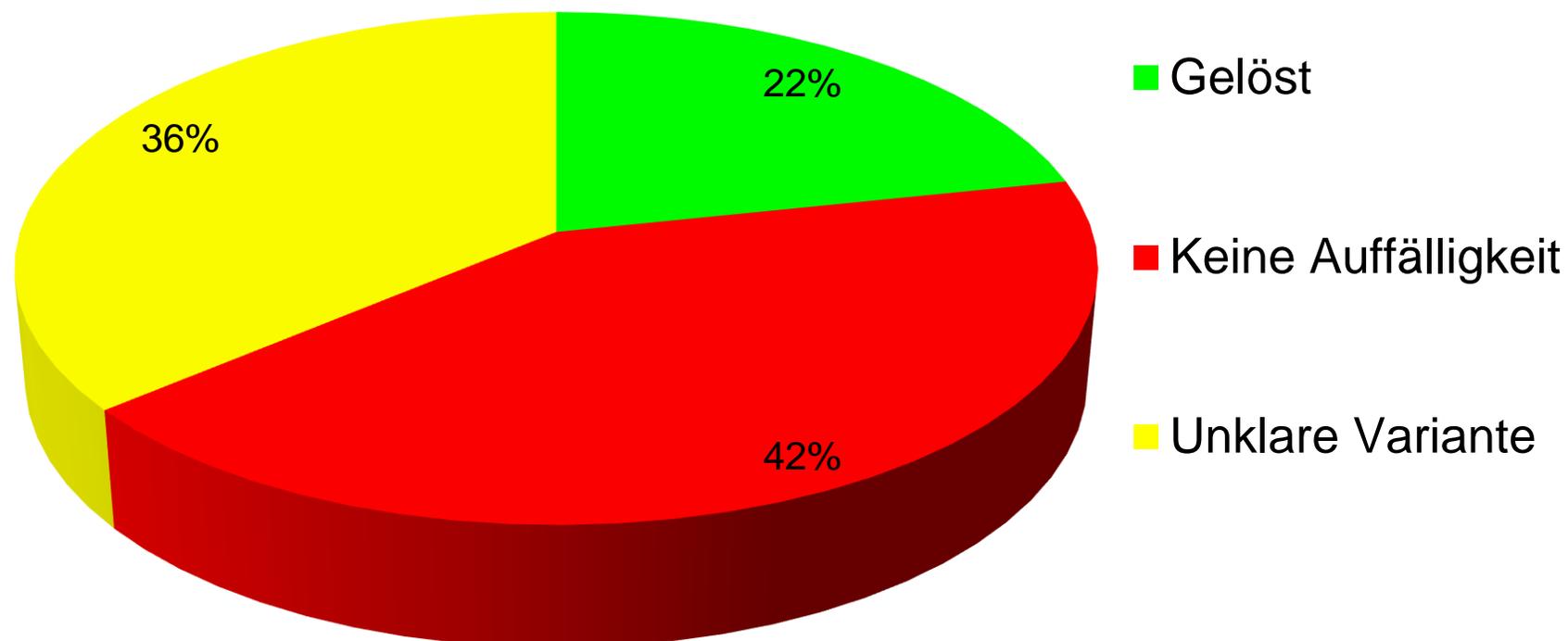
- Innerhalb von Euroepinomics, Unterstützung durch Schweizerischen Nationalfonds
- Zustimmung durch die Kantonale Ethikkommission
- Es wurden 106 Heimbewohner/-innen bzw. deren gesetzliche Vertreter angeschrieben und schriftlich über die Studie informiert
- Von 88 lag Einwilligung vom gesetzlichen Vertreter vor
- Bei 84 Entnahme von EDTA-Blut
- Untersuchung mit Gen-Panel und Array-CGH

Relevanz der Genetik bei Epilepsie und Entwicklungsstörungen

Studie am Schweizerischen Epilepsiezentrum 2012- 2013

Ergebnisse

n = 83*



*Eine Bewohnerin wg. nicht sicherer Epilepsiediagnose ausgeschlossen

Relevanz der Genetik bei Epilepsie und Entwicklungsstörungen

The genetic landscape of intellectual disability and epilepsy in adults and the elderly: a systematic genetic work-up of 150 individuals

Pia Zacher, Thomas Mayer , Frank Brandhoff et al

Genetics in Medicine (2021) 23:1492 – 1497

“We identified the underlying genetic etiology of 71 of 150 individuals with NDDE*(47.3%). This diagnostic yield comprises 23 individuals with CNV (15.3%), 49 with SNV** (32.7%), and 1 with FMR1***-CGG repeat expansion (0.7%) and includes 2 individuals with combined SNV and CNV diagnosis (1.3%)”**

*NDDE = neurodevelopmental disorder with epilepsy, **CNV = copy number variation, *** FMR= Fragile X mental retardation Syndrome

Kasuistik 1:

m, * 1957; pathogene STX1B Variante (c.657T>A;p.Val216Glu):

- Familienanamnese:
 - Urgrossvater und Grosstante vs mit Epilepsie
- Epilepsie
 - seit 3/61, damals (1) myoklonische Zuckungen der Arme, (2) tonisch-klonische Anfälle, (3) myoklonische Zuckungen am ganzen Körper gefolgt von oralen Automatismen. Später Absenzen, «petit mal status», serielle tonische Anfälle, auch nachts, nie Fieberkrämpfe
 - EEG: SEEG 11/73; später Registrierung von seriellen tonischen Anfällen, z.T. im Schlaf sowie von Absenzen.
 - Rechtsseitige zerebelläre elektrische Stimulation ohne Effekt auf Anfallssituation
 - Seit 1999 nur noch leichte schlaf-gebundenen tonische Anfälle nach Etablierung von VPA + LTG, zuvor sehr aktive Epilepsie unter PB, PRM, ETS, CLN, PHT, OXC, Azetazolamid in verschiedenen Kombinationen

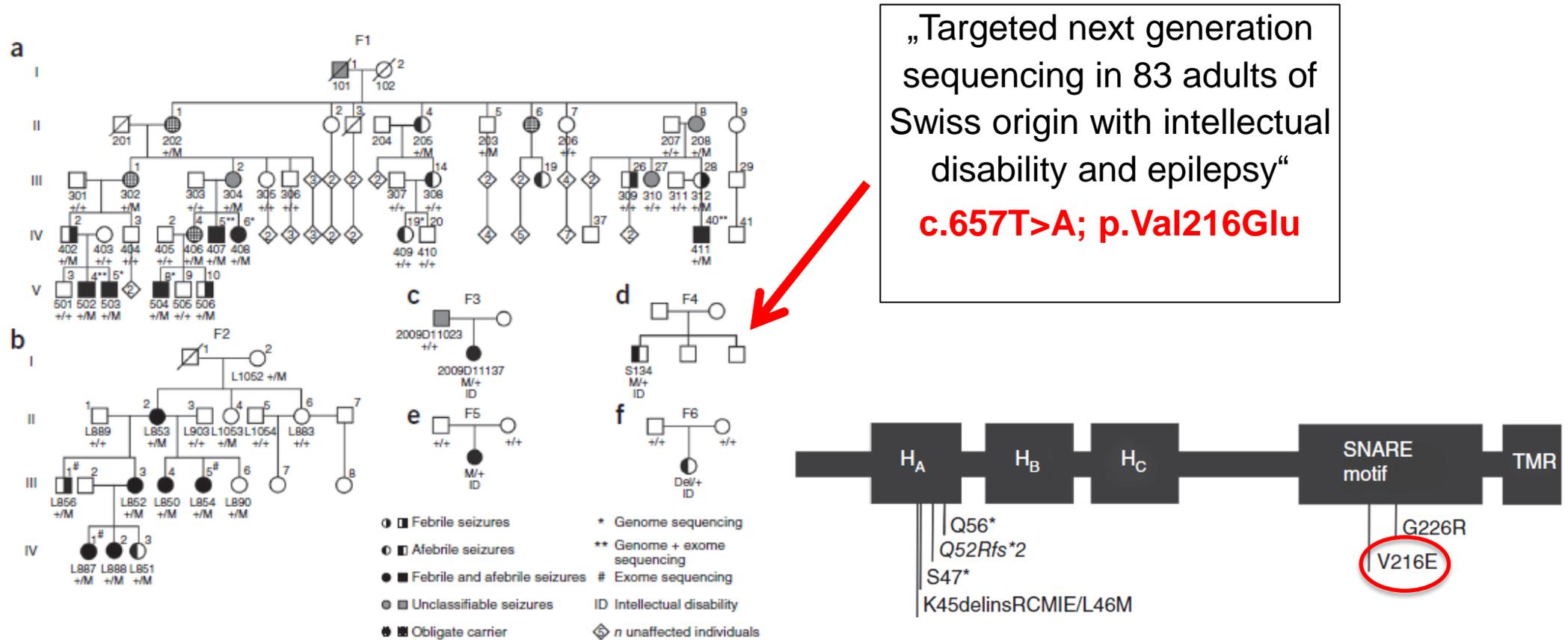
Kasuistik 1:

m, * 1957; pathogene STX1B Variante (c.657T>A;p.Val216Glu):

- Andere Symptome:
 - Makrozephalie
 - Pneumenzephalographie: grosser linker Seitenventrikel, 3/93 CT zerebelläre Atrophie, intrazerebrale Kalzifizierung
 - Nach verzögerter Sprachentwicklung „Imbezibilität“ (Verschlechterung der kognitiven Situation mit dem Auftreten der ersten Anfälle), kleiner Wortschatz, DysarthrieGangataxie (wegen Phenytoin?)
 - Multiple Knochenfrakturen
 - Lungenentzündungen
 - Suizid-Versuche (Erhängen) 2000 und 2003

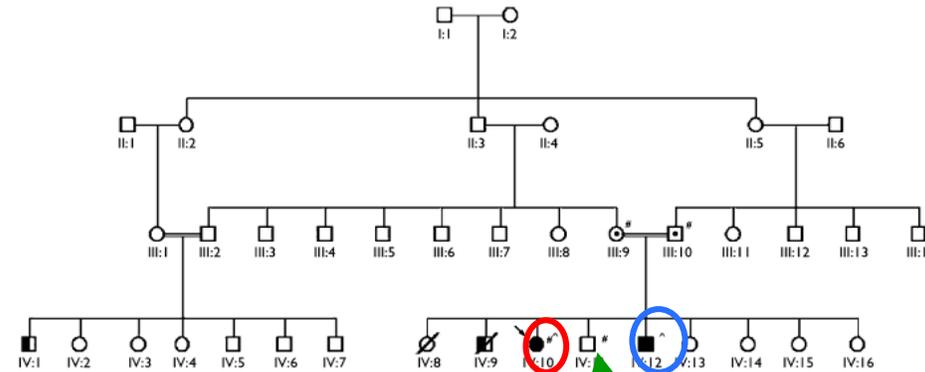
Kasuistik 1:

m, * 1957; pathogene STX1B Variante (c.657T>A;p.Val216Glu):

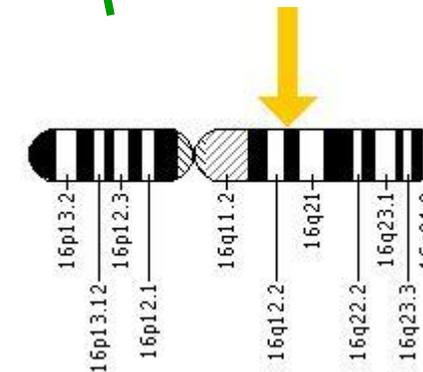
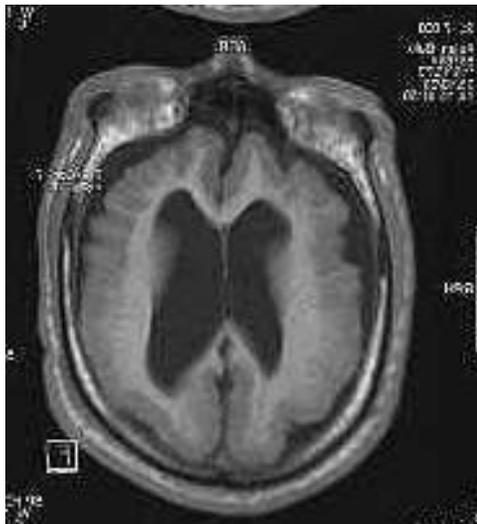


Schubert J et al. s. Nat Genet. 2014; 46: 1327- 1332.

Kasuisitk 2: pathogene GPR-56-Variante



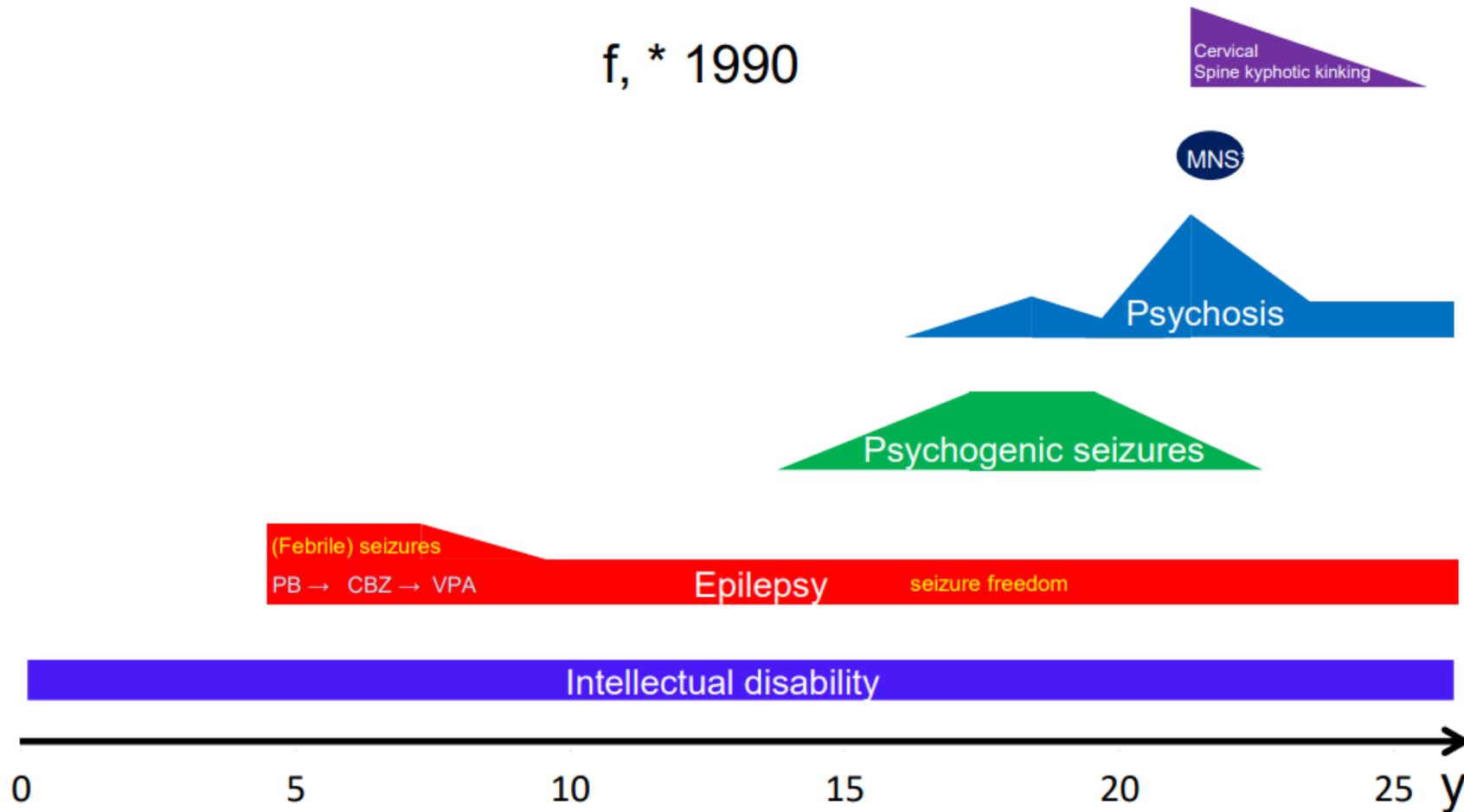
Lennox-Gastaut Syndrom



Bilateral frontoparietal polymicrogyria due to homozygous mutation in G-protein receptor 56 gene on chromosome 16

Kasuistik 3:

w, *1990, pathogene SCN2A-Variante (c.5147G>A; p.TRP1716*)



Additional genetic findings

- premutation FMR1 (number of CGG repeats 29+/-1 and 63+/-2)
- mtDNA T4366C (tRNAGln), no complete screening of mtDNA

*MNS = malignant neuroleptic syndrome

Kasuistik 3:

w, *1990, pathogene SCN2A-Variante (c.5147G>A; p.TRP1716*)

Table 3 Continued Clinical characteristics and treatment response of the previously unpublished patients: encephalopathy with late onset epilepsy

Patient	Mutation/ inheritance	Age at seizure onset	Epilepsy syndrome	Initial seizure type	Other seizure types	EEG	MRI	Cognition onset /follow-up	Neurological features	Additional features	Age at last follow-up	Seizure outcome (offset: age)	Treatment effects			
													Seizure-free	Sz reduction	No effect	Worsening
62	c.698-1G>T, splice site/de novo	4 y 6 m	Other	F		f spikes→MF, ESES-like→N	N	N/MID	N		10 y	Sz free (9 y)	TPM		others	
63	W1716*/de novo	4 y 7 m	Other	Febrile T (cluster)	AA	Gen SW	N	MD/MD	N	Psychosis (17 y)	25 y	Sz free (9 y)	VPA		PB	CBZ
64	N503Kfs 19/de novo	6 y	Other	TCS (cluster)		Bil sharp waves	N	SD/SD		ASD	20 y	Sz free (6 y)	VPA			
65	W281*/de novo	7y	Other	F	sec. Gen. TCS	MF spikes→ESES-like	N	MD/MD	Clumsiness		13 y	Sz free (10 y)	ST			
66	S1656F/de novo	8 y 11 m	LGS	GTC	AA	Bifr SW, slowing	N	MD/MD	Hypotonia, crouched gait	Agitation	12 y	Intractable		LLTG, VPA	TTPM	

AA = atypical absences; A = atonic; AB = absences; ADS = attention deficit disorder; ASD = autism spectrum disorder; AU = autonomic seizures; AP = apneic seizures; At = atrophy; Bifr = bifrontal; Bil = bilateral; C = clonic; CC = corpus callosum; Ce = central; DA = drop attacks; ED = epileptiform discharges; F = focal; FD = focal dyscognitive; FC = febrile convulsion; fr = frontal; Gen = generalized; GTC = generalized tonic-clonic; HA = hypsarrhythmia; HC = hemiclonic; HS = hippocampal sclerosis; HM = hypomyelination; IS = infantile spasms; L = left; LGS = Lennox-Gastaut syndrome; MAS = myoclonic-atic seizures; MAE = myoclonic-atic epilepsy; m = months; MID = mild intellectual disability; MD = moderate intellectual disability; M = myoclonic; MC = microcephaly; MF = multifocal; N = normal; NA = not applicable; NAV = not available; NCSE = non-convulsive status epilepticus; Occ = occipital; Par = parietal; R = right; S = spasms; SE = status epilepticus; SD = severe intellectual disability; SW = spike and waves; Sz = seizures; T = tonic; T2H = T₂-hyperintensities; TCS = tonic-clonic seizures; Te = temporal; w = week; WWS = West syndrome; y = years; → = change to.

Treatment (sodium channel blockers are highlighted in bold): AZA = acetazolamide; B6 = vitamin B6; BR = bromide; **CBZ** = carbamazepine; CLB = clobazam; CLZ = clonazepam; CS = corticosteroids; ESM = ethosuximide; FBM = felbamate; GBP = gabapentin; IVIG = intravenous immunoglobulins; KD = ketogenic diet; LCM = lacosamide; LTG = lamotrigine; LEV = levetiracetam; MDZ = midazolam; MSX = mesuximide; OXC = oxcarbazepine; PB = phenobarbital; PHT = phenytoin; PP = pyridoxal phosphate; RGB = retigabine; RUF = rufinamide; ST = sulthiame; STP = stiripentol; TPM = topiramate; VGB = vigabatrin; VNS = vagal nerve stimulation; VPA = valproate; ZNS = zonisamide.

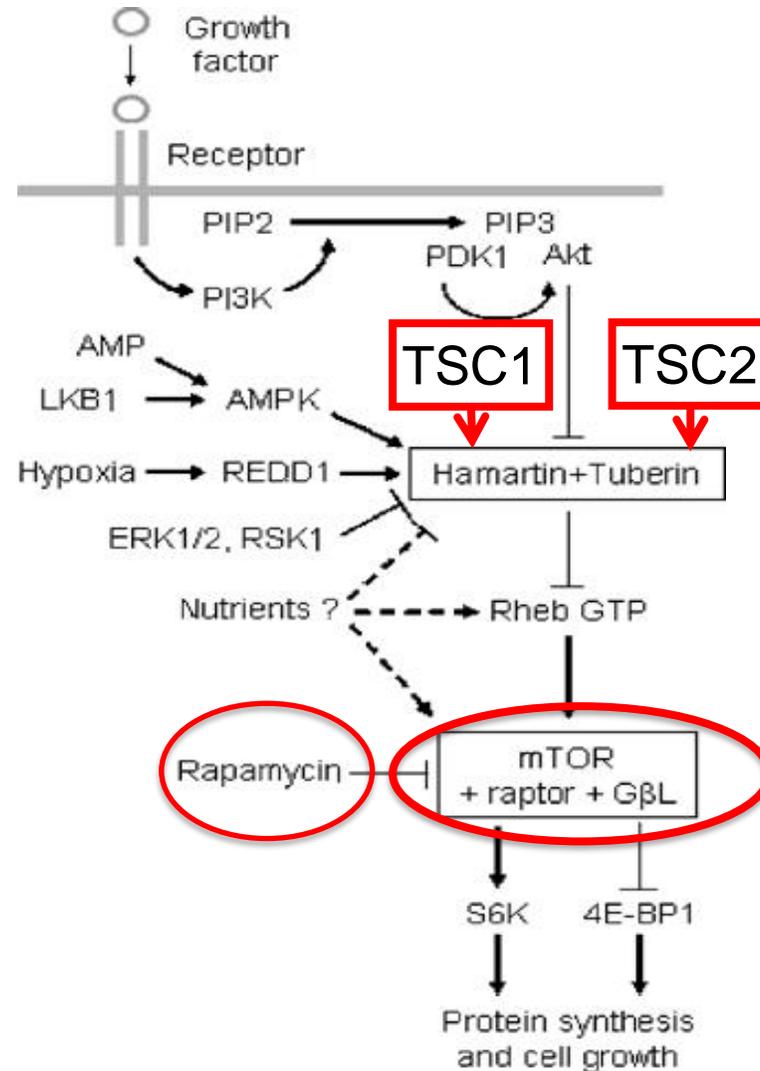
“Regarding the genetic findings, truncating mutations were exclusively seen in patients with late onset epilepsies and lack of response to sodium channel blockers”

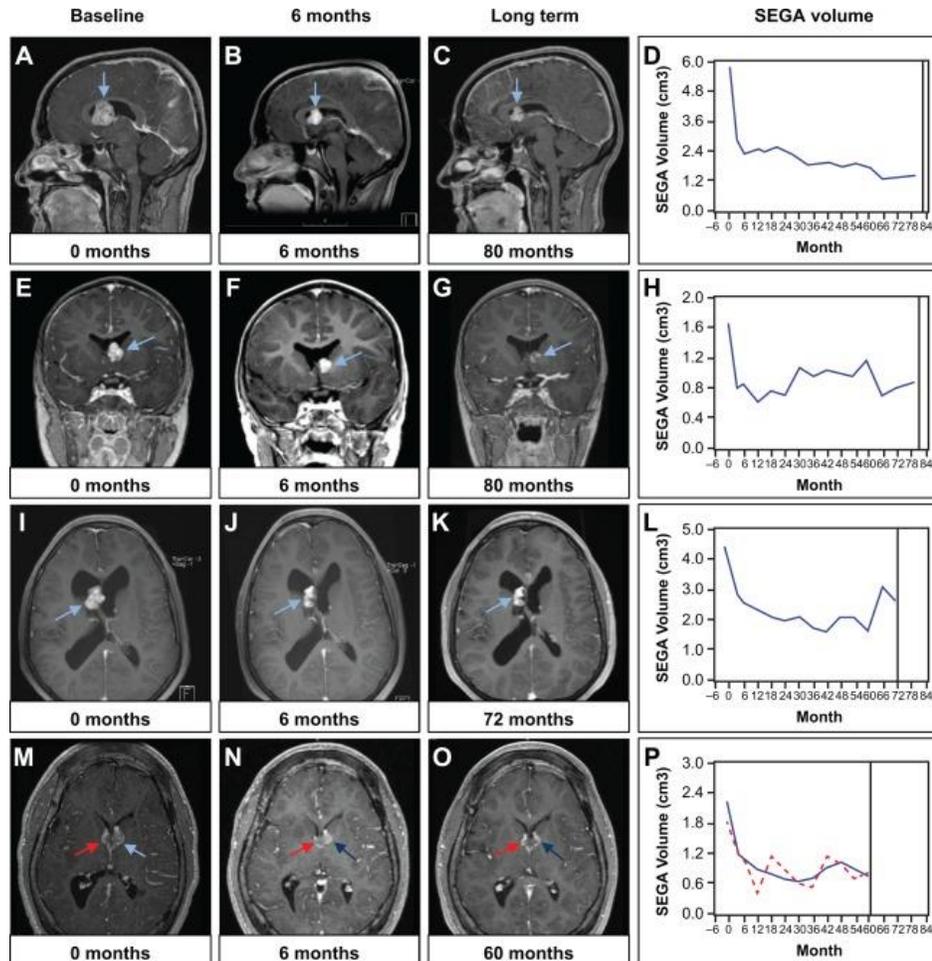
Kasuistik 4:

w, *1967, klinische Diagnose einer tuberösen Sklerose

- Schwere Intelligenzminderung
- Autismus
- Epilepsie mit (z.T. seriellen) tonischen Anfällen mit Sturzpotenzial: Unter CBZ plus VPA monatlich an einzelnen Tagen, z.T. im Zusammenhang mit Verweigerung der Medikamenteneinnahme auftretend
- 2004 HWI und AZ-Verschlechterung → Dg. einer zystischen RF mit Beziehung zur re. Adnexe → nach zweimaliger Laparatomie Dg. "muzinöser Borderline-Tumor vom endo-zervikalen Typ mit nicht-invasiven Implants im Omentum majus (*Ohle et al. Medizin für Menschen mit geistiger oder mehrfacher geistiger Behinderung 2005; 2: 46 – 49*)

Exkurs: Molekularpathogenese der Tuberösen Sklerose





Everolimus:

- Verkleinert/hemmt Wachstum von SEGA (EXIST-1)
- Verkleinert/hemmt Wachstum von AML (EXIST-2)
- Wirkt antiepileptisch (EXIST-3)

Kasuistik 4:

w, *1967, klinische Diagnose einer tuberösen Sklerose

- Schwere Intelligenzminderung
- Autismus
- Epilepsie mit (z.T. seriellen) tonischen Anfällen mit Sturzpotenzial: Unter CBZ plus VPA monatlich an einzelnen Tagen, z.T. im Zusammenhang mit Verweigerung der Medikamenteneinnahme auftretend
- 2004 HWI und AZ-Verschlechterung → Dg. einer zystischen RF mit Beziehung zur re. Adnexe → nach zweimaliger Laparatomie Dg. "muzinöser Borderline-Tumor vom endo-zervikalen Typ mit nicht-invasiven Implants im Omentum majus (*Ohle et al. Medizin für Menschen mit geistiger oder mehrfacher geistiger Behinderung 2005; 2: 46 – 49*)
- **9/2013: wegen progredienten AML, V.a. Nierenzell-Ca. rechte Niere (Stanzbiopsie 5/2009) bei leichter Niereninsuffizienz Indikation für Behandlung mit Everolimus**

Kasuistik 4:

w, *1967, klinische Diagnose einer tuberösen Sklerose



2.5.2013



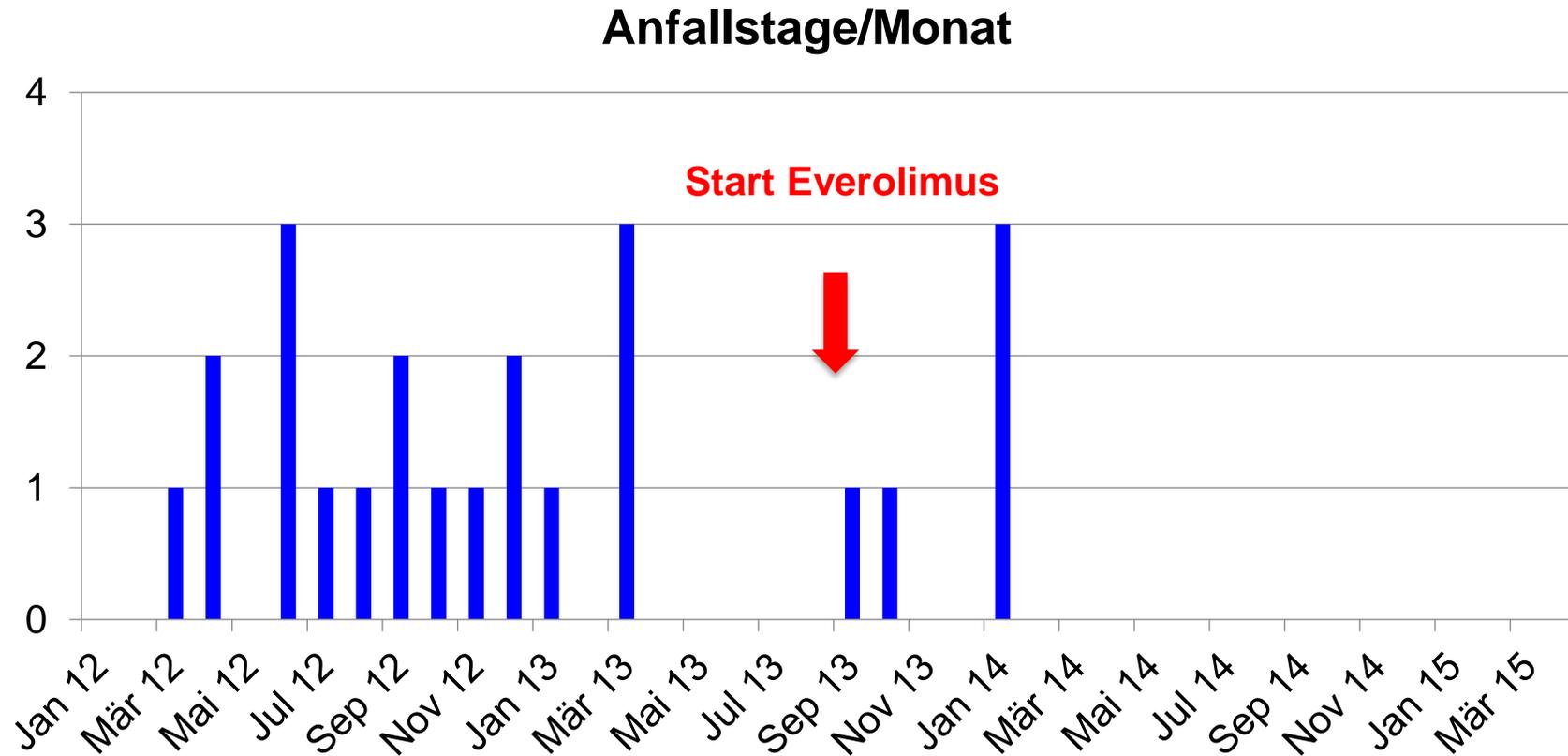
17.12.2014

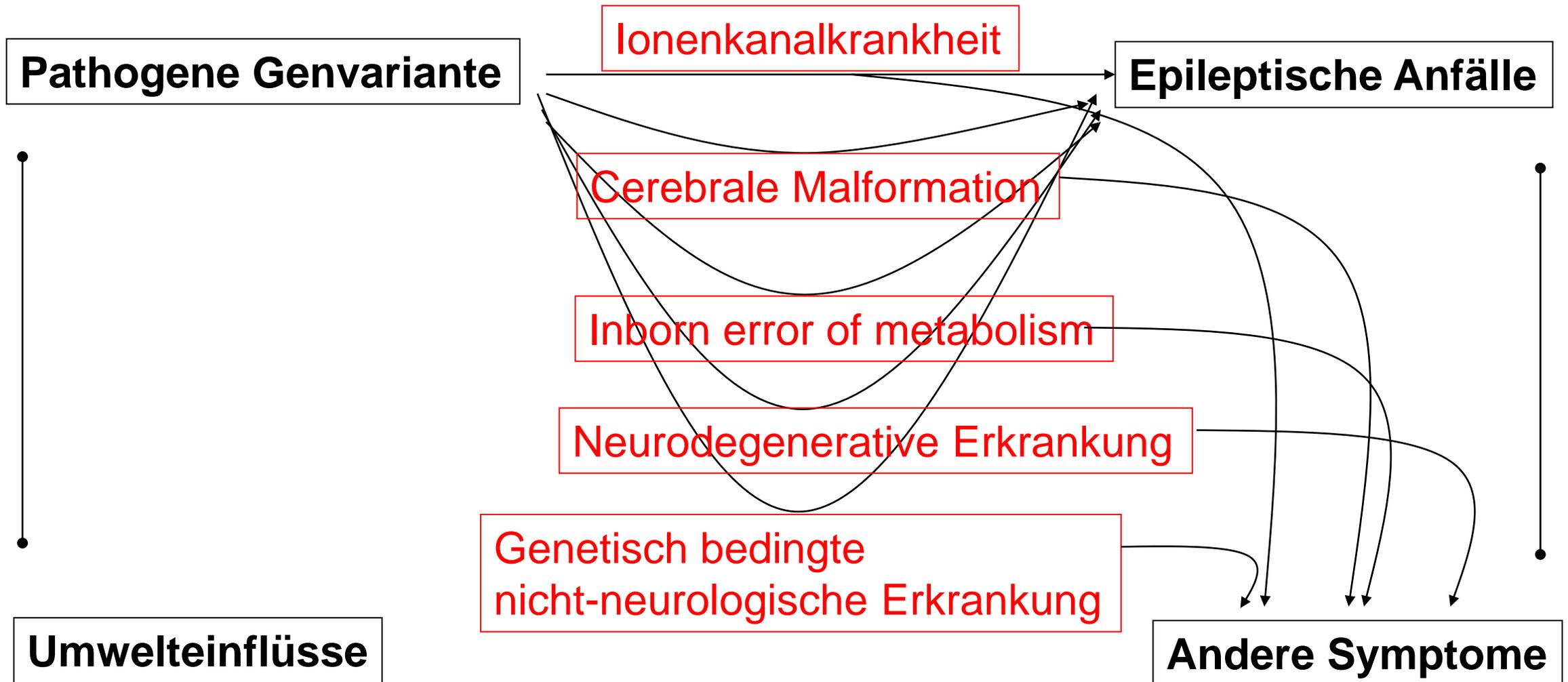
Verlaufsbeurteilung CT Thorax/Abdomen

- Lymphangioliomyomatose der Lunge konstant
- AML stationär
- Milzhamartom stationär
- Leberläsion im Segment II nicht mehr abgrenzbar
- RF am rechten Nierenunterpol nicht mehr nachweisbar

Kasuistik 4:

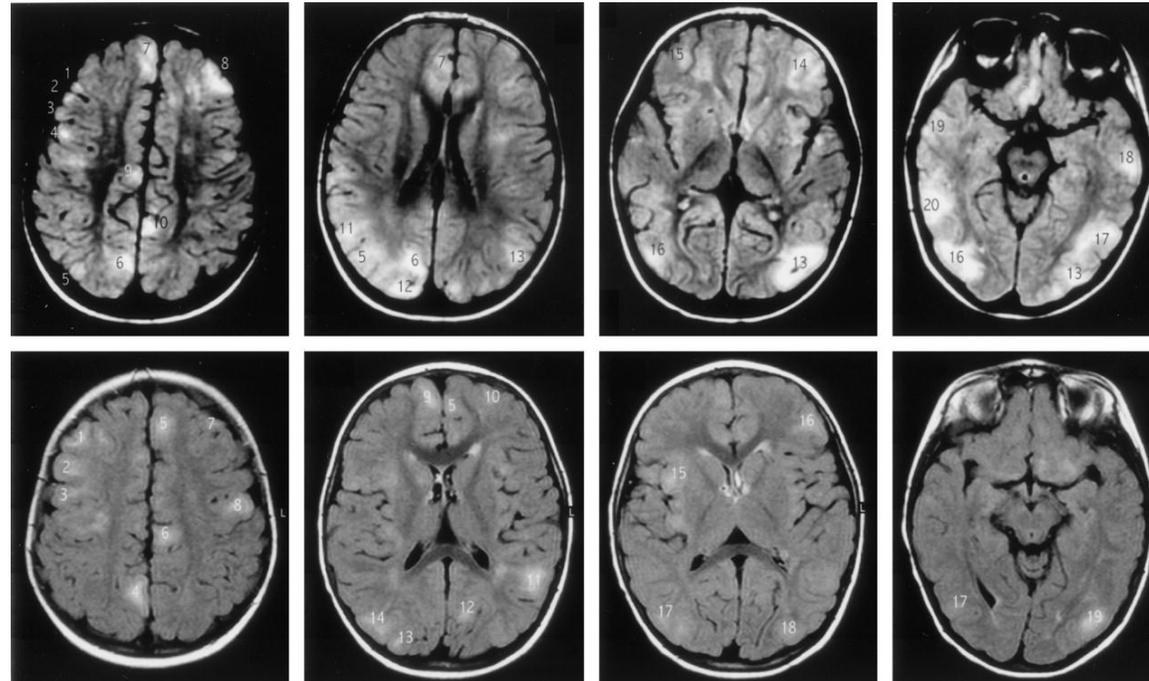
w, *1967, klinische Diagnose einer tuberösen Sklerose





Monozygotic twins with tuberous sclerosis discordant for the severity of developmental deficit

Figure 2. MRI scans illustrating number of tubers and extent of brain abnormality in Twins A (top) and B (bottom).



Ayla Humphrey et al. *Neurology* 2004;62:795-798

- Erkrankungen, deren genetische Ursache noch nicht bewiesen ist
- Erkrankungen mit bekannten pathogenen DNA-Varianten
- Erkrankungen mit bekanntem veränderten Genprodukt
- Erkrankungen mit geklärter Pathogenese
- **Erkrankungen mit auf die Ursache/Pathogenese gerichteter Therapie**

Medizinische Behandlung
und Betreuung von
Menschen mit Behinderung

SAMWASSM
Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften
Académie Suisse des Sciences Médicales
Accademia Svizzera delle Scienze Mediche
Swiss Academy of Medical Sciences

5.1. Ätiologische Diagnostik

Menschen mit Behinderung haben ein Anrecht auf eine angemessene Diagnostik zur Erforschung der Natur und Ursache ihres Gesundheitsproblems. Eine möglichst präzise Abklärung der Ursachen einer Schädigung bzw. Beeinträchtigung kann dazu beitragen, dass die Betroffenen, ihre Angehörigen sowie die behandelnden und betreuenden Medizinalpersonen

- präventive, kurative und rehabilitative Behandlungspläne zur direkten Beeinflussung der Beeinträchtigung spezifischer gestalten;
- aufgrund der Ursache typischerweise zu erwartende Komplikationen und Zusatzerkrankungen besser verhüten, erkennen und behandeln;
- die Tatsache der Beeinträchtigung besser in die Lebensgeschichte einordnen und verarbeiten können;
- genetische Risiken im Hinblick auf die Familienplanung kennen und berücksichtigen.

- Die Zahl der molekulargenetisch und dann auch pathogenetisch aufgeklärten genetischen Erkrankungen, die mit einer intellektuellen Entwicklungsstörung (und einer Epilepsie) einhergehen, wird weiter zunehmen
- Die Zahl der besser behandel- bzw. beeinflussbaren Entitäten wird ebenfalls zunehmen
- Gleichzeitig wird der gesellschaftliche Druck auf Eltern zunehmen, eine pränatale Diagnostik durchzuführen und bei Vorliegen einer „pathogenen“ genetischen Konstellation die Schwangerschaft abzuberechnen



Danksagung

Johannes Lemke

Renzo Guerrini

Anita Rauch

Andrea Serra

Jörg Bleisch

Sandra Ohle