

Een op het syndroom van Alpers gelijkende epileptische encefalopathie door POLG1 mutaties komt ook bij volwassenen voor

Bron: Engelsens BA, Tzoulis C, Karlsen B, Lillebo A, Lagreid LM, Aasly J, Zeviani M, Bindoff LA.

POLG1 mutations cause a syndromic epilepsy with occipital predilection. Brain 2008;131:818-828.

Door: dr. K.P.J. Braun, kinderneuroloog, en prof. dr. J.H.J. Wokke, neuroloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Dit artikel beschrijft de epileptische fenotypes van 19 patiënten (uit 15 families) met een mitochondriële ziekte ten gevolge van mutaties in het POLG1 gen. De patiënten waren homozygoot voor de 1399G>A (p.A467T) of 2243G>C (p.W748S) mutatie, of *compound heterozygoot* voor deze twee mutaties. Hoewel de klinische kenmerken van deze patiënten al in 2006 zijn beschreven, wordt hier voor het eerst de gedetailleerde analyse van hun epilepsie gepresenteerd.

Onafhankelijk van het genotype hadden de patiënten een epileptisch syndroom dat aanvankelijk werd gekarakteriseerd door verschijnselen van occipitale epilepsie. Occipitale aanvalssymptomen bestonden uit flikkerende gekleurde lichtjes die soms weken tot jaren voortduurden, ictaal visusverlies, horizontale of verticale nystagmus of oculoclonus, dysmorfopsie, micro- of macropsie, en palinopsie. De meeste patiënten ontwikkelden hierna elementaire partiële aanvallen met motorische symptomen, die suggestief waren voor een focus in of spreiding naar de frontaalkwab. Elementaire en complexe partiële aanvallen, clonische of myoclonische aanvallen met epilepsia partialis continua, en frequent optredende convulsieve status epilepticus waren kenmerkend voor dit syndroom.

Het epileptische syndroom lijkt een vorm van symptomatische en secundair gegeneraliseerde of multifocale epilepsie met een occipitale voorkeurslokalisatie. De gemiddelde leeftijd bij het debuut van de aanvallen was 18 jaar (6-58 jaar). Alle patiënten ontwikkelden status epilepticus en 11 patiënten overleden, meestal tijdens een langdurige en onbehandelbare convulsieve status epilepticus, al dan niet in combinatie met leverfalen dat soms geluxeed werd door behandeling met valproaat.

Commentaar:

Het syndroom van Alpers (ook wel syndroom van Alpers-Huttenlocher genoemd) is een diagnose die voorheen vrijwel uitsluitend bij kinderen werd gesteld. Deze autosomaal recessief overervende mitochondriële aandoening ontstaat op kind- of adolescentie leeftijd na een veelal ongestoorde voorgeschiedenis. Het wordt gekenmerkt door 1) onbehandelbare, vaak focale epilepsie met frequente periodes van epilepsia partialis continua, 2) vaak episodische psychomotorie regressie, en 3) leverfunctiestoornissen. Het beloop is in maanden tot jaren stapsgewijs progressief, de ziekte is onbehandelbaar en uiteindelijk dodelijk. Sinds 2004 is bekend dat mutaties in het POLG1 gen op chromosoom 15q25 depletie van mitochondriële DNA veroorzaken met als gevolg onder andere het syndroom van Alpers. Het POLG1 gen codeert voor de α -subunit van het enzym polymerase-gamma dat verantwoordelijk is voor de replicatie van mitochondriële DNA. Met de mogelijkheid van DNA-diagnostiek naar POLG1-mutaties is een snel groeiende belangstelling ontstaan voor het brede klinische spectrum van aandoeningen waarvoor mitochondriële DNA-depletie en -deleties verantwoordelijk kunnen zijn. Inmiddels is bekend dat POLG1-mutaties niet alleen ten grondslag liggen aan het syndroom van Alpers, maar ook aan zeer uiteenlopende fenotypes, zoals autosomaal dominante of recessieve progressieve externe oftalmoplegie, ataxie-neuropathie, en complexe cerebellaire ataxie-epilepsie syndromen.¹

De laatste jaren blijkt dat aan het syndroom van Alpers-gerelateerde aandoeningen ten gevolge van POLG1-mutaties niet alleen bij kinderen, maar ook bij volwassenen kunnen debuteren. De hier beschreven 19 patiënten met occipitale epilepsie maakten deel uit van een grotere groep van 26 patiënten met de meest frequent voorkomende (A467T en W748S) POLG1-mutaties, waarvan de klinische karakteristieken in 2006 werden beschreven.² De debuutleeftijd was gemiddeld 16 jaar, uiteenlopend van 2 tot 55 jaar. Van deze groep ontwikkelden uiteindelijk 22 patiënten epilepsie, 25 polyneuropathie, 23 ataxie, en 12 externe oftalmoplegie. Bij 14 van hen werden ook leverfunctiestoornissen gezien die soms ontstonden na de introductie van valproaat. Leverfalen kan hiervan het gevolg zijn. Het klinische beeld van deze groep patiënten wordt gekenmerkt door een combinatie van ataxie en het syndroom van Alpers.²

De ataxie heeft zowel cerebellaire als sensorische kenmerken.

Op basis van deze studies en onze eigen ervaringen bij een aantal kinderen en recent ook een volwassene met mutaties in het POLG1 gen en een klinisch fenotype dat overeenkomt met het syndroom van Alpers, komen wij tot de volgende klinische aanbevelingen:

Referenties

1. Wong LJ, Naviaux RK et al. *Molecular and clinical genetics of mitochondrial diseases due to POLG mutations. Hum Mutat* 2008 Jun10. [Epub ahead of print]
2. Tzoulis C, Engelsens BA et al. *The spectrum of clinical disease caused by the A467T and W748S POLG mutations: a study of 26 cases. Brain* 2006;129:1685-1692.

Klinische aanbevelingen

1. Denk aan de mogelijkheid van POLG1 mutaties bij patiënten met een blanco voorgeschiedenis, die een onbegrepen en onbehandelbare focale status epilepticus ontwikkelen, óók als zij de volwassen leeftijd al bereikt hebben. De epilepsie heeft vaak een occipitaal debuut. Het epileptische focus kan zich verplaatsen en er ontstaan regelmatige periodes met epilepsia partialis continua, die niet altijd gepaard gaan met epileptische EEG afwijkingen. MRI onderzoek toont met name afwijkingen in de occipitale cortex en de thalamus. Ataxie, polyneuropathie, cognitieve regressie en leverfunctiestoornissen vergezellen veelal de epilepsie.
2. De afdeling DNA diagnostiek van het Academisch Ziekenhuis Maastricht biedt na overleg de mogelijkheid om mutatie-analyse van het POLG1 gen binnen enkele dagen af te ronden (www.DNAdiagnostiek.nl).
3. Een spoedige diagnose heeft belangrijke consequenties: genetische counseling kan gestart worden, de slechte prognose kan met de patiënt en diens familie besproken worden en het voorschrijven van valproaat moet voorkomen worden. Wij zijn in het behandelen van een status epilepticus daarnaast terughoudend met propofol en thiopental, gezien de acute metabole ontsporing en dramatische verslechtering van de encefalopathie, die wij bij enkele kinderen met het syndroom van Alpers na behandeling met deze middelen op de intensive care gezien hebben.