

Nieuwe mogelijkheden van genetische diagnostiek bij meisjes én jongens met het syndroom van West of van Ohtahara

Bron 1: Bahi-Buisson N, Nectoux J, Rosas-Vargas H, Milh M, Boddaert N, Girard B, et al. Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations. *Brain* 2008;131:2647-61.

Bron 2: Elia M, Falco M, Ferri R, Spalletta A, Bottitta M, Calabrese G, et al. CDKL5 mutations in boys with severe encephalopathy and early-onset intractable epilepsy. *Neurology* 2008;71:997-9.

Door: dhr. dr. K.P.J. Braun, kinderneuroloog, en mw. dr. E.H. Brilstra, klinisch geneticus, beiden te Utrecht.

Bron 1

Mutaties in het humane X-gebonden 'cyclin-dependent kinase-like 5' (CDKL5)-gen kunnen zowel salaamkrampen als fenotypische kenmerken van het syndroom van Rett veroorzaken. Tot op heden zijn minder dan 25 verschillende mutaties beschreven. Weinig is nog bekend over de belangrijkste klinische diagnostische criteria of over het natuurlijke beloop van een CDKL5-geassocieerde encefalopathie. Bij 183 meisjes met een encefalopathie en vroeg ontstane epileptische aanvallen werd het gehele coderende gebied van het CDKL5-gen onderzocht op de aanwezigheid van mutaties. Bij 20 meisjes, die onderling niet aan elkaar verwant waren, werden 18 verschillende mutaties gevonden, waaronder 7 nog niet eerder beschreven mutaties. Op het moment van diagnose presenteerden 8 van deze 20 patiënten zich met een encefalopathie met Rett-achtige kenmerken, 5 hadden een syndroom van West en 7 een encefalopathie met refractaire epilepsie. De belangrijkste klinische kenmerken die suggestief bleken voor het hebben van een CDKL5-mutatie waren: vroeg ontstane epilepsie, initieel normale interictale EEG's en ernstige hypotonie. Deze kinderen vertoonden sommige kenmerken van het Rett-syndroom, zoals een vertraging van de schedelgroei, stereotypieën en handapraxie. Deze stonden meer op de voorgrond bij de oudere en ambulante patiënt. Het typische zogenoemde Rett-profiel (een periode van normale ontwikkeling gevolgd door regressie met verlies van de fijne handmotoriek en karakteristieke intensieve oogcommunicatie) en de typische evolutie van het Rett-EEG ontbraken echter.

Naast de stereotiepe symptomatologie (debuutleeftijd en ziekte-evolutie) zijn ook atypische varianten van CDKL5-gerelateerde ziektebeelden beschreven. Deze fenotypische variabiliteit hangt waarschijnlijk samen met verschillen in moleculaire en cellulaire effecten van elk van de CDKL5-mutaties. Concluderend is het zoeken naar CDKL5-mutaties geïndiceerd bij meisjes met vroeg debuterende, ernstige en refractaire epilepsie of bij salaamkrampen met ernstige hypotonie, evenals bij meisjes met een Rett-achtig fenotype geassocieerd met vroege epilepsie. In dit cohort werden CDKL5-mutaties aangetoond bij ongeveer 10% van de aangedane meisjes.

Bron 2

Deze studie had als doel te zoeken naar CDKL5-mutaties bij jongens die zich presenteerden met een vroeg debuterende encefalopathie met refractaire epilepsie, vergelijkbaar met het eerder beschreven klinische beeld bij meisjes met CDKL5-mutaties. Bij 8 jongens (gemiddelde leeftijd 8,5 jaar, spreiding 3-16 jaar) met ernstige mentale retardatie en vroeg ontstane onbehandelbare epilepsie werd een screenende CDKL5-mutatie analyse verricht. Bij 3 jongens werden 3 verschillende, niet eerder beschreven missensemutaties van het CDKL5-gen gevonden: c.872 G>A (p.C291Y), c.863 C>T (p.T288I) en c.533 G>C (p.R178P). Zij presenteerden zich met vroeg ontstane polymorfe refractaire aanvallen, voornamelijk myoclonisch en tonisch. Het EEG toonde multifocale epileptische afwijkingen tijdens waak en pseudoperiodieke bisynchrone afwijkingen tijdens slaap. Concluderend toont de studie aan dat CDKL5-mutaties een oorzaak kunnen zijn van ernstige mentale retardatie en vroegdebuterende onbehandelbare epilepsie, ook bij jongens! Screening naar deze mutaties wordt dan ook sterk aanbevolen bij patiënten die voldoen aan deze klinische kenmerken.

Commentaar:

De kinderneuroloog kan niet meer zonder de klinisch geneticus. De tijd van de descriptieve diagnoses, vaak vernoemd naar de eerste neuroloog die de klinische entiteit beschreef, is voorbij. Bij elk kind met een complexe neurologische aandoening wordt intensief en multidisciplinair gezocht naar een etiologische diagnose met liefst een aantoonbare genetische basis. Dit geldt ook voor de epileptische encefalopathieën op jonge

kinderleeftijd. Na een beschrijvende diagnose, zoals het syndroom van Ohtahara ('early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst'; EIEE) of het syndroom van West, volgt een uitgebreide diagnostische 'work-up' naar de onderliggende oorzaak.¹ Naast vele (pre-, peri-, of post-nataal) verworven aandoeningen moet hierbij ook gedacht worden aan aandoeningen met een aantoonbaar genetisch correlaat, zoals:

- chromosomaal bepaalde syndromen, waaronder diverse trisomieën (onder andere van chromosomen 21, 18, en 13) en partiële deleties van onder andere chromosoom 4p (syndroom van Wolf-Hirschhorn);
- cerebrale aanlegstoornissen, zoals lissencefalie (*LIS1*- en *DCX*-gen) en schizencefalie (*EMX2*-gen);
- neurocutane syndromen, waaronder tubereuze sclerose (*TSC1*- en *TSC2*-gen);
- metabole ziekten, zoals non-ketotische hyperglycinemie (*GLDC*- en *AMT*-gen), pyridoxine- en pyridoxaalfosfaatafhankelijke epilepsie (*ALDH7A1*- en *PNPO*-gen) en vele andere.

De klinisch geneticus is echter ook betrokken bij de diagnostiek van kinderen met een epileptische encefalopathie indien klinisch dysmorfologisch onderzoek, beeldvormend onderzoek en metabool onderzoek géén duidelijke etiologische aanknopingspunten opleveren. Zo is de genetische basis van epilepsiesyndromen als het syndroom van Dravet ('severe myoclonic epilepsy of infancy') en het syndroom van Alpers inmiddels opgehelderd. Gerichte DNA-diagnostiek (naar respectievelijk *SCN1A*- en *POLG1*-mutaties) kan tot een snelle diagnose leiden, veel tijdrovend en belastend aanvullend onderzoek overbodig maken, en therapeutische consequenties hebben.

De laatste jaren is duidelijk geworden dat vroeg debuterende ernstige epileptische encefalopathieën, waaronder de syndromen van West en van Ohtahara, zonder aantoonbare verworven, structurele of metabole oorzaak kunnen berusten op een mutatie in 1 van de hieronder genoemde 3 genen (waarbij naar verwachting de komende jaren nog meer genen voor deze aandoeningen zullen worden geïdentificeerd).

CDKL5

De hierboven gerefereerde artikelen schetsen het

fenotypische spectrum van de encefalopathie, die is geassocieerd met mutaties in het *CDKL5*-gen. Voorheen werd gedacht dat deze X-gebonden mutaties bij jongens letaal zouden zijn. Nu blijkt echter dat ook bij jongens met een vroege epileptische encefalopathie aan het *CDKL5*-gen gedacht moet worden. De epilepsie debuteerde bij de hier beschreven jongens op de leeftijd van 2, 3 en 8 maanden en reageerde niet op anti-epileptica. Twee jongens waren al vanaf de geboorte ernstig geretardeerd en bij de derde patiënt ontstond een ernstige regressie na de leeftijd van 1 jaar. Bij alle 3 de jongens worden lichte en specifieke dysmorfieën beschreven. Beeldvormend onderzoek toonde geen duidelijke afwijkingen.

Van de 99 meisjes, die op het moment waarop de *CDKL5*-mutatieanalyse werd aangevraagd een encefalopathie en refractaire epilepsie hadden zonder salaamkrampen of Rett-symptomen, hadden 8 een pathogene mutatie (8%). Van de 30 meisjes met een cryptogeen syndroom van West hadden 5 een mutatie (17%). De laatste groep patiënten bestond uit 54 meisjes met een onbegrepen encefalopathie met Rett-achtige symptomen, waarvan er 7 (13%) een *CDKL5*-mutatie bleken te hebben. Bij alle 20 meisjes met een *CDKL5*-mutatie ontstond de epilepsie voor de derde maand (gemiddeld 5 weken) en was de ontwikkeling vanaf de geboorte ernstig gestoord. De MRI-beelden toonden vaak aspecifieke afwijkingen, zoals corticale of cerebellaire atrofie en wittestofafwijkingen in voornamelijk de temporale en achterste gebieden. In het beloop van de ziekte ontwikkelden 14 van de 20 meisjes (70%) een syndroom van West, op een gemiddelde leeftijd van 11 maanden. Uiteindelijk werd 25% aanvalsvrij en hield 45% een ernstige refractaire epilepsie.

ARX

Mutaties in het 'Aristaless Related Homeobox' (*ARX*)-gen kunnen leiden tot diffuse cerebrale aanlegstoornissen, zoals X-gebonden lissencefalie met corpus-callosumagenesie en mesencefale/thalamische dysplasie, in combinatie met een afwijkend genitaal. Daarnaast blijken *ARX*-mutaties bij jongens een veel breder spectrum aan fenotypen te kunnen veroorzaken, ook zonder MRI-afwijkingen, waaronder het (familiaire X-gebonden of sporadische) syndroom van West, het syndroom van Ohtahara, andere aspecifieke epilepsiesyn-

dromen, en niet-syndromale mentale retardatie.^{1,2} De prevalentie van ARX-mutaties bij jongens met retardatie en epilepsie is vooralsnog onbekend.

STXBP1

Recent werd bij 4 van 13 jongens en meisjes met een cryptogeen syndroom van Ohtahara (EIEE) een heterozygote missensemutatie in het *STXBP1*-gen gevonden.³ Bij 1 patiënt met EIEE werd al eerder een deletie van dit gen beschreven. De MRI-beelden toonden bij deze kinderen geen specifieke afwijkingen, behoudens enige atrofie en vertraagde myelinisatie. De tonische aanvallen debuteerden 10 dagen tot 3 maanden na de geboorte en het EEG vertoonde een karakteristiek burst-suppressiepatroon. Bij het ouder worden ontwikkelde de epileptische encefalopathie zich bij 4 van de 5 kinderen in de richting van een syndroom van West. Alle kinderen waren ernstig geretardeerd en hadden een spastische di- of tetraplegie van wisselende ernst.

Concluderend verdient het aanbeveling om bij jongens met een cryptogene ernstige encefalopathie en vroeg debuterende refractaire epilepsie in overleg met de klinisch geneticus mutatieanalyse van het *CDKL5*- en het *ARX*-gen in te zetten. Bij meisjes met deze combinatie van symptomen kan onderzoek van het *CDKL5*-gen worden verricht. Analyse van het *STXBP1*-gen is vooralsnog in Nederland niet mogelijk, maar samen met de geneticus kunnen de mogelijkheden van onderzoek in het buitenland worden verkend en, bij veel vraag, zal deze diagnostiek ook in Nederland beschikbaar komen.

Referenties

1. Kato M. A new paradigm for West syndrome based on molecular and cellular biology. *Epilepsy Res* 2006;70S:S87-95.
2. Sherr E.H. The ARX story (epilepsy, mental retardation, autism, and cerebral malformations): one gene leads to many phenotypes. *Curr Opin Pediat* 2003;15:567-71.
3. Saitsu H, Kato M, Mizuguchi T, Hamada K, Osaka H, Tohyama J, et al. De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet* 2008;40:782-8.