

NIEUWSBRIEF 1/2009

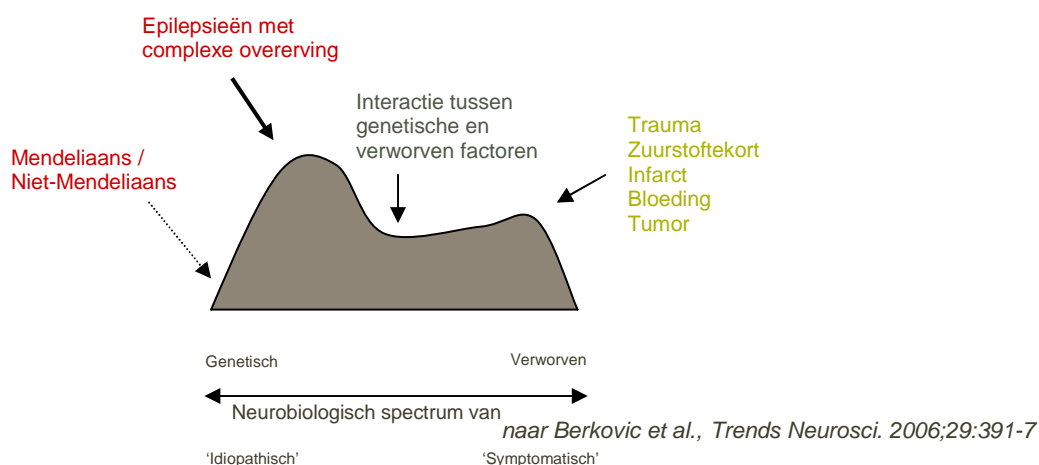
EPILEPSIE EN ERFELIJKHEID

ERFELIJK EPILEPSIESYNDROOM VERSUS ERFELIJKE AANDOENINGEN GEPAARD MET EPILEPSIE

Wanneer men spreekt over erfelijkheid en epilepsie is het belangrijk het onderscheid te maken tussen patiënten die een erfelijk epilepsiesyndroom hebben, zoals benigne familiale neonatale convulsies, versus patiënten die een erfelijk syndroom hebben dat frequent gepaard gaat met epilepsie, zoals tubereuze sclerose complex. In het eerste geval staat de epilepsie op de voorgrond, in het tweede geval komen naast de epilepsie vaak ook nog heel wat andere problemen voor zoals mentale retardatie bijvoorbeeld.

OORZAKEN VAN EPILEPSIE

In ongeveer 1 op 3 patiënten is de epilepsie verworven en vindt men een duidelijke onderliggende oorzaak ter hoogte van de hersenen, zoals schade na trauma, infectie, infarct, bloeding, tumor of een degeneratieve neurologische ziekte. In de overige 2 op 3 patiënten vindt men geen verklaring en spelen erfelijke factoren waarschijnlijk een rol. In de meeste gevallen is het overervingspatroon complex, waarbij veranderingen in verschillende genen, al dan niet in interactie met een aantal omgevingsfactoren bepalen of een bepaalde persoon epilepsie ontwikkelt of niet. Het aantal mensen of families waarbij epilepsie op monogenische of Mendeliaanse (autosomaal dominante, recessieve, of X-gebonden) wijze wordt overgeërfd is echter beperkt.



SITUERING EN BELANG VAN GENETISCHE STUDIES

In de beperkte groep patiënten met epilepsie die op Mendeliaanse wijze wordt doorgegeven leidt het vinden van een moleculaire diagnose tot een betere counseling en creëert het de mogelijkheid tot prenatale en preïmplantatie diagnostiek. Anderzijds is het zo dat zelfs wanneer men het verantwoordelijke gendefect in een familie kan identificeren, het nog vaak onmogelijk is om de ernst van de ziekte te voorspellen voor één bepaalde patiënt binnen deze familie gezien de expressie van de epilepsie binnen eenzelfde familie sterk kan uiteenlopen zoals bijvoorbeeld bij GEFS+ (gegeneraliseerde epilepsie met koortsconvulsies plus).

Het belang van genetische studies ligt verder op het vlak van onderzoek. Familieonderzoek in grote families met autosomaal dominant overgeërfde epilepsie of in kleinere families met een hoge graad van verwantschap draagt bij tot genidentificatie voor monogenische varianten van epilepsie. Dit vormt een vertrekpunt voor verder onderzoek naar oorzaken en behandeling van epilepsie in een grotere groep patiënten. Anderzijds kan de studie van grote aantallen patiënten met 'idiopathische' epilepsie bijdragen tot de identificatie van genetische risicofactoren voor epilepsie en genetische factoren die bijdragen tot het al dan niet slagen of verdragen van een bepaalde behandeling.

Individuele families of patiënten met een mogelijke erfelijke vorm van epilepsie kunnen vaak een belangrijke bijdrage leveren aan het onderzoek naar de genetische basis van epilepsie. De behandelende neuroloog speelt hierin een belangrijke rol als raadgever en eventueel doorverwijzer naar een gespecialiseerd (academisch) centrum.

VOOROORDELEN ROND ERFELIJKHEID EN EPILEPSIE

1. Patiënten waarbij epilepsie in de familie niet voorkomt kunnen wel een erfelijke vorm van epilepsie hebben. In dit geval kan de epilepsie *de novo* ontstaan zijn bij de patiënt. Dit is vaak het geval bij ernstige vormen van epilepsie zoals het Dravet syndroom ten gevolge van mutaties in *SCN1A* of bij syndromale vormen van epilepsie. Anderzijds kunnen ook non-paterniteit of verminderde penetrantie (mate of frequentie waarin drager van een mutatie een fenotype of ziekte ontwikkelt) aan de basis liggen van deze observatie.
2. Wanneer niet alle familieleden hetzelfde epilepsiesyndroom hebben kan het alsnog om een erfelijke vorm van epilepsie gaan. Dit komt tot uiting bij GEFS+ waarbij het epilepsiesyndroom kan variëren van typische koortsconvulsies, atypische koortsconvulsies, temporale kwab epilepsie, tot absences en myoclonieën.
3. Erfelijke vormen van epilepsie zijn niet enkel beperkt tot gegeneraliseerde epilepsiesyndromen. Zo vindt men in GEFS+ families ook patiënten met temporale kwab epilepsie en andere focale aanvallen.
4. Hoewel beeldvorming van de hersenen in de grote meerderheid van patiënten met een erfelijke epilepsie geen zichtbare afwijkingen toont, sluit de aanwezigheid van een temporale sclerose een erfelijke oorzaak niet volledig uit.

ERFELIJKE EPILEPSIESYNDROMEN	LOCI	GENEN
Benigne familiale neonatale convulsies	20q13.3 8q24	<i>KCNQ2</i> * <i>KCNQ3</i>
Benigne familiale infantiele convulsies/ Benigne familiale neonatale infantiele convulsies	2q24	<i>SCN2A</i>
Ernstige myoclonie epilepsie van de zuigeling	2q24	<i>SCN1A</i> *
Gegeneraliseerde epilepsie met koortsconvulsies +	2q24 2q24 11q23	<i>SCN1A</i> * <i>SCN2A</i> <i>SCN2B</i>
Juvenile myoclonie epilepsie	5q31.1-q33.1 5q34-q35 2q22-q23 3q26 6p12-p11	<i>GABRG2</i> <i>GABRA1</i> <i>CACNB4</i> <i>CLCN2</i> <i>EFHC1</i>
Autosomaal dominante nachtelijke frontale kwab epilepsie (ADNFLE)	20q13.3 1q21	<i>CHRNA4</i> <i>CHRN2</i>
Autosomaal dominante partiële epilepsie met auditieve kenmerken (ADPEAF)	10q24	<i>LGI1</i>

*Beschikbaar voor diagnostiek in België (www.molgen.ua.ac.be); overige genen worden onderzocht in onderzoeksverband.

Deze Nieuwsbrief kwam tot stand onder redactie van Dr. Anna Jansen, Prof. dr. Peter De Jonghe en de Raad Van Bestuur van de Vlaamse Liga tegen Epilepsie, vzw. Het gebruik van de informatie vermeld in deze Nieuwsbrief doet niets af van de persoonlijke en professionele verantwoordelijkheid van de arts/hulpverlener.
Aanbevolen referentie: Navigating the channels and beyond: unravelling the genetics of the epilepsies. Helbig I, Scheffer IE, Mulley JC, Berkovic SF. *Lancet Neurol.* 2008 Mar;7(3):231-45.