

Door: Eva Brilstra (e.h.brilstra@umcutrecht.nl), klinische genetica, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Inleiding

Meer dan de helft van de epilepsiepatiënten heeft een focale epilepsie. Lang is gedacht dat genetische factoren maar een zeer beperkte bijdrage leveren aan het ontstaan van focale epilepsie. Dat dit een misvatting is blijkt uit:

- het vaker voorkomen van epilepsie bij familieleden van personen met focale epilepsie dan in de algemene bevolking (eerstegraads familieleden hebben circa 4% kans om ook epilepsie te krijgen);
- het vaker gezamenlijk voorkomen van focale epilepsie bij eeniïge tweelingen (21 tot 40%) dan bij twee-eiïge tweelingen (3 tot 12%);
- het voorkomen van een aantal erfelijke, vaak familiale, focale epilepsiesyndromen, veroorzaakt door een muta-

tie in een specifiek gen. Gebleken is dat vooral de drie genen die met elkaar het GATOR1 complex vormen (DEPDC5, NPRL2 en NPRL3) een grote rol spelen bij deze groep aandoeningen. (Perucca et al., 2020)

In de volgende twee bijdragen leest u over de kliniek en genetica van epilepsie ten gevolge van mutaties in de GATOR1 complex genen en wordt toegelicht hoe het aantonen van een dergelijke mutatie aanleiding kan geven tot 'precisiebehandeling'.

Referenties

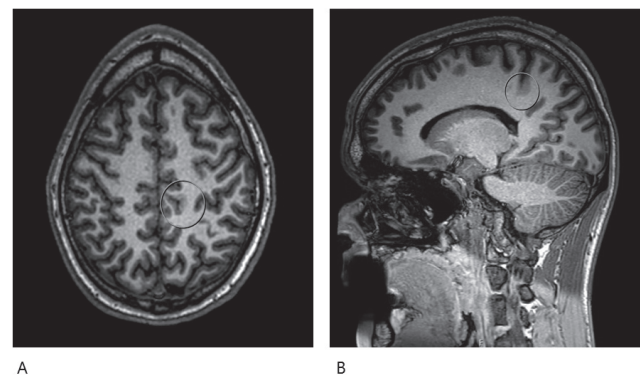
Perucca P, Bahlo M et al. (2020) The Genetics of Epilepsy. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 31;21:205-230.

Door: Femke van 't Hof (FvtHof@sein.nl), neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede en Eva Brilstra (e.h.brilstra@umcutrecht.nl), klinische genetica, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Focale epilepsie en de GATOR1 complex genen

Een monogene oorzaak bij focale epilepsie is minder zeldzaam dan vroeger werd gedacht. De meest voorkomende groep erfelijke, focale epilepsieën worden veroorzaakt door varianten in de GATOR1 complex genen (DEPDC5, NPRL2 en NPRL3), ook wel de 'GATORopathieën' genoemd. Er is steeds meer bekend over de verschillende ziekte-uitingen van deze aandoeningen, en zelfs over de consequenties voor behandeling. Dit maakt genetische diagnostiek belangrijk.

In 2013 werd voor het eerst beschreven dat mutaties (ziekte veroorzakende veranderingen) in het DEPDC5-gen oorzaak kunnen zijn van familiale focale epilepsie met variabele foci. Bij dit genetische epilepsiesyndroom kan tussen aangedane familieleden het focus van de epilepsie verschillen (Dibbens et al., 2013). Een volgende publicatie vermeldde dat dit gen ook een rol kan spelen bij familiale frontaal-kwabepilepsie en familiale temporaalkwabepilepsie (Ishida et al., 2013). Vervolgens werden ook DEPDC5-mutaties beschreven bij patiënten met sporadische (niet-familiaire) focale epilepsie, bij wie de mutatie nieuw was ontstaan of was geërfd van een niet-aangedane ouder (Baldassari et al., 2019). Ook bleek bij een deel van de personen met DEPDC5-gerelateerde focale epilepsie een corticale malformatie aanwezig te zijn, meestal een focale corticale dysplasie (figuur 1) (Scheffer et al., 2014). De MRI-beelden in figuur 1 tonen



Figuur 1 MRI-beelden: axiale (links) en sagittale (rechts) T1-opname van een focale corticale dysplasie bij een patiënt met epilepsie ten gevolge van een DEPDC5-mutatie. Paramediaan links pariëtaal (omcirkeld) is een klein gebied zichtbaar van verminderde grijswitte stof differentiatie en geringe corticale verdikking.