

Door: Paul Augustijn (paugustijn@sein.nl), neurologie, Stichting Epilepsie instellingen Nederland, Heemstede.

Girls Cluster Epilepsy. Stand van zaken.

Girls Cluster Epilepsy is in 2016 voorgesteld als vervanging voor de benaming *Epilepsy in Females with Mental Retardation*. Deze aandoening is geassocieerd met PCDH19 mutaties. De klinische presentatie is kenmerkend, zoals blijkt uit de cases die hier besproken worden.

In deze bijdrage worden aan de hand van twee cases en vanuit een historisch perspectief belangrijke praktische vragen over fenotype en prognose van Girls Cluster Epilepsy beantwoord, zoals hoe epilepsie en aanvalclusters te behandelen? Wat bepaalt de prognose, ook in relatie met co-morbiditeit, zoals ontwikkelings- en gedragsproblematiek. Bij wie en wanneer gaat de epilepsie in remissie en kan medicatie gestopt worden? Tot slot de vraag wat de laatste inzichten en ontwikkelingen zijn?

Casuïstiek

A. is drieënehalf jaar als de diagnose *Epilepsy in Females with Mental Retardation* (EFMR) bij haar wordt gesteld. Dit gebeurt op grond van het optreden van medicatie-resistente clusters van focale aanvallen, die voornamelijk bij infecties en bij koorts optreden. De diagnose wordt bevestigd door het vaststellen van een pathogene PCDH19 mutatie. In de jaren hierna houdt zij clusters van voornamelijk focale aanvallen, maar ook bilaterale tonisch-clonische insulden. De clusters en de angsten tussendoor zijn zeer belastend voor haar en voor haar ouders. Tijdens een cluster van vijf tot tien dagen met tien tot twaalf aanvallen per vierentwintig uur is zij erg angstig. Behandeling met benzodiazepines, valproïnezuur, levetiracetam en fenytoïne iv heeft geen effect op de clusters van aanvallen. Tot de leeftijd van vier jaar verloopt de ontwikkeling van A. binnen de norm. Hierna wordt een taal/spraakontwikkelingsachterstand duidelijk. Vervolgens stagneert haar cognitieve ontwikkeling verder en ontstaan steeds meer gedragsproblemen. Vaak worden die, vermoedelijk ten onrechte, in verband gebracht met het gebruik van de betreffende medicatie. De laatste jaren werden enkele clusters behandeld met iv methylprednisolon, met een onduidelijk resultaat. Op dit moment is zij elf jaar en haar epilepsie is nog niet in remissie. Het gedrag, met kenmerken van een autisme spectrum stoornis, is zeer moeilijk te hanteren voor de ouders. In vier jaar tijd daalde het IQ van 115 naar 73. De ouders hadden altijd al, en nog steeds, veel vragen over haar toekomst.

B. is een 23-jarige ernstig verstandelijk beperkte vrouw met een autisme spectrum stoornis, die al enkele jaren is opgenomen bij Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN) als in 2010 op klinische gronden de diagnose EFMR wordt gesteld. De diagnose wordt bevestigd door middel van DNA-onderzoek. Vrijwel alle anti-epileptica zijn in de loop van de tijd voor deze patient onwerkzaam gebleken. Zij had bij koorts in 2014 en in 2017 nog een cluster bilateraal tonisch-clonische insulden. Tweemaal treedt tijdens deze clusters een adem- en circulatiestilstand op, maar zij wordt beide keren met succes gereanimeerd. De medicatie wordt hierna omgezet naar een combinatie van clobazam, stiripentol en valproïnezuur. Post aut propter heeft zij geen aanvallen meer. Zij heeft wel bijwerkingen van de medicatie: ze is vaak misselijk, en is veel minder alert dan voorheen. De familie vraagt zich af of de laatste therapie succesvol is. Of is de epilepsie inmiddels in remissie?

Fenotype en genotype

EFMR is voor het eerst beschreven door Scheffer (Scheffer et al., 2008). Zij beschreef vier families met in totaal zevenentwintig meisjes/vrouwen met epilepsie met een debuut rond de leeftijd van veertien maanden. Bij 64% was er een associatie van de aanvallen met koorts. In deze families stopten de aanvallen op een gemiddelde leeftijd van twaalf jaar. Bij twaalf van de zevenentwintig vrouwen trad een regressie van de ontwikkeling op, bij vier was de ontwikkeling reeds vertraagd en bij zeven was de ontwikkeling normaal. 67% had een matige of ernstige verstandelijke beperking. Psychiatrische symptomen als autisme, een obsessief compulsieve stoornis en agressie kwamen veel voor. Mannelijke gendragers in deze families vertonen vaak obsessief gedrag. Er werd bij dit onderzoek een linkage met Xq22 gevonden. Nog in datzelfde jaar wordt in een vervolgstudie in zeven families het betrokken *Protocadherin-19* (PCDH19) gen geïdentificeerd aan de hand van verschillende aangetoonde pathogene mutaties (Dibbens et al., 2008). Niet lang daarna worden de eerste (sporadische) spontane mutaties gemeld. In een cohort van 117 meisjes met febriele convulsies en/of epilepsie met een

debuut op de peuterleeftijd wordt bij 11 (13%) een PCDH19 mutatie gevonden (Marini et al., 2010). In dit cohort is de gemiddelde leeftijd van het aanvalsdebuut 8,5 maand. Bij 62% gaat het debuut gepaard met koortsstuipen. Dit is een van de eerste studies waarbij melding wordt gemaakt van het optreden van clusters focale aanvallen bij een deel (33%) van de patiënten. De kinderen hebben ook allerlei andere typen aanvallen. Een andere studie beschrijft 150 patiënten (113 vrouwelijk) met een epilepsiedebuut met febrile convulsies die werden verwezen voor SCN1A mutatie analyse (Depienne et al., 2010). Zij vonden bij vijftien van deze patiënten een veroorzakende PCDH19 mutatie; zes sporadische gevallen en negen familiale.

Het fenotype werd verder verduidelijkt door Nederlands onderzoek in een cohort van 256 vrouwen/meisjes bij wie DNA-onderzoek werd gedaan (van Harssel et al., 2013). 120 hadden een Dravet-like fenotype en 136 EFMR-kenmerken, dat wil zeggen epilepsie met clusters focale aanvallen. Van deze patiënten werd 93% eerder verwezen voor SCN1A mutatie onderzoek. Vijftien bleken een PCDH19 mutatie te hebben; 5% van de groep met een Dravet- en 7% van de groep met een EFMR-fenotype. 67% van de kinderen hadden aanvalsclusters. De clusters, die dagen tot weken duurden hadden een interval van twee tot tien maanden in de eerste vier jaar. In de studie van Van Harssel et al. (2013) werd een seizure offset met een periode van aanvalsvrijheid van meer dan 2 jaar vastgesteld bij 80% van de populatie in de leeftijd van 15 jaar en ouder, bij 38% in de leeftijd van 10 tot 15 jaar en 10% onder de 10 jaar.

Hoe ziet het EEG eruit?

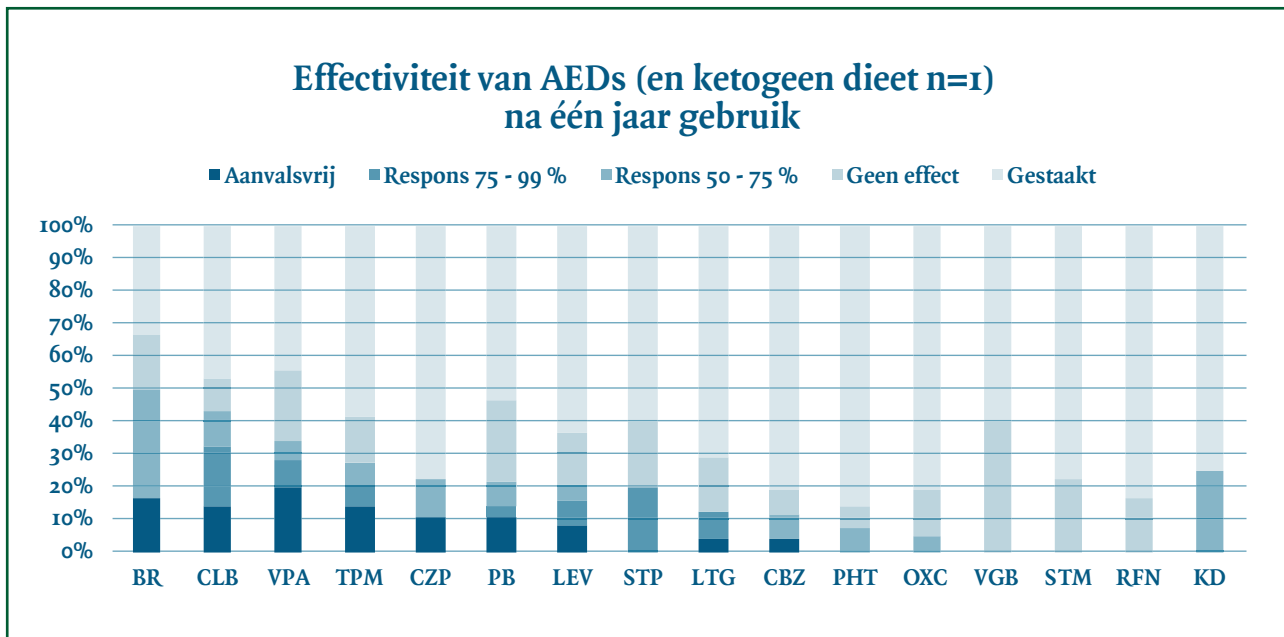
Het fenotype van EFMR kan uitgebreider worden beschreven op basis van EEG-aanvalsstudies. Antelmi beschreef het ictale affectieve gedrag van een meisje met EFMR (Antelmi et al., 2012). Haar gedrag bestaat uit een subjectief gevoel van angst dat geleidelijk toeneemt en overgaat in een angstige gelaatsuitdrukking, vocalisatie en motorische agitatie. Hierna is er een arrest van de vocalisatie en een periode waarin geen reactie en motorische verschijnselen met voornamelijk dystone kenmerken optreden. In een video-EEG studie bij 34 patiënten met het EFMR-syndroom werden bij 71% angstig schreeuwen en hypermotore verschijnselen vastgesteld op grond van anamnese en/of een ictaal EEG (Marini et al., 2012). Bij 22 van de 24 ictale video-EEG onderzoeken is steeds sprake van betrokkenheid van de fronto-temporale regio. Bij bijna de helft (46%) is sprake van een wisselende lateraliserie tijdens de aanval en/of tijdens een aanvalscluster.

Jongens met Girls Cluster Epilepsy

Sinds 2016 is bekend dat een volkomen identiek ziektebeeld kan voorkomen bij jongens, die behalve deze mutatie, ook een somatisch mozaïcisme hebben voor PCDH19 (Terracciano et al, 2016). Dit is onder andere bevestigd door onderzoek van vijf jongens met Girls Cluster Epilepsy, waarvan er drie in Nederland zijn gediagnosticeerd (de Lange et al., 2017).

Behandeling

Onderhoudsbehandeling van EFMR met anti-epileptica is



Figuur 1 Het effect van behandeling, uitgedrukt in percentages, voor de verschillende anti-epileptica (Gemodificeerd naar Lotte et al.) [BR= bromide; CLB= clobazam; VPA= valproaat; TPM= topiramaat; CZP= clonazepam; PB= fenobarbital; LEV= levetiracetam; STP= stiripentol; LTG= lamotrigine; CBZ= carbamazepine; PHT= fenytoïne; OXC= oxcarbazepine; VGB= vigabatrine; STM= suthiam; RFN= rufinamide; KD= ketogeen dieet].

Debuut leeftijd	Gemiddelde VB-score	Standaard fout
≤ 1 jaar	2.2	0.1
> 1 jaar	0.9	0.2

Tabel 1 VB-score = verstandelijke beperking. normaal: "0", borderline "1", mild "2", matig "3", ernstig "4" (Naar Kolc et al., ;gemodificeerd).

heel moeizaam. In 2015 wordt een casus van een negen-enehalf jarig meisje beschreven dat gedurende drie jaar follow-up aanvalsvrij blijft met een combinatie van valproaat, stiripentol en clobazam (Trivisano et al., 2015). In 2016 wordt in een (retrospectieve) multicenter studie bij 58 patiënten vastgesteld dat clobazam en bromide de meest effectieve middelen zijn, gevolgd door valproaat en topiramaat (figuur 1) (Lotte et al., 2016). Bij de interpretatie van de resultaten van beide studies speelt spontane remissie van de aanvallen, die vanaf de leeftijd van tien jaar kan optreden, een rol. Het laatste middel voor de remissie zal dan effectief lijken. Bromide is immers een van de *last resort* middelen bij het Dravet syndroom. Hoe onconventioneler een anti-epilepticum is, hoe later het in het ziekteverloop zal worden toegepast.

Clusterbehandeling

Clusters aanvallen blijken heel moeilijk te onderbreken met reguliere anti-epileptica, zoals met benzodiazepines. In een studie bij vijf verschillende kinderen stopten de clusters onmiddellijk na toediening van een dosis methylprednison van 10-30 mg/kg iv (Higurashi et al., 2015). Bij één patiënt werd de gift uitgesteld tot dag twee, nadat midazolam niet effectief bleek en ook bij dat kind stopten de aanvallen prompt. Onderhoudsdosis steroïden bleek bij hen niet effectief. De effectiviteit van methylprednison werd bij een cluster aanvallen aan de hand van één casus bevestigd (Bartani et al., 2015). Hierna is er opvallend genoeg in de literatuur geen melding meer over de effectiviteit van (acute) behandeling met steroïden tijdens clusters.

Prognose, ontwikkeling en gedrag

Al bij de eerste beschrijvingen van EFMR blijkt dat naast een verstandelijke beperking ook regressie van ontwikkeling en vooral ook van het gedrag kan optreden. Bij een systematische review en meta-analyse van psychiatrische co-morbiditeit in relatie tot het epilepsie debuut en 'ziekte ernst' bij 271 patiënten is de belangrijkste conclusie dat aanvallen op den duur voorbijgaan (gemiddeld op de leeftijd van zeventien tot achttien jaar), maar de verstandelijke beperking en de psychiatrische co-morbiditeit niet (Kolc et al., 2019). De *follow-up* duur en de *seizure offset* leeftijd worden overigens niet vermeld in deze studie. Er is geen genotype-fenotype correlatie. De penetrantie (maternaal) is ≥80%. Bij aangedane vrouwen bestaat bij 60% en bij aangedane mannen 80% psychiatrische co-morbiditeit,

voornamelijk bestaande uit een autisme spectrum stoornis en hyperactiviteit. Deze co-morbiditeit komt ook voor bij 25% van de patiënten met een normaal IQ. Bij een aanvalsdebuut voor het eerste levensjaar is de kans op een verstandelijke beperking significant groter dan bij een debuut na twaalf maanden (Tabel 1).

Psychiatrische co-morbiditeit is verder onderzocht in een andere studie door middel van gestandaardiseerd onderzoek naar onder andere ontwikkeling en gedrag (Kolc et al., 2020). Voor een populatie van 112 patiënten worden er bij 18% ontwikkelingsproblemen vastgesteld vóór het optreden van de eerste aanvallen. Een autisme spectrum stoornis en executieve problemen komen bij 60% voor en obsessief-compulsieve stoornissen bij 21%. Een vroeg debuut is geassocieerd met een ernstiger vorm van een autisme spectrum stoornis. De gedragsproblemen en ontwikkelingsproblemen blijven ook nadat de epilepsie in remissie is gegaan.

Onderliggende mechanismen

Het cellulaire mechanisme is onbekend. Protocadherinen spelen een coderende rol bij de adhesie van cellen/neuronen. Bij in vitro-onderzoek naar de zich ontwikkelende cortex in cellijnen van heterozygote vrouwtjes muizen (Pederick et al., 2017) blijkt er sprake van een aangepaste 'sortering' van de cellen die wel of niet de mutatie dragen. Dit leidt tot een mismatch tussen de "wild-type" cellen en de "null-type" cellen. Deze mismatch treedt niet op bij cellijnen van muizen met een homozygoot verlies van het PCDH19-gen. De mismatch leidt tot veranderingen in netwerk activiteit. Het kan overigens ook leiden tot het ontstaan van corticale malformaties. Retrospectief vonden zij abnormale vorming van corticale sulci op de MRI van een aantal van de hun bekende patiënten. Bij patiënten met EFMR is een verminderde concentratie van allopregnanolon in het bloed vastgesteld (Tan et al., 2015), een bevinding die werd bevestigd door een studie bij twaalf patiënten met EFMR (Trivisano et al., 2017). Allopregnanolen zijn perifeer gevormde neuroactieve steroïden, die in het zenuwstelsel omgezet worden in actieve stoffen, zogenaamde 'neurosteroïden'. Allopregnanolon speelt een rol als modulator van GABAA receptoren. Vermoedelijk zijn er ook deficiënties van andere neuroactieve steroïden. In de studie van Trivisano et al. (2017) werden ook deficiënties van andere neuroactieve stoffen vastgesteld. Naar

aanleiding van deze bevindingen werd een studie gedaan naar behandeling van EFMR met ganaxolone (Sullivan et al., 2018). Dit is een analogon van allopregnanolon, die eveneens een modulator van de GABAA receptor is. Bij deze open-label multicenter fase 2 studie, die werd gedaan bij elf patiënten, werd enig effect op de aanvalsfrequentie vastgesteld.

Conclusie

EFMR is een, voornamelijk bij vrouwen voorkomende, ernstige aandoening met zeer kenmerkende klinische verschijnselen. Bij kinderen met in de eerste levensjaren optredende clusters focale aanvallen, zeker ook als deze worden uitgelokt door koorts/infectie en of gepaard gaan met veel angst, dient deze diagnose te worden overwogen. Bevestiging van de diagnose geschiedt middels mutatie-analyse van het PCDH19 gen. De epileptische aanvallen zijn slecht te behandelen met anti-epileptica. Clobazam, valproaat en topiramaat zijn nog de meest effectieve middelen. Bij clusters aanvallen is behandeling met iv methylprednisolon te overwegen, maar hard bewijs voor de effectiviteit ontbreekt nog. Bij het merendeel van de patiënten met EFMR zullen bijkomende blijvende (ernstige) ontwikkelings- en/of gedragsproblemen (gaan) optreden. De enige goede voorspeller van de ontwikkelingsprognose is de debuutleeftijd van de epilepsie. Deze is aanzienlijk slechter als de aanvallen beginnen vóór de leeftijd van één jaar. De epilepsie gaat in het algemeen in remissie, bij een gemiddelde leeftijd van zeventieneneenhalf jaar. Er zijn geen voorspellers voor de remissie leeftijd. Ook het genotype is daarvoor geen voorspeller. Het lijkt reëel om twee tot vijf jaar na de laatste aanvallen de medicatie te onttrekken. Wellicht is behandeling met ganaxolone in de toekomst een optie.

Referenties

- Antelmi E, Mastrangelo M, Bisulli F, et al. (2012) Semiological study of ictal affective behaviour in epilepsy and mental retardation limited to females (EFMR). *Epileptic Disord*, 14(3):304-309.
- Bertani G, Spagnoli C, Lodice A, et al. (2015) Steroids efficacy in the acute management of seizure clusters in one case of PCDH19 female epilepsy. *Seizure*, 32:45-46.
- Depienne C, Trouillard O, Bouteiller D, et al. (2011) Mutations and deletions in PCDH19 account for various familial or isolated epilepsies in females. *Hum Mutat*, 32(1):959-975.
- Dibbens LM, Tarpey PS, Hynes K, et al. (2008) X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat Genet*, 40(6):776-78
- Van Harssel JJ, Weckhuysen S, Van Kempen MJ, et al. (2013) Clinical and genetic aspects of PCDH19-related epilepsy syndromes and the possible role of PCDH19 mutations

in males with autism spectrum disorders.

Neurogenetics, 14(1):23-34.

- Higurashi N, Takahashi Y, Kashimada A, et al. (2015) Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy. *Seizure*, 27:1-5.
- Kolc KL, Sadleir LG, Scheffer IE, et al. (2019) A systematic review and meta-analysis of 271 PCDH19-variant individuals identifies psychiatric comorbidities, and association of seizure onset and disease severity. *Mol Psychiatry*, 24(2):241-251.
- Kolc KL, Sadleir LG, Depienne C, et al. (2020) A standardized patient-centered characterization of the phenotypic spectrum of PCDH19 girls clustering epilepsy. *Transl Psychiatry*; 10(1):127.
- De Lange IM, Rump P, Neuteboom RF, et al. (2017) Male patients affected by mosaic PCDH19 mutations: five new cases. *Neurogenetics*. 18(3):147-153.
- Lotte J, Bast T, Borusiak P, et al. (2016) Effectiveness of antiepileptic therapy in patients with PCDH19 mutations. *Seizure*, 35:106-110.
- Marini C, Mei D, Parmeggiani L, et al. (2010) Protocadherin 19 mutations in girls with infantile-onset epilepsy. *Neurology*, 75(7):646-653.
- Marini C, Darra F, Specchio, et al. (2012) Focal seizures with affective symptoms are a major feature of PCDH19 gene-related epilepsy. *Epilepsia*, 53(12):2111-2119.
- Pederick DT, Richards KL, Piltz SG, et al. (2018) Abnormal Cell Sorting Underlies the Unique X-Linked Inheritance of PCDH19 Epilepsy. *Neuron*. 97(1):59-66
- Scheffer IE, Turner SJ, Dibbens LM, et al. (2008) Epilepsy and mental retardation limited to females: an under-recognized disorder. *Brain*. 131:918-927.
- Sullivan J, Specchio N, Chez M, et al (2018). Preliminary evidence of a predictive clinical biomarker in PCDH19-related epilepsy: significant treatment effect of ganaxolone in biomarker-positive patients. American epilepsy society Meeting Abstract. Available at: https://www.aesnet.org/meetings_events/annual_meeting_abstracts/view/502507; 2018.
- Tan C, Shard C, Ranieri E, et al. (2015) Mutations of protocadherin 19 in female epilepsy (PCDH19-FE) lead to allopregnanolone deficiency. *Hum Mol Genet*, 24(18):5250-5259.
- Terracciano A, Trivisano M, Cusmai, et al. (2016) PCDH19-related epilepsy in two mosaic male patients. *Epilepsia*, 57(3):e51-55.
- Trivisano M, Specchio N, Vigeveno F. (2015) Extending the use of stiripentol to other epileptic syndromes: a case of PCDH19-related epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*, 19(2):248-250.
- Trivisano M, Lucchi C, Rustichelli C, et al. (2017) Reduced steroidogenesis in patients with PCDH19-female limited epilepsy. *Epilepsia* 58(6) e91-e95.