

Door: Bas Stunnenberg^{1,2}, Saskia Ebus¹, Johan Arends^{1,3}, Gerard van Erp¹

¹neurologie, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe, Heeze; ²neurologie, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen; ³Technische Universiteit Eindhoven.

CACNA1D-mutatie veroorzaakt epilepsie, autisme en een verstandelijke beperking

Met de komst van nieuwe DNA-technieken zoals *whole-exome sequencing* neemt kennis over de genetische basis van ziekten zoals epilepsie snel toe. De interpretatie van genetische data is in de praktijk echter vaak complex. De hier beschreven casus toont hoe een nieuwe genmutatie na jaren een nieuw licht kan werpen op de diagnostiek en behandeling van een patiënt met een calciumkanalopathie.

Ionkanalopathieën worden veroorzaakt door genmutaties in spanningsafhankelijke ionkanalen en leiden tot symptomen door verstoring van de normale prikkelgeleiding in elektrisch-actieve weefsels. In de hersenen zijn voornamelijk natriumkanalopathieën verantwoordelijk voor epilepsie, met als bekendste voorbeeld het syndroom van Dravet (Spillane et al., 2016). In deze bijdrage wordt de eerste Nederlandse epilepsiepatiënt met een calciumkanalopathie op basis van een mutatie in het CACNA1D-gen beschreven. Naast epilepsie kunnen autisme, een verstandelijke beperking, cardiale ritmestoornissen, congenitale doofheid en primair hyperaldosteronisme onderdeel zijn van het CACNA1D-fenotype (Pinggera et al., 2017). We bespreken onze bevindingen aan de hand van het veronderstelde pathofysiologisch mechanisme en de eerder beschreven casuïstiek.

Casus

Een 31-jarige man werd voor het eerst op 26-jarige leeftijd verwezen naar de polikliniek van Kempenhaeghe voor een tweede mening met als doel meer duidelijkheid te krijgen omtrent zijn epilepsiesyndroomdiagnose.

Uit de voorgeschiedenis bleek een ongestoorde perinatale periode bij een à terme geboorte zonder koortsstuipen, meningo-encefalitis of traumatisch hersenletsel in de vroegkinderlijke periode. Er was sprake van een ontwikkelingsstoornis in het autistiforme spectrum, gecombineerd met een stoornis in de motorische ontwikkeling, waarvoor hij op vierjarige leeftijd werd geanalyseerd. Op latere kinderleeftijd werden een autistiforme spectrum stoornis en een verstandelijke beperking vastgesteld zonder syndroomdiagnose.

In zijn puberteit ontwikkelde hij een tremor van de handen, hetgeen hem hindert bij eten en drinken. Propanolol gaf

geen verbetering. Voorts kwamen ook andere intermitterende uitingen voor zoals motore onrust in de benen, rare gevoelens in het hoofd en stereotype slikbewegingen. De familie-anamnese is positief voor PDD-NOS en Gilles de la Tourette aan de kant van moeder, en essentiële tremor aan de kant van vader.

De epilepsie begon op 25-jarige leeftijd waarbij hij op één dag meerdere aanvallen kreeg: hij werd in de ochtend aangetroffen op zijn bed met stik-achtige geluiden en een blauw gelaat, waarna enkele minuten schokken optraden van de ledematen. Tevens werd een laterale tongbeet geconstateerd. Eenmaal in het ziekenhuis ontstond een serie focale aanvallen waarbij hij plotseling speeksel opgaf, kwijlde en moest braken, afwezig en motorisch onrustig werd, gevolgd door diepe slaap. Aan het eind van deze dag kreeg hij vanuit alerte toestand (niet voorafgegaan door braken of smakken) plotseling weer een gegeneraliseerde aanval met schokken waarop werd gestart met anti-epileptica. Achtereenvolgens werd over een tijdsbestek van een aantal jaar gestart met valproïnezuur (effectief maar gestaakt wegens leverfunctiestoornissen), levetiracetam (niet effectief), carbamazepine (gestaakt wegens dystone bewegingen van de ogen en diplopie) en tenslotte een combinatie van oxcarbazepine en clobazam. Hierop verdwenen de gegeneraliseerde aanvallen. De vaak in clusters voorkomende focale aanvallen met staren en forse autonome activatie (kwijlen, braken) bleven frequent aanwezig zowel vanuit waak als slaap. Vooral in september trad vaak een cluster gedurende bijna de gehele maand op. Een opvallend prodroom van de clusters focale aanvallen is een periode met polyurie. Een MRI van de hersenen toonde geen afwijkingen. Een 24-uurs video-EEG en meerdere routine-EEG's toonden (inter)ictaal nooit epileptiforme afwijkingen.

Wel werd de aanvalsemiologie meermaals geobjectiveerd tijdens klinische opnames, waarbij tevens korte myoclonie aanvallen van de mondhoek en linkerarm (met een duur van 10 seconden) werden gezien in de vroege ochtend. DNA-diagnostiek in de vorm van een *whole-exome sequencing* toonde een nog niet eerder beschreven en zeer waarschijnlijk pathogene Ile770Val missense verandering van het deels hersenspecifieke voltage-afhankelijke calciumkanaal-gen (*CACNA1D*). Om te bepalen of de prodromen met polyurie worden veroorzaakt door een primair hyperaldosteronisme passend bij de *CACNA1D*-mutatie werd extra aanvullend onderzoek gedaan: de bloeddruk was niet verhoogd op verschillende momenten van de dag en de elektrolyt-samenstelling van het bloed en de nierfunctie waren onge-

stoord. De uitslag van de renine en aldosteron serum bepalingen is nog onbekend.

Beschouwing

Het 'porie-vormende' deel van ionkanalen, waardoor de ionenstroom zich verplaatst onder invloed van spanningsverschillen, wordt de *alpha-subunit* genoemd. Deze *alpha-subunit* komt grotendeels weefsel specifiek tot expressie doordat kleine variaties van het kanaal (isotypen genaamd) vaak exclusief, per weefsel, worden afgelezen vanuit een of meerdere genen. Hierdoor zijn symptomen van de meeste ionkanalopathiën ook veelal binnen één type weefsel te lokaliseren (bijvoorbeeld in het centraal zenuwstelsel of skeletspieren en hartspier) (Spillane et al., 2016). Het

<i>CACNA1D</i> -genotype	Fenotype	Referentie
Val401Leu (<i>de-novo</i> , missense, gain-off-function)	Neonatale neuromusculaire hypotonie, vertraagde motore mijlpalen, autisme en agressie, opvallende manieren en motore onrust van handen, romp en benen. Ernstige mentale retardatie. Op 2-jarige leeftijd debuteert epilepsie: focale aanvallen met bilateraal tonisch-clonisch secundaire generalisatie. EEG: multifocale interictale, epileptiforme afwijkingen.	Pinggera et al. 2017
Gly403Asp (<i>de-novo</i> , missense, gain-off-function mutatie)	Neonatale hypertensie, biventriculaire hypertrofie, ventrikel-septum-defect, pulmonale hypertensie, 2e graads AV-blok, primaire hyperaldosteronisme, epilepsie (niet verder gedefinieerd), corticale blindheid, complexe neuromusculaire abnormaliteiten (niet verder gedefinieerd). Lab: verhoogd serum aldosteron bij verlaagde plasma renine activiteit.	Scholl et al. 2013
Gly403Asp (<i>de-novo</i> , missense, gain-off-function mutatie)	Neonatale hyperinsulinair hypoglycaemie, bradycardie en milde aorta-insufficiëntie, hypermetropie, ernstige axiale hypotonie en epilepsie (niet verder gedefinieerd)	Flanagan et al. 2017
Ile770Met (<i>de-novo</i> , missense, gain-off-function mutatie)	Neonataal spastisch bipiramidaal syndroom, milde athetose, ernstige intellectuele beperking, epilepsie (focale en primair gegeneraliseerde insulsten). Vanaf 5 jaar hypertensie met al langer polydipsie. Hypokaliëmie en metabole alkalose. Verhoogd serum aldosteron bij verlaagde plasma renine activiteit. Familie-anamnese negatief.	Scholl et al. 2013
Ile770Val (missense mutatie)	In dit artikel beschreven patiënt	Stunnenberg et al. 2018
p.403_404insGly/ p.403_404insGly (homozygote, loss-of-function insertie)	Sinoatriale knoop dysfunctie en congenitale doofheid in twee onafhankelijke families (in totaal 7 familieleden).	Baig et al. 2011

Tabel 1 Overzicht van in de literatuur gerapporteerde patiënten met een *CACNA1D*-genmutatie met beschrijving van genotype en fenotype.

CACNA1D-gen dat codeert voor isotype alpha-subunit Cav1.3 van het voltage-afhankelijke calciumkanaal vormt hierop de grootste uitzondering. Dierstudies tonen aan dat de expressie van Cav1.3 plaatsvindt in de hersenen en neuro-endocriene klieren (zoals pancreas en bijniere) en in mindere mate in de hartspeer, skeletspieren, en cochlea (Williams et al., 1992).

Opvallend is dat CACNA1D-mutaties zijn gevonden in operatief verwijderde bijnierschors-adenomen bij patiënten met therapieresistente hypertensie (Scholl et al. 2013). Deze mutaties blijken te berusten op een *gain-of-function* verandering leidend tot een toename in de geopende toestand van het kanaal en een meer gedepolariseerd membraan. Doordat het hormoon aldosteron vrijkomt onder invloed van calcium-geïnduceerde depolarisatie in de bijnierschors, wordt hiermee ook de therapieresistente hypertensie verklaard. Als nevenbevinding is er in twee patiënten, zonder bijnieradenoom maar met primaire hyperaldosteronisme, een kiembaanmutatie in het CACNA1D-gen aangetoond.

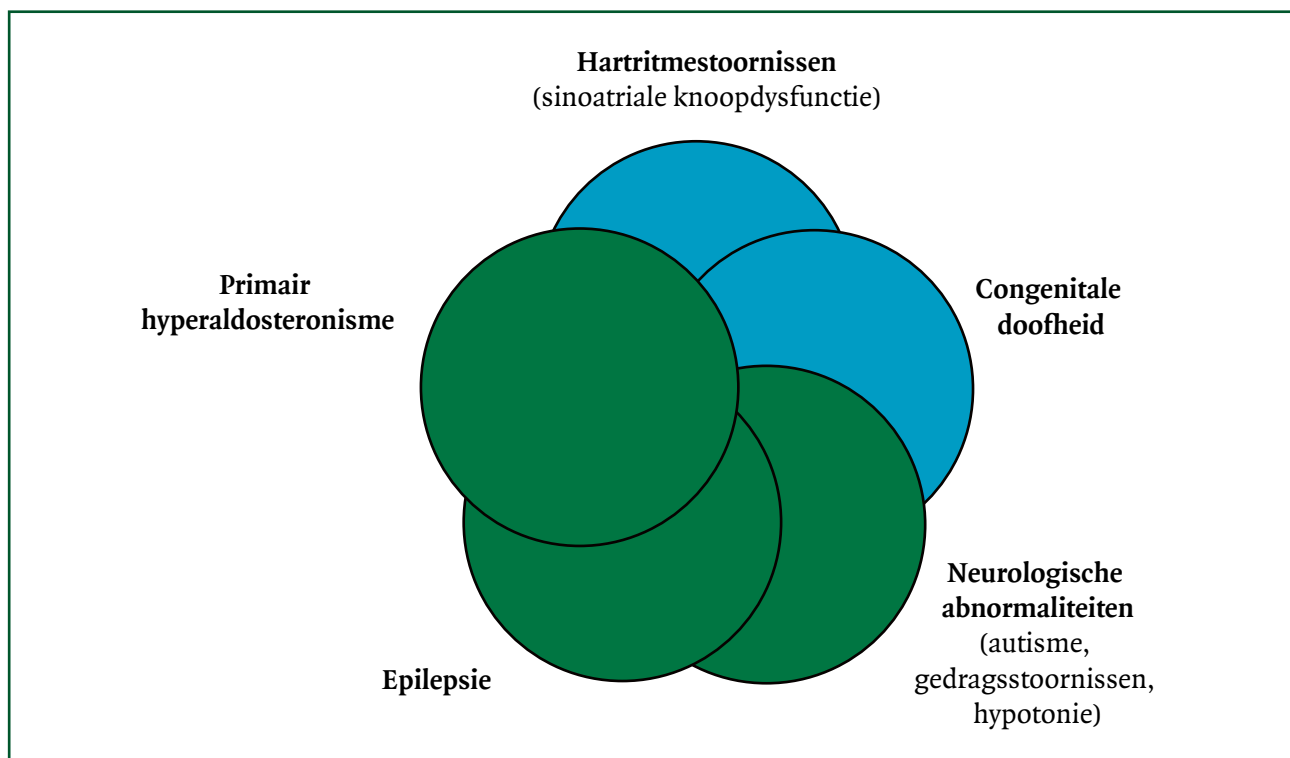
Het fenotype van deze twee eerste patiënten werd samengevat in het acronym PASNA (primaire hyperaldosteronisme, epilepsie (*seizures*) en neurologische abnormaliteiten in de vorm van autisme en gedragsstoornissen) en komt sterk overeen met het beschreven fenotype in de hier besproken patiënt. In tabel 1 is een overzicht gegeven van fenotype en genotype van alle in de literatuur beschreven CACNA1D-patiënten. CACNA1D-mutaties zijn ook gevonden

in twee onafhankelijke families met sinoatriale knoop (*node*) dysfunctie en congenitale doofheid (SANDD) (Baig et al., 2011) en in een patiënt met neonatale hyperinsulaire hypoglycaemie, een bradycardie en epilepsie (Flanagan et al., 2017). In figuur 1 is schematisch een overzicht gegeven van de in de literatuur beschreven CACNA1D fenotypische kenmerken.

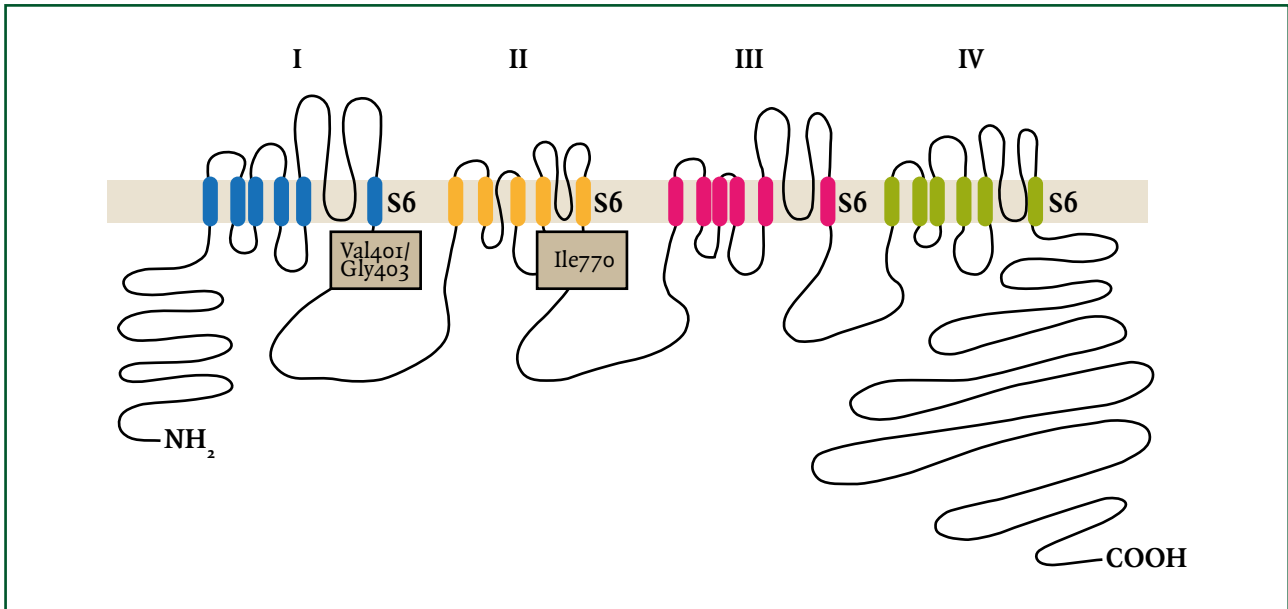
We vermoeden dat de hier beschreven CACNA1D-verandering een pathogene mutatie is, omdat de tot op heden beschreven CACNA1D-mutaties, zoals weergegeven in figuur 2, op gelijke locaties worden gevonden als bij onze patiënt. Het resultaat van de segregatie-analyse bij de ouders is nog niet bekend. Deze is bedoeld om nog in om na te gaan of het hier een *de-novo* mutatie betreft. We overwegen een reeds eerder beschreven behandeling met calciumkanaalblokkers om gericht het specifieke defect aan te pakken, zoals eerder werd beschreven (Scholl et al. 2013).

Conclusie

Het gaat hier om de eerste Nederlandse epilepsiepatiënt met een calciumkanalopathie door een (zeer waarschijnlijk) nieuwe pathogene mutatie in het CACNA1D-gen met als fenotype epilepsie, autisme, gedragsstoornissen en mogelijk paroxysmale overprikkeling van de endocriene klieren (bijnierschors en speekselklieren). Voor zowel (kinder)neurologen, kinderartsen en artsen voor verstandelijke gehandicapten is het (her)kennen van dit zeldzame ziektebeeld met geassocieerde fenotypes van belang.



Figuur 1 Het brede klinisch spectrum aan klachten (fenotype) bij gerapporteerde patiënten met een CACNA1D-genmutatie, waarbij meerdere orgaansystemen betrokken zijn (hersenen, bijnier, skelet- en hartspeer en cochlea). In groen wordt het fenotype aangegeven dat wordt aangeduid met het acronym PASNA, terwijl in blauw het fenotype is weergegeven dat wordt aangeduid met het acronym SANDD).



Figuur 2 Schematische ('uitgeklapte') weergave van de ion-porie-vormende alpha-subunit van het voornamelijk hersenspecifieke voltage-afhankelijke calciumkanaal. Getoond worden de vier membraangebonden domeinen (I t/m IV), elk bestaande uit zes transmembraanverbindingen (S1 t/m S6). De twee rode stippen tonen de locatie van de gemuteerde aminozuren in CACNA1D in het S6 segment van D1 (Val401 en Gly403) en DII (Ile770) die tot op heden in patiënten zijn beschreven. Deze S6 segmenten spelen een belangrijke rol in de langzame inactivatie van het kanaal.

Referenties

- Baig SM, Koschak A, Lieb M et al. (2011) Loss of Ca(v)_{1.3} (CACNA1D) function in a human channelopathy with bradycardia and congenital deafness. *Nat Neurosci* 14(1): 77-84.
- Flanagan SE, Vairo F, Johnson MB et al. (2017) A CACNA1D mutation in a patient with persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia, heart defects, and severe hypotonia. *Pediatr Diabetes* 18(4): 320-323.
- Pinggera A, Mackenroth L, Rump A et al. (2017) New gain-of-function mutation shows CACNA1D as recurrently mutated gene in autism spectrum disorders and epilepsy. *Hum Mol Genet* 26(15): 2923-2932.
- Scholl UI, Goh G, Stolting G et al. (2013) Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. *Nat Genet* 45(9): 1050-1054.
- Spillane J, Kullmann DM, Hanna MG (2016) Genetic neurological channelopathies: molecular genetics and clinical phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87(1): 37-48.
- Williams ME, Feldman DH, McCue AF et al. (1992) Structure and functional expression of alpha 1, alpha 2, and beta subunits of a novel human neuronal calcium channel subtype. *Neuron* 8(1): 71-84.



Epilepsiefonds
De Macht van het Kleine



Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Nationaal Epilepsie Symposium

16 november 2018

Jaarbeurs, Utrecht

Informatie: communicatie@epilepsiefonds.nl