Bedeutung genetischer Diagnosen bei Patienten mit Intelligenzminderung und Epilepsie

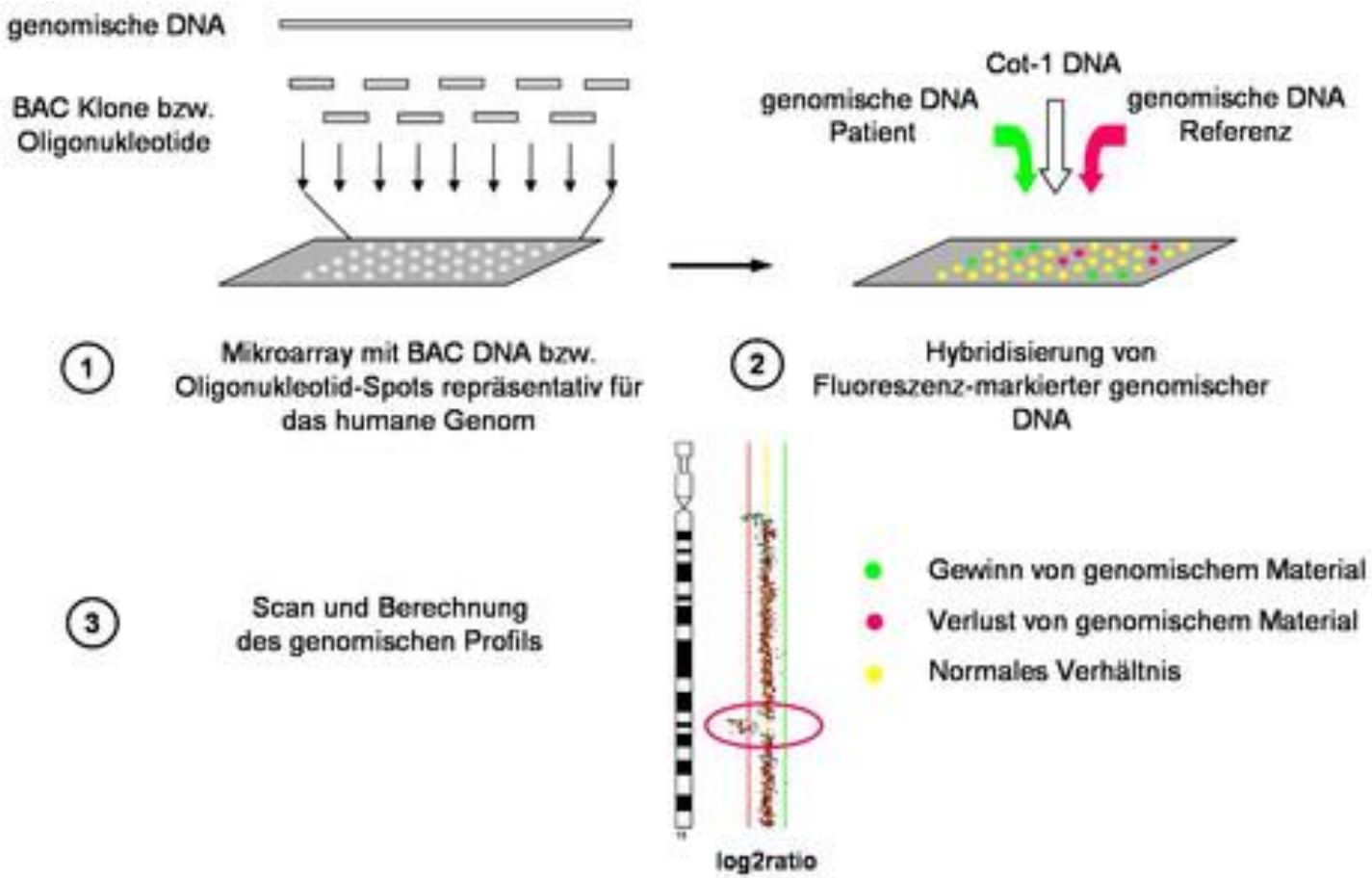
Thomas Dorn

7.6.2018

Übersicht

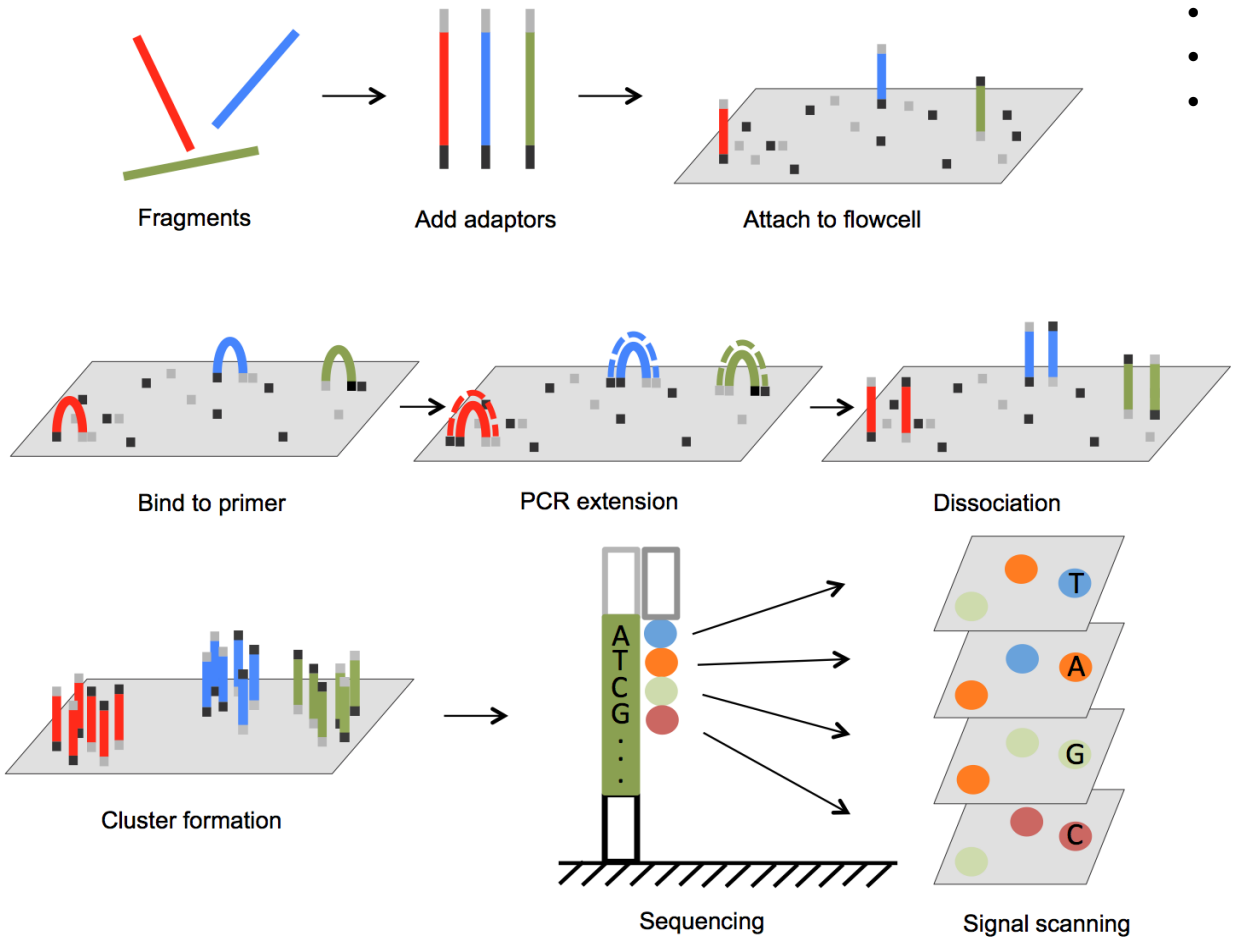
- Fortschritte in der Diagnostik genetischer Erkrankungen
- SAMW – Richtlinien
- Genetische Beratung
- Verhinderung von falschen Behandlungen
- Moderne Therapieansätze
- Wissenschaft

Fortschritte in der Diagnostik genetischer Erkranungen - Array-C(ompound)-G(enomic)-H(ybridization



https://genetik.charite.de/diagnostik/array_cgh/

Fortschritte in der Diagnostik genetischer Erkranungen - next generation sequen (NGS)



NGS =

- Whole genome sequencing (WGS)
- Whole exome Sequencing (WES)
- Panel-Diagnostik

Next Generation Sequencing in Aquatic ModelsBy Yuan Lu, Yingjia Shen, Wesley Warren and Ronald Walter DOI: 10.5772/61657

Fortschritte in der Diagnostik genetischer Erkranungen – Gen-Panel

Epilepsia, **(*):1–12, 2012
doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03516.x

FULL-LENGTH ORI

Targeted next generation seq
epileptic

*Johannes R. Lemke, †Erik Riesch, †Tim Scheur
†Isabelle Steiner, *Jörg Hansen, *Carolina Coura
‡Barbara Goeggel Simonetti, ‡Sebastian Grunt,
¶Thomas Klopstock, **Eva C. Prott, ††Rüdiger Lor
Lakshminarasimhan, ¶¶Judith Kröll, ¶¶Thomas
†††Felicitas Becker, †††Yvonne G. Weber, †††Hol

Table 1. Assignment of 265 genes within the NGS epilepsy panel to different, partly overlapping subpanels according to rough phenotypic groups

Subpanel no.	Subpanel/phenotype	No. of genes	Genes
1	Generalized/myoclonic/ absence epilepsies, febrile seizures	37	*ALDH7A1* ***BRD2*** *CACNA1A CACNA1H CACNB4 CASR CHRNA2 CHRNA4 CHRNB2 CLCN2 CSTB EFHC1 EPM2A GABRA1 GABRB3 GABRD GABRG2 GPR98 GRIN2A* ***GRIN2B*** *KCNMA1 KCNQ2 KCNQ3 KCTD7 MBD5* ***ME2*** *NHLRC1 PCDH19 PRICKLE1 PRICKLE2 SCARB2 SCN1A SCN1B SCN2A SCN9A SLC2A1 TBC1D24*
2	Early infantile epileptic encephalopathies	30	*ARHGEF9 ARX CDKL5 CNTNAP2 FOXG1 GABRG2 GRIN2A* ***GRIN2B*** *MAPK10 MECP2 NRXN1 PCDH19 PNKP* ***RNASEH2A RNASEH2B RNASEH2C SAMHD1*** *SCN1A SCN1B SCN2A SCN9A SLC25A22 SLC2A1 SLC9A6 SPTAN1 STXBP1 TCF4* ***TREX1*** *UBE3A ZEB2*
3	Neuronal migration disorders	31	*ARFGEF2 ARX COL18A1 COL4A1 CPT2 DCX* ***EMX2*** *EOMES FGFR3 FKRP FKTN FLNA GPR56 LAMA2 LARGE PAFAH1B1 PAX6 PEX7 POMGNT1 POMT1 POMT2 PQBP1 RAB3GAP RELN SNAP29 SRPX2 TUBA1A TUBA8 TUBB2B VDAC1* ***WDR62***
4	Severe microcephaly/ pontocerebellar hypoplasia	22	*ASPM ATR BUB1B CASK CDK5RAP2 CENPJ* ***CEP152*** *LIG4 MCPH1* ***MED17*** *NHEJ1* ***PCNT*** *PNKP PQBP1* ***RARS2*** *SLC25A19 STIL TSEN2 TSEN34 TSEN54 VRK1* ***WDR62***
5	Joubert syndrome and related disorders	10	*AHI1 ARL13B CC2D2A CEP290 CXORF5 INPP5E NPHP1 RPGRIP1L TMEM216 TMEM67*
6	Holoprosencephaly	8	***FGF8 GLI2*** *GLI3* ***PTCH1*** *SHH* ***SIX3 TGIF ZIC2***
7	Epilepsy in X-linked mental retardation	25	*ARHGEF9 ARX ATP6AP2 ATRX CASK CDKL5* ***CUL4B*** *CXORF5 DCX FGD1* ***GPC3*** *GRIA3 HSD17B10 JARID1C OPHN1 PAK3 PCDH19 PHF6* ***PLP1*** *PQBP1 RAB39B SLC9A6 SMC1A SMS SRPX2 SYP*
8	Selected inborn errors of metabolism	32	***ABCC8*** *ACYI ADSL ALDH4A1* ***ALDH5A1*** *ALDH7A1* ***ARG1*** *ATIC* ***BTD*** *CPT2 DPYD ETFA ETFB ETFDH FH FOLR1 GAMT GCDH GCSH GCST GLDC* ***HPD L2HGDH*** *LAMA2 MOCS1 MOCS2 PGK1 PRODH QDPR SLC25A15 SLC46A1 SUOX*
9	Selected mitochondrial disorders	35	*APTX* ***ATPAF2*** *BCS1L* ***C12ORF65*** *C8ORF38 CABC1* ***COQ2*** *COQ9 COX10 COX15 DLD GCSH GCST GLDC HSD17B10 LRPPRC NDUFA2 NDUFS1 NDUFS3 NDUFS4 NDUFS7 NDUFS8 NDUFV1* ***PC*** *PDHA1 PDSS1 PDSS2 POLG* ***RARS2*** *SCO2 SDHA SURF1 TACO1* ***TMEM70*** *VDAC1*
10	Neuronal ceroid lipofuscinosis	8	*CLN3 CLN5 CLN6 CLN8 CTSD MFSD8 PPT1 TPP1*
11	Lysosomal storage disorders	29	*AGA ARSA ARSB CTSA FUCA1 GALC GALNS GLB1 GNE GNPTAB GNPTG GNS GUSB HEXA HEXB HGSNAT HYAL1 IDS IDUA MCOLN1 NAGLU NEU1 NPC1 NPC2 PSAP SGSH SLC17A5 SMPD1 SUMF1*
12	Congenital disorders of glycolization	23	*ALG1 ALG12 ALG2 ALG3 ALG6 ALG8 ALG9 B4GALT1 COG1 COG7 COG8 DPAGT1 DPM1 DPM3 GCS1 MGAT2 MPDU1 MPI PMM2 RFT1 SLC35A1 SLC35C1 TMEM15*
13	Disorders of peroxisome biogenesis	9	*PEX1 PEX12 PEX14 PEX2 PEX26 PEX3 PEX5 PEX6 PEX7*
14	Leukodystrophies	20	*ARSA ASPA* ***EIF2B1 EIF2B2 EIF2B3 EIF2B4 EIF2B5*** *GALC GFAP MLC1* ***NOTCH3 PLP1*** *PSAP* ***RNASEH2A RNASEH2B RNASEH2C SAMHD1*** *SDHA SUMF1* ***TREX1***
15	Disorders of the Ras/MAPK pathway	14	*BRAF* ***CBL*** *HRAS KRAS MAP2K1 MAP2K2 MYST4 NF1 NRAS PTPN11 RAF1 SHOC2 SOS1 SPRED1*
16	Migraine	6	*ATP1A2 CACNA1A* ***NOTCH3*** *POLG SCN1A SLC2A1*
17	Hyperekplexia	5	*ARHGEF9 GLRA1 GLRB GPHN SLC6A5*
18	Syndromic disorders with epilepsy and others	29	*A2BP1 ATP2A2 ATP6V0A2* ***CCDC88C*** *CLCNKA CLCNKB COH1 KCNA1 KCNJ1 KCNJ10 KIAA1279 LBR LGI1* ***MLL2*** *NIPBL PANK2* ***PI12 PIGV*** *PLA2G6 RAI1 SCN8A* ***SETBP1*** *SLC4A10 SMC3 SYNGAP1 TBX1 TSC1 TSC2 VPS13A*

Genes in bold have been included in the update of the NGS epilepsy panel (version 2, containing 323 genes).

Fortschritte in der Diagnostik genetischer Erkranungen - Konsequenzen

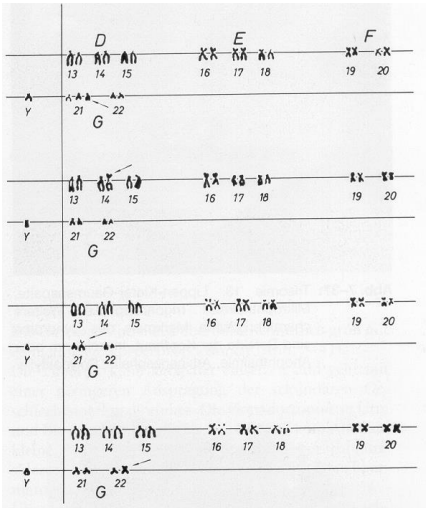


Abb. 7–36: Verschiedene zytogenetische Formen des Morbus Down.
Freie Trisomie 21.
21/14-Translokation.
21/21-Translokation.
21/22-Translokation.
Dargestellt in Karyogrammausschnitten, Chromosomengruppen D–G.

Gen
Protein
Zellstoffwechsel
Zellstruktur
Gewebe
Organ
Gesamtorganismus

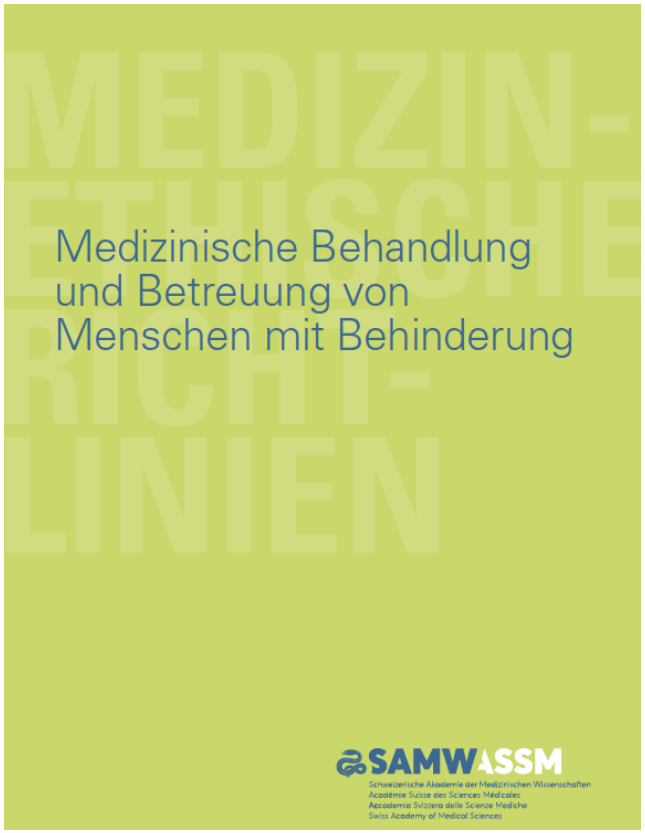
Heute →

← **Früher**

Abb. 7–34: Down-Syndrom in verschiedenen Altersstufen vom Neugeborenen bis zum frühzeitig alternden Erwachsenen.

Symptome
Syndrom 3. Ordnung - unspezif. Symptomenkomplex
Syndrom 2. Ordnung (Sequenz) - Symptome mit pathogenet. Beziehung
Syndrom 1.Ordnung - unmittelbar durch die prima causa bedingte Sympt.
genetischer Defekt

Richtlinien SAMW



I. PRÄAMBEL 5

II. RICHTLINIEN 7

1. Geltungsbereich 7

2. Grundsätze 8
2.1. Achtung der Würde 8
2.2. Respektierung der Autonomie 8
2.3. Gerechtigkeit und Partizipation 9
2.4. Berücksichtigung der Lebensqualität 9
2.5. Fürsorge und Verantwortung 10
2.6. Angemessene Behandlung und Betreuung 11
2.7. Persönliche, kontinuierliche Betreuung und interdisziplinäre Zusammenarbeit 11
2.8. Zusammenarbeit mit dem sozialen Umfeld 12

3. Kommunikation 12
3.1. Information über die medizinische Behandlung und Betreuung 13
3.2. Information über Diagnose und Prognose 14

4. Entscheidungsprozesse 15
4.1. Urteilsfähige Patienten 15
4.2. Nicht urteilsfähige Patienten 16
4.3. Entscheidungsfindung im Betreuungsteam 17

5. Behandlung und Betreuung 17
5.1. Ätiologische Diagnostik 17
5.2. Gesundheitsförderung und Prävention 17
5.3. Akuttherapie 18
5.4. Behandlung von psychischen Störungen 19
5.5. Rehabilitation 19
5.6. Palliative Care 20
5.7. Sterben und Tod 21

6. Dokumentation und Datenschutz 21
6.1. Krankengeschichte und Pflegedokumentation 21
6.2. Vertraulichkeit und Auskunftspflichten gegenüber Dritten 22

7. Misshandlung und Vernachlässigung 22
7.1. Definitionen 22
7.2. Erkennen von Risikosituationen und Prävention 23
7.3. Vorgehen bei konkretem Verdacht 24

8. Sexualität 24
8.1. Konsequenzen und Risiken sexueller Aktivität 25
8.2. Antikonzeption und Sterilisation 25
8.3. Elternschaft 27
8.4. Schutz vor sexuellem Missbrauch 27

9. Lebensabschnitte und Übergänge 28
9.1. Übergang vom Kindes- ins Erwachsenenalter 28
9.2. Übergang ins höhere Alter 29
9.3. Übertritt in eine soziale oder sozial-medizinische Institution 30

10. Forschung 31

III. EMPFEHLUNGEN 32
1. An politische Instanzen und Kostenträger 32
2. An Institutionen des Gesundheitswesens und der Medizin 32
3. An soziale und sozial-medizinische Institutionen zur Betreuung von Menschen mit Behinderung 33

IV. ANHANG 34
Glossar 34
Hinweise zur Ausarbeitung dieser Richtlinien 36

Richtlinien SAMW

Warum neurogenetische Diagnostik?

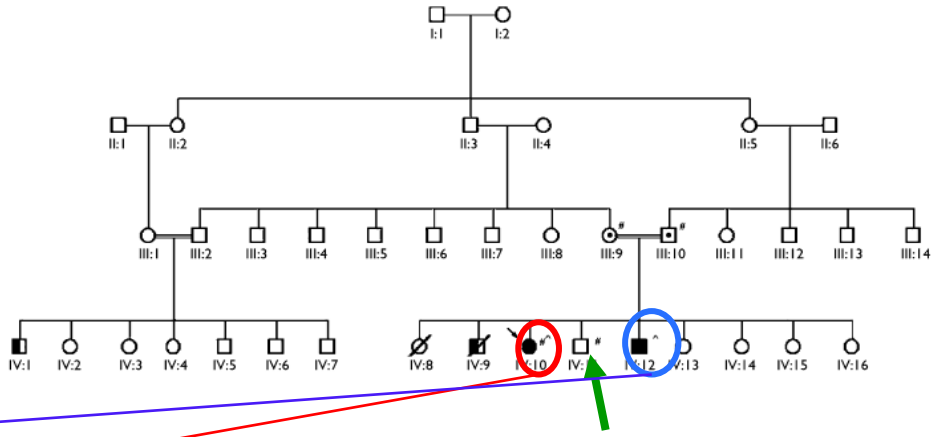
5.1. Ätiologische Diagnostik

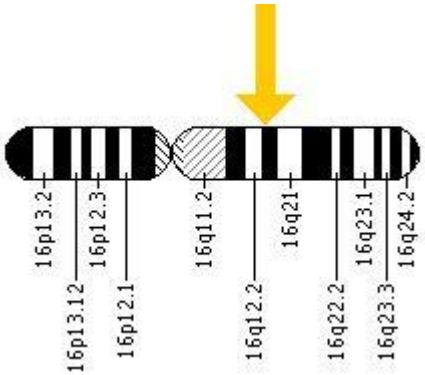
Menschen mit Behinderung haben ein Anrecht auf eine angemessene Diagnostik zur Erforschung der Natur und Ursache ihres Gesundheitsproblems. Eine möglichst präzise Abklärung der Ursachen einer Schädigung bzw. Beeinträchtigung kann dazu beitragen, dass die Betroffenen, ihre Angehörigen sowie die behandelnden und betreuenden Medizinalpersonen

- präventive, kurative und rehabilitative Behandlungspläne zur direkten Beeinflussung der Beeinträchtigung spezifischer gestalten;
- aufgrund der Ursache typischerweise zu erwartende Komplikationen und Zusatzerkrankungen besser verhüten, erkennen und behandeln;
- die Tatsache der Beeinträchtigung besser in die Lebensgeschichte einordnen und verarbeiten können;
- genetische Risiken im Hinblick auf die Familienplanung kennen und berücksichtigen.

Genetische Beratung

- Bei Kinderwunsch eines gesunden Bruders (grüner Pfeil im Stammbaum) von zwei Geschwistern mit bilateraler frontoparietaler Polymikorgyrie und Lennox-Gastaut-Syndrom aus einer konsanguinen türkische Grossfamilie
- Molekulargenetische Analyse der Familie: homozygote pathogene GPR-56-Variante bei den beiden Betroffenen, heterozygot bei beiden gesunden Eltern und Fehlen dieser Variante bei dem Bruder





Pathogene Variante des G-Protein-Rezeptor-56-Gens /GPR-56) auf Chromosom 16, nachgewiesen durch gezielte Sequenzierung des Genes

Parrini E, Ferrari AR, Dorn T, Walsh CA, Guerrini R. Epilepsia. 2009;50:1344-1353.

Verhinderungen falscher Behandlungen – Progressive Myoklonus-Epilepsien

Epilepsie + Myoklonien + Ataxie + kognitiver Abbau

↓

Progressive Myoklonus-Epilepsien

Unverricht-Lundborg | **Lafora** | **Sialidosen** | **Zeroidlipofuszinosen**

MERRF | **DPRLA** | **Andere**

Klärung der Differenzialdiagnose durch Anamnese, Befund, EEG, Evozierte Potenziale, Biopsien und ggf. Molekulargenetik

Verhinderungen falscher Behandlungen – Progressive Myoklonus-Epilepsien

Progressive Myoklonus-Epilepsien

Differenzialdiagnose

Differenzialtherapie

- **Phenytoin** führt beim Typ Unverricht-Lundborg zur irreversiblen Verschlechterung des neurologischen Störungsbildes

  Berkovic SF, Cochius J, Andermann E et al. Epilepsia 1993; 34 Suppl 3: S19 - S30

- **Valproat** kann bei mitochondrialen Zytopathien (z.B. MERRF) zu irreversiblem Leberversagen führen

  Krähenbühl S, Brandner S, Kleinle S et al. Liver 2000; 20:346 -348

- **(Topiramat** evtl. bei mitochondrialen Zytopathien von Vorteil)

  Kudin AP, Debska-Vielhaber G,Vielhaber S. et al. Epilepsia 2004;45:1478-87

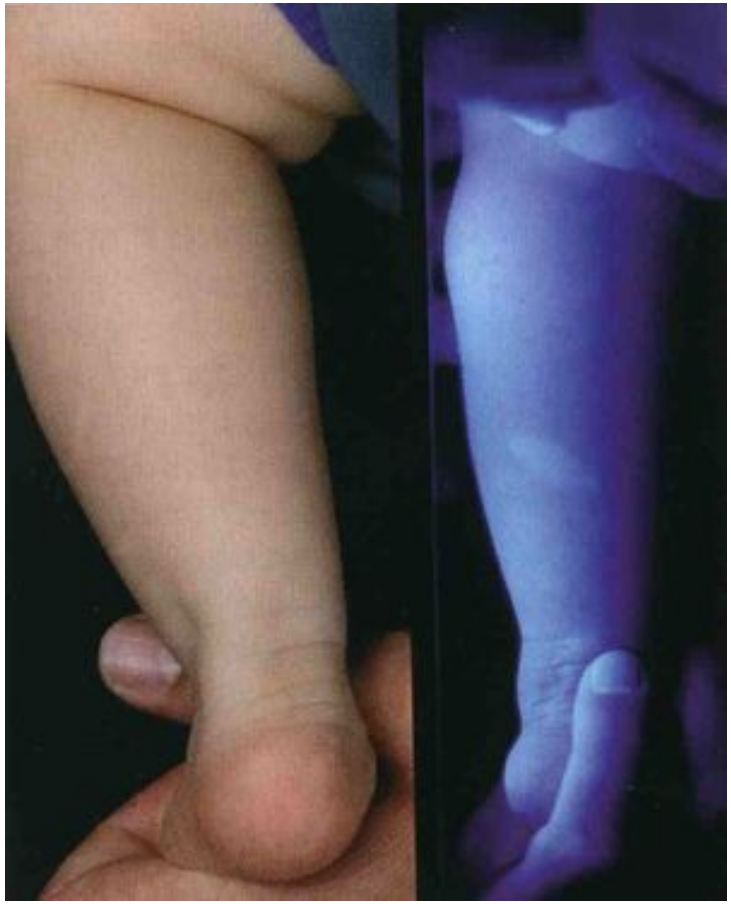
Moderne Therapieansätze – Tuberöse Sklerose

Angiofibrome des Gesichts

www.tsdev.org

Moderne Therapieansätze – Tuberöse Sklerose

Hypomelanotische Flecken



www.tsdev.org

Moderne Therapieansätze – Tuberöse Sklerose

Pflasterstein-Nävus

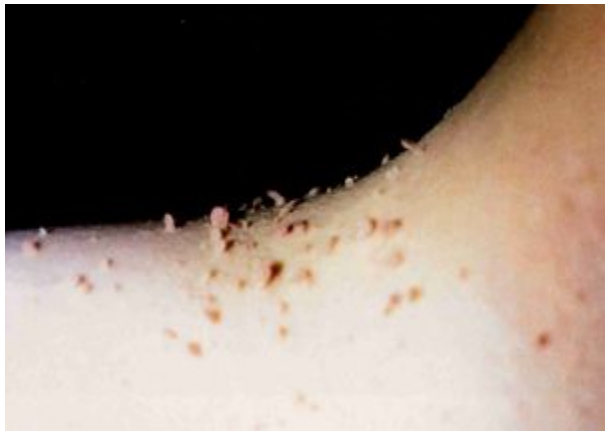
Nagelfalz-Fibrome (Koenen-Tumore)

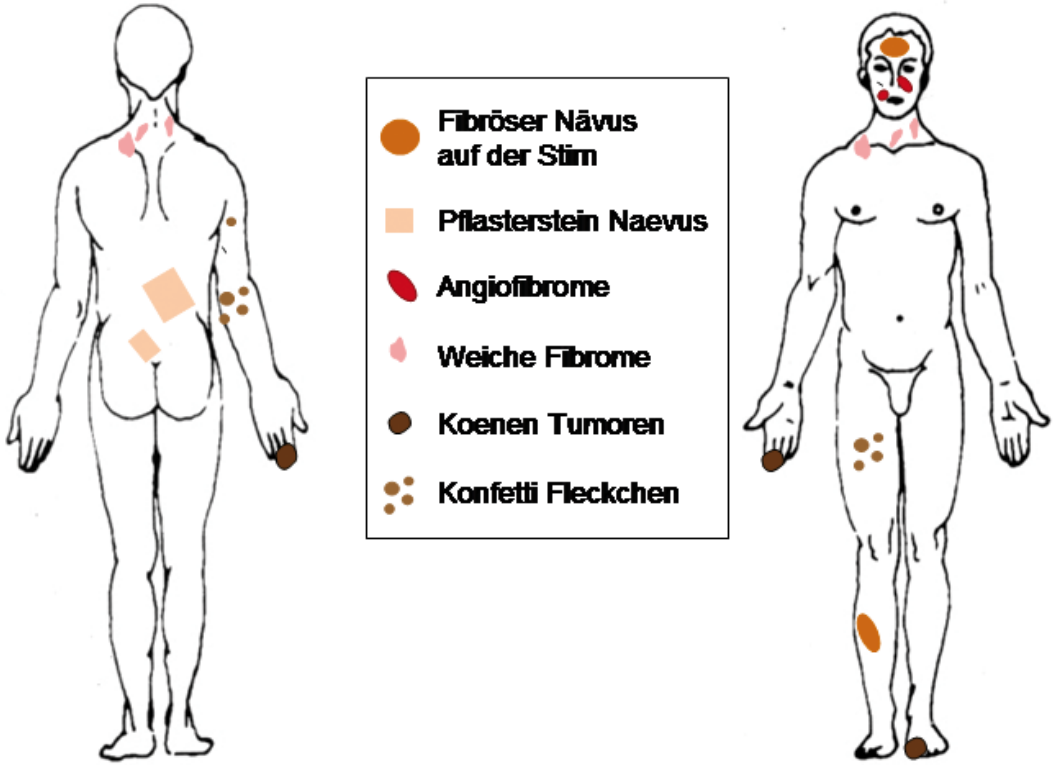
www.tsdev.org

Moderne Therapieansätze – Tuberöse Sklerose

Übersicht Hautveränderungen

Pendel-Fibrome





www.tsdev.org

Moderne Therapieansätze – Tuberöse Sklerose

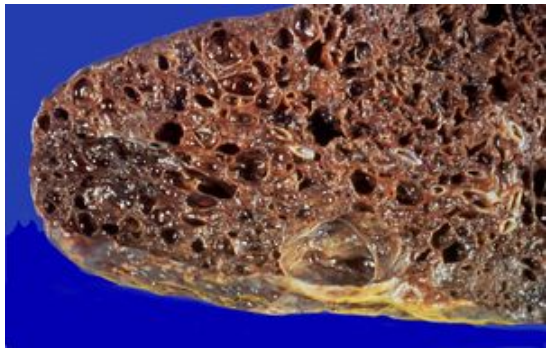
Angiomyolipome und Komplikationen

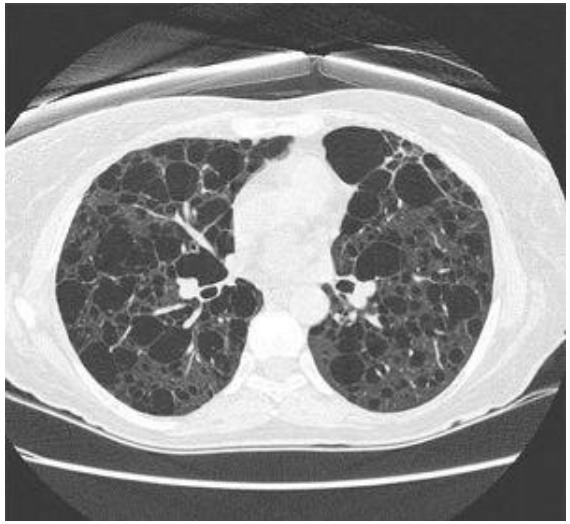
- Blutungen (> 4 cm)
- Renale Hypertonie
- Keine direkte pathogenetische Beziehung zu Nierenzell-CA, die bei TSC gehäuft vorkommen
- Lymphangiomyomatose (v.a. bei Frauen)
- Therapie:
  - OP (ggf. Nephrektomie)
  - Ggf. Embolisation

www.tsdev.org

Moderne Therapieansätze – Tuberöse Sklerose

Lymphangiomyomatose





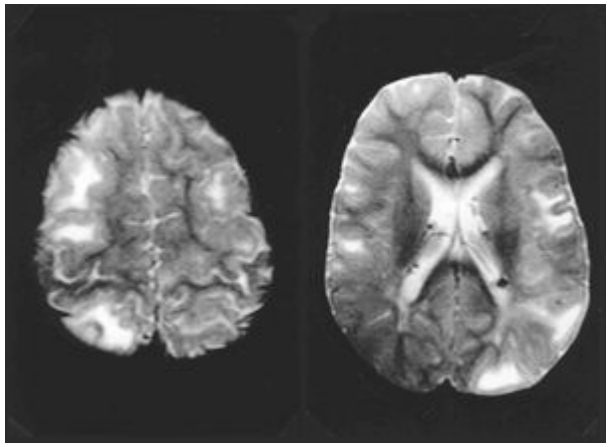
- Fast nur bei Frauen, v.a. TSC 2
- Therapie:
  - Ovarektomie
  - Lungentransplantation

www.tsdev.org

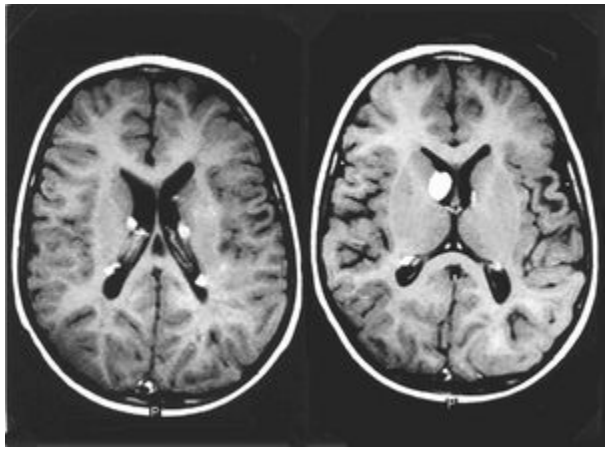
Moderne Therapieansätze – Tuberöse Sklerose

Gehirnbeteiligung

Kortikale Tubera



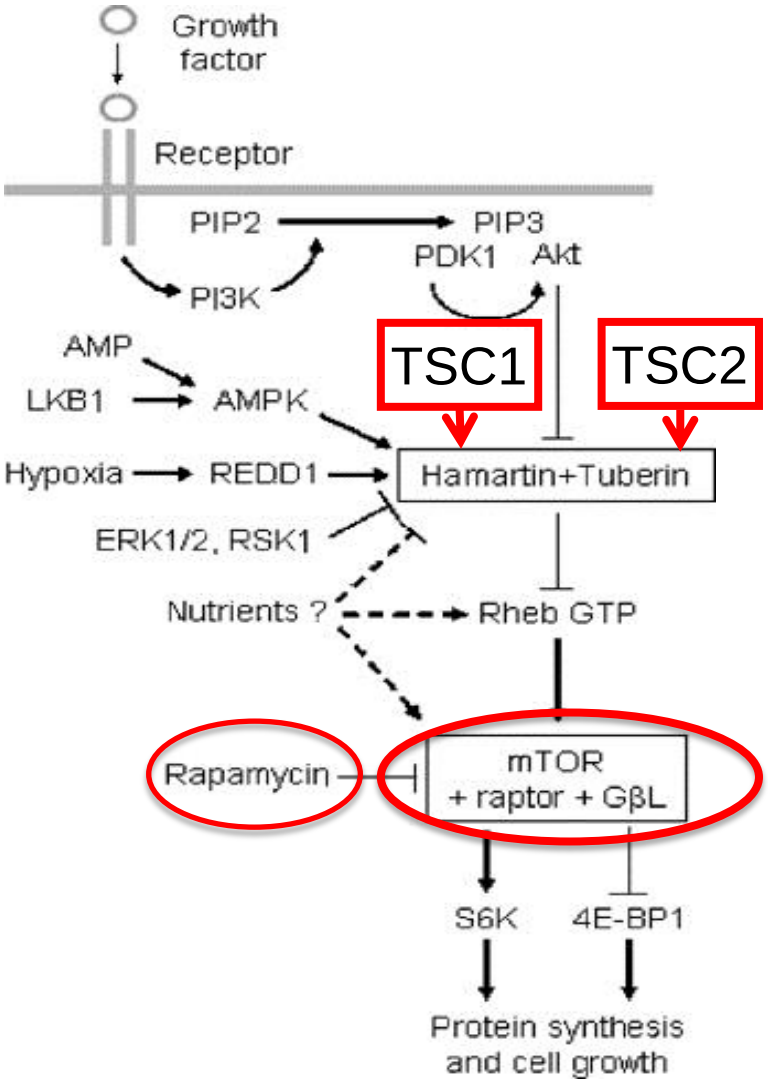
- Epilepsie (bei 85%)
  - BNS-Anfälle
  - fokale Anfälle
  - meist Pharmakotherapie-resistenz
  - Epilepsiechirurgie möglich
- Geistige Behinderung
- Autismus
- Hydrocephalus



Gliaknötchen,
Subependymale
Riesenzellastrozytome

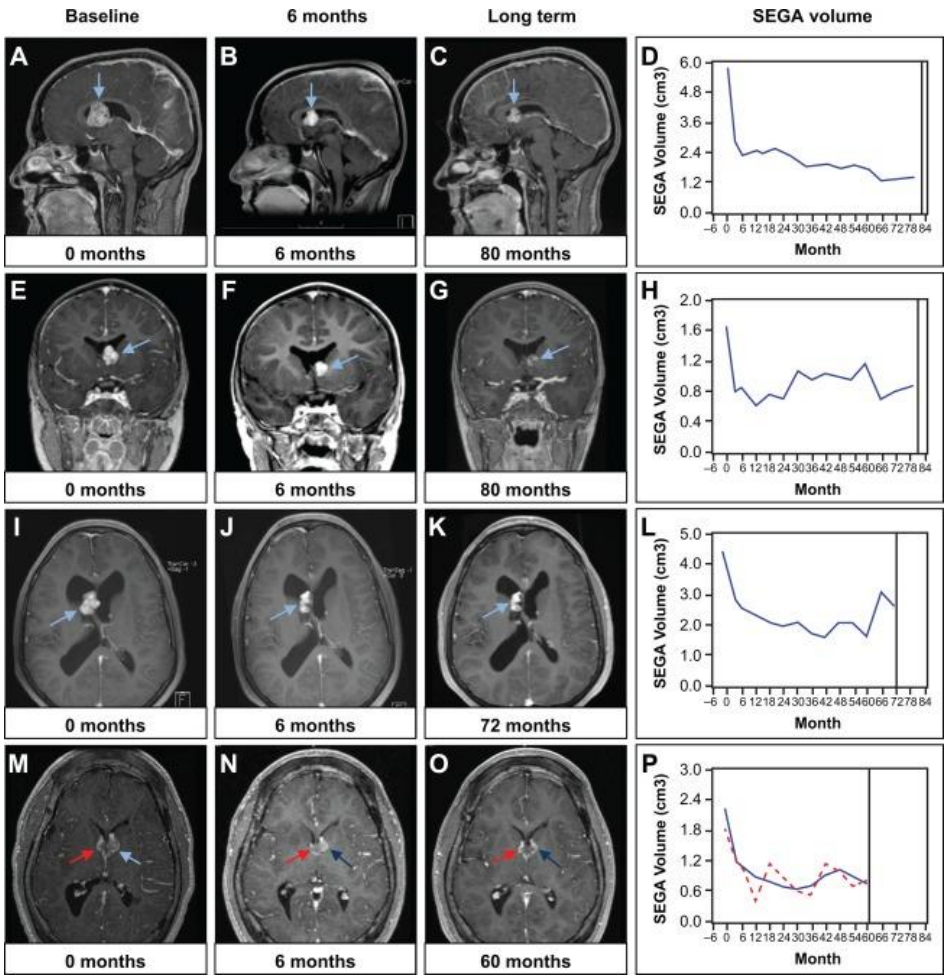
www.tsdev.org

Moderne Therapieansätze – Tuberöse Sklerose



Yates JRW European Journal of Human Genetics 2006; 14: 1065–1073.

Moderne Therapieansätze – Tuberöse Sklerose



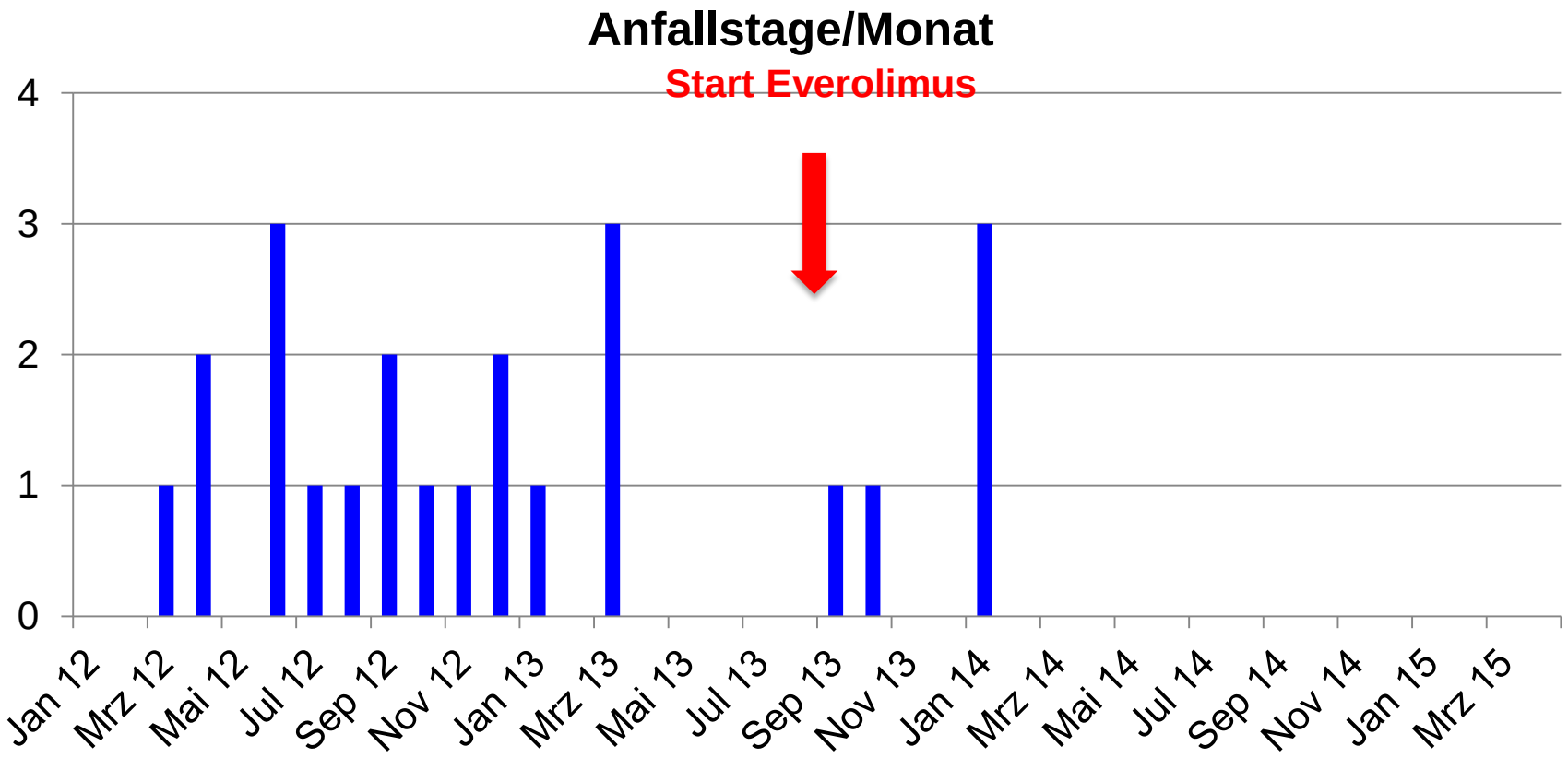
Franz DN et al.. Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma: 5-year final analysis
Ann Neurol. 2015; 6: 929–938.

Everolimus:

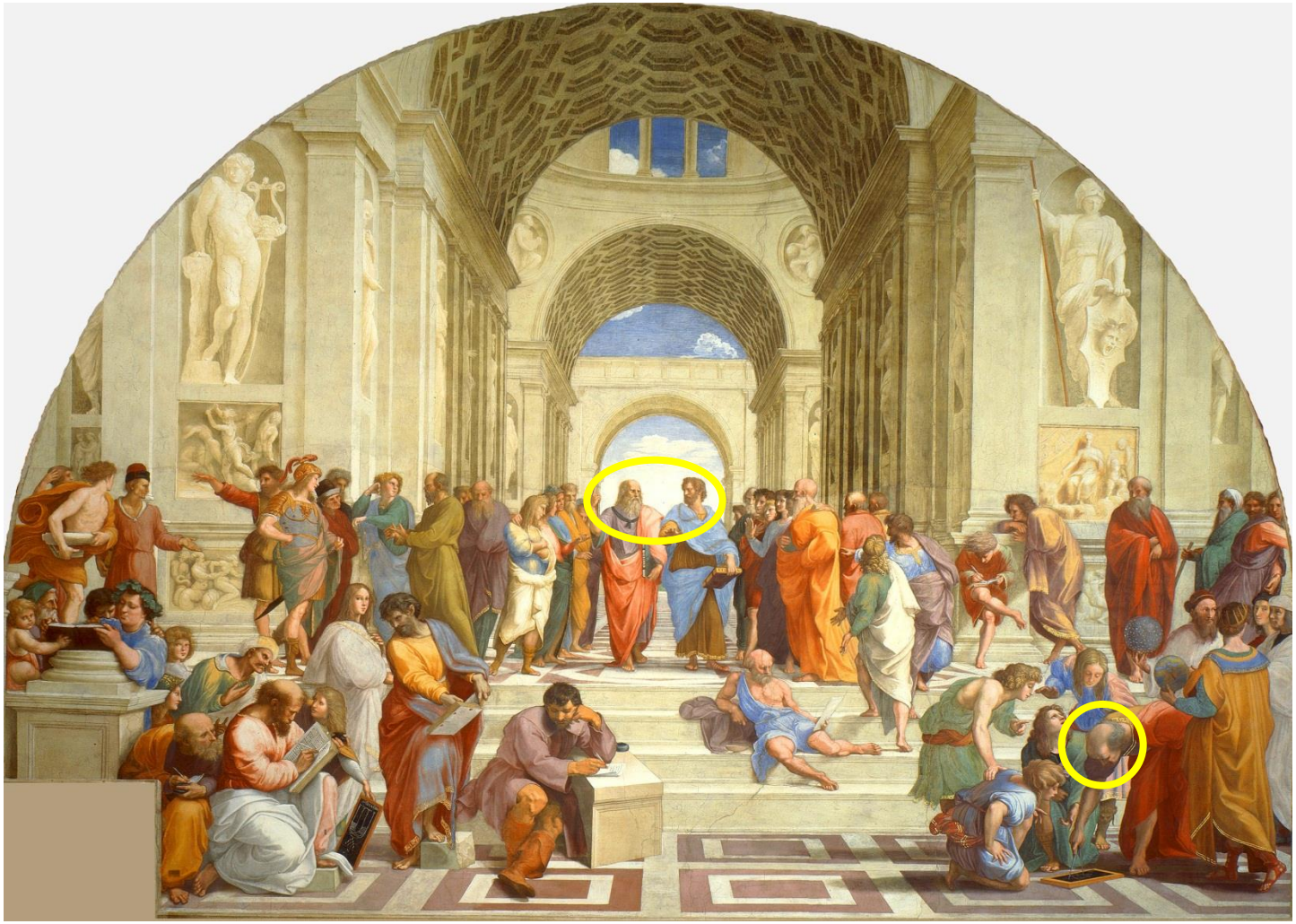
- Verkleinert/hemmt Wachstum von SEGA (EXIST-1)
- Verkleinert/hemmt Wachstum von AML (EXIST-2)
- Wirkt antiepileptisch (EXIST-3)

Moderne Therapieansätze – Tuberöse Sklerose

Kasuistik: w,*1967



Wissenschaft



Wissenschaft

Mutations in *STX1B*, encoding a presynaptic protein, cause fever-associated epilepsy syndromes

Julian Schubert[1,30], Aleksandra Siekierska[2,30], Mélanie Langlois[3], Patrick May[3,4], Clément Huneau[5,6], Felicitas Becker[1], Hiltrud Muhle[7], Arvid Suls[8,9], Johannes R Lemke[10,11], Carolien G F de Kovel[12], Holger Thiele[13], Kathryn Konrad[13], Amit Kawalia[13], Mohammad R Toliat[13], Thomas Sander[13], Franz Rüschendorf[14], Almuth Caliebe[15], Inga Nagel[15], Bernard Kohl[16], Angela Kecskés[2], Maxime Jacmin[3], Katia Hardies[8,9], Sarah Weckhuysen[8,9], Erik Riesch[10,17,18], Thomas Dorn[19], Eva H Brilstra[12], Stephanie Baulac[20,21], Rikke S Møller[22,23], Helle Hjalgrim[22,23], Bobby P C Koeleman[12], EuroEPINOMICS RES Consortium[24], Karin Jurkat-Rott[25], Frank Lehman-Horn[25], Jared C Roach[4], Gustavo Glusman[4], Leroy Hood[4], David J Galas[3,4,26], Benoit Martin[5,6], Peter A M de Witte[2], Saskia Biskup[17,18], Peter De Jonghe[8,9], Ingo Helbig[7], Rudi Balling[3], Peter Nürnberg[13,27,28], Alexander D Crawford[2,3], Camila V Esguerra[2,29,31], Yvonne G Weber[1,31] & Holger Lerche[1,31]

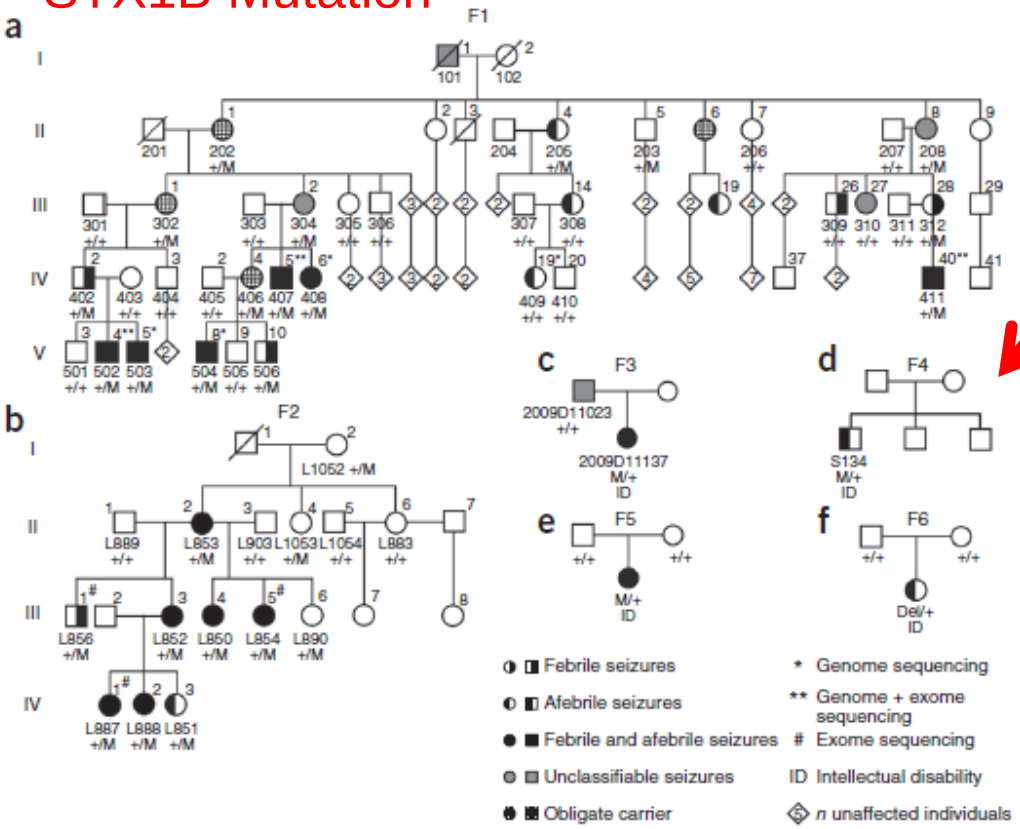
Received 13 February; accepted 6 October; published online 2 November 2014; corrected online 7 November 2014 (details online); doi:10.1038/ng.3130

NATURE GENETICS ADVANCE ONLINE PUBLICATION

Schubert J et al. s. Nat Genet. 2014; 46: 1327- 1332.

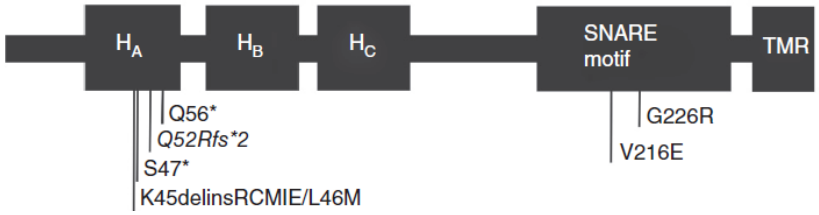
Wissenschaft

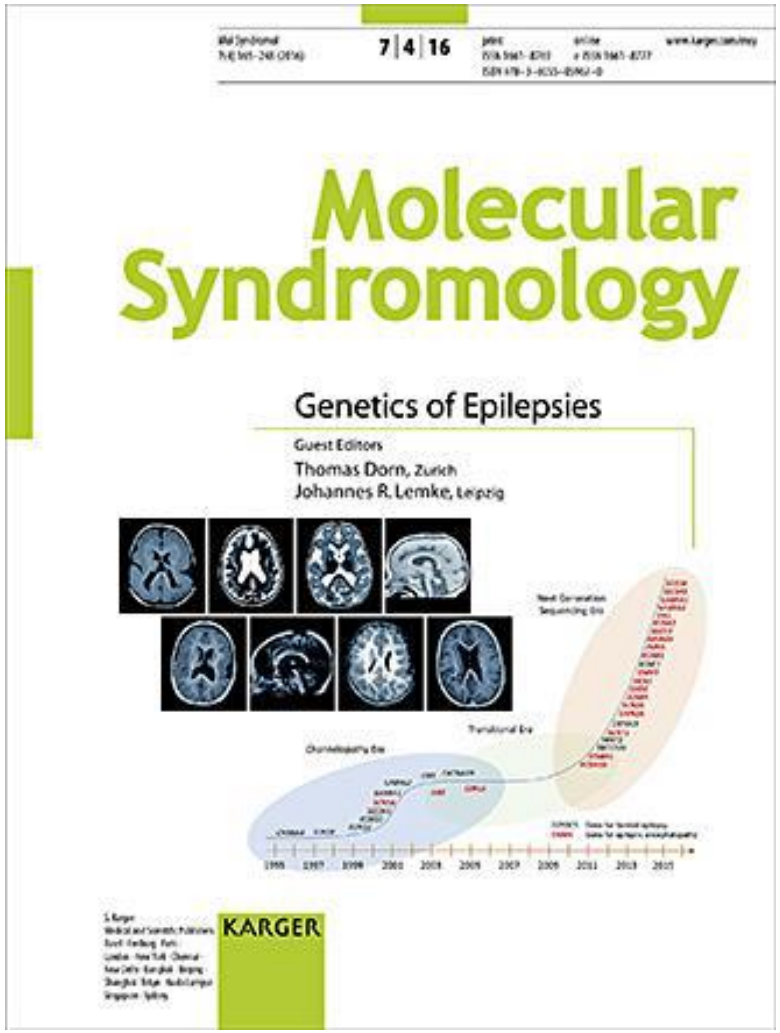
STX1B Mutation



Targeted next generation sequencing in 81 adults of Swiss origin with intellectual disability and epilepsy

c.657T>A; p.Val216Glu



Schubert J et al. s. Nat Genet. 2014; 46: 1327- 1332.

Wissenschaft