

Unklare epileptische Anfälle

Eine 24-jährige Patientin stellt sich in der Praxis mit seit ca. zwölf Monaten bestehenden unklaren anfallsartigen Ereignissen vor, bei denen sie abwesend erscheint und unklare motorische Entäußerungen zeigt. Die frühkindliche Entwicklung sei unauffällig gewesen. Sie habe zunächst die Regelschule besucht, habe auf Anraten der Lehrer dann aber auf eine Förderschule gewechselt. Sie absolvierte danach erfolgreich eine Berufsausbildung als Bürokauffrau. Wegen häufigen Anfällen und Fehlern in der Arbeit erhält sie nach langer Arbeitsunfähigkeit inzwischen eine Erwerbsunfähigkeitsrente. In der körperlichen Untersuchung sehen wir eine altersentsprechend entwickelte Frau, 157 cm, 96 kg, orientiert, dezente faziale Auffälligkeiten, leichter Tremor rechte Hand, mäßig depressiv verstimmt (PHQ9 15 Punkte).

Im EEG zeigen sich unspezifische Veränderungen, kein konstanter Herdbefund, keine sichere fokale oder generalisiert gesteigerte Erregbarkeit. Im cMRT zeigt sich eine ausgeprägte periventrikuläre noduläre Heterotopie (PVNH) und eine leichte generalisierte Hirnatrophie (siehe Abbildung).

Es wurde eine humangenetische Untersuchung zusammen mit den beiden gesunden und nicht konsanguinen Eltern durchgeführt.

Die Trio-Exom-Sequenzierung mit Auswertung eines Genpanels von 2007 mit Epilepsie und 23 mit Heterotopie assoziierten Genen ergibt den Nachweis einer heterozygoten de novo Missense-Variante im X-gebundenen Gen FLNA (NM_001110556.2 Exon 2: c.232A>T heterozygot, p. (Ile78Phe). Die Genvariante wird als wahrscheinlich ursächlich pathogen nach American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) Klasse 4 bewertet.

Eine Copynumbervariant-Analyse war unauffällig. FLNA kodiert Filamin A, ein aktin-bindendes Protein, das u.a. an der Reorganisation des Aktin-Zytoskeletts, Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen und damit auch an der Migration von Neuronen in den Kortex beteiligt ist.

Mutationen sind mit X-chromosomal dominant vererbten PVNH assoziiert (PVNH, MIM#300049). Ist FLNA vermehrt aktiv, kommt es zu Skelettdysplasien mit Taubheit oder Otopalatodigitalen Syndromen (OPD). Bei verminderter Aktivität kommt es unter anderem zu PVNH.

Die Diagnose einer PVNH ist in der routinemäßigen Abklärung der strukturellen Ursachen einer

Epilepsie eher selten, sicher unter fünf Prozent. In spezialisierten Epilepsiezentren kommt das Bild deutlich häufiger vor (ca. 5 bis 10 Prozent) und gilt als eine der häufigeren Dysplasien. Unter den PVNH-Fällen ist jedoch die FLNA mit bis 40 Prozent die häufigste Ursache.

Typisch für die PVNH sind knötchenartige Veränderungen periventrikulär. Die Mehrzahl der Menschen haben eine strukturelle Epilepsie, die sich auch später manifestieren kann und nicht mit dem Ausmaß der Heterotopien korreliert. Insgesamt wird von FLNA-related diseases gesprochen, zu denen auch Bindegewebs-Syndrome wie das Marfan-Syndrom oder das Ehlers-Danlos-Syndrom gehören. Häufig sind noch strukturelle Herzfehler, Aortendilatation oder -aneurysma und eine muskuläre Hypotonie. Es gibt eine Vielzahl weiterer Organmanifestationen: Gastrointestinal, Gelenkhypermobilität, Cutis Laxa, verkürzte Finger und faziale Auffälligkeiten. Eine Therapie ist nicht möglich. Männliche Mutationsträger sterben in der Regel pränatal oder in den ersten Lebensjahren.

Prognostisch kommt es leider oft zu Therapieresistenz. Neben Anfallssuppressiva kann in spe-

zialisierten Zentren eine Laser- oder Thermokoagulation erwogen werden.

Fazit

Moderne genetische Verfahren erlauben es uns, eine definitive ätiologische Diagnose einer Erkrankung zu stellen. Ein besseres Verständnis der Neurobiologie ermöglicht es, Patienten und ihren Familien die Erkrankung genauer zu erklären. Die Identifikation einer de novo-Mutation kann in der Versorgung helfen, die Frage nach einer fehlenden Erbkrankheit zu beantworten.

Autor

Professor Dr. Markus Weih
Facharzt für Neurologie
Facharzt für Psychiatrie und
Psychotherapie

Medizinisches Versorgungszentrum,
Schweinauer Hauptstr. 43,
90441 Nürnberg

