

The genetic landscape of intellectual disability and epilepsy in adults and the elderly: a systematic genetic work-up of 150 individuals –

Die genetische Diversität von Intelligenzminderung und Epilepsie bei Erwachsenen und älteren Menschen: eine systematische genetische Untersuchung von 150 Personen

Pia Zacher^{1,2}, Thomas Mayer¹, Frank Brandhoff¹, Tobias Bartolomaeus^{2,3}, Diana Le Duc², Martin Finzel¹, Anja Heinze², Susanne Horn², Chiara Klöckner², Gudrun Körber¹, Julia Hentschel², Malgorzata Kalita¹, Ilona Krey², Marina Nastainczyk-Wulf^{2,4}, Konrad Platzer², Johannes Rebstock¹, Bernt Popp², Mathias Stiller², Anne-Christin Teichmann², Rami Abou Jamra² and Johannes R. Lemke^{2,5}

¹ Epilepsiezentrum Kleinwachau, Radeberg, Deutschland.

² Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland.

³ Zentrum für Humangenetik Tübingen, Tübingen, Deutschland.

⁴ Institut für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Halle, Halle (Saale), Deutschland.

⁵ Universitäres Zentrum für Seltene Erkrankungen Leipzig, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland.

✉ email: p.zacher@kleinwachau.de; Johannes.Lemke@medizin.uni-leipzig.de

PMID: 33911214

PMCID: PMC8354852

DOI: 10.1038/s41436-021-01153-6

Zusammenfassung

Hintergrund: Eine genetische Diagnostik neurologischer Entwicklungsstörungen mit Epilepsie (NDDE) erfolgt überwiegend im Kinder- und Jugendalter, sodass nur wenig Informationen zum Phänotyp erwachsener oder älterer Menschen bekannt sind.

Methodik: Wir untersuchten 150 erwachsene/ältere Personen mit NDDE mittels konventioneller Karyotypisierung, *FMR1*-Analyse, chromosomalem Microarray, Panel-Sequenzierung und bei ungeklärten Fällen auch weiterführend mittels Exom-Sequenzierung ($n_{\text{single}} = 71$, $n_{\text{trios}} = 24$).

Ergebnisse: Wir identifizierten (wahrscheinlich) pathogene Varianten in 71 Betroffenen (47,3 %), darunter das Fragile-X-Syndrom ($n = 1$) sowie krankheitsverursachende Kopienzahl- ($n = 23$) und Einzelnukleotidvarianten ($n = 49$). Bei sieben Personen wurden mehrere unabhängige genetische Diagnosen gesichert. Die diagnostische Ausbeute korrelierte mit dem Schweregrad der geistigen Behinderung. Bei Betroffenen mit anekdotischen Hinweisen auf exogene Ereignisse in der frühen Kindheit (z. B. Nackenschnurumschlingung, Komplikationen bei der Geburt), denen ein Zusammenhang mit der Grunderkrankung nachgesagt wurde, war die Ausbeute mit 58,3 % besonders hoch. Ein Screening auf krankheitsspezifische Komorbiditäten war bei 45,1 % indiziert, und direkte therapeutische Konsequenzen ergaben sich für 11,8 % der diagnostizierten Probanden.

Schlussfolgerung: Die Panel-/Exom-Sequenzierung wies die höchste diagnostische Ausbeute auf und sollte bei NDDE primärdiagnostisch eingesetzt werden. Diese hohe diagnostische Ausbeute der modernen Analysen, mit den sich daraus ergebenden individualisierten Screening oder Therapieansätzen, deuten auf eine derzeitige medizinische Unterversorgung gendiagnostisch naiver erwachsener/älteren Personen mit NDDE hin. Darüber hinaus wird das Wissen über den Erkrankungsverlauf älterer Betroffener bei der Beratung neu diagnostizierter Erkrankter helfen.