

Paper of the month, December 2015

Benign Infantile Seizures and Paroxysmal Dyskinesia Caused by an SCN8A Mutation.

Elena Gardella, MD, PhD, Felicitas Becker, MD, Rikke S. Møller, PhD, Julian Schubert, PhD, Johannes R. Lemke, MD, Line H. G. Larsen, MSc, Hans Eiberg, PhD, Michael Nothnagel, PhD, Holger Thiele, MD, Janine Altmüller, PhD, Steffen Syrbe, MD, Andreas Merckenschlager, MD, Thomas Bast, MD, Bernhard Steinhoff, MD, Peter Nürnberg, MD, Yuan Mang, MSc, Louise Bakke Möller, MSc, Pia Gellert, MD, Sarah E. Heron, PhD, Leanne M. Dibbens, PhD, Sarah Weckhuysen, MD, PhD, Hans Atli Dahl, PhD, Saskia Biskup, MD, PhD, Niels Tommerup, PhD, Helle Hjalgrim, MD, PhD, Holger Lerche, MD, Sándor Beniczky, MD, PhD, and Yvonne G. Weber, MD

Ann Neurol. 2016 Mar; 79(3):428-36.

Es gibt in Deutschland etwa 4 Millionen Menschen mit seltenen Erkrankungen, die allermeisten der ca. 7000-8000 unterschiedlichen seltenen Erkrankungen haben einen genetischen Ursprung. Das klinische Spektrum einzelner monogenetischer Erkrankung ist oftmals größer als ursprünglich angenommen, zusehends werden auch phänotypisch mildere Erkrankungen mit Mutationen im selben Gen in Verbindung gebracht. Daher kann angenommen werden, dass für seltene Erkrankungen eine hohe Dunkelziffer vorhanden ist und die Zahl der registrierten Patienten durch neue Forschungsergebnisse weiter steigt. Ein Beispiel für eine vom bekannten Phänotyp abweichende mildere Erkrankung, zeigt die Publikation von Elena Gardella und Kollegen aus dem IonNeurONet.

Die Forscher beschäftigen sich mit dem BFIS-Syndrom (Syndrom der benignen familiären infantilen Anfälle), bei dem im Kleinkindesalter willkürliche Muskelbewegungen auftreten, welches langfristig jedoch eine gute Prognose aufweist. Bisher wurde eine Mutation im *PRRT2*-Gen für die Erkrankung verantwortlich gemacht. Dennoch bleibt eine große Anzahl vererbter und eine noch größere Anzahl sporadischer BFIS unerklärt. Die Forschungsgruppe konnte mit Hilfe des Exome-Sequencing in drei unabhängigen Familien ursächliche heterozygote missense-Mutationen in einem Gen namens *SCN8A* identifizieren. Mutationen in *SCN8A* sind eine bekannte Ursache schwerer epileptischer Enzephalopathie mit ausgeprägter Entwicklungsretardierung. Im Gegensatz dazu wies die überwiegende Mehrheit der *SCN8A*-assoziierten BFIS-Patienten eine unauffällige psychomotorische Entwicklung auf.

Diese Publikation zeigt so beispielhaft, dass das klinische Spektrum der bekannten monogenetischen Erkrankungen oft größer ist als ursprünglich angenommen. Es ist davon auszugehen, dass wir in den nächsten Jahren insbesondere zusätzliche milde Verlaufsformen identifizieren werden und so die Trennung zwischen seltenen und häufigen Erkrankungen zusehends weniger klar wird.

Around 4 million people in Germany suffer from rare diseases. Most of the 7000-8000 different rare diseases have a genetic origin. Often the clinical spectrum of individual monogenetic diseases varies more than previously expected. Especially milder disease variants are increasingly recognized. Surely the estimated number of patients with rare diseases is much higher than currently known. An example of a milder disease which differs from the known phenotype is shown in the paper by Elena Gardella and colleagues from IonNeurONet.

The scientists investigate the BFIS syndrome (benign familial infantile seizures syndrome), which causes involuntary muscle movements in early childhood and has a good diagnosis on the long run. Until now, mutations in *PRRT2* were proven to be causative for the disease. However, a relatively high number of inherited and an even higher number of sporadic BFIS cases remain unexplained. The research group was able to identify a causative heterozygote missense mutation in a gene called *SCN8A* through exome-sequencing. Mutations in *SCN8A* were known to cause severe epileptic encephalopathy with distinct mental retardation. By contrast, most of the BFIS patients associated with *SCN8A* show no conspicuous psychomotor development.

This publication exemplifies that the clinical spectrum of known monogenetic diseases is often more variable than previously expected. It can be assumed that in the years to come milder forms of diseases with severe phenotypes will be identified. Ultimately the separation between rare and common diseases may become more blurred.

Comment by

Susanne Artmeier & Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich

Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de; tilmann.schober@med.uni-muenchen.de