



KCNMA1-syndroom

Wat is KCNMA1-syndroom?

KCNMA1-syndroom is een aandoening waarbij kinderen last hebben van aanvallen van epilepsie en/of van aanvallen met ongewilde bewegingen als gevolg van een foutje in het erfelijk materiaal welke KCNMA1 wordt genoemd.

Hoe wordt KCNMA1-syndroom ook wel genoemd?

KCNMA1-gen is de plaats in het erfelijk materiaal waar kinderen met deze aandoening een foutje hebben. Een syndroom is een combinatie van symptomen die gezamenlijk voorkomen. Inmiddels is bekend dat een deel van de kinderen met het KCNMA1-syndroom een bewegingsstoornis heeft die paroxysmale non-kinesiogene dyskinesie heet. Een ander deel van de kinderen heeft last van epilepsie als gevolg van het foutje in het KCNMA1-syndroom. Er zijn ook kinderen die zowel last van de epilepsie als van de bewegingsstoornis hebben.

Paroxysmale non-kinesiogene dyskinesie type 3

Paroxysmale non-kinesiogene dyskinesie is een bewegingsstoornis waarbij kinderen plotseling last krijgen van onbedoelde bewegingsonrust in het lichaam, die enkele seconden tot minuten aanhouden en dan weer verdwijnen. Inmiddels zijn er drie foutjes in het erfelijk materiaal ontdekt die allemaal deze bewegingsstoornis kunnen veroorzaken. Het foutje in het KCNMA1-gen is als 3^e ontdekt en wordt daarom type 3 genoemd.

Gegeneraliseerde epilepsie

Een ander deel van de kinderen met het KCNMA1-syndroom heeft last van epilepsieaanvallen. Kenmerkend is dat deze epilepsie aanvallen tegelijkertijd in de hele hersenschors ontstaat. Dit wordt ook wel gegeneraliseerde epilepsie genoemd.

Hoe vaak komt KCNMA1-syndroom voor bij kinderen?

KCNMA1-syndroom is een zeldzaam voorkomende aandoening. Het is niet goed bekend hoe vaak deze aandoening bij kinderen voorkomt.

Geschat wordt dat deze aandoening bij minder dan één op de 100.000 kinderen voorkomt.

Bij wie komt KCNMA1-syndroom voor?

KCNMA1-syndroom is al voor de geboorte aanwezig. De eerste klachten kunnen op verschillende leeftijd ontstaan. De kinderen die tot nu toe bekend zijn met het KCNMA1-syndroom hebben klachten gekregen tussen de leeftijd van een aantal maanden en de leeftijd van 16 jaar. Het is ook mogelijk dat er in de toekomst volwassenen ontdekt worden, die pas op volwassen leeftijd voor het eerst klachten krijgen.

Zowel jongens als meisjes kunnen het KCNMA1-syndroom krijgen.

Wat is de oorzaak van een KCNMA1-syndroom?

Foutje in erfelijk materiaal

KCNMA1-syndroom wordt veroorzaakt door een foutje in het erfelijk materiaal van chromosoom 10 op een plaats die het KCNMA1-gen wordt genoemd.

Autosomaal dominant

KCNMA1-syndroom is een zogenaamde autosomaal dominant foutje, dat wil zeggen dat een foutje op een van de twee chromosomen 10 die een kind heeft in het KCNMA1-gen al voldoende is om de aandoening te krijgen. Dit in tegenstelling tot een autosomaal recessief foutje waarbij kinderen pas klachten krijgen wanneer beide chromosomen een foutje bevatten.



Bij het kind zelf ontstaan

Bij een deel van de kinderen is het foutje in het erfelijk materiaal bij het kind zelf ontstaan bij de bevruchting van de eicel met de zaadcel. Nieuw ontstaan bij een kind wordt ook wel de novo genoemd.

Geërfd van een ouder

Een deel van de kinderen met het KCNMA1-syndroom heeft het foutje geërfd van een ouder. Soms was al bekend dat de ouder ook last heeft van epilepsie, of een bewegingsstoornis maar het kan ook zijn dat de ouder nooit klachten heeft gehad.

Autosomaal recessieve vorm

Er zijn inmiddels ook kinderen bekend die op beide chromosomen 10 een foutje hebben in het KCNMA1-gen. Zij hebben vaak een ernstiger ziektebeeld met epilepsie, een ontwikkelingsachterstand en balansproblemen. Bij deze kinderen wordt gesproken van een autosomaal recessieve vorm.

Kaliumkanaaltje

Het KCNMA1-gen bevat informatie voor de bouw van een kaliumkanaaltje in de hersencellen. Het gaat om een speciaal Kaliumkanaaltje wat actief wordt wanneer er calcium in de buurt aanwezig is. Dit kaliumkanaaltje speelt een belangrijke rol bij de elektrische geleiding in de hersencellen. Wanneer dit kaliumkanaal overactief werkt, dan verloopt de elektrische geleiding in de hersencellen anders dan zou horen. Hersencellen kunnen dan spontaan overactief worden en signalen aan elkaar door geven. Dit is de oorzaak voor het ontstaan van de epilepsie of de bewegingsstoornis.

Incomplete penetrantie

Niet ieder persoon die een foutje heeft in het KCNMA1-gen krijgt ook daadwerkelijk klachten als gevolg van het hebben van dit foutje. Sommige mensen krijgen nooit tijdens hun leven klachten. Dit wordt ook wel incomplete penetrantie genoemd.

Wat zijn de symptomen van een KCNMA1-syndroom?

Variatie

Er bestaat een grote variatie in hoeveelheid en in ernst van de symptomen die verschillende kinderen met een KCNMA1-syndroom hebben. Dit valt van te voren niet goed te voorspellen. Ook is er nog maar weinig bekend over het KCNMA1-syndroom. Het is goed mogelijk dat er andere symptomen horen bij deze aandoening die hier nog niet beschreven zijn.

Zwangerschap en geboorte

Tijdens de zwangerschap zijn er meestal geen bijzonderheden. Kinderen met een KCNMA1-syndroom worden na een normale zwangerschapsduur geboren en hebben een normaal geboortegewicht en lengte. Na de geboorte zijn er meestal geen bijzonderheden. De eerste levensmaanden verlopen normaal.

Epilepsie

Een deel van de kinderen met het KCNMA1-syndroom krijgt last van epilepsieaanvallen. De epilepsie kan op verschillende leeftijden ontstaan. Kinderen die op jonge leeftijd last krijgen van epilepsieaanvallen hebben vaak meer last van epilepsieaanvallen, dan kinderen die pas op oudere leeftijd last krijgen van epilepsieaanvallen. Verschillende soorten epilepsieaanvallen kunnen ontstaan zoals aanvallen met schokjes (myoclonieën genoemd), aanvallen met



verstijven (tonische aanvallen), aanvallen met verstijven en schokken (tonisch-clonische aanvallen) of aanvallen met staren en geen contact krijgen (absences genoemd). Kinderen kunnen meerdere type aanvallen hebben. Ook kan het zo zijn dat kinderen met het ouder worden, ander type epilepsieaanvallen ontwikkelen.

Bewegingsstoornis

Een ander deel van de kinderen met het KCNMA1-syndroom krijgt aanvallen van onbedoelde bewegingen. Dit kan veel lijken op epilepsieaanvallen, maar het verschil met epilepsie is, dat kinderen bij deze aanvallen bij bewustzijn zijn en de aanvallen bewust mee maken. Tijdens de epilepsieaanvallen zijn kinderen buiten bewustzijn. Tijdens de aanvallen van de bewegingsstoornis maken de armen en benen onrustige schokkerige, draaiend en strekkende bewegingen. Dit wordt ook wel dyskinesie genoemd. Soms wordt er een meer specifieke naam aangegeven zoals chorea of dystonie. De aanvallen houden vaak seconden tot minuten aan en verdwijnen dan weer spontaan. Tussen de aanvallen in bewegen kinderen normaal. De aanvallen kunnen worden uitgelokt door vermoeid of veel stress.

Ontwikkeling

Een deel van de kinderen met het KCNMA1-syndroom ontwikkelt zich normaal tussen de aanvallen door. Dit geldt vooral voor kinderen die weinig last hebben van aanvallen. Deze groep kinderen leert net als andere kinderen te zitten, te staan, te lopen en te praten. Kinderen die veel last hebben van epilepsieaanvallen ontwikkelen zich vaak trager dan andere kinderen. Het hebben van deze aanvallen kost veel energie en deze energie kan niet in de ontwikkeling gestoken worden. Het kost deze kinderen meer tijd om te leren staan, lopen en praten. Zij leren dit vaak op een latere leeftijd dan leeftijdsgenoten die geen KCNMA1-syndroom hebben.

Hoe wordt de diagnose KCNMA1-syndroom gesteld?

Verhaal en onderzoek

Aan de hand van het verhaal van een baby of een groter kind die last krijgt van epilepsieaanvallen en of bewegingsstoornis zal vaak gedacht worden aan de mogelijkheid van epilepsie als gevolg van een foutje in het DNA. Er bestaan echter veel andere verschillende aandoeningen die allemaal soortgelijke klachten kunnen geven. Er zal dus aanvullend onderzoek nodig zijn om de diagnose te stellen.

DNA onderzoek

Door middel van bloedonderzoek kan gekeken worden naar een foutje in het erfelijk materiaal van het KCNMA1-gen. Dit kan gericht gebeuren wanneer er aan gedacht wordt omdat de aandoening in de familie voorkomt, wat meestal niet het geval zal zijn. Tegenwoordig wordt vaak een nieuwe genetische techniek ingezet (whole exome sequencing genoemd) waarbij in een keer een heleboel mogelijke foutjes in het DNA onderzocht kunnen worden. Op deze manier wordt meestal ontdekt dat er sprake is van een KCNMA1-syndroom.

MRI hersenen

Bij kinderen met epilepsie en/of een bewegingsstoornis wordt vaak een MRI van de hersenen gemaakt om te kijken of door middel van deze MRI-scan een verklaring gevonden kan worden waarom het kind last heeft van epilepsie. Deze MRI scan laat bij kinderen met het KCNMA1-syndroom meestal geen bijzonderheden zien.

Stofwisselingsonderzoek

Door middel van bloed- en urineonderzoek kan bij kinderen met epilepsie of een



bewegingsstoornis gekeken worden of er sprake is van een stofwisselingsziekte als oorzaak van de epilepsie. Bij dit onderzoek worden bij kinderen met een KCNMA1-syndroom geen bijzonderheden gevonden.

EEG

Op het EEG van kinderen met epilepsie als gevolg van het KCNMA1-syndroom worden vaak zogenaamde gegeneraliseerde epileptiforme afwijkingen gezien. Vaak gaat het om zogenaamde piekgolfcomplexen met een frequentie tussen de 3 en 4 Hz.

Hoe wordt KCNMA1-syndroom behandeld?

Geen genezing

Er bestaat geen behandeling die KCNMA1-syndroom kan genezen. De behandeling is erop gericht de epilepsie aanvallen en bewegingsstoornis zo veel mogelijk te onderdrukken, zodat kinderen energie krijgen om in hun ontwikkeling te steken.

Rust en regelmaat

Slaapgebrek en stress zijn in staat om aanvallen als gevolg van het hebben van het KCNMA1-syndroom uit te lokken. Daarom is een regelmatig dagritme met voldoende slaap belangrijk voor kinderen met KCNMA1-syndroom. Stress is niet altijd te voorkomen, maar bepaalde vormen van stress wel. Het is belangrijk om ook regelmatig rust en ontspanningsmomenten in de dag in te bouwen.

Behandeling epilepsie

Met behulp van medicijnen wordt geprobeerd om de epilepsieaanvallen zo veel mogelijk te voorkomen en het liefst er voor te zorgen dat er helemaal geen epilepsieaanvallen meer voorkomen. Soms lukt dit eenvoudig met een medicijn, maar het kan ook zijn dat een combinatie van medicijnen nodig is. Er bestaat geen duidelijk voorkeursmedicijn voor de behandeling van de epilepsie als gevolg van deze aandoening. Verschillende medicijnen kunnen gebruikt worden zoals fenobarbital, vigabatrine, prednison, clobazam, levetiracetam of stiripentol.

Wanneer het medicijnen niet lukt om de epilepsie onder controle te krijgen bestaat er een mogelijkheid van een ketogeen dieet behandeling of een behandeling met een nervus vagus stimulator. Ook combinaties van medicijnen en een niet medicijn behandeling zijn goed mogelijk.

Behandeling bewegingsstoornis

De aanvallen van bewegingsstoornis kunnen verminderd worden door het gebruik van het medicijn clonazepam of diazepam. Ook andere medicijnen die gebruikt worden voor de behandeling van epilepsie, zoals levetiracetam, kunnen de aanvallen van de bewegingsstoornis verminderen.

Fysiotherapie

Een fysiotherapeut kan adviezen geven aan de ouders hoe zij hun kindje zo goed mogelijk kunnen helpen bij het stimuleren van de ontwikkeling.

Begeleiding

Een maatschappelijk werkende of psycholoog kan begeleiding geven hoe het hebben van deze aandoening een plaatsje kan krijgen in het dagelijks leven. Het kost vaak tijd voor ouders om te verwerken dat de toekomstverwachtingen van hun kind er anders uit zien dan mogelijk verwacht is.



Contact met andere ouders

Door middel van een oproepje op het forum van deze site kunt u proberen in contact te komen met andere kinderen en hun ouders/verzorgers die ook te maken hebben met een KCNMA1-syndroom.

Wat betekent het hebben van een KCNMA1-syndroom voor de toekomst?

Weinig bekend

Omdat dit een aandoening is die nog niet lange tijd bekend is, is er weinig bekend over volwassenen met deze aandoening.

Voorzichtig met alcohol

Alcohol is in staat om aanvallen als gevolg van het KCNMA1-syndroom uit te lokken. Het wordt daarom volwassenen met dit syndroom aangeraden om geen of anders zo min mogelijk alcohol te drinken.

Levensverwachting

Er is weinig bekend over de levensverwachting van kinderen met het KCNMA1-syndroom. Een moeilijk behandelbare vorm van epilepsie kan van invloed zijn op de levensverwachting.

Kinderen krijgen

Wanneer een volwassene met de autosomaal dominante vorm van het KCNMA1-syndroom kinderen krijgt dan hebben deze kinderen 50% kans om zelf ook het KCNMA1-syndroom te krijgen. Of deze kinderen in dezelfde mate, in minder mate of in ernstigere mate last zullen krijgen van dit syndroom valt van te voren niet te voorspellen.

In geval van de autosomaal recessieve vorm van het KCNMA1-syndroom is de kans erg klein dat kinderen van een volwassene zelf ook dit syndroom krijgen. Dit kan alleen wanneer de partner drager is van een foutje in het KCNMA1-gen of zelf ook het KCNMA1-syndroom heeft. De kans hierop is klein.

Hebben broertjes en zusjes ook een verhoogde kans om ook KCNMA1-syndroom te krijgen?

KCNMA1-syndroom wordt veroorzaakt door een fout in het erfelijke materiaal van het 10e-chromosoom. Vaak is het foutje bij het kind zelf ontstaan en niet overgeërfd van de vader of de moeder. Broertjes en zusjes hebben dan nauwelijks een verhoogde kans om zelf ook KCNMA1-syndroom te krijgen. Dit zou alleen kunnen wanneer de moeder het foutje in haar eicel of de vader het foutje in de zaadcel heeft zitten zonder dat dit in de andere lichaamscellen aanwezig is. De kans hierop is klein, ongeveer 1%.

Wanneer een van de ouders zelf een foutje in het KCNMA1-gen heeft, dan hebben broertjes en zusjes 50% kans om zelf ook dit foutje te krijgen en een KCNMA1-syndroom te krijgen. Een klinisch geneticus kan hier meer informatie over geven.

In geval van de zeldzamer voorkomende autosomaal recessieve vorm van het KCNMA1-syndroom, hebben broertjes en zusjes 25% kans om zelf ook het KCNMA1-syndroom te krijgen.

Een klinisch geneticus kan hier meer over vertellen.

Prenatale diagnostiek

Wanneer bekend is welk foutje in een familie heeft gezorgd voor het ontstaan van KCNMA1-syndroom, dan is het mogelijk om tijdens een zwangerschap prenatale diagnostiek te verrichten in de vorm van een vlokentest in de 12^e zwangerschapsweek of een



vruchtwaterpunctie in de 16^e zwangerschapsweek. Beide ingrepen hebben een klein risico op het ontstaan van een miskraam (0,5% bij de vlokkentest en 0,3% bij de vruchtwaterpunctie).

Preïmplantatie Genetische Diagnostiek (PGD)

Stellen die eerder een kindje hebben gehad met een ernstige vorm van het KCNMA1-syndroom kunnen naast prenatale diagnostiek ook in aanmerking voor preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD.) Bij PGD wordt een vrouw zwanger door middel van IVF (In Vitro Fertilisatie). De bevruchting vindt dan buiten het lichaam plaats, waardoor het zo ontstane pre-embryo onderzocht kan worden op het hebben van KCNMA1-syndroom. Alleen embryo's zonder de aanleg voor KCNMA1-syndroom, komen in aanmerking voor terugplaatsing in de baarmoeder. Voor meer informatie zie www.pgdnederland.nl.

Links

www.epilepsievereniging.nl

(site van epilepsievereniging Nederland)

www.epilepsie.nl

(site van het nationaal epilepsiefonds)

Referenties

1. De novo KCNMA1 mutations in children with early-onset paroxysmal dyskinesia and developmental delay. Zhang ZB, Tian MQ, Gao K, Jiang YW, Wu Y. *Mov Disord.* 2015;30:1290-2.
2. Homozygous KCNMA1 mutation as a cause of cerebellar atrophy, developmental delay and seizures. Tabarki B, AlMajhad N, AlHashem A, Shaheen R, Alkuraya FS. *Hum Genet.* 2016;135:1295-1298
3. Paroxysmal dyskinesias revisited: a review of 500 genetically proven cases and a new classification. Erro R, Sheerin UM, Bhatia KP. *Mov Disord.* 2014;29:1108-16.

Laatst bijgewerkt 18 oktober 2018

Auteur: JH Schieving



