

Richtlijnen genetische testing bij mensen met epilepsie

Gebaseerd op de richtlijnen opgesteld door de werkgroep voor klinische genetische testing van de ILAE; gepubliceerd in *Epileptic Disorders* in 2022 <https://doi.org/10.1684/epd.2022.1448>

A. ACHTERGROND

1. Genetische architectuur van epilepsie

Hoewel het exacte aandeel van epilepsieën die secundair zijn aan monogene en polygene genetische varianten momenteel niet helemaal gekend is, wordt gespeculeerd dat tot 70% van de epilepsieën een genetische achtergrond heeft. Bij bepaalde epileptische aandoeningen is de kans op een genetische etiologie zelfs nog groter, met name bij de epileptische encefalopathieën. Om genetische tests en het nut ervan te begrijpen, is het belangrijk om de belangrijkste wijzen van overerving te begrijpen, te beseffen dat veel epilepsieën genetische achtergronden hebben die geen Mendeliaans patroon volgen, en dat sommige sporadische vormen van epilepsie ook genetisch kunnen zijn.

Monogene epilepsieën. De zogenaamde "monogene" epilepsieën zijn het belangrijkste doel van klinisch genetisch onderzoek. Deze epilepsieën worden veroorzaakt door een variatie in één enkel gen en volgen mendeliaanse overervingspatronen (autosomaal dominant (AD), autosomaal recessief (AR), X-gebonden, mitochondriaal), hoewel bijkomende genetische modifiers nog een deel van de fenotypische variatie bij deze personen kunnen verklaren. Monogene epilepsieën zijn typisch individueel zeldzaam, maar vormen samen een aanzienlijk deel van de genetische epilepsieën. De meeste familiale zelflimiterende epilepsiesyndromen, zoals zelf-limiterende familiale neonatale epilepsie of familiale focale epilepsie met variabele foci, hebben een monogene oorzaak. Monogene epilepsieën omvatten ook epilepsieën die ontstaan door een "de novo" variant, zoals veel van de epilepsieën die gepaard gaan met ontwikkelingsproblematiek. Een *de novo* variant komt meestal voor tijdens de gametogenese en is aanwezig in alle cellen van een individu, wat betekent dat standaard klinische tests met DNA van bloed de variant zouden moeten detecteren. Een *de novo* variant die in het post-zygote stadium ontstaat, resulteert echter in een variant die "mozaïek" is in een individu, wat betekent dat hij slechts in een fractie van de cellen aanwezig is en mogelijk beperkt is tot slechts enkele weefsels (bv. hersenen) of celpopulaties. Mozaïsche varianten, vaak enkel voorkomend in de hersenen, worden in toenemende mate erkend als oorzaken van focale epilepsie, voornamelijk wanneer zij gepaard gaan met corticale malformaties.

Causale genetische variaties omvatten varianten van één of enkele nucleotiden en kopiegetalvarianten ("copy number variants" of CNV's, bv. deleties en duplicaties). Andere causale genetische varianten die in toenemende mate worden herkend, zijn onder meer repeat expansies en complexe structurele herschikkingen.

Epilepsieën met complexe genetische patronen. Genetica speelt ook een belangrijke rol bij veel voorkomende vormen van epilepsie, waaronder idiopathisch gegeneraliseerde epilepsie (IGE) en niet-lesionele focale epilepsie. Hoewel enkele zeer grote IGE families zijn beschreven, is het risico op het ontwikkelen van epilepsie voor eerstegraads familieleden van een persoon met IGE meestal slechts 3-8%, hetgeen aanzienlijk lager is dan verwacht zou worden voor aandoeningen met Mendeliaanse overerving. Van de meeste van deze veel voorkomende epilepsieën wordt dan ook gedacht dat ze een multifactoriële etiologie hebben, waarbij waarschijnlijk meerdere genen betrokken zijn (oligogene of polygene overerving). Mogelijk

spelen ook omgevings- of epigenetische factoren een rol. In grote internationale studies zijn intussen verschillende genetische risicofactoren voor epilepsie geïdentificeerd. Dit zijn typisch genetische varianten die ook in de gezonde populatie kunnen worden aangetroffen, wat het moeilijk maakt om de betekenis van dergelijke varianten bij een individuele patiënt in te schatten. De vertaling van deze bevindingen naar de klinische zorg staat dan ook nog in de kinderschoenen. Niettemin kan op middellange termijn klinische implementatie van “polygene risicoscores” worden verwacht, die bijv. kunnen helpen bij risicostratificatie.

2. Potentiële voordelen van het stellen van een genetische diagnose

Genetisch onderzoek kan informatie opleveren over de genetische basis van epilepsie en kan belangrijke klinische gevolgen hebben voor patiënten en hun familie. Enkele voordelen van genetische tests voor epilepsie zijn:

a. Nauwkeurige diagnose: Genetisch onderzoek kan helpen om het specifieke type epilepsie bij een patiënt nauwkeurig te diagnosticeren, wat kan helpen om beslissingen over behandeling te sturen en verdere (invasieve) onderzoeken te vermijden.

b. Gepersonaliseerde behandeling: Genetisch onderzoek kan in sommige gevallen helpen bij het nemen van beslissingen over de behandeling. Mensen met mutaties in *SCN1A* kunnen bijvoorbeeld beter reageren op bepaalde anti-epileptica dan op andere.

c. Prognostische informatie: Genetisch onderzoek kan belangrijke prognostische informatie opleveren, zoals de kans op herhaling van aanvallen en het risico op het ontwikkelen van comorbiditeiten zoals verstandelijke beperking, psychiatrische problemen, of andere (niet-) neurologische comorbiditeiten.

d. Genetische counseling: Genetisch onderzoek kan informatie opleveren voor genetische counseling voor patiënten en hun families, waaronder informatie over het risico op herhaling bij toekomstige zwangerschappen en de mogelijkheid van pre-implantatie genetische test (PGT) en prenatale tests (PND).

e. Onderzoek: Genetisch onderzoek kan bijdragen aan lopend wetenschappelijk onderzoek om de genetische basis en biologische achtergrond van epilepsie beter te begrijpen en om nieuwe behandelingen en therapieën voor de aandoening te ontwikkelen.

3. Genetische test methodes en hun beperkingen

De genetische test methodes hebben de laatste jaren een enorme evolutie gekend. Elke methode heeft zijn voordelen en beperkingen.

Vanwege de hoge genetische heterogeniteit van de meeste epilepsieën, wordt gebruik gemaakt van “next generation sequencing (NGS)” waarbij (grote delen van) het genoom gelijktijdig worden gesequeneerd. NGS wordt beschouwd als de eerstelijns methode voor diagnostisch onderzoek. Dit wordt doorgaans in trio met DNA van beide ouders uitgevoerd. Indien (familie van) een ouder ook is aangedaan, is het belangrijk dit te vermelden op het aanvraagformulier zodat overgeërfd varianten niet onterecht worden weggefilterd. In het verleden werd in Vlaanderen gebruik gemaakt van NGS door doelgerichte panelsequencing, waarbij een selectie van meerdere genen tegelijk getest kon worden, maar evaluatie van

andere genen niet mogelijk was. Vanwege het snelle tempo waarin genen worden ontdekt verouderden deze panels echter snel. Tegenwoordig wordt in Vlaanderen voor genetisch onderzoek naar epilepsie met name gebruik gemaakt van virtuele genpanels op basis van exoom data. Whole exome sequencing (WES) omvat de gelijktijdige sequencerings van de volledige eiwitcoderende sequentie en de direct omgevende intronische regio's van het menselijk genoom. Gezien de grote hoeveelheid aan data die gegenereerd worden bij dit type onderzoek, wordt deze vaak geanalyseerd door gebruik te maken van virtuele "*in silico*"-panels. Dit houdt in dat volledige exoomgegevens worden gegenereerd, maar dat een specifieke analyse wordt uitgevoerd van alle genen waarvan op het moment van onderzoek geweten is dat zij met een bepaalde aandoening (in dit geval epilepsie) zijn geassocieerd. Voordeel is dat dit panel uitgebreid kan worden bij voortschrijdende kennis, en de analyse herhaald kan worden op de eerder gegenereerde data. Nadeel is dat op heden in veel laboratoria de identificatie van CNVs in WES data nog niet geoptimaliseerd is, zodat in de meeste centra nog een bijkomende techniek zoals chromosomale microarray (CMA) of shallow whole genome sequencing nodig is om ook deze uit te sluiten. Beide zijn genetische testmethoden die CNV's kunnen identificeren, waaronder deleties, duplicaties en herschikkingen van genetisch materiaal. Bij een sterk vermoeden van betrokkenheid van een specifiek gen, zoals bv. *SCN1A* bij een patiënt met Dravet syndroom, en waarbij de exoomanalyse negatief blijkt te zijn, kan specifiek aan het labo gevraagd worden naar de exacte coverage van het desbetreffende gen en kan overwogen worden om, indien beschikbaar (zoals voor *SCN1A*), een MLPA analyse (een gerichte CNV analyse) voor het specifieke gen in te zetten.

In Vlaanderen wordt voor genetisch onderzoek naar epilepsie op dit moment met name gebruik gemaakt van WES-gebaseerde virtuele genpanels (exoom sequencerings).

De identificatie van CNVs in deze data is nog niet geoptimaliseerd in alle centra. Daarom wordt aangeraden voorlopig aanvullend een genomwijde CNV analyse aan te vragen.

Exoom sequencerings wordt vaak in trio (= patiënt en beide ouders) ingezet. Indien (familie van) een ouder ook is aangedaan, is dit belangrijk om te vermelden op het aanvraagformulier.

Met exoom sequencerings kunnen sommige genetische varianten toch gemist worden. Karyotyperings moet nog steeds worden aangevraagd als een ringchromosoomafwijking klinisch wordt vermoed. Een voorbeeld hiervan is ringchromosoom 20, waaraan gedacht moet worden bij refractaire focale (nachtelijke) epilepsie met begin op de kinder- of adolescenten leeftijd, recurrente niet-convulsieve status epilepticus, een passend EEG en vaak cognitieve achteruitgang. Aangezien de meeste ringchromosoom 20-personen mozaïek zijn, is bovendien analyse van een hoog aantal metafasen noodzakelijk, zodat een klinisch vermoeden specifiek dient te worden vermeld op het aanvraagformulier. Ook bij vermoeden van aandoeningen gepaard gaande met repeat expansies (vb bij Fragiele X syndroom, ziekte van Unverricht Lundberg of FAME) of met methylerings afwijkingen (vb Angelman-syndroom), is overleg met de

klinisch geneticus aangewezen zodat de juiste methodologie wordt gebruikt. Tot slot wordt bij WES met name het nucleair DNA gesequeneerd, zodat mitochondriale aandoeningen veroorzaakt door mutaties in het mitochondriaal DNA (zoals Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibres of MERRF) vaak worden gemist. Om mtDNA-varianten op te sporen, zijn vaak gespecialiseerde mtDNA-sequencingtechnieken nodig. Bij twijfel over de aan te vragen test wordt best advies gevraagd aan de klinisch geneticus.

Bij genoom sequenering (WGS) wordt het volledige genoom, met inbegrip van zowel eiwitcoderende als niet-coderende gebieden, in kaart gebracht. Deze methode is bijzonder nuttig voor het opsporen van varianten in niet-coderende gebieden van het genoom die bij andere testmethoden typisch worden gemist. Sommige varianttypes, zoals repeat expansies en structurele varianten, worden ook beter opgepikt. WGS is momenteel echter duurder en tijdrovender dan andere testmethoden en bovendien is de interpretatie van niet-coderende varianten nog steeds een uitdaging. In de toekomst zal hier naar alle waarschijnlijkheid wel meer gebruik van gemaakt worden in de diagnostiek.

B. INFORMATIE VERSTREKKING VÓÓR GENETISCHE TESTING

In principe kan in België elke arts een diagnostische genetische test aanvragen. Met de komst van NGS, en de daarmee gepaard gaande toegenomen complexiteit van genetisch onderzoek, is het belang van adequate informatieverstrekking voorafgaand aan de eigenlijke aanvraag alleen maar toegenomen. Indien men zich hier als behandelend arts onvoldoende mee vertrouwd voelt, wordt aangeraden de patiënt voor dit gesprek door te verwijzen naar een klinisch geneticus. Voorafgaand aan het onderzoek dienen immers meerdere zaken besproken te worden, zoals de verwachting van patiënt en/of familieleden over de test. De 4 mogelijke uitkomsten van de test dienen besproken te worden, zie hiervoor ook kopje "D. mogelijke uitkomsten van genetisch onderzoek". Met name de mogelijkheid tot het vinden van een variant van onduidelijke betekenis (VUS ofwel klasse 3) en een nevenbevinding dient vooraf besproken te worden. Het is belangrijk dat patiënt of familie zich realiseren dat indien een oorzaak gevonden wordt, dit niet alleen een verklaring voor het huidige beeld kan geven, maar in sommige gevallen ook informatie over toekomstige problematiek of de prognose kan geven. Dit is vooral het geval bij jonge kinderen. Ook is het belangrijk dat zij zich realiseren dat de uitkomst mogelijk ook gevolgen heeft voor de familie. Deze en gerelateerde zaken worden beschreven in het toestemmingsformulier, dat door de aanvragende arts met patiënt of familie overlopen en ondertekend en bij de aanvraag bijgevoegd dient te worden. Op basis van het fenotype dient de aanvragende arts de juiste testmethode te selecteren. Gedetailleerde fenotypische informatie en informatie over een eventueel positieve familieanamnese is een cruciaal element bij de interpretatie van genetische varianten, en deze moeten dan ook reeds bij aanvraag van de genetische test doorgegeven worden aan het klinisch labo.

Voorafgaand aan het genetisch onderzoek dienen meerdere zaken besproken te worden met patiënt en/of familieleden. Deze worden beschreven in het toestemmingsformulier, dat door de aanvragende arts met patiënt of familie overlopen, ondertekend en bij de aanvraag bijgevoegd dient te worden.

C. INDICATIES VOOR GENETISCHE TESTING

Hoewel sommigen genetische testing aanraden bij elke persoon met epilepsie van onduidelijke origine, raden we het op dit moment enkel aan bij epilepsievormen met een redelijk hoge kans op het vinden van een monogene oorzaak. Dit omdat de interpretatie van risicovarianten in epilepsieën met complexe (polygene) genetica vooralsnog zeer moeilijk is. Dit advies is weliswaar sterk afhankelijk van de evolutie van onze huidige kennis, en verwacht wordt dat de indicatiestelling op termijn breder wordt. Testing wordt verder vooral aangeraden als het potentieel impact kan hebben op de zorg voor de patiënt en familie.

In het algemeen neemt de kans op het vinden van een genetische oorzaak toe naarmate de de epilepsie op jongere leeftijd begint. Ook de aanwezigheid van comorbide aandoeningen, zoals verstandelijke beperking, autisme, dysmorfe kenmerken of multisysteemsymptomen vergroot de kans op een genetische bevinding. Het klinisch nut van genetische tests is verder het grootst bij de ernstigere, medicatieresistente epilepsieën. De meest voor de hand liggende indicaties zijn dan ook de ontwikkelings- en epileptische encefalopathieën (DEE) of neurologische ontwikkelingsstoornissen met epilepsie. Het testen van personen met therapieresistente epilepsie zonder dergelijke comorbiditeiten, bijvoorbeeld tijdens de prechirurgische workup, kan nuttig zijn omdat identificatie van een onderliggende genetische oorzaak kan leiden tot een meer gerichte behandeling.

Ook bij epilepsie die goed op medicijnen reageert kan genetisch onderzoek nuttig zijn. Bij de zelf-limiterende focale familiale neonatale/infantiele epilepsiesyndromen kan een vroege genetische diagnose verdere onderzoeken bij een neonaat of zuigeling beperken, informeren rond prognose, en een meer gerichte behandeling mogelijk maken. Ook personen uit families met zelflimiterende epilepsiesyndromen uit de kindertijd of adolescentie kunnen baat hebben bij genetisch onderzoek als er een actieve vraag is over diagnose, prognose en herhalingsrisico. Tijdens de counseling voorafgaand aan de test moet echter wel speciale aandacht worden besteed aan aspecten als diagnostische opbrengst, verminderde penetrantie en variabele expressiviteit van ziekteveroorzakende genen. De diagnostische opbrengst blijft vooralsnog zeer laag bij sporadische gegeneraliseerde of focale epilepsie.

Samengevat bevelen we genetische tests aan bij de volgende aandoeningen (mits er geen andere duidelijke oorzaak is vastgesteld):

- Ernstige epilepsie met aanvang in de kinderleeftijd, in het bijzonder de ontwikkelings en/of epileptische encefalopathieën (DEE)
- Epilepsie met ontwikkelingsproblematiek, autisme, dysmorphieën en/of andere congenitale afwijkingen
- Progressieve myoclonus epilepsieën en progressieve fenotypes in het algemeen
- Epilepsieën passend bij specifieke familiale syndromen (bijv. zelf-limiterende familiale neonatale en/of infantiele epilepsie, GEFS+, familiale epilepsie met variabele foci, FAME,...)
- Epilepsie bij malformaties van de corticale ontwikkeling

(hoewel vaak veroorzaakt door een mozaïsche variant in hersenweefsel, kunnen genetische afwijkingen soms toch ook in DNA uit bloed aanwezig zijn. In sommige centra wordt een apart panel gelopen voor corticale malformaties, vermelding van het type malformatie op het aanvraagformulier is aangeraden)

Genetisch onderzoek kan worden overwogen bij de volgende aandoeningen (mits er geen andere duidelijke oorzaak is vastgesteld):

- Niet-lesionele, therapie-resistente epilepsieën, al dan niet in het kader van preoperatieve evaluatie
- Idiopatisch gegeneraliseerde epilepsieën met uitgebreide familiale geschiedenis

Door de complexiteit van de analyse laten resultaten van exoom en genoom sequencing vaak enkele maanden op zich wachten. Voor sommige ernstige aandoeningen met hoge klinische nood is een sneller resultaat gewenst. Ook binnen epilepsie zijn specifieke indicaties voor zulke "versnelde genetische diagnostiek" of "spoedanalyse", waarbij resultaten binnen een paar dagen tot enkele weken worden aangeleverd. Zulke aanvraag tot versnelde diagnostiek dient steeds te gebeuren in overleg met de klinisch geneticus om de de snelle doorlooptijd te kunnen blijven garanderen.

Er bestaan vooralsnog geen harde criteria voor versnelde genetische diagnostiek, maar deze wordt over het algemeen voorbehouden voor

- zeer jonge kinderen met ernstige epilepsie waarbij genetische diagnostiek behandelingsconsequenties kan hebben (inclusief beslissingen rondom levenseinde)
- patiënten met een snel progressief evoluerende aandoening
- patiënten opgenomen op intensieve zorgen wegens epilepsie van potentieel monogene oorsprong
- indien patiënt of een familielid zwanger is en een genetische oorzaak mogelijk gevolgen kan hebben voor de foetus en/of het eventueel beëindigen van de zwangerschap

D. MOGELIJKE UITKOMSTEN VAN GENETISCH ONDERZOEK

Om varianten in genen die gelinkt zijn aan Mendeliaanse aandoeningen zoals epilepsie te classificeren, wordt de standaardterminologie "pathogeen", "waarschijnlijk pathogeen", "onzeker belang" ("variant of unknown significance (VUS)" in de literatuur), "waarschijnlijk goedaardig" en "goedaardig" gebruikt. Gezien de complexiteit van variantinterpretatie gebeurt dit proces vaak in een multidisciplinair team, bestaande uit klinisch genetici, moleculair genetici en (kinder)neurologen met expertise in epilepsie. Informatie van de patiënt en familie wordt meegenomen bij de variantinterpretatie. Het is daarom zeer nuttig om als aanvrager gedetailleerde klinische informatie over patiënt en eventueel familie te vermelden bij de aanvraag.

Gezien de complexiteit van variantinterpretatie gebeurt dit proces vaak in een multidisciplinair team. Informatie over de patiënt en familie wordt meegenomen bij de variantinterpretatie. Het is daarom zeer nuttig om als aanvrager gedetailleerde klinische informatie over patiënt en eventueel familie te vermelden bij de aanvraag.

Na afloop van dit proces zijn er 4 mogelijke uitkomsten:

1. Het klinisch beeld wordt volledig verklaard door de ontdekte genetische oorzaak

Genetische counseling moet worden aangeboden. Hierbij wordt de prognose, eventueel bijkomende problematiek en het ziekteverloop besproken, rekening houdend met wat bekend is van andere personen met dezelfde aandoening. Gezien de steeds toenemende mogelijkheden van precisiegeneeskunde is het belangrijk te bepalen of er therapeutische implicaties zijn. Voor sommige genen hangen therapeutische beslissingen af van het functionele gevolg van de specifieke variant (bv. verlies of winst van functie). Als er geen functionele gegevens over de specifieke variant beschikbaar zijn, is het de moeite waard contact op te nemen met onderzoekers met specifieke expertise in de aandoening of het specifieke gen. Het is verder nuttig om na te gaan of er een patiëntenorganisatie, -register of een lopend geneesmiddelenonderzoek bestaat waaraan het individu kan deelnemen. Een regelmatige herevaluatie kan nuttig zijn om na te gaan of er sinds de laatste raadpleging nieuwe mogelijkheden voor precisetherapie zijn beschreven. Ten slotte wordt geadviseerd ook te verwijzen naar een klinisch geneticus. Familieleden kunnen nu indien gewenst via de klinisch geneticus ook genetisch onderzoek laten uitvoeren. Dit kan van belang zijn voor hun eigen gezondheid en voor hun (eventueel toekomstige) kinderen.

2. Eén of meerdere varianten van onduidelijke betekenis worden gevonden

Het is vooralsnog onduidelijk of de gevonden variant de oorzaak is van de aandoening. Er zijn een aantal strategieën om interpretatie van varianten te verbeteren. Vooreerst is gedetailleerde fenotypische informatie onmisbaar. Retrospectieve fenotypering door de behandelende arts, om te beoordelen of het gen en het fenotype van de patiënt overeenkomen, kan helpen. Daarnaast kunnen aanvullende diagnostische tests, zoals MRI of enzymatische tests, aangewezen zijn. Ook segregatieanalyse door het testen van ouders of andere familieleden met een bekende ziektestatus kan helpen om de variant te classificeren als (waarschijnlijk) goedaardig of (waarschijnlijk) pathogeen. Voor sommige varianten kan bijkomend functioneel onderzoek door een onderzoeksgroep met functionele expertise nuttig zijn om de impact van de variant op de functie van het gen te evalueren.

3. Er wordt geen genetische verklaring gevonden

Een negatief testresultaat betekent niet dat een genetische oorzaak is uitgesloten, het is ook mogelijk dat een genetische oorzaak niet kan worden vastgesteld met de gebruikte of op het tijdstip van de test beschikbare methodologie. Een potentieel oorzakelijke genetische variant kan aan de detectie zijn ontsnapt als gevolg van technische beperkingen, of niet als (waarschijnlijk) pathogeen zijn aangemerkt als gevolg van onvoldoende wetenschappelijke kennis over het effect van de variant. Bovendien worden oligogene of polygene oorzaken doorgaans nog niet diagnostisch vastgesteld. Bij hoge verdenking van een genetische oorzaak kan in overleg met de klinisch geneticus bekeken worden of een bijkomende genetische test met een aanvullende methode zinvol is, al dan niet in een onderzoekssetting. In geval van exoom of genoom sequencerings kan een herevaluatie van de gegenereerde genetische gegevens aangevraagd worden na een passend tijdsinterval. De exacte timing voor zulke heranalyse hangt af van de klinische situatie en evolutie van genetische kennis, maar over het algemeen wordt herevaluatie na 1-2 jaar aangeraden. Vooral nog is dit in de meeste centra geen automatisch proces, en moet actief contact opgenomen worden met het diagnostisch lab, waarna het nut van heranalyse van oude data dan wel nieuwe genetische testing besproken kan worden.

4. Er wordt een nevenbevinding gevonden

Een nevenbevinding is een genetische variant die geen verband houdt met de primaire reden voor de genetische test. Deze worden voornamelijk gevonden bij een volledige exoom- of genoomanalyse. Door gebruik te maken van virtuele "*in silico*" panels beperkt men de analyse tot genen met bekende associaties met het fenotype van de patiënt, wat de kans op nevenbevindingen verkleint. Alleszins zullen alleen de nevenbevindingen die als 'actionable' worden beschouwd genoteerd worden, dit wil zeggen varianten in genen die ernstige, maar behandelbare, aandoeningen veroorzaken. Dit wordt in het multidisciplinaire team besloten. Indien besloten wordt deze te noteren in de uitslag, dient dit resultaat met de patiënt besproken te worden door de aanvrager. De aanvrager kan vervolgens verwijzen naar een klinisch geneticus voor adviezen ten aanzien van patiënt en familieleden.

Samenvattend zijn zowel de genetische technologieën als de inzichten in de genetische architectuur van epilepsie zeer snel ontwikkelende domeinen. Er wordt dan ook verwacht dat nieuwe testmethodologieën, zoals RNA sequencing of methyloomanalyse, in de nabije toekomst ook in een diagnostische setting zullen geïntroduceerd worden, en dat de indicaties voor genetische diagnostiek in epilepsie snel zullen evolueren. Regelmatig nazicht van de meest recente versie van richtlijnen voor genetische diagnostiek is dan ook nuttig.

E. Genetische Centra in Vlaanderen en Brussel die genetische diagnostiek voor epilepsie aanbieden

- CMG Antwerpen: [Aanvraagformulier CMG UZ Antwerpen](#)
 - WES-gebaseerd genenpaneel epilepsie met ontwikkelingsachterstand, inclusief corticale malformaties
 - Trio-analyse, inclusief standaard HPO-gebaseerde variantfiltering (uitgebreide klinische informatie noodzakelijk)
 - Inclusief CNV-analyse
 - TAT 6 maanden
 - Spoedanalyse TAT 4 weken, in overleg met klinische genetica.

- WES-gebaseerd genenpanel epilepsie zonder ontwikkelingsachterstand
 - Beperkt panel voor familiale epilepsie, kan ingestuurd worden zonder ouders, Inclusief standaard HPO-gebaseerde variantfiltering (uitgebreide klinische informatie noodzakelijk)
 - TAT 6 maanden
 - Spoed-analyse TAT 4 weken, in overleg met klinische genetica
- MLPA van het *SCN1A* gen.
- CMG Brussel: [Aanvraagformulier CMG UZ Brussel](#)
 - WES-gebaseerd genenpanel Epilepsie (+ early infantile epileptic encephalopathie)
 - Trio-analyse, HPO-gebaseerde variantfiltering kan handmatig uitgevoerd worden
 - Inclusief CNV-analyse
 - TAT 6 maanden
 - Spoedanalyse TAT 8 weken, in overleg met klinische genetica
 - WES-gebaseerd genenpanel Corticale Malformaties
 - Trio-analyse, HPO-gebaseerde variantfiltering kan handmatig uitgevoerd worden
 - TAT 6 maanden
- CMG Gent: [Aanvraagformulier CMG UZ Gent](#)
 - WES-gebaseerd genenpanel Verstandelijke beperking en epilepsie
 - Trio-analyse, HPO-gebaseerde variantfiltering kan handmatig uitgevoerd worden
 - Inclusief CNV-analyse
 - TAT 6 maanden
 - Spoedanalyse TAT 3-6 weken, in overleg met klinische genetica
 - WES-gebaseerd genenpanel Progressieve myoclonie epilepsie
 - Trio-analyse, HPO-gebaseerde variantfiltering kan handmatig uitgevoerd worden
 - TAT 6 maanden
 - Spoedanalyse TAT 3-6 weken, in overleg met klinische genetica
- CME Leuven: elektronisch aanvraagformulier na overleg met stafid (kinder)neuroloog
 - WES-gebaseerd genenpanel Ontwikkelingsstoornissen, enkel in overleg met klinische genetica Leuven
 - Trio-analyse, HPO-gebaseerde variantfiltering kan handmatig uitgevoerd worden
 - TAT 6 maanden
 - Spoedanalyse TAT 3-6 weken