



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Monogenic models of migraine : from clinical phenotypes to pathophysiological mechanisms

Pelzer, N.

Citation

Pelzer, N. (2018, November 28). *Monogenic models of migraine : from clinical phenotypes to pathophysiological mechanisms*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/67103>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/67103>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/67103> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Pelzer, N.

Title: Monogenic models of migraine : from clinical phenotypes to pathophysiological mechanisms

Issue Date: 2018-11-28

Nederlandse samenvatting

In dit proefschrift worden de klinische fenotypes en de pathofysiologie van zeldzame monogenetische modellen voor migraine onderzocht, met als uiteindelijk doel nieuwe aangrijpingspunten voor behandeling te identificeren voor deze aandoeningen, alsmede voor de meer frequent voorkomende vormen van migraine. Het onderzoek is opgesplitst in twee delen: **deel één** beschrijft studies over Hemiplegische Migraine (HM), een monogenetische vorm van migraine, **deel twee** beschrijft studies over Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukoencephalopathy with Systemic manifestations (RVCL-S), een monogenetisch vasculair syndroom dat mogelijk met migraine geassocieerd is.

Deel één beschrijft klinisch-genetische studies over HM. HM is een zeldzame monogenetische vorm van migraine met aura, die gekarakteriseerd wordt door motorische zwakte tijdens de aurafase. Tot op heden zijn drie genen (*CACNA1A*, *ATP1A2* en *SCN1A*) bekend waarin mutaties HM veroorzaken, ofwel in de sporadische (SHM) ofwel in de familiale (FHM) vorm van de ziekte. In dit proefschrift worden verscheidene fenotypische eigenschappen van HM patiënten met specifieke genotypes beschreven, die nuttig zijn om de pathofysiologie van specifieke symptomen te ontrafelen. Daarnaast is getracht nieuwe HM genen te identificeren.

Hoofdstuk 2 beschrijft een overzicht van de literatuur over de diagnostiek en behandeling van HM. Verschillende diagnostische onderzoeken worden uitgevoerd bij HM om differentiaal diagnoses (zoals een beroerte of epilepsie) uit te sluiten, maar specifieke afwijkingen op beeldvorming van de hersenen, elektro-encefalografie en liquoranalyse tijdens de acute fase van een aanval kunnen de diagnose HM ondersteunen. Hoewel dit niet onderzocht is in klinische geneesmiddelenonderzoeken laat een overzicht van artikelen over de behandeling van HM patiënten zien dat flunarizine, valproïnezuur, lamotrigine, verapamil en acetazolamide mogelijk geschikt zijn als profylactische behandeling, aangezien deze middelen enige effectiviteit hebben laten zien. Met betrekking tot aanvalsbehandeling lijkt de angst voor ernstige bijwerkingen van triptanen bij HM ongegrond, en moeten triptanen zeker overwogen worden wanneer reguliere pijnstillers de hoofdpijn bij HM onvoldoende verlichten.

In **hoofdstuk 3** wordt een FHM familie beschreven met een nieuwe p.Met731Val *ATP1A2* mutatie, waarin aanhoudende effectiviteit van profylactische behandeling met valproïnezuur en lamotrigine gezien werd. Het effect in deze familie was opvallend, zeker aangezien een aanvalsvrije status zelden bereikt wordt met profylactische behandeling van HM. Hoewel de kans op bijwerkingen significant

toeneemt wanneer verschillende profylactica gecombineerd worden, wordt deze benadering relatief vaak gebruikt in het veld van de epilepsie en kan deze overwogen worden bij HM onder strikte controle.

Een andere FHM2 familie met de nieuwe p.Arg348Pro *ATP1A2* mutatie wordt beschreven in **hoofdstuk 4**. Uit de prospectieve follow-up van deze familie gedurende 15 jaar bleek dat terugkerende episoden met verminderd bewustzijn, verwardheid en koorts een prominent verschijnsel van HM kunnen zijn. Bovendien wordt bediscussieerd dat de overlap van de symptomen in deze familie met aandoeningen als epilepsie, 'headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis' (HaNDL), 'confusional migraine' en 'brainstem aura's' mogelijk wijst op gemeenschappelijke onderliggende pathofysiologische mechanismen bij deze aandoeningen.

Hoofdstuk 5 beschrijft de ontdekking van de zesde en zevende *SCN1A* mutaties (p.Ile1498Met en p.Phe1661Leu) die FHM veroorzaken in twee families met 'pure' HM, ofwel zonder symptomen van cerebellaire ataxie of epilepsie. Hoewel *SCN1A* mutaties niet frequent worden gevonden bij HM, laat deze studie laat zien dat screening van dit gen overwogen moet worden wanneer geen mutaties gevonden worden in het *CACNA1A* of *ATP1A2* gen. De pathofysiologische mechanismen achter deze en andere *SCN1A* mutaties die epilepsiesyndromen veroorzaken zijn gecompliceerd, maar vooral de p.Ile1498Met *SCN1A* mutatie levert enkele aanwijzingen dat verminderde functie van de neuronale 'voltage-gated' Na_v1.1 natriumkanalen mogelijk het onderliggende mechanisme is dat HM veroorzaakt.

In 2012 werd *PRRT2* voorgesteld als het vierde HM gen, wat kritisch geanalyseerd wordt in **hoofdstuk 6**. De associatie tussen HM en *PRRT2* wordt in twijfel getrokken aangezien de meeste *PRRT2* mutatiedragers niet aan HM lijden, maar aan paroxysmale kinesioгене dyskinesieën, benigne familiäre infantiele convulsies (BFIS) of het infantiele convulsie-choreoathetose syndroom. Bovendien, als de associatie juist is, lijkt deze anders te zijn dan de bekende associaties met *CACNA1A*, *ATP1A2* en *SCN1A*, aangezien grote families met autosomaal dominante overerving van HM met een *PRRT2* mutatie ontbreken. Er wordt gesuggereerd dat *PRRT2* mogelijk een genetische cofactor is die onder bepaalde omstandigheden kan bijdragen aan het risico op HM.

Voortbordurend op de mogelijke associatie tussen HM en *PRRT2* wordt in **hoofdstuk 6** het hernieuwde onderzoek beschreven van een familie met HM en BFIS, waarin beide fenotypes eerder



waren toegeschreven aan een *ATP1A2* mutatie. Ingegeven door de ontdekking van *PRRT2* als een BFIS gen, hebben wij het gen in alle familieleden gescreend en een nieuwe *PRRT2* mutatie ontdekt. We concluderen nu dat BFIS in deze familie wordt veroorzaakt door een *PRRT2* mutatie en HM door de *ATP1A2* mutatie, waarmee de eerder voorgestelde associatie tussen *ATP1A2* en BFIS wordt ingetrokken.

In **hoofdstuk 7** wordt een klinische vergelijking beschreven van HM patiënten met en zonder bevestigde mutatie in *CACNA1A*, *ATP1A2* of *SCN1A*, wijzend richting een fenotypisch spectrum binnen de huidige definitie van HM in de 'International Classification of Headache Disorders' (ICHD). Het fenotype van HM patiënten zonder bevestigde mutatie lijkt milder te zijn met minder aanvullende symptomen en komt daarmee meer overeen met de veelvoorkomende vorm van migraine met aura. Daarnaast suggereren de hogere beginleeftijd en minder familiair voorkomen van HM dat deze HM subgroep een andere genetische achtergrond heeft, die mogelijk complex genetische mechanismen omvat.

Om de rol van *PRRT2* binnen HM verder te onderzoeken, werden alle HM patiënten gescreend op mutaties in dit gen. Eigenaardig genoeg ontdekten we een *PRRT2* mutatie in drie aanvullende FHM families, waarvan er in één opnieuw patiënten met BFIS voorkomen, zoals in de familie beschreven in **hoofdstuk 6**. In de andere twee families komt reeds een bekende pathogene *CACNA1A* mutatie voor die co-segregeert met HM. Daarentegen was de co-segregatie van de *PRRT2* mutatie met HM in deze families onvolledig. Deze resultaten ondersteunen opnieuw niet dat *PRRT2* mutaties HM veroorzaken via autosomaal dominante overerving, zoals het geval is bij de drie bekende HM genen. Desalniettemin kan niet worden uitgesloten dat *PRRT2* mutaties het risico vergroten om HM te ontwikkelen via andere mechanismen, waarvan een rol als genetische modulator het meest waarschijnlijk is.

Tenslotte, zoals beschreven in **hoofdstuk 7**, hebben we een 'whole exome sequencing' studie uitgevoerd bij 47 HM patiënten bij wie geen mutatie in *CACNA1A*, *ATP1A2* of *SCN1A* gevonden was. Het doel was om nieuwe HM genen te identificeren. Hoewel we sequencing data van hoge kwaliteit hebben kunnen genereren, konden we helaas geen nieuwe HM genen identificeren waarin mutaties volledige of vrijwel volledige co-segregatie lieten zien in grotere HM families. Daarnaast konden we ook geen genen ontdekken met mutaties in meerdere onafhankelijke HM patiënten. Het onvermogen om nieuwe HM genen te ontdekken zou echter ook kunnen wijzen richting een meer

complex genetische achtergrond, dat wil zeggen dat de ziekte veroorzaakt wordt door meerdere genetische varianten met elk een kleinere effectgrootte.

Deel twee van dit proefschrift beschrijft studies over Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukoencephalopathy and Systemic manifestations (RVCL-S), een monogenetisch vasculair syndroom dat in verband wordt gebracht met migraine en veroorzaakt wordt door mutaties in het *TREX1* gen. Deze studies waren gericht op het in kaart brengen van het klinisch spectrum van RVCL-S, het identificeren van biomarkers voor (progressie van) de ziekte, en het ophelderen van de pathofysiologie van de ziekte. Hiervoor is een observationele cross-sectionele case-control studie uitgevoerd in de Nederlandse RVCL-S families: de RVCL-ID studie.

Hoofdstuk 8 beschrijft de belangrijkste resultaten van de RVCL-ID studie. Door RVCL-S patiënten van allerlei leeftijden systematisch te onderzoeken is een meer gedetailleerde beschrijving en kwantificering verkregen van eerder beschreven symptomen van RVCL-S, maar zijn ook nieuwe symptomen geïdentificeerd. Hoewel er opnieuw een verhoogd risico op het fenomeen van Raynaud bleek te bestaan bij *TREX1* mutatie dragers, was de associatie tussen migraine en RVCL-S niet zo duidelijk als eerder voorgesteld is. Echter, de resultaten laten zien dat RVCL-S patiënten mogelijk een grotere kans hebben om migraine op latere leeftijd te ontwikkelen, wat zou kunnen betekenen dat migraine secundair aan de vasculaire pathologie optreedt bij RVCL-S. Vanaf ongeveer 40-jarige leeftijd werd betrokkenheid van interne organen in het gehele lichaam gevonden. Het voorkomen van lever- en nierfunctiestoornissen en anemie werden bevestigd en deze symptomen bleken onafhankelijk van traditionele vasculaire risicofactoren (zoals hypertensie, roken, overgewicht, diabetes mellitus) op te treden, die niet vaker voorkwamen bij patiënten vergeleken met familieleden zonder *TREX1* mutatie. Een nieuwe bevinding was de aanwezigheid van verhoogde concentraties van het thyroïd stimulerend hormoon (TSH), wijzend op een subklinische hypothyreoïdie bij RVCL-S. Deze bevinding versterkt de hypothese dat sterk gevasculariseerde organen in het gehele lichaam betrokken zijn bij RVCL-S. Neurologische afwijkingen waren het meest duidelijk aanwezig bij RVCL-S patiënten boven de 50 jaar, maar deze waren over het algemeen mild en beperkt tot afwijkingen van de fijne motoriek tot aan het laatste stadium van RVCL-S. Echter, het grote aantal RVCL-S patiënten dat arbeidsongeschikt verklaard is, duidt mogelijk op de aanwezigheid van milde cognitieve stoornissen en/of psychiatrische problematiek. Alleen de oudste geïncludeerde RVCL-S patiënt (65 jaar) vertoonde duidelijke tekenen van dementie. Tenslotte bleken ontstekingsparameters verhoogd bij RVCL-S patiënten, wat erop duidt dat systemische inflammatie van de (kleine) vasculatuur mogelijk een rol speelt binnen de pathofysiologie van RVCL-S.



In **hoofdstuk 9** wordt een pathofysiologische studie over RVCL-S beschreven, waarin circulerende markers voor endotheelfunctie gemeten zijn in bloedmonsters die verzameld zijn tijdens de RVCL-ID studie. De waarden van circulerend von Willebrand Factor antigen (VWF:Ag), von Willebrand Factor propeptide (VWFpp) en angiotensine-2 (Ang-2) bleken bij RVCL-S patiënten duidelijk verhoogd, vooral bij degenen ≥ 40 jaar, en dus degenen bij wie de ziekteverschijnselen klinisch zichtbaar worden. Deze resultaten bevestigen dat het endotheel een belangrijke rol speelt binnen de pathofysiologie van RVCL-S en dat VWF en Ang-2 (vroeg) biomarkers zijn van ziekteactiviteit, waarvan de waarden mogelijk klinische progressie van RVCL-S kunnen voorspellen en mogelijk zelfs aangrijpingspunten voor behandeling vormen.

Hoofdstuk 10 beschrijft een studie waarin de rol van *TREX1* mutaties is onderzocht bij cerebrovasculaire aandoeningen zonder duidelijke diagnose, maar die gelijkenis vertoonden met Cerebrale Autosomaal Dominante Arteriopathie met Subcorticale Infarcten en Leukoencefalopathie (CADASIL), een aandoening van de kleine vaten die lijkt op RVCL-S. In een cohort van 100 patiënten bij wie de aanwezigheid van *NOTCH3* mutaties was uitgesloten werd een heterozygote *TREX1* missense mutatie gevonden bij twee patiënten. Hoewel geen RVCL-S-gerelateerde *TREX1* mutaties (dat wil zeggen C-terminus truncaties) werden gevonden, geven deze resultaten aan dat *TREX1* mogelijk een bredere rol speelt binnen cerebrovasculaire ziekten die op jongere leeftijd voorkomen.

Ten slotte wordt in **hoofdstuk 11** een algemene discussie gepresenteerd en worden mogelijkheden voor toekomstig onderzoek voorgesteld.