

ÄRZTLICHE FACHINFORMATION
PANEL-ANALYSE BEI EPILEPTISCHER ENZEPHALOPATHIE

Hintergrundinformation

Die genetisch bedingten epileptischen Enzephalopathien sind sehr heterogen; bisher kann in ca. 10-30% der Fälle eine monogene Ursache identifiziert werden. Da bei ca. 5-10% der Patienten eine chromosomale Veränderung vorliegt, sollte die molekulare Karyotypisierung (DNA-Array) Voraussetzung für eine Panel-Analyse (massiv-parallele Sequenzierung) sein. Zielgene sind in unserem Institut solche Gene, die wiederholt bei Patienten beobachtet wurden (Klasse I-Gene), die von Expertengruppen benannt worden sind (Klasse II-Gene) oder die bestimmte spezifische Krankheitsbilder verursachen und von unserer Methodik erfasst werden:

Epileptische Enzephalopathie mit Beginn < 1 Jahr⁺, Klasse I-Gene^a (nach Häufigkeit gelistet)			
1. <i>SCN2A</i> (2q24.3), AD	5. <i>CDKL5</i> (Xp22.1), XL	9. <i>CHD2</i> (15q26.1), AD	13. <i>TCF4</i> (18q21.2), AD
2. <i>SCN1A</i> (2q24.3), AD	6. <i>SCN8A</i> (12q13.1), AD	10. <i>SYNGAP1</i> (6p21.3), AD	14. <i>SLC9A6</i> (Xq26.3), XL
3. <i>STXBP1</i> (9q34.1), AD	7. <i>CACNA1A</i> (19p.13.1), AD	11. <i>FOXG1</i> (14q12), AD	
4. <i>KCNQ2</i> (20q13.3), AD	8. <i>PCDH19</i> (Xq22.1), XL	12. <i>GABRB3</i> (15q12), AD	

Epileptische Enzephalopathie, Klasse II-Gene^b (alphabetisch gelistet)			
<i>AARS</i> (16q22.1), AR	<i>GRIN1</i> (9q34.3), AD	<i>NRXN1</i> (2p16.3), AR	<i>SLC2A1</i> (1p34.2), AD
<i>ALG13</i> (Xq23), XL	<i>GRIN2B</i> (12p13.1), AD	<i>PIGA</i> (Xp22.2), XL	<i>SLC25A22</i> (11p15.5), AR
<i>ARHGEF9</i> (Xq11.1), XL	<i>HCN1</i> (5p12), AD	<i>PIGO</i> (9p13.3), AR	<i>SPTAN1</i> (9q34.1), AD
<i>ARX</i> (Xp21.3), XL	<i>HNRNPU</i> (1q44), AD	<i>PLCB1</i> (20p12.3), AR	<i>ST3GAL3</i> (1p34.1), AR
<i>ATP1A3</i> (19q13.2), AD	<i>IQSEC2</i> (Xp11.2), XL	<i>PNKP</i> (19q13.3), AR	<i>UBE3A</i> (15q11.2), AD
<i>DNM1</i> (9q34.1), AD	<i>MAGI2</i> (7q21.1), AD	<i>POLG</i> (15q26.1), AR	<i>WWOX</i> (16q23.1-23.2), AR
<i>FLNA</i> (Xq28), XL	<i>MBD5</i> (2q23.1), AD	<i>PRRT2</i> (16p11.2), AD	<i>ZEB2</i> (2q22.3), AD
<i>GABRA1</i> (5q34), AD	<i>MEF2C</i> (5q14.3), AD	<i>PTEN</i> (10q23.3), AD	
<i>GABRG2</i> (5q34), AD	<i>NDP</i> (Xp11.3), XL	<i>SCN1B</i> (19q13.1), AD	
<i>GLI3</i> (7p14.1), AD	<i>NEDD4L</i> (18q21.3), AD	<i>SETBP1</i> (18q12.3), AD	

Spezifische Krankheitsbilder^b	Gene (chromosomale Lokalisation), Erbgang
Migrierende fokale Epilepsie	<i>KCNT1</i> (9q34.3), AD; <i>SCN1A</i> (2q24.3), AD; <i>SCN2A</i> (2q24.3), AD
Rett-Syndrom	<i>MECP2</i> (Xq28), XL; <i>CDKL5</i> (Xp22.1), XL; <i>FOXG1</i> (14q12), AD
Angelman-Syndrom	<i>UBE3A</i> (15q11.2), AD
Myoklonisch-atone Epilepsie (Beginn >1 Jahr)	<i>SLC2A1</i> (1p34.2), AD; <i>SLC6A1</i> (3p25.3), AD
Rolando-Epilepsie (Beginn >1 Jahr)	<i>GRIN2A</i> (16p13.2), AD

⁺ Klinische Entitäten aus McTague et al. Lancet Neurol 2016,15:304-16: early myoclonic encephalopathy, early-onset epileptic encephalopathy, early infantile epileptic encephalopathy, infantile spasms, Dravet syndrome, other predominantly myoclonic epilepsies with onset <1y

^a ≥3 Indexpatienten in großen Whole-Exome-Sequencing /Panel-Studien seit 2013: Carvill et al. Nature Genet 2013,45:825-31, Mercimek-Mahmutoglu et al. Epilepsia 2015,56:707-16, Trump et al. J Med Genet 2015,53:310-7; Epi4K Consortium. AJHG 2016,99:287-98. Auswertung der Varianten Klassen 3-5 nach Plon et al. Hum Mutat 2008; 29(11):1282-91

^b Liste aus McTague et al. Lancet Neurol 2016,15:204-16; Auswertung auf pathogene Mutationen (Varianten 4-5).

Bei allen Genen werden chromosomale Lokalisation und Erbgang (AD: autosomal dominant, AR: autosomal rezessiv, XL: X-chromosomal) angegeben.

Bei bestimmten Hirnstrukturveränderungen oder klinischen Verdachtsdiagnosen bzw. bei besonderen Familienkonstellationen ist nach Rücksprache auch eine individuelle molekulargenetische Abklärung möglich.

Technische Daten/Methode: Massiv-parallele Sequenzierung; Anreicherung TruSight One 2013-2016 (Clinical Exome), www.illumina.com/trusightone. Kodierende Sequenzen werden mit ≥20-facher Lesetiefe (Coverage), intronische Sequenzen (+5/-15) mit ≥10-facher Coverage (90% 20-fach) erfasst und ggf. mit anderen Verfahren (Sanger, MLPA) ergänzt.

Voraussetzungen

- ✓ EDTA-Blut des Patienten (5-10 ml)
- ✓ Einverständniserklärung nach Gentechnikgesetz
- ✓ vollständig ausgefüllter und unterschriebener Zuweisungsschein mit
 - Angaben zur Kostenübernahme und Versicherungsdaten des Patienten
 - detaillierten klinischen Informationen und relevanten Vorbefunden

Kontakt

Zentrum Medizinische Genetik Innsbruck, Peter-Mayr-Str. 1, 6020 Innsbruck
Tel. 0512-9003-70531; Fax 0512-9003-73510; email: humgendiag@i-med.ac.at; webseite: www.humgen.at
Direktor: Prof.DDr.med. Johannes Zschocke; Ansprechpartnerin Epilepsien: Prof.Dr.med. Sabine Rudnik

(Stand: Aug 2016)