

**ÄRZTLICHE FACHINFORMATION**  
**PANEL-ANALYSE BEI EPILEPTISCHER ENZEPHALOPATHIE**

**Hintergrundinformation**

Die epileptischen Enzephalopathien sind sehr heterogen; bisher kann bei ca. 10-30% der Fälle eine monogene Ursache identifiziert werden. Da bei ca. 5-10% der Patienten eine chromosomale Veränderung vorliegt, sollte die unauffällige molekulare Karyotypisierung (SNP-Array) Voraussetzung für eine Panel-Analyse sein. Zielgene sind in unserem Institut solche Gene, die wiederholt bei Patienten beobachtet wurden oder therapierelevant sind (Stufe 1-Gene) bzw. die von Expertengruppen benannt wurden oder spezifische Krankheitsbilder verursachen (Stufe 2-Gene) und von unserer Methodik erfasst werden:

<b>Epileptische Enzephalopathie mit Beginn &lt; 1 Jahr<sup>+</sup>, Stufe 1-Gene (Kategorie 1)<sup>a</sup></b>			
<i>CHD2 (15q26.1), AD</i>	<i>GABRB3 (15q12), AD</i>	<i>SCN2A (2q24.3), AD</i>	<i>TCF4 (18q21.2), AD</i>
<i>ALPL (1p36.12), AR</i>	<i>PCDH19 (Xq22.1), XL</i>	<i>SLC9A6 (Xq26.3), XL</i>	<i>TSC1 (9q34.13), AD</i>
<i>CDKL5 (Xp22.1), XL</i>	<i>SCN1A (2q24.3), AD</i>	<i>SYNGAP1 (6p21.3), AD</i>	<i>TSC2 (16p13.3), AD</i>
<i>CACNA1A (19p.13.1), AD</i>	<i>PNPO (17q21.32), AR</i>	<i>STXBP1 (9q34.1), AD</i>	
<i>ALDH4A1 (1p36.13), AR</i>	<i>FOXG1 (14q12), AD</i>	<i>SCN8A (12q13.1), AD</i>	
<i>ALDH7A1 (5q23.2), AR</i>	<i>KCNQ2 (20q13.3), AD</i>	<i>SLC2A1 (1p34.2), AD</i>	

<b>Epileptische Enzephalopathie, Stufe 2-Gene (Kategorie 2)<sup>b</sup></b>			
<i>AARS (16q22.1), AR</i>	<i>GRIN2A (16p13.2), AD</i>	<i>NEDD4L (18q21.3), AD</i>	<i>SLC25A22 (11p15.5), AR</i>
<i>ALG13 (Xq23), XL</i>	<i>GRIN2B (12p13.1), AD</i>	<i>NRXN1 (2p16.3), AR</i>	<i>SLC6A1 (3p25.3), AD</i>
<i>ARHGEF9 (Xq11.1), XL</i>	<i>(GRIN2D (19q13.33), AD)</i>	<i>PIGA (Xp22.2), XL</i>	<i>SMC1A (Xp11.22), XL</i>
<i>ARX (Xp21.3), XL</i>	<i>HCN1 (5p12), AD</i>	<i>PIGO (9p13.3), AR</i>	<i>SPTAN1 (9q34.1), AD</i>
<i>ATP1A3 (19q13.2), AD</i>	<i>HNRNPU (1q44), AD</i>	<i>PLCB1 (20p12.3), AR</i>	<i>ST3GAL3 (1p34.1), AR</i>
<i>DNM1 (9q34.1), AD</i>	<i>IQSEC2 (Xp11.2), XL</i>	<i>PNKP (19q13.3), AR</i>	<i>UBE3A (15q11.2), AD</i>
<i>FLNA (Xq28), XL</i>	<i>MAGI2 (7q21.1), AD</i>	<i>POLG (15q26.1), AR</i>	<i>WVVOX (16q23.1-23.2), AR</i>
<i>GABRA1 (5q34), AD</i>	<i>MBD5 (2q23.1), AD</i>	<i>PRRT2 (16p11.2), AD</i>	<i>ZEB2 (2q22.3), AD</i>
<i>GABRG2 (5q34), AD</i>	<i>MECP2 (Xq28), XL</i>	<i>PTEN (10q23.3), AD</i>	
<i>GLI3 (7p14.1), AD</i>	<i>MEF2C (5q14.3), AD</i>	<i>SCN1B (19q13.1), AD</i>	
<i>GRIN1 (9q34.3), AD</i>	<i>NDP (Xp11.3), XL</i>	<i>SETBP1 (18q12.3), AD</i>	

<sup>+</sup> 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

<sup>a</sup> ≥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. De Kovel et al. Mol Genet & Genom Med 2016,4:568-580) bzw. therapeutisch relevante Gene

Kategorie 1-Gene: Auswertung der Mutationen/Varianten Klasse 3-5 nach Plon et al. Hum Mutat 2008,29:1282-91

<sup>b</sup> Liste aus McTague et al. Lancet Neurol 2016,15:204-16 sowie Gene für spezifische Krankheitsbilder

Kategorie 2-Gene: Auswertung auf pathogene Mutationen (Klasse 4-5) nach Plon et al. Hum Mutat 2008,29:1282-91

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

Bei bestimmten klinischen Verdachtsdiagnosen bzw. bei besonderen Familienkonstellationen ist nach Rücksprache auch eine individuelle molekulargenetische Abklärung möglich. Bei Kindern blutsverwandter Eltern oder betroffenen Geschwistern, die einen autosomal rezessiven Erbgang nahe legen, ist es sinnvoll, über einen SNP-Array zunächst eine Autozygotiekartierung vorzunehmen, um nachfolgend gezielt autosomal rezessive Kandidatengene zu analysieren.

**Technische Daten/Methode:** Massiv-parallele Sequenzierung (TruSight One); 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: Dez 2017)