



FN MOTOL

## Fakultní nemocnice v Motole

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Laboratoře ÚBLG

Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol

Přednosta: Prof. MUDr. Milan Macek, DrSc.

<http://www.fnmotol.cz/ubl/>



### Syndrom Dravetové, OMIM 182389

V roce 1978 popsala Charlotte Dravetová SMEI - závažnou myoklonickou epilepsii v časném dětském věku. Pacienti trpí jak generalizovanými, tak parciálními záchvaty. Vážná myoklonická epilepsie začíná během prvního roku života a je následována psychomotorickou retardací a dalšími neurologickými problémy. Přes 70% pacientů se syndromem Dravetové má mutaci v genu *SCN1A*, nejčastěji nonsense a s posunem čtecího rámce, zatímco missense mutace jsou častější u GEFS+ (generalizovaná epilepsie s febrilními křečemi plus) – u 5-10% pacientů. Missense mutace vedoucí ke SMEI leží převážně v pórové oblasti sodíkového kanálu.

Gen *SCN1A* na chromozomu 2q24 tvoří 26 exonů, je dlouhý 100 kb, mRNA má 6 030 bp.

Bylo popsáno přes 600 mutací, asi polovina jsou nonsense a delece vedoucí ke ztrátě funkce sodíkového kanálu. Pacienti s mutací vedoucí ke zkrácení proteinu mívají časnější nástup onemocnění. Korelace genotyp - fenotyp však neukazuje jasný vztah mezi typem mutace a jejím fenotypovým vyjádřením, funkční studie dosud nepotvrdily žádnou konzistentní souvislost mezi změnami ve vlastnostech kanálu a fenotypem.

*De novo* mutace bývají většinou paternálního původu, je však třeba brát v úvahu prokázanou existenci germinálního mozaicismu. Ten přispívá k fenotypové variabilitě, rodiče s mozaikou mohou být asymptomatictí nebo mají méně závažné postižení v závislosti na počtu buněk s mutací v mozku.

Záchvatová onemocnění spojená se *SCN1A* se dědí autozomálně dominantně.

Významné množství pacientů se SMEI má v rodinné anamnéze záchvatové onemocnění nebo febrilní křeče zapadající do spektra GEFS+. Nosiči mutace bez penetrance a různá míra exprese postižení nosičů implikují, že s kanálopatiemi souvisí různé modifikátory funkce v genetickém pozadí. Důsledkem je u velkého počtu mutací široká variabilita v závažnosti postižení. Jedná se patrně o polygenní syndrom – pacienti se stejnou mutací mají různý fenotyp.

#### **Indikační kritéria** (<http://www.dravetfoundation.org/dravet-syndrome/consider-dravet/diagnostic-criteria>)

- záchvaty v prvním roce života jinak zdravého dítěte
- záchvaty generalizované nebo unilaterální, protrahované
- po prvním roce života se objeví jiné typy záchvatů, myoklonické, absence, parciální komplexní
- prakticky u všech pacientů delší vystavení vysokým teplotám vyvolá záchvat
- záchvaty spojené s horečkami při nemoci nebo po vakcinaci, s horkými koupelemi, zvýšenou aktivitou a náhlými změnami teploty
- záchvaty může někdy přivodit prudké či některé vizuální vjemy
- EEG je zpočátku často normální, později vykazuje zpomalení aktivity pozadí generalizované mnohočetné hroty
- většina pacientů se zpočátku vyvíjí normálně, během prvních let života se však vývoj zpomaluje nebo stagnuje
- prakticky u všech pacientů jistá míra hypotonie
- mnozí pacienti mají nestabilní chůzi a problémy s rovnováhou
- mladší pacienti mívají pronaci kotníku a ploché nohy, někteří postupem času chodí shrbeně



FN MOTOL

# Fakultní nemocnice v Motole

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

## Laboratoře ÚBLG

### Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol

Přednosta: Prof. MUDr. Milan Macek, DrSc.

<http://www.fnmotol.cz/ublg/>

Ústav biologie a lékařské genetiky

## Analytické metody

Metoda	Vyšetřované markery/oblasti:
Cílené vyšetření metodou sekvenování dle Sangera	Mutace v kódující oblasti genu <i>SCN1A</i> Ref. Sek. NM_001165963.1
Cílené vyšetření pomocí SALSA MLPA kitu P137 (MRC - Holland)	Delece a duplikace u vybraných exonů genu <i>SCN1A</i>
Vyšetření metodou NGS- panel Unicorn	Mutace a změny počtu kopií kódující oblasti genu <i>SCN1A</i> Ref. Sek. NM_001165963.1

## Doby odezvy vzorků

Metoda	Doba odezvy (pracovní dny):	
	Běžně	Statim
Cílené vyšetření <i>SCN1A</i> metodou sekvenování dle Sangera a MLPA vyšetření <i>SCN1A</i> genu	25	10
Vyšetření metodou NGS - panel Unicorn	120	25

Kontaktní informace	Požadavky na vzorek	Odkazy
<p><b>Oddělení lékařské molekulární genetiky, 4.patro G</b></p> <p>ÚBLG 2. LF UK a FN Motol V Úvalu 84, Praha 5, 150 06</p> <p><b>Centrální příjem vzorků:</b> Po – Pá 7:30h – 14.30h</p>	<p><b>Krev – 5 ml do K<sub>3</sub>EDTA</b></p> <p><b>Izolovaná DNA - 50- 300 ng/μl</b> a více v množství minimálně 200 μl</p> <p><b>Vzorek označit</b> minimálně jménem, příjmením a rodným číslem pacienta a datem odběru vzorku. DNA plodu označit jednoznačně jako DNA plodu.</p>	

**Transport vzorku** musí respektovat maximální dobu stability vzorku - viz Laboratorní příručka ÚBLG. Transport vzorku poštou musí vyhovět požadavkům České pošty.