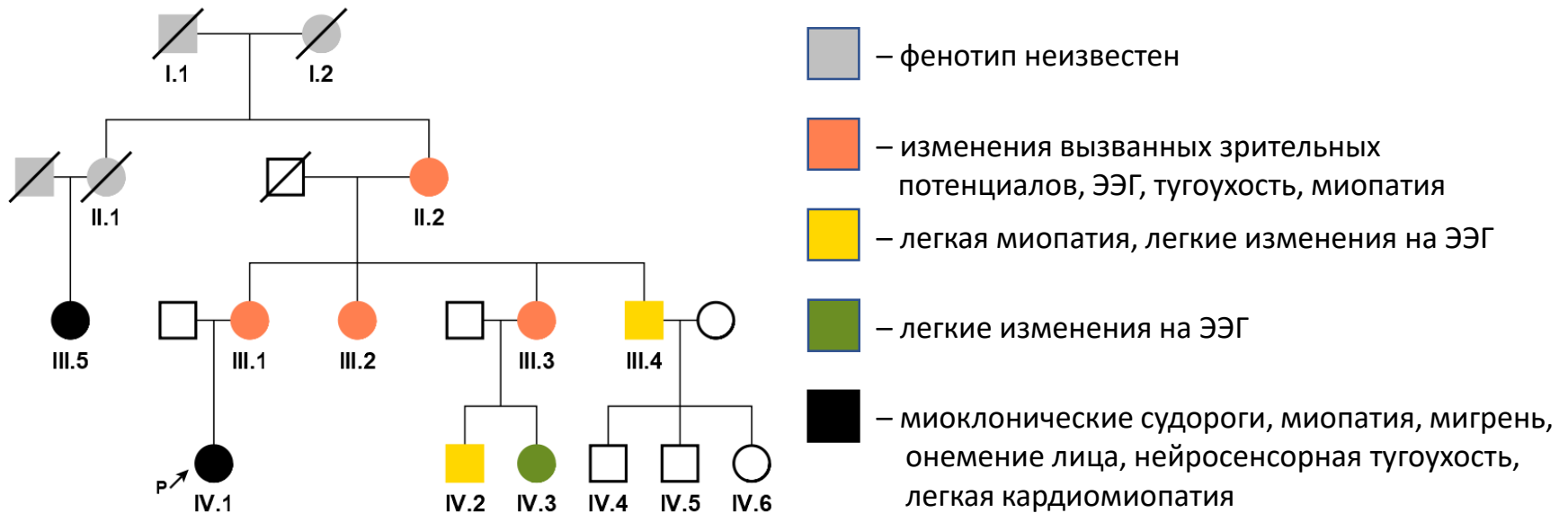


Кейс 1

Пробанд, женщина 1984 г.р., в возрасте 16 лет начала испытывать спонтанные миоклонические приступы, которые прогрессировали в течение более 10 лет. На момент осмотра отмечаются изнуряющие миоклонусы, миопатия, нейросенсорная тугоухость, деменция, гиповентиляция, а также легкая кардиомиопатия. Родословная пробанда представлена ниже. Отмечается разнообразие клинических проявлений заболевания у родственников пробанда.

Вопрос. Обоснуйте выбор варианта нуклеотидной последовательности, который может объяснить клиническую картину пациента.

Родословная



1.SGCE: p.Trp7Ter/+

2.m.8344A>G

3.MYO6: p.Arg1166Ter/+

Результаты ДНК-диагностики

1.SGCE: p.Trp7Ter/+

2.m.8344A>G

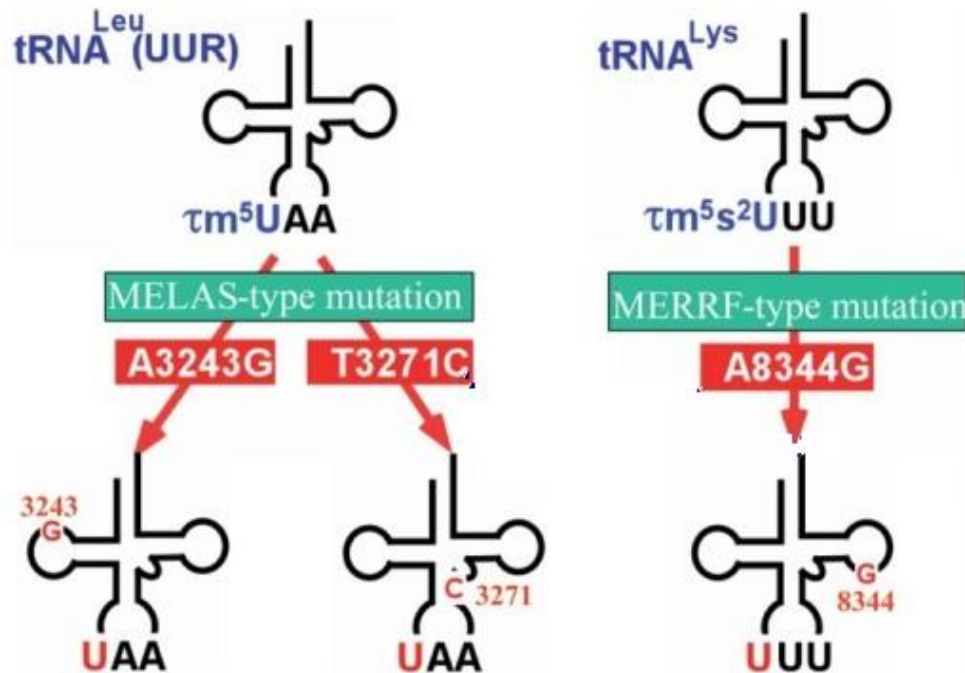
3.MYO6: p.Arg1166Ter/+

Синдром MERRF

Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers

- Основной симптомокомплекс включает: различные виды эпилептических приступов (миоклонические, генерализованные тонико-клонические, атонические и другие), мозжечковую атаксию и прогрессирующую мышечную слабость, миоклонии, нейросенсорная тугоухость, полиневропатический синдром, снижение интеллекта, атрофия зрительных нервов.
- Вызывается мутациями в генах MTTK, MTTL1, MTTN, MTTS1, MTTS2, MTTF
- От 80 до 90% MERRF образовано мутаций с.8344A>G в гене MTTK.
- Частота очень низкая, в Финляндии составляет 1,5:100 000, на севере Англии - 0,25: 100 000 и 0,25:100 000 среди детского населения на западе Швеции.
- Возраст начала заболевания - от юношеского до пятого десятилетия жизни. Ранний возраст начала коррелирует с тяжестью клинических проявлений.

Мутации в мтДНК, приводящие к нарушениям синтеза белка



Мутации в генах тРНК встречаются только в состоянии гетероплазмы – очевидно, по причине летальности зигот с гомоплазмией *in utero*

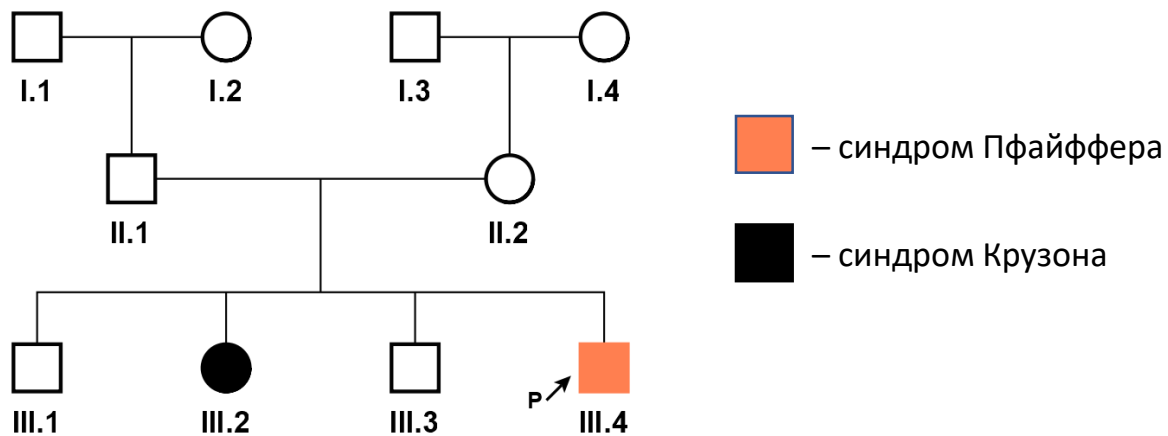
Кейс 2

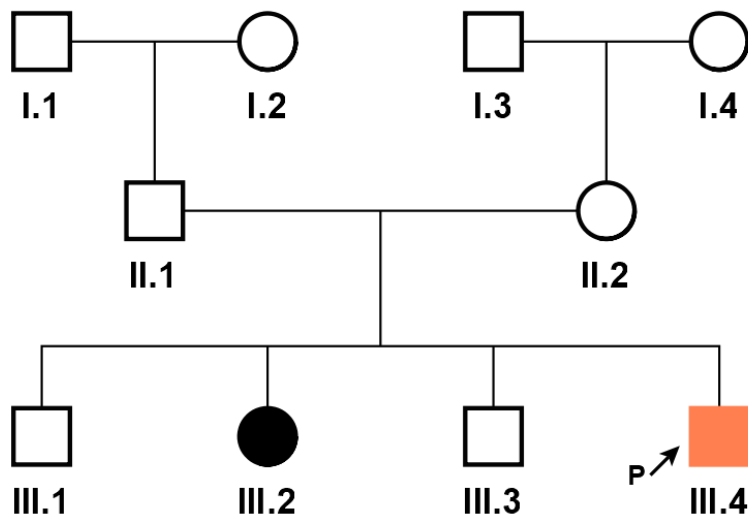
На приеме врача-генетика здоровые родители с двумя больными детьми. Пробанд — новорожденный с выраженным краниосиностозом, гидроцефалией, черепом, имеющий форму листа клевера, широким и укороченным большим пальцем на ногах. На основании клинической картины предполагается синдром Пфайффера. Пораженный sibс имеет диагноз синдрома Крузона. Остальные sibсы здоровы.





Родословная

Family Var 2





1. SKI, p.Val370Ala/+
2. FGFR1, p.Pro831Leu/+
3. FGFR2, p.Cys342Tyr/+

 – синдром Пфайффера
 – синдром Крузона

III.2



III.4



Результаты ДНК-диагностики

1. SKI, p.Val370Ala/+
2. FGFR1, p.Pro831Leu/+
3. FGFR2, p.Cys342Tyr/+

Кейс 3

- Мужской пол, 2 года
- Дебют: Младенческий
- Задержка набора массы тела и роста (-1SD)
- Тотальная гипотония
- В 1 месяц жизни тонико-клонические генерализованные приступы до 4-5 раз в день
- Фармакорезистентные приступы
- Нистагм
- Брахицефалия
- Эпизоды автоагрессии
- Не поддерживает зрительный контакт

- Cerebral atrophy
- Cerebellar atrophy
- Hypomyelination



4 варианта нуклеотидной последовательности с неизвестным клиническим значением

Ген	Вариант	Тип наследования	Описан ранее	Функциональный эффект
ADSL	c.340T>C	Рецессивный	Да	Аминокислотная замена
ADSL	c.859A>G	Рецессивный	Нет	Аминокислотная замена
SCN1A	C.3478G>A	Доминатный	Нет	Аминокислотная замена
KCNQ2	c.1545G>T	Доминатный	Да	Аминокислотная замена

- Мужской пол, 2 года
- Дебют: Младенческий
- Задержка набора массы тела и роста (-1SD)
- Тотальная гипотония
- В 1 месяц жизни тонико-клонические генерализованные приступы до 4-5 раз в день
- Фармакорезистентные приступы
- Нистагм
- Брахицефалия
- Эпизоды аутоагрессии
- Не поддерживает зрительный контакт

Выберете наиболее вероятную причину

4 варианта нуклеотидной последовательности с неизвестным клиническим значением

Ген	Вариант	Тип наследования	Частота в популяции	Описан ранее	Функциональный эффект
<i>ADSL</i>	c.340T>C	Рецессивный	0.00003	Да	Аминокислотная замена
<i>ADSL</i>	c.859A>G	Рецессивный	0.000007	Нет	Аминокислотная замена
<i>SCN1A</i>	C.3478G>A	Доминатный	0,000007	Нет	Аминокислотная замена
<i>KCNQ2</i>	c.1545G>T	Доминатный	0,002302	Да	Аминокислотная замена

SCN1A

Population	Allele Count	Allele Number	Number of Homozygotes	Allele Frequency
‣ South Asian	2	30604	1	0.00006535
‣ African	0	16250	0	0.000
‣ Latino	0	34572	0	0.000
‣ Ashkenazi Jewish	0	10074	0	0.000
‣ East Asian	0	18382	0	0.000
‣ European (Finnish)	0	21642	0	0.000
‣ European (non-Finnish)	0	113424	0	0.000
‣ Other	0	6134	0	0.000
Male	2	135686	1	0.00001474
Female	0	115396	0	0.000
Total	2	251082	1	0.000007966

KCNQ2

Pediatr Neurol. 2009 May;40(5):387-91. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.12.004.

Benign familial neonatal convulsions: novel mutation in a newborn.

Lee IC¹, Chen JY, Chen YJ, Yu JS, Su PH.

Author information

- 1 Division of Pediatric Neurology, Department of Pediatrics, College of Medicine, Chung-Shan Medical University Hospital, Institute of Medicine of Chung-Shan Medical University, Taichung, Taiwan.

Abstract

Benign familial neonatal convulsions are a rare, autosomal-dominant form of neonatal epileptic syndrome. It can occur 1 week after birth, and usually involves frequent episodes, but with a benign course. The diagnosis depends on family history and clinical features. The mutant gene locates at 20q13, a voltage-gated potassium-channel gene (KCNQ2). Our patient exhibited an uneventful delivery course and onset of seizures at age 2 days. The general tonic seizures were unique and asymmetric, with frequencies of >20 per day. Results of examinations were within normal limits, including biochemistry and brain magnetic resonance imaging. Abnormalities included a small ventricular septum defect on cardiac sonography unrelated to the seizures, and nonspecific, multiple, high-voltage sharp waves and spike waves occurring infrequently in the central region on electroencephalogram. After phenobarbital and phenytoin use, the seizures persisted. On day 12, another antiepileptic drug, vigabatrin (unavailable in the United States), was used, and seizures decreased. A novel mutation of KCNQ2 was identified from a blood sample. The baby had occasional seizures with drug treatment at age 3 months. Benign familial neonatal convulsion should be considered in a baby with a unique seizure pattern and positive family history. Genetic

Count	Allele Number	Number of Homozygotes	Allele Frequency
19942	12		0.03390
7170	0		0.001534
30610	0		0.0001960
35414	0		0.0001412
24850	0		0.0001207
125886	0		0.00001589
10296	0		0.000
25100	0		0.000
127214	8		0.002775
152054	4		0.002302
279268	12		0.002517

Клинический синопсис ADSL-ассоциированных заболеваний

Adenylosuccinase deficiency

- Задержка роста
 - Брахицефалия или микроцефалия
 - Длинный фильтр, низкорасположенные ушные раковины, маленький нос, вывернутые ноздри, тонкая верхняя губа, широкий Рот
 - Страбизм, нистагм
 - Мышечная слабость
 - Тяжелая задержка психомоторного развития
 - Гипотония и/или Спастичность
 - Атаксичная походка или отсутствие ходьбы
 - Приступы
 - МРТ картина: атрофия белого вещества, атрофия мозжечка, гипомиелинизация
 - Стереотипные движения, аутоагрессия
 - Дебют в младенческом возрасте
- Мужской пол, 2 года
 - Дебют: Младенческий
 - Задержка набора массы тела
 - Тотальная гипотония
 - В 1 месяц жизни приступы до 4-5 раз в день
 - Фармокореистесные приступы
 - Нистагм
 - Брахицефалия
 - Эпизоды аутоагрессии
 - Не поддерживает зрительный контакт

Клинический синопсис ADSL-ассоциированных заболеваний

- **Задержка роста**
- **Брахицефалия** или микроцефалия
- Длинный фильтр, низкорасположенные ушные раковины, маленький нос, вывернутые пальцы тонкие
- Стра
- Мыш
- **Тяже**
- **Гипо**
- Атаки
- **Прис.,**
- **MRT картина: атрофия белого вещества, атрофия мозжечка, гипомиелинизация**
- Стереотипные движения, **аутоагрессия**
- Дебют **в младенческом возрасте**

- Мужской пол, 2 года
- **Дебют: Младенческий**

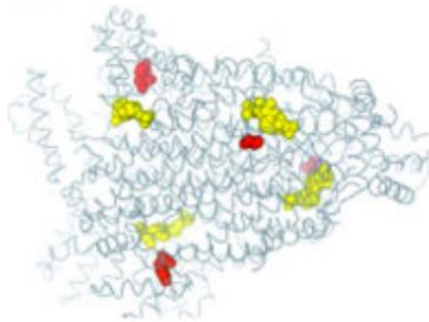
Высокая вариабельность фенотипа от
неонатальной энцефалопатии до умеренной
умственной отсталости с аутистическими
чертами

ла и роста (-

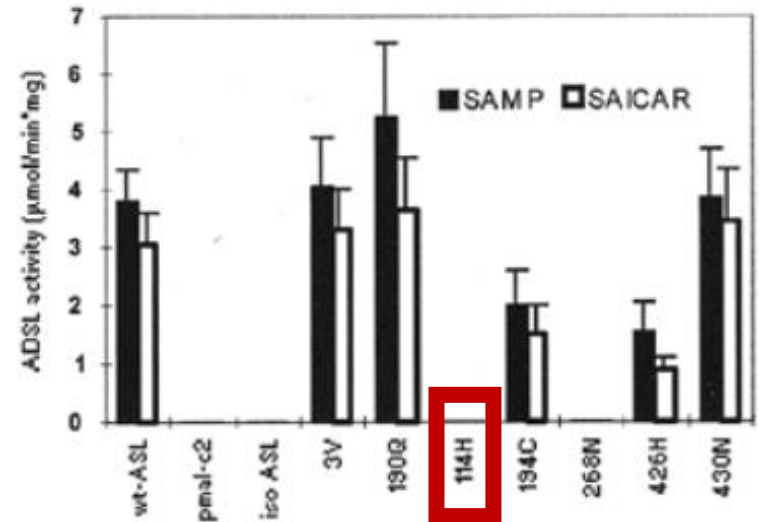
тупы

- **Эпизоды аутоагрессии**
- **Не поддерживает зрительный контакт**

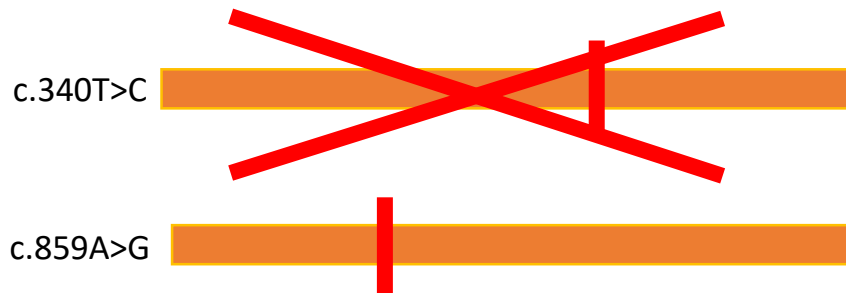
Как проверить эффект вариантов в трансположение?



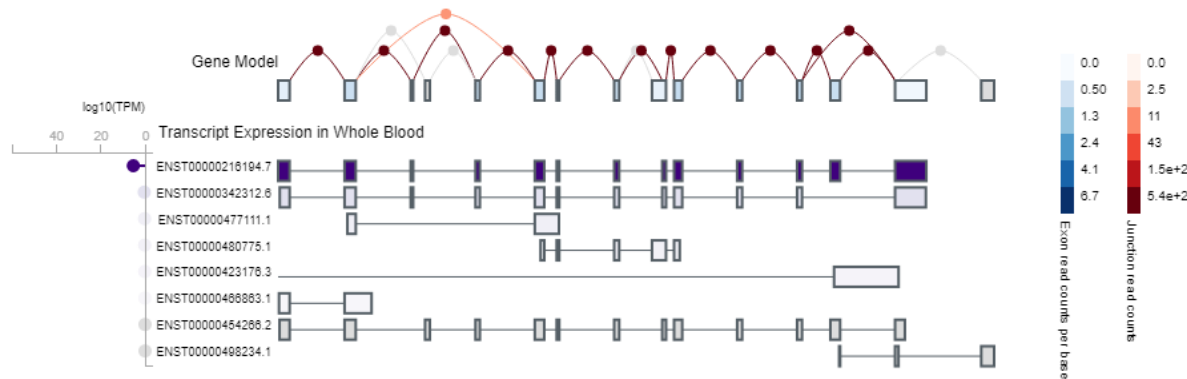
C



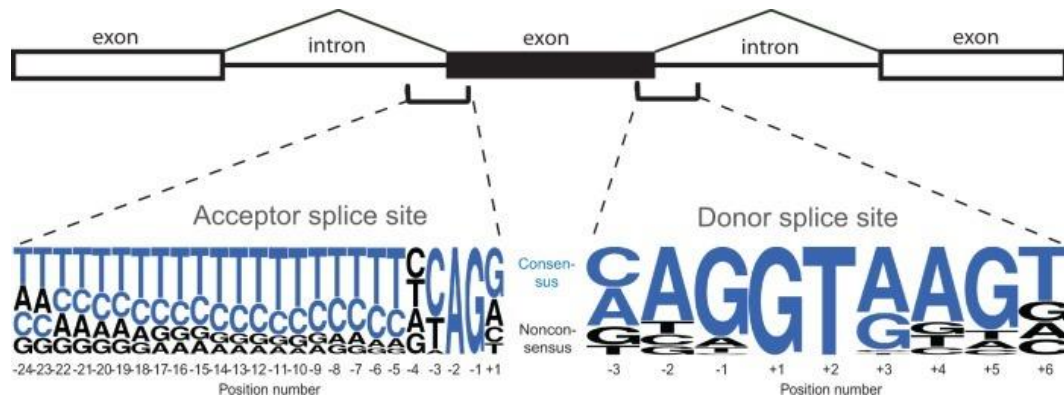
Как проверить эффект вариантов в трансположение?



Функциональный анализ снижение активности фермента показал снижение функции до значений близких к нулю



Возможно образование нового донорного сайта сплайсинга?



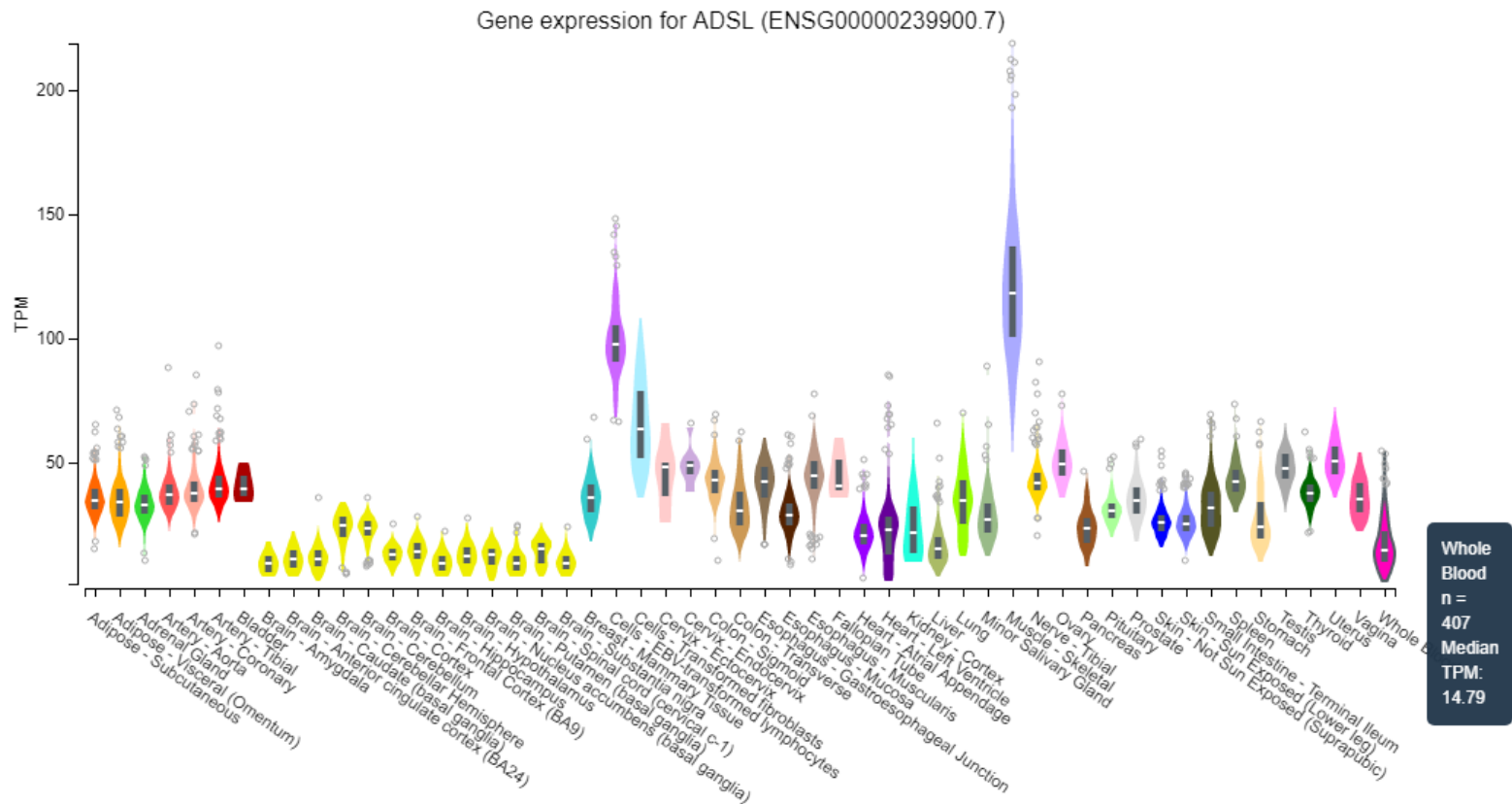
WT (59.80)

MUT (86.64)

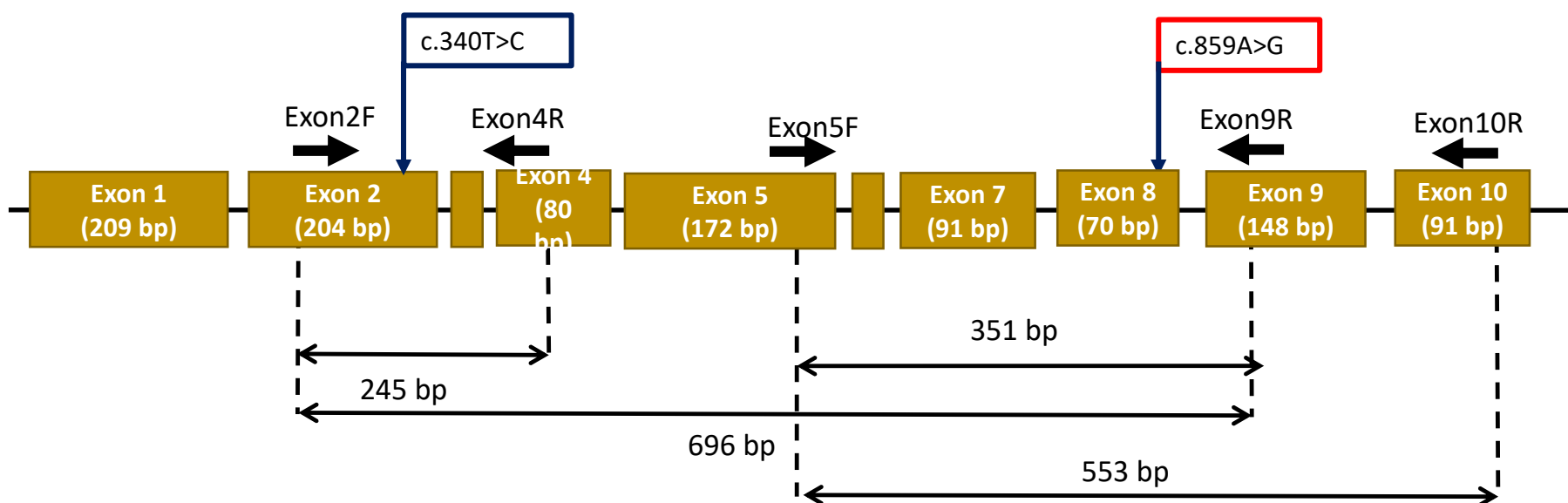
CAG**A**TTG g t g a g t

C A G **gg** t t g g t

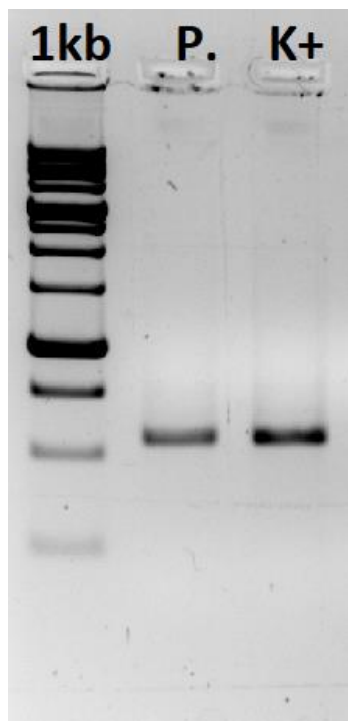
Экспрессия



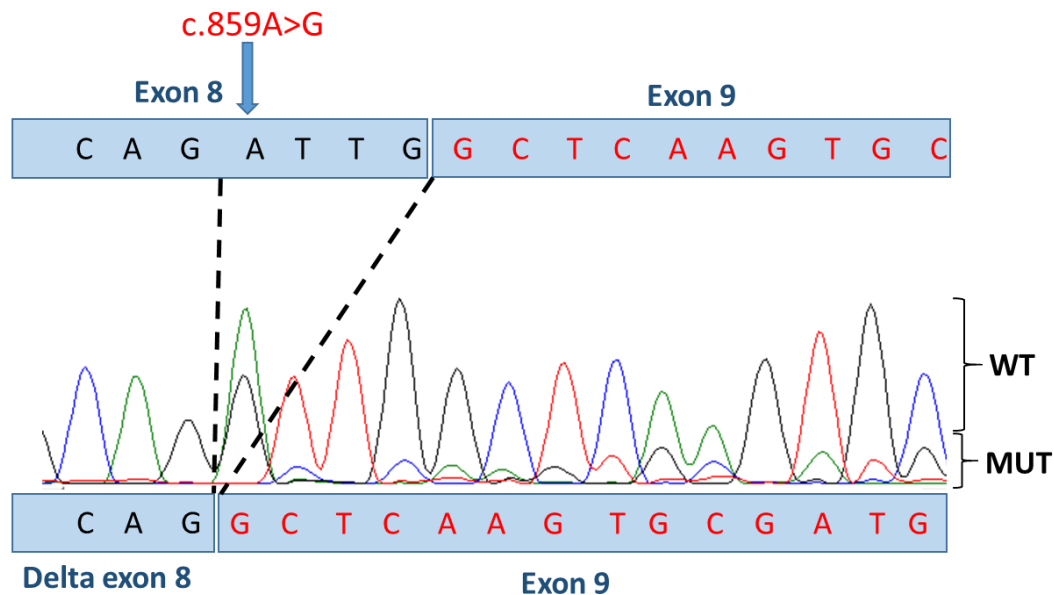
Система RT-PCR



Анализ влияния c.859A>G на структуру мРНК



P. – пациент
K+ – здоровый контроль



Влияние на белок:

p.(Ile287Alafs*24)