

Information zur Molekulargenetischen Diagnostik

Version vom 01.08.2013

Double cortex-Syndrom/subcortikale Bandheterotopie

Klinik: breites klinisches Spektrum von mentaler und motorischer Entwicklungsverzögerung und therapierefraktären Anfällen bis hin zu klinisch unauffälligen Merkmalsträgerinnen. Das klinische Bild korreliert grob mit der Ausdehnung der im MRT darstellbaren Migrationsstörung in Form einer bandförmigen bilateralen Akkumulation von Neuronen in der weißen Substanz.

Vererbung: X-chromosomal (heterozygote Trägerinnen einer *DCX*-Mutation; selten milde hemizygoten *DCX*-Mutationen bei männlichen Anlageträgern (*DCX*-Mutationsträger zumeist klassische Lissenzephalie) oder seltener autosomal-dominant (somatische Mosaik oder mildere *LIS1*-Mutationen; *TUBA1A*-Mutationen – beide zumeist auch klassische Lissenzephalie). Keine eindeutigen Hinweise auf Genotyp-Phänotyp-Korrelation.

Untersuchungsmethoden

untersuchte Gene abhängig von zerebraler Bildgebung (bevorzugt cMRT) und klinischer Symptomatik

Gen	MIM Gen	chromosom. Lokalisation	MIM Phänotyp	Vererbung	Sequenzierung	MLPA-Sonden (Anzahl)
<i>Doublecortin (DCX)</i>	300121	Xq23	300067	X-chr. dom.	Exon 3-9	8
<i>LIS1 (PAFAH1B1)</i>	601545	17p13.3	607432	aut. dom.	Exon 2-11	21
<i>TUBA1A</i>	602529	12q13.12	611603	aut. dom.	Exon 1-4	-

- ggf. DNA-Präparation
- Direkte **Sequenzierung** komplette kodierende Gen-Region inkl. flankierender Intronsequenzen
- ggf. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (**MLPA**)-Analyse (MRC Holland) zum Nachweis von Exon-Deletionen/Duplikationen
- Abklärung **Anlageträgerschaft** prä- und postnatal auf familiär bekannte Mutationen (Sequenzierung mutationsspezifische Exons zwei unabhängiger PCR-Produkte bzw. MLPA)

Präanalytik

Benötigtes Material

bevorzugt 5-10 ml EDTA-Blut, alternativ genomische DNA

Benötigte Unterlagen

vollständig ausgefülltes Anforderungsformular inkl. Bestätigung der Einwilligung nach GenDG

Versandart

ungekühlt per Post im wattierten Umschlag

Untersuchungsdauer

je Gen ca. 2-3 Wochen (bei Schwangerschaft ca. 1-2 Wochen)
bei simultaner Analyse entsprechend kürzer

Materialversand an:

Humangenetisches Labor PD Dr. Hehr
des Zentrums für Humangenetik
Luitpoldstr. 4
93047 Regensburg
Deutschland

Kontakt:

gerne stehen wir für Fragen zur Verfügung
PD Dr. med. Ute Hehr
Fachärztin für Humangenetik
Tel: 0941-586133-11
Fax: 0941-586133-29
info@humangenetik-regensburg.de

Kostenträger

Gesetzliche Krankenkasse:

Die ambulante veranlasste molekulargenetische Labordiagnostik inkl. humangenetischem Befundbericht wird bei Indikation von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen und unterliegt **nicht** dem Laborbudget des überweisenden Arztes. Die ambulante Abrechnung erfolgt mit einem Überweisungsschein (Muster 10). Bitte vermerken Sie hierfür auf der Überweisung im dafür vorgesehenen Feld die Ausnahmeziffer 32010. Stationär veranlasste Analysen werden dem Einsender nach Aufwand mit GOÄ 1,0 in Rechnung gestellt.

Privat:

Die Kosten für die Genanalyse inkl. DNA-Präparation und humangenetischem Befundbericht werden bei Indikation in der Regel von den privaten Krankenkassen übernommen. Wir empfehlen dennoch, sich vorab die Kostenübernahme bestätigen zu lassen. Auf Wunsch senden wir Ihnen hierfür gern einen Kostenvoranschlag zu.

Schwerpunkt

Unsere **interdisziplinäre neurogenetische Arbeitsgruppe** (Leitung: Prof. Dr. med. Jürgen Winkler, Prof. Dr. rer. nat. Ludwig Aigner und PD Dr. med. Ute Hehr) führt seit mehr als 10 Jahren **klinische und molekulargenetische Untersuchungen zur Pathogenese und Genotyp-Phänotyp-Korrelation angeborener Hirnfehlbildungen** (insbesondere **neuronalen Migrationsstörungen** und Holoprosenzephalie) durch. Die diagnostische Einordnung erfolgt anhand der zerebralen Bildgebung (cMRT) in Kombination mit der klinischen Symptomatik. Mit einer gezielten genetischen Diagnostik können heute für ca. 28% der Gesamtkohorte von Patienten mit neuronalen Migrationsstörungen die ursächlichen genetischen Veränderungen aufgeklärt werden und ermöglichen eine präzise Beratung der Familie zum Krankheitsbild, evtl. zusätzlich notwendigen Vorsorgeuntersuchungen sowie zum Wiederholungsrisiko für weitere Angehörige. Für schwerwiegende Erkrankungen kann dann auch die Möglichkeit einer gezielten vorgeburtlichen molekulargenetischen Diagnostik in einer nachfolgenden Schwangerschaft angesprochen werden. Zusätzlich ermöglichen diese Arbeiten auch neue Einblicke in die genetische Regulation der neuronalen Migration.

Aktuelle Studie

Speziell führen wir aktuell gemeinsam mit dem ZEE Erlangen (Studienleitung PD Dr. med. Burkhard Kasper, Klinik für Neurologie der Universität Erlangen-Nürnberg) eine **Studie zum DCX-assoziierten Double Cortex-Syndrom (DCS)** durch, in welcher zunächst für erwachsene DCX-Patientinnen mit heterozygoter *DCX*-Mutation das klinische Spektrum des Anfallsleidens, deren Ansprechen auf die eingesetzten Therapieschemata sowie die Neurokognition erfasst werden. Die hiermit erarbeiteten Untersuchungsabläufe sollen dann auch für weitere Patientengruppen mit genetisch definierten neuronalen Migrationsstörungen eingesetzt werden mit dem langfristigen Ziel einer weiteren Aufklärung der Pathogenese sowie Verbesserung der medikamentösen Therapie und Lebensqualität.

Literatur

Bahi-Buisson N, Souville I, Fourniol FJ, Toussaint A, Moores CA, Houdusse A, Lemaitre JY, Poirier K, Khalaf-Nazzal R, Hully M, Leger PL, Elie C, Boddaert N, Beldjord C, Chelly J, Francis F; SBH-LIS European Consortium (2013). [New insights into genotype-phenotype correlations for the doublecortin-related lissencephaly spectrum](#). Brain. 136:223-44.

Hehr U, Uyanik G, Aigner L, Couillard-Despres S, Winkler J. (2011) [DCX-Related Disorders](#). In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. 2007 Oct 19 [updated 2011 Mar 24].

Haverfield EV, Whited AJ, Petras KS, Dobyms WB, Das S. (2009) [Intragenic deletions and duplications of the LIS1 and DCX genes: a major disease-causing mechanism in lissencephaly and subcortical band heterotopia](#). Eur J Hum Genet. 2009 Jul;17(7):911-8.

Leger PL, Souville I, Boddaert N, Elie C, Pinard JM, Plouin P, Moutard ML, des Portes V, Van Esch H, Joriot S, Renard JL, Chelly J, Francis F, Beldjord C, Bahi-Buisson N. (2008) [The location of DCX mutations predicts malformation severity in X-linked lissencephaly](#). Neurogenetics. 2008 Oct;9(4):277-85.

Mei D, Parrini E, Pasqualetti M, Tortorella G, Franzoni E, Giussani U, Marini C, Migliarini S, Guerrini R. [Multiplex ligation-dependent probe amplification detects DCX gene deletions in band heterotopia](#). Neurology. 2007 Feb 6;68(6):446-50.

Martin P, Uyanik G, Wiemer-Kruel A, Schneider S, Gross C, Hehr U, Winkler J. [Different clinical and morphological phenotypes in monozygotic twins with identical DCX mutation](#). J Neurol. 2004 Jan;251(1):108-10.

Guerrini R, Moro F, Andermann E, Hughes E, D'Agostino D, Carrozzo R, Bernasconi A, Flinter F, Parmeggiani L, Volzone A, Parrini E, Mei D, Jarosz JM, Morris RG, Pratt P, Tortorella G, Dubeau F, Andermann F, Dobyms WB, Das S. [Nonsyndromic mental retardation and cryptogenic epilepsy in women with doublecortin gene mutations](#). Ann Neurol. 2003 Jul;54(1):30-7.



Praxis und Labor für
Humangenetik
PD Dr. Ute Hehr
Fachärztin für Humangenetik

Aigner L, Uyanik G, Couillard-Despres S, Ploetz S, Wolff G, Morris-Rosendahl D, Martin P, Eckel U, Spranger S, Otte J, Woerle H, Holthausen H, Apheshiotis N, Fluegel D, Winkler J. [Somatic mosaicism and variable penetrance in doublecortin-associated migration disorders.](#) Neurology. 2003 Jan 28;60(2):329-32.

D'Agostino MD, Bernasconi A, Das S, Bastos A, Valerio RM, Palmieri A, Costa da Costa J, Scheffer IE, Berkovic S, Guerrini R, Dravet C, Ono J, Gigli G, Federico A, Booth F, Bernardi B, Volpi L, Tassinari CA, Guggenheim MA, Ledbetter DH, Gleeson JG, Lopes-Cendes I, Vossler DG, Malaspina E, Franzoni E, Sartori RJ, Mitchell MH, Mercho S, Dubeau F, Andermann F, Dobyns WB, Andermann E. [Subcortical band heterotopia \(SBH\) in males: clinical, imaging and genetic findings in comparison with females.](#) Brain. 2002 Nov;125(Pt 11):2507-22.

Matsumoto N, Leventer RJ, Kuc JA, Mewborn SK, Dudlicek LL, Ramocki MB, Pilz DT, Mills PL, Das S, Ross ME, Ledbetter DH, Dobyns WB. (2001) [Mutation analysis of the DCX gene and genotype/phenotype correlation in subcortical band heterotopia.](#) Eur J Hum Genet. 2001 Jan;9(1):5-12.

Aigner L, Fluegel D, Dietrich J, Ploetz S, Winkler J. (2000) [Isolated lissencephaly sequence and double-cortex syndrome in a German family with a novel doublecortin mutation.](#) Neuropediatrics. 2000 Aug;31(4):195-8.



Praxis und Labor für
Humangenetik
PD Dr. Ute Hehr
Fachärztin für Humangenetik