

## ÄRZTLICHE FACHINFORMATION PANEL-ANALYSE BEI HEREDITÄREN NEUROPATHIEN

### Hintergrundinformation

Die Charcot-Marie-Tooth (CMT)-Neuropathien, auch als hereditäre motorisch-sensible Neuropathien (HMSN) bezeichnet, stellen mit einer Prävalenz von 1 zu 2.500 einen Anteil von etwa 90% aller erblichen Neuropathien. Die Gruppe ist genetisch außerordentlich heterogen. Es wird elektrophysiologisch eine demyelinisierende CMT1 (internationaler Referenzwert: < 38 m/s für die motorische Nervenleitgeschwindigkeit des N. medianus) von einer axonalen CMT2 (Nervenleitgeschwindigkeit normal oder nur gering reduziert) unterschieden. Klinisch-genetische Übergänge bestehen zwischen CMT1 und CMT2 sowie zu den seltenen rein motorischen Neuropathien (HMN) bzw. distalen spinalen Muskelatrophien und den Formen mit vorwiegend sensibler und autonomer Beteiligung (HSN/HSAN).

Bei Verdacht auf eine CMT-Neuropathie bietet das Zentrum Medizinische Genetik Innsbruck sowohl die Analyse einzelner Gene als auch indikationsbezogene Gengruppen-Analysen (Panel-Untersuchungen) an. Grundsätzlich sollte bei jedem Patienten mit Verdacht auf eine **CMT-Neuropathie** oder **hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckpareisen (HNPP)** vor einer Panel-Sequenzierung eine **PMP22-Duplikation/Deletion** mittels quantitativer Analyse (MLPA) erfolgen. Bei Patienten mit Verdacht auf eine X-chromosomale CMT wird zunächst eine Sequenzierung von kodierenden und nicht-kodierenden Bereichen des **GJB1-Gens** durchgeführt. In unserem Panel-Ansatz erfolgt die parallele Sequenzierung der **CMT- bzw. HMN-Gene**, die in größeren Patientenserien wiederholt Mutationen zeigten. Für die HSN/HSAN bieten wir nur bei individuellen Fragestellungen und familiärer Belastung eine genetische Analyse an.

### CMT/HMN-Panel: Gen, Lokalisation (Erbgang)<sup>#</sup>

<i>AARS, 16q22.1 (AD)</i>	<i>ATP7A, Xq21.1 (XL)</i>	<i>BICD2, 11q22.31 (AD)</i>	<i>BSCL2, 11q12.3 (AD)</i>
<i>DHTKD1, 10p14 (AD)</i>	<i>DNM2, 19p13.2 (AD)</i>	<i>DYNC1H1, 14q32.31 (AD)</i>	<i>EGR2, 10q21.3 (AD/AR)</i>
<i>FGD4, 12p11.21 (AR)</i>	<i>FIG4, 6q21 (AR)</i>	<i>GARS, 7p14.3 (AD)</i>	<i>GDAP1, 8q21.11 (AD, AR)</i>
<i>GJB1/Cx32, Xq13.1 (XL)</i>	<i>HINT1, 5q23.3 (AR)</i>	<i>HSPB1/HSP27, 7q11.23 (AD)</i>	<i>IGHMBP2, 11q13.1 (AR)</i>
<i>INF2, 14q32.33 (AD)</i>	<i>LITAF/SIMPLE, 16p13.13 (AD)</i>	<i>LMNA, 1q22 (AR)</i>	<i>MFN2, 1p36.2 (AD/AR)</i>
<i>MME, 3q25.2 (AD/AR)</i>	<i>MPZ/P0, 1q22-23 (AD)</i>	<i>NEFL, 8q21 (AD)</i>	<i>NDRG1, 8q24.22 (AR)</i>
<i>PMP22, 17p11.2 (AD)</i>	<i>PRX, 19q13.2 (AR)</i>	<i>REEP1, 2p11.2 (AD)</i>	<i>SBF2, 11p15.4 (AR)</i>
<i>SH3TC2, 5q23-33 (AR)</i>	<i>TRPV4, 12q24.11 (AD)</i>	<i>TTR, 18q12.1 (AD)</i>	

Bei allen Indikationen bzw. Genen ist der Erbgang (AD: autosomal dominant, AR: autosomal rezessiv, XL: X-chromosomal) angegeben.

<sup>#</sup> Gene aus großen Panel-Studien seit 2014: DiVincenzo et al. Mol Genet Genomic Med 2014,2:522-9; Antoniadi et al. BMC Medical Genetics 2015,16:84; Lassuthova et al. Orphanet J Rare Dis 2016,11:118; Bansagi et al. Neurology 2017,88:1226-34; Dohrn et al. J Neurochem 2017,143:507-22; Hartley et al. Clin Genet 2018,93:301-9.

*Bei bestimmten Verdachtsdiagnosen bzw. besonderen Familienkonstellationen ist nach Rücksprache eine individuell angepasste Abklärung möglich.*

**Technische Daten/Methode:** Massiv-parallele Sequenzierung; Anreicherung TruSight One (Clinical Exome), [www.illumina.com/trusightone](http://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. Bei allen Genen werden Varianten der Klassen 3-5 (nach Plon et al. Hum Mutat 2008; 29:1282-91) berichtet (Kategorie 1-Gene). Varianten mit einer Allelfrequenz von >1% (ExAc Datenbank), welche ein Krankheitsrisiko allenfalls modifizieren und nicht primäre Auslöser einer monogenen Disposition sind, werden grundsätzlich nicht berichtet.

### Voraussetzungen (Formblätter auf [www.humgen.at](http://www.humgen.at))

- ✓ EDTA-Blut des Patienten (5-10 ml)
- ✓ Einverständniserklärung zur Durchführung einer genetischen Untersuchung
- ✓ 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](mailto:humgendiag@i-med.ac.at); webseite: [www.humgen.at](http://www.humgen.at)

Direktor: Prof.DDr.med. Johannes Zschocke; Ansprechpartnerin: Prof.Dr.med. Sabine Rudnik

(Stand: März 2018)