

บทคัดย่อ

T165114

รหัสโครงการ RA/12/2544

ชื่อโครงการ การศึกษาด้านพันธุศาสตร์ของภาวะชักจากไข้แบบ Febrile Seizure Plus

หมายเหตุ ระหว่างดำเนินงานวิจัยได้ปรับโครงการให้มี 3 โครงการย่อย

ชื่อนักวิจัยและสถาบัน

พญ.ดวงฤดี วัฒนศิริชัยกุล

หน่วยเวชพันธุศาสตร์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ระยะเวลาโครงการ

3 ปี ตั้งแต่ ธันวาคม 2543 ถึง พฤศจิกายน 2546

เนื้อหางานวิจัย

โครงการที่ 1 การศึกษาด้านพันธุศาสตร์ของภาวะชักจากไข้แบบ Febrile Seizure Plus

วัตถุประสงค์ เพื่อหาการกลายพันธุ์ของยีนที่ก่อให้เกิดการชัก familial febrile seizures plus ในผู้ป่วย sporadic febrile seizures plus วิธีการศึกษา ผู้วิจัยศึกษาหาการกลายพันธุ์ของ sodium channel gene 4 ยีน SCN1B, SCN1A, SCN2A, SCN2B ในกลุ่มผู้ป่วย febrile seizure plus ที่เป็น sporadic cases 25 ราย ผลการศึกษา พบการกลายพันธุ์ที่เชื่อว่าเป็นการกลายพันธุ์ก่อโรคเพียงชนิดเดียว คือ missense mutation R500Q ในยีน SCN1A สำหรับ SCN1B พบ single nucleotide polymorphisms 2 ชนิด คือ G117G และ V138I ซึ่งเชื่อว่าไม่ก่อโรคแต่เป็น common genetic variant ในผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมคนไทย ข้อสรุป การกลายพันธุ์ของยีน SCN1B, SCN1A, SCN2A และ SCN2B ไม่ใช่สาเหตุที่สำคัญของการเกิด sporadic febrile seizures plus ในคนไทย

โครงการที่ 2 โรคพันธุกรรมที่เป็นสาเหตุของภาวะชักในทารก (Neonatal / Infantile Seizure)

วัตถุประสงค์ เพื่อการวินิจฉัยหาสาเหตุของอาการชักในวัยทารก 3 ราย วิธีการศึกษา เป็นการศึกษาในลักษณะ case study ในทารกที่มีอาการชักและมีอาการรุนแรง โดยได้ทำการศึกษาทางชีวเคมี วัดระดับกรดออร์แกนิกในปัสสาวะ และกรดอะมิโนในพลาสมาและน้ำไขสันหลัง ระดับคาร์นิทีนในเลือด และการตรวจโดยใช้ molecular cytogenetic technique เพิ่มเติม ผลการศึกษา พบว่า ผู้ป่วยรายที่หนึ่ง เป็นโรค Nonketotic hyperglycinemia ซึ่งเป็นโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกที่พบน้อยมาก (very rare) และยังไม่เคยมีรายงานในประเทศไทยมาก่อน รายที่สอง เป็นโรคสมองเรียบไม่มีรอยหยัก (smooth brain) และพบว่าผู้ป่วย เป็น de novo case of microdeletion of 17p13.3 ปัจจุบันได้จัดเป็นการตรวจบริการแล้วในห้องปฏิบัติการที่ร่วมวิจัยกับผู้วิจัย รายที่สาม เป็นโรคทางพันธุกรรมเมตาบอลิกชนิด primary carnitine deficiency ได้รับการรักษาทันที ด้วยการให้ carnitine supplementation ผู้ป่วยรอดชีวิตจากไอซียู หน้าท้องและหัวใจกลับมาปกติ ผู้ป่วยเติบโตและมีพัฒนาการปกติ และจำเป็นต้องกินยานี้ตลอดไป ข้อสรุป การวินิจฉัยสาเหตุที่ถูกต้องอาการชักในวัยทารก นำไปสู่การให้คำแนะนำแก่ครอบครัว การป้องกันการเกิดซ้ำ การวินิจฉัยก่อนคลอด และการรักษาที่ได้ผลดีในผู้ป่วยบางราย

โครงการที่ 3 พันธุศาสตร์ของภาวะประสาทหูพิการแต่กำเนิด

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาการกลายพันธุ์ของยีนที่เป็นสาเหตุของภาวะประสาทหูพิการชนิดไม่เป็นซินโดรมในผู้ป่วยไทย วิธีการศึกษา ผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์ลำดับเบสของยีน Cx26 ในผู้ป่วย NSSD รวมทั้งสิ้น 168 ครอบครัว ผลการศึกษา พบการกลายพันธุ์ของ connexin 26 ในร้อยละ 33 ของผู้ป่วย พบการกลายพันธุ์ที่ไม่เคยมีผู้รายงานมาก่อน 7 ชนิด คือ 294-295delGA, 367delA, F115C, N206T, 257-259delCGC, L89L, T186T และพบการกลายพันธุ์ที่เคยมี

ผู้รายงานมาแล้วอีก 8 ชนิด คือ W24X, V27I, V37I, E114G, V153I, F191L, I203T, 235delC. การกลายพันธุ์ที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยไทยคือ V37I ซึ่งเป็นชนิดที่พบบ่อยมากในคอเคเซียน และพบบ่อยเป็นที่ลำดับรองในการศึกษากลุ่มผู้ป่วยจีน เกาหลีและญี่ปุ่น การกลายพันธุ์ที่พบบ่อยที่พบบ่อยรองลงมาในผู้ป่วยไทย คือ 235delC ซึ่งเป็นการกลายพันธุ์ที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยจีน เกาหลีและญี่ปุ่น ในบรรดาผู้ป่วยที่เราตรวจพบการกลายพันธุ์ของ Cx26 ร้อยละ 25 มีการกลายพันธุ์บนทั้งสองอัลลีล ในขณะที่อีก ร้อยละ 75 มีการกลายพันธุ์บนเพียงอัลลีลเดียว ข้อมูลนี้คล้ายคลึงกับที่พบในการศึกษาของต่างประเทศ ข้อสรุป การกลายพันธุ์ของ connexin 26 เป็นสาเหตุที่พบบ่อยในผู้ป่วยไทย ผู้วิจัยเห็นว่าจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในจำนวนประชากรที่มากกว่านี้เพื่อทราบความชุกที่แท้จริงของ V37I ในประชากรไทย ความเป็นไปได้ของ digenic mutation และควรมีการศึกษายีนอื่นที่อาจเป็นสาเหตุทำให้ประสาทหูพิการแต่กำเนิด

- คำหลัก: โครงการที่ 1. febrile seizure plus, genetics
โครงการที่ 2. neonatal/infantile seizures, carnitine deficiency, smooth brain, lissencephaly, nonketotic hyperglycinemia
โครงการที่ 3. connexin 26, sensorineural hearing loss

Abstract

TE165114

Project Code RA/12/2544

Project Title Genetics Study of Febrile Seizure Plus

Note: during the study, the project was modified into 3 subprojects

Investigator

Duangrurdee Wattanasirichaigoon, MD.
Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics,
Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University
Rama VI Rd, Bangkok 10400

Email address

radwc@mahidol.ac.th

Project Period

3 years from December 2000 to November 2003

Summary

Subproject 1. Genetic Study of Febrile Seizure Plus

Objectives: To identify mutations of genes causing familial febrile seizures plus in a group of sporadic febrile seizures plus. Methods: Perform mutation analysis using PCR, sequencing, restriction digest of four sodium channel gene (*SCN1B*, *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN2B*) in 25 sporadic cases with febrile seizure plus. Results: Identification of a missense mutation R500Q of *SCN1A* in 1 patient, and two single nucleotide polymorphisms of *SCN1B* namely, G117G and V138I which are believed to be common genetic variants among Thai populations. Conclusion: Mutation of *SCN1B*, *SCN1A*, *SCN2A* and *SCN2B* is a rare cause of sporadic febrile seizure plus in the studied group.

Subproject 2. Etiologic study of neonatal / infantile seizures

Objectives: To identify etiologies of neonatal/infantile seizures in three case studies. Methods: Perform biochemical analysis including amino acid analysis of plasma and cerebrospinal fluid, urine organic acid analysis, blood carnitine and acyl-carnitine assay, and/or molecular cytogenetic analysis (fluorescence in situ hybridization) to demonstrate the cause of seizure in the three neonates/infants. Results Case 1 was found to have nonketotic hyperglycinemia, a very rare inborn metabolic disorder and had never been reported in Thailand. Case 2 had isolated lissencephaly (smooth brain), and found to have a *de novo* microdeletion of 17p13.3 demonstrated by fluorescence in situ hybridization (FISH). Now the test is set up as a diagnostic test. Case 3 has a very rare disorder, primary carnitine deficiency. Treatment with carnitine supplementation resulted in a very successful outcome. The patient recovered from coma, failing liver, failing heart, and has subsequently achieved normal growth and neurodevelopment. She requires life-long carnitine supplementation. Conclusion: Correct etiologic diagnosis of neonatal/infantile seizures leads to precise family counseling, prevention of reoccurrence, prenatal diagnosis, and successful treatment in some cases.

Subproject 3. A study of genetic syndromes and mutations of Connexin 26 in nonsyndromic sensory deafness in Thai deafs

Objectives: To identify mutations of genes causing nonsyndromal sensorineural hearing loss (NSSHL) in Thais. Methods: Perform mutation analysis of connexin 26 (Cx26) gene in 168 cases with NSSHL. Results: Identification of a mutation of Cx26 in 33% of the cases studied. We identified 7 novel mutations (294-295delGA, 367delA, F115C, N206T, 257-259delCGC, L89L, T186T), and 8 previously reported mutations (W24X, V27I, V37I, E114G, V153I, F191L, I203T, 235delC). The V37I is the leading mutation identified in the studied group. This mutation is rarely identified in Caucasians, and being the second common mutation described among Chinese, Korean, and Japanese hearing loss population. The second common mutation in the Thai patients is 235delC, which is the most frequent variant found in Chinese, Korean, and Japanese patients. Among the Cx26-mutation positive group, 25% of the cases are biallelic, and 75% are uniallelic, similar to those reported in European, American, and Oriental studies. Conclusion: Mutations of Cx26 is common cause of NSSHL in Thai populations. A larger scale-study is needed to demonstrate the real frequency of V37I in Thais. Digenic mutation and mutations of other hearing loss associated genes should be studied to demonstrate its role in causing NSSHL in Thai population.

Keywords: Subproject 1. febrile seizure plus, genetics
Subproject 2. neonatal/infantile seizures, carnitine deficiency, smooth brain, lissencephaly, nonketotic hyperglycinemia
Subproject 3. connexin 26, sensorineural hearing loss