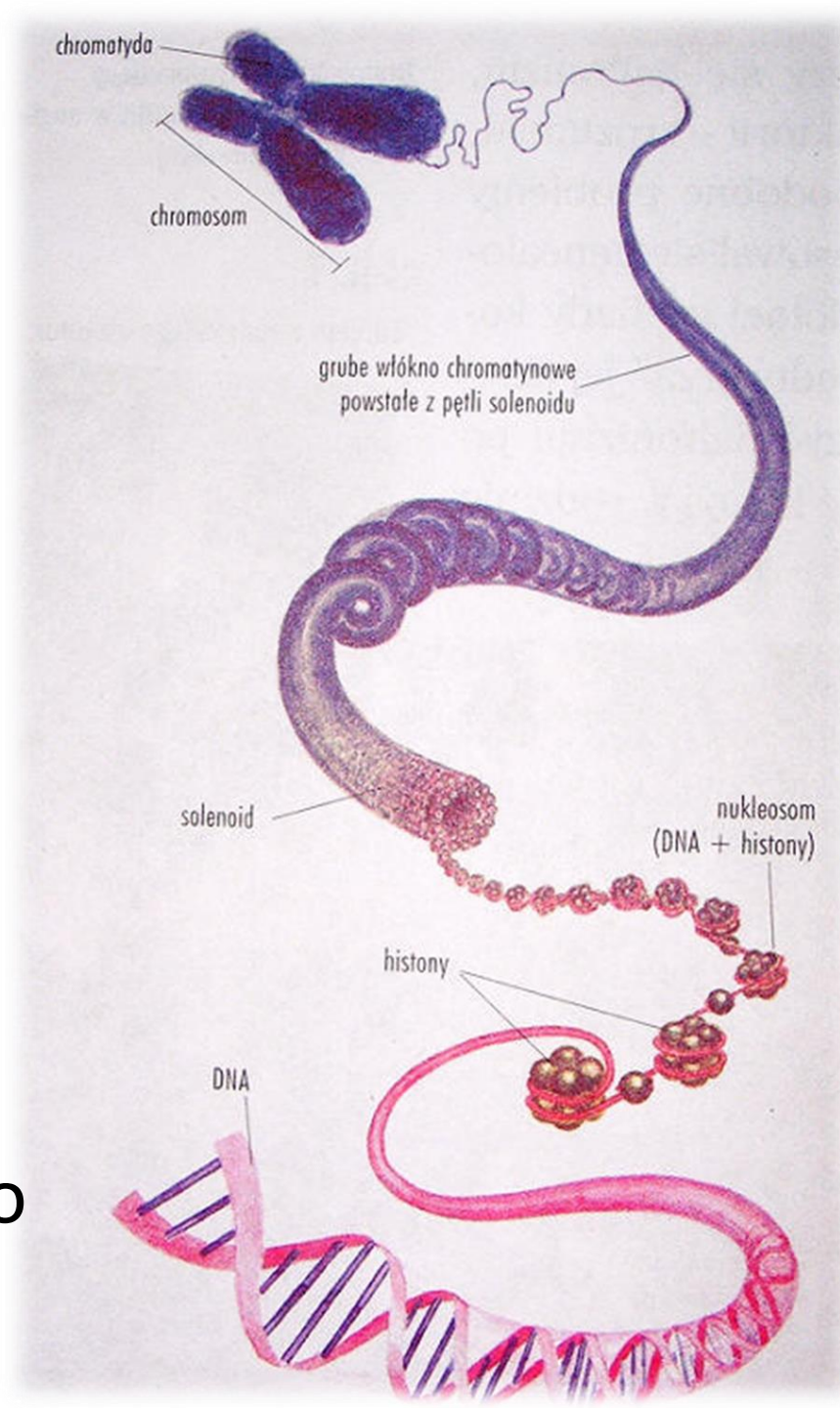


SYNDROMY

Renata Gaillyová
ÚLGG LF MU a FN Brno
2024



Syndromy na které je zaměřuje výuka Vrozené Chromosomové Aberace

- Angelman syndrom
- Downův syndrom
- Prader-Williho syndrom
- Turnerův syndrom
- Velokardiofaciální syndrom
- Williams Beuren syndrom

Syndromy na které je zaměřuje výuka monogenně podmíněná onemocnění,...

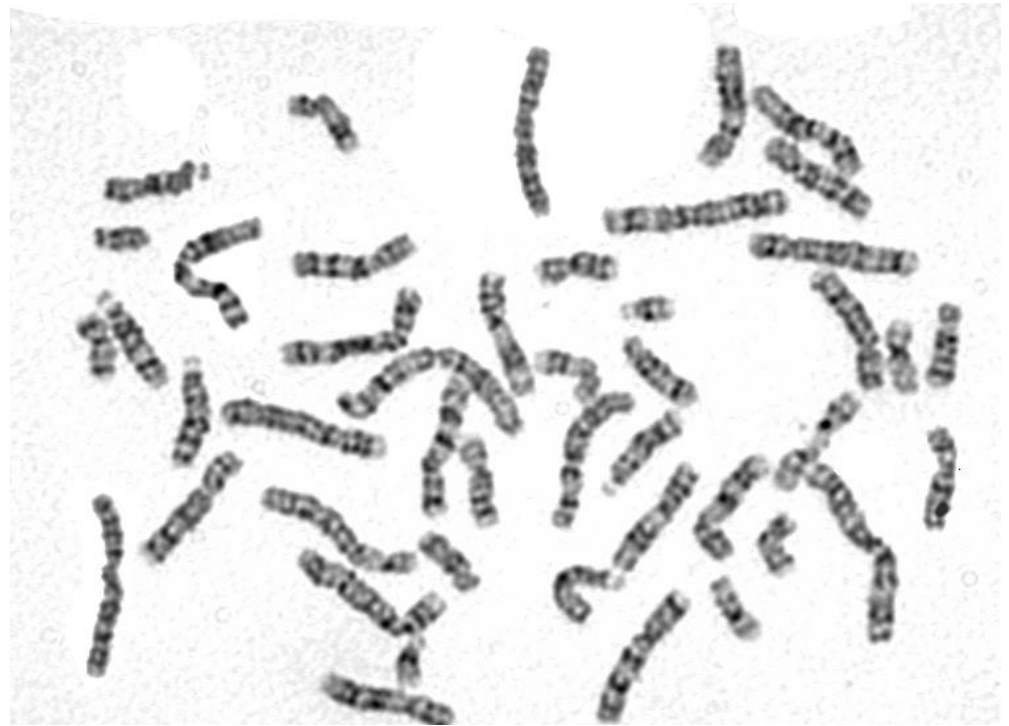
- Alportův syndrom
- CHARGE syndrom
- Goldenharův syndrom
- Landau-Kleffnerův syndrom
- Pendredův syndrom
- Treacher-Collins syndrom
- Usherův syndrom
- Wardenburg syndrom

Chromosomové aberace (CHA)

- Pro každé počaté dítě platí obecné genetické riziko 3-5%, že se může narodit s nějakou VVV nebo dědičnou nemocí, která se rodině dosud nevyskytla nebo dosud neprojevila.
- **vrozené CHA:**
 - 20 – 50% všech početí
 - 50 – 60% abortů v trimestru
 - 0,56 - 0,7 % živě rozených dětí
- **získané CHA:**
 - onkocytogenetika, rizikové prostředí, rizikové nebo dlouhodobě podávané léky

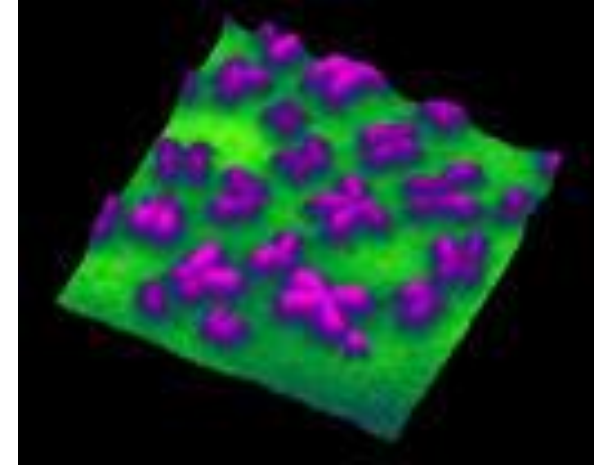
Typy vrožených chromosomových aberací

- Numerické
- **Strukturní**
- Balancované
- **Nebalancované**
- Autosomů
- **Gonosomů**



Submikroskopické změny

Mikrodeleční syndromy

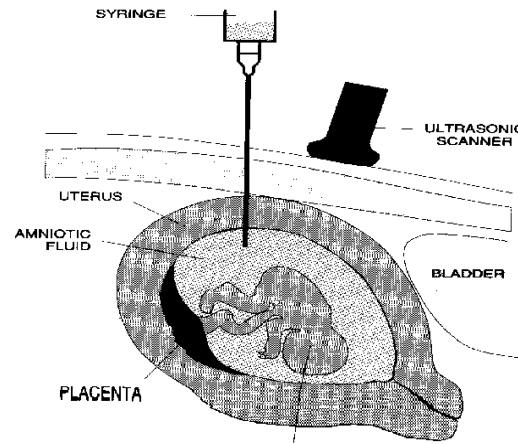


- submikroskopické změny
- (mikrodelece nebo mikroduplikace, marker chromosomy, složité přestavby, vyhledávání typických změn v onkologii...)
- MLPA, CGH, array CGH - genetické čipy

Materiál pro cytogenetické vyšetření VCA

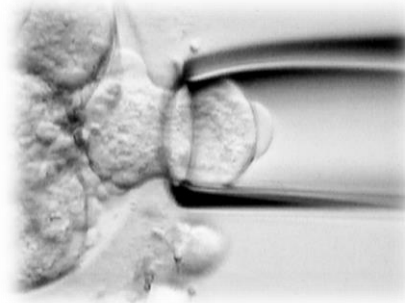
Prenatálně:

- buňky plodové vody
- choriové klky
- placenta
- pupečnicková krev
- tkáně potracených plodů



Preimplantační vyšetření:

- buňky embrya den 3/den 5



Postnatálně:

- periferní krev + Heparin
- vzorky různých tkání
(biopsie kožní, stěry bukové sliznice..)



Numerické VCA

- Jiný počet než 46 chromosomů
- Downův syndrom - 47,XX,+21, 47,XY,+21
- Edwardsův syndrom - 47,XX(XY),+18
- Patauův syndrom - 47, XX(XY), +13
- Turner syndrom - 45,X
- Klinefelterův syndrom - 47,XXY

Downův syndrom

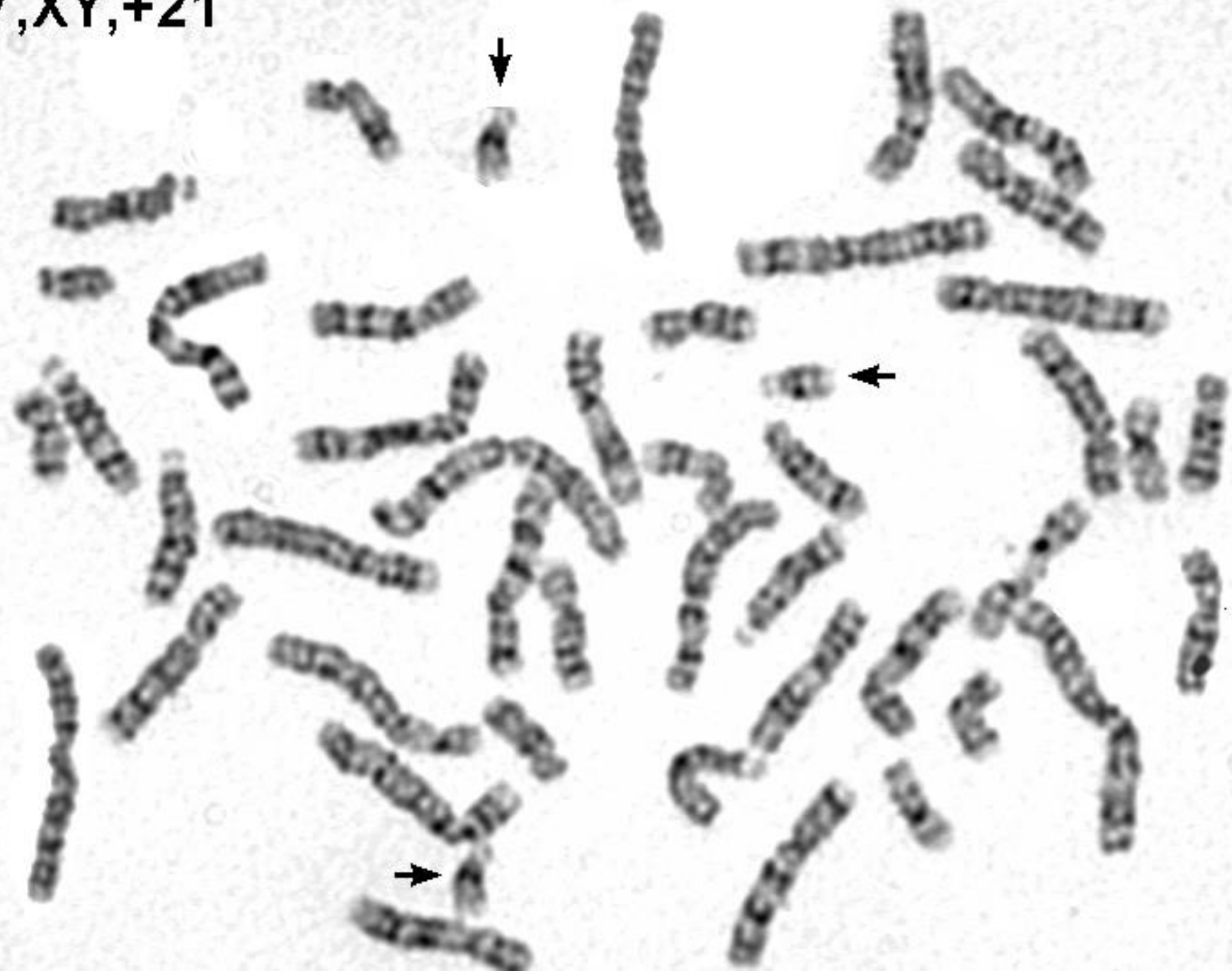
- IQ 25-50
- hypotonie svalová
- malá zavalitá postava
- kulatý obličej
- mongoloidní postavení očních štěrbin
- hypertelorismus
- široký kořen nosu
- kožní řasa na zátylku
- malá ústa, velký jazyk
- příčná dlaňová rýha...



Příčná dlaňová rýha



47,XY,+21



Péče o dítě s Downovým syndromem

- Neonatologie
- Pediatrie
- Rehabilitace, orofaciální stimulace
- Endokrinologie
- ORL
- Oční
- Psychologie – psychiatrie
- Gastroenterologie
- Stomatologie
- Speciální pedagogika, logopedie
- Lékařské genetika



Spolek pro pomoc lidem s Downovým syndromem a jejich rodinám



Světový den Downova syndromu



21.3.

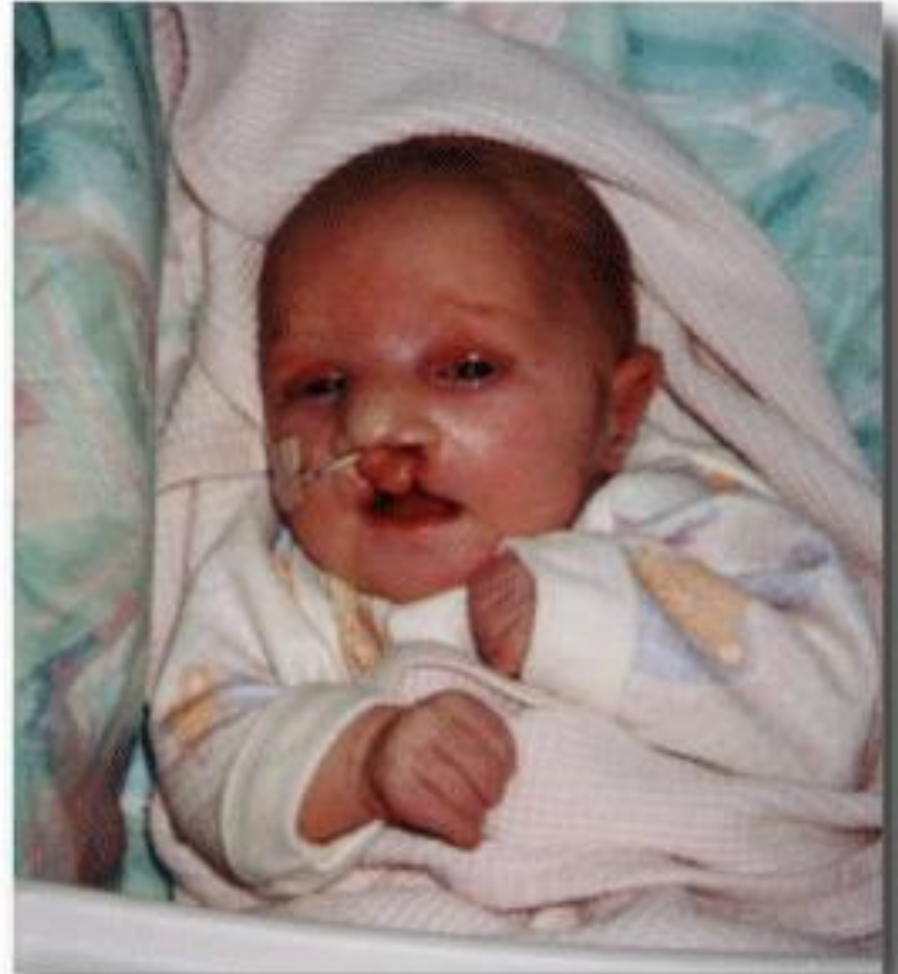
Edwardsův syndrom, 47,XX(XY),+18

- růstová retardace intrauterinní, hypotrofie
- microcephalie
- dolichocephalie
- nízko posazené uši
- micromandibula
- atypické držení prstů
- atypický tvar nohou
- další závažné VVV



Patau syndrom, 47,XX(XY),+13

- oboustranný rozštěp rtu a patra
- kožní defekty ve vlasaté části hlavy
- vrozené vady mozku (holoprosencephalie)
- micro-anophthalmia
- hexadactilie
- VCC a jiné



Turner syndrom

- **1/2500** děvčátek, min 95% plodů se potratí
- **prenatálně** - hydrops foetus, hygroma coli
- **postnatálně** - lymfedém nártů a bérců, pterygium coli, VCC - koarktace aorty, malý vzrůst (léčba STH), další VVV, hypogonitalismus, hypergonadotropní hypogonadismus sterilita
- **asi 45% jiný karyotyp mozaiky**
45,X/46,XX/46,XY/47,XXX, strukturální aberace chromosomu X

Turner syndrom, 45,X

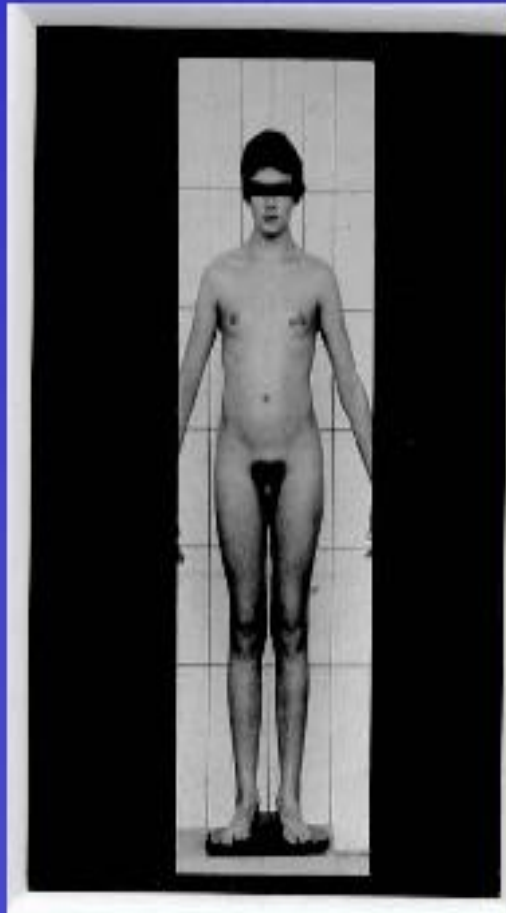
- plod-hygroma colli, hydrops
- nižší por.váha a délka
- nízká vlasová hranice
- lymfedémy
- pterygia
- cubiti valgi
- stenosa aorty
- VVV ledvin
- štítovitý hrudník
- laterálně uložené prsní bradavky
- malý vzrůst
- neplodnost



Klinefelter syndrom, 47,XXY

- 1:670
- do puberty často bez nápadností
- opožděná puberta
- hypogonitalismus
- aspermie, sterilita
- ženské rozložení tuků
- gynekomastie
- chabé ochlupení

Syndrome de Klinefelter



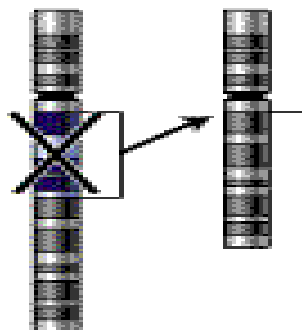
- Testicules de petit volume
- Atrophie tubulaire
- Gynécomastie
- Grande Taille
- Grande envergure
- Rapport SS/ SI diminué
- Difficultés Scolaires
- FSH ↗ et LH ↗, testo svb basse
- 47, XXY

Strukturní chromosomové aberace

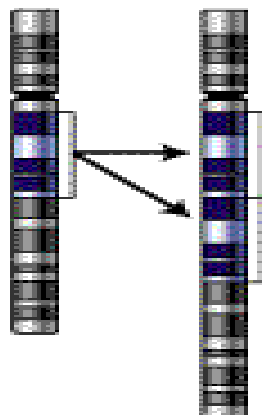
- chybění či přebývání části genetického materiálu kteréhokoli chromosomu, atypická struktura – vedle sebe se dostanou části genetického materiálu, které tam za normálních okolností nepatří – poziční efekt
- částečné-parciální delece
- parciální trisomie
- inverze, inzerce, duplikace....
- **Mikrodeleční syndromy**

Types of mutation

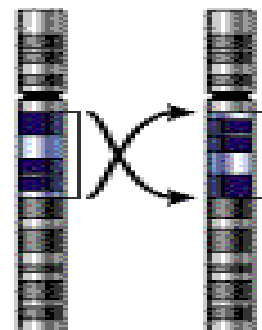
Deletion



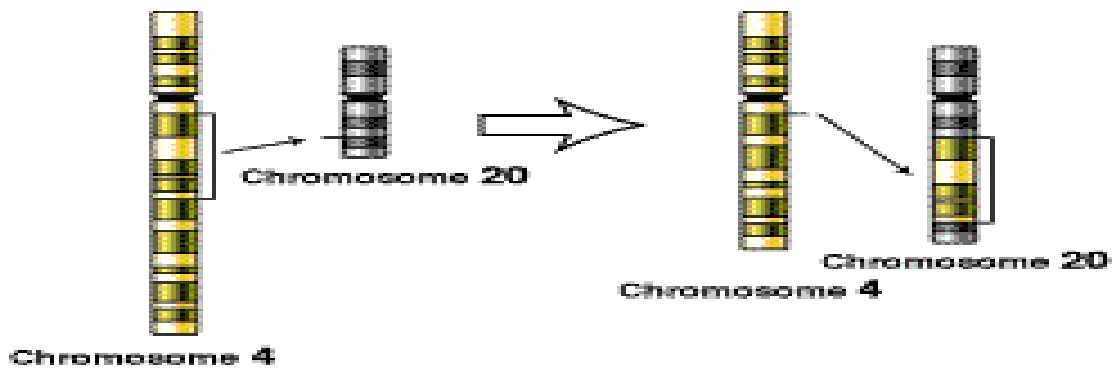
Duplication



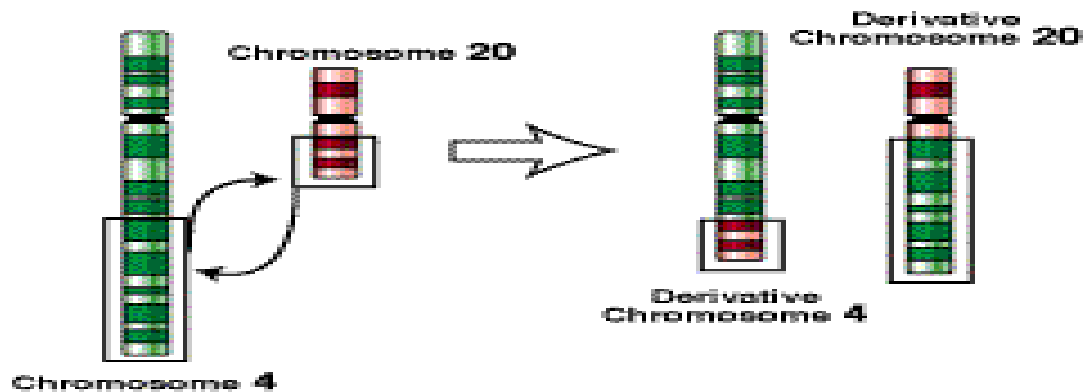
Inversion



Insertion



Translocation



Wolf-Hirschhorn syndrom

46,XY(XX),4p-

Incidence?

IUGR

Hypotonus

Charakteristická
tvář

VCC

Výrazná hypotonie,
Neprospívání je
častou příčinou
smrti

Těžká mentální
retardace

Cri du chat, 46,XX(XY),5p-

- 1:50 000
- typický křik novorozence
- laryngomalacie
- kulatá hlava
- antimongolismus
- epicanty
- hypotonie
- hypotrofie
- další vývojové vady

Syndrom Di George

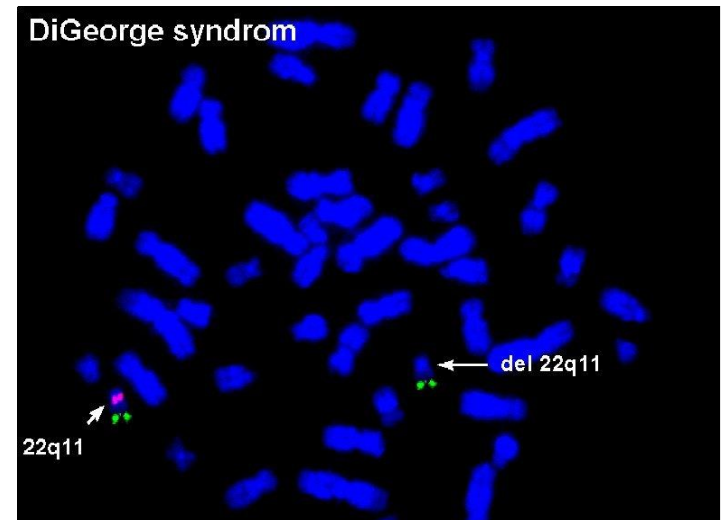
- Velo - Kardio- Faciální syndrom
- CATCH 22
- Vrozené srdeční vady typické konotrunkální vady, faciální dysmorfie, hypoplasie - aplasie thymu event. příštítných tělísek, imunodefekty, hypoparathyreoidismus

Di George – velokardiofaciální syndrom

Mikrodelece 22q11.2

Klinické projevy

- srdeční vady
- faciální dysmorfie
- rozštěp patra (často jen submukózní)
- hypoplasie/aplasie thymu
(poruchy imunity, hypokalcémie)



Williams - Beuren syndrom

- del 7q11.23
- Faciální dysmorfie - Elfin face – silné rty, odstávající větší uši, srdeční vady - stenosis aorty, plicnice, hypokalcemie, malá postava, PMR, hernie, hrubý hlas, kostní anomálie, přátelská povaha, dobrý sluch...



Prader-Willi syndrom

- Hypotonie, hypotrofie, poruchy příjmu potravy v kojeneckém věku
- PMR, malá postava, obesita, hyperfagie, akromikrie, hypogonadismus později
- mikrodelece delece 15q11-12 paternální



**Svalová
hypotonie u
PWS**





Angelman syndrom

- těžká PMR, epilepsie, záchvaty smíchu, těžce opožděn vývoj řeči
- atypické chování
- stigmatizace

- Incidence 1 na 10 000 – 20 000
- 70% de novo maternální mikrodelece 15q11.2-q13
- 2% paternální uniparentální disomie 15q11.2-q13
- 2-3% defekt imprinting
- 25% mutace v genu UBE3A

Angelman syndrom

- těžká PMR, epilepsie, záchvaty smíchu, těžce opožděn vývoj řeči
- atypické chování
- Stigmatizace
- Incidence 1 na 10 000 – 20 000
- 70% de novo maternální mikrodelece 15q11.2-q13
- 2% paternální uniparentální disomie 15q11.2-q13
- 2-3% defekt imprinting
- 25% mutace v genu UBE3A

Angelman syndrom



Submikroskopické změny

- array-CGH (genetické čipy), NGS
- Detekce submikroskopických delecí a duplikací
- Detekce variant normy
- Interpretace nálezu !!!
- Potvrzení změny dvěma nezávislými laboratorními metodami
- Vyšetření rodičů event. dalších příbuzných pro potvrzení / vyloučení patologie, určení genetického rizika pro další příbuzné

Porucha sluchu

- gen *GJB2*
- *STRC/CATSPER2*
- Panel genů spojených s vrozenou poruchou sluchu
- WES/WGS (virtuální panely)

Vrozená porucha sluchu(473)

- AARS1, ABCC1, ABHD12, ABHD5, ACOX1, ACTB, ACTG1, ACVR1, ADCY1, ADGRV1, AFG3L2, AIFM1, AK2, ALG11, ALG12, ALG9, ALMS1, AMMECR1, ANKH, AP1B1, AP1S1, ARSG, ASAH1, ATL1, ATOH1, ATP11A, ATP1A2, ATP1A3, ATP2B1, ATP2B2, ATP2B3, ATP6AP1, ATP6V0A4, ATP6V1B1, ATP6V1B2, ATRX, BCAP31, BCS1L, BDP1, BRAF, BSND, BTBD9, (C20ORF54), C2orf71, CABP2, CACNA1D, CAPG, CASK, CATSPER2, CCDC50, CCNQ, CD151, CD164, CDC14A, CDC2L1, CDC42, CDC45L, CDH11, CDH23, CEACAM16, CEMIP, CENPP, CEP250, CEP78, CHD7, CHSY1, CIB2, CISD2, CLCN7, CLCNKA, CLCNKB, CLDN14, CLDN9, CLIC5, CLPP, CLRN1(USH3), CLRN2, CNBP, CNRIP1, COCH, COL11A1, COL11A2, COL1A1, COL2A1, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6, COL9A1, COL9A2, COL9A3, COLEC11, COQ2, COQ6, CREB3L1, CRYM, DCAF17, DCDC2, DCHS1, DDX11, (DFNA5), DHODH, DHX16, DIABLO, DIAPH1, DIAPH3, DLX5, DMXL2, DNAH1, DNAJC3, DNMT1, DSPP, ECHS1, EDN1, EDN3, EDNRB, EFEMP1, EFTUD2, ELMOD1, ELMOD3, EPG5, EPHA10, EPS8L2, ERAL1, ERCC3, ERCC6, ERCC8, ESPN, ESRP1, ESRRB, EXOSC2, EYA1, EYA4,

Vrozená porucha sluchu(473)

- FANCF, FAT4, FGF3, FGFR3, FIT2, FKBP14, FLNA, FLNB, FOXC1, FOXE1, FOXE3, FOXI1, FTO, GAB1, GATA2, GATA3, GBA1, GDF6, Geny, GGPS1, GIPC3, GJA1, GJB1, GJB2, GJB3, GJB6, GLA, GLI2, GLI3, GLIS3, GLYCTK, GMNN, GNAI3, GPC4, (GPR98), GPRASP2, GPSM2, GRAP, GREB1L, GRHL2, GRXCR1, GRXCR2, GSDME, HARS1, HARS2, HAS1, HGF, HOMER2, HOXA1, HOXA2, HOXB1, HSD17B4, HSPA9, HUWE1, IARS1, IARS2, IDS, IDUA, IGF1, IL17RD, ILDR1, INF2, IRX5, ITGA6, ITM2B, JAG1, KARS1, KCNE1, KCNJ1, KCNJ10, KCNQ1, KCNQ4, KIT, KITLG, KMT2C, KMT2D, LARS2, LHFPL5, LHX3, LMX1A, LOXHD1, LRP2, LRTOMT, MAF, MAFB, MAN2B1, MAP1B, MAP3K7, MARVELD2, MASP1, MCM2, MCM3AP, MCM5, MED12, MET, MFN2, MGP, MICOS13, MINAR2, MITF, mitochondriální, MN1, MPZ, MPZL2, MRPS7, MSRB3, MTATP6, MTATP8, MTCO1, MTCO2, MTCO3, MTCYB, MTND1, MTND2, MTND3, MTND4, MTND4L, MTND5, MTND6, MTO1, MTRNR1, MTRNR2, MTTA, MTTC, MTTD, MTTE, MTTF, MTTG, MTTH, MTTI, MTTK, MTTL1, MTTL2, MTTM, MTTN, MTTP)., MTTQ, MTTTR, MTTS1, MTTS2, MTTT, MTTV, MTTW, MTTY, MYCN, MYH14, MYH9, MYO15A, MYO1A, MYO1C, MYO3A, MYO6, MYO7A,.

Vrozená porucha sluchu(473)

- NARS2, NDP, NDRG1, NEBL, NEFL, NEUROG1, NLRP12, NLRP3, NMNAT1, NOG, NOTCH2, NR2F1, OPA1, ORC1, ORC4, OSBPL2, OTOA, OTOF, OTOG, OTOGL, OXR1, P2RX2, PAX3, PBX1, PCDH15, PCGF2, PDE1C, PDGFRB, PDSS1, PDZD7, PEX1, PEX12, PEX6, PEX7, PHEX, PHF9, PHYH, PIGL, PISD, PJVK, PLCB4, PLCG2, PLEK, PLOD3, PLS1, PMP22, PNPT1, POLD1, POLR1A, POLR1B, POLR1C, POLR1D, POU3F4, POU4F3, PPIP5K2, PRDM5, pro, PROSER1, PRPS1, PRRX1, PSMC3, PSMD12, PTEN, PTPN11, PTPRQ, PTRH2, RABGAP1, RAI1, RAI2, Rbm24, RCBTB1, RDX, REST, RFT1, RIPOR2, RMND1, ROR1, RPGR, RPS26, RPS6KA3, RRM2B, S1PR2, SACS, SALL1, SALL4, SCD5, SCML1, SCN9A, SDHD, SEMA3E, SERAC1, SERPINB6, SF3B2, SGPL1, SIX1, SIX5, SLC12A1, SLC12A2, SLC17A8, SLC19A2, SLC26A4, SLC26A5, SLC29A3, SLC33A1, SLC44A4, SLC4A1, SLC4A11, SLC52A2, SLC52A3, SLC6A20, SLC9A1, SLITRK6, SMAD4, SMPX, SNAI2, SNAP29, SOST, SOX10, SOX2, SOX6, SOX9, SPATA5, SPATA5L1, SPECC1L, SPNS2, SPTBN4, SPTLC1, SQSTM1, SRP72, SSBP1, STAG2, STRC, SUCLA2, SUCLG1, SYNE4,

Vrozená porucha sluchu(473)

- TBC1D24, TBL1X, TBL1Y, TBX1, TCIRG1, TCOF1, TECTA, TFAM, TFAP2A, TGDS, THRB, TIMM8A, TIMMDC1, TLK2, TMC1, TMEM132E, TMIE, TMPRSS3, TNC, TNFRSF11A, TNFRSF11B, TPRN, TRIOBP, TRMT10C, TRPV3, TRRAP, TSHZ1, TSPEAR, TSR2, TTR, TUBB4B, TWIST2, TWNK, TXNL4A, TYMP, TYR, UBE2A, UBR1, USH1C, USH1G, USH2A, USP48, VAC14, VCPKMT, VPS13B, VPS33B, WAC, WBP2, WFS1, WHRN, XYLT2, ZNF462.

Syndromy na které je zaměřuje výuka monogenně podmíněná onemocnění

- Alportův syndrom
- CHARGE syndrom
- Pendredův syndrom
- Treacher-Collins syndrom
- Usherův syndrom
- Wardenburg syndrom

- Goldenharův syndrom
- Landau-Kleffnerův syndrom

Alportův syndrom

- Vzácné onemocnění ledvin charakterizované glomerulární nefropatií s hematurií přecházející do konečného stadia onemocnění ledvin (příčina asi u 2%), často spojené se sensorineurální hluchotou a příležitostně s očními anomáliemi.
- Prevalence: není známa, ve Finsku asi 1/53 000
- Dědičnost: AD (80 %), AR (15 %), XLD (5 %)
- První projevy v dětství, adolescenci nebo dospělosti

Alportův syndrom

Etiologie:

COL4A5 (Xq22.3)

COL4A3 (2q36.3)

COL4A4 (2q36.3)

COL4A6 (Xq22.3).

CHARGE syndrom

- Syndrom CHARGE je syndrom mnohočetných vrozených anomálií, který je charakterizován variabilní kombinací mnohočetných anomálií, zejména kolobomu, choanální atrezie/stenózy, dysfunkce lebečních nervů a charakteristických ušních anomálií (známých jako hlavní 4 C – Coloboma, Choanal atresia/stenosis, Cranial nerve dysfunction, Characteristic ear anomalies).
- Projevy jsou velmi variabilní i v rámci jedné rodiny.

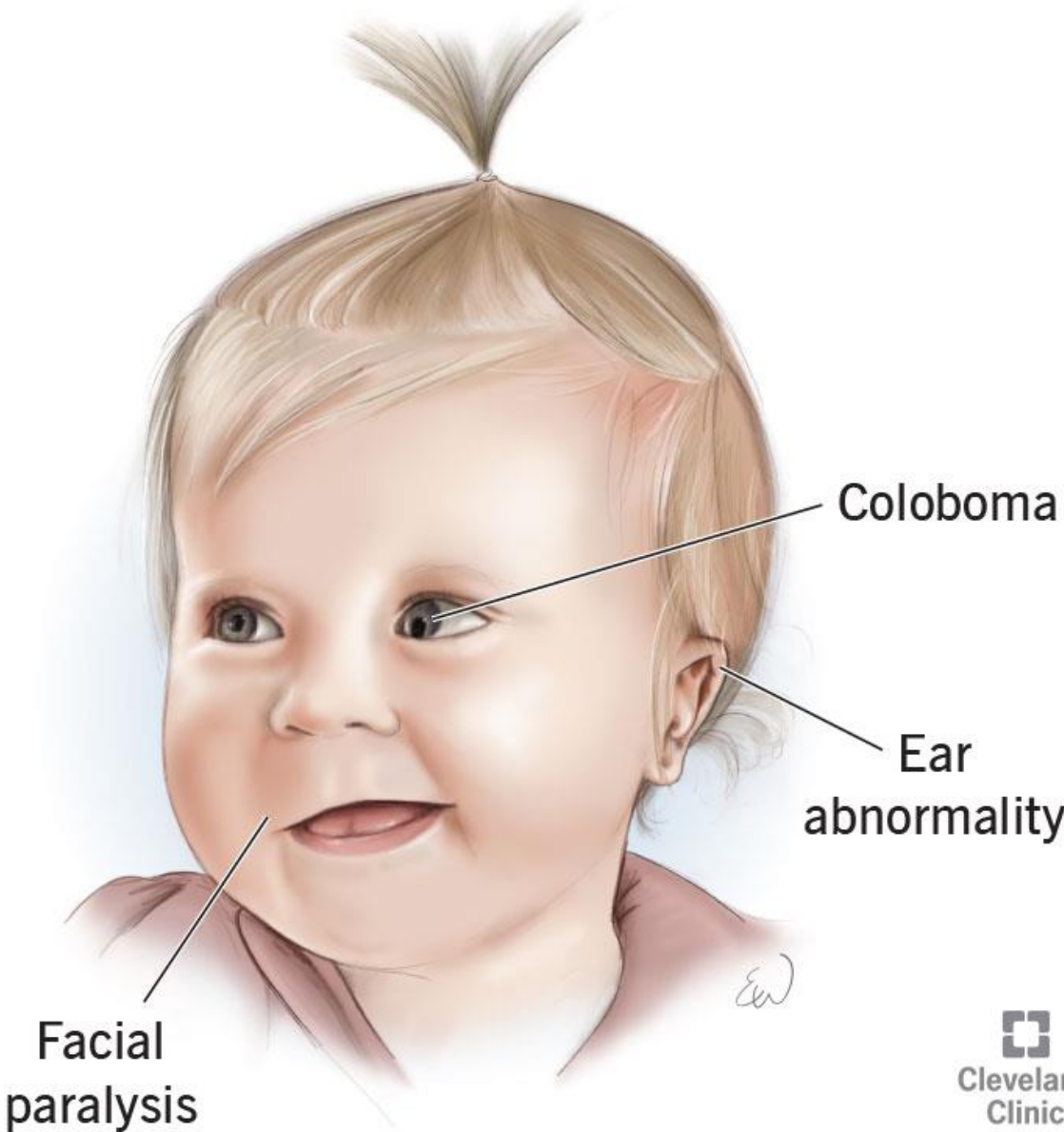
CHARGE syndrom

- **Synonyma:**
- CHARGE association
- Coloboma-heart defects-atresia choanae-retardation of growth and development-genitourinary problems-ear abnormalities syndrome
- Hall-Hittner syndrome

CHARGE syndrom

- Prevalence: není známa, předpoklad 1/12 000- 1/15 000 narozených
- Inheritance: AD / nejasná-neznámá
- Diagnostika v novorozeneckém věku
- Etiologie ve většině případů: *CHD7* (8q12.2)
- Většinou je sporadický výskyt v důsledku de novo vzniklé patogenní sekvenční varianty, nelze vyloučit i gonadální mozaicismus u rodičů

CHARGE Syndrome



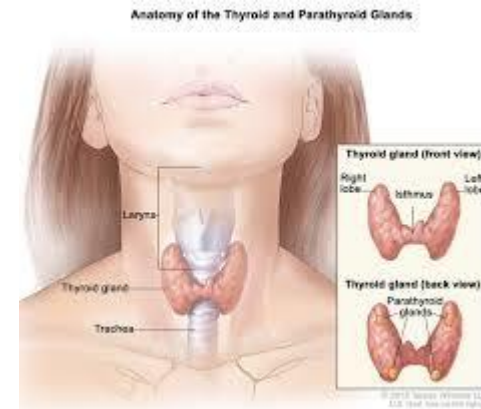
Pendredův syndrom

- klinicky variabilní dědičná forma syndromické prelinguální hluchoty, charakterizovaná oboustrannou senzorieurální ztrátou sluchu a eutyreoidální strumou.
- Pendredův syndrom (PDS) je jednou z nejčastějších forem syndromové geneticky podmíněné hluchoty. Ačkoli přesná prevalence není známa, PDS může představovat až 7,5 % případů vrozené ztráty sluchu.
- Prevalence se odhaduje na 1-9 / 100 000
- Dědičnost: AR
- Potíže od novorozeneckého věku nebo časného dětství

Pendredův syndrom

Etiologie:

- *SLC26A4* (7q31)
- *FOXI1* (5q34)
- *KCNJ10* (1q23.2)
- Diagnóza je založena na přítomnosti poruchy sluchu, anomálií spánkových kostí vnitřního ucha. Anomálie lze diagnostikovat pomocí počítačové tomografie (CT) a/nebo magnetické rezonance (MRI).
Diagnóza se potvrzuje molekulárně genetickým vyšetřením.

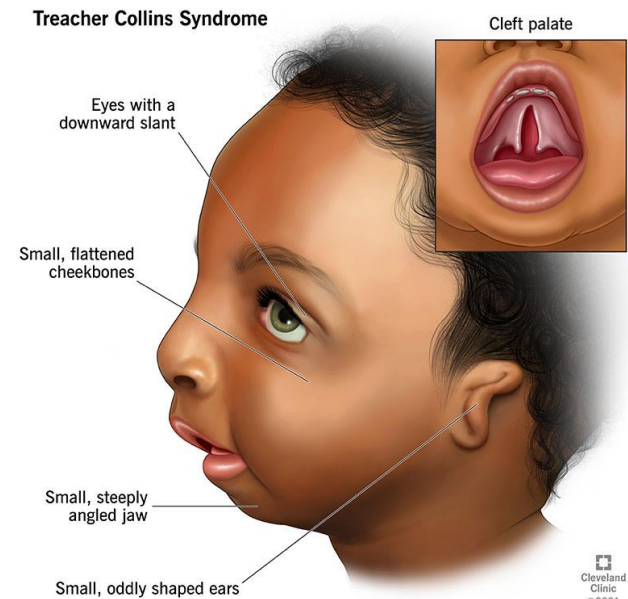


Treacher-Collins syndrom

- Vzácná genetická mandibulofaciální dysostóza charakterizovaná oboustrannou symetrickou oto-mandibulární dysplazií zahrnující nedostatečně vyvinuté lícní kosti (malární hypoplazie), velmi malou nízkou čelist (mikrognatie) a dolů skloněné palpebrální štěrbiny, kolobom dolních víček, mikrotie, ztrátu sluchu a bez abnormalit končetin. Intelligence je normální.

Treacher-Collins syndrom

- Prevalence: 1-9 / 100 000
- Inheritance: AD, AR
- Variabilní intrafamiliární expresivita
- Diagnostika v novorozeneckém věku
- Etiologie:
 - *TCOF1* gene (5q32)
 - *POLR1C* (6p21.1)
 - *POLR1D* (13q12.2)
 - *POLR1B* (2q14.1)



Usherův syndrom

- Vzácná ciliopatie charakterizovaná vrozenou nebo v dětství vzniklou senzoryneurální ztrátou sluchu a retinitis pigmentosa, která se projevuje noční slepotou a progresivní ztrátou zraku a v některých případech i vestibulární dysfunkcí.
- **Synonyma:**
- Retinitis pigmentosa-deafness syndrome
- Retinitis pigmentosa-hearing loss syndrome
- USH

Usherův syndrom

- Prevalence: 1-9 / 100 000 (1/30 000)
- Inheritance: AR
- Projevy mohou být od novorozeneckého věku, v časném i pozdějším dětství
- Etiologie:
- *MYO7A*
- *USH1C*
- *CDH23*
- *PCDH15*
- *USH1G...*

Wardenburg syndrom

Waardenburgův syndrom je porucha charakterizovaná různým stupněm hluchoty a drobnými abnormalitami - pigmentové anomálie očí, vlasů a kůže.

Prevalence: 1-9/100 000

Dědičnost: AR nebo AD

První příznaky v novorozeneckém věku, v dětství

WS se dělí na čtyři klinické a genetické fenotypy, typ 1 a 2 je častější, 3 a 4 méně častý.

Wardenburg syndrom

Etiologie:

PAX3 (2q36.1)

MITF (3p14p13)

SNAI2 (8q11.21)

SOX10 (22q13.1)

EDNRB (13q22.3)

EDN3 (20q13.32).

Wardenburg syndrom

- klinické projevy:
- vrozená senzorieurální hluchota
- heterochromní nebo hypoplastické modré duhovky
- bílé prameny vlasů nad čelem nebo časně šedivění vlasů na hlavě před 30. rokem věku



Goldenharův syndrom

Synonyma:

- Facioauriculovertebral sequence
- Oculo-auriculo-vertebral spectrum

- Prevalence: -
- Dědičnost: AD ???
- První příznaky – obvykle v dětství

Goldenharův syndrom

- Asymetrie obličeje
- Hypoplazie dolní čelisti
- Hypoplazie čelisti
- Hypoplazie zygomatického oblouku
- Mikrotie
- Preaurikulární kožní výrůstky
- Duplikovaný, hypoplastický /chybějící tragus
- Zúžení nebo obliterace zevního zvukovodu-
Ztráta sluchu, převodní
- Vrozená perforace bubínku (vzácné)

Goldenharův syndrom

- Dystopie očnice
- Epibulbární dermoid
- Ptóza (vzácné)
- Kolobom očních víček (vzácný)
- Makrostomie
- Laterální rozštěp úst
- Zubní malokluze

Goldenharův syndrom

- mnohočetné defekty komorového septa (vzácné)
- Chybějící levá plicní tepna (vzácné)
- Aberantní levá podklíčková tepna (vzácné)-
- Pravostranný aortální oblouk (vzácné)
- Krční žebra, jednostranná nebo oboustranná-
- Hypoplastická 12. žebra (vzácné)
- Hypoplazie čelistí
- Hypoplazie zygomatického oblouku
- Hypoplazie spánkové kosti

Goldenharův syndrom

- Kožní syndaktylie prstů (u některých pacientů)
- Inter- a intrafamiliární fenotypová variabilita
- Léze jsou nejčastěji jednostranné



Landau-Kleffnerův syndrom

- Vzácná forma epileptické encefalopatie s aktivací hrotů a vln ve spánku charakterizovaná různými kombinacemi získaných kognitivních, jazykových, behaviorálních a motorických deficitů spojených s výraznou aktivací hrotů a vln ve spánku.
- U Landau-Kleffnerova syndromu je postižena především receptivní řeč se získanou sluchovou verbální agnozií.
- **Synonyma:** Acquired epileptic aphasia
- Dědičnost: AD
- Prevalence?
- Příznaky od dětství (mezi 2. a 12. rokem)

Landau-Kleffnerův syndrom

- Skutečná prevalence onemocnění není známa kvůli dřívějším nejednotným definicím a pozdnímu rozpoznání.
- Odhaduje se, že představuje asi 1 % epilepsií dětského věku.
- Předchozí vývoj řeči je obvykle normální, ale může se vyskytnout opožděný rozvoj řeči.
- Charakteristickým rysem této poruchy je získaná afázie v dětství, která se obvykle projevuje sluchovou verbální agnózií bez poruchy sluchu. Expresivní afázie následuje po afázii receptivní a

Landau-Kleffnerův syndrom

- Expresivní afázie následuje po afázii receptivní a spontánní řeč se stává omezenou.
- Regresi řeči často doprovázejí problémy v chování, jako je porucha pozornosti, hyperaktivita, impulzivita a nesoustředěnost.
- Záchvaty se vyskytují u 2/3 pacientů, ve většině případů jsou sporadické, často snadno zvladatelné a spontánně ustupují před nebo během dospívání. Mezi pozorované typy záchvatů patří fokální motorické (nejčastější), generalizované klonické a atypické absence.

Landau-Kleffnerův syndrom

- Průběh onemocnění je zpočátku progresivní se spontánním kolísáním závažnosti v průběhu času.
- Etiologie je různorodá a často zůstává neznámá.
- Strukturální mozkové léze se vyskytují zřídka. Mohou se vyskytovat genetické varianty; u tohoto fenotypu se jako příčinné jeví varianty GRIN2A (16p13.2). Uvádí se řada dalších genetických variant, včetně ZEB2, CNKSR2 a delecí chromozomu 17q21.31, z nichž každá vykazovala jedinečné klinické charakteristiky, EEG vzorce a věk nástupu.