

Epilepsi Genetiği

GENETICS OF EPILEPSY

Adnan YÜKSEL*, Asım CENANİ**

* Doç.Dr.İstanbul Üniversitesi, Genetik ve Teratoloji, Uygulama ve Araştırma Merkezi,

** Prof.Dr.İstanbul Üniversitesi, Genetik ve Teratoloji, Uygulama ve Araştırma Merkezi, İSTANBUL

Özet

Günümüze kadar epilepsi genetiği çalışmaları konvülsif hastalıkların fenotipik karakterlerinin, dağılım analizlerini ve epideinyolojik incelemeleri içermektedir. Moleküller biyolojideki teknik avantajlar çeşitli epilepsi sendromlarının kalıtımının incelenmesini mümkün kılmıştır.

Genetik epilepsiler, değişken penetranslı, heterojen klinik jenetipli yaşa bağımlı hastalıklardır, bu zorluklara karşın, son birkaç yıl içerisinde lokalizasyon çalışmaları ile selim ailevi yenidoğan konvülsiyonu, juvenil niyoklonik epilepsi, progres-sif miyoklonik epilepsilerin bazı tipleri ve jebriil konvülsiyon gibi bazı epilepsi sendromları insan genomunda haritalanmıştır. Epilepsiye neden olan genlerin klonlarına çalışmaları ise aktif olarak sürmektedir.

Bu makalede aynı zamanda epilepside, önemli genetik etkinin bulunduğuna kanıt olabilecek, monojenik, kromozomal ve inülfaktöryel-polijenik kalıtım hastalık örnekleri de tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Genetik

TKlin Pediatri 1997, 6:141-148

Aile incelemeleri ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilerin, bazı epilepsi formlarının kalıtsal olduğunu göstermelerini takiben son yıllarda epilepsi genetiğine ilgi oldukça artmıştır (1-5). Günümüzde epilepsi genetiği çalışmalarında, rekombinan DNA tekniklerinin kullanıma girmesi ile birkaç epilepsi sendromunun genetik yapısı açık bir şekilde gösterilmiş, diğerlerinde ise çalışmalar aktif olarak sürmektedir (6,7).

Geliş Tarihi: 13.11.1996

Yazışma Adresi: Dr.Adnan YÜKSEL
Akdeniz Cad. No.85 K1
Fatih, İSTANBUL

Summary

Investigations of the genetics of epilepsy have, until recently, involved epidemiologic and segregation analyses of phenotypic characteristics of seizure disorders. Technical advances in molecular biology have made it possible to examine the heritability of various epilepsy syndromes.

Genetic epilepsies are variably penetrant, age-dependent disorders with heterogenous clinicalphenotypes. Despite these difficulties, several epilepsy syndrome like benign familial neonatal convulsions, juvenile myoclonic epilepsy, some types of progressive myoclonic epilepsies and febrile convulsions have been mapped on the human genome during the last few years. Cloning studies of the genes causing epilepsy is also going on.

In this article, we have also discussed monogenic, chromosomal and multifactorial - polygenic inheritance diseases associated with evidence demonstrating important genetic influences in the epilepsies.

Key Words: Epilepsy, Genetic

T Klin JPediatr 1997, 6:141-148

Epilepsi genetiği çalışmaları ile

- Genetik epilepsi sendromlarının etyolojisini ve kalıtım şeklini anlamak.
- Genetik danışma için temel bilgi sağlamak.
- Epilepsinin temel mekanizmasını anlamak mümkün olacaktır.

Kalıtım şeklinin anlaşılması ile epileptik hastaların çocuklardaki riskin belirlenmesi yanısıra mekanizmanın bilinmesi ile de günümüzde varolan ilaçlar ile kontrolü zor, epileptik hastaların çoğunda tedavi olanağı sağlanacaktır.

İşte bu amaçla, epilepsi ile ilgili monojenik, kromozomal ve multifaktöryel polijenik kalıtmış hastalıklar ayrıntılı bir şekilde incelenmekte,

moleküler biyoloji teknikleri de kullanılarak epilepsinin temel mekanizmasının anlaşılmasına çalışılmaktadır.

Günümüze kadar, gen haritalarının çıkarıldığı hastalıklar sıklıkla yüksek penetranslı, iyi tanımlanmış fenotipe ve bol klinik gerece sahip olanlardır. Kalıtsal epilepsi tiplerinin bazılarında, değişken penetranslı, heterojen klinik fenotipinin bulunması, yaşa bağımlı penetrans ve remisyonun görülmesi, aynı aile ağacı içerisinde farklı konvülsiyon fenotiplerinin gözlenmesi nedeni ile genetik haritalarının çıkarılması oldukça zordur. Bunlara karşın moleküler biyolojideki teknik avantajlar, epilepsi sendromlarının kalıtımının incelenmesini mümkün kılmaktadır

Fiziksel haritalama yöntemlerinden somatik hücre genetiği, in situ hibridizasyon ve sitogenetik yöntemlerinin yanısıra, genetik haritalama yöntemlerinden bağlantı analizlerinin kullanılması ile bu incelemeler yeni bir boyut kazanmıştır. Epilepsi genetiği çalışmalarında hastalığın insan genomunda haritalanmasında ön planda bağlantı analizleri kullanılmaktadır. Aynı kromozom üzerinde birbirine yakın, fakat ayrı ayrı loküse yerleşmiş iki gen bağlı gen konumundadır. Bu iki loküsteki genler bağlantı nedeniyle gametlere bağımsız olarak değil de birlikte gitme eğilimi gösterirler. İşte bir genin ilgili kromozom üzerindeki yeri biliniyorsa, bağlantı gösteren diğer genin bu kromozom üzerindeki yeri de hesaplanabilir. Aile bağlantı çalışmalarında biri marker ya da simge olarak kullanılan diğeri de söz konusu hastalık ya da özellik için kullanılan iki lokus ele alınmaktadır. Markır veya simge olarak kan grupları, enzimler, restriksiyon enzimi parça uzunluk polimorfizmi (RFLP) veya mikrosatelit ve minisatelit tekrarlar (VNTR) kullanılmaktadır. Bu tür çalışmalarda kişilerin hasta olup olmadıklarını ortaya koymak ve marker ya da simge özelliğine göre durumlarını saptamak üzere tüm aile bireyleri incelenir. Burada klinik fenotipi iyi belirlemek gereklidir; zira epilepsi de önemli bir sorun bazı tiplerde heterojen klinik fenotipin gözlenmesidir. Eğer hastalık ve marker loküsleri farklı kromozomlarda ise bağımsız tertipleme gerçekleşecek ve hastalık ile marker genleri gametlere birlikte gittikleri kadar ayrı ayrı da gideceklerdir. Buna karşılık eğer hastalık ve marker loküsleri aynı kromozom üzerinde birbirine yakın bulunuyorsa,

bağımsız tertipleme gerçekleşmeyecektir. Böylece hastalık ve marker genleri, bir şans sonucu mayoz bölünme sırasında krosing-overle birbirinden ayrılmadıkları sürece her çocukta birlikte görülecektir. Sonuçta iki loküs arasındaki bağlantının varlığı, farklı ailelerden gelen bilgiler gözönüne alınarak söylenebilir. İşte bu işlemler, değişik ailelerden elde edilen bilgiler şansın (odds) logaritması ya da lod skor ile istatistiksel olarak hesaplanır, iki genetik özelliğin birbiriyle bağlılık olasılığı saptanır. Bağlantı analizlerinin önemi spesifik kromozomlar üzerinde genetik lokusun tam olarak tanınmasıdır, hatta sonuçta kromozomun haritalanmasını, altta yatan genetik bozukluğu ve mutasyonun tanımlanmasını sağlar. Şayet genetik bir hastalığın kromozomal lokalizasyonu hakkında bir ipucu yoksa, tüm insan kromozomları üzerindeki çok sayıdaki genetik markırın bir bağlantı ilişkisini keşfetmek için sistematik bir biçimde çalışılmalıdır. Lokalizasyon çalışmalarının yanısıra epilepsi genetiği incelemelerinde gözler DNA parçalarının klonlanması konusuna çevrilmiştir. Yani istenilen yerden koparılan insan DNA parçalarının plazmid ya da diğer vektörlere sokularak bunların kültürde çoğaltılması sonucu çok yüksek sayılara varabilecek özel DNA parçalarının elde edilmesi sağlanarak, epilepsiden sorumlu gen lokalizasyonu yapıldıktan sonra, genin izolasyonu, defektin karakteri, kimliği, gen ürünü ve genin fonksiyonu nedir? soruları yanıt bulacaktır. İşte bu amaçla çok sayıda hasta ve sağlıklı kişilerin çalışılması, hasta bireylerin en az üç jenerasyon incelenmesi gereklidir. Belirgin bir aile üyesinin spesifik klinik veya biyokimyasal kriterler kullanılarak hasta olup olmadığına doğru bir şekilde karar verilmelidir. Epilepsinin tüm formları tam kesin güvenilir tanı kriterlerine sahip olmadıklarından ve klinik konvülsiyon olmaksızın anormal EEG'nin bir gen taşıyıcılığını tanımlayıp tanımlamayacağı kesin olmadığından dolayı dikkatli olunmalıdır.

Epilepsi ile ilgili monojenik, kromozomal ve multifaktöriyel polijenik kalıtsal hastalıkların ayrıntılı bir şekilde incelenmesi epilepsi genetiği çalışmalarında oldukça önem arz etmektedir.

Epilepsi İle İlgili Monojenik Hastalıklar

Günümüzde her birey, kompleks genetik zemin ve kompleks çevresel faktörler arasında di-

Tablo 1. Epilepsinin sık görüldüğü monogenik hastalık örnekleri

Otosomal dominant	Konvüziyon Sıklığı (%)
Nörolibromalozi	12
Tiiber sklerozis	80
Huntington hastalığı (erişkin)	10
Huntington hastalığı (juvenil)	50
Selim ailevi yenidoğan konvüziyonu	100
Otosomal resesif	
Fenilketonüri (tedavisiz)	~ 100
Pridoksin eksikliği	100
Lipid depo hastalığı	100
Myoklonik epilepsi (Ballık Tip)	- 100
Fal'ora hastalığı	100
X'e bağlı	
Menkes hastalığı	100
Lesch-Nyhan	50
Frajil-X hastalığı	15

namik bir ilişki içerisinde. Epilepside genetik etkilerin araştırılmasına büyük heterojen popülasyonların epidemiyolojik çalışmaları ile değil, genetik olduğu bilinen ve aynı zamanda epilepsi oluşturduğu saptanan hastalıklarla başlamak kolaylık sağlayacaktır. Göreceli olarak seyrek olmalarına karşın, bu hastalıklarda DNA'daki mutasyon konvüziyon oluşturmak için sorumlu nöronal mekanizmaları direkt veya indirekt olarak etkilemektedir. Tek gen veya monogenik bozukluklar, tek mutasyon sonucu oluşmakta otosomal dominant, otosomal resesif veya X'e bağlı şekilde görülmektedirler. Epilepsi ile ilgili monogenik hastalık örnekleri Tablo 1 'de görülmektedir.

Otosomal dominant geçişli hastalıklar:

Otosomal dominant geçişli (OD) birkaç hastalık, epilepsi ile ilgilidir. Bu hastalıklarda etkilenmiş bireylerin çocukları %50 riske sahiptir. Örneğin nörofibromatozis (NF) her 3000 doğumda bir görülür ve yüksek yeni mutasyon hızına sahiptir. Konvüziyon sıklığı bu hastalıkta yaklaşık %12'dir. Bu mutasyonların niçin bazı hastalarda konvüziyona neden olduğu halen bilinmemektedir (8). Semptomlar erken ortaya çıkarsa morbidite artmaktadır. Tuberosklerozda (TS) epilepsi ile ilgili diğer bir OD geçişli hastalıktır; 30.000 ila 100.000 bireyde bir görülür, konvüziyon sıklığı %80 civarındadır. Konvüziyonlu olguların %30'unda infantil spasm görülmüştür. TSTu hastaların hiçbirisinde klasik absans epilepsi saptanmamıştır

(2). Konvüziyonun erken ortaya çıkması mental retardasyonun sıklığını arttırmaktadır. Hem NF hem de TS yüksek derecede değişken ekspresivite gösteren hastalıklardır, yani bir mutasyonu taşıyan aile üyelerinin bir kısmı yalnızca izahı zor klinik veya laboratuvar bozukluklarına sahip olurken, diğerleri hastalığın tüm bulgularını gösterebilmektedirler. Yine Huntington hastalığı (HH) OD geçişli olmasına karşın hastalık epilepsiden çok anormal davranış ve korea ile ilgili bir durum olarak bilinir. Bununla birlikte juvenil formunda %50 sıklıkla konvüziyon görülür. Çocuklarda bu genin niçin o kadar erken eksprese olduğu bilinmemektedir. Selim ailevi yenidoğan konvüziyonu 1964'de Rett ve Teubel tarafından ilk kez tanımlanan OD geçişli bir hastalıktır (9). Konvüziyon genellikle yaşamın ikinci veya üçüncü günü başlar ve 6 aylık süre içerisinde spontan olarak kaybolur. Nörolojik ve intellektüel gelişim normaldir. Lepert ve arkadaşları selim ailevi yenidoğan konvüziyonlu 9 üyeli ailenin dört jenerasyonunu, bağlantı analizleri ile incelemeleri sonucu genin 20. kromozomun uzun kolu üzerinde lokalize olduğunu (20q13) saptamışlardır (10,11). Daha sonraki çalışmalarda bu epilepsi türünde 8. kromozomun uzun kolunda ikinci bir lokus (8q24) saptanmış, böylece bu hastalıkta genetik heterojenite olduğu gösterilmiştir (12).

Otosomal resesif geçişli hastalıklar:

Bu hastalıklarda etkilenmiş bireyler, mutasyon için homozigot olmalıdırlar. Her iki ebeveyn genin heterozigot taşıyıcısı ise, %25 oranda homozigot hasta çocuğa sahip olacaklardır. Hasta bireylerin normal kardeşlerinin %50'si ve hasta bireyin tüm çocukları heterozigot gen taşıyıcısıdırlar. Gen taşıyıcıları aynı genetik lokusta bir mutasyon taşıyan diğer bir bireyle evlenmedikçe hasta çocukları olmayacaktır. Bu gruba en iyi örnek, tedavi edilebilir bir metabolizma hastalığı olan fenilketonüridir. Mutasyon fenilalanin hidroksilaz enzimini içerir; hastalığın geni 12. kromozomun uzun koluna lokalizedir, tedavisiz hastaların tümünde konvüziyon görülmektedir. Pridoksin eksikliği de otosomal resesif (OR) geçişlidir ve hastaların tümünde konvüziyon görülür. Konvüziyonlu bireylere pridoksin verilerek, daha sonra gelişecek epilepsi ve mental retardasyonu önlemek mümkündür. OR hastalıklardan bir diğeri Unverricht-Lundborg progressif miyoklonik epilepsidir, bu hastalık progresif miyoklonik epilepsilerin (PME) beş ayrı tipinden (Lafora

hastalığı, nöronal seroid lipofusinosi, mitokondriyal hastalık, sialidozis) birisidir (13). Hastalık ilk defa Estonya'da Unverricht (1891), kısa süre sonra da İsveç'te Lundborg (1903) tarafından tanımlanmıştır. Semptomlar genellikle 6-15 yaşları arasında ortaya çıkar; uyuklonus, tonik-klonik konvülsiyon, ilerleyici intellektüel bozukluk, emosyonel labilite, ataksı, intensiyonel tremor ve dizartri ile karakterizedir. Lehesfoki ve arkadaşları bu hastalığın geninin, 12 Finlandiyalı ailede polimorfik DNA markırları ve bağlantı analizleri kullanarak 21. kromozomun uzun koluna lokalize olduğunu göstermişlerdir (14). OR Laforatıp progressif miyoklonik epilepsi geninin ise 6.kromozomun uzun koluna lokalize olduğu saptanmıştır (15). Yine OR geçişli hastalıklardan Gaucher hastalığının juvenil tipinin neden olduğu progressif miyoklonik epilepsinin, 1.kromozomun uzun koluna, nöronal seroid lipofusinosi'in juvenil tipinin neden olduğu progressif miyoklonik epilepsinin 16. kromozomunun uzun koluna ve sialidozis tip 1'in 10. kromozoma lokalize olduğu saptanmıştır (4,16). Ayrıca mitokondriyal tRNA'yı kodlayan gende oluşan nokta mutasyonunun çocuk ve erişkinlerde (ragged red fibers syndrome) progressif miyoklonik epilepsiye neden olduğu gösterilmiştir (17).

X'e bağlı resesif hastalıklar: X kromozomu üzerinde resesif bir mutasyona bağlı olarak oluşurlar. Heterozigot kadın taşıyıcılar genellikle normal veya hastalığın hafif belirtilerine, erkek çocuklar ise %50 oranında hastalık riskine sahiptirler. Hasta erkeklerin tüm kızları taşıyıcıdır, halbuki erkek çocuklarının hiçbirisi imitasyon göstermezler. Lesch Nyhan X'e bağlı resesif geçişli hastalıklardan bir tanesidir, hipoksantin guanin fosforibozil transferaz enzimi eksiktir. Mental retardasyon, spastik quadriparezi, koreoatetozis, self mutilasyon, davranış bozukluğu ve ürik asit taşları ile birlikte hastaların %50'inde konvülsiyon görülür. Yine frajil X sendromu da aynı kalıtımla geçer, göreceli olarak erkeklerde fazla olarak tanınan hastalıkta konvülsiyon sıklığı %5-30 oranındadır (18), Dinamik mutasyonun görüldüğü bu hastalıkta X kromozomun distalinde frajil kısım yapısal bir markırdır, gen Xq27.3'de lokalizedir.

Epilepsi İle İlgili Kromozomal Bozukluklar

Trizomi 21 mental retardasyonun bilinen en yaygın ve kolayca tanınan nedenlerinden biridir. Bu

hastalıkta epilepsi sıklığı %1-9'dur. Epilepsi prevalansının yaş ile arttığı görülür; 20 yaşın altında %2, 55 yaşın üzerinde %12 oranında saptanmıştır (19).

Epilepsi, kromozom 13, 18 veya 22 için trizomik veya kısmi trizomik olan hastaların %25-50'sinde saptanır. Dört numaralı kromozomun kısa kolunun delesyonunun görüldüğü Wolf sendromunda ise epilepsi oldukça siktir (%70). Bunlara karşılık, 5. kromozomun kısa kolunun delesyonunun görüldüğü "Cri du Chat" sendromunda, konvülsiyon nadiren görülür. Epilepsi ile ilgili kromozomal delesyon sendromlarından birisi de Angelman sendromudur. Ataksik yürüyüş, sırtıtma, mikrosefali, hipotoni, mental retardasyon ve epileptik nöbetler ile karakterizedir. Bu sendrom, anne kaynaklı 15. kromozomun uzun kolunun proksimal bölümündeki delesyon (15q 11-13) sonucu oluşur (20). Fenotipik olarak farklı Prader Willi sendromu ise, babadan kaynaklı aynı kromozomun aynı bölgesindeki delesyon sonucu oluşur, fakat epilepsi görülmez (21). Epilepsi ile ilgili kromozomal bozuklukların çoğunda major dismorfik özellik vardır ve diğer bozukluklardan epilepsinin nedenini ayırt etmek oldukça zordur.

Epilepside Multifaktöryel ve Polijenik Kalıtımın Etkileri

Multifaktöryel kalıtım genetik olmayan çevresel etkiler ile birlikte predispozan kalıtsal faktörlerin sonucu olarak oluşur. Polijenik kalıtım ise herbiri küçük ilave etkilere sahip farklı lokusta birkaç genin etkisi ile oluşan bir durumdur. Bu terimler sıklıkla, bir hastalığın artmış ailesel insidansa sahip olduğu saptandığı zaman kullanılır, fakat tek gen kalıtım patenti ile uygunluk göstermez ve kromozomal aberasyonu göstermez. Hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, gibi yaygın hastalıkların çoğu bu gruptandırlar. Yakın izlem sıklıkla durumun heterojen olduğunu ortaya çıkarır. Çocukluk çağında idiopatik generalize epilepsi febril konvülsiyon ve infantil spazm bu gruptan hastalıklardır.

İdiopatik generalize epilepsi: Son 40 yıl içerisinde epilepsinin çok sayıda epidemiyolojik çalışması yapılmıştır. Bunların çoğunda sorulan soru aile öyküsü ve genetik faktörler hakkındadır. Çalışmaların çoğunu yorumlamak ve bazen de bir

Tablo 2. İdiopatik epilepsili 196 olgunun akrabalarındaki konvülziyon analizi

Epilepsi riski	Kardeş %	Çocuk %	Genel popülasyon %
5 yaşına kadar	0.7	2.7	0.4
20 yaşına kadar	2.7	10.6	1.1
Epilepsi ve izole idiyopatik nonfebril konvülziyon			
5 yaşına kadar	12	2.7	0.5
20 yaşına kadar	3.9	10.6	1.4
Febril konvülziyonu da içeren tüm konvülsiyonlar			
5 yaşına kadar	8.1	6.7	3.1
20 yaşına kadar	10.8	14.3	4.1

çalışmayı diğeri ile kıyaslamak oldukça güçtür. Terminoloji ve klasifikasyon farklı ve değişkendir. Örneğin bazı çalışmalar 1. derece akrabaları, bazıları 2., 3. dereceden olanları, bazıları febril konvülziyonları ya da tek konvülziyonu önemli olarak alırken diğerleri bunu önemsememekte, yine bazıları EEG verileri veya kontrol grubu içerirken, bazıları ise içermez. Sonuç olarak verilerin yorumlanması kolay olmamaktadır (22,23). Bu oldukça değişken epidemiyolojik çalışmalardan çıkarılan sonuç: epilepsili olguların büyük çoğunluğunda küçük fakat önemli genetik etkinin olduğu şeklindedir. Epileptik hastaların kardeş veya çocuklarında yaklaşık %2-10 oranında konvülziyon görülmektedir. Annegers ve arkadaşları yaptıkları çalışmada idiyopatik epilepsili 196 hastanın yakın akrabalarında konvülziyon sıklığını değerlendirmişlerdir (Tablo 2) (24).

Yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. İkiz çalışmalarında ise monozigotlarda epilepsi riski ortalama %57 (40-95), dizigotlarda ise risk ortalama %11 (5-20) oranında bulunmuştur (22). İkiz çalışmaları epilepside önemli genetik etkiye destek sağlamıştır.

Genel olarak çalışmalarda: ailede etkilenmiş şahısların sayısında artma durumunda ve probandm generalize diken dalga EEG patentine sahip olduğu durumlarda epilepsi riskinin arttığı, indeks hastanın parsiyel veya semptomatik konvülziyonlu olduğunda ise riskin azaldığı, idiyopatik konvülziyonun kızlarda biraz daha yaygın olduğu saptanmıştır. Ayrıca yapılan çalışmalarda çeşitli durumlarda epileptik nöbetlerin yineleme riskinin arttığı saptanmıştır

(Tablo 3) (28). Çalışmalar epilepsi için bir gen taşıyan bir bireyde klinik olarak konvülziyon görülmeyebileceği ve epilepsi geninin penetransının yaş ile değişebileceğini ortaya çıkarmıştır. Doose ve arkadaşları, absans konvülziyonlu ve 3 Hz/sn diken dalga EEG'li 292 hastanın kardeşlerinin tümünde %7.6 oranında EEG bozukluğu saptarken, bu epilepsi tipinin OD geçişli olmasının muhtemel olmadığını, multifaktöryel olabileceğini ifade etmişlerdir (26).

Primer generalize miyoklonik astatik epilepsili çocukların kardeşlerinde konvülziyon oranı %13, ebeveynlerinde ise %7.1 bulunmuş, kardeşlerde EEG patolojisi %46 oranında görülmüştür. Fakat henüz değişken ekspresiviteli, azalmış penetranslı tek mutasyon sonucu mu yoksa multifaktöryel kalıtım sonucunu olduğu bilinmemektedir (27). Juvenil miyoklonik epilepsi (JME) de ise Greenberg, Delgado-Escueta ve ark.Tarının çalışmaları sonucu, hastalık geninin 6.kromozomun kısa koluna lokalize olduğu bulunmuştur (6p21). 6. kromozomun HLA bölgesine ve fenotipik marker properdin faktöre bağlılık temelinde saptanmıştır.

Tablo 3. Epileptik nöbetlerin yineleme riskim artıran durumlar

Riskteki çocuk erkekse
Anne epileptik ise
Ebeveyn idiyopatik generalize epileptik ise
Ebeveyn epilepsi nöbetlerinde aura yoksa
Ailenin birden fazla üyesi epileptik ise
Akrabalar da epilepsi nedeni olarak bilinen metabolik bir hastalık varsa

Daha sonra yapılan çalışmalarda JME'li hastaların tümünde bu bölgede genetik lokus gösterilememiş ve genetik heterojenite olasılığı tartışılmıştır (28). Yine mental retardasyonlu progressif epilepsi geninin ise 8. kromozomun kısa kolunda lokalize olduğu saptanmıştır (29).

Febril konvülsiyon: Günümüze kadar multi-faktöryel kalıtıma iyi bir örnek oluşturduğu kabul edilen febril konvülsiyonun (FK) büyük aile çalışmaları sonucu tek bir major loküste otozomal dominant kalıtım patenti gösterdiği ve gen lokusunun 8. kromozomun uzun koluna lokalize olduğu saptanmıştır (8q 13-21) (30). Ayrıca süt çocukluğu döneminde çok çeşitli çalışmalar sonucunda;

1. Çocukların yaklaşık %2-7'inde 5 yaşından önce FK görülür

2. FK Tu çocukların 1/3'ü diğer bir FK geçirir. %1-3'de ise epilepsi gelişir.

3. FK Tu çocukların kardeşlerinin yaklaşık %8-12'sinde FK görülür. Şayet çocuk ve bir ebeveyn FK'a birlikte sahipse, kardeşlerindeki risk %30-40'tır. Çocuk ve her iki ebeveyn FK'a sahipse kardeşlerindeki risk %50 veya daha fazladır (33).

4. FK Tu olgunun kardeşlerinde, %3 oranında tek nonfebil konvülsiyon görülür. Şayet FK'lu bireyde epilepsi gelişmiş ise kardeşlerinde epilepsi gelişme riski %5-7'dir.

5. FK'lu ve bunların kardeşlerinde generalize diken dalga veya fotokonvülsiyon yanıt gibi EEG bozukluğu gelişebilir (31).

İnfanıl spasm: İnfantil spasm nöbetleri, hip-saritmik EEG paterni ve sıklıkla daha sonra gelişen ve orta veya ciddi psikomotor retardasyon ile bir-

Tablo 4. İnfantil spasmla ilgili genetik hastalıklar

Tübero sklerozis (OD)
Nörofibromatozis (OD)
Fenilketonüri (OR)
Lipid depo hastalıkları (OR)
Piridoksin bağımlı konvülsiyon (OR)
Lciglfs nekrotizan ensefalomyelopati (OR)
Wilson hastalığı (OR)
İnkontinenti pigmenti (X'e bağlı)
Lowe: okülo serbrorenal sendrom (X'e bağlı)
İdiopatik X'e bağlı konvülsiyon (X'e bağlı)
Trizomi 21

liktedir; çok nedenli klinik sendromun önemli bir örneğidir. İnfantil spasmlı bir hastada spesifik bir etyolojik neden bilinmeden genetiğim çalışmak mümkün değildir. Hastaların 1/3'ünde perinatal travma veya anamnezi vardır. İnfantil spazmlı çocukların bir kısmında doğumsal serebral hıypoksik iskemik ensefalopati bulgular saptanır. Hasta çocukların %5-17'sinde ailesinde epilepsi öyküsü, %3-6'smda infanıl spasm öyküsü vardır. Çeşitli monojenik hastalıklarda infanıl spasm görülmektedir (Tablo 4). Bu gruba Tübero sklerozis iyi bir örnektir. Chariton infanıl spazmlı olguların % 13'ünde TS saptamıştır (32).

Parsiyel Epilepsi: Parsiyel epilepsilerde, generalize epilepsilere göre edinsel faktörler etyolojide daha fazla yer tutmaktadır, bu nedenle genetik eğilim fazla görülmemekle birlikte birinci derece akrabalarda risk minimal artmaktadır.

Bu grupta ailevi eğilim en fazla sentral temporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsilerinde (Rolandik epilepsi) görülmekte, hasta çocukların

Tablo 5. Parsiyel epileptik çocukların akrabalarındaki risk oranları

	n	Ebeveyn	Kardeş	Diğerleri
Anderman 1972	60	1/120	11/229	1/28 çocuk 3/236 dede, nine 28/737 hala, amca
Müller 1973	151	10/275	7/20	
Jensen 1975	74	-	7/171	6/73 çocuk
Gerken 1977	80	5/127	3/157	2/181 amca, hala 3/236 teyze, dayı 2/156 dede, nine

kardeşlerinde yaklaşık %15 oranında konvülsiyon saptanmaktadır. Bu grupta yeralan otozomal dominant frontal lop epilepsisi geninin 20.kromozomun uzun koluna (20q13.2) lokalize olduğu gösterilmiştir (33). Parsiyel epileptik çocuklarda yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar Tablo 5'de görülmektedir (34).

Parsiyel epilepside sorumlu genin tanınma olasılığı, bunların kalsifikasyonun kesin olarak yapılması ile artacaktır.

Sonuç olarak kalıtsal epilepsi sendromlarında popülasyon ve aile çalışmaları ile birlikte moleküler genetik tekniklerin kullanılması, epilepsilerin hem klinik hem de temel mekanizmalarının anlaşılmasında oldukça önemlidir. Epilepsi oluşması için sorumlu anormal gen ürününün kimliğini tanımak, epilepsinin önlenmesi için yeni tedavilerin gelişmesine ve belki de epilepsi formlarının bazılarının elimine edilmesine olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Anderson VE, Hauser WA. Genetics. In: Laidlow J, Richens A, Oxley J eds. Textbook of Epilepsy. 3rd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1988: 49-77.
- Bird TD. Genetic considerations in childhood epilepsy. *Epilepsia* 1987; 28 (Suppl): 571-81.
- Treiman LJ. Genetics of Epilepsy: An Overview, *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl 3):S1-11.
- Delgado-Escueta AV, Serratos JM, et al. Progress in mapping human epilepsy genes. *Epilepsia* 1994; 35(Suppl):S29-40."
- Ottman R, Annegers JF, Risch N, Hauser WA, Süsner M. Relation of genetic and environmental factors in the etiology of epilepsy. *Ann-Neurol* 1996 Apr; 39(4):442-9.
- Ott J. Analysis of human genetic linkage. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1985: 1-218.
- Roses AD, Perieak-Vance MA, Yamaoka LH. Recombinant DNA strategies in genetic neurological disease. *Muscle Nerve* 1983; 6:339-55.
- Rieeard VH, Eiehner JE. Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pathogenesis. Baltimore, London: John Hopkins University Press, 1986: 1-305.
- Rett A, Teubel R. Neugeborenkrampfe im rahmen einer epileptisch belasteten familie. *Wein Klin Wochenschr* 1964; 76:609-13.
- Lepest M, Anderson VE, Quattlebaum T. Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature* 1989; 377:647-8.

- Malafosse A, Dulac O, Leboyer M, Sehnittger S, Hansmann I, Mallet J. Linkage Studies of benign familial neonatal Convulsions in six French families. *Epilepsia* 1990; 31:816.
- Steinlein O, Schuster V, Fisheer C, Haussler M. Benign familial neonatal convulsions: confirmation of genetic heterogeneity and further evidence for a second locus on chromosome 8q. *Hum-Genet* 1995; 95(4):411-5.
- Marseille Consensus Group. Classification of progressive myoclonus epilepsies and related disorders: a consensus statement. *Ann Neurol* 1990; 28:113-6.
- Helesjoki AE, Koskiniemi M, Sistonen P. Localization of gene for progressive myoclonus epilepsy to chromosome 21q22. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:3696-9.
- Serratos JM, Delgado-Escueta AV, Posada I, Shih S, Drury I et al. The gene for progressive myoclonus epilepsy of the Lafora type maps to chromosome 6q. *Hum-Mol-Genet* 1995; 4(9): 1657-63.
- Buchhalter JR. Inherited epilepsies of childhood. *J Child Neurol* 1994; 9 (suppl 1):S 12-9.
- Masucci JP, Davidson M, Kaja Y, Schon EA, King MP. In vitro analysis of mutations causing myoclonus epilepsy with ragged-red fibers in the mitochondrial t RNA gene: two genotypes produce similar phenotypes. *Mol-Cell Biol* 1995; 15(5): 2872-81.
- Nielsen KB. Diagnosis of the fragile syndrome. Clinical findings in 27 males with the fragile site at Xq 28. *J Med Defic Res* 1983; 27:211-26.
- Veal RM. The prevalence of epilepsy, among mongols related to age. *J Ment Defic Res* 1974; 18:99-106.
- Pembrey M, Fennell SJ, Van den Berghe J. The association of Angelmans syndrome with deletions with 15q 11-13. *J Med Genet* 1989; 26:73-7.
- Ledbetter DH, Riccardi VM, Airhart SD. Deletion (15q) as cause of the Prader-Willi Syndrome. *N Engl J Med* 1981; 304:325-9.
- Newmark ME, Penry JK. Genetics of Epilepsy: A Review. New York: Raven Press, 1980.
- Hauser WA, Anderson V. Genetic epilepsy. In: Pealey TA, Meldrum BS, eds. Recent Advances in Epilepsy. London: Churchill Livingstone, 1986: 21-36.
- Annegers JF, Häuser WA, Anderson VE: Risk of seizures among relatives of patients with epilepsy; Families in a defined population. In: Anderson VE, ed. Genetic Basis of the Epilepsies. New York: Raven Press, 1982: 151-61.
- Metrakos JD, Metrakos Polizos P, Valle F. Genetics and ontogenesis of the centrencephalic EEG. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1966; 21:404.
- Doose H, Gerlen H, Volzke E. Genetics of centrencephalic epilepsy in childhood. *Epilepsia* 1968; 9:107-15.
- Doose Gundel A: 4 to 7 cps rhythms in the childhood EEG. In: Anderson VE, ed. Genetic basis of the epilepsies. New York: Raven Press, 1982: 83-94.
- Greenberg DA, Delgado-Escueta AV, Widlitz H, Sporkers CS. Juvenile myoclonic epilepsy may be linked to the BF and HLA loci on human chromosome 6. *Am J Med Genet* 1988;31:185-92.

29. Ranta S, Lehesjoki AE, Hirvasniemi A, Weissenbach J, et al. Genetic and physical mapping of the progressive epilepsy with mental retardation (EPMR) locus on chromosome Hp. *Genome-Res* 1996; 6(5):351-60.
30. Weilace RH; Berkovic SR, Hovell RA, Sutherland GR, Mulley JC. Suggestion of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q 13-21. *J Med Genet* 1996; 33(41):308-12.
31. Hinz DG, Nelson KB. The natural history of febrile seizures. *Ann Rev Med* 1983; 34:453-71.
32. Charlton JM. Infantile Spasm. In: Charlton MW, ed. *Myoclonic Seizures*. Amsterdam: Excerpta Medica. 1975: 111-20.
33. Phillips HA, Scheffer IE, Berkovic SF, Hollway GE, Sutherland GR, Mulley JC. Localization of a gene for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy to chromosome 20q 13.2. *Nat Genet* 1995; 10(1):117-8.
34. Sutton GC. The convulsive disorders. In: Emery AEH, Rimoin DL, eds. *Principles and Practice of Medical Genetics*. Edinburgh, London: Churchill Livingstone, 1990: 347-56.