

Çocukluk Çağı Epilepsisinde Yeni Tanısal Yaklaşımlar: Genetik Alanındaki Gelişmeler Neyi Değiştirdi?

New Diagnostic Approaches in Childhood Epilepsy: What Has Been Changed with Genetic Advances?: Review

Semra HIZ KURUL^a

^aÇocuk Nörolojisi BD,
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 13.11.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 11.03.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Semra HIZ KURUL
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Nörolojisi BD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
semrahiz@hotmail.com

ÖZET Epilepsi 5-10/1.000 prevalans ile en sık nörolojik hastalıklardan biridir. Çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülmektedir. Önceleri epilepsi etiyojisi %70 "idiyopatik" olarak kabul edilirken, günümüzde genetik tanı yöntemlerinin gelişmesi ve çeşitlenmesi ile hastaların %30'undan fazlasında genetik bir etiyojisi saptanabilmektedir. İleri nesil dizileme teknolojileri genlerin inceleme hızını çok artırmıştır, böylelikle bilimsel literatüre her gün epilepsi için aday olabilecek genlerle ilgili araştırmalar katılmakta ve epilepsi genlerinin listesi giderek uzamaktadır. Bu genlerden bazıları ise klinik uygulamada kolayca taranabilmektedir. Genetik araştırmalar, epileptogenezde işlevi olan moleküler yolların ve nöbet yayılımında rol alan nöronal ağların anlaşılmasına önemli katkılarda bulunmaktadır. Örneğin; uzun süre genetik epilepsilerden sorumlu en önemli genlerin iyon kanalı genleri olduğu düşünülmüş, ancak günümüzde iyon kanalları dışında çok sayıda farklı işlevsellikleri olan genler saptanmıştır. Araştırmaların sonuçları, epilepsilerde önceden beklenenin ötesinde genetik ve fenotipik heterojenite olduğunu göstermektedir. Tek bir gendeki mutasyonların geniş bir fenotipik yelpaze oluşturabileceği, aksine farklı genlerin aynı epilepsi sendromuna yol açabileceği görülmektedir. Hastanın ilk değerlendirilmesinden itibaren genetik tanıya kadar olan aşamalar karmaşıktır. Bu çalışmada, sık görülen epileptik ensefalopatilerden Ohtahara sendromu, Dravet sendromu, infantil spazmlar ve Lennox-Gastaut sendromu gibi genetik kökenli pediatrik epilepsi sendromları ile tedavi seçeneklerini yönlendirebilecek literatürdeki en son ileri nesil dizileme sonuçları derlenmiş ve epileptik çocuklarda uygulanacak genetik testler için güncel ipuçları ve akış şeması sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi; genetik; tanı

ABSTRACT Epilepsy is one of the most common neurologic disorders, with a prevalence of 5–10 per 1.000 and is more common in children. Previously, up to 70% of underlying etiology was considered as "idiopathic". However, with the advent of genetic testing, an etiology may be obtainable in more than 30% of the patients. Next generation sequencing technologies have increased the speed of gene discovery tremendously, thus every day new articles appear in the scientific literature about new candidate genes causing epilepsy and the list of epilepsy genes is rapidly growing. Several of these genes can now be readily screened in clinical practice. Genetic investigations improve the ability to analyze the molecular pathways involved in epileptogenesis, as well as to identify the neuronal networks participating in seizure generation. For instance, ion channel genes were long considered to be the only significant group of genes implicated in the genetic epilepsies, but a growing number of non-ion-channel genes are now being recognized. The results of the studies show a previously unappreciated genetic and phenotypic heterogeneity. Mutations in individual genes are now understood to be capable of giving rise to a broad spectrum of phenotype. Conversely, mutations in several different genes may cause the same epilepsy syndrome. The steps from patient evaluation to genetic diagnosis is complicated. Here, common pediatric epilepsy syndromes with strong genetic associations including early and mid-childhood onset epileptic encephalopathies such as Ohtahara syndrome, Dravet syndrome, infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome and recent next generation sequencing findings that may impact treatment choices are reviewed. Additionally, actual keypoints and an algorithm for genetic testing in epileptic children are provided.

Key Words: Epilepsy; genetics; diagnosis

doi: 10.5336/pediatr.2015-48619

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2016;25(1):34-51

Epilepsi, çocukluk çağında prevalansı %0,5-1 olan ve hafiften ağıra oldukça geniş bir yelpazede değişik klinik şekillerde ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubudur. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi [International League Against Epilepsy (ILAE)]'nin Epidemiyoloji ve Prognoz Komisyonu günlük pratik kullanım ve çalışmalarda ortak bir dil oluşmasını sağlamak üzere epilepsi ve diğer paroksizmal olayların tanımlarını fikir birliği ile belirlemiştir. Buna göre, epileptik nöbet “beyindeki anormal, aşırı, senkron nöronal aktiviteye bağlı ortaya çıkan, bilinç değişikliğinin eşlik ettiği veya etmediği, geçici belirti ve/veya bulgular” olarak tanımlanmaktadır. Epilepsinin tanımı ise “epileptik nöbet oluşumuna ısrarlı yatkınlık ile karakterli bir beyin hastalığı ve bu durumun nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları” şeklindedir.¹⁻³ Klinik ya da pratik uygulamada epilepsi aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı şeklinde tanımlanmaktadır:⁴

1. Yirmi dört saat ara ile en az iki kez provokasyonsuz nöbet geçirilmesi,

(Provokasyonsuz = Aynı zamana rastlayan, nöbete neden olabilecek bir hastalığa veya akut serebral hasara bağlı olmayan)

2. Tek bir provokasyonsuz nöbet geçirilmekle beraber nöbet geçirmeye %60'ın üzerinde eğilimin olması,

3. Bir epileptik sendrom tanısının varlığı.

SENDROMİK SINIFLANDIRMANIN ÖNEMİ

İlaç tedavisinin gerekli olup olmadığı, hangi ilacın seçileceği, tedavinin süresi, cerrahi veya ketojenik diyet gibi ilaç dışı tedavilerin gerekliliği ve prognzun öngörülmesi gibi birçok yaklaşım epilepsinin etiyojisi ve epileptik sendromun tipi ile ilişkilidir. Tablo 1 ve 2'de epileptik nöbetler ve epileptik sendromların sınıflandırmaları görülmektedir.⁵

Epileptik sendromların ortaya çıkış yaşlarına göre dağılımları Şekil 1'de görülmektedir. Söz konusu spesifik sendromların tanımlanmaları tedavi, prognz ve genetik danışma açılarından önemlidir. Bunlara örnek olarak; Lennox-Gastaut sendromu (LGS), miyoklonik-astatik epilepsi ve Dravet sendromu verilebilir. LGS'de etkili olan antiepileptik ilaçlar (AEİ), örneğin; lamotrijin, Dravet sendromlu olgularda nö-

betleri artırabilmektedir. Yine Dravet sendromlu olgularda okskarbazepin, karbamazepin ve fenitoin gibi ilaçlarla da nöbet sıklığında artış olabilmektedir. Ailesel nüks olasılığı LGS'ye göre miyoklonik-astatik epilepsi ve Dravet sendromlarında daha fazladır. Ayrıca, miyoklonik-astatik epilepsili olguların prognzu daha iyi iken LGS ve Dravet sendromunun prognzları kötüdür. Panayiotopoulos sendromu ve rolandik epilepsi remisyon açısından, idiyopatik jeneralize epilepsi ise tedaviye yanıt verme açısından iyi prognzlu epilepsi sendromlarıdır.¹

EPİLEPSİ TEDAVİSİNDE SORUNLAR: DİRENÇLİ EPİLEPSİ KAVRAMI VE YENİ İLAÇ ARAYIŞLARI

Günümüzde yaklaşık 20 kadar AEİ kullanımdadır. Bir olguya herhangi bir çocukluk çağı epilepsi sendromu tanısı konmuş olsa da tedavi bireyseldir. Olgunun nöbet öyküsü, diğer hastalıkları veya kullanılan diğer ilaçların varlığı ve psikososyal etkiler göz önüne alınmalıdır. AEİ'ler aslında epilepsiyi değil, nöbeti tedavi eden ilaçlardır. Dolayısıyla epilepsinin altında yatan sebebinin değil, bir semptom olan nöbeti önlerler. Oysa epilepsi çoğu kez sadece nöbetlerle değil, bilişsel işlev ve davranış bozuklukları ile gidebilmektedir. Bu nedenle tedavi düzenlenmesinde ilaçların bu alanlarda oluşturabileceği istenmeyen etkiler de göz önünde bulundurulmalıdır. İdeal bir AEİ birden fazla nöbet tipinde etkin, diğer nöbet türlerini tetiklemeyen, yan etkileri olmayan, farmakokinetiği öngörülebilir ve diğer ilaçlarla etkileşmeyen özelliklerde olmalıdır. Yeni ilaç çalışmaları devam etmekle birlikte, hâlen bu şartlara uygun ideal bir ilaç bulunmamaktadır. Ayrıca, çocukluk yaş grubu için randomize kontrollü çalışma sayısının azlığı nedeni ile epilepsi tedavisinde kanıta dayalı veriler yetersizdir.

ILAE, ilaca dirençliliği “nöbet tipine göre doğru seçilmiş ve tolere edilen, tek tek veya bir arada kullanılan iki ilaca rağmen nöbetlerin kontrol altına alınamaması” olarak tanımlamaktadır. Epilepsi olgularının %30 oranda ilaçlara dirençlilik gösterdiği bildirilmektedir.⁶⁻⁸

Tedaviye dirençli nöbetler yeni ilaç arayışlarını doğurmuş ve araştırmalar mevcut ilaç moleküllerindeki bazı kimyasal değişikliklerle yeni

TABLO 1: Epileptik nöbetlerin tanım ve sınıflanması (ILAE 2010).⁵

| Nöbet tipleri | Sınıflandırma için kullanılacak nitelikler |
|---|---|
| Fokal nöbetler (Tek bir hemisfere sınırlı nöronal ağdan köken alan nöbetler) | <ol style="list-style-type: none"> Nöbet esnasında bilincin etkilenme düzeyi <ul style="list-style-type: none"> - Bilinç veya farkındalığın etkilenmediği - Gözlenebilen motor veya otonomik özelliklerle birlikte - Sadece subjektif duyuşal veya psişik fenomenlerle birlikte - Bilinç veya farkındalığın etkilendiği - Bilateral konvülfif nöbete ilerleyen İktal semiyoloji ve lokalizasyon <ul style="list-style-type: none"> - Frontal lob - Temporal lob - Pariyetal lob - Oksipital lob - Multilobar - Lokalizasyon yapmanın mümkün olmadığı Temel klinik olaylar ve ortaya çıkış sırasına göre |
| Jeneralize nöbetler (Tek bir noktadan gelişip hızla bilateral yerleşimli ağları tutarak yayılan nöbetler) | <p>Jeneralize nöbet tipleri</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tonik-klonik (herhangi bir kombinasyonda) - Absanslar - Tipik - Atipik - Özel durumlu absanslar - Miyoklonik absanslar - Gözkapığı miyoklonisi - Miyoklonik - Miyoklonik - Miyoklonik atonik - Miyoklonik tonik - Klonik - Tonik - Atonik |
| Bilinmeyen nöbetler (Mevcut bilgilere göre fokal veya jeneralize olduğu tanımlanamayan nöbetler) | Epileptik spazmlar |

ILAE: "International League Against Epilepsy"

ilaçların oluşumunu sağlamıştır. Örneğin; pregabalin gabapentin molekülü, brivarasetam levetirasetam molekülü ve eslikarbazepin karbamazepin molekülündeki kimyasal değişiklikler sonucu elde edilmiştir. Nöbetlere etkili ilaç arayışları, bilinen eski ilaçlar ya da farklı endikasyonlarda kullanılan ilaçların dirençli epilepsilerde etkili olabileceği yönünde kanıtlar sunmuştur. Örneğin; bromidlerin ve obezite tedavisinde kullanılan amfetamin benzeri bir ilaç olan fenfluraminin Dravet sendromu gibi *SCN1A* (*sodium channel neuronal type 1 alpha subunit*) ilişkili dirençli epilepsilerde etkili olabileceği gösterilmiştir.⁹⁻¹³ Nöbet oluşumunun fizyopatolojik temelleri ortaya kondukça retigabin gibi

nöronal voltaj kapılı potasyum kanalları ya da perampanel gibi a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit (AMPA) reseptörleri yoluyla iyonotropik glutamat reseptörlerinin blokajına yönelik etkinlik gösteren ilaçlar geliştirilmiştir.¹⁴⁻²¹

EPİLEPTİK NÖBETLERLE KARAKTERLİ TEDAVİ EDİLEBİLİR HASTALIKLAR

Nöbetlerle başvuran bir olguda ayırıcı tanıda daima tedavi edilebilir hastalıkların öncelikle değerlendirilmesi ve tanı girişimlerinde aşağıda söz edilen bu hastalıkların öncelenmesi gereklidir.

TABLO 2: Elektroklinik sendromlar ve özellikli gruplar (ILAE 2010).⁵

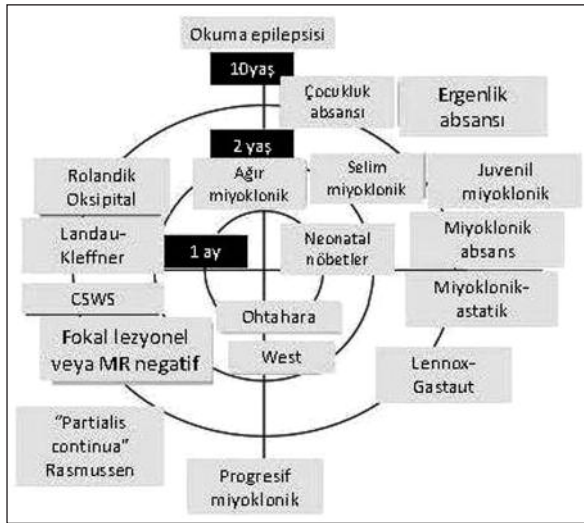
| Başlangıç yaşına göre elektroklinik sendromlar | Elektroklinik özelliklere göre tanımlanan klinik antiteler |
|--|---|
| Yenidoğan dönemi | <ul style="list-style-type: none"> - Benign familial neonatal epilepsi (BFNE) - Erken miyoklonik ensefalopati (EME) - Ohtahara sendromu |
| Süt çocukluğu dönemi | <ul style="list-style-type: none"> - Febril nöbet + (FS+) - Benign infantil epilepsi - Benign familial infantil epilepsi (BFIE) - West sendromu - Dravet sendromu - Süt çocukluğunda miyoklonik epilepsi (MEI) - Nonprogresif hastalıklardaki miyoklonik ensefalopati - Süt çocukluğunun migratuar fokal nöbetli epilepsisi (EIMFS) |
| Çocukluk dönemi | <ul style="list-style-type: none"> - Febril nöbet + (FS+) - Çocukluk çağının erken başlangıçlı oksipital lob epilepsisi (Panayiotopoulos sendromu) - Miyoklonik atonik (eski "astatik") nöbetli epilepsi - Çocukluk çağı absans epilepsisi (CAE) - Sentrottemporal dikenli benign epilepsi (BECTS) - Otozomal dominant noktürmal frontal lob epilepsisi (ADNFLE) - Çocukluk çağının geç başlangıçlı oksipital lob epilepsisi (Gastaut tipi) - Miyoklonik absanslı epilepsi - Lennox-Gastaut sendromu (LGS) - Uykuda devamlı diken-dalgalı epileptik ensefalopati (CSWS) - Landau-Kleffner sendromu (LKS) |
| Ergenlik ve erişkinlik dönemi | <ul style="list-style-type: none"> - Juvenil absans epilepsi (JAE) - Juvenil miyoklonik epilepsi (JME) - Sadece jeneralize tonik-klonik nöbetli epilepsi - İşitsel özellikli otozomal dominant epilepsi (ADEAF) - Diğer familial temporal lobe epilepsileri |
| Başlangıç yaşı değişken olanlar | <ul style="list-style-type: none"> - Değişken odaklı familial fokal epilepsi (FFEVF) - Progresif miyoklonik epilepsiler (PME) - Refleks epilepsiler |
| Özellikli gruplar/cerrahi sendromlar | <ul style="list-style-type: none"> - Spesifik lezyonlar veya etiyolojilerle ilişkili özellikli klinik antiteler (Bu durumların tanımlanmaları tedavi yaklaşımları özellikle cerrahi girişim açısından önem taşımaktadır) - Hippokampal sklerozla birlikte meziyal temporal lob epilepsisi (MTLE-HS) - Rasmussen sendromu - Hipotalamik hamartomla birlikte jelastik nöbetler - Hemikonvüzyon-hemipleji-epilepsi |

ILAE: "International League Against Epilepsy"

GLUKOZ TRANSPORTER TİP 1 EKSİKLİĞİ

Klasik klinik formunda erken infantil epilepsi ve mikrosefali ile karakterlidir, ancak yakın zamanda çocukluk çağında dirençli absans nöbetleri ile de gidebildiği gösterilmiştir. Serebral glukoz transportu ile ilgili 1. kromozom üzerinde lokalize *SLC2A1* (solute carrier family 2 member 1) gen mutasyonlarına bağlı doğumsal bir nörometabolik

hastalıktır. Tanısı kanda normal glisemik düzeye rağmen beyin-omurilik sıvısı (BOS)'nda glukoz azlığı ve genetik test ile konulmaktadır. Glukoz transporter Tip 1 (GLUT-1) eksikliğinin doğru ve erken tanısı çok önemlidir, çünkü tedavi edilebilir bir hastalıktır. Tedavide ketojenik diyet ve son yıllarda bildirildiğine göre modifiye Atkins diyeti yararlıdır.²²⁻²⁵



ŞEKİL 1: Çocukluk çağında epilepsi sendromlarının yaşlara göre dağılımı.
CSWS: Uykuda devamlı diken-dalgali epileptik ensefalopati.

GLUT-1 eksikliğine yol açan 1p34.2 bölgesindeki de novo *SLC2A1* gen mutasyonunun in vitro çalışmalarda jeneralize epilepsi kliniği oluşturduğu gösterilmiştir. GLUT-1 defekti önceden bilişsel gerilik, epilepsi, hareket hastalığı ve mikrosefalinin eşlik ettiği ensefalopati ile karakterli ağır nörolojik belirtilerle giden bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Ancak çalışmalar, *SLC2A1*'deki de novo mutasyonlara bağlı daha hafif klinikle giden epilepsilerin de bulunabileceğini göstermiştir. GLUT-1 eksikliğinin dominant ve resesif olarak kalıtılan formları bildirilmiştir. Heterozigot formlarda çocuklukta başlayan koreoatetoz ve ilerleyici spastik parapleji tablolarının olduğu rapor edilmiştir. Ciddi işlevsel bozukluk yaratan mutasyonların dominant olarak kalıtılması, hafif işlev bozukluğu ile sonuçlanan mutasyonların ise yatkınlık allelleri olarak etkinlik göstermesi ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir.^{26,27}

SEREBRAL FOLAT EKSİKLİĞİ

Folat transport eksikliğinin en sık nedenidir. Folat reseptör-alfa proteinini kodlayan 11q13.4 lokalizasyonundaki *FOLR1* (*Folate receptor-1*) genindeki mutasyonlar çocukluk çağında beyne özgü bir folat transport defektine yol açmaktadır. Yakın zamanda tanımlanan bu hastalık ilerleyici hareket bozukluğu, psikomotor gerilik ve epilepsi ile karakterli olup, folinik asit tedavisi hastalığın klinik bulgularını düzeltmektedir. Olguların BOS incelemelerinde metilentetrahidrofolat düzeyleri belirgin düşük bulunmuş ve folinik asit tedavisi ile artış göstermiştir. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de periventriküler ve subkortikal alanlarda miyelinizasyon geriliği ve manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) incelemesinde özellikle parieto-okspital beyaz cevherde kolin ve inozitol piklerinde azalma olduğu bildirilmiştir.²⁸

PİRİDOKSİN BAĞIMLI EPİLEPSİ

Piridoksin bağımlı epilepsi antiqutin (a-aminoadipik-semialdehit dehidrogenaz-7A1) adlı proteini kodlayan 5q23.2'deki *ALDH7A1* genindeki homozigot mutasyon sonucu ortaya çıkan otozomal resesif bir hastalıktır. Antiqutin enzimi lizin aminoasidinin yıkılım aşamasındaki piperkolik asit yolunda görevlidir. Eksikliğinde plazma ve BOS'ta piperkolik asit düzeyleri, plazma ve idrarda a-aminoadipik-semialdehit (a-AASA) düzeyleri artmaktadır. Klinik olarak yenidoğan ve erken süt çocukluğunda değişik tiplerde, bazen status şeklindeki dirençli nöbetlerle karakterli olup, nöbetler fetal dönemde de görülebilmektedir. İrritabilite ve kusma gibi sistemik belirti ve bulgular sıktır. Elektroensefalografi (EEG) ve nörogörüntüleme tipik olmayıp plazma ve idrarda a-AASA ve/veya plazma ve BOS'ta piperkolik asit artışının saptanması tanıda yol göstericidir. Kesin tanı, genetik testle *ALDH7A1* geninde mutasyonun gösterilmesi ile konulmaktadır. Nöbetler AEİ'lere dirençli iken piridoksine yanıtlıdır.^{29,30}

PİRİDOKSAL FOSFAT YANITLI EPİLEPSİ

Piridoksin fosfat oksidaz enzimi eksikliği sonucu oluşan otozomal resesif kalıtmımlı bir hastalıktır. B6 vitamininin biyolojik olarak aktif olan kofaktör şekli piridoksal-P (PLP)'tır. PLP, piridoksin fosfat oksidaz enzimi tarafından sentezlenmektedir. Bu enzimi *PNPO* geni kodlamaktadır. Fosfatlanmış aktif B₆ vitamini aminoasit transmisyonu, dekarboksilasyon reaksiyonu, steroid hormon aktivitesinin düzenlenmesi, gen ekspresyonunun regülasyonu, dopaminerjik, glutaminerjik ve serotonerjik nörotransmisyon gibi 140'tan fazla biyokimyasal reaksiyonda rol oynamaktadır. Aktif B₆ vitamininin rol aldığı reaksiyonların vücuttaki enzimatik tepkimelerin %4'ü olduğu kabul edilmektedir. PLP yanıtlı epilepsi klinik olarak piridoksin bağımlı epilepsiye benzer

özellikler göstermektedir. Nedeni açıklanamayan dirençli nöbetleri olan ve piridoksine yanıt vermeyen yenidoğanlara 30 mg/kg/gün dozunda PLP'ye yanıt alınması ile klinik tanı konabilir. *PNPO* eksikliği saptanan olgulara günde 50-100 mg/kg dozunda PLP verilmelidir.³¹

SÜLFİT OKSİDAZ VE MOLİBDEN KOFAKTÖR EKSİKLİĞİ

Sülfür içeren aminoasitlerin metabolizması sonucu ortaya çıkan sülfürlerin oksidasyonu için sülfür oksidaz enzimine gereksinim vardır. Bu enzimin eksikliğinde sülfürler sülfürlara dönüşemez, birikir ve nörolojik tablonun ortaya çıkmasına neden olur. Klinik olarak erken miyoklonik ensefalopatiyle birlikte dirençli epileptik nöbetler, hafif stimülasyonla miyokloni, gövdede hipotoni, ekstremitelerde spastisite, yüzde dismorfik bulgular ve beslenme güçlüğü görülür. Olgularda ikinci-üçüncü aydan itibaren hastalığın önemli bulgularından olan lens subluksasyonu görülür. Kromozom 12q13.2 bölgesindeki *SUOX* geninde mutasyonlar bildirilmiştir.³²

Molibden kofaktör sülfür oksidaz, ksantin oksidaz ve aldehit oksidaz enzim işlevleri için gereklidir. Molibden kofaktör eksikliğinde de benzer bir tablo görülür. Dirençli nöbetler, hipotoni, yüzde dismorfik bulgular, mikrosefali, beslenme güçlüğü, gelişme geriliği, lens subluksasyonu, düşük serum ürik asit düzeyleri vardır. *MOCS1*, *MOCS2* ve *GPHN* genlerindeki çeşitli mutasyonlar molibden kofaktör eksikliğine yol açmaktadır. *SUOX* gibi bu genlerin de genetik geçişleri genellikle otozomal resesiftir. Sülfür oksidaz ve molibden kofaktör eksikliği durumlarında protein ve kükürtlü aminoasitlerden kısıtlı diyet, ayrıca piranopterin monofosfat, betain ve sisteamin ile tedavi önerilmektedir.³³⁻³⁵

SERİN BİYOSENTEZ BOZUKLUKLARI

Antenatal başlangıçlı tedavi edilebilir bir ensefalopati nedenidir. L-serin beyin gelişim ve işlevleri için gerekli olup membran lipidleri, glisin ve D-serin gibi nöromodülatörlerin sentezinde rol oynamaktadır. Serin eksikliği bozuklukları L-serin biyosentetik yolağında rolü olan üç enzimden birinin eksikliği sonucu ortaya çıkmaktadır. En iyi tanımlanmış tipi 3-fosfoglisarat dehidrogenaz (3-PGHD) eksikliğidir ve konjenital mikrosefali, ciddi

psikomotor gerilik ve dirençli nöbetlerle karakterizedir. Kromozom 1p12 lokalizasyonundaki *PHGDH* ve 7p11.2 lokalizasyonundaki *PSPH* genlerindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Semptom ve bulgular ortaya çıkmadan önce tedaviye başlanabilirse prognoz yüz güldürücüdür. Epilepsi kontrol altına alınabilir, baş çevresinde normal büyüme elde edilebilir ve santral sinir sisteminde normal miyelinizasyon olur. Tedavi için 400-600 mg/kg/gün şeklinde yüksek dozlarda serin ve glisin (200-300 mg/kg/gün) önerilmektedir.^{36,37}

BİYOTİN METABOLİZMASI BOZUKLUĞU

Erken süt çocukluğu döneminde başlayan tedaviye dirençli konvülsiyonlar, hipotoni, seboreik dermatit ve alopesi en belirgin bulgulardır. Kromozom 3p25.1 bölgesinde lokalize *BTD* geninde mutasyonlar saptanmıştır. Otozomal resesif geçişlidir. Tedavi edilmezse psikomotor gerilik, iştah kaybı, geri dönüşümsüz optik atrofi ve görme kaybı gelişmektedir. Tedaviye dirençli epileptik nöbetler 5-20 mg/gün dozlarında biyotine yanıt vermektedir.³⁸

KREATİN EKSİKLİĞİ SENDROMU

Beyin ve kas dokusunun enerji metabolizmasında önemli rol oynayan kreatin sentezinde arjinin glisin amidinotransferaz (*AGAT*) ve guanidinoasetat metiltransferaz (*GAMT*) olmak üzere iki enzim, ayrıca kreatinin kandan beyne transportunda görevli bir taşıyıcı protein (*CRT1*) rol almaktadır. *AGAT* enzimi 15q21.1 bölgesindeki *GATM* geni ve *GAMT* enzimi 19p13.3 bölgesindeki *GAMT* geni tarafından kodlanmaktadır. Başlıca semptom ve bulguları yaşamın ilk yılında başlayan nöbetler, hipotoni ve psikomotor gelişim geriliğidir. Otozomal resesif geçişlidir. *GAMT* ve *AGAT* eksiklikleri kreatin desteği verilerek tedavi edilebildiği için erken tanı prognozu iyileştirmektedir. Günlük 0,35-2 g/kg dozundaki kreatin desteği beyinde kreatin depolarını doldurarak nöbetleri kontrol altına almakta ve gelişimi olumlu olarak etkilemektedir. X'e bağlı geçiş gösteren kreatin transporter (*CRT1*) eksikliğinde kreatin suplementasyonunun faydası olmadığı gösterilmiştir.^{36,39}

EPİLEPSİ GENETİĞİNE GENEL BAKIŞ

Genetik incelemeler günümüzde gelişmiş moleküler yöntemlerin uygulamaya girmesi ile nöroloji-

nin her alanına girmiş durumdadır. Epilepsinin etiolojisinde genetik etmenlerin rolü iyi bilinmesine karşın bu konudaki bilgiler son 15-20 yıl içinde çok hızlı artış göstermiş ve epilepsili olgulara yaklaşımda köklü değişikliklere yol açmıştır. Örneğin epilepsi hastalığının etiyolojik olarak sınıflandırılmasında önceden idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik şeklindeki terimler kullanılmakta iken son yıllarda nörojenetik alanındaki hızlı gelişme ve yeni bilgiler ışığında epilepsi sınıflandırmasındaki bu belirsiz ifadeler değiştirilerek “genetik”, “yapısal-metabolik” ve “bilinmeyen” sınıflamaları getirilmiştir (Tablo 3).^{5,40}

Genetik çalışmalar sonucu elde edilen yeni bilgiler epilepsi etiolojisini aydınlatmada çok önemli yararlar sağlamıştır. Bu çalışmaların sonuçları yelpazenin bir ucunda monogenik epilepsilerin, diğer ucunda çok daha geniş bir grup olan poligenik ve karmaşık kalıtmı epilepsilerin bulunduğunu göstermektedir. Yakın geçmişte idiyopatik olarak sınıflandırılan epilepsiler altta yatan genetik defektler belirlendikçe “genetik epilepsiler” başlığı altında anılmaktadır. Genetik nedenlerin epilepsinin etiolojisinde yaklaşık %70 oranında rolünün olduğu bildirilmektedir.⁴¹ Genetik nedenli epilepsilerin dışında vasküler, neoplastik, immünolojik ve enfeksiyöz nedenlerle ilişkili yapısal olaylara bağlı kazanılmış epilepsiler bulunmaktadır. Bilinen klinik sendromların atipik görünüşleri ile pratikte sık karşılaşılmaktadır. Bu durumlarda moleküler incelemeler ile olayı aydınlatmak gerekebilmektedir. Dizileme temelli genomik araştırmalar hastalıklarla ilgili yeni genlerin tanımlanmasında çok etkili olmuş, DNA dizileme teknolojisindeki ilerlemeler ise genetik hastalıkların moleküler temellerinin aydınlatılmasında yeni bir dönem başlatmıştır. Bir gendeki hastalığa neden olabilecek nokta mutasyonları veya küçük insersiyon ve delesyonların saptanması için

DNA dizi analizi altın standart sayılmaktadır. Son yıllarda kullanılmaya başlanan yeni nesil DNA dizileme yöntemleri, geni bilinen hastalıklar için moleküler tanı koymada yararlı olduğu gibi, geni bilinmeyen hastalıklarda da yeni genlerin tanımlanmasında çok önemli teknikler olarak karşımıza çıkmaktadır. İleri nesil dizileme [next generation sequencing (NGS)] ya da masif paralel dizileme denen yöntemle tüm genomun veya ilgilenilen genomik bölgelerin DNA baz dizisi elde edilebilmektedir. Bu yöntem, çok sayıda DNA segmentlerinin daha küçük parçalara bölünmesi, dizilenmesi ve daha sonra yeniden düzenlenerek bilgisayar ortamında analiz edilmesi suretiyle çok sayıda DNA segmentinin hızlı bir şekilde dizilenmesine olanak sağlamaktadır. NGS ile çok geniş gen panelleri, tüm ekzom dizileme [whole exome sequencing (WES)] ve hatta tüm genom dizilemesi [whole genome sequencing (WGS)] mümkün olmaktadır. Gen panelleri ile X'e bağlı zihinsel yetersizlik veya infantil başlangıçlı epilepsi gibi spesifik bir fenotiple ilişkili olduğu bilinen genler incelenebilmektedir. Günümüzde gelişmiş bazı ülkelerde WES uygulaması ticari olarak giderek yaygınlaşmaktadır. WES yöntemi ile insan genomundaki protein kodlayan ekzonların tümü incelenmektedir. Burada bilinen genlerde yeni mutasyonların saptanmasına ek olarak anne, baba ve proband çocuktan oluşan üçlülerde (trio) hastalığa yol açan yeni genlerin tanımlanması da mümkündür. Bu inceleme yöntemindeki temel strateji, probandda bulunup anne ve babada bulunmayan bir dizi değişikliğinin aranmasıdır. Yeni gen tespiti için trio ekzon dizileme şart olmamakla beraber proband, anne ve babanın trio olarak incelenmesi yeni gen tanımlanmasını kolaylaştırmaktadır. Bir değişiklik bulunduğu durumda sonraki aşama probanddaki aminoasit değişikliğinin işlevsel bir etkisinin olup olmadığının, hastalık yapıcı potansiyeli bulunup bu-

TABLO 3: Epilepsi etiyojisi. Eski (1981, 1989) ve yeni kavram ve terminoloji sınıflandırması (ILAE 2010).⁵

| Eski kavram ve terimler | Önerilen yeni kavram ve terminoloji |
|--|---|
| İdiyopatik: Olasılıkla genetik | Genetik: Genetik defektin doğrudan epilepsi oluşumunda katkısı vardır ve nöbetler hastalığın temel bulgusudur |
| Semptomatik: Beynin bilinen veya tahmin edilen bir hastalığına ikincil | Yapısal-metabolik: Beynin yapısal veya metabolik bir hasarlanma veya hastalığına bağlı |
| Kriptojenik: Gösterilemeyen, ancak varlığı tahmin edilebilen | Bilinmeyen: Neden bilinmemektedir; genetik, yapısal veya metabolik olabilir |

ILAE: "International League Against Epilepsy"

lunmadığının ve gen ürününün epilepsinin patogene-
zindeki rolünün ortaya konmasına yönelik çalış-
malardır.⁴²

Günümüzde epilepsi yatkınlığı ile ilgili 300
kadar gen bilinmektedir (Tablo 4).⁴³

Epilepsiye eğilim yaratan genlerin veya has-
talık için nedensel olan spesifik bir genin saptan-
masının yararları Tablo 5'te görülmektedir. Hasta,
aile ve hekim için klinik uygulamadaki faydaların
yanında saptanan gen defekti ile hastalığın fizyopatolojik
mekanizma ve yollarının ortaya çıkarılması ve böylece
epilepsilerin genotipik özelliklerine göre sınıflandırılması,
yeni ilaçların bulunması, genotipe uygun bireyselleştirilmiş
tedavilerin ve gen tedavisi, hücre temelli tedaviler gibi diğer
tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi olasılıkları epilepsilerin
genetik temellerinin bilinmesinin önemini desteklemektedir.¹

Epileptik bir olguda başlangıçtaki öykü, klinik
değerlendirme, nörogörüntüleme ve metabolik in-
celeme sonuçları ile epilepsi etiyolojisi ortaya ko-
namadığında genetik etiyoloji akla gelmelidir.

Epilepsinin nedeninin genetik olabileceğini dü-
şündüren özellikler şunlardır:

1. Perinatal beyin hasarlanmasına ait herhangi
bir öykünün olmaması,
2. Santral sinir sistemi enfeksiyonu, hipoksi-
asfiksi ya da travma maruziyetinin olmaması,
3. Klinik özellikler, görüntüleme, laboratuvar
ve metabolik testler sonucunda herhangi bir kalıt-
sal metabolik ya da nörodejeneratif hastalık tanı-
sının konmaması,
4. Rutin karyotip incelemesinin normal olması.

Epilepside diğer birçok hastalıkta olduğu gibi
karmaşık bir kalıtım söz konusudur. Birden fazla gen
ve olasılıkla epigenetik ve çevresel faktörlerin bir-
likte etkileşiminin söz konusu olduğu kabul edil-
mektedir. Kopya sayısı değişikliklerinin araştırıldığı
dizileme temelli çalışmalar, genetik epilepsilerin
önemli bir bölümünü oluşturan genetik jeneralize
epilepsiler (GGE) hakkında önemli bilgiler elde edil-
mesini sağlamıştır. Örneğin; 15q13.3, 15q11.2 ve
16p13.11 bölgelerindeki kopya sayısı değişiklikleri-

TABLO 4: Epilepsi yatkınlığı ile ilişkili genler.⁴³

| | | | | | | | | | | | |
|---------|-----------|---------|--------|---------|----------|--------|----------|----------|----------|---------|---------|
| ADAM23 | CACNA1H | CTSD | FOLR1 | GLRA1 | IDS | LGI1 | NLGN3 | PEX5 | RELN | SLC35C1 | TMEM216 |
| ADSL | CACNA2D1 | CUL4B | FOXP1 | GLRB | IDUA | LIG4 | NLGN4X | PEX6 | RNASEH2A | SLC46A1 | TMEM67 |
| AFF2 | CACNB4 | CYFIP1 | FTSJ1 | GM2A | IGF1 | MAGI2 | NR1I2 | PEX7 | RNASEH2B | SLC4A10 | TMEM70 |
| AGTR2 | CAMSAP1L1 | CYP27A1 | GABRA1 | GOSR2 | IL1RAPL1 | MAGT1 | NRAS | PHF6 | RNASEH2C | SLC4A4 | TPP1 |
| ALDH4A1 | CASK | CYP2C9 | GABRA5 | GPR56 | IMMP2L | MANBA | NRXN1 | PIGV | RPS6KA3 | SLC6A4 | TREX1 |
| ALDH5A1 | CASR | DCX | GABRB3 | GPR89A | IQSEC2 | MAOA | OCA2 | PLA2G6 | SAMHD1 | SLC6A5 | TRPM6 |
| ALDH7A1 | CBL | DLG3 | GABRD | GPR98 | KCNA1 | MAPK10 | OIT3 | PLCB1 | SCARB2 | SLC6A8 | TSC1 |
| AMT | CCDC88C | DPM1 | GABRG2 | GRIA3 | KCNA6 | MAPK3 | OPHN1 | PLXNA2 | SCN1A | SLC7A7 | TSC2 |
| AP1S2 | CDKL5 | DPYS | GABRG3 | GRID2 | KCNAB1 | MBD5 | PAFAH1B1 | PLXNA3 | SCN1B | SLC9A6 | TSPAN7 |
| ARHGEF6 | CHRNA2 | DYRK1A | GABRR2 | GRIK2 | KCNAB2 | ME2 | PAK3 | PNKP | SCN2A | SNAP29 | TUBA1A |
| ARHGEF9 | CHRNA4 | EFCAB2 | GALC | GRIN2A | KCNJ1 | MECP2 | PANK2 | PNPLA4 | SCN7A | SPTAN1 | TUBA8 |
| ARX | CHRNA7 | EFHC1 | GAMT | GRIN2B | KCNJ10 | MED17 | PARN | POLG | SCN8A | SRGAP2 | TUBB2B |
| ASPA | CHRN2 | EIF2B1 | GATM | HCCS | KCNJ11 | MEF2C | PCDH19 | PPOX | SCN9A | SRPX2 | TUBGCP5 |
| ATIC | CLCN2 | EIF2B2 | GCDH | HDAC4 | KCNJ3 | MFSD8 | PCDH9 | PPT1 | SEZ6L2 | STXBP1 | TUSC3 |
| ATP10A | CLCNKA | EIF2B3 | GCH1 | HDAC6 | KCNMA1 | MLC1 | PCLO | POBP1 | SHANK3 | SUMF1 | UBE3A |
| ATP1A2 | CLCNKB | EIF2B4 | GCSH | HELB | KCNMB4 | MOCS1 | PEX1 | PRICKLE1 | SLC12A6 | SUOX | UPF3B |
| ATP6AP2 | CLN3 | EIF2B5 | GDI1 | HEPACAM | KCNQ2 | MOCS2 | PEX10 | PRICKLE2 | SLC16A2 | SYN2 | VCX2 |
| ATP7A | CLN5 | ELP4 | GDNF | HEXA | KCNQ3 | MRI1 | PEX12 | PRODH | SLC17A5 | SYNGAP1 | VDAC1 |
| AUTS2 | CLN6 | EPM2A | GFAP | HEXB | KCNT1 | MSRA | PEX13 | PROX1 | SLC1A3 | SYN | VIPR2 |
| BCKDK | CLN8 | FACL4 | GJA8 | HIP1 | KCTD13 | NDE1 | PEX14 | PRRT2 | SLC21A1 | TBC1D24 | YWHAG |
| BRD2 | CNTNAP2 | FGFR2 | GLB1 | HNRNPU | KCTD7 | NDP | PEX16 | PRSS12 | SLC25A15 | TBX1 | ZDHHC15 |
| BTD | COL6A2 | FGFR3 | GLDC | HPD | KDM5C | NDUFV1 | PEX19 | PSAP | SLC25A19 | TCF4 | ZEB2 |

TABLO 5: Epilepside spesifik bir gen defektinin tanımlanmasının yararları.

| |
|---|
| ■ Tanısal yaklaşım |
| ■ Gereksiz invaziv ve pahalı tetkiklerin önlenmesi |
| ■ Risk belirlenmesi |
| ■ Erken genetik danışma verilmesi |
| ■ Antiepileptik ilacın seçilmesi |
| ● Genotipe uygun ilacın tercih edilmesi |
| ● Spesifik genetik özelliğe uygun spesifik antiepileptik ilaç tedavilerinin uygulanması |
| ■ Saptanan gen defekti ile hastalığın fizyopatolojik mekanizma ve yollarının ortaya çıkarılması |
| ● Epilepsilerin genotipik özelliklerine göre sınıflandırılması |
| ● Yeni ilaçlar |
| ● Diğer tedavi yaklaşımları (gen tedavisi) |

nin GGE'li olgularda daha sıklıkla saptandığı bildirilmektedir.⁴⁴⁻⁴⁶ Monogenik epilepsiler ilk olarak dominant kalıtmı fokal veya jeneralize epilepsisi olan çok kuşaklı geniş aile çalışmaları sonucu tanımlanmıştır. Böylece sodyum, potasyum ve kalsiyum gibi voltaj kapılı iyon kanalları ve nikotinik asit, gama aminobütirik asit gibi ligand kapılı iyon kanallarının çok sayıdaki reseptör subünit genleri saptanmıştır. Uluslararası çok-merkezli çalışmalar sayesinde sporadik olgularda epileptik ensefalopatilerle ilişkili genler ve *de novo* mutasyonların saptanması mümkün olmuştur. Anne ve babanın incelenmesiyle saptanan değişkenlerin *de novo* olup olmadığı tespit edilebilmektedir. Değişken bazen kalıtsal olabilmektedir, örneğin; bazı *SCN1A* ailelerinde saptandığı gibi ebeveyninden biri mozaik olup etkilenmemiş ya da hafif düzeyde etkilenmiş olabilmektedir.⁴⁷ Kompleks kalıtmı bazı genlerde kalıtsal değişken hastadaki klinik tablo ile ilişkili olabileceği gibi, bazen de masum bir polimorfizm olup hastalığa neden olmamaktadır. Akraba evliliklerinde sık olan, ancak bileşik heterozigotluk (compound heterozygosity) şeklinde akraba olmayan anne-baba çocuklarında da hastalıkla sonuçlanabilen otozomal resesif, mitokondriyal, X'e bağlı resesif ve dominant kalıtım modelleri de akılda tutulmalıdır. Ender bir kalıtım tipi, erkeklerin etkilenmediği X'e bağlı kalıtım şeklindedir. *PCDH19* (*Protocadherine 19*) ensefalopatisi bu şekilde kalıtılmakta olup klinik kızlarda ortaya çıkmaktadır, erkekler normal görünümü taşıyıcıdır.⁴⁸

Aile çalışmaları ile ilk gen 1995 yılında saptanmış ve yaklaşık 20 yıl içinde epilepsili sporadik olgu-

larda veya ailelerde tüm genom, tüm ekzom dizileme veya çoklu gen paneli yaklaşımları ile birçok gen tanımlanmıştır.⁴⁹ Epilepsilerle ilişkili iyi bilinen bazı genler ve klinik özellikleri aşağıda özetlenmiştir:

SCN1A İLİŞKİLİ EPİLEPSİLER

Sodyum kanal subünit 1-a (*SCN1A*) genindeki mutasyonlarla oluşmaktadır. *SCN1A* ilişkili en tipik sendrom, süt çocukluğunun ağır miyoklonik epilepsisi olarak bilinen Dravet sendromudur. Olguların %70-80'inde *SCN1A* mutasyonu saptanmaktadır. Bununla beraber, basit febril nöbetlerden ağır epileptik ensefalopatiye varan farklı ağırlıktaki nöbet tiplerinde de aynı gende mutasyonlar bildirilmiştir.⁵⁰

PCDH19 İLİŞKİLİ EPİLEPSİLER

Protokaderin 19 (*PCDH19*) genindeki X'e bağlı mutasyonlar kızlarda hafif şiddetli epilepsiden ağır epileptik ensefalopatiye kadar değişen farklı fenotiplerde ortaya çıkabilmektedir. Heterozigot kızlar etkilenmekte iken hemizigot erkekler korunmaktadır. *PCDH19* mutasyonları ile ilişkili olduğu bilinen sendromlar "kızlarda görülen epilepsi ve mental retardasyon" (*EFMR*) sendromu ve Dravet sendromudur. *PCDH19* geni ile ilişkili epileptik sendromlarda bilişsel işlevlerin prognozunun genellikle kötü olduğu bilinmektedir.⁵¹

ARX İLİŞKİLİ EPİLEPSİLER

(X'E BAĞLI İNFANTİL SPAZMLAR)

Aristaless ilişkili gen (*ARX*) (*Aristaless related homeobox*) Xp21.3 bölgesinde lokalize olup, duplikasyonları veya nonsens mutasyonları infantil

spazm tipi nöbetlerle karakterli epileptik sendromlarda tanımlanmıştır. West sendromu, ayrıca börs süpresyonu ile giden neonatal veya erken infantil epileptik ensefalopati (EE)'li erkek çocuklarda bildirilmiştir. Olguların nöbetleri sıklıkla dirençlidir ve ilerleyici serebral atrofi görülmektedir. Mikropenis gibi genital anomaliler ve lizensefali ile birlikte görülebilmektedir.^{52,53}

CDKL5 İLİŞKİLİ EPİLEPSİLER (X'E BAĞLI İNFANTİL SPAZMLAR)

Siklin bağımlı kinaz 5 (*CDKL5*) (*cyclin dependent kinase 5*) geni Xp22.13 bölgesindedir ve *ARX* geni gibi infantil spazm veya hiperomotor tonik spazm tipi nöbetlerle karakterli epileptik sendromlardan sorumludur. Genel kabul olarak kızlarda X'e bağlı West sendromu, erkek ve kızlarda atipik erken Rett hastalığından sorumlu tutulmaktadır. X'e bağlı dominant geçişli ve kız/erkek oranının 12/1 olduğu bildirilmektedir.⁵⁴ *CDKL5* delesyon veya mutasyonları özellikle kızlarda hipotoni, yaşamın ilk altı ayında sıklıkla 1-15. haftalar arasında başlayan spazmlar ve ağır mental retardasyonla giden epileptik ensefalopati kliniğine neden olmaktadır. Erken başlangıçlı nöbetleri olan kız olguların %10'unda, erken başlangıçlı nöbetler ve West sendromu olan kız olguların ise yaklaşık %28'inde *CDKL5* mutasyonlarının olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle erken başlangıçlı ağır EE'si olan kız çocuklarda *CDKL5* mutasyonunun bakılması önerilmektedir. Olguların tipik klinik özellikleri ciddi hipotoni, normal interiktal EEG ile birlikte erken başlangıçlı epilepsi ve epileptik nöbetlerin ileleyen dönemlerde infantil spazmlara dönüşmesidir.⁵⁵⁻⁵⁷

CDKL5 mutasyonu ile ilişkili bildirilen diğer klinik durumlar, kız ve erkeklerde görülen atipik seyirli Rett sendromudur. Bu olgularda kazanılmış mikrosefali, el hareketlerinde beceriksizlik ve stereotipiler ortaya çıkmaktadır. Bazı olgularda hiperventilasyon epizotları görülmektedir. Tipik klinik özellik ciddi hipotoni, normal interiktal EEG ile birlikte erken başlangıçlı epileptik nöbetler ve sonradan gelişen West sendromudur. Nadiren erkeklerde erken infantil nöbetler, ağır mental gerilik ve spastisite tablosu görülmektedir.⁵⁸

STXBP1 İLİŞKİLİ EPİLEPSİLER

Lokalizasyonu 9q34.11'de olan sintaksin bağlayıcı protein-1 (*STXBP1*) (*syntaxin binding protein-1*) geninin mutasyonları Ohtahara ya da West sendromundaki gibi ilk dört-beş ay içinde başlayan nöbetler ve börs süpresyonu ile karakterli EE'ye yol açmaktadır. Hem kız hem erkeklerde görülen EE'lerin %5,6'sından sorumludurlar. Olgularda sadece epileptik spazmlar değil, parsiyel ve miyoklonik nöbetler de görülmektedir. Tüm olgularda psikomotor retardasyon, çoğu olguda ise ataksi ve yürüme güçlüğü mevcuttur. Nöbet tedavisinde vigabatrinin en etkin ilaç olduğu bildirilmiştir.⁵⁹

MECP2 İLİŞKİLİ EPİLEPSİLER

Xq28'de lokalize *MECP2* (*Methyl CpG binding protein 2*) geninin mutasyonları kızlarda Rett sendromu ile ilişkilidir. Olgularda nöbetler sık olup yedinci aydan sonra ve ortalama üç yaş civarında görülmektedir. Erkeklerde ise solunum problemleri, apne ve nöbetlerle giden konjenital ensefalopati tablosu görülmektedir. Bebek bu dönemi atlatabilirse ağır hipotoni, mikrosefali, hareket bozukluğu ve bilişsel gerilik görülmektedir. Ailede Rett sendromu tanılı kadın cinsiyette bireyler olabilmektedir.^{60,61}

PNKP İLİŞKİLİ EPİLEPSİLER

Lokalizasyonu 19q13.33 olan PNKP (*polynukleotide kinase phosphatase*) geninin mutasyonlarında infantil başlangıçlı dirençli nöbetler, ağır mikrosefali, gelişim geriliği ve değişik davranış problemleri görülmektedir. Bu genin tek ve çift sarmallı DNA tamirinde rol aldığı bildirilmiştir.³⁷

POLG İLİŞKİLİ EPİLEPSİLER

Mitokondriyal DNA polimeraz-d (*POLG*) geni çocuklarda klinik olarak çoğunlukla Alper's sendromu şeklinde ortaya çıkarmaktadır ve valproata bağlı karaciğer yetmezliği riski ile ilişkilidir. Olgularda EEG'de epileptik deşarjların özellikle oksipital bölgelerde olduğu bildirilmiştir. İlaça dirençli nöbetleri, psikomotor regresyon öyküsü, status epileptikus veya "*epilepsia partialis continua*" tablosu olan çocuk veya adolesanlarda *POLG* geni mutasyonlarının araştırılması önerilmektedir.^{62,63}

GENETİK FOKAL EPİLEPSİLER

Genetik anormalliklerle ilişkili iyi tanımlanmış fokal epileptik sendromlardan iyi bilinen ikisi klinik ve genetik özellikleri ile aşağıda özetlenmiştir.

OTOZOMAL DOMİNANT NOKTÜRNAL FRONTAL LOB EPİLEPSİSİ

Başlangıç yaşı ortalama 8-10 olup, noktürnal motor nöbetlerle karakterlidir. Olguların %70'inde ataktan önceki uyanma döneminde nonspesifik aura vardır. Motor nöbetler tonik veya hiperkinetik olabilmektedir. İktal EEG genellikle aşırı hareket artefaktları nedeni ile yardımcı olmamaktadır. Tanı zordur, parasomnilerle karıştırılabilmektedir. Yaklaşık %75 penetranslı otozomal dominant kalıtmı olduğu bildirilmektedir. Otozomal dominant noktürnal frontal lob epilepsisi (ADNFLE) ilişkili olduğu bildirilen 20q13.33 bölgesindeki *CHRNA4* geni 1995 yılında ilk bulunan epilepsi genidir.⁴⁹ Sonradan *CHRNA2* ve *CHRN2* gibi başka nöronal nikotinik asetilkolin reseptör subünit genleri de saptanmıştır. Ancak tüm bu genlerdeki mutasyonlar ADNFLE'li olguların ancak %20 kadarında moleküler temeli ortaya koyabilmektedir. Ağır ADNFLE kliniği olan bazı olgularda da 9q34.3'te tüm ekzom dizileme ile sodyumla aktive olan potasyum kanal geni *KCNT1*'de missens bir mutasyon saptanmıştır. Klasik tipte epilepsi 10 yaş civarında başlarken, bu olgularda ortalama altı yaş gibi daha erken başlamakta ve dirençli epilepsiye psikiyatrik ve bilişsel işlev bozuklukları eşlik etmektedir.⁶⁴

DEĞİŞKEN ODAKLI AİLESEL FOKAL EPİLEPSİ

Her bireyde farklı kortikal bölgelerden köken alan otozomal dominant geçişli bir epilepsi tipidir. Bazı aile fertlerinde epilepsi olmaksızın otistik spektrum bozukluğu veya bilişsel işlev bozukluklarının da olabileceği bildirilmiştir. İlk kez 1998 yılında üç bireyde frontal lob epilepsisi, beş bireyde temporal lob epilepsisi ve bir bireyde pariyetal lob epilepsisi olan Avustralyalı bir ailede tanımlanmıştır.⁶⁵ Bu ailenin tüm ekzom dizileme yöntemi ile incelenmesi sonucu 22q12'deki 5.3 Mb'lık bölge "linkage" ile saptanmıştır. Ekzon dizileme ile *DEPDC5* genindeki nonsense mutasyon tespit edilmiştir.⁶⁶ *DEPDC5* "*dishelved Egl-10 and pleckstrin domain*

containing protein 5"i kodlayan ve nöronlarda eksprese olan, ancak astrositler gibi nonnöronal hücrelerde eksprese olmayan bir genidir. Yakın zamanda *DEPDC5* geninin hücre büyümesinin düzenlenmesi ile ilgili en önemli yolak olan mTOR inhibitörü olduğu saptanmıştır.⁶⁷

EPİLEPTİK ENSEFALOPATİLER

Yenidoğan, süt çocuğu veya erken çocukluk döneminde başlayan multipl nöbet tipleri, EEG'de şiddetli epileptiform aktivite ve gelişimsel duraklama ya da gerileme ile karakterli ağır klinik tablolarıdır. Tanımlanmış EE sendromları yenidoğan döneminde Ohtahara (erken infantil epileptik ensefalopati= EIEE), erken miyoklonik ensefalopati (EME) ve *KCNQ2* ensefalopatisidir (EIEE7). Süt çocukluğu döneminde ise migratuar fokal nöbetli infantil epilepsi (EIMFS), West ve Dravet (SMEI= Süt çocukluğunun ağır miyoklonik epilepsisi) sendromlarıdır (Tablo 6).³⁷

EE'lerde olguların nöbetleri sıklıkla AEİ tedavilerine dirençlidir ve ileri yaşlara dek devam etmektedir. Otistik spektrum bozukluğu veya motor defisitler gibi ek sorunlar sık olup mortalite riski yüksektir. Manyetik rezonans görüntüleme genellikle normal bulunur ya da difüz atrofi gibi özgül olmayan özellikler göstermektedir. EEG bulgularının yaşa bağlı beyin matürasyonunun düzeyi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Örneğin; neonatal dönemde börtü süpresyon, infantil dönemde hip-saritm, erken çocukluk döneminde düzensiz zemin ritmi ile birlikte multifokal veya jeneralize yavaş diken-dalga deşarjları şeklinde yaşla birlikte değişim göstermektedir. Genel olarak interiktal dönemlerde bile remisyon göstermeyen paroksizmal epileptiform aktivite mevcuttur. Neonatal dö-

TABLO 6: Epileptik ensefalopatiler.³⁷

| | |
|----------------|--|
| Neonatal dönem | Erken miyoklonik ensefalopati (EME) Ohtahara sendromu (EIEE, erken infantil epileptik ensefalopati) KCNQ2 ensefalopatisi (EIEE7) |
| Süt çocukluğu | Migratuar fokal nöbetli infantil epilepsi (EIMFS) West sendromu Dravet sendromu (SMEI) |

nemde b6rst s6presyon ile giden iyi tanımlanmış iki sendrom EME ve EIEE'dir. EE'lerin bir kısmında etiyolojik fakt6r kortikal displaziler gibi doğumsal beyin malformasyonları, kazanılmış ya-pısal beyin defektleri veya hasarlanmaları, kalıtsal metabolik hastalıklar ya da n6rokutan sendromlar gibi bilinen bir neden olmakla beraber 6ok sayıda olguda net bir genetik kalıtım paterni veya akraba evliliği olmaksızın patojenik gen mutasyonları sap-tanmaktadır. EE'lerin elektroklinik ve etiyolojik 6zellikleri Tablo 7'de; status epileptikus ile giden EE'ler ise Tablo 8'de g6r6lmektedir.^{68,69}

Araştırmaların sonu6ları, EE'lerin sıklıkla *de novo* dominant veya nadiren resesif bir mutasyon ya da mitokondriyal DNA mutasyonu nedeni ile ortaya 6ıktıklarını d6ř6nd6rmektedir. EE'li 6ok sayıda olgudaki ileri nesil dizileme inceleme sonu6ları olguların yaklaşık %30'luk b6l6m6n6n g6n6m6z teknolojileri ile *CDKL5*, *STXBP1*,

SCN2A, *SCN8A*, *KCNQ2*, *CHD2*, *GRIN2A*, *GNAO1*, *SIK1*, *SLC6A1*, *KCNA2*, *DNM1* ve *SYNGAP1* gibi bazı genlerin tanımlanması ile aydınlatılabileceğini g6stermiştir.^{68,70-74} EE'lerde genetik araştırmalar g6rece yeni bir alan olduğundan genotip-fenotip ilişkileri net değildir ve aynı genetik defekte bile ciddi fenotipik farklılıklar olabilmektedir. 6rneğin; sodyum kanalı gen mutasyonları hem Dravet sendromunda hem de febril n6betle birlikte jeneralize epilepside (GEFS+) saptanabilmektedir. Aksine 6zel bir klinik sendrom bir6ok farklı genetik defekt sonucunda oluşabilmektedir. 6rneğin; Ohtahara sendromlu olgularda birbirinden farklı genetik anormallikler bildirilmiştir. EIEE sendromları 6nemli 6l66de genetik heterojenite g6stermektedir. Bu sendromlar ve ilişkili genler Tablo 9'da g6r6lmektedir.⁷⁵ Epilepsi panelleri iyi tanımlanmış genleri kapsamaktadır. Ancak ekzom dizi-

TABLO 7: Epileptik ensefalopatilerin klinik, EEG ve genetik 6zellikleri.⁶⁸

| Epilepsi sendromu | Başlangı6 yaşı | N6bet tipi | EEG bulguları | Etiyoloji | Birliktelik g6steren genetik etiyoloji |
|--|--------------------------|---|---|--|---|
| EME (erken miyoklonik ensefalopati) | İlk g6nler veya haftalar | Erratik miyoklonus, fokal ve tonik n6betler | B6rst s6presyon paterni (uykuda belirgin) | Kalıtsal metabolik hastalıklar (Nonketotik hiperglisinemi, organik asidemiler, Menkes hastalığı, Zellweger sendromu, molibden kofakt6r eksikliği, piridoksin bağımlılığı) | |
| Ohtahara (EIEE; erken infantil epileptik ensefalopati) | İlk g6nler veya haftalar | İzole veya k6meler h6linde tonik spazmlar, fokal n6betler | Uyanıklık ve uykuda olan b6rst s6presyon paterni | Kortikal displaziler veya hemimegalensefali gibi beyin malformasyonları, Aicardi sendromu | <i>STXBP1</i> , <i>ARX</i> , <i>SLC25A22</i> , <i>KCNQ2</i> |
| Migratuar fokal n6betli infantil epilepsi (EIMFS) | İlk g6nler veya haftalar | Her iki hemisferden k6ken alan gezici fokal n6betler | İnteriktal multifokal deşarjlar, migratuar iktal paroksizmal ritm | Olasılıkla genetik nedenler | <i>SCN1A</i> , <i>PLCB1</i> |
| West | 3-12 ay | İnfantil spazmlar | Hipsaritmi | Perinatal beyin hasarlanması, intrauterin enfeksiyonlar, kalıtsal metabolik hastalıklar, n6rokutan sendromlar, beyin malformasyonları, postnatal kazanılmış beyin hasarlanmaları | <i>CDKL5</i> , <i>STXBP1</i> , <i>ARX</i> , <i>PLCB1</i> |
| Dravet (S6t 6ocukluğunun ağır miyoklonik epilepsisi; SMEI) | İlk bir yaş i6inde | Başlangı6ta ateşli jeneralize veya fokal, sonradan miyoklonus, atipik absans ve parsiyel n6betler | Başlangı6ta normal, sonradan jeneralize diken dalga ve 6oklu diken dalga deşarjları | Genetik | <i>SCN1A</i> , <i>PCDH19</i> , <i>GABRG2</i> , <i>SCN1B</i> |

EEG: Elektroensefalografi.

TABLO 8: Status epileptikus ile ilişkili epileptik ensefalopatiler.⁶⁹

| | |
|--|--|
| Erken çocukluk çağı epileptik ensefalopatileri | <i>ALG13, ARX, ARHGEF9, CACNA1A, CDKL5, CHD2, DNM1, FLNA, GABRA1, GABRB3, GRIN2B, HCN1, HNRNP1, IQSEC2, KCNQ2, KCNT1, MAG12, MTOR, NEDD4L, PCDH19, PLCB1, PNKP, SCN1A, SCN2A, SCN2B, SCN8A, SLC25A22, STK9, SPTAN1, STXBP1, STYXL1, SYNGAP1</i> |
| Epilepsi sendromları | Dravet sendromu <i>CHD2, GABRG2, PCDH19, SCN1A, SCN1B, SCN2A</i> Lennox-Gastout ve West <i>ARX, CDKL5, CHD2, DNM1, FOXG1, GABRB3, PLCB1, PNKP, SCN8A, SPTAN1, STXBP1</i> İnfantil malign migratuar nöbetler <i>KCNT1, PLCB1</i> |
| İlerleyici miyoklonik epilepsiler | Unverricht-Lundborg hastalığı <i>CSTB</i> Lafora hastalığı <i>EPM2A, EPM2B</i> Progresif miyoklonik epilepsi tip 3 <i>KCTD7</i> Progresif miyoklonik epilepsi tip 4 <i>SCARB2</i> Progresif miyoklonik epilepsi tip 5 <i>PRICKLE2</i> Progresif miyoklonik epilepsi tip 6 <i>GOSR2</i> Progresif miyoklonik epilepsi tip 7 <i>KCNC1</i> Miyoklonus epilepsi "ragged-red fibers" (MERRF) <i>MTTF, MTTK, MTH, MTL1, MTS1, MTS2</i> Siyalidozis - Tip 1 <i>NEU1</i> Siyalidozis - Tip 2 <i>PPGB</i> Nöronal seroid lipofuksinozis (Jansky-Bielschowsky hastalığı; CLN2) <i>TTP1</i> Nöronal seroid lipofuksinozis (CLN3) <i>CLN3</i> Nöronal seroid lipofuksinozis (Kufs hastalığı; CLN6) |

leme çalışmaları göstermektedir ki daha pek çok sayıda aday gen bulunmaktadır ve bunların da çoğu aynı gen şebekesi içinde rol almaktadır. Bilimsel bilgiler arttıkça genler ve gen şebekelerinin epilepsi etiyolojisi ile ilişkisi aydınlatacaktır.

1. NEONATAL DÖNEM EPİLEPTİK ENSEFALOPATİ

Erken Miyoklonik Ensefalopati

Tipik olarak yaşamın ilk günlerinde başlayan, miyoklonik, fokal klonik ve atonik olmak üzere karışık tipte nöbetler ile karakterlidir. EEG'de uykuda belirgin olan börs süpresyon paterni uyanıklıkta kaybolabilir. Etiyolojisinde nedensel bir gen saptanmamış olup nonketotik hiperglisinemi, organik asidemiler, Menkes hastalığı, Zellweger sendromu, molibden kofaktör eksikliği ve piridoksin bağımlılığı gibi kalıtsal metabolik hastalıklar ile birlikteliği sıkça bildirilmektedir.⁷⁶

Ohtahara Sendromu

(EIEE, Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati)

Özelliği yaşamın ilk günleri veya haftalarında başlayan tonik spazmlardır. İzole veya kümeler hâlinde, uykuda veya uyanıklıkta görülebilirler. Bazı olgularda fokal nöbetler de olabilir. EEG'de uyku

ve uyanıklık döngüleri süresince börs süpresyonu izlenmektedir. Sıklıkla fokal kortikal displazi, hemimegalensefali gibi serebral malformasyonlar ve Aicardi sendromu eşlik etmektedir. *STXBP1*, *ARX* ve *SLC25A22* (*solute carrier family 25 member 22*) genlerinde mutasyonlar bildirilmiştir.^{77,78}

KCNQ2 Ensefalopatisi (EIEE7)

Voltaj kapılı potasyum kanalları eksitator nörotansmitter iyon kanallarının aktivasyonu sonrasında nöronal membranların repolarize olmasını sağlar. *KCNQ2* işlevi azalmış nöronlar daha uzun süre depolarize kalmaktadır. Bir potasyum kanal geni olan *KCNQ2* voltaj kapılı potasyum kanalı Kv7.2'yi kodlamakta olup, mutasyonlarında Ohtahara sendromuna benzeyen bir klinik tablo bildirilmiştir. Bu olgularda ilk haftalarda başlayan tonik komponenti belirgin nöbetler üç yaş civarında sonlanmakta, ancak olgularda bilişsel ve motor gerilik kalmaktadır. Nöbetler piridoksin bağımlılığında olduğu gibi fetal dönemde de görülebilir. EEG'de börs süpresyon veya multifokal epileptiform anormallikler, erken dönem MRG'lerde ise bazal ganglionlar ve talamusta sonradan kaybolduğu bildirilen hiperintensiteler izlenmektedir. Ohta-

TABLO 9: Erken infantil epileptik ensefalopati sendromları ve ilgili genler.⁷⁵

| EE tipi | (OMIM) | İlişkili gen | (OMIM) |
|---------|----------------------------|-----------------|----------|
| EIEE2 | (300672) | <i>CDKL5</i> | (300203) |
| EIEE3 | (609304) | <i>SLC25A22</i> | (609302) |
| EIEE4 | (612164) | <i>STXBP1</i> | (602926) |
| EIEE5 | (613477) | <i>SPTAN1</i> | (182810) |
| EIEE6 | (607208) (Dravet sendromu) | <i>SCN1A</i> | (182389) |
| EIEE7 | (613720) | <i>KCNQ2</i> | (602235) |
| EIEE8 | (300607) | <i>ARHGFE9</i> | (300429) |
| EIEE9 | (300088) | <i>PCDH19</i> | (300460) |
| EIEE10 | (613402) | <i>PNKP</i> | (605610) |
| EIEE11 | (613721) | <i>SCN2A</i> | (182390) |
| EIEE12 | (613722) | <i>PLCB1</i> | (607120) |
| EIEE13 | (614558) | <i>SCN8A</i> | (600702) |
| EIEE14 | (614959) | <i>KCNT1</i> | (608167) |
| EIEE15 | (615006) | <i>ST3GAL3</i> | (606494) |
| EIEE16 | (615338) | <i>TBC1D24</i> | (613577) |
| EIEE17 | (615473) | <i>GNAO1</i> | (139311) |
| EIEE18 | (615476) | <i>SZT2</i> | (615463) |
| EIEE19 | (615744) | <i>GABRA1</i> | (137160) |
| EIEE20 | (300868) | <i>PIGA</i> | (311770) |
| EIEE21 | (615833) | <i>NECAP1</i> | (611623) |
| EIEE22 | (300896) | <i>SLC35A2</i> | (314375) |
| EIEE23 | (615859) | <i>DOCK7</i> | (615730) |
| EIEE24 | (615871) | <i>HCN1</i> | (602780) |
| EIEE25 | (615905) | <i>SLC13A5</i> | (608305) |
| EIEE26 | (616056) | <i>KCNB1</i> | (600397) |
| EIEE27 | (616139) | <i>GRIN2B</i> | (138252) |
| EIEE28 | (616211) | <i>WVVOX</i> | (605131) |
| EIEE29 | (616339) | <i>AARS</i> | (601065) |
| EIEE30 | (616341) | <i>SIK1</i> | (605705) |
| EIEE31 | (616346) | <i>DNM1</i> | (602377) |
| EIEE32 | (616366) | <i>KCNA2</i> | (176262) |
| EIEE33 | (616409) | <i>EEF1A2</i> | (602959) |

EE: Epileptik ensefalopati; OMIM: "Online Mendelian Inheritance in Man";

EIEE: Erken infantil epileptik ensefalopati.

hara sendromuna çok benzemekle beraber Ohta-hara sıklıkla West sendromuna ilerlerken *KCNQ2* ensefalopatisinin gidişinde nöbet sıklığında azalma ve MRG'de geçici bazal ganglion değişiklikleri olmaktadır.⁷⁹

KCNQ2 ve nadiren de *KCNQ3* genindeki mutasyon veya mikrodelsiyonlarda benign famiyal neonatal nöbetler gibi daha iyi gidişli klinik seyirler de görülebilmektedir. Otozomal dominant geçişli bu klinik tabloda nöbetler yaşamın ilk

haftasında başlar, kısa süreli jeneralize veya fokal tonik-klonik vasıfta, bazen de apne şeklindedir. Muayene ve EEG normaldir, nadiren fokal deşarjlar saptanabilir. Nöbetler fenobarbitale iyi yanıtılı olup 2-15 haftada sonlanırlar. Olguların %16'sında ileri yaşlarda epilepsi geliştiği bildirilmektedir.³⁷

2. SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİ EPİLEPTİK ENSEFALOPATİ

Migratuar Fokal Nöbetli İnfantil Epilepsi (EIMFS)

Eski tanımı süt çocukluğunun malign migratuar epilepsisi olan bu epileptik ensefalopati, ilk aylarda normal gelişim, süt çocukluğunda her iki hemisferden bağımsız olarak çıkan dirençli fokal nöbetler, ciddi psikomotor gerilik ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Bazı olgularda *SCN1A* geninde mutasyonlar bildirilmektedir. Yeni bir araştırmada EIMFS'li bir olguda *PLCB1* (*phospholipase C-1*) geninde mutasyon saptandığı bildirilmiştir.⁸⁰⁻⁸²

West Sendromu

İnfantil spazmlar, EEG'de hipsaritmi ve gelişimsel gerilik ile karakterlidir. Spazmlar tipik olarak 3-12 ay arasında ortaya çıkmaktadır. Ekstremiteler ve aksiyal kasların kümeler halinde tonik kasılmaları sonucu oluşup fleksör, ekstensör ve karışık tipte olabilirler. Uyku ilişkilidirler, uykuya dalarken veya uykudan yeni uyanınca ortaya çıkmaları tipiktir. Etiyolojik etmenler çeşitli olup, gelişmekte olan beynin maruz kaldığı perinatal olaylar, intrauterin enfeksiyonlar, kalıtsal metabolik hastalıklar, nörokutan sendromlar, serebral malformasyonlar, postnatal kazanılmış meningoensefalit, hipoksik durumlar gibi beyin hasarlanmaları West sendromuna yol açabilir. Olguların yaklaşık %20-30'unda neden saptanamamaktadır. Araştırmalarda *CDKL5*, *ARX*, *STXBP1*, *SPTAN1* ve *PLCB1* genlerinde mutasyonlar tanımlanmıştır.⁸³⁻⁸⁷

Dravet Sendromu

Önceden sağlıklı olan bir süt çocuğunda sıklıkla ateşle tetiklenen unilaterale klonik (hemiklonik) veya jeneralize tonik-klonik nöbetlerle kendini göstermektedir. İleriki dönemde miyoklonik, atipik absans veya parsiyel nöbetler de ortaya çıkabilir. Bilişsel işlevlerde gerileme ve davranış problemleri görülür.

Hipotoni, ataksi, piramidal bulgular ve motor koordinasyon bozuklukları olabilir. Yaşamın ilk yılı içinde interiktal EEG genellikle normal iken olguların çoğunda iki-beş yaşları arasında giderek artış gösteren jeneralize çoklu diken ve diken-dalga deşarjlarından oluşan paroksizmal epileptik anormallik ve zemin ritminde yavaşlama görülür. Bazı olgularda fokal anormallikler de bildirilmiştir. Dravet sendromlu olguların %70-80'inde sodyum kanalı a1 subüniti kodlayan *SCN1A* geninde mutasyonlar saptanmaktadır. Gama aminobütirik asit tip A reseptör g2'yi kodlayan *GABRG2* ve sodyum kanalı b1 subüniti kodlayan *SCN1B* genlerinde de mutasyonlar bildirilmiştir. Genetik yönden en dikkat çekici durum, bu mutasyonların *de novo* olmasıdır. Bu nedenle olgularda aile öyküsünün olmayışı ya da Mendelyan bir kalıtım paterninin bulunmayışı genetik inceleme yapılmaması için gerekçe değildir. Dravet sendromunun doğru tanısı önemlidir, çünkü epileptik nöbetler lamotrijin, fenitoin, vigabatrin ve karbamazepin gibi ilaçlarla artabilirken valproat, stıripentol, topiramet, benzodiazepinler ve ketojenik diyet ile düzelebilmektedir.⁸⁸⁻⁹¹

PCDH19 geni ile ilişkili mutasyonların kızlarda Dravet benzeri sendrom nedeni olduğu bildirilmektedir. Bu durum ilk olarak "kızlarda görülen epilepsi ve mental retardasyon [epilepsy with mental retardation limited to females (EFMR)]" sendromu olarak tanımlanmıştır. Bu sendrom 6-36 aylar arasında başlayan nöbetler ve bilişsel etkilendirme ile karakterlidir. Nöbetler başlayana kadar psikomotor gelişim normaldir. Bu klinik durum X'e bağlı farklı bir ekspresyon paternine sahip olup fenotip kızlarda ortaya çıkmakta, taşıyıcı erkekler normal görünüm ve normal bilişsel düzey göstermektedir.⁹²

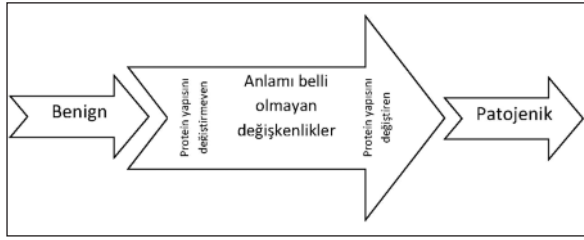
SCN1A ve *PCDH19* gen mutasyonlarına bağlı klinik tabloların ortak özellikleri vardır. Bunlar nöbetler başlayana kadar gelişimin normal olması, nöbetlerin ilk yaş içinde olacak şekilde erken başlaması, febril ve afebril nöbetlerin birlikte oluşu, nöbetlerin ateşle tetiklenmesi, başlangıçta hemiklonik ve unilateral olan nöbetlerin sonradan jeneralize tonik-klonik (JTK) tipe dönüşmesi, uzamış ve küme hâlinde nöbetler ve psikomotor gerilemenin ortaya çıkmasıdır. Birbirinden klinik

farklılıkları ise *PCDH19* mutasyonlu olgularda başlangıç yaşının ortalama 9 ay gibi biraz daha geç, miyoklonik ve absans nöbetlerin daha ender ve gelişimsel prognozun görece daha iyi oluşudur. Ayrıca, Dravet sendromunda sık bir özellik olan fotosensitivite *PCDH19* mutasyonlu olgularda beklenen bir durum değildir.⁹³

EPİLEPSİDE GENETİK TESTLERİN AVANTAJ VE DEZAVANTAJLARI

İnsan genomu 23 çift kromozom üzerinde yaklaşık 23.000 gen içermektedir. Patolojik değişiklikler DNA parçacıklarındaki delesyon ve duplikasyonlar şeklindeki kopya sayısı değişiklikleri [copy number variation (CNV)] veya tek bir nükleotidin değişmesi şeklinde olmaktadır. Bir dizi elde edildiğinde, bunun farklı etnisitelerden binlerce bireyden elde edilmiş bir referansla karşılaştırılması sonucu normal ya da normal standart referanstan farkının olup olmadığı ortaya konabilir. Genetik değişikliklerin saptama yöntemleri yeni teknoloji ile çok gelişmiştir. Geleneksel olan Sanger dizileme yöntemi zaman kazandırıcı ve tek bir geni hedefleyen bir yöntem olmakla beraber, daha yeni seçeneklere göre biraz daha pahalıdır. İleri nesil dizileme olan NGS ise pahalı bir yöntem olmakla beraber, tek bir gen için hesaplandığında Sanger dizilemeden daha ucuz olan bir yöntemdir. NGS ile genomda saptanan değişkenler benign ya da patojenik olabilir. Değişkenlik protein yapısını değiştirmiyorsa benign, değiştiriyorsa patojenik olarak isimlendirilmektedir. Çok sayıda anlamı belli olmayan değişkenlik de saptanmaktadır. Bunların da yorumlanmaya ihtiyaçları vardır ve tanıya katkıları olmayabilir (Şekil 2).⁹⁴

WES'te sadece protein kodlayan bölgeler olan ekzonlar dizilenmektedir, genomdaki kodlama yapmayan bölgeler ve intronlar incelenmediğinden burada olabilecek mutasyonlar saptanamamaktadır. Frajil-X'teki gibi trinükleotid tekrarları, Angelman sendromundaki gibi anormal metilasyon durumları ve bazı büyük insersiyon, delesyon ve duplikasyonlar da WES incelemesinde saptanamayabilir. Ayrıca, NGS için yorum gerektiren çok sayıda veri olması nedeni ile sonuçlanma süresi dört ay gibi uzun olabilmektedir.



ŞEKİL 2: Genetik değişikliklerin sınıflandırılması.⁹⁴

Genetik testler teknik zorluklar ve pahalı olmasının yanı sıra etik kaygıları da beraberinde taşımaktadır. Elde edilen sonuçlar ve bunların hastaya açıklanması, örneğin; Alzheimer gibi geç başlayan hastalık genlerinin saptanmış olması gibi hallerde sorunlu olabilir. Genetik bir tanı konduğunda aile bir şekilde bu tanı ile etiketlenmiş olur ve bu durumda ailedeki diğer bireyler potansiyel taşıyıcılık durumu ile karşı karşıya kalmış olurlar. Bu nedenle herhangi bir WES incelemesi özellikle de geniş panel incelemeleri yapılmadan önce aileler genetik danışmanlık almalıdırlar. Genetik danışmanlık sonuçlar belli olduktan sonra da gereklidir. Genetik testlerin karmaşıklığı nedeni ile test öncesinde olgulardan uzun ve kapsamlı onamlarının alınması gereklidir. Diğer bir konu, genetik testlerin pahalı olup sağlık sigortaları tarafından karşılanmamasıdır.

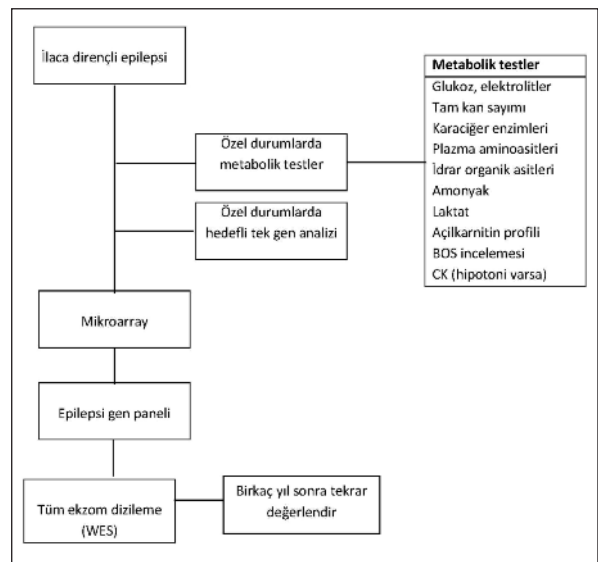
Bu dezavantajlarına karşın genetik testin en önemli avantajı, “idiyopatik” epilepsi için bir tanı ortaya koymasıdır. Böyle bir tanı, örneğin; Dravet sendromu gibi bir durumda tedavi seçenekleri açısından yol gösterici olabilecektir. Tanı ve prognozun öngörülmesi ailenin endişesini azaltır. Riskli aile bireylerinin erken tanımlanmasını sağlar. Bazı aileler bir sonraki çocuklarında %25-50 risk olacağı bilgisini alırken bazı ailelere de etkilenmiş çocuğun *de novo* mutasyon taşıdığı bilgisi verilebilir.

EPİLEPSİ TANISINDA ÖNERİLEN AKIŞ ŞEMASI

İlaçlara dirençlilik, aile öyküsünün varlığı veya klinik fenotip gibi epilepsinin nedeni olarak genetik bir durumdan kuşku duyuluyorsa zamanında tanı ailenin endişesinin giderilmesi, gereksiz ve invaziv tanisal girişimlerin önlenmesi, maliyetlerin azaltılması, prognozun iyileştirilmesi ve uygun tedavi im-

kânlarının kullanılabilmesi yönünden önemlidir. ILAE'nin son önerilerine göre tüm epilepsi hastalarına genetik danışmanlık verilmeli, ancak genetik açıdan değerlendirmenin yapılacağı yer, bir AEİ ile nöbet kontrolü sağlanamamış bebek ve çocukların izlendiği tersiyer bir epilepsi merkezi olmalıdır. Genel olarak ilaca yanıtı epilepsilerde veya epilepsinin erken döneminde genetik test önerilmektedir. Ancak, global gelişim geriliği gibi epilepsi riskinin artmış olduğu olgularda ilk basamak genetik tetkik olarak karyotip analizi dengeli aberasyonların tanınması için hâlen ucuz ve önemli bir testtir. Bir sonraki genetik test olarak komperatif genetik hibridizasyon (CGH) uygulanabilmektedir. Nöbet nedeni olarak sendromik bir durum veya yapısal bir değişiklik saptanmayan süt çocuklarında metabolik incelemeler yapılmalıdır. İlaça dirençli epilepside ise genetik tanı için Şekil 3'teki akış şeması önerilmektedir.^{95,96}

Sonuç olarak, epilepsi genleri olarak bilinen gen listesi neredeyse her gün değişmekte ve listeye yeni genler eklenmektedir. Değişen ekonomik koşullar ile hangi genetik testin daha ucuz olduğu da değişebilmektedir. Genetik incelemeler olasılıkla ileride epilepsiye tanisal yaklaşımın önemli bir parçası olacaktır. Ancak hâlen hangi hastalardan hangi testlerin isteneceğine dair kanıta dayalı ve kesin öneriler mevcut değildir. Bu testlerin pahalı olması nedeni



ŞEKİL 3: İlaça dirençli epilepside tanisal yaklaşım.⁹⁵

ile iyi seçilmediği takdirde ülke ekonomisine gereksiz yük getirebileceği unutulmamalı, ayrıca test sonuçlarının doğrulayabileceği etik ve sosyal durumlar dikkate alınmalıdır. Günümüzde WES incelemesinin zor vakalara saklanması gerektiği önerilmektedir. Olasılıkla yakın gelecekte çok geniş bir panel içeren tek bir genetik test yapmak mümkün olacaktır.

Ancak hâlen bazı teknik kısıtlamalar mevcuttur. Her çeşit genetik incelemeyi yapmadan önce çok dikkatli bir fenotipik değerlendirme ve bir genetik hastalıklar uzmanı ile konsültasyon yapılmalıdır. Bir nöroloğun her ne kadar güçlü bir genetik bilgi ve altyapısı olsa da karmaşık test sonuçlarının yorumlanması ekip çalışmasını gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

- Cross JH, Kluger G, Lagae L. Advancing the management of childhood epilepsies. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17(4):334-47.
- Serdaroğlu A, Ozkan S, Aydın K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol* 2004;19(4):271-4.
- Fisher RS. Redefining epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2015;28(2):130-5.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglu A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475-82.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51(4):676-85.
- Kwan P, Arzimanoglu A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Haue W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51(6):1069-77.
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342(5): 314-9.
- Verrotti A, Loiacono G, Coppola G, Spalice A, Mohn A, Chiarelli F. Pharmacotherapy for children and adolescents with epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(2):175-94.
- Oguni H, Hayashi K, Oguni M, Mukahira A, Uehara T, Fukuyama Y, et al. Treatment of severe myoclonic epilepsy in infants with bromide and its borderline variant. *Epilepsia* 1994;35(6):1140-5.
- Chiron C. Current therapeutic procedures in Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(Suppl 2):16-8.
- Hayashi K, Ueshima S, Ouchida M, Mashimo T, Nishiki T, Sendo T, et al. Therapy for hyperthermia-induced seizures in SCN1A mutant rats. *Epilepsia* 2011;52(5):1010-7.
- Lotte J, Haberlandt E, Neubauer B, Staudt M, Kluger GJ. Bromide in patients with SCN1A mutations manifesting as Dravet syndrome. *Neuropediatrics* 2012;43(1):17-21.
- Ceulemans B, Boel M, Leyssens K, Van Rossem C, Neels P, Jorens PG, et al. Successful use of fenfluramine as an add-on treatment for Dravet syndrome. *Epilepsia* 2012;53(7):1131-9.
- Deeks ED. Retigabine (ezogabine): in partial-onset seizures in adults with epilepsy. *CNS Drugs* 2011;25(10):887-900.
- Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr* 2011;11(2): 56-63.
- Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004;45 (Suppl 6):13-8.
- Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(10):661-9.
- von Rosenstiel P. Brivaracetam (UCB 34714). *Neurotherapeutics* 2007;4(1):84-7.
- Schulze-Bonhage A. Brivaracetam for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(12): 1959-66.
- Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate (BIA2-093). *Neurotherapeutics* 2007;4(1):88-96.
- Mestre T, Ferreira JJ. Eslicarbazepine acetate: a new option for the treatment of focal epilepsy. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18(2):221-9.
- Byrne S, Kearns J, Carolan R, Mc Menamin J, Klepper J, Webb D. Refractory absence epilepsy associated with GLUT-1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 2011;52(5):1021-4.
- Veggiotti P, Teutonico F, Alfei E, Nardocci N, Zorzi G, Tagliabue A, et al. Glucose transporter type 1 deficiency: ketogenic diet in three patients with atypical phenotype. *Brain Dev* 2010;32(5):404-8.
- Klepper J. Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2008;49(Suppl 8):46-9.
- Ito Y, Oguni H, Ito S, Oguni M, Osawa M. A modified Atkins diet is promising as a treatment for glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(7): 658-63.
- Arsov T, Mullen SA, Rogers S, Phillips AM, Lawrence KM, Damiano JA, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol* 2012;72(5): 807-15.
- De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 1991;325(10):703-9.
- Steinfeld R, Grapp M, Kraetzner R, Dreha-Kulaczewski S, Helms G, Dechent P, et al. Folate receptor alpha defect causes cerebral folate transport deficiency: a treatable neurodegenerative disorder associated with disturbed myelin metabolism. *Am J Hum Genet* 2009;85(3):354-63.
- Yeghiazaryan NS, Zara F, Capovilla G, Brigati G, Falsaperla R, Striano P. Pyridoxine dependent epilepsy: an under-recognised cause of intractable seizures. *J Paediatr Child Health* 2012;48(3):E113-5.
- Mills PB, Footitt EJ, Mills KA, Tuschl K, Aylett S, Varadar S, et al. Genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy (ALDH7A1 deficiency). *Brain* 2010;133(7):2148-59.
- Wang HS, Kuo MF, Chou ML, Hung PC, Lin KL, Hsieh MY, et al. Pyridoxal phosphate is better than pyridoxine for controlling idiopathic intractable epilepsy. *Arch Dis Child* 2005;90(5):512-5.
- Relinque B, Bardallo L, Granero M, Jiménez PJ, Luna S. Isolated sulfite oxidase deficiency. *J Neonatal Perinatal Med* 2015;8(1):53-5.
- Bayram E, Topcu Y, Karakaya P, Yis U, Cakmakci H, Ichida K, et al. Molybdenum cofactor deficiency: review of 12 cases (MoCD and review). *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17(1):1-6.
- Reiss J, Hahnwaldt R. Molybdenum cofactor deficiency: Mutations in GPHN, MOCS1, and MOCS2. *Hum Mutat* 2011;32(1):10-8.
- Wilcken B. Treatments for rare diseases: molybdenum cofactor deficiency. *Lancet* 2015;386(10007): 1924-5.
- Ünal Ö, Haliloğlu G, Coşkun T. [Epileptic encephalopathies and inborn errors of metabolism]. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2012;55:141-88.
- Van Hove JL, Lohr NJ. Metabolic and monogenic causes of seizures in neonates and young infants. *Mol Genet Metab* 2011;104(3):214-30.
- Pomponio RJ, Coskun T, Demirkol M, Tokatli A, Ozalp I, Hüner G, et al. Novel mutations cause biotinidase deficiency in Turkish children. *J Inherit Metab Dis* 2000;23(2):120-8.
- Schulze A. Creatine deficiency syndromes. *Molec Cell Biochem* 2003;244(1-2):143-50.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30(4):389-99.
- Hildebrand MS, Dahl HH, Damiano JA, Smith RJ, Scheffer IE, Berkovich SF. Recent advances in the molecular genetics of epilepsy. *J Med Genet* 2013;50(5):271-9.
- cheffer IE. Epilepsy genetics revolutionizes clinical practice. *Neuropediatrics* 2014;45(2): 70-4.
- Kong W, Zhang Y, Gao Y, Liu X, Gao K, Xie H, et al. SCN8A mutations in Chinese children with early onset epilepsy and intellectual disability. *Epilepsia* 2015;56(3):431-8.
- Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, Guipponi M, Fichera M, Franke A, et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet* 2009;41(2):160-2.

45. de Kovel CG, Trucks H, Helbig I, Mefford HC, Baker C, Leu C, et al. Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. *Brain* 2010;133(Pt 1):23-32.
46. Dibbens LM, Mullen S, Helbig I, Mefford HC, Bayly MA, Bellows S, et al. EPICURE Consortium. Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Hum Mol Genet* 2009;18(19):3626-31.
47. Depienne C, Trouillard O, Gourfinkel-An I, Saint-Martin C, Bouteiller D, Graber D, et al. Mechanisms for variable expressivity of inherited SCN1A mutations causing Dravet syndrome. *J Med Genet* 2010;47(6):404-10.
48. Dibbens LM, Tarpey PS, Hynes K, Bayly MA, Scheffer IE, Smith R, et al. X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat Genet* 2008;40(6):776-81.
49. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 1995;11(2):201-3.
50. Carranza Rojo D, Hamiwka L, McMahon JM, Dibbens LM, Arsov T, Suls A, et al. De novo SCN1A mutations in migrating partial seizures of infancy. *Neurology* 2011;77(4):380-3.
51. Specchio N, Marini C, Terracciano A, Mei D, Trivisano M, Sicca F, et al. Spectrum of phenotypes in female patients with epilepsy due to protocadherin 19 mutations. *Epilepsia* 2011;52(7):1251-7.
52. Kato M, Saitoh S, Kamei A, Shiraiishi H, Ueda Y, Akasaka M, et al. A longer polyalanine expansion mutation in the ARX gene causes early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern (Ohtahara syndrome). *Am J Hum Genet* 2007;81(2):361-6.
53. Fullston T, Brueton L, Willis T, Philip S, MacPherson L, Finnis M, et al. Ohtahara syndrome in a family with an ARX protein truncation mutation (c.81C>G/p.Y27X). *Eur J Hum Genet* 2010;18(2):157-62.
54. Mei D, Darra F, Barba C, Marini C, Fontana E, Chiti L, et al. Optimizing the molecular diagnosis of CDKL5 gene-related epileptic encephalopathy in boys. *Epilepsia* 2014;55(11):1748-53.
55. Archer HL, Evans J, Edwards S, Colley J, Newbury-Ecob R, O'Callaghan F, et al. CDKL5 mutations cause infantile spasms, early onset seizures, and severe mental retardation in female patients. *J Med Genet* 2006;43(9):729-34.
56. Mei D, Marini C, Novara F, Bernardina BD, Granata T, Fontana E, et al. Xp22.3 genomic deletions involving the CDKL5 gene in girls with early onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2010;51(4):647-54.
57. Iliescu C, Craiu D. Diagnostic approach of epilepsy in childhood and adolescents. *J Clin Med* 2013;8(2):195-9.
58. Sharma S, Prasad AN. Genetic testing of epileptic encephalopathies of infancy: an approach. *Can J Neurol Sci* 2013;40(1):10-6.
59. Saito H, Kato M, Okada I, Orii KE, Higuchi T, Hoshino H, et al. STXBP1 mutations in early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern. *Epilepsia* 2010;51(12):2397-405.
60. Glaze DG, Percy AK, Skinner S, Motil KJ, Neul JL, Barrish JO, et al. Epilepsy and the natural history of Rett syndrome. *Neurology* 2010;74(11):909-12.
61. Schule B, Armstrong DD, Vogel H, Oviedo A, Francke U. Severe congenital encephalopathy caused by MECP2 null mutations in males: central hypoxia and reduced neuronal dendritic structure. *Clin Genet* 2008;74(2):116-26.
62. Saneto RP, Lee IC, Koenig MK, Bao X, Weng SW, Naviaux RK, et al. POLG DNA testing as an emerging standard of care before instituting valproic acid therapy for pediatric seizure disorders. *Seizure* 2010;19(3):140-6.
63. Isohanni P, Hakonen AH, Euro L, Paetau I, Linnankivi T, Liukkonen E, et al. POLG1 manifestations in childhood. *Neurology* 2011;76(9):811-5.
64. Heron SE, Smith KR, Bahlo M, Nobili L, Kahana E, Licchetta L, et al. Missense mutations in the sodium-gated potassium channel gene KCNT1 cause severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 2012;44(11):1188-90.
65. Scheffer IE, Phillips HA, O'Brien CE, Saling MM, Wrennall JA, Wallace RH, et al. Familial partial epilepsy with variable foci: a new partial epilepsy syndrome with suggestion of linkage to chromosome 2. *Ann Neurol* 1998;44(6): 890-9.
66. Dibbens LM, de Vries B, Donatello S, Heron SE, Hodgson BL, Chintawar S, et al. Mutations in DEPDC5 cause familial focal epilepsy with variable foci. *Nat Genet* 2013;45(5):546-51.
67. Shaw RJ. Cell biology. GAT0Rs take a bite out of mTOR. *Science* 2013;340(6136):1056-7.
68. Scheffer IE. Genetic testing in epilepsy: what should you be doing? *Epilepsy Curr* 2011;11(4):107-11.
69. Bhatnagar M, Shorvon S. Genetic mutations associated with status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2015;49(8):104-10.
70. Lund C, Brodtkorb E, Øye AM, Røsbj O, Selmer KK. CHD2 mutations in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 2014;33(4): 18-21.
71. Mercimek-Mahmutoglu S, Patel J, Cordeiro D, Hewson S, Callen D, Donner EJ, et al. Diagnostic yield of genetic testing in epileptic encephalopathy in childhood. *Epilepsia* 2015;56(5):707-16.
72. Pierson TM, Yuan H, Marsh ED, Fuentes-Fajardo K, Adams DR, Markello T, et al. GRIN2A mutation and early-onset epileptic encephalopathy: personalized therapy with memantine. *Ann Clin Transl Neurol* 2014;1(3):190-8.
73. Carvill GL, Heavin SB, Yendle SC, McMahon JM, O'Roak BJ, Cook J, et al. Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. *Nat Genet* 2013;45(7):825-30.
74. Ohba C, Kato M, Takahashi S, Lerman-Sagie T, Lev D, Terashima H, et al. Early onset epileptic encephalopathy caused by de novo SCN8A mutations. *Epilepsia* 2014;55(7):994-1000.
75. Tavayev Asher YJ, Scaglia F. Molecular bases and clinical spectrum of early infantile epileptic encephalopathies. *Eur J Med Genet* 2012;55(5):299-306.
76. Yamamoto H, Okumura A, Fukuda M. Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period. *Brain Dev* 2011;33(3):213-20.
77. Ohtahara S, Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. *J Clin Neurophysiol* 2003;20(6): 398-407.
78. Molinari F, Kaminska A, Fiermonte G, Boddaert N, Raas-Rothschild A, Plouin P, et al. Mutations in the mitochondrial glutamate carrier SLC25A22 in neonatal epileptic encephalopathy with suppression bursts. *Clin Genet* 2009;76(2):188-94.
79. Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, Audenaert D, Deconinck T, Claes LR, et al. KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 2012;71(1):15-25.
80. Carranza Rojo D, Hamiwka L, McMahon JM, Dibbens LM, Arsov T, Suls A, et al. De novo SCN1A mutations in migrating partial seizures of infancy. *Neurology* 2011;77(4):380-3.
81. Freilich ER, Jones JM, Gaillard WD, Conry JA, Tsuchida TN, Reyes C, et al. Novel SCN1A mutation in a proband with malignant migrating partial seizures of infancy. *Arch Neurol* 2011;68(5):665-71.
82. Poduri A, Chopra SS, Neilan EG, Elhosary PC, Kurian MA, Meyer E, et al. Homozygous PLCB1 deletion associated with malignant migrating partial seizures in infancy. *Epilepsia* 2012;53(8):e146-50.
83. Khan S, Al Baradie R. Epileptic encephalopathies: an overview. *Epilepsy Res Treat* 2012;2012:403592.
84. Suri M. The phenotypic spectrum of ARX mutations. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(2):133-7.
85. Otsuka M, Oguni H, Liang JS, Ikeda H, Imai K, Hirasawa K, et al. STXBP1 mutations cause not only Ohtahara syndrome but also West syndrome--result of Japanese cohort study. *Epilepsia* 2010;51(12):2449-52.
86. Saito H, Tohyama J, Kumada T, Egawa K, Hamada K, Okada I, et al. Dominant-negative mutations in alpha-II spectrin cause West syndrome with severe cerebral hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay. *Am J Hum Genet* 2010;86(6):881-91.
87. Kurian MA, Meyer E, Vassallo G, Morgan NV, Prakash N, Pasha S, et al. Phospholipase C beta 1 deficiency is associated with early-onset epileptic encephalopathy. *Brain* 2010;133(10):2964-70.
88. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* 2011;52(Suppl 2):3-9.
89. Bureau M, Dalla Bernardina B. Electroencephalographic characteristics of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011;52(Suppl 2):13-23.
90. Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, Suls A, De Jonghe P, Zara F, et al. The genetics of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011;52(Suppl 2):24-9.
91. Chiron C, Dulac O. The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011;52(Suppl 2):72-5.
92. Scheffer I, Turner SJ, Dibbens LM, Bayly MA, Friend K, Hodgson B, et al. Epilepsy and mental retardation limited to females: an under-recognized disorder. *Brain* 2008;131(Pt 4):918-27.
93. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, Cheuret E, Poirier K, Trouillard O, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet* 2009;5(2):e1000381.
94. Ream MA, Patel AD. Obtaining genetic testing in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2015;56(10):1505-14.
95. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia* 2015;56(8):1185-97.
96. Thomas RH, Berkovic SF. The hidden genetics of epilepsy: a clinically important new paradigm. *Nat Rev Neurol* 2014;10(5):283-92.