

Çocuklarda Epileptik Ensefalopatiler

Pediatric Epileptic Encephalopathies

Aydan DEĞERLİYURT, Özlem YAYICI KÖKEN

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Epilepsi çocuklarda en sık karşılaşılan nörolojik sorunlardanır. Özellikle bebeklik ve çocuklukta başlayan bazı epilepsilerde daha sık olarak rastlanan epileptik ensefalopatilerde ise nöbetler ve yoğun epileptiform aktivitelere bağlı olarak nöropsikolojik gelişim olumsuz yönde etkilenir. Bu hastalarda devam eden ağır epileptiform aktivite ve nöbetler, normal nöronal ağların gelişimini engelleyerek epileptik ensefalopatinin ortaya çıkmasında rol oynarlar. Epileptik ensefalopatilere tüm yaş gruplarında rastlansa bile çocukluk gibi gelişimsel açıdan kritik bir dönemde ortaya çıkması sadece kazanılmış fonksiyonları değil, aynı zamanda yaşa bağlı olarak gelişmesi beklenen yeni fonksiyonları da olumsuz olarak etkileyeceği için bu yaş grubunda daha yıkıcı seyredir. Epileptik ensefalopatilerin erken tanı alması ve tedavinin erken dönemde başlanması, ortaya çıkacak gelişimsel sorunların bazı hastalarda önlenmesi potansiyelini barındırdığı için önemlidir. Etiyolojide diğer nedenlerin yanında gittikçe artan sayılarda gen mutasyonlarının gösterilmesi nedeniyle son yıllarda genetik nedenler öne çıkmaktadır. Bu grup epileptik ensefalopatilerde nöbetler ve epileptiform bozuklukların yanı sıra genetik mutasyonun kendisine bağlı olarak da nörolojik gelişimsel gerilikler bulunduğu için yeni bir kavram olarak gelişimsel ve epileptik ensefalopati terimi önerilmiştir.

Bu yazıda çocuklukta sık görülen West sendromu, Dravet sendromu gibi fenotipler ve konuşma geriliği veya gerilemesi, psikomotor gerileme, otistik semptomlar ile belirti veren ve bu nedenle dikkatli ayırıcı tanı yapılması gereken Landau-Kleffner ve CSWS sendromu başta olmak üzere tüm epileptik ve gelişimsel ve epileptik ensefalopatilerin karakteristik klinik özellikleri ve genetik etyolojiler yönünden yaklaşım amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Epilepsi, Epileptik ensefalopati, Gelişimsel ensefalopati, Gelişimsel gerileme

ABSTRACT

Epilepsy is one of the most common neurologic problems encountered in children. Epileptic encephalopathies, which are more common in epilepsies with an onset in infancy and childhood, seizures and frequent epileptiform activities have a negative impact on neuropsychological development. Ongoing severe epileptiform activities and seizures impede the normal development of neural networks and cause epileptic encephalopathies. Although epileptic encephalopathies can be seen at every age, an onset in childhood, which is a critical period for development, can be detrimental since not only acquired functions but also expected new functions will be negatively affected. Early diagnosis and prompt treatment for epileptic encephalopathies is important since developmental problems can be prevented in some patients. In addition to other etiologies, genetic causes are becoming more prevalent secondary to gene mutations which are being detected



DEĞERLİYURT A: 0000-0001-9776-9390
YAYICI KÖKEN Ö: 0000-0003-2112-8284

Çıkar Çatışması: Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Conflict of Interest: On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: **DEĞERLİYURT A:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **YAYICI KÖKEN Ö:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

Atıf yazım şekli / How to cite : Değerliyurt A, Yayıcı Köken Ö. Çocuklarda Epileptik Ensefalopatiler. Türkiye Çocuk Hast Derg 2020;14:538-546.

Ek bilgi / Additional information: Bu çalışma 19-23 Nisan 2017, Belek-Antalya'da düzenlenen 19.Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresinde sunulmuştur. .

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Aydan DEĞERLİYURT

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: adegerliyurt2@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 26.04.2020

Kabul tarihi / Accepted : 30.06.2020

Elektronik yayın tarihi : 26.10.2020

Online published

DOI: 10.12956/tchd.727161

more frequently. Developmental and epileptic encephalopathy is a new term which is being used to connote the neurodevelopmental retardation caused by the genetic mutation itself in addition to seizures and epileptiform activities.

This manuscript aims to evaluate the clinical features and etiological approach in all epileptic, developmental and epileptic encephalopathies such as mostly seen phenotypes like West syndrome and Dravet syndrome in addition to Landau-Kleffner and CSWS syndromes which require a careful differential diagnosis due to language retardation or deterioration, psychomotor retardation and symptoms of autism.

Key Words: Epilepsy, Epileptic encephalopathy, Developmental encephalopathy, Developmental regression

GİRİŞ

'Epileptik ensefalopati' terimi genellikle hayatın ilk yıllarında başlayan ve devam eden aşırı epileptik aktiviteye bağlı olarak nöbet gidişatının ve nöropsikolojik gelişimin kötü olduğu bazı epilepsiler için sıklıkla kullanılan bir terimdir (1). 2010 ILAE (International League Against Epilepsy) terminolojisine göre epileptik ensefalopati, mevcut patolojiden beklenenin ötesinde, epileptik aktivitenin kendisinin ciddi bilişsel ve davranışsal bozukluklara yol açtığı ve zaman içerisinde daha kötüye gidebildiği durumları tanımlar (2). Hastalar nöbetlerin başlamasından önce gelişimsel olarak normal veya hafif geri olabilirler. Ancak ağır epilepsi kliniğinin ortaya çıkmasıyla birlikte etkilenme başlar, önce bilişsel yavaşlama ve ardından gerilemeyle birlikte psikiyatrik ve davranışsal sorunlar da görülür. Klinikte yaygın veya daha kısıtlı serebral fonksiyon bozulmalarına yol açabilir, şiddeti ise hafiften ağıra geniş bir yelpazede ortaya çıkabilir. Bu tabloda nöbetler ve eşlik eden ağır epileptiform aktivitenin normal sinaptik organizasyonu, nörogenezi engelleyerek normal nöronal ağların gelişimini bozması yanında nöroinflamasyonu tetiklemesinin de etkili olduğu düşünülmektedir (1,3).

Epileptik ensefalopati en sık olarak bebeklik ve çocuklukta başlayan ağır epilepsilerde görülse bile, tüm yaşlarda ortaya çıkabilir (4,5). Ancak bebeklik ve çocukluk gibi gelişimsel olarak kritik bir zaman diliminde görülmesi, sadece kazanılmış fonksiyonları değil, aynı zamanda yaşa bağlı gelişmesi beklenen yeni fonksiyonları da menfi olarak etkileyeceği için bu yaş grubunda daha yıkıcı seyrederek (5) (Tablo I). Bu nedenle epileptiform aktivitenin erken dönemde ortadan kaldırılması epileptik ensefalopatiye bağlı gelişimsel sorunların önlenmesi potansiyelini barındırdığı için önemlidir (4).

Etyolojide genetik faktörler ağırlıklı yer alsa da hipoksik iskemik ensefalopati, inme, metabolik nedenler, kortikal malformasyonlar gibi semptomatik nedenler ve tuberoskleroz örneğinde olduğu gibi yapısal ve genetik nedenler birlikte olabilir (6). Etyolojik faktörler arasında metabolik nedenler ayrı bir yer tutar. Çünkü bazı metabolik hastalıklar hastalığa özel diyet, vitamin, aminoasit veya kofaktör desteği ile tedavi edilebilirler. Bu nedenle epileptik ensefalopati ile başvuran bir hastada detaylı hikaye ve fizik muayene ile özel bir tanıya varılmıyorsa beyin MRG ve array CGH ile birlikte ayrıntılı metabolik araştırma öncelikli olarak yapılmalıdır (7). Özellikle pridoksin bağımlı epilepsi başta olmak üzere vitamin bağımlı epilepsiler, glukoz transporter1 (GLUT1) eksikliği, nöronal seroid lipofuksinoz (NCL) tip2 gibi

doğrudan tedavi başlanması gereken metabolik hastalıklar, metabolik taramaları ayrıntılı yapılan hastalarda bile çoğu defa ancak genetik çalışmalarla tespit edilebilmektedirler (8). İlk basamak incelemelerden sonra tanı alamayan tüm hastalarda bu nedenle epileptik ensefalopati genlerini içeren panellerle yeni nesil dizileme (next generation sequencing), tüm ekzom dizileme (whole exome sequencing) yöntemleri gibi ileri genetik araştırmalar yapılmalıdır. Bu çalışmalarla hastaların % 40'a yakın bir bölümünde genetik mutasyon gösterilebilmektedir (8).

Genetik nedenli epileptik ensefalopatilerin birçoğunda ciddi epileptik aktiviteğin nörogelişim üzerine olumsuz etkilerine ilaveten doğrudan genetik mutasyona bağlı olarak da gelişimsel sorunlar görülebilmektedir. Mesela Dravet sendromunda (DS) gelişimsel duraklama veya gerileme henüz EEG'de belirgin kötüleşmenin görülmediği 1-2 yaş arasında başlar. Nörogelişimsel gerilemenin yoğun epileptik aktiviteğin görülmesinden önce başlaması, DS'da görülen sodyum kanal subunit (SCN1A) gen mutasyonunun gelişimsel gerileme ve epileptik aktivitenin herikisinden birlikte sorumlu olduğunu, ensefalopati tablosunun sadece epilepsiye bağlanamayacağını gösterir (4,9). Benzer olarak bazı STXBP1 ensefalopatisi ve KCNQ2 ensefalopatisi vakalarında da epileptik aktivite nispeten erken bir dönemde yatışmasına rağmen, hastalarda çok ciddi gelişimsel sorunlar bulunur. Bu gibi bazı ensefalopatilerde bilişsel ve davranışsal problemler esas olarak epilepsiyle değil, alta yatan sebeple (örn. genetik mutasyonla) ilişkilidir (4). Bu nedenle 2017 sınıflamasında alta yatan etyolojiye bağlı bilişsel ve gelişimsel gerilikleri kapsamak üzere uygun olan durumlarda "gelişimsel ve epileptik ensefalopati" terimi önerilmiştir. Örnek

Tablo I: Epileptik Ensefalopatiler (10).

Yenidoğan dönemi

- Ohtahara sendromu
- Erken miyoklonik ensefalopati

Bebeklik dönemi

- Bebekliğin yerdeğıştiren fokal nöbetlerle giden epilepsisi
- West sendromu
- Dravet sendromu
- İlerleyici olmayan bozukluklarda görülen miyoklonik ensefalopati

Çocukluk dönemi

- Yavaş uykuda devamlı diken dalga aktivitesi ile giden epileptik ensefalopati (CSWS)
- Landau-Kleffner sendromu (edinsel epileptik afazi/LKS)
- Lennox-Gastaut sendromu (LGS)
- Miyoklonik atonik epilepsi (miyoklonik-astatik epilepsi, Doose sendromu)

Yaşlara göre epileptik ensefalopatiler

olarak eğer hastada sabit bilişsel gerilik ve hafif epilepsi varsa, gelişimsel ensefalopati ve epilepsi; gelişimsel geriliği olmayan bir hastada mesela, rolandik epilepsili (RE) bir hastada ortaya çıkan yavaş uykuda devamlı diken ve dalga aktiviteleri “electrical status epilepticus during slow sleep” (ESES) nedeniyle gelişen ensefalopatiye, epileptik ensefalopati; DS gibi altta yatan genetik mutasyona bağlı gelişimsel geriliğin ve sonrasında da yoğun epileptik aktivitenin yol açtığı tabloda ise gelişimsel ve epileptik ensefalopati terimlerinin kullanılması tavsiye edilmiştir (4). Bu gibi durumlarda çoğu kere klinik tablo epileptik ensefalopatiye yol açan genin adı ile de isimlendirilebilmektedir (mesela: STXBP1 ensefalopatisi, CDKL5 ensefalopatisi, KCNQ2 ensefalopatisi).

a Yenidoğan Dönemi

Ohtahara sendromu ve erken miyoklonik ensefalopati önceleri ayrı klinik tablolar olarak sınıflandırılmışlarsa da son dönemlerde fenotip, EEG ve etyolojik benzerlikleri nedeniyle aynı spektrumun farklı görünümüleri olarak kabul edilme eğilimi vardır (10,11).

a.1 Ohtahara sendromu (Börst süpresyonla birlikte erken infantil epileptik ensefalopati)

Genellikle hayatın ilk 3 ayında görülür, ancak doğumdan hemen sonra, hatta intrauterin dönemde dahi başlayabilir. Uyku evresinden bağımsız izole veya kümeler halinde tonik spazmlar, saniyelerce sürer ve günde yüzlerce kere tekrarlayabilir (12). Fokal motor nöbetler, hemikonvülsiyonlar, jeneralize tonik klonik nöbetler gibi diğer nöbet tipleri de görülebilir. EEG’de tonik spazmlara denk gelen uzun börst aktiviteleri ve kısa süreli süpresyon dönemlerinden oluşan ‘börst –süpresyon’ görünümü uyku ve uyanıklık dönemlerinde devamlı izlenir. Prognozu kötü olup, genellikle bebeklik döneminde ölümle neticelenir. Yaşayan hastalar ciddi gelişimsel gerilikle birlikte %75 oranında West sendromuna dönüşür ve bu hastaların da bir kısmı ileride Lennox-Gastaut sendromuna evrilir (13).

Ohtahara sendromunda etyolojide santral sinir sistemi gelişimsel anomalileri, hipoksik iskemik ensefalopati, nadiren mitokondriyal bozukluklar, nonketotik hiperglisinemi yer almakla birlikte son dönemlerde özel genetik mutasyonlar öne çıkmaktadır. Bu genlerden ARX, CDKL5, SLC25A22, STXBP1, KCNQ2, SCN2A, GABRA1, CASK, GNAO1 ve çeşitli kopya sayısı değişiklikleri en sık bildirilenlerdir (10,11,14).

a.2 Erken miyoklonik ensefalopati

Erken yenidoğan döneminde veya hayatın ilk birkaç ayı içerisinde başlayan yüzde veya ekstremiteelerde, bazen bir parmak veya göz kapağı gibi küçük bir alanda görülen gezici miyoklonus ve bir gözde kayma, tonik postür, apne, kızarma şeklinde belirti veren dirençli parsiyel nöbetlerle karakterizedir. EEG’de Ohtahara sendromunun aksine börstler kısa, süpresyon dönemleri uzundur ve börst-süpresyon görünümü yalnızca uyku döneminde belirgindir (13). İlerleyen aylarla birlikte EEG’de geçici hipsaritmi görülebilir, ancak börst-süpresyon tüm çocukluk boyunca sebat eder.

Etyolojide sıklıkla nonketotik hiperglisinemi, D-gliserik asidemi, propionik asidüri, molibden kofaktör eksikliği, pridoksin eksikliği, metilmalonik asidemi, sülfid oksidaz eksikliği, Menkes hastalığı ve Zellweger sendromu gibi metabolik nedenler gösterilmiştir. Son dönemlerde metabolik taramalarında bir sebep gösterilemeyen erken miyoklonik ensefalopatili hastalarda, aralarında Ohtahara sendromu ile ortak olan genlerin de bulunduğu çeşitli gen mutasyonları (ERBB4, PIGA, ARX, KCNQ2, SCN2A, SIK1, SLC25A22, STXBP1) bildirilmiştir (10,11,15).

b Bebeklik Dönemi

b.1 Bebekliğin yer değiştiren fokal nöbetlerle giden epilepsisi

Genellikle doğumdan sonraki birkaç hafta ile 7 ay arası dönemde başlar. Karakteristik olarak vücudun bir kısmını veya bir yarısını tutan gezici fokal motor nöbetler ile birlikte, otonomik belirtiler ve sık sekonder jeneralizasyon vardır. Zaman içerisinde nöbetler sıklaşır, kümeler halinde ortaya çıkar ve neredeyse devamlı hale gelir. Nöbetler baş ve gözlerde yana dönme, gözlerde yana doğru jerkler, göz kapağında seğirme, fokal klonik hareketler, çiğneme tarzı hareketler, salivasyon, apne, siyanoz ve flashing gibi otonomik belirtilerden oluşur. EEG’de zemin aktivitesinde yaygın yavaşlama ve çeşitli beyin alanlarında ortaya çıkan ve yer değiştiren multifokal dikenler görülür. İlerleyici mikrosefali, zihinsel ve motor gerilikle birlikte ağır bir seyir gösterir (16).

Etyolojide en sık KCNT1 mutasyonları gösterilmişse de TBC1D24, SCN2A, SCN1A, PLCB1, SLC25A22 ve SCN8A mutasyonları gösterilen vakalar da bulunmaktadır (10,14,17).

b.2 West sendromu

Tipik olarak 3-6 ay arasında, büyük çoğunluğu 1 yaştan önce başlayan epileptik (infantil) spazmlar, psikomotor gerileme ve EEG’de kaotik yüksek voltajlı asenkron yavaş ve keskin dalgalar ve aralarında görülen multifokal düzensiz diken ve çoklu diken aktivitelerinden oluşan disorganize hipsaritmi paterni ile karakterize bebeklik döneminin en iyi bilinen epileptik ensefalopatisidir.

Epileptik spazmlar, ILAE 2017 nöbet sınıflamasına göre; fokal, jeneralize veya bilinmeyen başlangıç gösterebilen motor nöbetler olarak sınıflandırılmıştır (4). Genelde günde 2-3 kez olan hafif epileptik spazmlar ile başlar. Klinik tablo birkaç haftada ilerler ve günde 1-30 kez tekrarlayarak kümeler halinde gelen ve her kümede 20-150 spazmın olduğu ataklar belirginleşir. Spazmlar genellikle uyanıklıkta görülür, miyoklonik nöbetten uzun süreli, tonik nöbetten kısa sürelidir ve 0.2-2 msn sürer. Spazm yalnızca başta olursa baş düşürme şeklinde, abdomende olursa ikiye bükülme şeklinde nöbete neden olabilir. Spazmlar ortaya çıktıkları yaş grubu ve semiyolojileri nedeni ile klinik pratikte en sık kolik ile karışmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğu (%80) semptomatik etyolojiye sahiptir. Etyolojide tuberoskleroz, nörofibromatozis1, Sturge-Weber sendromu, Aicardi sendromu, pakigiri, agiri, polimikrogiri gibi beynin

yapısal anomalileri, Down sendromu, intrauterin enfeksiyonlar, hipoksik iskemik ensefalopati, menenjit, ensefalit gibi santral sinir sistemi enfeksiyonları, mitokondriyal hastalıklar, nonketotik hiperglisinemi, maple syrup urine hastalığı, pridoksin bağımlılığı, fenilketonüri gibi metabolik hastalıklar sayılabilir (16). İnfantil spazmlarda çok homojen bir genetik köken gösterilememiş olmakla birlikte X'e bağlı resesif ARX ve dominant CDKL5 mutasyonları başta olmak üzere GAMT, ALG13, SCN2A, STXBP1, SCN1A, GABRB3, DNM1, SCN8A, MAGI2, ACADS, WDR45, GABRA1 mutasyonları ve çeşitli kopya sayısı değişiklikleri az sayıda hastada gösterilebilmiştir (10,14).

b.2 Dravet sendromu (Bebekliğin ağır miyoklonik epilepsisi)

Nörolojik olarak normal gelişen bir bebekte hayatın ilk yılı içerisinde, genellikle 4-8 aylar arasında uzamış febril veya afebril nöbetlerle başlar. Klonik, jeneralize, çoğunlukla tek taraflı, vakaların 1/3'ünde uzun süren nöbetler görülür. Nöbetler başlangıçta seyrek, 1-5 yaşlar arası motor nöbetlerde sıklıkla görülür, süresi kısadır. Nöbetler enfeksiyon, hafif hipertermi, sıcak banyo, boğmaca aşısı, fiziksel hareket, ajitasyon, ışıkla, desenlere bakma ile tetiklenir. Bazı hastalar göz kapama ve güneşe bakma gibi uyaranlar yoluyla nöbetlerini istemli olarak başlatabilirler (18). Birkaç ay içerisinde miyoklonik nöbetler ve absans nöbetler de başlar. Dravet sendromunda tonik nöbetler ve epileptik spazmların görülmesi beklenmez, bu nöbet tiplerinin varlığında diğer epileptik sendromlar açısından hastanın yeniden değerlendirilmesi uygun olur.

Dravet sendromunda status epileptikus sık görülür (19). İlk yaş içerisinde tek taraflı klonik febril status görülürken, 4-8 yaş civarı ekstremitelerde ve ağız çevresinde gezici düşük amplitüdüli miyoklonusla birlikte konfüzyon ve hafif hipertoni tablosunun yer aldığı nonkonvülf status (obtundasyon statusu) görülebilir. Ayrıca ilk 5 yaş içerisinde nonspesifik bir enfeksiyon sırasında saatler veya günler boyu devam edebilen, akut ensefalopati olarak tanımlanan ağır febril status tablosu da görülebilir. Bu tablo sırasında görüntüleme korteks, bazal ganglia ve beyaz cevheri tutan akut iskemi ile uyumlu, spastik tetraparezi ve bilişsel geriliğe neden olan ciddi sekeller gelişebilir (18).

Gelişim başlangıçta normalken, sonra duraklama başlar ve ikinci yaştan itibaren motor, bilişsel ve davranışsal gerileme belirgin hale gelir. Yürüme normal zamanında olur ancak zamanla ataksi, hipotoni, koordinasyon bozukluğu gelişir. Ataksi status ataklarından sonra belirginleşme eğilimindedir. Gelişimsel gerilik hafif öğrenme güçlüğünden, ağır ve yaygın gelişimsel geriliğe kadar değişen bir yelpazede ortaya çıkabilir. Hastalarda status epileptikus ile ilişkili olan veya olmayan ani beklenmedik ölümler sık olarak görülür (18). İnteriktal EEG ilk dönemlerde normalken, ilerleyen yaşlarda jeneralize, fokal ya da multifokal anormalliklerle birlikte hastaların yarıya yakın bir bölümünde fotosensitivitenin varlığını gösterir. Bazı vakalarda EEG devamlı normal kalabilir. Valproik asit, benzodiazepinler,

bromid, topiramamat ve stiripentol gibi ilaçlar nöbetler üzerinde çeşitli oranlarda etkili olabilir ancak fenitoin, karbamazepin, lamotrijin gibi sodyum kanallarını bloke eden ilaçlar nöbetleri artırdığı için kesinlikle kaçınılmalıdır (10). Hastaların %70-80'de SCN1A gen mutasyonları bulunur (20). SCN1A dışında DS'na benzer bir klinik görünüme yol açan başka gen mutasyonları da (SCN2A, SCN8A, SCN1B, PCDH19, GABRA1, GABRG2, STXBP1, HCN1, CHD2, KCNA2) bildirilmiştir (20). Ancak bu genetik mutasyonların herbirinin DS'dan farklı ve kendilerine has klinik tablolarının olması nedeniyle DS'nun genetik alternatifleri değil, klinik benzerleri oldukları düşünülmektedir. Febril nöbetlerin kümeler halinde görüldüğü, ancak uzamış nöbetlerin olmadığı DS benzeri kız hastalarda PCDH19 gen mutasyonu hatırlanmalıdır (20).

b.4. İlerleyici olmayan bozukluklarda görülen miyoklonik ensefalopati

İlerleyici olmayan bozukluklarda görülen miyoklonik status atakları hayatın ilk yılı içinde başlayan, EEG'de devamlı, yaygın diken ve dalga kompleksleri veya delta-teta dalgaları, eşlik eden miyoklonik jerkler ve geçici/tekrarlayan motor, bilişsel ve davranışsal sorunların saptandığı bir epileptik ensefalopati tablosudur (21). Etiyolojide Angelman sendromu, Prader-Willi sendromu, Wolf-Hirschhorn sendromu, Rett sendromu gibi genetik nedenler, polimikrogiri, kolposefali, serebellar vermis hipoplazisi, parsiyel korpus kallozum agenezisi gibi beynin gelişimsel anomalileri, neonatal anoksik beyin hasarı gibi edinsel nedenler sayılabilir. Sık tekrarlama ve tedaviye dirençli olması nedeniyle prognozu kötüdür ve ilerleyici nörolojik kayıplar görülür (21).

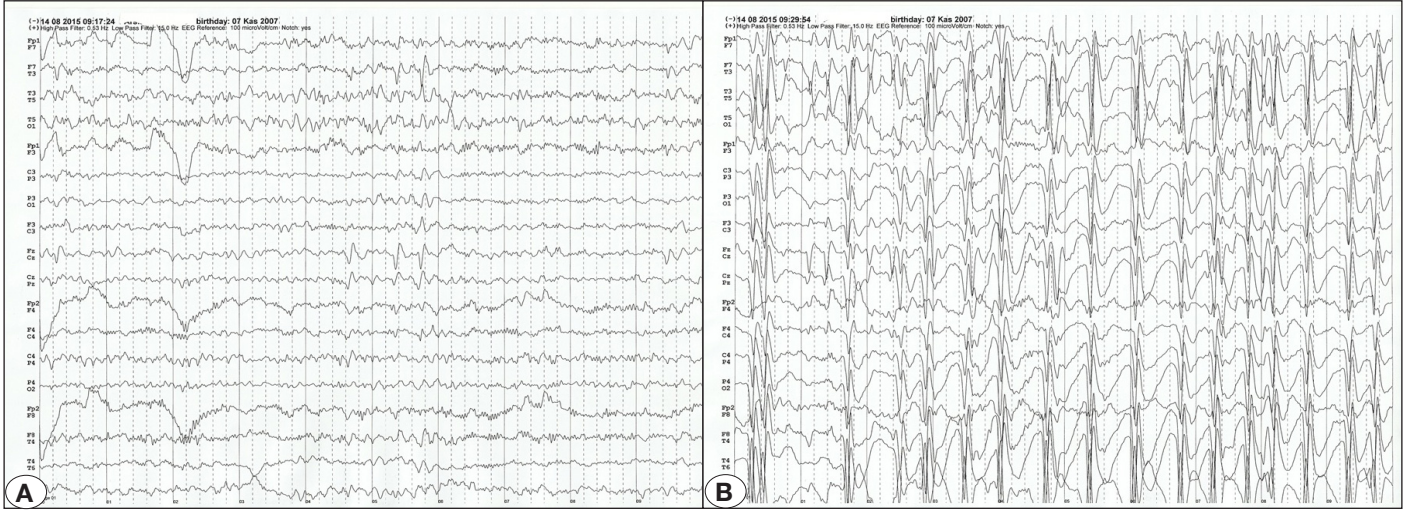
c. Çocukluk dönemi

c.1. Yavaş uykuda status epileptikusla birlikte görülen ensefalopatiler (encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep/ESES)

c.1.1. CSWS sendromu

Yavaş uykuda devamlı diken dalgalarla karakterize ensefalopati (encephalopathy with continuous spike-waves during slow-wave sleep/CSWS) tablosu bilişsel, davranışsal ve bazen motor fonksiyonlarda gerileme veya mevcut sorunlarda kötüleşme ile birlikte EEG'de yavaş uykuda epileptik deşarjlarla ciddi oranda artışla karakterize (electrical status epilepticus during slow sleep/ESES), çocukluk çağına özgü tipik bir epileptik ensefalopatidir. EEG paternini tanımlarken genellikle ESES kısaltması tercih edilir. Hastaların çoğunluğunda epileptik nöbetler görülür ancak bazı hastalarda bir nöbet hikayesi yoktur. Bu nedenle epilepsinin varlığı tanı için mecburi değildir (22).

Hastalarda uykuda ortaya çıkan uzamış epileptik aktivitenin, özellikle epileptik odağın olduğu bölgede uyku yavaş dalga aktivitesinin gelişimini engelleyerek, uyanıklıkta edinilen bilgilerin öğrenilmesini ve hafızanın pekişmesini sağlayan uykudaki kortikal plastisite sürecini bozarak ensefalopatik bir tablonun



Resim 1: A) Uyanıklıkta sol frontotemporal bölgede fokal diken ve dalga aktivitesi, **B)** uykuda yaygın jeneralize diken ve dalga aktiviteleri ile ESES görünümü.

ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir (23). İki-12 yaş arası, en sık 4-7 yaşlarında görülür (24). Etiyolojide kortikal gelişimsel malformasyon özellikle polimikrogiri, hidrocefali, pre/perinatal vasküler hasar, porencefali, talamik hasar gibi yapısal anormallikler dışında genetik, immün, inflamatuvar ve metabolik kaynaklı nedenler bulunabilir (25–29). Ayrıca karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin gibi ilaçların fokal epilepsili hastalarda EEG’de ESES gelişimini tetiklediği iyi bilinmektedir. Bazı nadir olgularda ise valproat, lamotrigin, levitirasetam ve topiramata bağlı ESES de bildirilmiştir (30).

Bazal gelişimi normal olan veya olmayan bir çocukta seyrek parsiyel motor veya jeneralize tonik-klonik, sıklıkla tek taraflı nöbetler başlar (ESES öncesi dönem). Beş-6 yaş civarında nöbet sıklığı ve nöbet çeşitleri belirgin artar, bu sırada nörokognitif gerileme başlar (akut dönem-ESES dönemi). Ergenlikten önce/sonra etyolojiden bağımsız olarak nöbetler ve tipik EEG bozukluğu kendiliğinden düzelmeye başlar, ancak nöropsikolojik sekeller kalıcıdır (rezidü dönem).

EEG’de tipik yavaş uyku statusunun ortaya çıkmasıyla eşzamanlı olarak IQ’da bozulma ile kendini gösteren psikomotor gerileme, konuşma ve dil sorunları (ifade edici dilde veya işitsel anlama zorlukları tarzında), aşırı hareketlilik, dikkat eksikliği, acıip davranışlar, saldırganlık, psikotik, otistik davranışlar ve duygusal tutarsızlık tarzında nöropsikiyatrik tutulum belirtileri ortaya çıkar. Nöbet sıklığının ve epileptik deşarjların yoğunluğunun artmasına bağlı psödoataksi ve bağımsız yürümenin kaybı, mevcut motor yetersizliklerin kötüleşmesi, ince motor becerilerin bozulması, el yazısında kötüleşme, dispraksi, distoni gibi motor belirtiler de görülebilir (24,31). Psikomotor sorunlar EEG’de deşarjların baskın olarak bulunduğu lokalizasyona bağlı olarak farklılık gösterir. Superior temporal girusa lokalize deşarjlar belirgin olarak alıcı dil ve konuşma sorunlarına yol açarken, bazis prefrontal deşarjlara sahip olan hastalarda ise zihinsel becerilerde ve davranışlarda ciddi bozulmalar farkedilir. Eğer deşarjlar perisilvian bölgede

anterior alanlara sınırlıysa yalın olarak ifade edici dilde zorluk veya oromotor disfonksiyon (anterior operküler sendrom) ortaya çıkar (32).

ESES döneminde nöbetlerin sıklığı, şiddeti ve çeşitliliği belirgin artar. Atipik absans, myoklonik absans, absans statusu, atonik nöbetler, negatif miyoklonus, parsiyel motor nöbetler görülür, tonik nöbetler görülmez. EEG’de 1-3 aylık bir dönemde, 2 veya daha fazla kayıta gözlenen, yavaş uykunun en az % 50’sini kapsayan, az ya da çok fokal olabilen yaygın diken dalga paterni ile karakterize tipik EEG bozukluğu bulunur (Resim 1). Ayrıca multifokal dikenler, sık asenkron bilateral dikenler, yaygın yavaş dalga aktivitesi, her iki hemisferde farklı morfolojilerde EEG anormallikleri de görülebilir (33). Uyanıklık EEG’sinde fokal, multifokal veya yaygın frontotemporal veya frontosentral bölgelerde belirgin olan epileptik deşarjlar vardır, nadir olarak uyanıklık EEG’sinde epileptik aktiviteye rastlanmayabilir. Tek EEG kriteri uykuya dalma ile birlikte tüm NREM uyku dönemlerinde fokal veya yaygın EEG paroksizmlerinde süreklilik gösteren artış olması nedeniyle ilk başvuruda 30-60 dakikalık uyku EEG’si yeterli olsa da, ikinci EEG kaydı tüm gece NREM uykusunu içermelidir (33).

EEG’nin NREM uyku boyunca diken ve dalgalarla kaplı olan bölümünün yüzde oranına diken-dalga indeksi denir. ESES’de EEG’de diken-dalga indeksi için %25-90 arasında çeşitli oranlar ileri sürülmüşse de, karakteristik klinik kötüleşme ile birlikte en az %50 artış gerekli kabul edilmiştir (33,34).

Aylar veya yıllar süren aktif ESES döneminden sonra nöbetler, IQ ve okul başarısında düzelmeye görülür fakat, hastaların yaklaşık yarısı ağır sekelli kalır. ESES döneminin süresi hastanın bilişsel prognozu açısından en önemli belirleyicidir. Bu nedenle ESES’in erken tanı alıp, etkin bir tedavinin hızla uygulanması hastaların prognozunu olumlu yönde etkileyecektir. Genetik-idiyopatik etyolojiye sahip hastalarda ESES dönemi sonrası

interiktal uyanıklık EEG'sinin normale dönmesi beklenir, yapısal-sembiyomatik etyolojiye sahip hastalarda ise fokal, multifokal veya bilateral dikenler görülmeye devam edebilir (24).

c.1.2. Epilepsi-afazi spektrumu ve Landau-Kleffner sendromu

EEG'de yavaş uyku statusu ayrıca atipik RE, sentrotemporal dikenli benign çocukluk epilepsisi/RE statusu ve Landau-Kleffner sendromu gibi RE'nin atipik seyir göstermesiyle ilgili diğer tablolar da görülür. Daha benign tarafında RE ve diğer çocukluk çağı idiyomatik fokal epilepsileri, daha şiddetli tarafında ise ESES ile birlikte Landau-Kleffner sendromunun olduğu muhtemelen ortak genetik paydaya sahip bu tablolar epilepsi-afazi spektrum (EAS) bozukluğu olarak isimlendirilirler (35,36).

Tüm bu geniş yelpazede ortaya çıkan fenotiplerin yaşa bağlı olarak evrim geçirmesi, erken çocuklukta başlayıp ergenlikten önce kendiliğinden düzelme göstermesi, nöropsikiyatrik sorunlara neden olmaları, epileptiform aktivitenin uykuya aktive olması, NREM uykuda daha sık ve jeneralize epileptiform bozuklukların görülmesi, EEG'de epileptiform bozuklukların klinik nöbetlere göre çok daha aktif olması ve nöbet kontrolü sağlandıktan sonra dahi interiktal epileptiform deşarjların sebat etmesi gibi ortak özelliklerinin olması ortak patofizyolojik mekanizmaların varlığını düşündürmektedir (37–39). İdiyomatik fokal epilepsiler yaklaşık % 5 hastada atipik seyir göstererek atipik RE, RE statusu, CSWS ve LKS'a dönüşebilir. Atipik seyir gösteren hastalar daha çok nöbetleri 4 yaştan önce başlayan ve tekli antiepileptik tedaviye cevap vermeyen vakalardır (36,40). Bu hastaların ailelerinde epilepsi sıklığının, atipik seyir göstermeyen hastalardan belirgin yüksek olması genetik faktörlerin atipik seyirde rolü olduğunu düşündürmektedir (40).

Atipik rolandik epilepsi (pseudo Lennox sendromu/ çocukluğun atipik benign parsiyel epilepsisi)

Atipik RE'de nöbetler, en sık 2-6 yaş arası görülür, rolandik nöbetler dışında atipik absans nöbetleri, negatif miyoklonusa bağlı düşme atakları (atonik nöbetler) vardır. Tonik nöbetler bulunmaz. Atipik nöbetlerin başlaması ile birlikte gelişimsel gerileme ve duraklama ortaya çıkar, fakat uzun dönem prognozu iyidir. EEG'de RE'deki gibi sentrotemporal dikenler vardır ancak deşarjların yoğunluğu belirgin artmıştır, uykuda aktivasyon gösterse de diken-dalga indeksi ESES'deki kadar yüksek değildir.

Rolandik epilepsi statusu

Hastalarda günlerce veya haftalarca süren yüzde fokal motor nöbetler, anartri, konuşmada bozulma ve ısrarlı hipersalivasyon bulunur. Bu dönemde EEG'de bilateral sentrotemporal diken aktivitelinde belirgin artış görülür (36). Prognozu iyidir.

Landau-Kleffner sendromu

Çocukluk, nadiren ergenlik döneminde başlayan, edinsel alıcı dilde epileptik afazi (reseptif) tablosudur. Başlama genellikle

2-8 yaşlar arası, en sık 3-6 yaşlardadır. Erkeklerde 2 kat fazla görülür. Tipik olarak yaşına uygun dil gelişimi olan bir çocukta işitme kaybıyla karışan konuşulanları anlayamama (verbal agnozi) başlar. Odyogram normaldir. Alıcı dildeki afaziye, ifade edici dilde afazi izler ve konuşma kaybolur. Nöbetler seyrek, % 20-30 hastada hiç nöbet görülmez. Klinik tablo arada yatışma peryotlarının olduğu alevlenmelerle birlikte dalgalı bir seyir gösterir.

EEG uyanıklıkta bilateral sentrotemporal, posterior temporal, parietookspital diken aktivitelerini gösterir, bu aktiviteler uykuya daha sık ve daha yaygın hale gelir ve ESES gelişir. Ancak Landau-Kleffner sendromunda ESES paterni daha unilateral veya belirgin lateralizedir.

Görüntüleme genellikle normaldir, nadir olarak perisilvian polimikrogiri, astrositom, nörosistiserkoz, fokal kortikal displazi gibi yapısal lezyonlar bildirilmiştir. ESES döneminden sonra yapılan volumetrik MRG incelemelerde temporal atrofi bildirilmesi, uzun süreli devam eden yoğun epileptik aktivitelerin yapısal etkilenmeye yol açtığını göstermesi bakımından ilginçtir (41). Afazi ve nöbetler genellikle erişkin yaştan önce düzelir, fakat hastaların sadece %25'i LKS başlamadan önceki durumlarına geri dönebilirler.

ESES spektrumunda genetik

Epilepsi afazi spektrumundaki hastaların yarısından fazlasında ailede nöbet/epilepsi hikayesi olması genetik bir etyolojinin varlığını düşündürmektedir (42). Ancak, yakın zamanlara kadar EAS bozukluklarında genetik etyolojiye yönelik çok sınırlı veri bulunmaktaydı. Konuşma dispraksisi ile birlikte otozomal dominant RE'si olan bir ailenin varlığı, baba ve çocukta RE ve CSWS'nin olduğu ailelerin bildirilmesi diğer modifiye edici veya edinsel faktörlerle birlikte ortak genetik bir temelin varlığını desteklemiştir(37,43). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bu grup hastalarda çeşitli gen bölgelerini içeren kopya sayısı değişiklikleri gösterilmiştir(44–51). LKS/CSWS'li 61 hastada yapılan array CGH çalışmasında aralarında önceden otistik spektrum bozukluğu ile ilişkisi gösterilmiş hücre adezyon genlerinin de olduğu çok sayıda kopya sayısı değişikliği bildirilmiştir (52). Hücre adezyon proteinleriyle ilgili genlerin patofizyolojide yer alması LKS/CSWS etyolojisinde öne sürülen otoimmün hipotezi desteklemektedir. Ayrıca otistik spektrum bozukluğu ile ilgili genlerin tespit edilmesi bu tablolarla ortaya çıkan otistik belirtilerle ilgili olabilmesi açısından önemlidir (52). EAS gibi nadir bir hastalık grubunda hastalarda sorumlu tek bir genin gösterilemeyişi herbir farklı duyarlılık varyantının diğer modifiye edici veya edinsel faktörlerle birlikte, küçük bir hasta grubunda hastalığın ortaya çıkmasından sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

Başka çalışmalarda rolandik dikenlerle giden idiyomatik fokal epilepside özellikle CSWS, LKS, atipik RE gibi daha ağır kliniğe sahip olan hastalarda ve epilepsi ile birlikte öğrenme güçlüğü, zeka geriliği, konuşma geriliği, konuşma dispraksisi olan bireylerde % 9 oranında GRIN2A gen mutasyonları gösterilmiştir

(53,54). GRIN2A gen mutasyonlarının özellikle epilepsi afazi spektrumunda ailesel vakaların mevcudiyeti durumunda LKS/CSWS grubu hastalarda %20'lere varan oranlarda sorumlu temel genetik faktör olduğu gösterilmiştir (55). Aileler içinde veya aileler arasında görülen fenotip farklılıklarının GRIN2A'da görülen inkomplet penetransa bağlı veya çeşitli genomik varyasyonların etkisiyle olabileceği öne sürülmüştür. Başka genomik bölgelere ait de novo delesyonlar veya aday genlerin varlığı GRIN2A mutasyonu gösterilemeyen sporadik vakalarda CSWS ve LKS patojenezi ile ilgili olabilir. GRIN2A dışında KCNA2, KCNB1, SLC9A6, CNKSR2 genlerini ilgilendiren mutasyonlar LKS/CSWS hastalarında gösterilmiştir (56).

c.2 Lennox-Gastaut sendromu

Prevalansı çocukluk epilepsilerinin %3-10'u kadardır, erkeklerde daha sıktır. Başlangıç 1-7 yaşlar arası ancak, infantil spazmlara bağlı gelişenlerde daha erken olabilir. Hastaların büyük bölümünde (%75) etyolojide serebral kortikal malformasyon, hipoksik iskemik ensefalopati, postinfeksiyöz, tümörler, postradyasyon, tuberoskleroz, West sendromu (%20 vaka) gibi nedenler bulunur.

Klinik olarak çeşitli nöbet tiplerinin görüldüğü dirençli epilepsi tablosu vardır, yalnızca %7 vaka tedavi ile nöbetsiz duruma gelir. Sık atipik absans atakları, tonik veya atonik düşme atakları (%50 hastada), genellikle uykuda ortaya çıkan tonik nöbetler ve miyoklonik nöbetler görülür. %50-70 vakada günlerce, bazan haftalarca süren nonkonvülfiz status epileptikus atakları bilişsel sorunların gelişimine katkıda bulunur. Bilişsel gerileme veya duraklama tanı esnasında %20-60 vakada mevcut olup, zamanla ilerler ve klinik tablosu yerleşmiş hastalarda mutlaka orta-ağır derecede bilişsel gerilik bulunur.

Uyanıklık interiktal EEG'de frontalde belirgin diffüz yavaş diken-dalga aktiviteleri (<3Hz), fokal anormallikler çok sıktır, zemin aktivitesi yavaşlamıştır. Uykuda fizyolojik aktiviteler neredeyse kaybolmuştur. NREM uykuda tanı için gerekli 10-20 Hz frekansında paroksizmal hızlı ritimler görülür (57,58).

LGS'da genetik

GABRB3, ALG13, SCN8A, SCN1A, STXBP1, DNM1, FOXG1 ve CHD2 gen mutasyonları LGS'lu hastalarda gösterilmiştir. Bu mutasyonların çoğunun infantil spazmla ilişkili olması, lezyonel olmayan West sendromundan LGS'e dönüşen hastalarda bu mutasyonların rolü olduğunu gösterir (10,59).

c.3 Miyoklonik atonik epilepsi/miyoklonik astatik epilepsi (Doose sendromu)

Öncesinde sağlıklı olan çocuklarda, sıklıkla 1-5 yaş arasında (7 ay-6 yaş) ani başlayan, erkeklerde daha sık görülen, tonik-klonik, klonik, miyoklonik, atonik, myoklonik-atonik, atipik absans, nadir olarak bazı hastalarda ise geç dönemde tonik nöbetlerle karakterize çocukluk dönemi epileptik ensefalopati tablosudur. Düşme ataklarına veya baş düşürmeye neden olan miyoklonik nöbetler tipiktir (10). Nöbetlerin başlamasından birkaç ay önce febril nöbetler görülebilir. İlk nöbetlerin başlamasından birkaç

ay sonra nöbet sıklığı ve çeşitliliği ciddi biçimde artar, ataksi gelişebilir. Zeka başlangıçta normaldir, disartri, dispraksi, ince motor becerilerde bozukluk, hiperaktivite bulunabilir. Bazı hastalarda haftalarca olabilen uzun süreli miyoklonik status dönemleri (somnolans, salivasyon, disartri, mutizm) görülebilir. Başlangıçtan sonraki 2-3 yıl içerisinde nöbetler aniden ortadan kalkar. EEG'de 3Hz civarı jeneralize diken veya çoklu diken dalga aktiviteleri vardır. Hastaların 1/3'ünde nöbetler ergenlik döneminde de devam eder. Belirgin bilişsel etkilenme olur, %20'inde hafif bilişsel gerilik, %20'de orta derecede bilişsel gerilik gelişir. Epilepsinin erken düzeldiği hastalar daha iyi prognoza sahiptir (58,60).

Miyoklonik atonik epilepside genetik

Etkilenen hastaların aile fertlerinin 1/3'ünde nöbet hikayesi olması genetik etyolojinin çok önemli olduğunu gösterir. Hastaların çok az bir bölümünde SLC2A1, CHD2, SLC6A1 gen mutasyonları gösterilmiştir (61-63).

KAYNAKLAR

1. Cross JH, Guerrini R. The epileptic encephalopathies. *Handb Clin Neurol* 2013;111:619-26.
2. 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;51:676-85.
3. Kalsner J, Cross JH. The epileptic encephalopathy jungle – from Dr West to the concepts of aetiology-related and developmental encephalopathies: *Curr Opin Neurol* 2018;31:216-22.
4. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:512-21.
5. Howell KB, Harvey AS, Archer JS. Epileptic encephalopathy: Use and misuse of a clinically and conceptually important concept. *Epilepsia* 2016;57:343-7.
6. McTague A, Howell KB, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol* 2016;15:304-16.
7. Patel J, Mercimek-Mahmutoglu S. Epileptic Encephalopathy in Childhood: A Stepwise approach for identification of underlying genetic causes. *Indian J Pediatr* 2016;83:1164-74.
8. Costain G, Cordeiro D, Matviychuk D, Mercimek-Andrews S. Clinical application of targeted next-generation sequencing panels and whole exome sequencing in childhood epilepsy. *Neuroscience* 2019;418:291-310.
9. Helbig I, Tayoun AAN. Understanding genotypes and phenotypes in epileptic encephalopathies. *Mol Syndromol* 2016;7:172-81.
10. Lemke JR, Syrbe S. Epileptic Encephalopathies in Childhood: The Role of Genetic Testing. *Semin Neurol* 2015;35:310-22.
11. Olson HE, Kelly M, LaCoursiere CM, Pinsky R, Tambunan D, Shain C, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. *Ann Neurol* 2017;81:419-29.

12. Ohtahara S, Yamatogi Y. Ohtahara syndrome: with special reference to its developmental aspects for differentiating from early myoclonic encephalopathy. *Epilepsy Res* 2006;70 (suppl 1):S58-67.
13. Beal JC, Cherian K, Moshe SL. Early-onset epileptic encephalopathies: Ohtahara syndrome and early myoclonic encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2012;47:317-23.
14. Shbarou R, Mikati MA. The expanding clinical spectrum of genetic pediatric epileptic encephalopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2016;23:134-42.
15. Cornet MC, Cilio MR. Genetics of neonatal-onset epilepsies. *Handb Clin Neurol* 2019;162:415-33.
16. Covanis A. Epileptic encephalopathies (including severe epilepsy syndromes). *Epilepsia* 2012;53 (suppl 4):114-26.
17. Burgess R, Wang S, McTague A, Boysen KE, Yang X, Zeng Q, et al. The genetic landscape of epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Ann Neurol* 2019;86:821-31.
18. Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure* 2017;44:58-64.
19. Gaily E, Anttonen A-K, Valanne L, Liukkonen E, Träskelin A-L, Polvi A, et al. Dravet syndrome: new potential genetic modifiers, imaging abnormalities, and ictal findings. *Epilepsia* 2013;54:1577-85.
20. Steel D, Symonds JD, Zuberi SM, Brunklaus A. Dravet syndrome and its mimics: Beyond SCN1A. *Epilepsia* 2017;58:1807-16.
21. Elia M. Myoclonic status in nonprogressive encephalopathies: an update. *Epilepsia* 2009;50:41-4.
22. Tassinari CA, Rubboli G. Encephalopathy related to Status Epilepticus during slow Sleep: current concepts and future directions. *Epileptic Disord* 2019;21:82-7.
23. Tassinari CA, Rubboli G. Cognition and paroxysmal EEG activities: from a single spike to electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia* 2006;47 (suppl 2):40-3.
24. Caraballo R, Pavlidis E, Nikanorova M, Loddenkemper T. Encephalopathy with continuous spike-waves during slow-wave sleep: evolution and prognosis. *Epileptic Disord* 2019;21 (suppl 1):15-21.
25. Hergüner MO, Incecik F, Altunbaşak S, Kiriş N. Clinical characteristics of 10 patients with continuous spikes and waves during slow sleep syndrome. *Pediatr Neurol* 2008;38:411-4.
26. Yılmaz S, Serdaroglu G, Akcay A, Gokben S. Clinical characteristics and outcome of children with electrical status epilepticus during slow wave sleep. *J Pediatr Neurosci* 2014;9 suppl 1:105-9.
27. Değerliyurt A, Yalnizoğlu D, Bakar EE, Topçu M, Turanlı G. Electrical status epilepticus during sleep: a study of 22 patients. *Brain Dev* 2015;37:250-64.
28. Arhan E, Serdaroglu A, Aydın K, Hırfanoğlu T, Soysal AS. Epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus: an electroclinical study of 59 patients. *Seizure* 2015;26:86-93.
29. Gençinar P, Dundar NO, Tekgul H. Electrical status epilepticus in sleep (ESES)/continuous spikes and waves during slow sleep (CSWS) syndrome in children: An electroclinical evaluation according to the EEG patterns. *Epilepsy Behav* 2016;61:107-11.
30. Fejerman N, Caraballo R, Cersósimo R, Ferraro SM, Galicchio S, Amartino H. Sulthiame add-on therapy in children with focal epilepsies associated with encephalopathy related to electrical status epilepticus during slow sleep (ESES). *Epilepsia* 2012;53:1156-61.
31. Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, Meletti S, d'Orsi G, Franca M, et al. Encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep or ESES syndrome including the acquired aphasia. *Clin Neurophysiol* 2000;111:S94-102.
32. Deonna T, Roulet-Perez E. Early-onset acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome, LKS) and regressive autistic disorders with epileptic EEG abnormalities: the continuing debate. *Brain Dev* 2010;32:746-52.
33. Hirsch E, Caraballo R, Bernardina BD, Loddenkemper T, Zuberi SM. Encephalopathy related to Status Epilepticus during slow Sleep: from concepts to terminology. *Epileptic Disord* 2019;21 (suppl 1):5-12.
34. Scheltens-de Boer M. Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. *Epilepsia* 2009;50 (Suppl 7):13-7.
35. Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia* 2012;53 (Suppl 4):9-18.
36. Fejerman N. Atypical rolandic epilepsy. *Epilepsia* 2009;50 (suppl 7):9-12.
37. De Tiège X, Goldman S, Verheulpen D, Aeby A, Poznanski N, Van Bogaert P. Coexistence of idiopathic rolandic epilepsy and CSWS in two families. *Epilepsia* 2006;47:1723-7.
38. Sánchez Fernández I, Loddenkemper T, Peters JM, Kothare SV. Electrical status epilepticus in sleep: clinical presentation and pathophysiology. *Pediatr Neurol* 2012;47:390-410.
39. Rudolf G, Valenti MP, Hirsch E, Szepetowski P. From rolandic epilepsy to continuous spike-and-waves during sleep and Landau-Kleffner syndromes: insights into possible genetic factors. *Epilepsia* 2009;50 (Suppl 7):25-8.
40. Saltik S, Uluduz D, Cokar O, Demirbilek V, Dervent A. A clinical and EEG study on idiopathic partial epilepsies with evolution into ESES spectrum disorders. *Epilepsia* 2005;46:524-33.
41. Takeoka M, Riviello JJ, Duffy FH, Kim F, Kennedy DN, Makris N, et al. Bilateral volume reduction of the superior temporal areas in Landau-Kleffner syndrome. *Neurology* 2004;63:1289-92.
42. Tsai M-H, Vears DF, Turner SJ, Smith RL, Berkovic SF, Sadleir LG, et al. Clinical genetic study of the epilepsy-aphasia spectrum. *Epilepsia* 2013;54:280-7.
43. Scheffer IE, Jones L, Pozzebon M, Howell RA, Saling MM, Berkovic SF. Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation. *Ann Neurol* 1995;38:633-42.
44. Kevelam SHG, Jansen FE, Binsbergen E van, Braun KPJ, Verbeek NE, Lindhout D, et al. Copy number variations in patients with electrical status epilepticus in sleep. *J Child Neurol* 2012;27:178-82.
45. Giorda R, Bonaglia MC, Beri S, Fichera M, Novara F, Magini P, et al. Complex segmental duplications mediate a recurrent dup(X)(p11.22-p11.23) associated with mental retardation, speech delay, and EEG anomalies in males and females. *Am J Hum Genet* 2009;85:394-400.
46. Broli M, Bisulli F, Mastrangelo M, Fontana E, Focchi I, Zucca C, et al. Definition of the neurological phenotype associated with dup(X)(p11.22-p11.23). *Epileptic Disord* 2011;13:240-51.
47. Nakayama T, Nabatame S, Saito Y, Nakagawa E, Shimojima K, Yamamoto T, et al. 8p deletion and 9p duplication in two children with electrical status epilepticus in sleep syndrome. *Seizure* 2012;21:295-9.
48. Mefford HC, Yendle SC, Hsu C, Cook J, Geraghty E, McMahon JM, et al. Rare copy number variants are an important cause of epileptic encephalopathies. *Ann Neurol* 2011;70:974-85.
49. Verhoeven WMA, Egger JIM, Feenstra I, de Leeuw N. A de novo 3.57 Mb microdeletion in 8q12.3q13.2 in a patient with mild

- intellectual disability and epilepsy. *Eur J Med Genet* 2012;55:358–61.
50. Conroy J, McGettigan PA, McCreary D, Shah N, Collins K, Parry-Fielder B, et al. Towards the identification of a genetic basis for Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* 2014;55:858–65.
51. Reutlinger C, Helbig I, Gawelczyk B, Subero JIM, Tönnies H, Muhle H, et al. Deletions in 16p13 including GRIN2A in patients with intellectual disability, various dysmorphic features, and seizure disorders of the rolandic region. *Epilepsia* 2010;51:1870–3.
52. Lesca G, Rudolf G, Labalme A, Hirsch E, Arzimanoglou A, Genton P, et al. Epileptic encephalopathies of the Landau-Kleffner and continuous spike and waves during slow-wave sleep types: genomic dissection makes the link with autism. *Epilepsia* 2012;53:1526–38.
53. Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM, Steiner I, Nothnagel M, Alber M, et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet* 2013;45:1067–72.
54. Carvill GL, Regan BM, Yendle SC, O’Roak BJ, Lozovaya N, Bruneau N, et al. GRIN2A mutations cause epilepsy-aphasia spectrum disorders. *Nat Genet* 2013;45:1073–6.
55. Lesca G, Rudolf G, Bruneau N, Lozovaya N, Labalme A, Boutry-Kryza N, et al. GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nat Genet* 2013;45 (suppl 1):1061–6.
56. Lesca G, Møller RS, Rudolf G, Hirsch E, Hjalgrim H, Szeppetowski P. Update on the genetics of the epilepsy-aphasia spectrum and role of GRIN2A mutations. *Epileptic Disord* 2019;21 (Suppl 1):41–7.
57. Arzimanoglou A, Resnick T. All children who experience epileptic falls do not necessarily have Lennox-Gastaut syndrome... but many do. *Epileptic Disord* 2011;13 (Suppl 1):S3-13.
58. Kaminska A, Oguni H. Lennox-Gastaut syndrome and epilepsy with myoclonic-astatic seizures. *Handb Clin Neurol* 2013;111:641–52.
59. Mastrangelo M. Lennox-Gastaut Syndrome: A State of the Art Review. *Neuropediatrics* 2017;48:143–51.
60. Tang S, Pal DK. Dissecting the genetic basis of myoclonic-astatic epilepsy. *Epilepsia* 2012;53:1303–13.
61. Mullen SA, Marini C, Suls A, Mei D, Della Giustina E, Buti D, et al. Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. *Arch Neurol* 2011;68:1152–5.
62. Carvill GL, McMahan JM, Schneider A, Zemel M, Myers CT, Saykally J, et al. Mutations in the GABA transporter SLC6A1 cause epilepsy with myoclonic-astatic seizures. *Am J Hum Genet* 2015;96:808–15.
63. Trivisano M, Striano P, Sartorelli J, Giordano L, Traverso M, Accorsi P, et al. CHD2 mutations are a rare cause of generalized epilepsy with myoclonic-astatic seizures. *Epilepsy Behav* 2015;51:53–6.