



26. Ulusal Çocuk Nöroloji Kongresi - 2025



Epileptik Ensefalopati Hedeflenmiş Gen Paneli ile Kanalopati Tanısı Almış Hastaların Demografik, Klinik, Elektroensefalografik ve Nörogörüntüleme Bulgularının Değerlendirilmesi

Özlem Ateş Yaman¹, Mehmet Semiz¹, Taha Reşid Özdemir³, Berk Özyılmaz³, Nihal Olgaç Dünder², Pınar Gençpınar²

¹İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

³İzmir Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı

Kanalopati

- Genetik alanındaki gelişmeler, giderek artan sayıda epilepsi ilişkili genin tanımlanmasını sağlamıştır.
- Epilepsilerin yarısından fazlasının genetik bir etiyolojiye sahip olduğu tahmin edilmektedir.
- Epilepside tanımlanan genlerin yaklaşık %25'i iyon kanallarını kodlar.
- Kanalopatilerin belirgin fenotipik özelliklerini tanımak, uygun tetkikleri yapmak ve daha iyi bakım sağlamak için esastır.

TABLO 1: Kanalopatiler, işlevsel etkileri, fenotip ve tedavi önerileri. 1,2,7,9,22,25-27,33,49-51,88-88

Varyant	Patojenik mekanizma	Epileptik sendrom	Etkin tedavi	Kontraendike ilaçlar
SCN1A	LoF	DS	GABA-erjik ilaçlar CBD, fenfluramin	Sodyum kanal blokerleri
		GEFS+	Genellikle gerekli değil	Sodyum kanal blokerleri
SCN1B	GoF	FK	Endike değil	-
		EIEE	Yeterli veri yok	-
SCN1B	Kısmen anlaşılabilmiş /LoF ve olasılıkla GoF)	GEFS+DS benzeri GEE	GABA-erjik ajanlar	Net değil (olasılıkla sodyum kanal blokerleri)
SCN2A	GoF (başlangıç <3 ay)	SeLFNIE, EIEE	Sodyum kanal blokerleri, antisense oligonükleotid*	Bilinmiyor
	LoF (başlangıç >3 ay)	İSS, MAE Diğer GEE	GABA-erjik ilaçlar	Sodyum blokerleri
SCN8A	GoF	Ağır ve orta GEE	Sodyum kanal blokerleri, VPA, KD, Supraterapötik dozlarda BZD ve antisense oligonükleotid*	Levetirasetam
SCN3A	GoF	EIEE	Sodyum kanal blokerleri	Bilinmiyor
KCNA2	LoF (I263T, G398C, P405L, Q213)	Miyoklonik, miyoklonik-atanik nöbetler	Öne çıkan tedavi yok	Bilinen kontraendike ilaç yok
	GoF (R297P, L298F, Q357R)	Jeneralize motor nöbetler, kraniyofasiyal anomaliler	4-aminopiridin	Bilinen kontraendike ilaç yok
	LoF+GoF (L290R, L293H, L328V, T374A)	Absans, miyoklonik nöbetler, GEFS+	Öne çıkan tedavi yok	Bilinen kontraendike ilaç yok
KCNT1	GoF (A934T, G288S, V271F)	ODNFLE, EIMFS, WS, OS	Kinidin, KD, Stüpentol+klamazam	Bilinen kontraendike ilaç yok
KCNB1	LoF (tanımlanan tüm varyantlarda)	WS, EIEE		Bilinen kontraendike ilaç yok
KCNQ2	LoF (neredeyse tüm varyantlarda)	GEE	Karbamazepin, ezogabin	Bilinen kontraendike ilaç yok
	GoF (Arg201Cys, Arg201His, Arg144Gln, Arg198Gln, Val175Leu)	WS	Öne çıkan ilaç yok	Bilinen kontraendike ilaç yok
GABRG2	LoF (P63S, A108T, I107T, P282S, P282T, P320L, S306F, R323Q, R323W, F343L)	GEFS+, absans	Benzodiazepinler, valproat, fenobarbital, vigabatrin	Bilinen kontraendike ilaç yok
GABRA1	LoF (A112G, G251S, L306T, M263L, M263T, P260L)	JME, DS, WS, OS	Benzodiazepinler, valproat, fenobarbital, vigabatrin	Bilinen kontraendike ilaç yok
GABRB2	LoF (V262P, T287P, P245S, P252T, L303A)	EUMFS, WS, FK	Benzodiazepinler, valproat, fenobarbital, vigabatrin	Bilinen kontraendike ilaç yok
GABRB3	LoF (L170R, A305V, T288N)	Absans nöbetler, Angelman S. benzeri	Benzodiazepinler, valproat, fenobarbital, vigabatrin	Bilinen kontraendike ilaç yok
GABRA2	LoF (V264A, N377K, L291V, M263T)	DS, WS	Benzodiazepinler, valproat, fenobarbital, vigabatrin	Bilinen kontraendike ilaç yok
GABRA5	LoF (V294F, V294L, W280R, P453L)	Prader Willi S. ve Angelman S. benzeri	Benzodiazepinler, valproat, fenobarbital, vigabatrin	Bilinen kontraendike ilaç yok
GABRB1	LoF (F246S, T287I, I247T)	EE şp 45	Benzodiazepinler, valproat, fenobarbital, vigabatrin	Bilinen kontraendike ilaç yok

Amaç

- Hedeflenmiş gen panelleri günümüzde gelişimsel epileptik ensefalopati etyolojik araştırmasında önemli bir tanı aracı haline gelmiştir.
- Bu çalışmada hedeflenmiş gen panelleri ile kanalopati tanısı almış hastaların demografik, klinik, elektroensefalografik ve nörogörüntüleme bulgularını ortaya koyarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Yöntem

Çocuk Nöroloji Kliniklerinde 01.01.2017-15.08.2022 tarihleri arasında epilepsi tanısı ile izlenen ve hedeflenmiş gen paneli ile kanalopati genlerinde varyant saptanan 79 hasta çalışma kapsamına alındı.

Hedeflenmiş Gen Paneli (141 gen)

<u>Endikasyon:</u>	<u>Yöntem:</u> YENİ NESİL DİZİLEME	<u>Çalışılan Örnek:</u> Periferik kan
<u>Test Adı:</u> Epilepsi Paneli		

Yöntem: Hastanın *periferik kanından* elde edilen DNA örneğinden Yeni Nesil Dizileme (Next Generation Sequencing-NGS) yöntemi ile AARS1, ABCA13, ABCB11, ADGRV1, ADSL, ALDH7A1, ALG13, ARHGEF9, ARHGEF15, ARX, ASAH1, ATP1A2, ATP6AP2, CACNA1A, CASK, CDKL5, CHD2, CHRNA2, CHRNA4, CHRNA7, CHRNA2, CLCN4, CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, CNTNAP2, COG1, COL4A4, CSTB, CTSD, DCX, DEPDC5, DLG3, DNAJC5, DNM1, DNMT1, DOCK7, DYRK1A, EEF1A2, EPM2A, EVC, FERMT1, FOLR1, FOXG1, FREM2, GABRA1, GABRA2, GABRB3, GABRG2, GAMT, GATM, GNAO1, GOSR2, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRM1, HCN1, HDAC4, HNRNPU, HPSE2, IL12RB2, IQSEC2, KANSL1, KCNA2, KCNB1, KCNH5, KCNJ10, KCNMA1, KCNQ2, KCNQ3, KCNT1, KCTD7, L2HGDH, LAMA3, LGI1, MAGI2, MBD5, MECP2, MEF2C, MFSD8, NDUFV3, NECAP1, NHLRC1, NPHS2, NR2F1, NRXN1, PCDH19, PDP1, PIGA, PIGO, PIGQ, PIGV, PLCB1, PNKP, PNPO, POLG, PPT1, PRICKLE1, PRICKLE2, PRRT2, QARS1, RELN, SCARB2, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN8A, SCN9A, SERPIND1, SLC2A1, SLC6A8, SLC9A6, SLC12A6, SLC13A5, SLC25A22, SLC35A2, SMS, SOX6, SPTAN1, SRPX2, ST3GAL3, STXBPI, SUMF1, SYN1, SYNGAP1, SYNJ1, SZT2, TBC1D24, TCF4, TDRD7, TPP1, TSC1, TSC2, UBE3A, VCAN, WDR45, WNK1, WWOX, ZEB2 genlerinin dizi analizi yapılmıştır (bkz. not).

Genetik

- Retrospektif olarak taranan hastaların genetik sonuçlarındaki varyantlar Franklin Genoox, Varsome, ClinVar veritabanları kullanılarak tekrar analiz edildi.
- Patojenik, Olası Patojenik ve Sıcak VUS olanlar çalışmaya dahil edildi.

Genetik

Genetik Mutasyon	Hasta sayısı (n)	%
SCN1A	21	26,6
CACNA1A	17	21,5
SCN9A	11	13,9
KCNT1	6	7,6
SCN8A	5	6,3
KCNQ2	5	6,3
SCN2A	4	5,1
KCNMA1	4	5,1
HCN1	4	5,1
KCNA2	1	1,3
KCNB1	1	1,3

Genetik

- Baskın gen ;
 - ✓ Heterozigot hasta 78 (%98,7)
 - ✓ Homozigot hasta 1 (%1,3)
 - ✓ SCN9A Anne-Baba Het (OD/OR)
- Kalıtım dağılımı ;
 - ✓ 65 (%82,3) hasta OD
 - ✓ 13 (%16,5) hasta OD/OR
 - ✓ 1 hasta (%5,1) XLR
- Varyant patojenite dağılımları ;
 - ✓ VUS 52 (%65,8)
 - ✓ Patojen 16 (%20,3)
 - ✓ Olası patojen 11 (%13,9)
- Varyant değerlendirilmesi ;
 - ✓ Missense 79 (%100)
- Aile segragasyonu 20 (%25,3) hastada bulunmaktaydı

Bulgular

- Hastaların 44'ü erkek (%55,7), 35'i kız (%44,3)'dü.
- Yaşları 10-231 ay aralığındaydı, medyan yaş 107 aydı.
- Tanı yaşları 7 ay -213 ay arasındaydı, medyan yaş 83 aydı.

Dismorfik bulgu	Hasta sayısı (n)	%
Normal	71	89
Mikrosefali	4	5
Basık burun kökü	1	1,2
Hipertelorizm	1	1,2
Frontal bossing	1	1,2
Geniş kulak	1	1,2

Fm bulgusu	Hasta sayısı (n)	%
Normal	61	77
Spastisite	7	8,8
Ataksi	5	6,3
Hipotoni	4	5
DTR artışı	2	2,5
Klonus	2	2,5
Dismetri	1	1,2
Disdiadokokinezi	1	1,2
Nistagmus	1	1,2

Özgeçmiş

	Hasta sayısı (n)	%
Febril konvülziyon	20	25
Zor doğum	6	7,5
Prematürite	4	5
NRŞ operasyon	2	2,5
Kalp hastalığı	2	2,5
Ensefalit	1	1,2
Hipoksik iskemik ensefalopati	1	1,2
Hipopitüitarizm	1	1,2



Soygeçmiş

- Hastaların 15'inde (%19) anne-baba arasında akrabalık mevcuttu.
- Hastaların 30'unda (%38) ailesinde nöbet öyküsü bulunmaktaydı.
- Ailesinde nöbet öyküsü olan hastaların 23'ünde (%76,7) epilepsi, 7'sinde (%23,3) febril konvülziyon öyküsü mevcuttu.

Bulgular

- Nöbet başlama zamanı 1-208 ay aralığındaydı ve medyan nöbet başlama zamanı 39 aydı.
- Hastaların hepsinde eş zamanlı EEG bulunmaktaydı ve 55'inin (%69,6) EEG'si normal değildi.
- Yedi (%8,9) hastanın EEG zemin aktivitesinde anormallik vardı.

Bulgular

- Nöbet geçiren 79 hastanın 64'ü (%81) jeneralize, 15'i fokal (%19) nöbeti.
- Nöbet sınıflandırması;
 - ✓ 40'ı (%50) tonik klonik
 - ✓ 17'si (%21) tonik
 - ✓ 9'u (%11) absans
 - ✓ 5'i (%6) miyoklonik
 - ✓ 5'i (%6) atonik
- Hastaların 14'ünde (%17,7) birden fazla nöbet tipi görülmekteydi.
- Dokuz (%11,4) hastada status epileptikus mevcuttu.

EEG Bulguları

EEG	Hasta sayısı (n)	%
Fokal epileptiform aktivite	28	50
Jeneralize epileptiform aktivite	19	34
Hipsaritmi	2	3,6
Epileptik ensefalopati	2	3,6
Organizasyon bozukluğu	2	3,6
Maturasyon geriliği	1	1,8

KR MR Bulguları

KR MR	Hasta sayısı (n)	%
Normal	57	75
Gliotik sinyal değişikliği	4	21,1
Araknoid kist	4	21,1
Hiperintens sinyal değişikliği	2	10,5
Mega sisterna magna	2	10,5
Ventrikül dilatasyonu	1	5,3
Hipoksik iskemik enfesalopati sekeli	1	5,3
Kortikal displazi	1	5,3
Pineal kist	1	5,3
Korpus kallosum displazisi	1	5,3

Tedavi

- Tedavi şekli ;
 - ✓ Monoterapi 37 hasta (%46,8)
 - ✓ Duoterapi 19 hasta (%24,1)
 - ✓ Politerapi 16 hasta (%20,3)
 - ✓ Tedavisiz 7 hasta (%)
- Genetik test sonucuna göre 4 hastaya Stiripentol, 2 hastaya Asetazolamid, 1 hastaya Rufinamid ilaçları eklenmiştir.
- Motor mental retardasyon 22 (%27,8) hastada, eşlik eden komorbidite 14 (%11,7) hastada mevcuttur.

Tedavi

İlaç	Hasta sayısı (n)
Levetirasetam	35
Valproik asit	27
Karbamazepin	12
Topiramat	11
Klobazam	11
Fenobarbital	7
Okskarbazepin	4
Etosüksimid	3
Lamotrijin	2
Lakozamid	2
Fenitoin	1
Rufinamid	1
Pridoksin	1

Sonuç

- Hedeflenmiş gen panelleri özellikle gelişimsel epileptik ensefalopati kliniği ile başvuran hastaların etyolojik tanısında oldukça faydalıdır.
- Bireyselleştirilmiş tıp uygulamaları gereği gelişimsel geriliği olan epilepsi hastalarının tümü genetik etyoloji açısından ileri tetkik edilmelidir.



Teşekkürler..