

BÖLÜM 27

GELİŞİMSEL ENSEFALOPATİ

Beste KİPÇAK YÜZBAŞI¹
Olçay GÜNGÖR²

GİRİŞ

Gelişimsel ensefalopati ortak özellikler paylaşan bir grup bozukluğu ele almaktadır. Bunlar; eşlik eden ciddi zihinsel yetersizlik nedeniyle otizm spektrum bozukluğunun geleneksel sınıflandırmalarına tam olarak uymayan aynı zamanda sosyal etkileşim, dil gelişimi ve otizm teşhisiyle daha uyumlu olan tekrarlayan davranışlardaki anormallikler nedeniyle zihinsel yetersizlik kategorisine de tam olarak dahil edilemeyen bozukluklardır. Bu bozuklukların birçoğu erken yaşamda ciddi bir epileptik ensefalopati ile ortaya çıkabilir. Hipotoni dışında doğumda belirgin bir bulgu yoktur. Doğumda baş çevresi normaldir ancak zamanla mikrosefali gelişir. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRI) de tipik olarak korpus kallozum ve serebellumu içeren anormallikler görülebilir. Bebeklik döneminde bu bozukluklar birbirine benzeyebilir ve klinik tanıyı zorlaştırır. Nörolojik sisteme ek olarak solunum bozukluğu, gastrointestinal motilite bozuklukları, duyudurum bozuklukları gibi birden fazla sistem tutulumu gözlenir. Bu nedenle, bu bireylerde görülen ciddi engellilik modellerini daha etkili bir şekilde tanımlamak için gelişimsel ensefalopati terimi kullanılmaktadır.

EPİLEPTİK ENSEFALOPATİLERLE İLİŞKİSİ

Epileptik ensefalopatiler, epilepsinin başlangıcından sonra ortaya çıkan veya kötüleşen, ensefalopati ile ilişkili elektroklinik sendromlar olarak tanımlanmıştır¹. Epileptik ensefalopatilerin örnekleri arasında erken miyoklonik ensefalopati, Ohtahara sendromu, bebeklik döneminde malign migrasyonlu parsiyel nöbetler, infantil spazmlar ve Lennox-Gastaut sendromu bulunur. Epileptik ensefalopatiler için çok sayıda gende mutasyonların keşfi, genel bozukluğun altta yatan genetik nedene veya genetik neden ile epileptik sürecin kendisinin bir kombinasyonuna bağlı olduğu hipotezine yol açmıştır. Bunun tipik bir örneği, FOXG1 genini içeren 14q12 duplikasyonuna sahip bireylerdir. İnfantil spazmlarla ortaya çıkar, adrenokortikotropik hormon tedavisi ile spazmlar kesilir, hipsaritmi düzelir. Takipte epilepsi izlenmezken ciddi zihinsel engel, dil gelişim geriliği, zayıf sosyalleşme ve tekrarlayan hareketler gözlenir². FOXG1 duplikasyonları, epilepsi seyrinin, hastalığın birincil belirleyicisi olmadığını ve epileptik ensefalopati olarak başlayabilen bozukluğun, daha sonra çocukluk

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., byuzbasi@pau.edu.tr

² Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., drolcaygungor@gmail.com

DYRK1A Bozukluğu

DYRK1A, Down sendromunda yaygın olan bilişsel anormalliklerden sorumlu olduğu düşünülen, kromozom 21 üzerinde kodlanmış bir tirozin-(Y)-fosforilasyon düzenleyici kinazdır. Son zamanlarda, doğuştan mikrosefali, zihinsel engelli ve otistik özelliklere sahip bireylerde DYRK1A'da de novo fonksiyon kaybı mutasyonları ve kromozom 21q22.13 mikrodelenyonları tanımlanmıştır.^{49,50} Ek klinik bulgular ataksi, intrauterin büyüme geriliği ve karakteristik yüz özelliklerini içerir.⁵⁰ Bozulmuş konuşma ve basmakalıp davranışlar yaygın bulgulardır.⁴⁹

PURA Bozukluğu

PURA bozukluğu, gelişimsel ensefalopati tanımına uyan, keşfedilen en yeni tanılardan biridir. Transkripsiyonel düzenleyicideki de novo fonksiyon kaybı mutasyonları, neonatal hipotoni, yetersiz beslenme ve epilepsi ile başvuran bireylerde bulunmuştur.⁵¹

SONUÇ

Gelişimsel ensefalopati terimini, zihinsel geriliğin otistik özellikler, otonom sinir sisteminin diğer anormallikleri, gastrointestinal motilite ve solunum ritmindeki değişiklikler, spesifik epilepsi türleri ve hareket bozuklukları ile bir arada bulunduğu durumlarda kullanıyoruz. Bu yeni kavramsal çerçeve, öncelikle global gelişimsel gecikme, izole zihinsel yetersizlik ve epilepsi sendromları ile ortaya çıkan nörogelişimsel bozukluklardan ayırt etmek için gereklidir. Etkilenen bireylerin klinik özellikleri karmaşık olabilir. Zihinsel yetersizlik, otizm spektrum bozuklukları ve diğer nörodavranışsal özelliklerle örtüşebilir. Bu nedenle, ayırt edici belirti ve semptomlara yakından dikkat etmek önemlidir.

Bu bölümde özetlenen gelişimsel ensefalopatilere neden olan mutasyonların spesifik patofizyolojik mekanizmalarının daha iyi anla-

şılması, muhtemelen bu yaygın bozuklukların altında yatan patolojik mekanizmalar hakkında fikir verecektir.

Çocuk nörolojisi kliniğinde tanı koymak için ileri genetik teknolojiler giderek daha fazla kullanıldığından, gelişimsel ensefalopatili çocuklarda da moleküler tanı koymada yardımcı olması şaşırtıcı değildir. Bir bireyin hastalığının genetik nedeninin belirlenmesi, tıbbi komplikasyonlar için bilgi verebilir ve ilaç seçimiyle ilgili kararları etkileyebilir. Gelişimsel ensefalopatisi olan hastanın genetik değerlendirmesi, klinik olarak tanımlanabilir hastalıklar için spesifik genetik çalışmaları içermelidir. Örneğin, el becerileri ve dil kaybı ile birlikte gelişimsel gerilemesi olan kızlar için Rett Sendromu düşünülmeli ve MECP2'nin mutasyon analizi yapılmalıdır. Erken nöbetlere sahip Rett Sendromu benzeri özellikler, CDKL5'te mutasyon testini; klinik özellikler bu hastalıkları düşündürüyorsa Angelman ve Prader-Willi sendromlarını değerlendirmek için kromozom 15q DNA metilasyon çalışmalarını önerir.

KAYNAKLAR

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, 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.
2. Seltzer LE, Ma M, Ahmed S, et al. Epilepsy and outcome in FOXP1-related disorders. *Epilepsia* 2014;55(8):1292-300.
3. Strømme P, Mangelsdorf ME, Scheffer IE, et al. Infantile spasms, dystonia, and other X-linked phenotypes caused by mutations in Aristaless related homeobox gene, ARX. *Brain Dev* 2002; 24:266-8.
4. Steffenburg S, Gillberg CL, Steffenburg U, et al. Autism in Angelman syndrome: a population-based study. *Pediatr Neurol* 1996; 14:131-6.
5. Young DJ, Bebbington A, Anderson A, et al. The diagnosis of autism in a female: could it be Rett syndrome? *Eur J Pediatr* 2008;167:661-9.
6. Ramirez J-M, Ward CS, Neul JL. Breathing challenges in Rett syndrome: lessons learned from humans and animal models. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;189:280-7.
7. De Felice C, Maffei S, Signorini C, et al. Subclinical myocardial dysfunction in Rett syndrome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:339-45.

8. Valente KD, Koiffmann CP, Fridman C, et al. Epilepsy in patients with angelman syndrome caused by deletion of the chromosome 15q11-13. *Arch Neurol* 2006;63:122-8.
9. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, and DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Arlington, Va.: American Psychiatric Association; 2013.
10. Gold WA, Krishnaraj R, Ellaway C, Christodoulou J. Rett Syndrome: A Genetic Update and Clinical Review Focusing on Comorbidities. *ACS Chem Neurosci*. 2018 Feb 21;9(2):167-176..
11. Spagnoli C, Fusco C, Pisani F. Rett Syndrome Spectrum in Monogenic Developmental-Epileptic Encephalopathies and Epilepsies: A Review. *Genes (Basel)*. 2021;12(8):1157. Published 2021 Jul 28. doi:10.3390/genes12081157
12. Dolce A, Ben-Zeev B, Naidu S, et al. Rett syndrome and epilepsy: an update for child neurologists. *Pediatr Neurol* 2013;48: 337-45.
13. Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL, et al. Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet* 2004;75(6):1079-1093
14. Olson HE, Demarest ST, Pestana-Knight EM, et al. Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 Deficiency Disorder: Clinical Review. *Pediatr Neurol*. 2019;97:18-25.
15. Olson HE, Demarest S, Pestana-Knight E, Benke TA. Clinical experience with CDKL5 Deficiency Disorder in the Centers of Excellence. *Unpublished data*. 2018.
16. Fehr S, Wong K, Chin R, et al. Seizure variables and their relationship to genotype and functional abilities in the CDKL5 disorder. *Neurology*. 2016;87(21):2206-2213.
17. Fehr S, Wilson M, Downs J, et al. The CDKL5 disorder is an independent clinical entity associated with early-onset encephalopathy. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(3):266-273.
18. Mangatt M, Wong K, Anderson B, et al. Prevalence and onset of comorbidities in the CDKL5 disorder differ from Rett syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:39.
19. Hébert JM, Fishell G. The genetics of early telencephalon patterning: some assembly required. *Nat Rev Neurosci* 2008;9: 678-85.
20. Brancaccio M, Pivetta C, Granzotto M, et al. Emx2 and Foxg1 inhibit gliogenesis and promote neurogenesis. *Stem Cells* 2010;28:1206-18.
21. Kortüm F, Das S, Flindt M, et al. The core FOXG1 syndrome phenotype consists of postnatal microcephaly, severe mental retardation, absent language, dyskinesia, and corpus callosum hypogenesis. *J Med Genet* 2011;48:396-406.
22. Le Meur N, Holder-Espinasse M, Jaillard S, et al. MEF2C haploinsufficiency caused by either microdeletion of the 5q14.3 region or mutation is responsible for severe mental retardation with stereotypic movements, epilepsy and/or cerebral malformations. *J Med Genet* 2010;47:22-9.
23. Zweier M, Rauch A. The MEF2C-Related and 5q14.3q15 Microdeletion Syndrome. *Mol Syndromol*. 2012;2:164-70.
24. Paciorkowski AR, Traylor RN, Rosenfeld JA, et al. MEF2C Haploinsufficiency features consistent hyperkinesia, variable epilepsy, and has a role in dorsal and ventral neuronal developmental pathways. *Neurogenetics* 2013;14:99-111.
25. Goodspeed K, Newsom C, Morris MA, Powell C, Evans P, Golla S. Pitt-Hopkins Syndrome: A Review of Current Literature, Clinical Approach, and 23-Patient Case Series. *J Child Neurol*. 2018;33(3):233-244. doi:10.1177/0883073817750490
26. Marangi G, Ricciardi S, Orteschi D, et al. The Pitt-Hopkins syndrome: report of 16 new patients and clinical diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2011;155A:1536-45.
27. Rosenfeld JA, Leppig K, Ballif BC, et al. Genotype-phenotype analysis of TCF4 mutations causing Pitt-Hopkins syndrome shows increased seizure activity with missense mutations. *Genet Med* 2009;11:797-805.
28. Zweier C, Sticht H, Bijlsma EK, et al. Further delineation of Pitt-Hopkins syndrome: phenotypic and genotypic description of 16 novel patients. *J Med Genet* 2008;45:738-44.
29. Mowat DR, Wilson MJ, Goossens M. Mowat-Wilson syndrome. *J Med Genet* 2003;40:305-10.
30. Adam MP, Schelley S, Gallagher R, et al. Clinical features and management issues in Mowat-Wilson syndrome. *Am J Med Genet A* 2006;140:2730-41.
31. Cordelli DM, Garavelli L, Savasta S, et al. Epilepsy in Mowat-Wilson syndrome: delineation of the electroclinical phenotype. *Am J Med Genet A* 2013;161A:273-84.
32. Evans E, Einfeld S, Mowat D, et al. The behavioral phenotype of Mowat-Wilson syndrome. *Am J Med Genet A* 2012;158A:358-66.
33. Tan WH, Bacino CA, Skinner SA, Anselm I, Barbieri-Welge R, Bauer-Carlin A, et al. Angelman syndrome: Mutations influence features in early childhood. *Am J Med Genet A*. 2011;155A:81-90
34. Mertz LGB, Christensen R, Vogel I, et al. Angelman syndrome in Denmark. Birth incidence, genetic findings, and age at diagnosis. *Am J Med Genet A* 2013; 161: 2197-203.
35. Wheeler AC, Sacco P, Cabo R. Unmet clinical needs and burden in Angelman syndrome: a review of the literature. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):164.
36. Gentile JK, Tan W-H, Horowitz LT, et al. A neurodevelopmental survey of Angelman syndrome with genotype-phenotype correlations. *J Dev Behav Pediatr* 2010;31:592-601.
37. Larson AM, Shinnick JE, Shaaya EA, et al. Angelman syndrome in adulthood. *Am J Med Genet A* 2015;167A:331-44.
38. Takaesu Y, Komada Y, Inoue Y. Melatonin profile and its relation to circadian rhythm sleep disorders in Angelman syndrome patients. *Sleep Med* 2012;13:1164-70.

39. Wang TS, Tsai WH, Tsai LP, Wong SB. Clinical characteristics and epilepsy in genomic imprinting disorders: Angelman syndrome and Prader-Willi syndrome. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2019;32(2):137-144.
40. Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009;17(1):3-13
41. Myers SE, Whitman BY, Carrel AL, et al. Two years of growth hormone therapy in young children with Prader-Willi syndrome: physical and neurodevelopmental benefits. *Am J Med Genet A* 2007;143A:443-8.
42. Soni S, Whittington J, Holland AJ, et al. The course and outcome of psychiatric illness in people with Prader-Willi syndrome: implications for management and treatment. *J Intellect Disabil Res* 2007;51:32-42.
43. Verrotti A, Cusmai R, Laino D, et al. Long-term outcome of epilepsy in patients with Prader-Willi syndrome. *J Neurol* 2015;262:116-23.
44. Depienne C, Moreno-De-Luca D, Heron D, et al. Screening for genomic rearrangements and methylation abnormalities of the 15q11-q13 region in autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2009;66:349-59.
45. Conant KD, Finucane B, Cleary N, et al. A survey of seizures and current treatments in 15q duplication syndrome. *Epilepsia* 2014;55:396-402.
46. Gregor A, Albrecht B, Bader I, et al. Expanding the clinical spectrum associated with defects in CNTNAP2 and NRXN1. *BMC Med Genet* 2011;12:106.
47. Murdoch JD, Gupta AR, Sanders SJ, et al. No evidence for association of autism with rare heterozygous point mutations in Contactin-Associated Protein-Like 2 (CNTNAP2), or in Other Contactin-Associated Proteins or Contactins. *PLoS Genet* 2015;11:e1004852.
48. Veerappa AM, Saldanha M, Padakannaya P, et al. Family-based genome-wide copy number scan identifies five new genes of dyslexia involved in dendritic spinal plasticity. *J Hum Genet* 2013;58:539-47.
49. Van Bon BWM, Coe BP, Bernier R, et al. Disruptive de novo mutations of DYRK1A lead to a syndromic form of autism and ID. *Mol Psychiatry* 2015;21(1):126-32.
50. Ji J, Lee H, Argiropoulos B, et al. DYRK1A haploinsufficiency causes a new recognizable syndrome with microcephaly, intellectual disability, speech impairment, and distinct facies. *Eur J Hum Genet* 2015.
51. Lalani SR, Zhang J, Schaaf CP, et al. Mutations in PURA cause profound neonatal hypotonia, seizures, and encephalopathy in 5q31.3 microdeletion syndrome. *Am J Hum Genet* 2014;95: 579-83.