

PCDH19 Kümelenme Epilepsisinde Klinik Özellikler, Nörogelişimsel Spektrum ve Genetik Bulguların Değerlendirilmesi

Ayfer Sakarya Güneş¹, Tuğçe Aksu Uzunhan², Hülya Maraş Genç³, Emek Uyur⁴, Deniz Sünnetçi Akkoyunlu⁵, Tolgahan Özer⁵, Gökçe Cırdı¹, Anıl Gök¹, Leman Tekin Orgun¹, Bülent Kara¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nörolojisi BD

²Özel Nişantaşı Çocuk Nöroloji Kliniği

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nörolojisi BD

⁴Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

⁵Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD

PCDH19 İlişkili Kümelenme Epilepsisi: Gen, Kalıtım ve Klinik Genel Bakış

Gen ve Fonksiyon

Gen Lokalizasyonu

Xq22.1 lokusunda yer alır. Protokaderin ailesinden bir hücre adezyon molekülünü kodlar.

Fonksiyonu

Nöronal hücre adezyonu, nöronal migrasyon ve sinaptik bağlantı oluşumunda kritik rol oynar.

>200

Bugüne kadar tanımlanmış farklı PCDH19 varyantı

X'e Bağlı Kalıtım

Etkilenen Bireyler

- Heterozigot dişiler etkilenir
- Mozaik erkekler etkilenir
- Hemizigot erkekler tipik olarak etkilenmez

Hücresel İnterferans

X-inaktivasyon sonucu PCDH19(+) ve PCDH19(-) hücrelerin bir arada bulunması nöronal ağ bozukluğuna yol açar.

Epidemiyoloji ve Klinik

2.

sıklık

SCN1A sonrası kadın cinsiyete ait genetik epilepsilerinde

6-12

Nöbet başlangıç yaşı (ort. ~10 ay)

Temel Klinik Özellikler

- Kısa süreli nöbet (< 1 dk) kümeleri
- Sıklıkla ateşle tetiklenme
- Polimorfik nöbet semiyolojisi (fokal, jeneralize)
- Hafiften ağıra değişen bilişsel gerilik

nöbet başlangıcı < 3 yaş olan çocuklarda en sık saptanan 6. epilepsi geni

Kadın cinsiyette genetik epilepsilerin %5'ini oluşturur.

Çalışmanın Amacı

1

PCDH19 kümelenme epilepsisi tanılı hastaların nöbet paternlerini ve klinik seyrini değerlendirmek

2

Nörogelişimsel ve davranışsal bulguları değerlendirmek

3

Genetik varyantları ve kalıtım paternlerini analiz etmek, fenotipe katkılarını değerlendirmek

4

Elde edilen bulguları literatür ile karşılaştırmak

Materyal ve Metot

Çalışma Tasarımı

Retrospektif

Hasta Grubu

İki merkezde çocuk nörolojisi kliniğinde *PCDH19* kümelenme epilepsi tanısı alan hastalar

Veri Toplama

Demografik veriler, nöbet özellikleri, EEG, kranial MRG, bilişsel ve davranışsal değerlendirmeler, aile öyküsü ve genetik sonuçlar elektronik tıbbi kayıtlardan elde edildi

Genetik Analiz

Tek gen analizi, hedefe yönelik epilepsi gen panelleri veya tüm ekzom analizi. Varyant patojenisite sınıflandırması ACMG kriterlerine göre yapılmıştır

İstatistiksel Analiz

Yalnızca tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanılmıştır

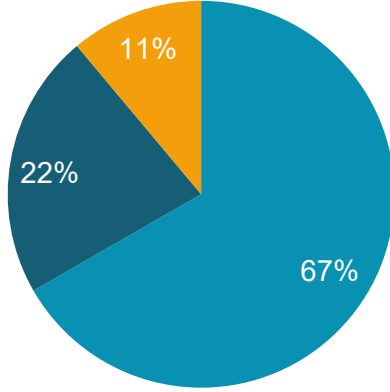
Bulgular - Hasta Özellikleri

- 8 aileden 9 hasta
- Nöbet başlangıç yaşı (medyan): 10 ay (7-24 ay)
- Tanı anında yaş (medyan): 8,5 yıl (1,2-12 yıl)
- Son değerlendirmede yaş (medyan): 17.5 yıl (3-25 yıl)
- İzlem süresi (medyan): 16.5 yıl (2.2-24.4 yıl)

Hasta	Başlangıç (ay)	Tanı yaşı (yıl)	Son Yaş (yıl)	İzlem süresi (yıl)
H1	7	12	25	24.4
H2	16	11	24	22.7
H3	9	10	20	19.3
H4	8	6.7	17.5	16.8
H5	24	10	18.5	16.5
H6	11	8.5	13.5	12.6
H7	10	1.2	3.5	2.7
H8	12	4	10.5	9.5
H9	9	6	8.5	7.8

İlk Başvurudaki Nöbet Özellikleri

İlk Nöbet Tipi Dağılımı (%)



■ Davranışta duraksama ■ Jeneralize Tonik ■ Fokal Tonik

%66.7

Davranışta duraksama en sık başlangıç nöbet tipi

%55.6

Nöbete eşlik eden **iktal çılgılık**

%55.6

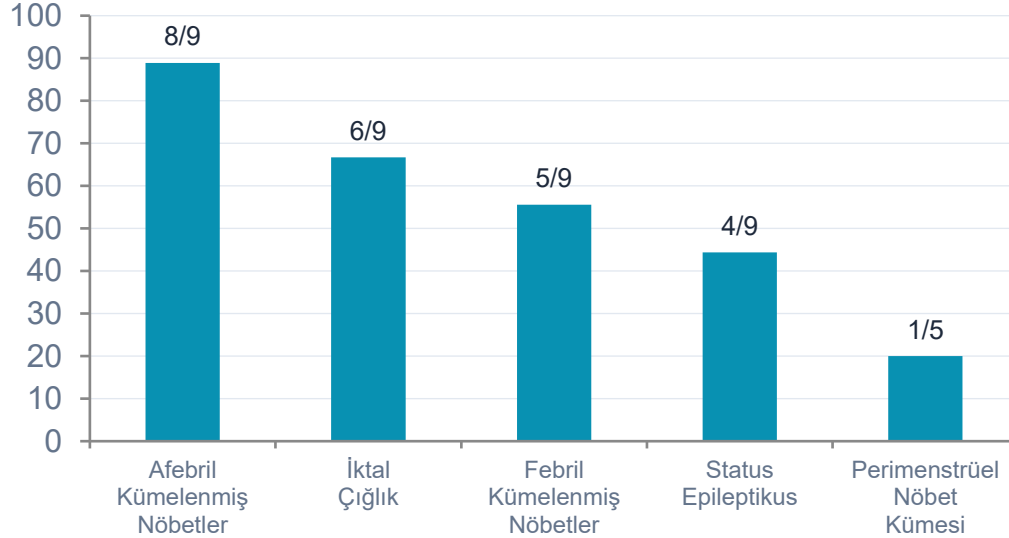
Ateşle/enfeksiyonla tetiklenme

%77.8

Kümelenmiş nöbetler

İzlemde Nöbet Özellikleri

Hastalık Seyri Boyunca Nöbet Özellikleri (%)



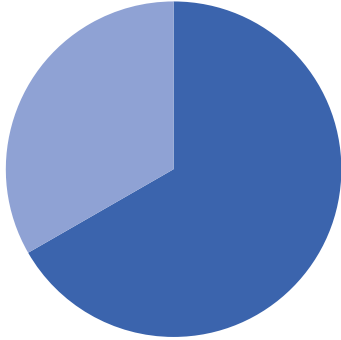
Önemli Bulgular

- Afebril kümelenmiş nöbetlerin en sık klinik tablo (%88.9)
- İktal çığlık %66.7
- Status epilepticus %44.4
- 5 hastanın 1'inde perimenstrüel kümelenme

- Nöbet semiyolojisi polimorfik: fokal, bilateral tonik-klonik, davranış arresti
- Fokal tonik nöbetler izlemde en sık nöbet semiyolojisi (%55.6)

EEG ve Kranial MRG Bulguları

İnteriktal EEG Bulguları



■ Normal (%66.7) ■ Fokal bulgular (%33.3)

EEG Bulguları

Hastaların 6'sinde interiktal EEG normaldi

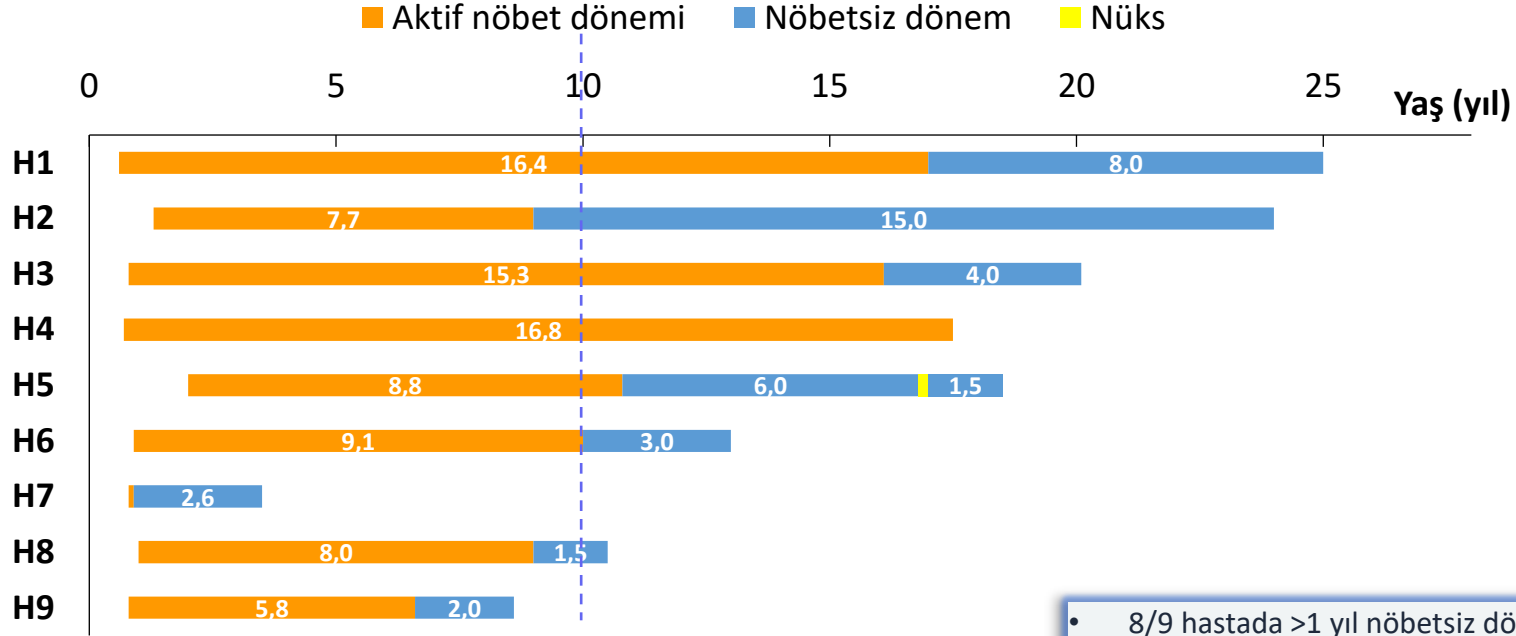
Fokal bulgular yalnızca 3 hastada (%33.3) gözlenmiş olup spesifik bir lokalizasyon paterni saptanmadı.

Kranial MRG

Tüm hastalarda kranial MRG bulguları normal saptanmıştır.

PCDH19 ile ilişkili epilepside patognomonik bir EEG paterni bulunmamaktadır

Nöbetlerin seyri



- 8/9 hastada >1 yıl nöbetsiz dönem sağlandı
- Nöbetsizlik süresi (medyan): 2.8 yıl (2.6 – 15)
- Yaşla birlikte belirgin azalma

Tedavi Yanıtları

- Hastaların çoğunda >4 (1-8) farklı ilaç denemesi gerekmiştir
- LEV/VPA/CLB temelli kombinasyon rejimleri en olumlu sonuçları göstermiştir.

Tek bir ilaç veya kombinasyondan ziyade bireyselleştirilmiş tedavi seçenekleri

Hasta	Güncel Yaş (yıl)	Önceki AEİ	Güncel AEİ	Nöbet Durumu	Nöbetsizlik Süresi (yıl)	Denenen AEİ Sayısı
H1	25	VGB, TPM, PHT, VPA, CLB, BRM	PB + LEV	Nöbetsiz	8	8
H2	24	PB, VPA	İlaçsız	Nöbetsiz	15	2
H3	20	TPM, ETX, PHT, VPA, BRM	LEV + CLB	Nöbetsiz	4	7
H4	17.5	PB, OXC, LEV, VPA, CLB	VPA + CLB	Nöbet devam	–	5
H5	18.5	PB, VPA, LEV, OXC	PHT + CLB	Nöbetsiz	1,5	6
H6	13	PB, PRM, VPA	PHT + LEV	Nöbetsiz	3	5
H7	3.5	VPA	VPA	Nöbetsiz	2,6	1
H8	10.5	VPA, LEV	VPA + LEV	Nöbetsiz	1,5	2
H9	8.5	PB, LEV, CLB	VPA + LEV + CLB	Nöbetsiz	2	4

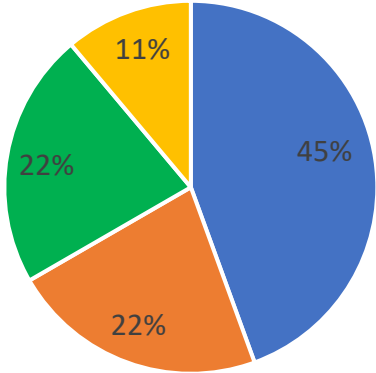
Nörogelişimsel Sonuçlar

Hasta	Varyant	Tip	Nöbet Başlangıc (ay)	SE	ZY	Davranış Bozukluğu	OSB
H1	p.Tyr366fs	Frameshift	7	Var	Ağır	Yok	Var
H2	p.Tyr366fs	Frameshift	16	Yok	Yok	Yok	Yok
H3	p.Asp375Asn	Missense	9	Yok	Hafif	Anksiyete, agresif davranışlar	Yok
H4	p.Gln290*	Nonsense	8	Var	Ağır	Dürtüsellik, DEHB	Var
H5	p.Ser276del	In-frame del	24	Yok	Yok	Yok	Yok
H6	p.Asn234Asp	Missense	11	Yok	Orta	Yok	Yok
H7	p.Met672Val	Missense	10	Yok	Yok	Yok	Yok
H8	p.Arg602*	Nonsense	12	Var	Sınır	Dürtüsellik, DEHB	Var
H9	p.Phe129Leu	Missense	9	Var	Hafif	Agresiflik	Yok

- Tüm hastaların nöbet öncesi gelişimleri normal
- ZY şiddeti: sınır ile ağır yetersizlik arasında değişiyor
- 4 hasta düzenli örgün eğitime devam etmiş olup 1 hasta üniversite düzeyinde eğitim almıştır
- Davranış sorunları: dürtüsellik, hiperaktivite, agresyon ve emosyonel düzensizlik (4/9, %44)
- Üç hastada otistik spektrum bozukluğu özellikleri mevcut

Erken nöbet başlangıcı ile ağır zihinsel yetersizlik arasında anlamlı korelasyon mevcut ancak psikiyatrik komorbiditelerin nöbet başlangıç yaşıyla ilişkisi gösterilememiş.

Genetik Bulgular: Varyant Dağılımı

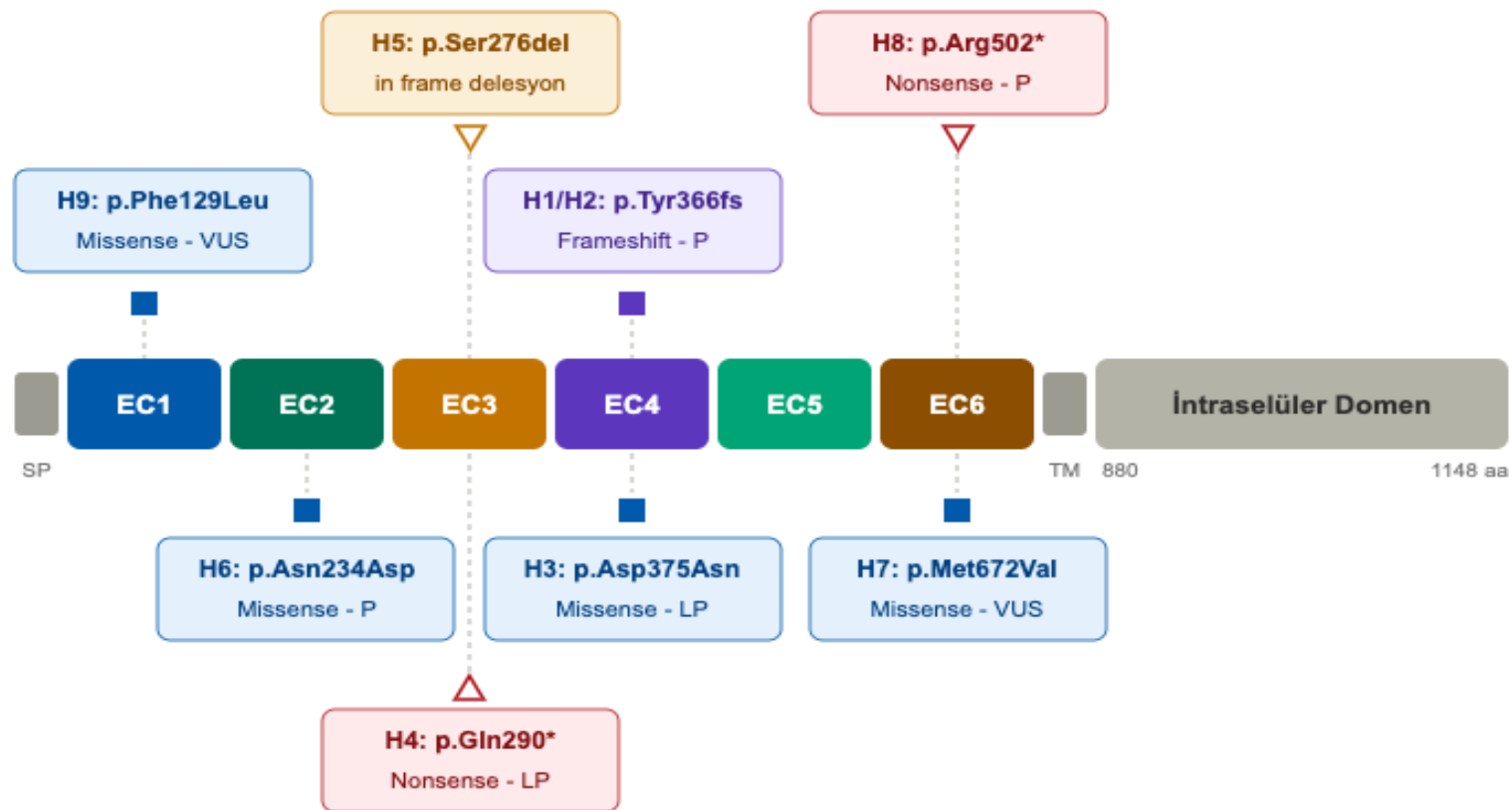


- Missense (4/9)
- Nonsense (2/9)
- Frameshift (2/9)
- In-frame del (1/9)

Hasta	Varyant	Tip	ACMG
H1-H2	c.1091dup (p.Tyr366fs)	Frameshift	P
H3	c.1123G>A (p.Asp375Asn)	Missense	P
H4	c.868C>T (p.Gln290*)	Nonsense (novel)	LP
H5	c.827_829del (p.Ser276del)	In-frame del	P
H6	c.700A>G (p.Asn234Asp)	Missense	P
H7	c.2014A>G (p.Met672Val)	Missense	VUS
H8	c.1804C>T (p.Arg602*)	Nonsense	P
H9	c.387C>G (p.F129L)	Missense (novel)	VUS

PCDH19 Proteinini Üzerinde Varyant Lokalizasyonu

Tüm varyantlar ekstraselüler kaderin (EC) domenleri içinde lokalize



Varyant Tipleri:

■ Missense (n=4)

△ Nonsense (n=2)

■ Frameshift (n=1)

△ in frame deletion (n=1)

SP: sinyal peptidi · EC: ekstraselüler kaderin domeni · TM: transmembran · aa: amino asit

Toplam: 8 varyant

Genotip-Fenotip Korelasyonu

Hasta	Varyant	Tip	Nöbet Baslangic (ay)	SE	ZY	Davranış Bozukuğu	OSB
H1	p.Tyr366fs	Frameshift	7	Var	Agir	Yok	Var
H2	p.Tyr366fs	Frameshift	16	Yok	Yok	Yok	Yok
H3	p.Asp375Asn	Missense	9	Yok	Hafif	Anksiyete, agresif davranışlar	Yok
H4	p.Gln290*	Nonsense	8	Var	Ağır	Dürtüsellik, DEHB	Var
H5	p.Ser276del	In-frame del	24	Yok	Yok	Yok	Yok
H6	p.Asn234Asp	Missense	11	Yok	Orta	Yok	Yok
H7	p.Met672Val	Missense	10	Yok	Yok	Yok	Yok
H8	p.Arg602*	Nonsense	12	Var	Sınır	Dürtüsellik, DEHB	Var
H9	p.Phe129Leu	Missense	9	Var	Hafif	Agresiflik	Yok

Aynı varyant, aile içinde (H1 vs H2) belirgin fenotipik farklılıklara yol açabilir.

Varyant tipi ile hastalık şiddeti arasında ilişki yok.

Kalıtım Paternleri ve Aile Bulguları

H1, H2

Germline Mozaiklik

İki kardeşte aynı frameshift varyant; her iki ebeveynde negatif sonuç, gonadal mozaiklik olasılığı düşündürmektedir.

H6, H7, H8

Maternal Kalıtım

3 hastada aynı varyant annelerde de saptandı. İki annede 11 yaşa kadar nöbet öyküsü mevcut, diğeri asemptomatik.

H5

Paternal Taşıyıcılık

In-frame delesyon varyantı babada saptandı → Asemptomatik hemizigot erkek fenotipi

Tartışma

Nöbet Başlangıcı ve Kümelenme

Medyan nöbet başlangıç yaşı **10 ay**

Afebril kümeler **baskın (%89)**

İlk 2 yaşda afebril; > 2 yaş febril kümeler

Status Epileptikus: Dravet Ayrımı

Kohortumuzda **%44.4 (4/9)** literatür ile örtüşüyor, bazı serilerde %25-30 aralığında bildirilmiş

Dravet sendromunda **%70-100**

Bu fark PCDH19 kümelenme epilepsisini Dravet'ten ayıran önemli klinik belirteçlerden birisidir

İktal Çıglık

6/9 hastada (%66.7) ; literatürde bildirilen afektif iktal semptom oranıyla uyumlu olup, frontotemporal-limbik ağ tutulumunu yansıtır.

Özellikle küme nöbetleri olan kız hastalarda **PCDH19 için ayırt edici bulgu** olarak kullanılabilir

Tartışma

Aile İçi Fenotipik Farklılık

Aynı varyantı taşıyan iki kardeşte (H1ve H2) çok farklı fenotip ortaya çıkabilmekte, genotip-fenotip korelasyonu yok

Fenotip varyant özellikleriyle belirlenemiyor,
X-inaktivasyon ve fonksiyonel mozaiklik (doku düzeyinde!!)

Mozaiklik

H1/H2'de ebeveyn negatifliği “**gonadal mozaiklik olasılığı**”

Liu et al 2019: "de novo" olgularda %9 mozaik baba sıklığı

Tartışma

Uzun Dönem Seyir ve Tedavi

Medyan takip süresi **16.5 yıl**; literatürdeki en uzun serilerden biri olup >1 yıl nöbetsizlik **%77.8**

Ergenlikte nöbetlerin remisyonu ancak **psikiyatrik bulguların** önemli sorun olarak devam etmesi tipik klinik özellik.

VPA/LEV/CLB kombinasyonu en etkin; literatürde özellikle LEV erken başlanması ve CLB ek tedavisi önerilmekte. **Potasyum bromüd** de diğer etkili ilaçlar arasında.

Hormonal Etkiler ve Yeni Tedaviler

Perimenstrüel kümelenme ve hormonal değişiklikler literatürde bildirilmiş, hormonal tedavilerin kullanımı tartışılmakta

Allopregnanolon sentezinin azalması temelinde **ganaksolon** tedavisi

Kümelerin akut tedavisinde **İV kortikosteroidler** umut veren ek tedavi seçenekleri olabilir

Kümelerin akut atak tedavisinde diğer bir seçenek IL-1 antagonsitleri (anakinra)

Sınırlılıklar ve Sonuçlar

Çalışmanın Sınırlılıkları

- Retrospektif çalışma tasarımı
 - Küçük örneklem, bulguların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır
-

Sonuçlar

- 1 Erken başlangıçlı **küme nöbetler (afebril/febril)** ve **iktal çılgılık** bir arada olduğunda PCDH19 öncelikli olarak düşünülmelidir.
- 2 Tedavi seçeneklerine hasta bazında karar verilmeli, **LEV/VPA/CLB** kombinasyonları iyi tedavi yanıtı; **potasyum bromid** unutulmamalı!
- 3 PCDH19'da **genotip prognoz belirlemiyor**; doku düzeyindeki **X-inaktivasyon paterni ve mozaiklik** belirleyici görünmektedir.
- 4 Her olguda ebeveyn taraması ve ayrıntılı genetik inceleme yapılarak genetik danışmanlık planlanmalıdır.
«de novo ≠ tekrar riski yok»