

Pregledni članek / Review article

EPILEPTIČNE ENCEFALOPATIJE ZGODNJEGA RAZVOJNEGA OBDOBJA

EPILEPTIC ENCEPHALOPATHIES IN THE EARLY DEVELOPMENTAL PERIOD

Z. Rener Primec, B. Gnidovec Stražišar

*Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

IZVLEČEK

Z izrazom epileptična encefalopatija smo do nedavnega opisovali bolezensko motnjo, pri kateri sama epilepsija oz. epileptična aktivnost povzroča epileptične napade in hkrati tudi kognitivne, nevrološke in vedenjske motnje ter razvojni zastoj oziroma celo regres. Pri mnogih bolnikih etiološke diagnoze kljub dostopnim diagnostičnim možnostim nismo uspeli ugotoviti. Patofiziološko naj bi bili vzrok motnje in slabšanja možganskih funkcij pogosti napadi in/ali prevladujoča epileptiformna aktivnost v EEG.

V zadnjem desetletju so pri številnih epileptičnih encefalopatijah ugotovili genetski vzrok, zato jih danes uvrščamo med genetske encefalopatije z epilepsijo. Glede na novejša spoznanja o patofizioloških mehanizmih bi jih lahko razvrstili v genetske in strukturno-metabolne, pri katerih se vzroki za encefalopatski elektroklinični fenotip prepletajo, in tiste brez genetskega vzroka, pri katerih ostaja epileptiformna aktivnost sama po sebi glavni vzrok razvojnega zaostanka oz. regresa.

Tehnologija genetskega diagnosticiranja druge generacije danes omogoča postavitev etiološke diagnoze pri mnogih bolnikih z zgodnjo, prej nepojasnjeno epileptično encefalopatijo. Sodelovanje raziskovalcev in klinikov iz različnih centrov po svetu omogoča opredelitev posameznih, sicer zelo redkih genetskih fenotipov, ki pomagajo pri iskanju optimalnega načina vodenja bolnikov s trdovratno epilepsijo s slabo napovedjo izida bolezni.

Ključne besede: epileptična encefalopatija, dojenček, zgodnji razvoj, genetsko diagnosticiranje, epileptiformna aktivnost, napoved izida bolezni.

ABSTRACT

Epileptic encephalopathy is a term that until recently has been used in conditions in which epileptic activity is not only the cause of seizures, but also simultaneously causes cognitive, neurological and behavioural disorders, and developmental delay or even regression. The aetiological diagnosis in many patients remained unknown, despite all available diagnostics. The pathophysiological mechanisms involved in epileptic encephalopathies as a cause of cognitive deterioration were considered to be either frequent seizures or continuous epileptiform activity in the EEG, or both.

During the last decade, many new genes have been discovered as the cause of previously aetiologically unknown epileptic encephalopathies; therefore these conditions may now be classified as genetic encephalo-

lopathies with epilepsy. With new knowledge of the pathophysiological mechanisms, this group of epileptic disorders can now be classified into genetic and structural-metabolic groups, where the reasons for the encephalopathic phenotype are due to the aetiology itself, and to the other group, where epileptiform activity per se remains the main cause for developmental delay or regression.

Development of new genetic technology, especially the second generation sequencing technique, enables a genetic diagnosis to be made in many patients with early, previously undiagnosed epileptic encephalopathies.

International collaboration between clinicians and researchers has led to new discoveries in very rare phenotypes with the goal of better delineation of specific subgroups of patients, optimal choice of treatment and better management of these severe pharmacoresistant epilepsies with a poor prognosis.

Key words: epileptic encephalopathy, infant, early development, genetic diagnosis, epileptiform activity, prognosis.

UVOD

Epilepsije so najpogostejša nevrološka motnja v pediatriji in se v razvitem svetu pojavljajo pri 4 % otrok (1). Med različnim vrstami epilepsij in epileptičnih sindromov, ki jih razvrščamo glede na vzrok, klinično sliko, starost ob začetku napadov, značilne vzorce v EEG in napoved izida bolezni, so v pediatrični epileptologiji najtrši oreh in hkrati izziv prav epileptične encefalopatije.

Elektroklinična opredelitev vrste epilepsije ali sindroma je še vedno zelo pomembna, ne le zaradi izbire diagnostične metode, odločitve o načinu zdravljenja in napovedi izida bolezni. Omogoča namreč individualno načrtovanje optimalnega vodenja bolnika, spremljanje otrokovega umskega razvoja ter ustrezno ukrepanje in zgodnjo rehabilitacijo pri tistih vrstah epilepsij oz. epileptičnih sindromov, ki imajo slabo napoved izida, trdovratne epileptične napade ter povzročajo umsko in gibalno okvaro. Da bi se bralec znašel pri nadaljnjem spremljanju literature, v preglednem članku navajamo tudi angleška poimenovanja.

OPREDELITEV EPILEPTIČNIH ENCEFALOPATIJ

Epileptične encefalopatije (EE) so zelo heterogena skupina epilepsij s pogostimi, na zdravila neodzivnimi napadi, zaostankom v razvoju, vedenjskimi in kognitivnimi motnjami in slabo napovedjo izida bolezni. EE opredelimo kot bolezensko motnjo,

pri kateri sama epilepsija oz. epileptična aktivnost povzroča epileptične napade, kognitivne, nevrološke in vedenjske motnje ter zastoj ali regres pričakovanega umskega in gibalnega razvoja (2, 3). Moderni koncept EE pripisujejo Henriju Gastautu, ki je pripomogel, da so EE vključene v uradno terminologijo Mednarodne lige proti epilepsiji (angl. *International League Against Epilepsy*, ILAE) (4). Značilni predstavniki EE so Westov sindrom, zgodnja infantilna EE (angl. *early infantile epileptic encephalopathy*, EIEE), zgodnja mioklonična epilepsija (angl. *early infantile myoclonic encephalopathy*, EIME), huda mioklonična epilepsija zgodnjega otroštva (sindrom Dravet), mioklonično-astatična epilepsija (MAE) z neugodnim potekom, Lennox-Gastautov sindrom, sindrom neprekinjenega vzorca trn-val v spanju (angl. *continuous spike wave in sleep*, CSWS ali električni status epilepticus v spanju, ESES), Landau-Kleffnerjev sindrom (LKS) in sindrom migrirajočih žariščnih napadov pri dojenčku (angl. *malignant migrating partial seizures in infancy*, MMPSI) (2, 3, 5, 6).

Klinično so pri nekaterih EE prisotni zelo pogosti epileptični napadi, pri drugih pa so napadi redki, a je epileptogena aktivnost na posnetku EEG lahko skoraj neprekinjena (2, 4). Pri nekaterih infantilnih spazmih (IS), npr. pri Westovem sindromu, sta prisotni obe značilnosti. Nekatere EE se izrazijo zelo zgodaj, že v obdobju novorojenčka, npr. Ohtaharov sindrom in neonatalna oz. zgodnja mioklonična encefalopatija (6, 7). Pri obeh prepoznamo izrazito nenormalen posnetek EEG z vzorcem izbruh-tišina, ki je diagnostično patognomoničen.

Najpogostejša oblika EE so infantilni spazmi (Westov sindrom), ki lahko kasneje, tj. v drugem ali tretjem letu starosti, preidejo v Lennox-Gastautov sindrom (2, 4). Mioklonično-astatična epilepsija in sindrom kontinuiranega pojavljanja vzorca trn-val v spanju NREM sta še dva predstavnika na starost vezanih oblik EE (2). Koncept na starost vezanih (angl. *age dependent*) epileptičnih encefalopatij je bil v epileptoloških krogih znan že leta 1976 (8), a je takrat vključeval le Ohtaharov sindrom, Westov sindrom in Lennox-Gastautov sindrom (2, 6). Pri mnogih bolnikih etiološka diagnoza takrat ni bila pojasnjena.

PATOFIZIOLOŠKI MODEL EPILEPTIČNE ENCEFALOPATIJE

Kot model epileptične encefalopatije so številni avtorji navajali infantilne spazme (IS) oz. Westov sindrom. Prvi je klinično sliko spazmov in hkratnega razvojnega zastoja opisal angleški pediater William James West (1841) pri svojem sinu. Stoletje kasneje so z uvedbo elektroencefalografije pri bolnikih z IS posneli asinhrono difuzno paroksizmalno električno aktivnost in jo poimenovali hipsaritmija. Izraz uporabljamo še danes (5, 9). Na razdiralen vpliv kontinuirane epileptiformne aktivnosti v EEG je med drugimi opozoril Dulac s sod. (2), ko je predstavil tedaj prevladujoče strokovno stališče, da je prav neprekinjena epileptiformna aktivnost vzrok za deterioracijo možganskih funkcij pri dojenčku z IS. Poteka namreč v zgodnji fazi hitrega razvoja osrednjega živčevja, zlasti v prvem letu po rojstvu, ko je razvoj možganov pomembno odvisen tudi od zunanjih vplivov na vseh zaznavnih področjih: vidnem, slušnem, taktilnem, proprioceptivnem, gibalnem, govornem in socialnem (10–13). Pri otroku z IS hipsaritmija lahko traja več tednov ali celo mesecev. »Električni status« ovira normalno dozorevanje možganov v tem zgodnjem obdobju. Hkrati s pojavom IS praviloma pride tudi do zastoja in celo nazadovanja v otrokovem umskem in gibalnem razvoju, ki se kaže kot zmanjšanje zanimanja za okolico, odsotnost sledenja s pogledom, apatija ali razdražljivost. Hkrati se pojavi generalizirana aksialna hipotonija in zastoj v zorenju posturalnih mehanizmov (14–16). Omenjene klinične spremembe so zlasti prepoznavne pri dojenčku s prej normalnimi razvojnimi mejniki, ko se po začetku

napadov oz. včasih že nekaj dni prej izrazijo motnje v vedenju in odzivanju.

V zadnjem desetletju so pri številnih EE ugotovili genetski vzrok, zato jih lahko danes uvrstimo med genetske encefalopatije z epilepsijo. Glede na novejša spoznanja o patofizioloških mehanizmihi lahko EE razvrstimo v dve veliki skupini: encefalopatije z epilepsijo, pri katerih je napredujoči potek povezan z intrinzično naravo osnovne bolezni (npr. napredujoče mioklonične epilepsije), in epilepsije, pri katerih je epileptiformna aktivnost sama po sebi glavni vzrok razvojnega zaostanka oz. regresa (17–19).

NOVOSTI V DIAGNOSTICIRANJU

V zadnjem desetletju so nove genske tehnologije (angl. *second generation sequencing technologies*), ki v realno dostopnem času 2–3 mesecev omogočajo analizo celotnega genoma, pripomogle k odkritju številnih mutacij v novo ugotovljenih genih pri bolnikih z zgodnjimi EE. To so npr. geni *CDKL5*, *STXBPI*, *SPTAN1*, *SLC25A22*, *SCN2A*, *SCN8A* in drugi. Danes jih uvrščamo med genetske encefalopatije z epilepsijo (20, 21). Mutacije v določenih genih se lahko izrazijo z različnimi fenotipi. Tako so npr. mutacije v genu *SCN2A* našli pri bolnikih z Ohtaharovim sindromom, Westovim sindromom (22) in sindromom Dravet. Velja tudi obratno: pri posameznih elektrokliničnih sindromih je prisotna precejšnja genetska heterogenost. Primere omenjenih sindromov zgodnjega obdobja predstavljamo v nadaljevanju (19, 23–25).

PRIMERI EPILEPTIČNIH ENCEFALOPATIJ V SKLOPU ELEKTROKLINIČNIH SINDROMOV

Zgodnjo infantilno epileptično encefalopatijo (EIEE) ali Ohtaharov sindrom (8) in zgodnjo mioklonično epilepsijo uvrščamo med najtežje potekajoče EE z začetkom v prvih mesecih življenja, lahko že v obdobju novorojenčka (6). Izražata se z značilnim vzorcem izbruh-tišina v posnetku EEG, ki je prisoten tako v budnosti kot v spanju in predstavlja zelo hudo motnjo elektrogeneze.

Ohtaharov sindrom

Ohtaharov sindrom je prvi opisal japonski nevrolog Shunsuke Ohtahara leta 1976. Pojavnost ocenjujejo na 1/100.000 rojstev na Japonskem in 1/50.000 rojstev v Veliki Britaniji. Za sindrom so značilni tonični napadi, celo do 100 dnevno, ki med 2. in 6. mesecem starosti lahko preidejo v značilno klinično sliko Westovega sindroma z napadi spazmov v gručah, v drugem letu starosti ali kasneje pa v Lennox-Gastautov sindrom (LGS). Etiologija EIEE je raznolika, večina bolnikov ima strukturne nenormalnosti možganov (npr. hemimegalencefalijo), redkeje so vzrok presnovne motnje. Genetski vzroki so mutacije v genih *ARX* (*Xp22.13*), *CDKL5* (*Xp22*), *SL25A22* (*11p15.5*), *STXBPI* (*9q34.1*), *SCN2A* in drugih (26).

Diagnoza sindroma temelji na elektrokliničnih značilnostih. Pri iskanju etiologije ob normalnem izvidu slikovnih diagnostičnih preiskav (MRI možganov) nadaljujemo s presnovno in genetsko obravnavo, predvsem zaradi možnosti genetskega svetovanja. Danes cenovno dostopni paneli omogočajo sekvencioniranje in analizo delecij/duplikacij 21 genov, povezanih z EE: *ALDH7A1*, *ARHGEF9*, *ARX*, *CDKL5*, *EFHC1*, *GRIN2A*, *KCNQ2*, *PCDH19*, *PLCB1*, *PNKP*, *PNPO*, *POLG*, *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN8A*, *SLC25A22*, *SLC2A1*, *SPTAN1*, *ST3GAL3*, *ST3GAL5*, *STXBPI* (19, 21).

Zgodnja mioklonična epilepsija

Zgodnja mioklonična epilepsija se pojavlja redko. Mioklonični napadi se začnejo v prvih mesecih življenja, sprva lahko kot eratični (begavi) mioklonus, kasneje tudi kot masivni mioklonizmi. Za sindrom je poleg mioklonizmov patognomoničen vzorec izbruh-tišina v posnetku EEG. Etiologija bolezni je najpogostejše prirojena napaka presnove: glicinska encefalopatija, propionska, metilmalonska acidemija, piridoksinsko pomanjkanje, Menkesova bolezen in motnja glutamatnega prenašalca na notranji mitohondrijski membrani (mutacija v genu *SLC25A22*). Pri večini bolnikov sta že v prvih mesecih prisotna hud razvojni zaostanek in hipotonija. Napoved izida bolezni je slaba in je odvisna od etiologije.

Infantilni spazmi (Westov sindrom)

Infantilni spazmi (19, Westov sindrom) so najpogostejša oblika EE v obdobju dojenčka, ki lahko v drugem ali tretjem letu starosti preide v Lennox-Gastautov sindrom. Vrh pojavnosti je med 3. in 7. mesecem starosti. Za bolezen je značilna klinična slika trias epileptični napadi tipa spazmi v serijah, hipsaritmija v posnetku EEG in razvojni zaostanek oz. regres, ki se pojavi ob začetku napadov (9). Pri prej zdravem dojenčku motnjo v odzivanju na okolico starši hitro prepoznajo in poiščejo zdravniško pomoč. Pri otroku z razvojnimi zaostankom pa so spremembe manj opazne in bolnike pogosto diagnosticiramo s precejšnjim zamikom.

Pomembnost čim prejšnjega diagnosticiranja je zaradi želje po karseda kratkem intervalu med začetkom napadov oz. hipsaritmije in začetkom zdravljenja pri IS že dolgo znana. Hipsaritmija je namreč električni epileptični status, ki razdiralno vpliva na hitro razvijajoče se možgane (2, 10, 12). Z ustreznim in pravočasnim zdravljenjem lahko preprečimo pojav inteligenčne manjzmožnosti, če ta seveda ni posledica druge etiologije (14, 27).

Vzroki IS so najrazličnejši: prenatalni, predvsem malformacije možganov, kortikalne displazije, infarkt možganov, prirojene okužbe, perinatalni zapleti (npr. hipoksično-ishemična okvara), nevrokutani sindromi ipd., redkeje prirojene presnovne motnje in genetski vzroki. Med genetskimi vzroki gre zlasti za kromosomske nepravilnosti (Downov sindrom) in v zadnjem desetletju za na novo odkrite mutacije posameznih genov (*ARX*, *CDKL5*, *PCDH19*, *SPTAN1*, *STXBPI* idr.).

Najbolj učinkovito je zdravljenje z ACTH, s hidrokortizonom oz. z medrolom. Le pri tuberozni sklerozi je zdravilo izbire vigabatrin, sicer pa sta učinkovitost zdravljenja in napoved izida bolezni odvisni predvsem od etiologije. Pri trdovratnih IS moramo poleg steroidov uporabiti še kombinacijo več protiepileptičnih zdravil. Če je vzrok IS žariščna okvara, npr. žariščna kortikalna displazija, moramo ob napadih, ki se ne odzivajo na zdravila, pravočasno razmisliti o morebitnem kirurškem zdravljenju, ki bi omogočilo boljši izid bolezni glede kognitivnih posledic.

Huda mioklonična epilepsija dojenčka (sindrom Dravet)

Za sindrom Dravet so značilni napadi, ki se navadno začnejo pri približno 6. mesecu starosti pri sicer zdravem otroku. Največkrat se pojavijo ob okužbi s povišano temperaturo, kasneje pa so prisotni tudi ob normalni telesni temperaturi. Praviloma so dolgotrajni in po obliki klonični, pogosto enostranski (hemikonvulzije). V drugem in tretjem letu starosti se pojavijo še generalizirani tonično-klonični krči v spanju, mioklonični napadi in atipične absence. Pri četrtini bolnikov ugotavljamo občutljivost na utripajočo svetlobo (fotosenzibilnost). Napadi so pogosti in jih težko obvladamo z zdravili. Že pred odkritjem gena, ki je odgovoren za natrijeve kanalčke, so poročali o poslabšanju bolezni ob uporabi zdravil, ki blokirajo natrijeve kanalčke (npr. fenitoin, karbamazepin).

Etiologija sindroma Dravet (angl. *Dravet syndrome*, DS) je mutacija v genu za podenoto $\alpha 1$ napetostno odvisnih natrijevih kanalčkov *SCN1A* (28). Do danes so odkrili več kot 100 različnih mutacij tega gena, ki so povezane z različnimi fenotipi zgodnjih epilepsij, od generalizirane epilepsije z vročinskimi krči plus (angl. *generalized epilepsy with febrile seizures plus*, GEFS+) (29) in fenotipov z blažjimi oblikami na eni strani do DS na drugi strani.

Diagnoza DS temelji tako na kliničnih merilih kot tudi na merilih EEG. Opredelila jih je francoska psihiatrinja in epileptologinja Charlotte Dravet, ki je leta 1978 objavila značilnosti hude mioklonične epilepsije dojenčka (angl. *severe myoclonic epilepsy of infancy*, SMEI); sindrom so med prvimi prepoznali kot EE leta 2001 (30). Nedavno je dr. Charlotte Dravet razpravljala o vprašanju, ali pravzaprav lahko DS uvrščamo med EE v strogem pomenu, saj težko opredelimo, v kolikšni meri je kognitivni upad oz. stagnacija v zgodnjih fazah bolezni posledica same epilepsije. Meni namreč, da je kanalčkopatija sama po sebi pomemben vzrok v patogenezi nevrološkega poslabšanja (17, 31).

Ob prvi epizodi prolongiranih vročinskih krčev pri dojenčku sicer lahko posumimo na DS, a težko napovemo, kakšen fenotip bo imel (23, 32). Prvi posnetki EEG so namreč pri DS za razliko od dru-

gih oblik EE v obdobju zunaj napadov normalni. Napoved izida bolezni je slaba. Obdobju številnih napadov sicer sledi izboljšanje z relativno redkimi napadi, vendar pa po drugem letu starosti nastopi zastoj v umskem razvoju, pojavijo se ataksije, v drugem desetletju pa tudi postopen upad motoričnih spretnosti.

Epilepsija z migrirajočimi žariščnimi napadi pri dojenčku

Gre za hudo obliko EE pri dojenčku, ki pa se pojavlja redko. Bolezen so prvič opisali leta 1995 in jo poimenovali maligni migrirajoči parcialni napadi pri dojenčku (33). Napadi se začnejo v prvih tednih ali mesecih po rojstvu kot žariščni motorični, hemiklonični krči, najprej na eni strani in nato na drugi strani. Napadi se ponavljajo skoraj neprekinjeno in se selijo z ene strani na drugo. Korelat epileptiformne iktične aktivnosti spremljamo na posnetku EEG. Največkrat se bolezen pojavi sporadično, redko je prisotna v družini. Začetek napadov spremlja razvojni zastoj oz. regresija. Napoved izida bolezni je slaba z značilno zgodnjo umrljivostjo. Do nedavnega z vsemi dostopnimi diagnostičnimi metodami (vključno genetsko) ni bilo mogoče odkriti vzroka bolezni. Tudi posnetek MRI je sprva normalen. Danes poznamo tri gene z mutacijami oz. delecijami: pri sporadičnih primerih lahko pri kar 50 % bolnikov potrdimo mutacijo v *KCNT1*, genu za napetostno odvisne kalijeve kanalčke. Zanimivo je, da je pri bolnikih funkcija napetostno odvisnih kalijevih kanalčkov ojačana in ne zmanjšana ali oslABLJena kot pri večini drugih genetskih EE. Pri nekaterih bolnikih so odkrili delecijo v genu *SCN1A*, v nekaj primerih homozigotno delecijo gena *PLCB1*, lani pa še mutacijo v genih *SLC25A22* (34) in *TBC1D24* (35), ki smo jo pri dveh sorojcih odkrili tudi pri nas (36).

ZAKLJUČEK

Nove možnosti genskega diagnosticiranja omogočajo postavitev etiološke diagnoze pri mnogih prej nepojasnjenih epileptičnih encefalopatijah. Na genetski vzrok pomislimo predvsem pri EE, vezanih na starost in z normalnimi izvidi MRI in presnovnih

preiskav ter ob odsotnosti pridobljenih dejavnikov tveganja (npr. obporodni zapleti). Patofiziološki mehanizmi so pri mnogih oblikah EE še nepojasnjeni. Čeprav so posamezni sindromi oz. vrste genetsko opredeljenih EE večinoma redki, je natančna opredelitev sindroma osnova pri odločanju o zdravljenju in napovedi izida bolezni, genetska diagnoza pa je kljub precejšnji fenotipski variabilnosti pomembna za boljše poznavanje specifičnih kliničnih entitet in optimalno vodenje bolnika, ponuja pa tudi možnost genetskega svetovanja (28, 35).

LITERATURA

1. Hauser WA. Epidemiology of epilepsy in children. *Neurosurg Clin N Am* 1995; 6: 419–29.
2. Dulac O. Epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2001; 42(Suppl 3): 23–6.
3. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J 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: 676–5.
4. Capovilla G, Wolf P, Beccaria F, Avanzini G. The history of the concept of epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl 8): 2–5.
5. Jeavons PM, Livet HO. West syndrome: infantile spasms. V: Roger J, Bureau M, Dravet CH, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. London: John Libbey & Company Ltd, 1992: 53–65.
6. Aicardi J, Ohtahara S. Severe neonatal epilepsies with suppression–burst pattern. In: Roger J, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd ed. London: John Libbey & Company Ltd, 2002: 33–44.
7. Yamatogi Y, Ohtahara S. Early–infantile epileptic encephalopathy with suppression–burst, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 cases. *Brain Dev* 2002; 24: 13–23.
8. Ohtahara S, Yamatogi Y, Ohtsuka Y. Prognosis of the Lennox syndrome–long–term clinical and electroencephalographic follow–up study, especially with special reference to relationship with the West syndrome. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1976; 30: 275–87.
9. Plouin P, Jalin C, Dulac O, Chiron C. Ambulatory 24–hour EEG recording in epileptic infantile spasms. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1987; 17: 309–18.
10. Moshé SL. Epileptogenesis and the immature brain. *Epilepsia* 1987; 28(Suppl 1): S3–S15.
11. Wasterlain CG, Shirasaka Y. Seizures, brain damage and brain development. *Brain Dev* 1994; 16: 279–95.
12. Rakić P. Setting the stage for cognition: genesis of the primate cortex. In: Gazzaniga MS. *The new cognitive neurosciences*. 2nd ed. Cambridge: The MIT Press, 2000: 7–20.
13. Bourgeois JP, Goldman Rakić PS, Rakić P. Formation, elimination and stabilization of synapses in the primate cerebral cortex. V: Gazzaniga MS. *The new cognitive neurosciences*. 2nd ed. Cambridge: The MIT Press, 2000: 45–53.
14. Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983; 24: 135–58.
15. Jambaqué I, Chiron C, Dulac O, Raynaud C, Syrota P. Visual inattention in West syndrome: a neuropsychological and neurofunctional imaging study. *Epilepsia* 1993; 34: 692–700.
16. Chiron C, Dulac O, Bulteau C, Nuttin C, Depas G, Raynaud C, Syrota A. Study of regional cerebral blood flow in West syndrome. *Epilepsia* 1993; 34: 707–15.
17. Dravet C. Dravet syndrome history. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53(Suppl 2): 1–6.
18. Lado FA, Rubboli G, Capovilla P, Avanzini G, Moshé SL. Pathophysiology of epileptic encephalopathies. *Epilepsia* 2013; 54(Suppl 8): 6–13.
19. Weckhuysen S, Korff CM. Epilepsy: old syndromes, new genes. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14: 447.
20. Tavyev Asher Yj, Scaglia F. Molecular bases and clinical spectrum of early infantile epileptic encephalopathies. *Eur J Med Genet* 2012; 55: 299–308.
21. Mastrangelo M, Leuzzi V. Genes of early–onset epileptic encephalopathies: from genotype to phenotype. *Pediatr Neurol* 2012; 46: 24–31.
22. Writzl K, Rener Primec Z, Gnidovec Stražisar B, Osredkar D, Pečarič–Meglič N, Kranjc BS, Nishiyama K, Matsumoto N, Saitu H. Early onset West syndrome with severe hypomyelina-

- tion and coloboma-like optic discs in a girl with SPTAN1 mutation. *Epilepsia* 2012; 53: 106–10.
23. Harkin LA, McMahon JM, Iona X. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain* 2007; 130: 843–52.
 24. Nakamura K, Kato M, Osaka H, Writzl K, Gnidovec Stražičar B et al. Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome. *Neurology* 2013; 81: 1–7.
 25. Barcia G, Chemaly N, Gobin S, Milh M, Van Bogaert P, Barnerias C et al. Early epileptic encephalopathies associated with STXBP1 mutations: could we better delineate the phenotype? *Eur J Med Genet* 2014; 57: 15–20.
 26. Pavone P, Spalice A, Polizzi A, Parisi P, Ruggieri M. Ohtahara syndrome with emphasis on recent genetic discovery. *Brain Dev* 2012; 34: 459–68.
 27. Primec ZR, Stare J, Neubauer D. The risk of lower mental outcome in infantile spasms increases after three weeks of hypsarrhythmia duration. *Epilepsia* 2006; 47: 2202–5.
 28. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1327–32.
 29. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 120: 479–90.
 30. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 1–8.
 31. Brunklaus A, Zuberi SM. Dravet syndrome – from epileptic encephalopathy to channelopathy. *Epilepsia* 2014; 55: 979–84.
 32. Kanai K, Hirose S, Oguni H, et al. Effect of localization of missense mutations in SCN1A on epilepsy phenotype severity. *Neurology* 2004; 63: 329–34.
 33. Dulac O. Malignant migrating partial seizures in infancy. V: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, CA Tassinari, Wolf P, eds. London: John Libbey, 2005: 73–6.
 34. Poduri A, Heinzen EL, Chitsazadeh V, Lasorsa FM, Elhosary PC, LaCoursiere CM et al. SL-C25A22 is a novel gene for migrating partial seizures in infancy. *Ann Neurol* 2013; 74: 873–82.
 35. Milh M, Falace A, Villeneuve N, Vanni N, Cacciagli et al. Novel compound heterozygous mutation in TBC1D24 cause familial malignant migrating partial seizures of infancy. *Hum Mutation* 2013; 34: 868–72.
 36. Gnidovec Strazisar B, Neubauer D, Paro Panjan D, Writzl K. Early-onset epileptic encephalopathy with hearing loss in two siblings with TBC1D24 recessive mutation. [poslano v objavo].

Kontaktne osebi / Contact persons:

Asist. dr. Barbara Gnidovec Stražičar, dr. med., spec. pediatrije in spec. otr. nevrologije
 Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo
 Pediatrična klinika
 Univerzitetni klinični center Ljubljana
 Bohoričeva 20
 SI-1000 Ljubljana
 tel.: 522 92 72
 fax.: 522 93 57
 e-pošta: barbara.gnidovec@mf.uni-lj.si

Doc. dr. Zvonka Rener Primec, dr. med., spec. pediatrije in spec. otr. nevrologije
 Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo
 Pediatrična klinika
 Univerzitetni klinični center Ljubljana
 Bohoričeva 20
 1000 Ljubljana
 tel.: 522 92 72
 fax.: 522 93 57
 e-pošta: zvonka.rener@mf.uni-lj.si