

Encefalopatías epilépticas del lactante: lo prioritario es el estudio genético

Juan José García-Peñas, María Jiménez-Legido

Introducción. Las encefalopatías epilépticas del lactante constituyen un grupo de entidades donde la actividad epiléptica mantenida contribuye por sí misma al deterioro neurológico y cognitivo del paciente. Entre ellas se incluyen el síndrome de Ohtahara, la encefalopatía mioclónica precoz, el síndrome de West, el síndrome de Dravet y la epilepsia migratoria maligna del lactante. Estos síndromes se originan por etiologías variadas, incluyendo lesiones estructurales cerebrales, enfermedades metabólicas y hereditarias, y alteraciones genéticas, entre otras.

Objetivo. Presentar y discutir el conocimiento actual sobre los hallazgos genéticos en las encefalopatías epilépticas del lactante, el potencial correlato genotipo-fenotipo en las distintas formas de encefalopatías epilépticas y el impacto de estos nuevos hallazgos en la práctica clínica.

Desarrollo. En los lactantes con encefalopatías epilépticas, sin una etiología definida tras realizar una resonancia magnética cerebral, debe considerarse un abordaje etiológico que excluya patologías genéticas. En la actualidad, más de 50 genes se han asociado con la etiología de las encefalopatías epilépticas del lactante. Los paneles de múltiples genes analizados por técnicas de secuenciación masiva son una herramienta útil para el diagnóstico genético de estos pacientes.

Conclusiones. El conocimiento sobre la genética de las encefalopatías epilépticas del lactante ha revolucionado el abordaje diagnóstico y cada vez se implican más genes y distintos tipos de mutaciones en la patogenia de estas patologías. El desarrollo de clasificaciones específicas para las encefalopatías epilépticas genéticas puede contribuir a un mejor correlato genotipo-fenotipo, a orientar mejor el consejo genético y a considerar terapias específicas.

Palabras clave. Encefalopatía epiléptica. Encefalopatía genética. Epilepsia. Genética. Lactante. Tests genéticos.

Introducción

Las encefalopatías epilépticas del lactante constituyen un grupo heterogéneo de procesos con semiología y etiologías variables, incluyendo el síndrome de Ohtahara, la encefalopatía mioclónica precoz de Aicardi, los espasmos infantiles (con o sin síndrome de West), la epilepsia migratoria maligna del lactante y el síndrome de Dravet [1,2].

En los lactantes con encefalopatías epilépticas, la actividad epiléptica mantenida, en esta edad crítica del neurodesarrollo, contribuye por sí misma al deterioro progresivo de las funciones corticales cerebrales [1,2].

Entre las etiologías asociadas con las encefalopatías epilépticas del lactante destacan las anomalías estructurales (congénitas o adquiridas), las alteraciones genéticas (por anomalías cromosómicas o por disfunción de genes específicos) y los errores congénitos del metabolismo [1,2].

Los principales objetivos de esta revisión son presentar y discutir el conocimiento actual sobre los hallazgos genéticos en las encefalopatías epilépticas del lactante, el potencial correlato genotipo-fenoti-

po en las distintas formas de encefalopatías epilépticas y el impacto de estos nuevos hallazgos en la práctica clínica.

Conceptos generales sobre epilepsia genética infantil

Las epilepsias infantiles de base genética constituyen un grupo heterogéneo de patologías que suponen un porcentaje cada vez más amplio de los síndromes epilépticos refractarios [1-5]. En este grupo etiológico se implican muy diversos escenarios genéticos [3], incluyendo variaciones citogenéticas estructurales que se asocian con la epilepsia (microdeleciones, microduplicaciones y cromosomas en anillo), genes asociados con malformaciones del desarrollo cortical que generan epilepsia (*LIS1*, *DCX*, *ARX*...), genes y *loci* cromosómicos descubiertos en el contexto de trastornos del neurodesarrollo que pueden presentar epilepsia, como discapacidad intelectual síndromica, autismo síndromico y síndrome de Rett (*MECP2*, *CDKL5*, *FOXG1*, *ARX*...), y genes y *loci* cromosómicos con asociación específica

Sección de Neuropediatría.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid, España.

Correspondencia:
Dr. Juan José García Peñas.
Sección de Neuropediatría.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. E-28009 Madrid.

E-mail:
jgarcidelarape.1961@gmail.com

Declaración de intereses:
No existen conflictos de interés que condicionen la publicación de este artículo científico.

Aceptado:
10.04.17.

Cómo citar este artículo:
García-Peñas JJ, Jiménez-Legido M. Encefalopatías epilépticas del lactante: lo prioritario es el estudio genético. Rev Neurol 2017; 64 (Supl 3): S65-9.

© 2017 Revista de Neurología

Tabla 1. Fenotipos de epilepsia según los distintos genes.

<i>ARX</i>	Síndrome de Ohtahara, síndrome de West típico, espasmos epilépticos, epilepsia mioclónica, encefalopatía epiléptica discinética	<i>PCDH19</i>	Espectro Dravet, epilepsia con retraso mental limitada a mujeres, epilepsia focal migratoria maligna del lactante, complejo autismo-epilepsia
<i>CDKL5</i>	Espectro Rett con o sin epilepsia, encefalopatía epiléptica infantil precoz, síndrome de West, espasmos epilépticos infantiles, epilepsia focal migratoria maligna del lactante, espectro autista con o sin epilepsia, fenotipo Angelman-like con o sin epilepsia	<i>GABRG2</i>	Espectro Dravet, síndrome de crisis febriles-plus, complejo autismo-epilepsia
<i>SLC25A22</i>	Encefalopatía mioclónica precoz, síndrome de Ohtahara, epilepsia focal migratoria maligna del lactante	<i>DEPDC5</i>	Epilepsia focal familiar con foco variable, epilepsia secundaria a displasia cortical focal, espasmos epilépticos infantiles
<i>STXBPI</i>	Síndrome de Ohtahara, encefalopatía mioclónica precoz, otras encefalopatías epilépticas precoces no filiadas, síndrome de West de inicio precoz, epilepsia focal migratoria maligna del lactante, retraso mental no sindrómico asociado o no a epilepsia, epilepsias mioclónicas, síndrome de Dravet, autismo con o sin epilepsia, fenotipo Rett con o sin epilepsia, síndrome de Doose	<i>KCNQ2</i>	Encefalopatía epiléptica precoz, crisis neonatales precoces refractarias, crisis neonatales familiares benignas
<i>SPTAN1</i>	Síndrome de West de inicio precoz, espasmos epilépticos con evolución a epilepsia focal refractaria u otros tipos de encefalopatía epiléptica	<i>POLG1</i>	Síndrome de Alpers-Huttenlocher, encefalopatía epiléptica precoz, espasmos epilépticos infantiles, epilepsia focal migratoria maligna del lactante
<i>PLCβ1</i>	Encefalopatía epiléptica infantil precoz, espasmos epilépticos, epilepsia focal migratoria maligna del lactante	<i>TBC1D24</i>	Epilepsia mioclónica, epilepsia focal, epilepsia focal migratoria maligna del lactante, encefalopatía epiléptica precoz
<i>MAGI2</i>	Espasmos epilépticos infantiles, encefalopatía epiléptica precoz, síndrome de West	<i>UBE3A</i>	Fenotipo Angelman clásico, autismo-epilepsia, regresión autista con epilepsia, fenotipo combinado Angelman-Rett
<i>PNKP</i>	Síndrome de Ohtahara, síndrome de West, espasmos epilépticos, encefalopatía epiléptica precoz con crisis polimorfás	<i>MECP2</i>	Espectro Rett con o sin epilepsia
<i>PNPO</i>	Crisis neonatales precoces refractarias, encefalopatía epiléptica precoz con crisis polimorfás	<i>FOXG1</i>	Espectro Rett con o sin epilepsia
<i>SCN1A</i>	Espectro Dravet, epilepsia generalizada criptogénica, epilepsia focal criptogénica, síndromes de convulsiones febriles-plus, epilepsia focal migratoria maligna del lactante	<i>SLC25A12</i>	Epilepsia refractaria precoz, espasmos epilépticos, epilepsia mioclónica, epilepsia focal, autismo-epilepsia
<i>SCN1B</i>	Espectro Dravet, epilepsia generalizada criptogénica, epilepsia focal criptogénica, síndromes de convulsiones febriles-plus	<i>SLC2A1</i>	Fenotipo clásico GLUT1, epilepsia-ausencia de inicio precoz, epilepsia mioclónica, espasmos epilépticos refractarios, síndrome de Doose
<i>SCN2A</i>	Encefalopatía epiléptica precoz, espectro Dravet, epilepsia focal criptogénica, síndromes de convulsiones febriles-plus, epilepsia focal migratoria maligna del lactante	<i>PRRT2</i>	Epilepsia focal refractaria del lactante, crisis benignas del lactante (familiar y no familiar)
<i>SCN3A</i>	Encefalopatía epiléptica precoz con crisis polimorfás, epilepsia focal criptogénica	<i>ARHGEF9</i>	Encefalopatía epiléptica precoz con crisis polimorfás, complejo autismo-epilepsia
<i>SCN8A</i>	Encefalopatía epiléptica precoz con crisis polimorfás	<i>CHD2</i>	Encefalopatía epiléptica precoz, epilepsia mioclónica, síndrome de Lennox-Gastaut
<i>SCN9A</i>	Espectro Dravet, síndrome de crisis febriles-plus	<i>GRIN2A</i>	Encefalopatía epiléptica precoz, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Penélope
		<i>GRIN2B</i>	Síndrome de West, epilepsia focal refractaria, complejo autismo-epilepsia
		<i>QARS</i>	Epilepsia refractaria del lactante, epilepsia-poliiodistrofia
		<i>KCND2</i>	Epilepsia refractaria del lactante, regresión autista con epilepsia
		<i>KCNT1</i>	Epilepsia focal migratoria maligna del lactante, encefalopatía epiléptica precoz, epilepsia focal

con diversos síndromes epilépticos y encefalopatías epilépticas (*SCN1A* y *PCDH19* en el síndrome de Dravet, *STXBPI* en el síndrome de Ohtahara, *CDKL5*, *SPTAN* y *MAGI2* en el síndrome de West...).

En la última década, hemos asistido al descubrimiento de un creciente número de genes relacionados con la epilepsia infantil refractaria, implicándose cada vez más tipos de síndromes epilépticos,

principalmente las encefalopatías epilépticas de comienzo precoz, durante los primeros seis meses de vida [1-5]. Actualmente, resulta todavía muy difícil realizar un preciso correlato entre fenotipo y genotipo dado que un mismo gen produce muy diversos fenotipos clínicos y un fenotipo de epilepsia se puede deber a muy diferentes genes. No obstante, los estudios poblacionales amplios permiten definir dis-

tintas características de la evolución clínica y electroencefalográfica de la epilepsia para cada gen en concreto [3-5].

Genes implicados en la etiología de las encefalopatías epilépticas del lactante

Cada vez se describen más genes involucrados en el origen de muy diversos síndromes epilépticos pediátricos, especialmente en las encefalopatías epilépticas de inicio precoz con patrón de crisis tónicas, crisis focales o espasmos epilépticos [1-14]. Estos genes se relacionan con muy diversas funciones celulares y mecanismos de epileptogénesis [6], incluyendo morfogénesis y segmentación cerebral tipo *homeobox* (*ARX*), migración neuronal (*ARX*, *TBC1D24*, *DEPDC5*), sinaptogénesis (*STXBPI*, *PCDH19*, *MAGI2*, *PRRT2*), despliegue y función de espinas dendríticas (*CDKL5*, *KCND2*), estructura y función axonal (*SPTANI*), desarrollo y función de interneuronas (*ARX*, *SCN1A*, *GABRG2*), regulación de canales iónicos dependientes de voltaje (*SCN1A*, *SCN1B*, *SCN2A*, *SCN8A*, *KCNQ2*, *KCND2*, *KCNT1*), receptores del ácido gamma-aminobutírico (*GABRG2*), receptores del glutamato (*GRIN2A*, *GRIN2B*), regulación de neurotransmisores (*STXBPI*, *PNPO*), transcripción de señal celular nuclear (*CDKL5*, *MECP2*, *FOXG1*, *PLCβ1*, *QARS*), reparación del ácido desoxirribonucleico (*PNKP*), apoptosis neuronal (*SPTANI*), transporte celular de solutos (*SLC25A22*, *SLC2A1*, *AGC1*) y regulación del ácido desoxirribonucleico mitocondrial (*POLG1*), entre otros. En la tabla I se describen los fenotipos de epilepsia relacionados con cada gen en concreto.

Encefalopatías epilépticas infantiles relacionadas con alteraciones genéticas

Los fenotipos clínicos de epilepsia asociados con una base genética son muy variados y con una gran heterogeneidad clínica y evolutiva (Tabla II) [1-14]. Las alteraciones genéticas son especialmente importantes en el contexto de las encefalopatías epilépticas refractarias que comienzan en el período neonatal y durante el primer año de vida [1-14]. En el grupo de las epilepsias neonatales [1-7] destacan las encefalopatías epilépticas precoces, con o sin patrón de paroxismo-supresión en el registro del electroencefalograma (EEG), principalmente aquellas con crisis tónicas en primer término; destaca especialmente el síndrome de Ohtahara y es menos importante el origen genético para la encefalopatía

Tabla II. Genes implicados en los distintos síndromes epilépticos.

Encefalopatías epilépticas precoces	<i>STXBPI</i> , <i>ARX</i> , <i>CDKL5</i> , <i>SPTANI</i> , <i>SLC25A22</i> , <i>PLCβ1</i> , <i>MAGI2</i> , <i>PNKP</i> , <i>KCNQ2</i> , <i>SLC2A1</i> , <i>POLG1</i> , <i>SCN2</i> , <i>SCN3A</i> , <i>SCN8A</i> , <i>AGC1</i> , <i>PNPO</i> , <i>CHD2</i> , <i>HCN1</i> , <i>PIGO</i> , <i>GRIN2A</i> , <i>TBC1D24</i> , <i>SLC25A12</i> , <i>ARHGEF9</i> , <i>KCNT1</i>
Espasmos epilépticos infantiles y síndrome de West	<i>STXBPI</i> , <i>ARX</i> , <i>CDKL5</i> , <i>FOXG1</i> , <i>SPTANI</i> , <i>SLC25A22</i> , <i>PLCβ1</i> , <i>MAGI2</i> , <i>PNKP</i> , <i>KCNQ2</i> , <i>SLC2A1</i> , <i>DEPDC5</i> , <i>POLG1</i> , <i>AGC1</i> , <i>PNPO</i> , <i>SCN1A</i> , <i>SCN2A</i> , <i>SCN8A</i> , <i>KCND2</i> , <i>CHD2</i> , <i>HCN1</i> , <i>PIGO</i> , <i>GRIN2A</i> , <i>GRIN2B</i>
Epilepsia focal migratoria maligna del lactante	<i>SLC25A22</i> , <i>TBC1D24</i> , <i>STXBPI</i> , <i>CDKL5</i> , <i>PLCβ1</i> , <i>PCDH19</i> , <i>POLG1</i> , <i>SCN1A</i> , <i>SCN2A</i> , <i>SLC2A1</i> , <i>KCNT1</i>
Espectro Dravet	<i>SCN1A</i> , <i>PCDH19</i> , <i>SCN1B</i> , <i>SCN2A</i> , <i>STXBPI</i> , <i>GABRG2</i> , <i>GABRB3</i> , <i>GABRA1</i> , <i>SCN9A</i>
Epilepsia mioclónica precoz grave	<i>ARX</i> , <i>CDKL5</i> , <i>SLC25A22</i> , <i>TBC1D24</i> , <i>SLC2A1</i> , <i>POLG1</i> , <i>CHD2</i> , <i>STXBPI</i>
Espectro Rett con o sin epilepsia	<i>CDKL5</i> , <i>MECP2</i> , <i>FOXG1</i> , <i>UBE3A</i> , <i>STXBPI</i>
Complejo autismo-epilepsia	<i>ARX</i> , <i>CDKL5</i> , <i>MECP2</i> , <i>FOXG1</i> , <i>SCN1A</i> , <i>PCDH19</i> , <i>UBE3A</i> , <i>AGC1</i> , <i>KCND2</i> , <i>ARHGEF9</i> , <i>STXBPI</i>
Fenotipo Angelman	<i>UBE3A</i> , <i>CDKL5</i>
Encefalopatía epiléptica discinética	<i>ARX</i> , <i>MECP2</i> , <i>FOXG1</i> , <i>STXBPI</i> , <i>PNPO</i> , <i>SCN1A</i> , <i>TBC1D24</i> , <i>KCNQ2</i> , <i>SLC2A1</i> , <i>POLG1</i> , <i>PRRT2</i>

epiléptica mioclónica precoz de Aicardi. En el período del lactante [1-9] se implican principalmente las epilepsias con espasmos infantiles, con o sin síndrome de West con patrón de hipsarritmia en el EEG, el síndrome de epilepsia con crisis focales migratorias malignas del lactante, las epilepsias que asocian semiología de síndrome de Rett o regresión autista, y el síndrome de Dravet y las encefalopatías epilépticas Dravet-like.

Valor de las pruebas genéticas en las encefalopatías epilépticas del lactante

Los estudios genéticos en epilepsia infantil son cada vez más complejos e incluyen pruebas tan diversas como cariotipo de alta definición, FISH (*fluorescence in situ hybridization*), estudio de deleciones subteloméricas-MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*), SNP-array (*copy number variations by single nucleotide polymorphisms*), CGH-array (*comparative genomic hybridization*), WES (*whole exome sequencing*), estudios de genes específicos mediante método de secuenciación por dideoxinucleótidos de Sanger, o bien mediante estudios de PCR (*polymerase chain reaction*) cuantitativa o PCR en tiempo real, y paneles de múltiples genes implicados en encefalopatías

epilépticas mediante NGS (*next generation sequencing*) [1-16].

La utilidad de pruebas como cariotipo, FISH, MLPA, SNP-*array* y CGH-*array* en las encefalopatías epilépticas refractarias del lactante es muy limitada, salvo en casos que asocian retraso psicomotor o semiología autista con rasgos dismórficos, microcefalia o síndromes polimalformativos [3,15]. En estos fenotipos clínicos se han encontrado alteraciones cromosómicas como microdeleciones y microduplicaciones, principalmente en 1p36, 15q13.3, 16p13.11, 14q12 y 15q11.2, mediante estudios de CGH-*array*, en tan sólo un 1-2% de los pacientes estudiados [15].

El WES es una prueba compleja, dada la gran cantidad de información que aporta sobre variantes genéticas de significado incierto [12-14,16], aunque parece ser de gran ayuda cuando se combina con técnicas Sanger para encontrar mutaciones en genes conocidos. Puede resultar útil para hallar nuevos genes causales candidatos no asociados previamente con epilepsia y permite identificar variantes de genes que pueden influir en el fenotipo de la epilepsia.

Los estudios de genes específicos son generalmente poco rentables [1-3,16], a no ser que tengamos un fenotipo clínico muy específico, como es el caso de síndrome de Dravet para *SCN1A*, dado el difícil correlato entre genotipo y fenotipo para la mayoría de los genes conocidos. Por este motivo, el empleo de paneles que incluyan múltiples genes implicados en encefalopatías epilépticas infantiles, principalmente los paneles con técnica NGS, es mucho más rentable para orientar el posible origen genético de estas epilepsias [1,10,11,16].

Orientación de pruebas genéticas en las encefalopatías epilépticas del lactante

A la hora de evaluar a un lactante con una encefalopatía epiléptica es fundamental realizar una buena historia clínica de epilepsia, una exploración general pediátrica, un examen neurológico completo y un registro EEG, preferentemente un estudio video-EEG de vigilia y sueño con registro de crisis [1,2]. Con estos datos electroclínicos iniciales podemos definir, en la gran mayoría de los casos, un síndrome epiléptico concreto y conocer mejor cuáles son las etiologías más frecuentes en ese tipo de encefalopatía epiléptica [2,3]. En este momento inicial, es difícil realizar un abordaje diagnóstico genético dirigido, a no ser que tengamos datos como dismorfia facial, microcefalia o estigmas polimalformativos,

situaciones en las que consideraremos solicitar precozmente un estudio de CGH-*array* [15]. Por otra parte, un fenotipo clínico de epilepsia sugerente de síndrome de Dravet puede permitir solicitar un estudio genético específico dirigido a analizar mutaciones y deleciones en el gen *SCN1A* [3]. Otras veces, un patrón electroclínico típico de síndrome de Ohtahara, asociado con un trastorno del movimiento, puede orientar selectivamente a descartar una encefalopatía *STXBPI* [17].

Cuando el patrón electroclínico no permite orientar pruebas genéticas específicas, el segundo punto de inflexión es valorar los hallazgos de una resonancia magnética cerebral con protocolo de epilepsia [18]. Algunos patrones de resonancia magnética pueden dirigir las pesquisas diagnósticas para excluir determinados genes (p. ej., malformaciones de línea media cerebral y trastornos del desarrollo cortical en la encefalopatía *ARX* [3]).

No obstante, muchas veces, la resonancia magnética cerebral es normal o inespecífica y el clínico ha de optar entre solicitar un estudio metabólico o un estudio genético, principalmente del tipo de los paneles de genes de encefalopatías epilépticas infantiles mediante NGS. Aunque las enfermedades metabólicas representan apenas un 5% de las etiologías de este grupo de encefalopatías epilépticas [1-3], algunas de ellas son potencialmente tratables y deben excluirse lo más precozmente posible. Por ello, en la gran mayoría de casos, aunque las etiologías genéticas representan hasta un 10-30% de las causas de encefalopatías epilépticas del lactante [1-14], los estudios genéticos se realizan tras excluir etiologías estructurales y metabólicas.

Conclusiones

Los estudios genéticos en las encefalopatías epilépticas infantiles tienen un balance general muy positivo porque suprimen la angustia y la ansiedad de las familias que derivan de no tener un diagnóstico etiológico definido, evitan realizar pruebas complementarias innecesarias (p. ej., punción lumbar o biopsia muscular), ahorran tiempo y dinero al obtener un diagnóstico precoz dirigido, son importantes en algunos casos para conocer mejor la evolución natural de la epilepsia y del neurodesarrollo en un determinado síndrome epiléptico, pueden ayudar en algunos genes concretos a seleccionar mejor el tratamiento médico (p. ej., valproato y estiripentol para *SCN1A* en el síndrome de Dravet, y levetiracetam en la encefalopatía *STXBPI*), y permiten realizar un consejo genético familiar.

Bibliografía

- Gürsoy S, Erçal D. Diagnostic approach to genetic causes of early-onset epileptic encephalopathy. *J Child Neurol* 2016; 31: 523-32.
- Nordli DR Jr. Epileptic encephalopathies in infants and children. *J Clin Neurophysiol* 2012; 29: 420-4.
- Mastrangelo M, Leuzzi V. Genes of early-onset epileptic encephalopathies: from genotype to phenotype. *Pediatr Neurol* 2012; 46: 24-31.
- Sharma S, Prasad AN. Genetic testing of epileptic encephalopathies of infancy: an approach. *Can J Neurol Sci* 2013; 40: 10-6.
- International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genetic determinants of common epilepsies: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol* 2014; 13: 893-903.
- Williams CA, Battaglia A. Molecular biology of epilepsy genes. *Exp Neurol* 2013; 244: 51-8.
- 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.
- Striano P, De Jonghe P, Zara F. Genetic epileptic encephalopathies: is all written into the DNA? *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl 8): S22-6.
- Weckhuysen S, Korff CM. Epilepsy: old syndromes, new genes. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14: 447.
- Møller RS, Dahl HA, Helbig I. The contribution of next generation sequencing to epilepsy genetics. *Expert Rev Mol Diagn* 2015; 15: 1531-8.
- Chambers C, Jansen LA, Dhamija R. Review of commercially available epilepsy genetic panels. *J Genet Couns* 2016; 25: 213-7.
- Veeramah KR, Johnstone L, Karafet TM, Wolf D, Sprissler R, Salogiannis J, et al. Exome sequencing reveals new causal mutations in children with epileptic encephalopathies. *Epilepsia* 2013; 54: 1270-81.
- Epi4K Consortium; Epilepsy Phenome/Genome Project. De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature* 2013; 50: 217-21.
- Martin HC, Kim GE, Pagnamenta AT, Murakami Y, Carvill GL, Meyer E, et al. Clinical whole-genome sequencing in severe early-onset epilepsy reveals new genes and improves molecular diagnosis. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 3200-11.
- Beaudet AL. The utility of chromosomal microarray analysis in developmental and behavioral pediatrics. *Child Dev* 2013; 84: 121-32.
- Ream MA, Patel AD. Obtaining genetic testing in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2015; 56: 1505-14.
- Stamberger H, Nikanorova M, Willemsen MH, Accorsi P, Angriman M, Baier H, et al. STXBP1 encephalopathy: a neurodevelopmental disorder including epilepsy. *Neurology* 2016; 86: 954-62.
- Kirkham FJ. Indications for the performance of neuroimaging in children. *Handb Clin Neurol* 2016; 136: 1275-90.

Infantile epileptic encephalopathies: what matters is genetics

Introduction. Epileptic encephalopathies in infancy are defined as conditions where the sustained epileptic activity itself may contribute to the severe neurological and cognitive impairment. These epileptic encephalopathies include Ohtahara syndrome, early myoclonic epileptic encephalopathy, West syndrome, Dravet syndrome, and malignant migrating epilepsy in infancy. These syndromes result from identifiable primary causes, such as structural, neurodegenerative, metabolic, or genetic defects.

Aim. To present and discuss current knowledge regarding genetic findings in epileptic encephalopathies in infancy, phenotype-genotype correlations in different forms of paediatric epileptic encephalopathies, and the impact of these new findings in clinical practice.

Development. Patients with unclear etiologies after performing a brain magnetic resonance imaging should be considered for a further workup, which should include an evaluation for genetic defects. Nowadays, more than 50 genes have been associated with epileptic encephalopathies in infancy. Targeted next-generation sequencing panels show a high diagnostic yield in patients with epileptic encephalopathies.

Conclusions. Genetic knowledge about epileptic encephalopathies in infancy has revolutionized the diagnostic approach to these disorders, and an increasing number of gene mutations have been related to their pathogenesis. A more detailed classification of epileptic encephalopathies genotypes will improve the accuracy of genotype-phenotype correlation and genetic counseling. All these developments could yield therapeutic applications such as gene therapy or antiepileptic drugs 'tailored' to the specific genetic markers or targets.

Key words. Epilepsy. Epileptic encephalopathy. Genetic encephalopathy. Genetic tests. Genetics. Infancy.