



# IDENTIFICAÇÃO DE VARIANTES GENÉTICAS ESTRUTURAIS (CNVs) EM PACIENTES COM EPILEPSIA BENIGNA DA INFÂNCIA COM ESPÍCULAS CENTRO-TEMPORAIS

ALUNO: MATHEUS COLSATO BEVILACQUA

Aluno de graduação do curso  
de medicina, FCM-Unicamp

ORIENTADORA: PROFA. DRA. ISCIA LOPES-CENDES

Professora Titular do Departamento de Genética  
Médica e Medicina Genômica, FCM-Unicamp

CO-ORIENTADORA: DRA. TÂNIA KAWASAKI DE ARAÚJO

Departamento de Genética Médica e  
Medicina Genômica, FCM-Unicamp

## Introdução

As epilepsias encontram-se entre as condições neurológicas mais prevalentes na população, acometendo mais de 50 milhões de pessoas no mundo e apresentando uma incidência ao longo da vida de aproximadamente 3% (1-4). As crises epiléticas podem ser generalizadas, quando resultam de uma descarga epilética envolvendo todo o córtex cerebral, ou focais, quando a descarga origina-se em uma região cortical restrita. Ambas são categorizadas segundo sua provável etiologia, e as epilepsias idiopáticas (sem presumível lesão no sistema nervoso) são as que exibem maior predisposição genética (2). Dentre as epilepsias idiopáticas, destaca-se a epilepsia benigna da infância com espículas centro-temporais (EBIECT), também conhecida como epilepsia rolândica (ER). A EBIECT apresenta uma incidência de 1:2500 e corresponde a 15% de todas as síndromes epiléticas infantis, o que a torna a principal epilepsia focal idiopática da infância e a epilepsia genética da infância mais comum (6,7).

Tanto em epilepsias generalizadas quanto focais, CNVs (*copy number variations*) são um fator de risco já bastante conhecido, sendo também uma importante causa de encefalopatias epiléticas (EEs) (32-34). Diversos estudos têm apontado, como explicação para a diversidade de fenótipos em famílias específicas, a participação tanto de CNVs raras herdadas quanto CNVs *de novo* em alguns *hotspots*, o que sugere uma base molecular comum para múltiplos fenótipos. Mais recentemente, foi sugerido que crianças que apresentam EEs que compõem parte do espectro epilepsia-afasia, no qual a EBIECT pode ser classificada, podem carregar uma

combinação heterogênea de CNVs raros, localizados principalmente em genes de adesão celular associados ao autismo e ao comprometimento da linguagem (particularmente naquelas com a síndrome de Landau-Kleffner (SLK) ou com a síndrome de espícula-onda contínua durante sono lento (EOCS)) (11,12).

Apesar dos inúmeros esforços da comunidade científica para esclarecer as bases genéticas da EBIECT, mais estudos são necessários para que sejam melhor compreendidas, particularmente quando se trata do papel de CNVs nessa síndrome. É através da identificação das mutações responsáveis pela EBIECT que melhor compreenderemos os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela atividade epiléptica na síndrome.

## Objetivo

Identificar CNVs patogênicas em pacientes com EBIECT.

## Materiais e Métodos

Foram incluídos no estudo 359 indivíduos (26 pacientes não aparentados com EBIECT e 333 controles). CNVs de todos esses indivíduos foram avaliadas através do microarranjo Genome-Wide Human SNP array 6.0 (Affymetrix) e identificadas por meio de três algoritmos diferentes (13-15), sendo cada CNV definida pela intersecção dos três algoritmos, com mais de 50% de sobreposição.

A localização genômica e conteúdo gênico das CNVs detectadas foram definidos utilizando a sequência de referência *NCBI Build GRCh37/hg19*. A patogenicidade das CNVs foi estimada segundo as diretrizes do *American College of Medical Genetics (ACMG)* e do *Clinical Genome Resource (ClinGen)*.

Foram acessadas três bases de dados genômicas para sustentar as designações de patogenicidade: *Database of Genomic Variants (DGV, [dgv.tcag.ca/dgv/app/home](http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home))*, *Database of Genomic Variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources (DECIPHER, [decipher.sanger.ac.uk](http://decipher.sanger.ac.uk))*, e *UCSC ([genome.ucsc.edu](http://genome.ucsc.edu))*.

Para avaliar se os grupos diferiam em termos de frequência dos diferentes tamanhos de CNV, foi utilizado o teste de distância de Jensen-Shannon (JSD) para se medir a similaridade entre cada par de frequências. Em seguida, foi realizado um procedimento de *bootstrap* para se estimar a significância dos valores JSD observados. Além disso, após a combinação dos segmentos de CNV e a seleção das CNVs mais frequentes, foi utilizado o teste Exato de Fisher para verificar se havia diferença estatística na frequência de CNVs entre os grupos.

## Resultados

Nos 26 pacientes com EBIECT submetidos à análise, foram encontradas um total de 358 CNVs (208 deleções e 150 duplicações). A média de CNVs por indivíduo foi de 13,8 (8,0 deleções e 5,8 duplicações) com um tamanho médio de 323 kb para deleções e 200 kb para duplicações.

Quando comparados com o grupo controle, não foram encontradas diferenças significativas no tamanho de deleções ( $p=1$ ) ou duplicações ( $p=1$ ). Ademais, não se observou diferença significativa no número das CNVs entre casos e controles ( $W=5296$ ,  $p\text{-valor}=0,05748$ )

Das 358 CNVs identificadas no grupo de pacientes, 294 (82,12%) CNVs foram classificadas como benignas, 14 (3,91%) como provavelmente benignas, 32 (8,94%) como variantes de significado incerto, seis

(1,68%) como provavelmente patogênicas e dois (0,56%) como patogênicas. Cinco dos 26 (19,23%) pacientes analisados apresentaram CNVs classificadas como patogênicas ou provavelmente patogênicas.

Dentre essas, seis consistem em deleções classificadas como provavelmente patogênicas devido ao significativo número de genes contidos na CNV (> 35 genes). Nenhum dos genes nessas CNVs, entretanto, apresentava alguma relação com epilepsia que já estivesse estabelecida na literatura. As outras duas consistem em deleções patogênicas no cromossomo X na mesma paciente: a primeira, localizada na região Xp11.23 e com um tamanho de 1,2 Mb, e a segunda, encontrada na região Xq28 e com uma extensão de 2,4 Mb.

Na análise do conteúdo gênico dessas CNVs, foram identificados genes previamente reportados em pacientes com epilepsia e outros transtornos neurológicos e neuropsiquiátricos na literatura.

## Discussão

Uma das maneiras através das quais CNVs podem estar envolvidas nos mecanismos que levam a doenças é através da modificação da dosagem gênica (16). Logo, é uma importante causa no desenvolvimento de diversas doenças. No presente estudo foram utilizados três algoritmos, de modo a se evitar excesso de falsos positivos.

Ao se avaliar tamanho e número de CNVs (deleções e duplicações) por indivíduo, não foi observado maior número de CNVs no grupo de pacientes quando comparado com o controle. Entretanto, foram encontradas CNVs patogênicas/provavelmente patogênicas em cinco (19,23%) pacientes e patogênicas apenas em dois (7,69%) pacientes. Essas CNVs patogênicas afetam alguns genes que já foram previamente associados a transtornos do neurodesenvolvimento, como deficiência intelectual (DI) (17-28), transtorno do espectro autista (TEA) (17,26,29) e comprometimento da fala ou da linguagem (30), sugerindo um impacto significativo de processos essenciais do neurodesenvolvimento na patogênese de síndromes epiléticas.

As epilepsias benignas da infância, dentre as quais a EBIECT é a mais frequente, são atualmente consideradas diferentes manifestações clínicas de um mesmo espectro patológico. Essas epilepsias de base genética apresentam uma arquitetura genômica altamente heterogênea e podem estar associadas a comorbidades neurológicas.

Em relação ao cromossomo X, uma série de casos de CNVs patogênicas já foram reportadas, particularmente em indivíduos do sexo masculino. A maioria das portadoras do sexo feminino apresentam significativa inativação preferencial do cromossomo X com rearranjos cromossômicos. Desse modo, a maioria das portadoras são geralmente assintomáticas. Contudo, pacientes do sexo feminino com esses rearranjos podem apresentar manifestações clínicas se houver inativação aleatória do cromossomo X, uma inativação preferencial do cromossomo normal ou a presença de genes que escapam da inativação do X (31,32).

A paciente *ER15* apresentou duas microdeleções patogênicas de 1,2 Mb (Xp11.23) e 2,4 Mb (Xq28), a primeira afetando 75 genes e a segunda 109. Dentre os genes contidos na microdeleção em Xp11.23 previamente reportados em pacientes com epilepsia e outros transtornos neurológicos e neuropsiquiátricos na literatura estão *FTSJ1*, *KCND1*, *PQBP1*, *SLC35A2*, *SSX4*, *SYP*, *TFE3* e *WDR45*. Além desses, dentre os contidos na microdeleção Xq28 com as mesmas relações estabelecidas estão *BCAP31*, *FLNA*, *GDI1*, *IRAK1*, *SLC6A8*, *RAB39B*, *RPL10* e *MECP2* (33-76).

Em relação a essa paciente, a extensa presença de relatos na literatura que estabelecem a associação de variantes patogênicas de múltiplos genes afetados por essas CNVs a fenótipos similares ao reportado ou muitas vezes mais graves (mas com epilepsia dentre suas manifestações clínicas) corrobora a classificação

dessas CNVs como patogênicas. Além disso, sugere que haja realmente um efeito deletério das deleções de muitos dos genes por elas envolvidos sobre a paciente, podendo-se apontá-las como responsáveis pelo fenótipo de EBIECT que a paciente apresenta. Tendo-se em mente a extensão de ambas as CNVs, a combinação da haploinsuficiência desses múltiplos genes poderia implicar o fenótipo de epilepsia.

## Conclusão

Aqui reportamos CNVs que aparentam ser importantes para o desenvolvimento de EBIECT. Mesmo com um número amostral pequeno, as CNVs patogênicas identificadas demonstram a importância de se avaliar essas alterações na síndrome. A presença de relatos de CNVs similares em pacientes com outros tipos de epilepsia e demais transtornos do neurodesenvolvimento na literatura enfatiza a base genética complexa e heterogênea do espectro de epilepsias benignas da infância, sugerindo que há um impacto significativo de processos essenciais do neurodesenvolvimento na patogênese de síndromes epiléticas.

## Referências

1. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010;51(5):883-90.
2. Hauser RM, Henshall DC, Lubin FD. The Epigenetics of Epilepsy and Its Progression. *The Neuroscientist*. 2018 Apr 1;24(2):186-200.
3. Hesdorffer DC, Logroscino G, Benn EKT, Katri N, Cascino G, Hauser WA. Estimating risk for developing epilepsy: A population-based study in Rochester, Minnesota. *Neurology*. 2011 Jan 4;76(1):23-7.
4. Savage N. Epidemiology: The complexities of epilepsy. *Nature*. 2014 Jul 9;511:52-3.
5. Gonsales MC. Análise molecular e de correlação entre genótipo e fenótipo em epilepsias idiopáticas na infância. Universidade Estadual de Campinas; 2009.
6. Astradsson A, Olafsson E, Ludvigsson P, Björgvinsson H, Hauser WA. Rolandic epilepsy: an incidence study in Iceland. *Epilepsia*. 1998;39(8):884-886.
7. Lundberg S, Eeg-Olofsson O. Rolandic epilepsy: a challenge in terminology and classification. *Eur J Paediatr Neurol*. 2003 Sep 1;7(5):239-41.
8. Mefford HC, Muhle H, Ostertag P, Spiczak S von, Buysse K, Baker C, et al. Genome-Wide Copy Number Variation in Epilepsy: Novel Susceptibility Loci in Idiopathic Generalized and Focal Epilepsies. *PLOS Genet*. 2010 May 20;6(5):e1000962.
9. Mefford HC, Yendle SC, Hsu C, Cook J, Geraghty E, McMahon JM, et al. Rare copy number variants are an important cause of epileptic encephalopathies. *Ann Neurol*. 2011;70(6):974-85.
10. Olson H, Shen Y, Avallone J, Sheidley BR, Pinsky R, Bergin AM, et al. Copy number variation plays an important role in clinical epilepsy. *Ann Neurol*. 2014;75(6):943-58.
11. Lesca G, Rudolf G, Labalme A, Hirsch E, Arzimanoglou A, Genton P, et al. Epileptic encephalopathies of the Landau-Kleffner and continuous spike and waves during slow-wave sleep types: Genomic dissection makes the link with autism. *Epilepsia*. 2012;53(9):1526-38.
12. Rudolf G, Valenti MP, Hirsch E, Szepietowski P. From rolandic epilepsy to continuous spike-and-waves during sleep and Landau-Kleffner syndromes: Insights into possible genetic factors. *Epilepsia*. 2009;50(s7):25-8.
13. Olshen AB, Bengtsson H, Neuvial P, Spellman PT, Olshen RA, Seshan VE. Parent-specific copy number in paired tumor-normal studies using circular binary segmentation. *Bioinformatics*. 2011 Aug 1;27(15):2038-46.
14. Nilsen G, Liestøl K, Van Loo P, Moen Vollen HK, Eide MB, Rueda OM, et al. Copynumber: Efficient algorithms for single- and multi-track copy number segmentation. *BMC Genomics*. 2012 Nov 4;13(1):591.
15. Pique-Regi R, Ortega A, Asgharzadeh S. Joint estimation of copy number variation and reference intensities on multiple DNA arrays using GADA. *Bioinformatics*. 2009 May 15;25(10):1223-30.
16. Feuk L, Carson AR, Scherer SW. Structural variation in the human genome. *Nat Rev Genet*. 2006 Feb;7(2):85-97.
17. Firouzabadi SG, Kariminejad R, Vameghi R, Darvish H, Ghaedi H, Banihashemi S, et al. Copy Number Variants in Patients with Autism and Additional Clinical Features: Report of VIPR2 Duplication and a Novel Microduplication Syndrome. *Mol Neurobiol*. 2017 Nov 1;54(9):7019-27.
18. Osaka H, Takagi A, Tsuyusaki Y, Wada T, Iai M, Yamashita S, et al. Contiguous deletion of SLC6A8 and BAP31 in a patient with severe dystonia and sensorineural deafness. *Mol Genet Metab*. 2012 May 1;106(1):43-7.
19. Nizon M, Andrieux J, Rooryck C, Blois M-C de, Bourel-Ponchel E, Bourgois B, et al. Phenotype-genotype correlations in 17 new patients with an Xp11.23p11.22 microduplication and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2015;167(1):111-22.
20. Yamamoto T, Shimojima K, Shimada S, Yokochi K, Yoshitomi S, Yanagihara K, et al. Clinical impacts of genomic copy number gains at Xq28. *Hum Genome Var*. 2014 Jul 24;1:14001.
21. Ward DI, Buckley BA, Leon E, Diaz J, Galegos MF, Hofherr S, et al. Intellectual disability and epilepsy due to the K/L-mediated Xq28 duplication: Further evidence of a distinct, dosage-dependent phenotype. *Am J Med Genet A*. 2018 Mar;176(3):551-9.
22. Bourque DK, Hartley T, Nikkel SM, Pohl D, Tétreault M, Kernohan KD, et al. A de novo mutation in RPL10 causes a rare X-linked ribosomopathy characterized by syndromic intellectual disability and epilepsy: A new case and review of the literature. *Eur J Med Genet*. 2018 Feb 1;61(2):89-93.
23. Arican P, Cavusoglu D, Gencinar P, Ozyilmaz B, Ozdemir TR, Dundar NO. A De Novo Xp11.23 Duplication in a Girl with a Severe Phenotype: Expanding the Clinical Spectrum. *J Pediatr Genet*. 2018 Jun;7(2):74-7.
24. Harper CB, Mancini GMS, van Slegtenhorst M, Cousin MA. Altered synaptobrevin-II trafficking in neurons expressing a synaptophysin mutation associated with a severe neurodevelopmental disorder. *Neurobiol Dis*. 2017 Dec;108:298-306.
25. De novo mutations in the X-linked TFE3 gene cause intellectual disability with pigmentary mosaicism and storage disorder-like features | *Journal of Medical Genetics* [Internet]. [cited 2020 Jul 17]. Available from: <https://jmg.bmj.com/content/early/2020/05/14/jmedgenet-2019-106508.long>
26. Gonzalez-Sulser A. Rodent genetic models of neurodevelopmental disorders and epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Jan 1;24:66-9.
27. Khoury J, Kotagal P, Moosa ANV. Epileptic encephalopathy and brain iron accumulation due to WDR45 mutation. *Seizure*. 2019 Oct 1;71:245-6.
28. Nakashima M, Takano K, Tsuyusaki Y, Yoshitomi S, Shimono M, Aoki Y, et al. WDR45 mutations in three male patients with West syndrome. *J Hum Genet*. 2016 Jul;61(7):653-61.
29. Giannandrea M, Bianchi V, Mignogna ML, Sirri A, Carrabino S, D'Elia E, et al. Mutations in the Small GTPase Gene RAB39B Are Responsible for X-linked Mental Retardation Associated with Autism, Epilepsy, and Macrocephaly. *Am J Hum Genet*. 2010 Feb 12;86(2):185-95.
30. Lesca G, Rudolf G, Labalme A, Hirsch E, Arzimanoglou A, Genton P, et al. Epileptic encephalopathies of the Landau-Kleffner and continuous spike and waves during slow-wave sleep types: Genomic dissection makes the link with autism. *Epilepsia*. 2012;53(9):1526-38.
31. Dibbens LM, Tarpey PS, Hynes K, Bayly MA, Scheffer IE, Smith R, et al. X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat Genet*. 2008 Jun;40(6):776-81.
32. Nizon M, Andrieux J, Rooryck C, Blois M-C de, Bourel-Ponchel E, Bourgois B, et al. Phenotype-genotype correlations in 17 new patients with an Xp11.23p11.22 microduplication and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2015;167(1):111-22.
33. Firouzabadi SG, Kariminejad R, Vameghi R, Darvish H, Ghaedi H, Banihashemi S, et al. Copy Number Variants in Patients with Autism and Additional Clinical Features: Report of VIPR2 Duplication and a Novel Microduplication Syndrome. *Mol Neurobiol*. 2017 Nov 1;54(9):7019-27.

34. Osaka H, Takagi A, Tsuyusaki Y, Wada T, Iai M, Yamashita S, et al. Contiguous deletion of SLC6A8 and BAP31 in a patient with severe dystonia and sensorineural deafness. *Mol Genet Metab.* 2012 May 1;106(1):43-7.
35. Nizon M, Andrieux J, Rooryck C, Blois M-C de, Bourel-Ponchel E, Bourgeois B, et al. Phenotype-genotype correlations in 17 new patients with an Xp11.23p11.22 microduplication and review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2015;167(1):111-22.
36. Yamamoto T, Shimojima K, Shimada S, Yokochi K, Yoshitomi S, Yanagihara K, et al. Clinical impacts of genomic copy number gains at Xq28. *Hum Genome Var.* 2014 Jul 24;1:14001.
37. Ward DI, Buckley BA, Leon E, Diaz J, Galegos MF, Hofherr S, et al. Intellectual disability and epilepsy due to the K/L-mediated Xq28 duplication: Further evidence of a distinct, dosage-dependent phenotype. *Am J Med Genet A.* 2018 Mar;176(3):551-9.
38. Bourque DK, Hartley T, Nikkel SM, Pohl D, Tetreault M, Kernohan KD, et al. A de novo mutation in RPL10 causes a rare X-linked ribosomopathy characterized by syndromic intellectual disability and epilepsy: A new case and review of the literature. *Eur J Med Genet.* 2018 Feb 1;61(2):89-93.
39. Arican P, Cavusoglu D, Gencpinar P, Ozyilmaz B, Ozdemir TR, Dundar NO. A De Novo Xp11.23 Duplication in a Girl with a Severe Phenotype: Expanding the Clinical Spectrum. *J Pediatr Genet.* 2018 Jun;7(2):74-7.
40. Harper CB, Mancini GMS, van Slegtenhorst M, Cousin MA. Altered synaptobrevin-II trafficking in neurons expressing a synaptophysin mutation associated with a severe neurodevelopmental disorder. *Neurobiol Dis.* 2017 Dec;108:298-306.
41. De novo mutations in the X-linked TFE3 gene cause intellectual disability with pigmentary mosaicism and storage disorder-like features | Journal of Medical Genetics [Internet]. [cited 2020 Jul 17]. Available from: <https://jmg.bmj.com/content/early/2020/05/14/jmedgenet-2019-106508.long>
42. Gonzalez-Sulser A. Rodent genetic models of neurodevelopmental disorders and epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020 Jan 1;24:66-9.
43. Khoury J, Kotagal P, Moosa ANV. Epileptic encephalopathy and brain iron accumulation due to WDR45 mutation. *Seizure.* 2019 Oct 1;71:245-6.
44. Nakashima M, Takano K, Tsuyusaki Y, Yoshitomi S, Shimono M, Aoki Y, et al. WDR45 mutations in three male patients with West syndrome. *J Hum Genet.* 2016 Jul;61(7):653-61.
45. Giannandrea M, Bianchi V, Mignogna ML, Sirri A, Carrabino S, D'Elia E, et al. Mutations in the Small GTPase Gene RAB39B Are Responsible for X-linked Mental Retardation Associated with Autism, Epilepsy, and Macrocephaly. *Am J Hum Genet.* 2010 Feb 12;86(2):185-95.
46. Salomons GS, van Dooren SJ, Verhoeven NM, Cecil KM, Ball WS, Degrauw TJ, et al. X-linked creatine-transporter gene (SLC6A8) defect: a new creatine-deficiency syndrome. *Am J Hum Genet.* 2001 Jun;68(6):1497-500.
47. Cervera-Acedo C, Lopez M, Aguirre-Lamban J, Santibañez P, Garcia-Oguiza A, Poch-Olive ML, et al. A novel SLC6A8 mutation associated with motor dysfunction in a child exhibiting creatine transporter deficiency. *Hum Genome Var.* 2015;2:15037.
48. Comeaux MS, Wang J, Wang G, Kleppe S, Zhang VW, Schmitt ES, et al. Biochemical, molecular, and clinical diagnoses of patients with cerebral creatine deficiency syndromes. *Mol Genet Metab.* 2013 Jul;109(3):260-8.
49. Mercimek-Mahmutoglu S, Connolly MB, Poskitt KJ, Horvath GA, Lowry N, Salomons GS, et al. Treatment of intractable epilepsy in a female with SLC6A8 deficiency. *Mol Genet Metab.* 2010 Dec;101(4):409-12.
50. Cacciagli P, Sutera-Sardo J, Borges-Correia A, Roux J-C, Dorboz I, Desvignes J-P, et al. Mutations in BCAP31 cause a severe X-linked phenotype with deafness, dystonia, and central hypomyelination and disorganize the Golgi apparatus. *Am J Hum Genet.* 2013 Sep 5;93(3):579-86.
51. Clapham KR, Yu TW, Ganesh VS, Barry B, Chan Y, Mei D, et al. FLNA genomic rearrangements cause periventricular nodular heterotopia. *Neurology.* 2012 Jan 24;78(4):269-78.
52. Cellini E, Vetro A, Conti V, Marini C, Doccini V, Clementella C, et al. Multiple genomic copy number variants associated with periventricular nodular heterotopia indicate extreme genetic heterogeneity. *Eur J Hum Genet.* 2019 Jun;27(6):909-18.
53. Guerrini R, Carrozzo R. Epileptogenic brain malformations: clinical presentation, malformative patterns and indications for genetic testing. *Seizure.* 2001 Oct 1;10(7):532-47.
54. Guerrini R, Marini C. Genetic malformations of cortical development. *Exp Brain Res.* 2006 Aug 1;173(2):322-33.
55. Neul JL, Fang P, Barrish J, Lane J, Caeg E, Smith EO, et al. Specific Mutations in Methyl-CpG-Binding Protein 2 Confer Different Severity in Rett Syndrome. *Neurology.* 2008 Apr 15;70(16):1313-21.
56. Candelo E, Ramirez-Montaño D, Pachajoa H. Microduplication of Xp22.31 and MECP2 Pathogenic Variant in a Girl with Rett Syndrome: A Case Report. *Iran J Med Sci.* 2019 Jul;44(4):347-53.
57. Marafi D, Suter B, Schultz R, Glaze D, Pavlik VN, Goldman AM. Spectrum and time course of epilepsy and the associated cognitive decline in MECP2 duplication syndrome. *Neurology.* 2019 Jan 8;92(2):e108-14.
58. Yamamoto T, Shimojima K, Shimada S, Yokochi K, Yoshitomi S, Yanagihara K, et al. Clinical impacts of genomic copy number gains at Xq28. *Hum Genome Var.* 2014 Jul 24;1:14001.
59. Miller KE, Koboldt DC, Schieffer KM, Bedrosian TA, Crist E, Sheline A, et al. Somatic SLC35A2 mosaicism correlates with clinical findings in epilepsy brain tissue. *Neurol Genet* [Internet]. 2020 Jun 17;6(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7323482/>
60. Vals M-A, Ashikov A, Ilves P, Loorits D, Zeng Q, Barone R, et al. Clinical, neuroradiological, and biochemical features of SLC35A2-CDG patients. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(3):553-64.
61. Sim NS, Seo Y, Lim JS, Kim WK, Son H, Kim HD, et al. Brain somatic mutations in SLC35A2 cause intractable epilepsy with aberrant N-glycosylation. *Neurol Genet* [Internet]. 2018 Dec 5;4(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6283456/>
62. Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Koike T, Yoshitomi S, et al. A case of early onset epileptic encephalopathy with de novo mutation in SLC35A2: Clinical features and treatment for epilepsy. *Brain Dev.* 2017 Mar 1;39(3):256-60.
63. Kodera H, Nakamura K, Osaka H, Maegaki Y, Haginoya K, Mizumoto S, et al. De Novo Mutations in SLC35A2 Encoding a UDP-Galactose Transporter Cause Early-Onset Epileptic Encephalopathy. *Hum Mutat.* 2013;34(12):1708-14.
64. Chen H, Qian Y, Yu S, Xiao D, Guo X, Wang Q, et al. Early onset developmental delay and epilepsy in pediatric patients with WDR45 variants. *Eur J Med Genet.* 2019 Feb 1;62(2):149-60.
65. Behrends C, Sowa ME, Gygi SP, Harper JW. Network organization of the human autophagy system. *Nature.* 2010 Jul;466(7302):68-76.
66. Hor CHH, Tang BL. Beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN) as a genetically simple model of multifaceted neuropathology resulting from defects in autophagy. *Rev Neurosci.* 2019 24;30(3):261-77.
67. Hornemann F, Duc DL, Roth C, Pfäffle R, Huhle D, Merkschlagler A. Childhood Dystonia-Parkinsonism Following Infantile Spasms—Clinical Clue to Diagnosis in Early Beta-Propeller Protein-Associated Neurodegeneration. *Neuropediatrics.* 2020 Feb;51(1):22-9.
68. Adang LA, Pizzino A, Malhotra A, Dubbs H, Williams C, Sherbini O, et al. Phenotypic and Imaging Spectrum Associated With WDR45. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2020 Mar 11; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887899420300849>
69. Abidi A, Mignon-Ravix C, Cacciagli P, Girard N, Milh M, Villard L. Early-onset epileptic encephalopathy as the initial clinical presentation of WDR45 deletion in a male patient. *Eur J Hum Genet.* 2016 Apr;24(4):615-8.
70. Redon S, Benech C, Schutz S, Despres A, Gueguen P, Berre PL, et al. Intragenic deletion of the WDR45 gene in a male with encephalopathy, severe psychomotor disability, and epilepsy. *Am J Med Genet A.* 2017;173(5):1444-6.
71. Hermann A, Kitzler HH, Pollack T, Biskup S, Krüger S, Funke C, et al. A Case of Beta-propeller Protein-associated Neurodegeneration due to a Heterozygous Deletion of WDR45. *Tremor Hyperkinetic Mov.* 2017 Aug 8;7(0):465.
72. Carvill GL, Liu A, Mandelstam S, Schneider A, Lacroix A, Zemel M, et al. Severe infantile-onset developmental and epileptic encephalopathy caused by mutations in autophagy gene WDR45. *Epilepsia.* 2018 Jan;59(1):e5-13.
73. Liu W-T, Chen Q, Gao Z-J, Ji X-N, Xu K-M, Cao Y-Y. A Novel WDR45 Mutation in a 9-Month-Old Male Infant with Epileptic Spasms. *Chin Med J (Engl).* 2018 Dec 20;131(24):2991-2.
74. Zarate YA, Jones JR, Jones MA, Millan F, Juusola J, Vertino-Bell A, et al. Lessons from a pair of siblings with BPAN. *Eur J Hum Genet.* 2016 Jul;24(7):1080-3.
75. Yu H-C, Sloan JL, Scharer G, Brebner A, Quintana AM, Achilly NP, et al. An X-Linked Cobalamin Disorder Caused by Mutations in Transcriptional Coregulator HCF1. *Am J Hum Genet.* 2013 Sep 5;93(3):506-14.
76. Miao P, Feng J, Guo Y, Wang J, Xu X, Wang Y, et al. Genotype and phenotype analysis using an epilepsy-associated gene panel in Chinese pediatric epilepsy patients. *Clin Genet.* 2018;94(6):512-20.