



# SCN1A geninde yeni bir mutasyonun tanımlandığı Dravet Sendromu olgusu

A case of Dravet Syndrome with a newly defined mutation in the SCN1A gene

Gökçen Öz Tunçer, Serap Teber, Pelin Albayrak, Muhammet Gültekin Kutluk, Gülhis Deda

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Cite this article as:** Öz Tunçer G, Teber S, Albayrak P, Kutluk MG, Deda G. A Case of Dravet Syndrome with a newly defined mutation in the SCN1A gene. Turk Pediatri Ars 2018; 53(4): 259-62.

## Öz

Dravet Sendromu ilk yaşta genellikle ateşle ilişkili nöbetlerle ayırt edilen, yıkıcı seyirli bir epileptik sendromdur. Zamanla farklı nöbet tipleri gözlenir. Voltaj bağımlı sodyum kanallarını kodlayan SCN1A genindeki denovo işlev kaybı mutasyonları sendromdan sorumludur. Hipokampal GABAergic interneuronların tetiklenmesi bozulduğundan nöbet eşliğinin düştüğü varsayılmaktadır. SCN1A geninde yeni bir mutasyonun tanımlandığı 10 yaşında erkek, 10 aylıkken 8. ayda başlayıp tekrarlayan febril, klonik nöbetlerle başvurdu. Elektroensefalografi normaldi. Uzun süreli febril jeneralize-klonik nöbeti nedeniyle fenobarbital başlandı. Nöbetlerin devamı nedeniyle tedavi valproik asitle değiştirildi. İzlemde farklı antiepileptikler denendi, etkisizlik ya da yan etkiler nedeniyle kesildi. Nöbetleri ateşle tetiklenen, nadiren febril status şeklinde olan ve tedaviye dirençli hastadan istenen SCN1A gen analizinde heterozigot c.4018delC mutasyonu saptandı. Daha önce tanımlanmamış bu mutasyon çerçeve kayması ve erken stop kodonu oluşturmaları nedeniyle hastalık nedeni olarak değerlendirildi. Valproik asit tedavisine stripentol eklendi. Ateşle tetiklenen, tedaviye dirençli nöbetlerle seyreden ve psikomotor gelişimi yavaşlayan olgularda Dravet Sendromu akla gelmelidir. Tanı, tedavi ve izlemde genetik tanı önemlidir.

**Anahtar sözcükler:** Dravet sendromu, epilepsi, SCN1A geni

## Abstract

Dravet syndrome is a catastrophic progressive epileptic syndrome. De novo loss of function mutations on the SCN1A gene coding voltage-gated sodium channels are responsible. Disruption of the triggering of hippocampal GABAergic interneurons is assumed as the cause of fall in the seizure threshold. A ten-year-old boy first presented at age 10 months with febrile-clonic seizures, which began when he was aged 8 months. Electroencephalography was found as normal. Phenobarbital was initiated because of long-lasting seizures. However, his seizures continued and the therapy was replaced with valproic acid. On follow-up, different antiepileptics were used, which were stopped due to inefficiency or adverse effects. SCN1A gene analysis was performed and a heterozygous c.4018delC mutation was identified. This new frame-shift mutation resulting from an early stop-codon is thought to be the cause of the disease. Finally, he was prescribed valproic acid and stiripentol. For patients with fever-triggered, treatment-resistant seizures, and delayed psychomotor development, Dravet syndrome should be considered. Genetic diagnosis is important for treatment and follow-up.

**Keywords:** Dravet Syndrome, epilepsy, SCN1A gene

## Giriş

Dravet Sendromu yaşamın ilk aylarında başlayan bilişsel, davranışsal ve motor işlevlerde ilerleyici bozulmaya neden olan yıkıcı bir epileptik sendromdur.

Epileptik ensefalopati olarak görülen sendrom 1978'de Dravet tarafından süt çocukluğu döneminin ciddi mi-

yoklonik epilepsisi (SMEI) olarak tanımlanmış, benzer olgular zamanla dizinde bildirilmiştir (1).

Nöbet öncesinde normal olan hastalarda 6 ay civarında, önce fokal ya da jeneralize febril nöbetler görülür. Zamanla nöbet süresi uzar. Ayrıca afebril, jeneralize klonik ya da hemiklonik nöbetler ilk yaşta, miyoklonik, absans gibi diğer nöbetler ise 1-4 yaş arası ortaya çıkar. Sıcak

**Sorumlu Yazar / Corresponding Author :** Gökçen Öz Tunçer E-posta / E-mail: gokcenoz@hotmail.com

**Geliş Tarihi / Received:** 27.04.2016 **Kabul Tarihi / Accepted:** 03.02.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com) web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Turkish Pediatric Association - Available online at [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com)

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.4197

su ile özellikle başın yıkanması ve aşılar nöbetleri tetikleyebilir. Hastaların yarıya yakını ilk olarak status epileptikus tablosu ile karşımıza çıkabilir. Tüm bu nöbetler standart antiepileptik tedaviye dirençli seyrederek. İlk 6 ayda interiktal elektroensefalografiler (EEG) genelde normalken 3 yaş sonunda jeneralize simetrik ya da asimmetrik diken ya da çoklu diken dalga, fokal anormallikler gibi EEG bozuklukları izlenir. Bu bozukluklar uykuda artabilir. Fotoparoksizmal cevap hastalığın önemli bir bulgusudur. Başlangıçta nörolojik bakı normal olmakla beraber hastalığın seyri esnasında ataksi ve piramidal bulgular izlenebilir. Psikomotor gelişimsel gerilik hastalığın tanısı için önemlidir.

Zamanla klinik olarak tipik SMEI olgularının yanı sıra miyoklonik nöbetlerin ve EEG'de jeneralize diken dalga aktivitesinin izlenmediği, bilişsel bozulmanın daha sınırlı olduğu, atipik/sınırdaki (SMEB) olgular da tanımlanmıştır (2). Bu klinik heterojenite nedeni ile hastalık süt çocukluğu döneminin ciddi miyoklonik epilepsisi yerine Dravet Sendromu olarak adlandırılmıştır.

Dravet Sendromu sıklığı net olmamakla beraber farklı yayınlarda 1/20 000- 1/40 000 arasında bildirilmiş olan nadir bir hastalıktır (3, 4). Çoğu ailede febril nöbet ya da epilepsi öyküsü vardır. Bu yakınlık genetik bir nedeni düşündürmekte olup 2001 yılında voltaj kapılı sodyum kanallarının  $\alpha 1$  alt ünitesini kodlayan *SCN1A* geni mutasyonları ile hastalığın ilişkisi kanıtlanmıştır (5). Hastaların yaklaşık %75'inde bu gende mutasyon vardır.

SMEB olgularında SMEI olgularındaki gibi *SCN1A* geninde mutasyon izlenir ve klinik beklenti tipik olgularla benzerdir. *SCN1A* gen mutasyonunun SMEB olgularında SMEI olgularına oranla daha az olduğunu bildiren yayınlar vardır (6).

Epilepsi genleri içinde *SCN1A* klinik ile en çok ilişkilendirilmiş olanı olup birçok mutasyon tanımlanmıştır. Biz de kliniğimizde izlenen, miyoklonik nöbetlerin izlenmediği ve yeni bir mutasyonun tanımlandığı Dravet Sendromlu bir olguyu sunmak istedik.

## Olgu

On yaşında erkek hasta ilk olarak 10 aylıkken kliniğimize başvurdu. Sekiz aylıkken başlayıp tekrar eden febril jeneralize klonik nöbetleri vardı.

Hasta sorunsuz bir gebeliği izleyerek normal vajinal yolla komplikasyonsuz olarak doğmuştu. Hastanın

mental ve motor gelişimi yaşıtları ile uyumluydu. Fizik muayenesi normaldi.

Aralarında akrabalık olmayan anne ve babası sağlıklıydı. Ailede özellikle epilepsi ya da febril nöbet olmak üzere herhangi bir nöropsikiyatrik hastalık öyküsü yoktu.

Dokuz aylıkken dış merkezde çekilen kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi normaldi. Elektroensefalografide bozukluk saptanmadı, fakat aynı ay içerisinde 45 dk. süren febril jeneralize klonik nöbeti nedeni ile fenobarbital başlandı. İzleminde nöbetleri devam ettiği için 17 aylıkken tedavisi valproik asit ile değiştirildi. Bir buçuk yıl nöbetsiz izlendi. Üç yaşında nöbetleri yeniden başlayıp artınca karbamazepin ve lamotrijin denendi, fakat yarar görmediğinden kesildi. Hastaya topiramamat başlandı. Beş yıl nöbetsiz iken 9 yaşında nöbetleri tekrar başladı, zaten iyi olmayan okul başarısı iyice düştü. Elektroensefalografide sol frontotemporal bölgeden köken alıp yayılım gösteren epileptik anormali izlendi (Resim 1). Sırası ile klobazam, levetirasetam, okskarbazepin denendi; fakat etkin olmama ya da kilo kaybı, huzursuzluk gibi yan etkiler nedeni ile bu ilaçlar da kesildi.

Nöbetleri genellikle ateşle tetiklenen, nadiren febril status şeklinde izlenen, ayrıca zamanla afebril de olan ve tedaviye dirençli seyreden hastadan sınırda Dravet Sendromu ön tanısı ile gönderilen *SCN1A* gen analizinde heterozigot c.4018delC mutasyonu saptandı.

Valproik asit tedavisine, GABA üzerinde allosterik modülasyon yapan stiripentol eklenerek hasta izleme alındı. Stiripentol tedavisi öncesinde haftada birkaç defa kısa süreli atonik özellikte nöbetleri olurken tedavi sonrası yaşam kalitesi ve okul başarısı belirgin düzelen hasta 10 aydır nöbetsiz izlenmektedir. Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastanın ebeveynlerinden alınmıştır.

## Tartışma

Son yıllardaki gelişmeler kanalopatilerin önemli nörolojik hastalıklardaki rolünü ortaya çıkarmıştır. *SCN1A* genindeki de novo işlev kaybı mutasyonları çoğu olgudan sorumlu olmakla beraber *SCN1B*, *SCN2A*, *GABRG2*, *GABRA1*, *STXBP1*, *PCDH19* mutasyonları pozitif olan ya da klinik olarak Dravet Sendromu tanısı alıp mutasyon saptanamayan olgular da vardır (7, 8). Aile öyküsü olmayan hastalarda yapılan genetik

araştırmalarla saptanan de novo mutasyonlar ile beraber 300'ün üzerinde SCN1A mutasyonu tanımlanmıştır. Ayrıca SCN1A anomalileri jeneralize epilepsi+ febril nöbet (GEFS+) saptanan ailelerde %5-10 sıklığında bulunmuştur. Fakat mutasyon genelde Dravet Sendromu'na neden olmaktadır (9). Mutasyonu taşıyan bireyler arasında tipik olgulardan sınırdaki olgulara varan klinik değişkenlik izlenebilir. Hatta aynı mutasyonu taşıyan aile bireylerinin bazılarında sadece febril nöbet ya da mental gerilik ve Dravet Sendromu gelişebilir. Bu nedenle ılımlı klinik fenotiplerde de SCN1A mutasyon varlığı düşünülmelidir.

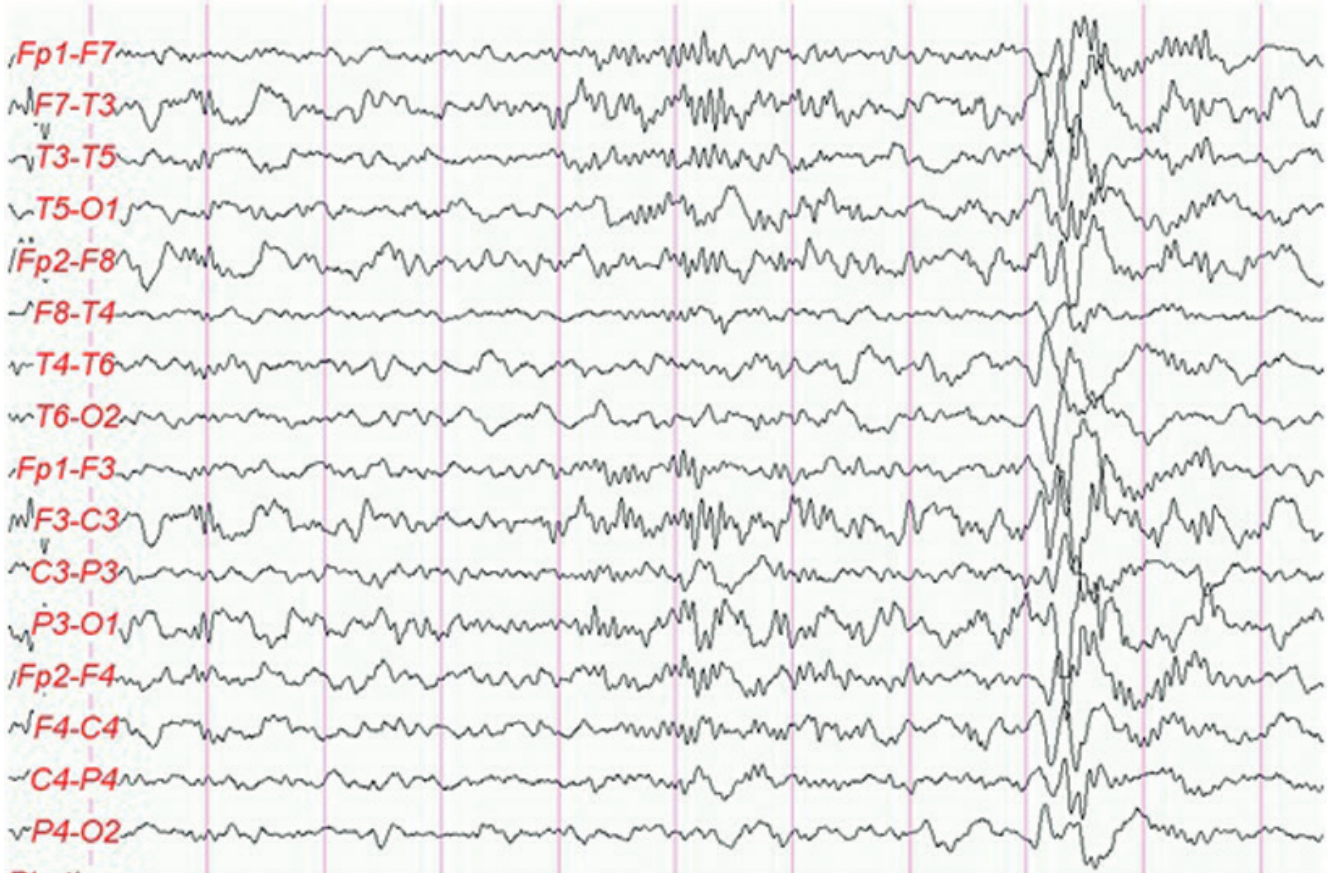
Hipokampal GABAerjik inter nöronların tetiklenmesi bozulduğundan nöbet eşiğinin düştüğü varsayılmaktadır. GABAerjik nörotransmisyon tamirinin nöbetleri azaltabileceği gibi diğer nörolojik işlevleri de iyileştirdiği düşünülmektedir.

Elektroensefalografi bozuklukları ne kadar erken saptanırsa gelişimsel seyir o kadar kötüdür. Epilepsilerde beklenmedik ani ölümler ("sudden unexpected death in epilepsy") diğer epileptik sendromlarla karşılaştırıldığında Dravet Sendromu'nda daha sık görülür.

Tedavide valproik asit, klobazam, topiramet, levetirasetam, stiripentol ve ketojenik diyet uygun seçenekler iken, karbamazepin ve lamotrijin bizim hastamızda da olduğu gibi nöbet sıklığını artırabilir. Bu nedenle bu ilaçlardan kaçınmak önemlidir.

Bu olguda olduğu gibi miyoklonik nöbetlerin ya da jeneralize diken dalga aktivitesi gibi EEG bulgularının saptanmadığı, fakat tipik Dravet Sendromlu olgularla benzer klinik seyir gösteren sınırdaki olgular da spektrumun içinde kabul edilmektedir. Miyoklonik epileptik bir sendromda miyoklonik nöbet yokluğu bilgisi artık kanıksanmış olsa da gözden kaçabilmektedir. Tipik klinik bulgular zaman içinde geliştiği için erken tanı zor olabilmektedir. Elektroensefalografi de erken dönem tanıda sınırlı yardım sağlar.

Günümüzde klinisyenler özellikle uzamış ve lateralize febril nöbet varlığında SCN1A gen analizinden yararlanmaktadır. Eğer mutasyon saptanırsa hastanın kliniği göz önüne alınarak GEFS+, tipik ya da sınırdaki Dravet Sendromu tanılarını gözden geçirilmelidir. Çoğu SCN1A mutasyonu de novo oluşur (%82). Marini ve ark. (9) çalışmasında SMEB hastalarında genelde missense mu-



Resim 1. EEG; Sol hemisfer frontotemporal bölgeden köken alıp jeneralizasyon gösteren epileptik anomali

tasyon bulunmuşken (%62,5), SMEI hastalarında ise erken sonlanma, splice site ya da genomik değişiklikler (%64,5) izlenmiştir. Benzer şekilde Fukuma ve ark. (6) çalışmasında SMEI'da nonsens ve çerçeve kayması erken sonlanma mutasyonları (63,2%) ve missense mutasyonlar (%36,8) saptanmışken, SMEB'de sadece missense mutasyonlar (%100) görülmüştür. Dizindeki diğer yayınlar da göz önüne alındığında SMEI olgularının tamamına yakınında neden nonsense, splice site ve çerçeve kayması nedeni ile SCN1A molekülünün erken sonlanması iken, missense mutasyonlar daha ılımlı bir klinik gidişatı olan SMEB'e neden olmaktadır (10).

Bizim hastamızda saptanan SCN1A mutasyonu daha önce tanımlanmamış olup çerçeve kayması ve erken stop kodonu oluşturması ile hastalık nedeni olarak değerlendirildi. Yeni saptanan bu erken sonlanmaya neden olan mutasyon beklenenin aksine SMEI değil SMEB tablosuna yol açmıştır. Olgumuz ve bahsedilen çalışmalar genel olarak gözden geçirildiğinde, tüm bu mutasyonların her iki tabloya da farklı sıklıklarda neden olabileceği görülmektedir. Bu heterojenite SCN1A mutasyonlarına eşlik eden başka genetik etmenlerin de varlığını akla getirmektedir.

Hastalığın tedavisinde uygun antiepileptik ilaç seçimi, gereksiz tetkikten kaçınmak, seyri öngörebilmek ve %10'u bulan ölüm riski konusunda farkındalık için genetik tanı önemlidir. Zira yıllar sonra bile olsa nöbet kontrolünün bilişsel duruma katkısı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle hastamız gibi sınırda olgular da akılda tutulmalı ve genetik tanıdan yararlanılmalıdır.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastanın ebeveynlerinden alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - S.T., G.T.; Tasarım - G.T.; Denetleme - G.D., S.T.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - M.G.K., P.A.; Analiz ve/veya Yorum - G.D., S.T., G.T.; Literatür Taraması - P.A.; Yazıyı Yazan G.T., M.G.T.; Eleştirel İnceleme - G.D., S.T., G.T., P.A., M.G.T.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Mali Destek:** Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from patients' parents who participated in this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - S.T., G.T.; Design - G.T.; Supervision - G.D., S.T.; Data Collection and/or Processing - M.G.K., P.A.; Analysis and/or Interpretation - G.D., S.T.; Literature Review - P.A.; Writing - G.T., M.G.T.; Critical Review - G.D., S.T., G.T., P.A., M.G.T.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

1. Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. *Vie Med* 1978; 8: 543-8.
2. Yakoub M, Dulac O, Jambaque I, Chiron C, Plouin P. Early diagnosis of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev* 1992; 14: 299-303. [\[CrossRef\]](#)
3. Hurst DL. Epidemiology of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia* 1990; 31: 397-400. [\[CrossRef\]](#)
4. Bayat A, Hjalgrim H, Møller RS. The incidence of SCN1A-related Dravet syndrome in Denmark is 1:22,000: a population-based study from 2004 to 2009. *Epilepsia* 2015; 56: 36-9. [\[CrossRef\]](#)
5. 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. [\[CrossRef\]](#)
6. Fukuma G, Oguni H, Shirasaka Y, et al. Mutations of neuronal voltage-gated Na<sup>+</sup> channel alpha 1 subunit gene SCN1A in core severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) and in borderline SMEI (SMEB). *Epilepsia* 2004; 45: 140-8. [\[CrossRef\]](#)
7. Shi X, Yasumoto S, Nakagawa E, Fukasa T, Uchiya S, Hirose S. Missense mutation of sodium channel gene SCN2A causes Dravet syndrome. *Brain Dev* 2009; 31: 758-62. [\[CrossRef\]](#)
8. Carvill GL, Weckhuysen S, McMahon JM, et al. GABRA1 and STXBP1: novel genetic causes of Dravet syndrome. *Neurology* 2014; 82: 1245-53. [\[CrossRef\]](#)
9. Marini C, Mei D, Temudo T, et al. Idiopathic epilepsies with seizures precipitated by fever and SCN1A abnormalities. *Epilepsia* 2007; 48: 1678-85. [\[CrossRef\]](#)
10. Ito M, Nagafuji H, Okazawa H, et al. Autosomal dominant epilepsy with febrile seizures plus with missense mutations of the (Na<sup>+</sup>)-channel  $\alpha$ 1 subunit gene, SCN1A. *Epilepsy Res* 2002; 48: 15-23. [\[CrossRef\]](#)