

Ateşli Nöbetler ve Genetik

FEBRILE SEIZURES AND GENETICS

Dr. Tuğba HIRFANOĞLU,^a Dr. Ayşe SERDAROĞLU,^a Dr. Ali CANSU^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nöroloji BD, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Ateşli nöbetler (AN), çocukluk çağıının en sık görülen nöbetlerindendir. Epilepsili olguların yaklaşık %13'ünde çocukluk yıllarında geçirilmiş ateşli nöbet öyküsü bulunmaktadır. Nörogelişimsel anormalliklerin varlığı, aile öyküsü, tekrarlayan ateşli nöbetler, ateşin yükselmesi ile AN geçirme arasında sürenin kısa olması, kompleks AN varlığı gibi faktörlerin ileride gelişecek ateşsiz nöbetlere yatkınlık oluşturduğu ve bir kısmının altında da genetik yatkınlığın olduğu saptanmıştır. Ailesel genetik epileptik sendromlardan biri olan ateşli nöbet artı jeneralize epilepsiler (generalized epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+), AN'nin 6 yaşından sonra devam etmesi ya da bu nöbetlere ateşsiz nöbetlerin de eklenmesi olarak tanımlanmaktadır. Ateşli nöbet artı jeneralize epilepsisi olan ailelerde, voltaj bağımlı sodyum kanalları alt biriminde ve ligand bağımlı GABA_A reseptörlerinin $\gamma 2$ alt biriminde çeşitli mutasyonlar saptanmıştır. Ayrıca hipokampal sklerozu olan temporal lob epilepsili ve bebeklik dönemi ciddi miyoklonik epilepsi (SMEI)'li olgularda da ateşli nöbet öyküsü, yine GEFS+'dekine benzer şekilde sodyum ve GABA reseptörlerinde çeşitli mutasyonlar olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle, rutin epilepsi değerlendirmeleri sırasında dikkatli aile öyküsü ve aile ağacının çıkarılması bize epilepsideki genetik faktörleri anlamamıza yardımcı olabileceği gibi tanı, tedavi ve prognozun kararında da katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Ateşli nöbet, genetik, ateşli nöbet artı jeneralize epilepsiler, bebeklik dönemi ciddi miyoklonik epilepsi, temporal lob epilepsi

Abstract

Febrile seizures (FS) are the most common convulsive syndrome in childhood. About 13% of patients with epilepsy have a history of febrile seizures in childhood. Various factors including neurodevelopmental abnormalities, a family history of epilepsy, recurrent FS, brief duration of fever before FS, and complex FS are identified as potential predictors of subsequent epilepsy. A genetic predisposition was detected in some of these factors. Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+), a familial genetic epileptic syndrome, is defined as a FS lasting beyond 6 years of age or subsequent afebrile seizures. Mutations in the genes of subunits of the voltage-gated sodium channel and the $\gamma 2$ subunit of the ligand-gated GABA_A receptor were identified in GEFS+ families. Furthermore, antecedent FS history is commonly observed in patient with temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis and severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI). There are also many various mutations in the sodium and GABA receptors in these two diseases similar to GEFS+. Therefore, a careful family history and pedigree evaluation may help us for understanding the genetic features of epilepsy and also contribute to management of diagnosis, treatment, and prognosis during routine epilepsy evaluation.

Key Words: Febrile convulsion, genetic, generalized epilepsy with febrile seizures plus, severe myoclonic epilepsy in infancy, temporal lobe epilepsy

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2007, 16:178-185

Geçmiş yıllarda idiyopatik epilepsilerin genetik orijinli, semptomatik ve kriptojenik epilepsilerin ise kazanılmış nedenlere bağlı olduğu düşünülmekteydi. Son zamanlarda

yapılan çalışmalarda kriptojenik epilepsilerin de genetik nedenlerinin olabileceği düşünülmeye başlanmıştır. Böyle olgularda altta yatan genetik özellikleri anlamak tanı, tedavi ve prognoz açısından oldukça önemlidir.^{1,2}

Ateşli nöbet artı jeneralize epilepsiler (generalized epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+), otozomal dominant (O.D.) nokturnal frontal lob epilepsiler, ailesel temporal lob epilepsi, değişik odaklarda ortaya çıkan ailesel parsiyel epilepsi, bebeklik dönemi ortaya çıkan iyi huylu

Geliş Tarihi/Received: 14.07.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.11.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Tuğba HIRFANOĞLU
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Çocuk Nöroloji BD, ANKARA
tluleci13@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

ailesel nöbetler, bebeklik dönemi ortaya çıkan ailesel nöbetler ve koreatetoz, konuşma bozukluğu ile giden otozomal dominant rölantik epilepsiler, egzersiz ile tetiklenen paroksizmal distoni ve yazıcı krampı ile birlikte olan otozomal resesif (O.R.) rölantik epilepsi son zamanlarda tanımlanan epilepsi sendromları olup tek gen kalıtımı ile geçtikleri bildirilmektedir.¹

Ateşli Nöbetler

Ateşli nöbetler (AN), çocukluk döneminde görülen en sık nöbetlerden biri olup 6 ay-6 yaş arası ateşin tetiklediği özel bir sendromdur (Tablo 1).^{1,2} Nöbetler; vücut ısısı değişiklikleri, yüksek ateş (38-40°C) ve enfeksiyon sırasında ortaya çıkan inflamatuvar araçlar tarafından tetiklenebilmektedir. Ateş, aynı zamanda yetişkin nöbetlerinin de %14'ünün uyarıcısı olarak karşımıza çıkmaktadır.^{1,2}

Hipertermi, aksiyon potansiyel oluşumunu uyarır, Ca²⁺ akımını engeller, eksitatuvar sinaptik iletimi artırır ve olgunlaşmamış hipokampusta gama amino butirik asit (GABA) salınımını azaltarak nöronal inhibisyonu baskılar.³

Enfeksiyöz hastalıklar, proepileptojenik IL-1β gibi pirojenik inflamatuvar araçların salınımını artırarak indirekt yoldan epileptogenezi uyarır.² Yine yapılan bazı çalışmalarda ratlarda uzun süreli AN'nin, hipokampal GABA'erjik sinyallerde ısrarlı bir proepileptojenik değişikliğe neden olduğu saptanmıştır.³

Irksal özellikler de AN'nin prevalansını etkilemektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa'da prevalans %2-5 iken Japonya ve Pasifik adalarında bu oran %7-14'tür.⁴ Yapılan prospektif çalışmalarda AN geçiren çocukların %2-7'sinde daha sonraki yıllarda ateşsiz nöbet gelişebileceği, bunun da genel popülasyona göre 2-10 kat fazla olduğu bildirilmektedir.^{5,6} Kompleks AN'de bu oran %4-12 iken basit AN'de %2'dir. Yine AN'den sonra epilepsi gelişme riski, olguları takip etme süresi uzadıkça artmaktadır. Yedi yaşında risk %3 iken, 25 yaşında %7'ye çıkmaktadır. Retrospektif çalışmalar, epileptik olguların %10-15'inde geçirilmiş AN öyküsü olduğunu göstermektedir (Tablo 2).^{2,5}

Tablo 1. Ateşli nöbetlerde klinik.²

Basit (sık, tipik) AN
6ay-6 yaş, ateş genellikle 38,5°C'nin üzerinde
Öncesinde intrakraniyal enfeksiyon ya da ateşsiz nöbet öyküsünün olmaması
Kısa, jeneralize, klonik, tonik-klonik ya da atonik
Her ateşli hastalıkta genellikle tek nöbet
Olguların %30-40'ında tekrarlama
İyi seyirli, profilaksi gerektirmez
AN'nin diğer fenotipik formları
Kompleks: Fokal nöbetler/fokal nörolojik bulgu, aynı ateşli hastalık sırasında 24 saat içinde çoklu nöbet, 10 dakikadan uzun, ateşli status epileptikus
Sık tekrar
6 yaş üzerinde devam ederse ateşli nöbet artı jen. epilepsi

Tablo 2. Epilepsi sendromlarında AN öyküsünün sıklığı.²

Jeneralize Epilepsiler
<i>İdiyopatik</i>
Çocukluk dönemi absans epilepsiler: %20
Juvenil miyoklonik epilepsi: %5-10
<i>Semptomatik ya da kriptojenik</i>
Miyoklonik astatik epilepsi: %11-28
Lennox-Gastaut sendromu: %8
Parsiyel Epilepsiler
<i>İdiyopatik</i>
Çocukluk dönemi iyi seyirli rölantik epilepsi: %8
Çocukluk dönemi idiyopatik oksipital lob epilepsi: %17
<i>Semptomatik</i>
Temporal lob epilepsiler (TLE): %25
Dirençli mesiyal TLE: %50-80
Diğer neokortikal epilepsiler: %6

Her ne kadar AN'nin prognozunun iyi olduğu kabul edilse de uzun dönem takiplerde özellikle komplike AN'nin benign seyirli olmadığını düşündüren bazı veriler bulunmaktadır. Bunlar arasında nörogelişimsel anormalliklerin varlığı, aile öyküsü, tekrarlayan AN, ateşin yükselmesi ile AN geçirme arasında kısa bir sürenin oluşu ve kompleks AN varlığı, ileride gelişecek ateşsiz nöbetlere yakınlık oluşturmaktadır. Bu faktörlerin bir kısmının altında genetik yakınlık olduğu saptanmıştır.^{1,2}

Yapılan geniş aile çalışmalarında tekrarlayan AN'de inkomplet penetranslı O.D. kalıtımın, izole

olgularda ise multifaktöriyel kalıtımın rol oynadığı saptanmıştır.^{2,7,8} Her biri farklı kromozomlarda yerleşik 5 lokusa bağlantı gösteren otozomal dominant formlar FEB1, FEB2, FEB3, FEB4 ve FEB5 hastalığı olmak üzere 5 grupta toplanmıştır. Yapılan geniş aile çalışmalarında; FEB1 hastalığı, 8q13-21 lokusundaki gen mutasyonu ile Avustralya'da; FEB2 hastalığı, 19p13.3 lokusundaki gen mutasyonu ile Amerika'da; FEB3 hastalığı, 2q23-24 lokusundaki gen mutasyonu ile Amerika'da; ayrıca FEB4 hastalığına neden olan 5q14-15 lokusundaki gen mutasyonu Japonya'da 47 küçük ailede ve FEB5 hastalığına neden olan 6q22-24 lokusundaki gen mutasyonu beş geniş ailede saptanmıştır.^{2,7,8} FEB2 hastalığı, daha çok ateşsiz nöbet öyküsü olmayan kompleks AN'den sorumlu iken; FEB1, FEB3, FEB4 hastalıkları ateşsiz nöbet öyküsünün de olduğu ailelerde saptanmıştır.^{2,7,8} FEB3 hastalığına neden olan gen mutasyonunun olduğu bölgede aynı zamanda Na⁺ kanalları alt birimleri de kodlanmaktadır. FEB3 hastalığı 2q24 lokusunda bulunan SCN1A genindeki mutasyon sonucu oluşurken GEFS+ den sorumlu gen mutasyonları 19q13.1, 5q31.1-q33.1, 2q24, 2q23-q24.3 lokusunda bulunmakta ve dolayısı ile 2q24 her iki hastalık için ortak bir lokus gibi görünmektedir.^{2,7,8}

Ateşli Nöbet Artı Jeneralize Epilepsiler

Ateşli nöbet artı jeneralize epilepsiler, tipik ve atipik AN'lerin 6 yaşından sonra devam etmesi ya da ateşli nöbetlere çocukluk çağı ateşsiz nöbetlerinin de eşlik etmesi olarak tanımlanmaktadır. Jeneralize tonik klonik nöbetlere, absans, atonik, tonik ve miyoklonik nöbetler gibi jeneralize nöbetlerin yanısıra hemikonvülsif, temporal lob ve frontal lob nöbetler gibi parsiyel nöbetler de eşlik edebilir⁷⁻¹⁰ ve her aile üyesinin klinik ve EEG bulguları birbirinden farklı olabilir.¹⁰ İlk kez 1997

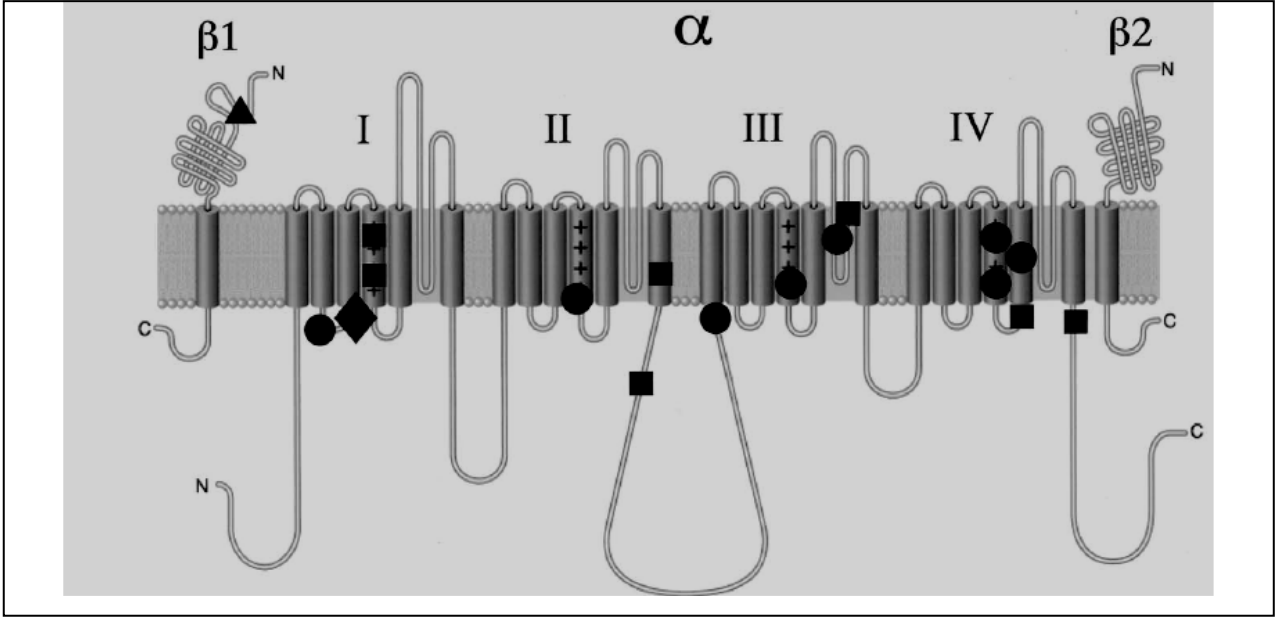
yılında Ingrid ve ark. tarafından 2000 üyeli geniş bir ailede tanımlanmıştır. Bu aile üyelerinin 25'inde AN, kompleks AN, absans nöbetler, jeneralize tonik klonik nöbetler (JTK) ve miyoklonik astatik nöbetler saptanmıştır.⁹

Ateşli nöbet artı jeneralize epilepsiler inkomplet penetranslı O.D. geçiş göstermektedir.^{7,8} İlk kez Avustralya'lı bir ailede 19q13.1'de yerleşik voltaj bağımlı Na⁺ kanallarını kodlayan SCN1B geninde nokta mutasyon (C121W) olduğu saptanmıştır (Tablo 3).^{2,11} Bu mutasyon ile disülfid bağları yıkılarak proteinin üçüncül yapısı değişmektedir. Bunun sonucunda Na⁺ akımı ve membran depolarizasyonu devam eder ve nöronlarda aşırı uyarılma meydana gelmektedir.¹¹

Nöronal voltaj bağımlı Na⁺ kanalları aksiyon potansiyelini oluşturan yapılar olup, büyük bir α alt birimi ve iki küçük β (β_1 ve β_2) alt biriminden oluşmaktadır. α alt biriminin de çeşitli dokularda yaygın olarak bulunan 10 alt birimi vardır. İnsan beyinde esas olarak α_1 ve α_2 alt birimi bulunmaktadır. *SCN1A*, *SCN2A* ve *SCN3A* genleri küme halinde 2q24'de yerleşmiş olup Na⁺ kanallarının **α alt birimini** kodlarlar. α alt biriminin 100 kb'lık genomik DNA üzerinde yerleşik 26 ekzondan oluşmuş, her biri membrana gömülü 6 segmentten (S1, S2, S3, S4, S5, S6) oluşan 4 benzer yapısı bulunmaktadır. S5-S6, kanalın fonksiyonel bölgesi olan gözenek "por" bölgesini şekillendirirken S4, voltaj sensörü olarak çalışmakta ve kanalın normal fonksiyonlarını kontrol etmektedir. **β alt birimleri** α alt birimlerine göre daha küçük olup biri membran içinde diğeri N-terminal ucunda bulunan immunglobulin benzeri yapıları içermektedir. β alt birimleri, α alt birimlerini module ederek kinetiklerini ve membrandaki hareketlerini etkilerler (Şekil 1).^{2,7,12-15}

Tablo 3. GEFS+'de genetik bulgular.²

Lokus	Gen	Protein
2q21-23	SCN1A	Voltaj bağımlı Na kanallarının α_1 alt birimi
19q13.1	SCN1B	Voltaj bağımlı Na kanallarının β_1 alt birimi
5q31-33	GABRG2	GABA _A reseptörünün γ_2 alt birimi
2q21-23	SCN2A	Voltaj bağımlı Na kanallarının α_2 alt birimi



Şekil 1. Nöronal voltaj bağımlı Na^+ kanalları, büyük bir α alt birimi ve iki küçük β (β_1 ve β_2) alt biriminden oluşmaktadır. α alt birimi herbiri membran içine yerleşik 6 segmentten (S1, S2, S3, S4, S5, S6) oluşan 4 benzer yapısı bulunmaktadır. S5-S6, kanalın fonksiyonel olarak önemli bölgesi olan gözenek "por" bölgesini şekillendirirken S4, voltaj sensörü olarak çalışarak kanalın normal fonksiyonlarını kontrol eder. β alt birimi biri membran içine yerleşik, diğeri N-terminal ucunda bulunan immunglobulin benzeri yapısı bulunmaktadır. ▲ β_1 alt birimindeki mutasyonu; ● α_1 alt biriminde *SCN1A* geninde mutasyon; ◆ α_2 alt biriminde *SCN2A* geninde mutasyon; ■ α_1 alt biriminde *SCN1A* geninde mutasyon, bebeklik dönemi ciddi miyoklonik epilepsisine neden olur.⁷

Klinikte *SCN1A* genindeki mutasyonların iyi seyirli AN, AN+, GEFS+, Dravet sendromu, miyoklonik astatik epilepsi, temporal lob epilepsi (TLE), juvenil miyoklonik epilepsi (JME)'ye neden olduğu saptanmıştır.¹⁵ GEFS+ ailelerde *SCN1A* genindeki mutasyon %5-15 oranındadır ve GEFS+'de şimdiye kadar Na^+ kanallarında en az 10, GABA_A reseptörlerinde ise 2 missense mutasyon bildirilmiştir (Tablo 4).^{7,16,17} GEFS+ iki Fransız ailede 2q21-33 lokusunda yerleşik gende saptanan missense mutasyon, *SCN1A* geninde görülen ilk mutasyondur.¹⁸ Bu mutasyon ile R1648H ve T875M aminoasitleri yer değiştirmiş, böylece kanal gözeneklerinde bozulma oluşmuş ve Na^+ akımının devam etmesiyle nöronal aşırı uyarılma ortaya çıkmıştır.¹ Yine *Xenopus* yumurtalarında yapılan çalışmalarda T875M mutasyonu, kanalda inaktivasyonu artırırken R1648H mutasyonunun inaktivasyonda düzelmeye neden olduğu saptanmıştır.¹⁹ Bu durum, *SCN1A* genindeki mutasyonların kanal özelliklerini çok değişik yoldan etkileyebileceğini göstermektedir.^{13,14,20} Bu nedenle *missense* mutasyonların klinikteki etkisi mutasyonun kanaldaki yerine bağlı olarak

değişmektedir. *SCN1A* geninde ayrıca *nonsense* ve *frame-shift* mutasyonlar da görülebilmekte ve translasyonun erken sonlanmasına yol açarak C-truncated (C-kesik) proteinler oluşmakta ve kanal fonksiyonlarında kayba neden olmaktadır (Tablo 4). Tüm bunların sonucunda nöronal aktivitedeki kazanılan ya da kaybedilen özellikler nöbete neden olmaktadır.^{2,12,15-17}

SCN2A geni, 2q21-33 lokusunda yerleşik olup voltaj bağımlı Na^+ kanallarının α_2 alt birimini kodlamaktadır. Buradaki mutasyon (R188W) sonucunda Na^+ kanallarında inaktivasyon daha yavaş olmakta, Na^+ akımı devam etmekte ve nöronlarda aşırı uyarılma meydana gelmektedir.^{13,14,20} GEFS+ küçük bir ailede ve yenidoğan ve bebeklik döneminde ortaya çıkan iyi huylu ailesel nöbetlerde *SCN2A* gen mutasyonları bildirilmiştir.^{14,21,22}

GABA_A reseptörü heteropentamerik bir protein olup α , β , γ , ϵ , θ ve ρ alt birimleri bulunmaktadır. α_1 , β_2 ve γ_2 alt birimleri GABA_A reseptörünün asıl parçasıdır. GABA, benzodiazepin (BDZ), barbiturat ve steroidler için özellikli bağlanma

Tablo 4. Mutasyonlar ve özellikleri.¹⁶

Missense mutasyonlar	Polipeptitteki bir aminoasitin diğeri ile yer değıştirilmesi sonucu oluşan mutasyonlar. Birbirine benzer özellikteki aminoasitlerin kodlanmasına neden olabileceğı gibi, birbirinden çok farklı aminoasitlerin yer değışimi olabilir ve protein yapısı tamamen bozulur. Bu nedenle missense mutasyonların fenotip üzerine etkilerini tahmin etmek zordur.
Nonsense mutasyonlar	Polipeptitteki bir aminoasitin diğeri ile yer değıştirilmesi sonucu “stop” kodonu oluşarak beklenenden daha kısa mutant proteinlerin “truncated proteinler” oluşması. Trunkasyon nedeni ile protein işlevini yapamaz.
Frame-shift mutasyonlar	Üç baz çiftinin tam katsayısı olmayan delesyon ya da insersiyon mutasyonları. Bu durum proteinin karboksil ucunda farklı bir aminoasit dizisinin oluşmasına neden olur. Protein yapısına eklenen ya da kaybedilen ekstra nükleotidler okunmanın blok halinde kaymasına neden olur ve proteinin fonksiyonu için kritik aminoasitler oluşamaz. Protein ya hiç fonksiyon yapamaz ya da tamamen fonksiyonunu kaybeder.
Splice-site mutasyonlar	Transkripsiyon sırasında splice-donor, splice-acceptor ve dallanma bölgeleri “splicing”i sağlayarak ekzonların birleşmesini ve olgun mRNA oluşmasına yol açarlar. Bu bölgelerdeki değışiklikler splicingi engeller, immatür mRNA oluşumuna ve translasyonun bozulmasına neden olarak ya gereğinden uzun ya da kısa proteinler sentezlenir.

bölgeleri bulunmakta ve integral Cl⁻ kanal aracılı hızlı sinaptik baskılanmaya neden olmaktadır.^{2,7,13}

Xenopus yumurtalarında yapılan fonksiyonel analizlerde K289M mutasyonunun GABA aktivasyonlu akımın amplitüdünü düşürürken, BDZ sensitivitesini değıştirmedeğı, R43Q mutasyonunun ise BDZ sensitivitesini azalttığı saptanmıştır.^{2,14} Bianchi ve ark. ise HEK yumurtalarında R43Q mutasyonunun GABA reseptör akımını azaltığını, K289M mutasyonunun ise reseptörün aktivasyon kinetiğini değıştirerek inaktivasyona neden olduğunu bildirmiştir.²³

GABRG2 geninde splice-donor site mutasyonlar (Tablo 4) (IVS6'2T→G) fonksiyonel olmayan GABA $\gamma 2$ alt birimlerinin oluşumuna yol açarken, trunkasyona (kopmaya) neden olan mutasyonlar $\gamma 2$ alt biriminin oluşumunu engeller ve GABA_A erjik akımı bozar. Trunkasyonla sonuçlanan mutasyonların bir kısmı GEFS+ fenotipine neden olurken bir kısmı çocukluk dönemi absans epilepsi ve AN'ye neden olmaktadır. Ancak bu tip mutasyonların hangi fenotipe dolayısı ile hangi hastalığa neden olacağını, yani fenotip-genotip ilişkisini belirlemek oldukça güçtür (Tablo 4).^{2,13,14,16,24,25}

Çocukluk çağı absans epilepsisi, AN ve AN+ kombine olan geniş bir aile ile AN ve tipik absansı olan daha küçük bir aile incelenmiş ve absans nöbetlerin *GABRG2* geninde mutasyon olan olgularda

daha sık olduğu ve olguların bu mutasyonlar açısından heterozigot olduğu saptanmıştır.^{25,26} Böyle olgularda diğere GABA_A reseptör alt birimlerinin dengeleyici düzenleme yaptıkları düşünölmekte ve yine in vivo koşullarda bu etkileri belirlemek oldukça zor görünmektedir.^{2,7,24} Ateşli nöbet artı jeneralize epilepsilerde görölen absans nöbetler ise çocukluk çağında görölen tipik absans nöbetlerden farklı olarak EEG'de uzun süreli ve düşük frekanslı dalgalar şeklinde görölmektedir. Ateşli nöbeti olan ailelerde çocukluk dönemi absans epilepsisi de görölüyorsa, ikinci bir mutasyona uğramış genden şüphelenilmesi gerektiğı bildirilmektedir.²⁵

Kanalopati tipi GEFS+ Fenotipini Etkiler mi?

SCN1A ve *SCN1B* genlerindeki mutasyonlar arasında fenotipik farklılık olmazken, GABA_A ve Na⁺ kanal mutasyonları arasında genellikle fenotipik farklılık gözlenmektedir.^{2,12,15,27,28}

Baulac ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *GABRG2* geninde mutasyon olan 4 aile, *SCN1A* geninde mutasyon olan 14 aile AN, AN+, nöbet tipleri ve epileptik sendromlar açısından incelenmiş, buna göre; ateşli nöbetler her iki grupta da en sık görölen nöbet tipi iken; izole AN olguları, *GABRG2* mutantlarda (%46) *SCN1A* mutanlara göre (%17) daha sık; AN+ olguları *SCN1A* mutantlarda (%57) *GABRG2* mutanlara göre (%13) daha sık tespit edilmiştir. Zamanla AN'den ateşsiz

nöbetlere geçiş, Na⁺ kanal mutasyonlarında GABA_A mutasyonlarına göre daha sık, bebeklik dönemi ciddi miyoklonik epilepsisinde spontan *SCN1A* genindeki mutasyonu daha sık, ateşsiz ve epileptik nöbetler *SCN1A* geninde *GABRG2* genindeki mutasyona göre daha sık (%83, %54) ve her iki grupta da JTK en sık nöbet olarak saptanmıştır.²

Bebeklik Dönemi Ciddi Miyoklonik Epilepsi (SMEI, Dravet Sendromu)

Dravet Sendromu, ilk kez Charlot Dravet tarafından 1978 yılında tanımlanmış olup, bebeklik dönemi uzamış ateşli nöbetleri ateşsiz nöbetlerin takip etmesi ya da ateşli nöbetlere ikincil JTK nöbetlerin de eklenmesidir. Ateşli hastalıklar sırasında tekrarlayan status epileptikus bu hastalık için tipiktir. Ancak miyoklonik ve parsiyel nöbetler de görülebilmektedir. Erken dönemde psikomotor gelişimi normal iken ikinci yıldan sonra ciddi şekilde gelişim geri kalmakta ve ağır düzeyde büyüme, gelişme geriliği meydana gelmektedir. Yine ataksi ve piramidal bulgular görülebilmektedir ancak tam için şart değildir. İlk başta EEG normaldir, daha sonra çok odaklı keskinler, diken yavaş dalgalar ve çoklu diken dalgaların yanı sıra zemin ritminde yavaşlama ve bozulma izlenmekte ve genellikle de tedaviye dirençli bir seyir oluşmaktadır (Tablo 5).^{2,12}

Bebeklik dönemi ciddi miyoklonik epilepsisi ile *SCN1A* genindeki mutasyon arasında yüksek oranda ilişki bulunmaktadır. SMEI olgularının %33-100'ünde bu mutasyon pozitifdir.² Çoğu olgu Avrupa, Japonya, Avustralya ve Güney Amerika'dan

bildirilmiş, şimdiye kadar 100 farklı mutasyon saptanmış ve %95'i de novo olarak gözlenmiştir.^{2,12,15,27,29} Nonsense/trunkasyon mutasyonlar %47, missense mutasyonlar %43, delesyon %3, splice site mutasyonlar %7 oranındadır. Örneğin; SMEI ve GEFS+'nin birlikte görüldüğü bir ailede *GABRG2* geninde de mutasyon belirlenirken yapılan bir diğer çalışmada SMEI olan 53 olguda *SCN1A* geninde ya da *GABRG2* geninde mutasyon tespit edilmemiştir.^{12,15,30} Bu örneklerde olduğu gibi bazı olgularda mutasyon saptanıp bazılarında saptanmaması, ya da mutasyon olduğu halde değişik fenotiplerin ortaya çıkması aşağıdaki nedenlerle ilişkili olabilir:

1. Bu mutasyonlar tüm protein boyunca yaygın olarak etki göstermiş olabilirler. Klinik şiddet sadece mutasyon tipi ile ilişkili olmayıp aynı zamanda mutasyonun kanaldaki yeri ile de ilişkilidir. Mutasyonların etkilerinin bir kısmı C-terminalinde, bir kısmı N-terminalinde olmak üzere S5-S6 (%75), S4 (%12) ya da S4-S6 dışı bölgelerde (%10) (Şekil 1)'de olabilir.¹²

2. Nonsense mutasyonlar sonucu oluşan "truncated" proteinler (Tablo 4) büyük oranda fonksiyon kaybına yol açarken, missense mutasyonlar kanalda oluşma yerine göre etki oluştururlar.¹²

3. Bu nedenle nonsense mutasyonlar missense mutasyonlardan daha ciddi fizyolojik ve klinik bozukluklara neden olmakla birlikte fenotip-genotip arasındaki ilişki tam açık değildir. Ayrıca fenotip üzerinde genetik faktörler kadar çevresel faktörler de etkilidir.¹²

4. Yine aminoasitlerdeki farklı missense mutasyonların etkileri, klinik spektrumu SMEI ile

Tablo 5. Bebeklik dönemi ciddi miyoklonik epilepsinin özellikleri.²

Sağlıklı bebeklerde genellikle 6. ayda, epileptik ensefalopati
Genellikle ilk nöbet AN
Ateşin tetiklediği uzamış jeneralize ya da hemiklonik nöbetler
Çoklu nöbet tipleri (miyoklonik, atipik absans, fokal) sıklıkla status epileptikusla birlikte
Jeneralize, fokal ve multifokal EEG anormallikleri
Patofizyoloji açık değil, büyük bir yüzdesi iyon kanal defektleri ile birlikte (<i>SCN1A</i>)
İlerleyici psikomotor gerileme, yürüme ve koordinasyon bozuklukları
Ailede ateşe duyarlılık yüksek oranda
Genel olarak tedaviye dirençli, kötü prognoz ve %15 oranında mortalite
Bir epileptik ensefalopati olup fokal/jeneralize olup olmadığı net değil

Tablo 6. Mesial temporal lob epilepsilerin özellikleri.²

AN öyküsü sık, sıklıkla uzamış (kompleks AN)
Uzun bir latent periyottan sonra ateşsiz nöbetler
Parsiyel nöbet kliniği: Aura, sıklıkla epigastrik, otonomik ve psikik semptomlarla birlikte, bilinç değişiklikleri, göz dikme, sindirim sistemi ile ilgili otomatizma, ekstremitte distonisi, dominant hemisfer tutulumu varsa postiktal disfazi
Temporal lobda interiktal ve iktal EEG odağı
MRI'da hipokampal skleroz
Tedaviye direnç, bellek bozuklukları
İyi cerrahi prognoz

GEFS+ arasında değiştirebilmektedir. Ceuleman ve ark.,¹² Kanai ve ark.³¹ ve diğerleri^{2,15,32} SMEI'da por bölgesinde hem missense hem de nonsense mutasyonları aynı anda saptamışlar ve SMEI'de klinik için genetik (mutasyon türü) ve çevresel faktörlerin önemli olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Mesial Temporal Lob Epilepsiler

Epidemiyolojik çalışmalar FK (familiyal kanalopatiler) ve daha sonra gelişen temporal lob epilepsisi) TLE arasında diğer parsiyel epilepsilerden daha güçlü bir ilişki olduğuna işaret etmektedir.² Mesial TLE (MTLE), AN ve TLE'nin yapısal bir birlikteliği sonucu oluşur. MRI'da hipokampal skleroz (HS) olarak kendini göstermektedir (Tablo 6).^{2,33}

Ateşli nöbet ve TLE birlikteliği olan ailesel bir olguda 18q lokusu ve ikinci olarak da 1q25-31 lokusundaki gende mutasyon saptanması böyle ailelerde digenik kalıtımı yani fenotipin ortaya çıkması için en az ikinci bir mutasyonun gerekli olduğunu düşündürmüştür. Ancak yine de komplike AN'nin hipokampal skleroza neden olup olmadığı açık değildir ve anlaşılabilmesi için daha geniş aile çalışmalarına ihtiyaç vardır.³⁵

Yapılan çalışmalarda nörotoksik nörotransmitterleri modüle eden bir proinflamatuvar sitokini kodlayan IL-1 β genindeki polimorfizmin TLE ve hipokampal skleroz ile ilişkili olduğu, yine TLE ve hipokampal sklerozdaki IL-1 β -511T aleli FK ve komplike FK'lu olgularda da sık olduğu saptanmıştır.^{35,36}

Antikonvülsan peptid dinorfini kodlayan prodinorfin geni (PDYN) nöbet suprese eder ve TLE'ye yatkınlıkta olası modulator olarak düşü-

nülmektedir. Homozigot PDYN, L-allelede düşük ekspresyona, FK ve ciddi nöbet tiplerinin artışına neden olur.³⁷ Hipokampal sklerozlu ciddi MTLE'li olgularda prion protein geninde (PRNP) polimorfizm saptanmıştır.³⁸

Gambardella ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada GABA_B reseptör 1 polimorfizmi (G1465A) ile TLE'nin ilişkili olduğu bildirilmiştir.³⁹

Sonuç

Familiyal kanalopatilere neden olan çeşitli O.D. idiyopatik epilepsiler fenotip-genotip ilişkisi açısından oldukça farklılık gösterirler. Epileptojenik özellik, majör bir gen tarafından belirlenmekle birlikte nöbet ve sendromların oluşumunda her bir aile üyesi için diğer genler (digenik ve multigenik kalıtım) ve çevresel faktörler oldukça önemlidir. Bu nedenle rutin epilepsi değerlendirmeleri sırasında dikkatli aile öyküsünün alınması ve aile ağacının çıkarılmasının tanı, tedavi ve prognoz için yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Teşekkür

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Bölümünden Prof. Dr. Ferda Perçin'e yazının okunma aşamasındaki değerli katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Picard F, Scheffer EI. Recently defined genetic epilepsy syndromes. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 3rd ed. Eastleigh. John Libbey&Co Ltd; 2002 p. 481-3.
2. Baulac S, Gourfinkel AI, Nabbout R, et al. Fever, genes, and epilepsy. Lancet Neurol 2004; 3:421-30.
3. Dube C, Chen K, Eghbal AM, et al. Prolonged febrile seizures in the immature rat model enhance hippocampal excitability long term. Ann Neurol 2000; 47:336-44.

4. Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* 1994; 35: 1-6.
5. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, et al. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987; 316: 493-8.
6. Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *BMJ* 1991; 303: 1373-6.
7. Hirose S, Mohney PR, Okada M, et al. The genetics of febrile seizures and related epilepsy syndromes. *Brain Dev* 2003; 25:304-12.
8. Audenaert D, Claes L, Claes KG, et al. A novel susceptibility locus at 2p24 for generalized epilepsy with febrile seizure plus. *J Med Genet* 2005; 10:1-10.
9. Ingrid E, Berkovic S, Berkovic FS. Generalized epilepsy with febrile seizures plus; a genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 120:479-90.
10. Kobayashi K, Ohtsuka Y, Ohmori I, et al. Clinical and electroencephalographic characteristics of children with febrile seizure plus. *Brain Dev* 2004; 26:262-8.
11. Wallace RH, Wang DW, Singh R, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel β 1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998; 19: 366-70.
12. Ceulemans BPGM, Claes LRF, Lagae LG. Clinical correlations of mutations in the SCN1A gene: from febrile seizures to severe myoclonic epilepsy in infancy. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 236-43.
13. Lerche H, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Ion channels and epilepsy. *Am J Med Gen (Semin. Med. Genet)* 2001; 106:146-59.
14. Mulley JC, Scheffer EI, Petrou S, et al. Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 171-6.
15. Mulley JC, Scheffer EI, Petrou S, et al. SCN1A mutations and epilepsy. *Hum Mutat* 2005; 25:535-42.
16. Strachan T, Read AP. Instability of the human genome: mutation and DNA repair. In: Strachan T, Read AP, editors. *Human molecular genetics*. 3rd edition. London and New York. Garland science; 2004 p. 315-49.
17. Nagao Y, Mazaki-Miyazaki E, Okamura N, et al. A family of generalized epilepsy with febrile seizures plus type 2-a new missense mutation of SCN1A found in the pedigree of several patients with complex febrile seizures. *Epilepsy Res* 2005; 63:151-6.
18. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 2000; 24:343-5.
19. Spampanoato J, Escayg A, Meisler MH, et al. Functional effects of two voltage-gated sodium channel mutation that cause generalized epilepsy with febrile seizure plus type 2. *J Neurosci* 2001; 21: 7481-90.
20. Kamiya K, Kaneda M, Sugawara T, et al. A nonsense mutation of the sodium channel gene SCN2A in a patient with intractable epilepsy and mental decline. *J Neurosci* 2004; 24:2690-8.
21. Sugawara T, Tsurubuchi Y, Agarwala KL, et al. A missense mutation of the Na⁺channel α II subunit gene Na^v1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98:10515.
22. Berkovic SF, Heron SE, Giardano L, et al. Benign familial neonatal-infantile seizures: characterization of a new sodium channelopathy. *Ann Neurology* 2004; 55:550-7.
23. Bianchi MT, Song L, Zhang H, et al. Two different mechanisms of disinhibition produced by GABA_A receptor mutations linked to epilepsy in humans. *J Neurosci* 2002; 22:5321-7.
24. Nakayama J, Hamano K, Noguchi E, et al. Failure to find causal mutations in the GABA_A- receptor γ 2 subunit (GABRG2) gene in Japanese febrile seizure patients. *Neurosci Lett* 2003; 343:117-20.
25. Marini C, Harkin LA, Wallace RH, et al. Childhood absence epilepsy and febrile seizure: a family with a GABA(A) receptor mutation. *Brain* 2003; 126:230-40.
26. Wallace RH, Marini C, Petrou S, et al. Mutant GABA_A receptor γ 2- subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizure. *Nat Genet* 2001; 28: 49-52.
27. Pineda-trujillo N, Carrizosa J, Cornejo W, et al. A novel SCN1A mutation associated with severe GEFS+ in a large South American pedigree. *Seizure* 2005; 14:123-8.
28. Spamponato J, Aradi I, Soltesz I, et al. Increased neuronal firing in computer simulation of sodium channel mutations that cause generalized epilepsy with febrile seizure plus. *J Neurophysiol* 2004; 91:2040-50.
29. Fujiwara T, Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, et al. Mutations of sodium channel α subunit type 1 (SCN1A) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. *Brain* 2003; 126:531-46.
30. Madia F, Gennaro E, Cecconi M, et al. No evidence of GABRG2 mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsy Res* 2003; 53:196-200.
31. 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.
32. Lossin C, Rhodes TH, Desai RR, et al. Epilepsy-associated dysfunction in the voltage-gated neuronal sodium channel SCN1A. *J Neurosci* 2003;23:11289-95.
33. Fisher PD, Sperber EF, Moshe SL. Hippocampal sclerosis revisited. *Brain Dev* 1998; 20:263-73.
34. Baulac S, Picard F, Herman A, et al. Evidence for digenic inheritance in a family with both febrile convulsion and temporal lobe epilepsy, implicating chromosomes 18qter and 1q25-q31. *Ann Neurol* 2001; 49: 786-92.
35. Kanemoto K, Kawasaki J, Miyamoto T, et al. Interleukin IL1 β , IL-1 α , IL-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000; 47: 571-4.
36. Kanemoto K, Kawasaki J, Yuasa S, et al. Increased frequency of Interleukin-1 β -511T allele in patients with temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis, and prolonged febrile convulsion. *Epilepsia* 2003; 44:796-9.
37. Stogmann E, Zimprich A, Baumgartner C, et al. A functional polymorphism in the prodynorphin gene promoter is associated with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2002; 51:260-3.
38. Walz R, Castro RM, Velasco TR, et al. Surgical outcome in mesial temporal sclerosis correlates with prion protein gene variant. *Neurology* 2003; 61:1204-10.
39. Gambardella A, Manna I, Labate A, et al. GABA(B) receptor 1 polymorphism (G1465A) is associated with temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003; 60:560-3.