



Türkiye
ÇOCUK NÖROLOJİSİ
Derneği

26. Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresi

30 Nisan - 04 Mayıs 2025

Sueno Hotels Deluxe Belek / Antalya

SCN1A DIŞINDAKİ SODYUM KANALOPATİLERİ: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Günce Başarır, Özlem Ateş Yaman, Berk Özyılmaz, Taha Reşid Özdemir, Nihal Olgaç Dünder, Ayfer Sakarya Güneş, Gökçe Cırdı, Bülent Kara, Tolgahan Özer, Şeyda Beşen, Elif Perihan Öncel, İlknur Erol, Hasan Tekgül, Sanem Yılmaz, Erdem Şimşek, Edibe Pembegül Yıldız, Hülya Maraş Genç, Ayça Dilruba Aslanger, Orkide Güzel, Aydan Değerliyurt, Çağatay Günay, Hande Gazeteci Tekin, Fulya Kürekçi, Hakan Erçelebi, Büşra Yağmur Ölçülü, Nihal Yıldız, Tuğçe Aksu Uzunhan, Biray Ertürk, Güzide Turanlı, Pınar Gençpınar

(Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği Nörogenetik Çalışma Grubu)

Giriş

- ▶ Voltaj kapılı sodyum kanalları (Nav)
 - ▶ Nöronlarda aksiyon potansiyelinin başlatılması ve iletilmesinde temel rol oynayan, bir α ve 2 β alt ünitelerden oluşan transmembran iyon kanallarıdır
 - ▶ α alt ünite ~ 2.000 amino asitten oluşan işlevsel bölümdür
 - ▶ Dokuz farklı Nav α alt ünite (Nav1.1-Nav1.9) vardır ve dokuz farklı genden (*SCN1A-SCN5*, *SCN8A-SCN11A*) kodlanır
 - ▶ Dört farklı β alt ünite dört farklı genden (*SCN1B-SCN4B*) kodlanır

Giriş

► Voltaj kapılı sodyum kanalları (Nav)

► **Nav1.1** (*SCN1A*), **Nav1.2** (*SCN2A*), **Nav1.3** (*SCN3A*) ve **Nav1.6** (*SCN8A*) → SSS'de

GEE, epilepsi,
migren, ataksi

► **Nav1.4** (*SCN4A*) → iskelet kasında

Miyotoni, miyopati, konjenital
miyasteni, periyodik paralizi

► **Nav1.5** (*SCN5A*) → Miyokartta

Kardiyak aritmiler

► **Nav1.7** (*SCN9A*) , **Nav1.8** (*SCN10A*) ve **Nav1.9** (*SCN11A*) → PSS'de

Nöropatiler, ağrı

► **B1** (*SCN1B*) → SSS ve PSS'de, miyokartta

Aritmiler, GEE, GEFS+

Giriş

- Sodyum kanalopatileri, mutasyonun özelliklerine göre farklı fenotiplerde karşımıza çıkmakta
 - Santral por bölgesindeki mutasyonlar → Fonksiyon kaybı (LoF)
 - Diğer bölgelerdeki mutasyonlar → Fonksiyon kazancı (GoF), LoF, mikst
 - Nonsense mutasyonlar → LoF
 - *SCN3A* mutasyonları → Embriyonik beyin → Kortikal malformasyonlar
- Kişiselleştirilmiş tedavi, prognoz tayini ve genetik danışmanlık için genotip ve fenotip ilişkisi kurmak önemli

Amaç

Bu çalışma ile *SCN1A* dışındaki sodyum kanalopati varyantı taşıyan hastalarda genotip-fenotip ilişkisinin incelenerek daha iyi anlaşılması ve literatüre katkıda bulunulması amaçlandı



Yöntem

- Çok merkezli retrospektif çalışma
- 16 merkezden toplam 97 hasta
- Hastaların demografik ve klinik özellikleri, elektrofizyolojik ve nörogörüntüleme bulguları, genetik sonuçları değerlendirildi.
- Tüm genetik sonuçlar tekrar gözden geçirildi
 - Varyantlar tekrar Clinvar, Varsome, Franklin veri tabanları kayıtlarından kontrol edildi
 - Novel varyantların patojenitesi ACMG kriterlerine göre tekrar değerlendirildi
 - Missense varyantlarda LoF/GoF değerlendirmesi için yapay zeka bazlı bir tahmin aracı kullanıldı
(<https://funnc.shinyapps.io/shinyappweb/site>)

-Richards S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genetics in medicine. 2015 May;17(5):405-23.

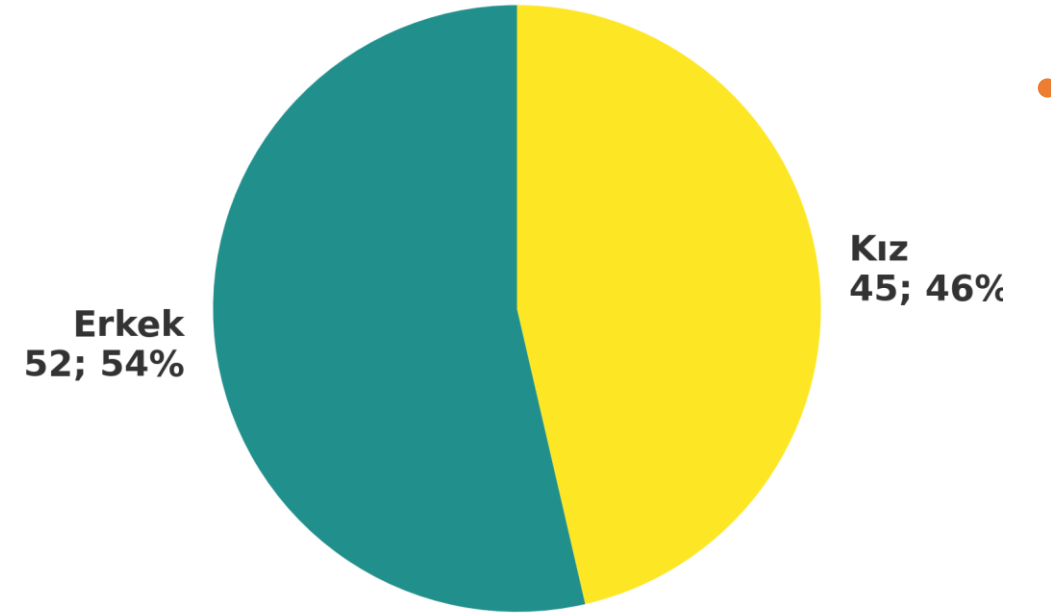
-Heyne HO, et al. Predicting functional effects of missense variants in voltage-gated sodium and calcium channels. Sci Transl Med 2020;12(556).

Bulgular

	Median	Ortalama	$\pm$ SS	Min-Maks
Yaş (yıl)	6	7,4	4,7	0,6-20,5
Genetik tanı yaşı (yıl)	3,2	4,8	4,3	0,2-16,3
SS, standart sapma.				

Hastaların demografik özellikleri

Cinsiyet Dağılımı



Bulgular

97 hastanın 92'sinde
genetik tanı yöntemi
verisi mevcuttu

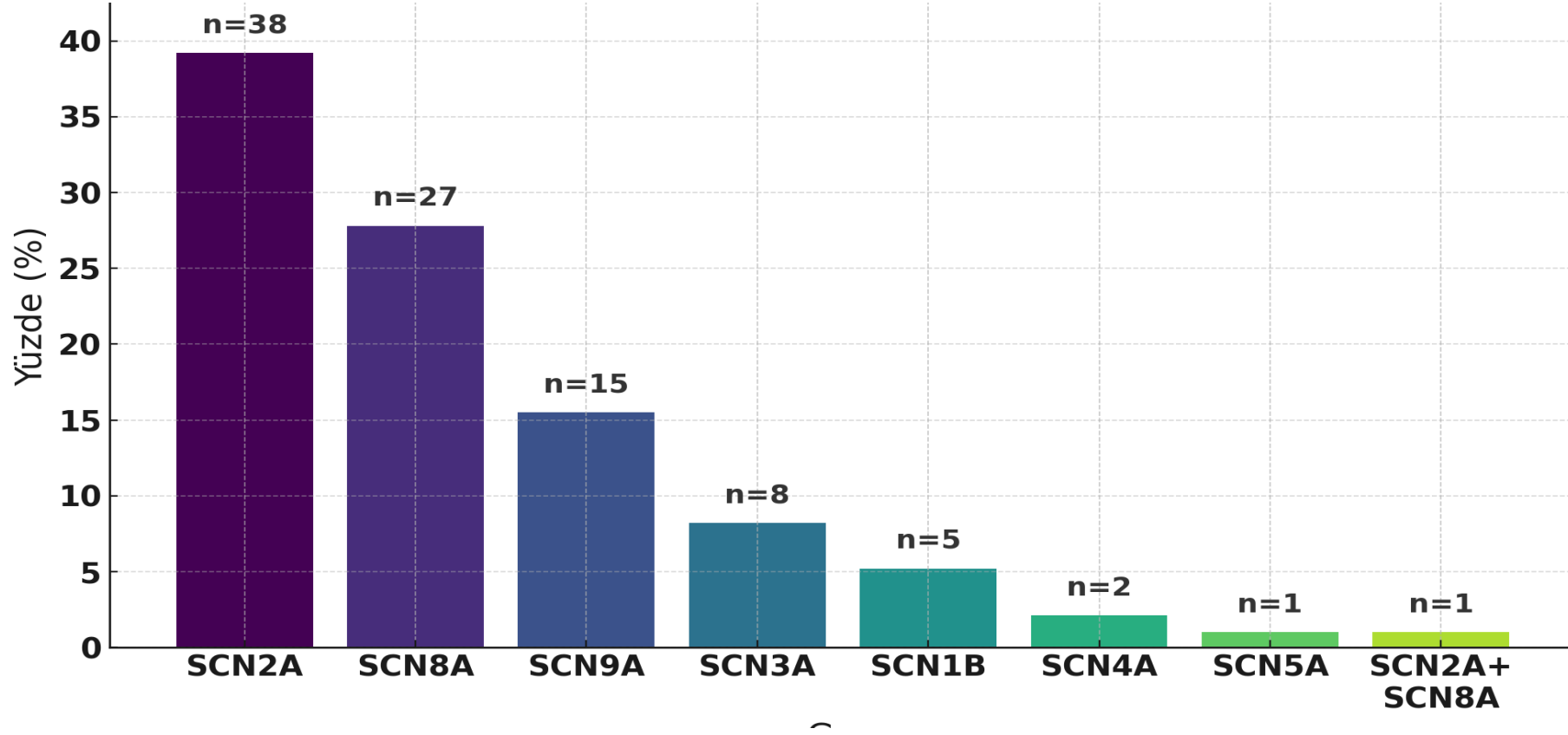
	n	%
Epilepsi paneli (NGS)	58	63
WES	30	32,6
CES	2	2,2
Tek gen analizi	2	2,2
Toplam	92	100

97 hastanın 43'ünde
segregasyon analizi
yapılmıştı

	n	%
Maternal	6	14
Paternal	8	18,6
Maternal + Paternal	4	9,3
Denovo	25	58,1
Toplam	43	100



Bulgular



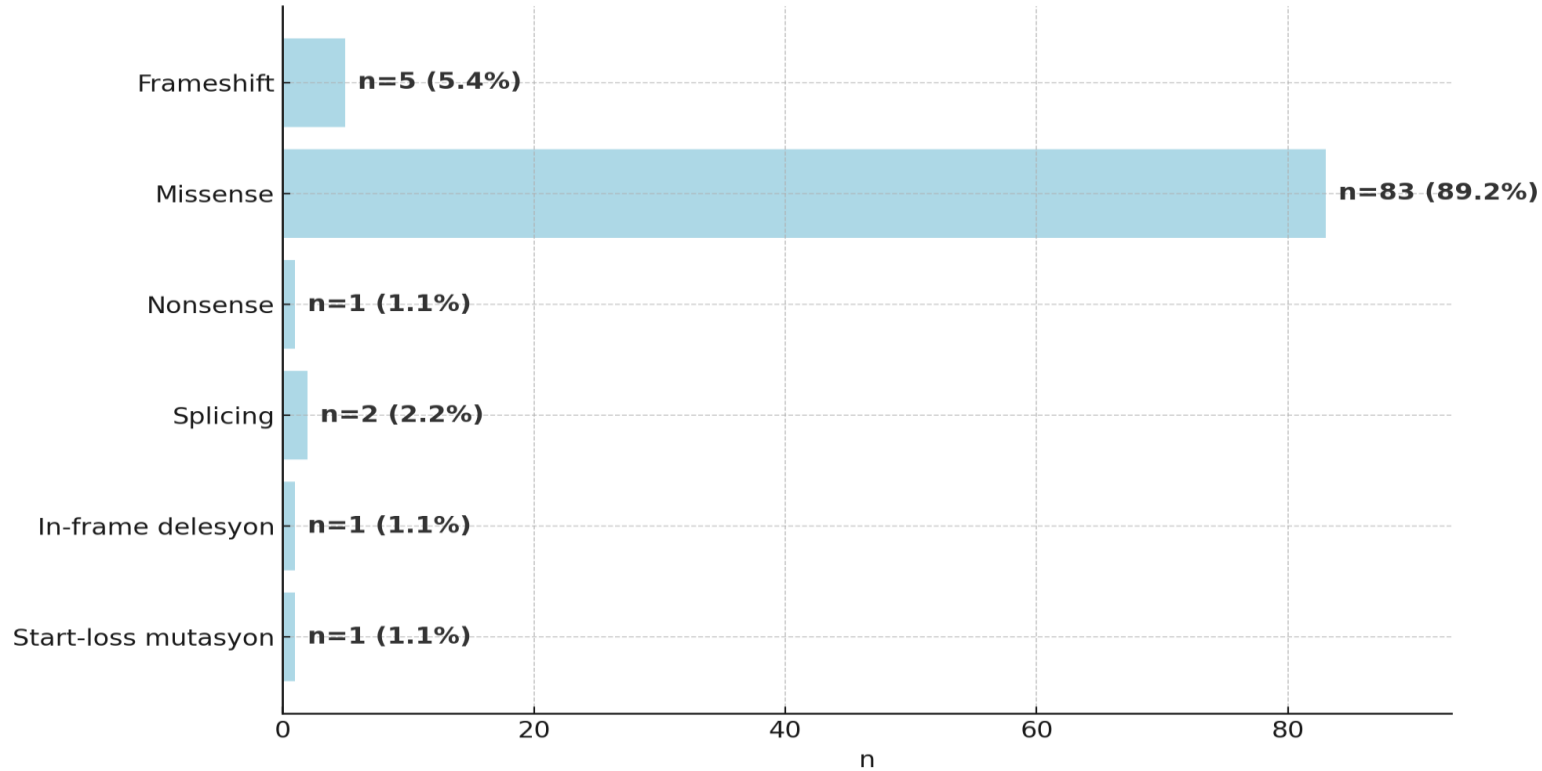
Hastalara göre varyantların dağılımı

Bulgular

- Doksan yedi hastada toplam 93 farklı varyant saptandı
- Bir hastada → *SCN4A* (c.95C>T, c.4645G>A) bileşik heterozigot varyant +
- Bir hastada → *SCN9A* (c.2971G>T, c.2794A>C) bileşik heterozigot varyant
- Bir hastada → *SCN2A* (c.3557T>C) ve *SCN8A* (c.1447C>T) dual varyant ○

- *SCN2A* (c.1A>T) → 2 hastada (Kardeş)
- *SCN2A* (c.2558G>A) → 2 hastada (Bağımsız)
- *SCN2A* (c.2654C>T) → 2 hastada (Kardeş)
- *SCN3A* (c.3851T>C) → 2 hastada (Kardeş)
- *SCN8A* (c.424A>G) → 2 hastada (Kardeş)
- *SCN8A* (c.4808C>G) → 2 hastada (Kardeş)
- *SCN8A* (c.508A>T) → 2 hastada (Bağımsız)

Bulgular



Varyantların moleküler etkilerine göre sınıflandırılması

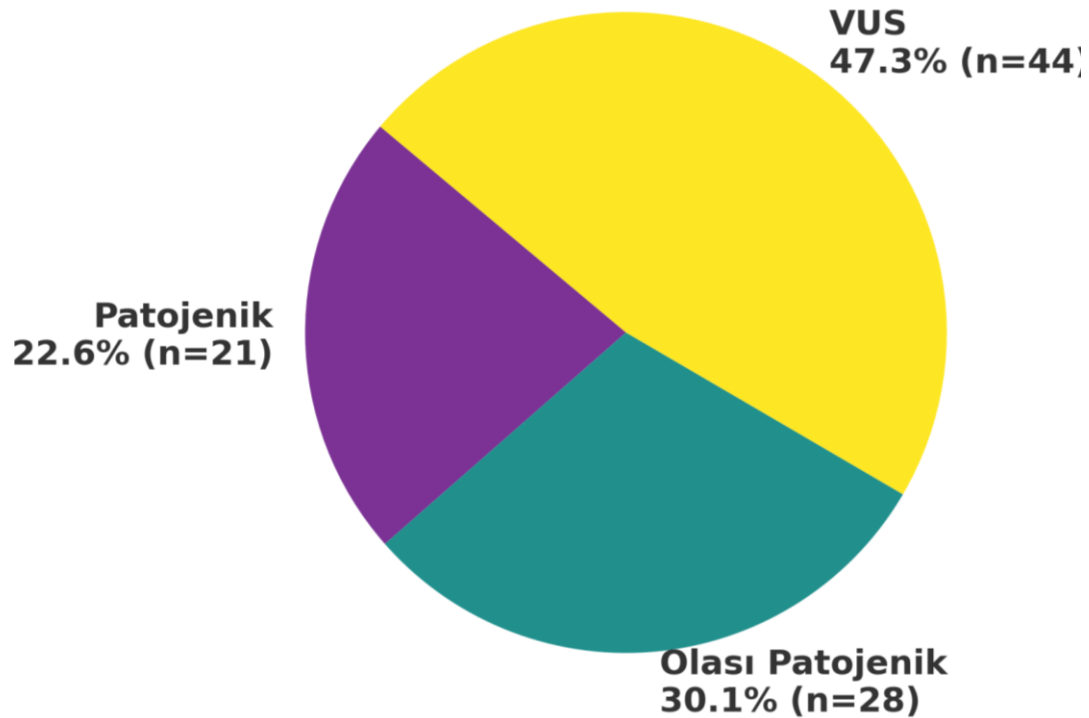
Saptanan 93
varyantın 34'ü
novel varyant
idi (%36,6)

+

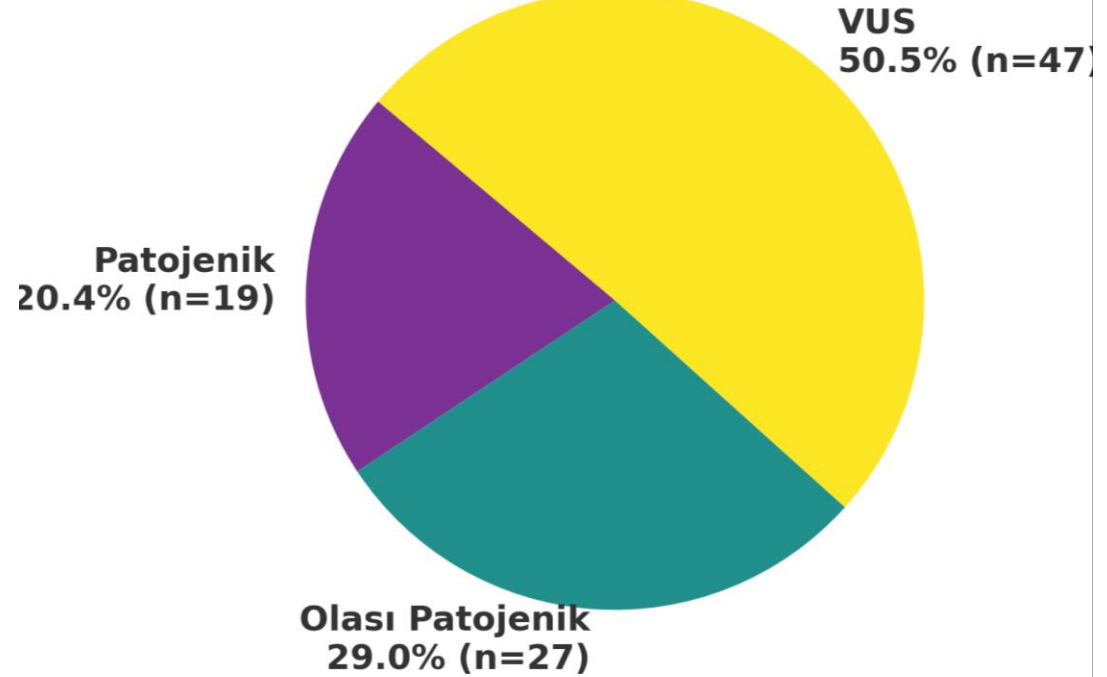
•

○

Bulgular



Merkezler tarafından gönderilen
varyantların sınıflandırılması



Yeniden değerlendirme sonrası
varyantların sınıflandırılması



Bulgular

- **Patojenik olarak bildirilen 21 varyantın;**
- **13'ü** → yine **patojenik** olarak değerlendirildi
- **2'si** → **olası patojenik** olarak değerlendirildi
- **6'sı** → **VUS** olarak değerlendirildi

- **Olası patojenik olarak bildirilen 28 varyantın;**
- **18'i** → yine **olası patojenik** olarak değerlendirildi
- **6'sı** → **patojenik** olarak değerlendirildi
- **4'ü** → **VUS** olarak değerlendirildi

- **VUS olarak bildirilen 44 varyantın;**
- **37'si** → yine **VUS** olarak değerlendirildi
- **7'si** → **olası patojenik** olarak değerlendirildi
- **Patojenik** olarak değerlendirilen VUS varyant yoktu

Saptanan 93 varyantın 80'si AI tabanlı tahmin aracı ile değerlendirilebildi

(SCN1B dışındaki missense varyantlar);

- 44 missense varyant → LoF
- 36 missense varyant → GoF
- Nonsense ve start-loss olan birer varyant → LoF

Bulgular

- En sık görülen klinik fenotip → 91 hastada (%93,8) nöbet
- Nöbetlerin başlangıç yaşı → 15.3 ± 23.1 ay
- Baskın nöbet türü → Jeneralize motor nöbet; 60 hastada (%65,9'unda)
- Status epileptikus → 12/93 hasta (%12,9)
- Anti-nöbet tedavi → %36,1'i monoterapi, %18,6'sı dual terapi, %34'ü politerapi
- Ek tedavi → 10 hasta ketojenik diyet, 1 hasta VNS
- Tedavi yanıtı → %37,1'inde tam yanıt, %21,6'sıda iyi yanıt, %22,7'sinde kısmi yanıt, %7,2'sinde kötü yanıt



Bulgular

- EEG bulguları → En sık fokal epileptik aktivite 36 hasta (%39,5'inde)
- MRG bulguları → 64 hastada normal; 27 hastada anormal (En sık Serebral atrofi: 12 hasta)
- Nörogelişimsel gerilik → 57 hastada (%58,8)
- Ek bulgular:
 - Mikrosefali → 5 hastada
 - OSB → 5 hastada
 - DEHB → 2 hastada
 - Oftalmolojik problemler → 5 hastada
 - Self-mutilasyon → 1 hastada

Bulgular

SCN2A (38 hasta)

- 33 hasta (%86,8) → Missense varyant
- 3 hasta (%7,9) → Frameshift varyant
- 1 hasta (%2,6) → Nonsense varyant
- 1 hasta (%2,6) → Splicing varyant

- Gelişimsel ve epileptik ensefalopati (DEE-11) → 24 hasta
- Kendini sınırlayan infantil epilepsi (Seizures, benign familial infantile, 3) → 11 hasta
- Episodik ataksi (Episodic ataxia, type 9) → 1 hasta
- Epilepsi ve hemiplejik migren → 1 hasta
- Bilişsel gerilik → 1 hasta

- En sık görülen klinik fenotip → 36 hastada (%94,7) nöbet
- Nöbetlerin başlangıç yaşı → 10.2 ± 14.3 ay
- Baskın nöbet türü → Jeneralize motor nöbet; 25 hastada (%69,4)
- EEG bulguları → En sık fokal epileptik aktivite 16 hasta (%42)
- MRG bulguları → 22 hastada normal; 14 hastada anormal (En sık Serebral atrofi → 8 hasta)
- Nörogelişimsel gerilik → 26 hasta (%68,4)

+

•

○

Bulgular

SCN8A (27 hasta)

- 25 hasta (%92.6) → Missense varyant
- 1 hasta (%3.7) → Frameshift varyant
- 1 hasta (%3.7) → In-frame delesyon

- Gelişimsel ve epileptik ensefalopati (DEE-13) → 14 hasta
- Kendini sınırlayan infantil epilepsi (Seizures, benign familial infantile, 5) → 11 hasta
- Kognitif bozukluk +/- serebellar ataksi → 2 hasta

- En sık görülen klinik fenotip → 25 hastada (%92.6) nöbet
- Nöbetlerin başlangıç yaşı → 10.2 ± 8.7 ay
- Baskın nöbet türü → Jeneralize motor nöbet; 15 hasta (%60)
- EEG bulguları → En sık normal; 11 hasta (%40,7), fokal epileptik aktivite; 10 hasta (%37)
- MRG bulguları → 20 hastada normal; 5 hastada anormal (En sık serebral atrofi → 2 hasta)
- Nörogelişimsel gerilik → 18 hasta (%66.7)

+

•

○

Bulgular

SCN9A (15 hasta)

- 13 hasta (%86,7) → Missense varyant
- 1 hasta (%6,7) → Splicing varyant
- 1 hasta (%6,7) → Frameshift varyant

- Generalized epilepsy with febrile seizures plus, type 7 → 11 hasta
- Dravet sendromu → 3 hasta
- GEE fenotipi → 3 hasta

- En sık görülen klinik fenotip → 15 hastada (%100) nöbet
- Nöbetlerin başlangıç yaşı → 28.0 ± 36.1 ay
- Baskın nöbet türü → Jeneralize motor nöbet; 12 hasta (%80)
- EEG bulguları → En sık normal; 8 hasta (%53,3), jeneralize epileptik aktivite; 3 hasta (%20)
- MRG bulguları → 9 hastada normal; 5 hastada anormal (En sık T2 hiperintensite → 2 hasta)
- Nörogelişimsel gerilik → 7 hasta (%46.7)

+

•

○

Bulgular

SCN9A (15 hasta)

- Bir hasta → (c.2971G>T, c.2794A>C) bileşik heterozigot varyant
 - Mevcut fenotip → GEFS+

NM_002977.3(SCN9A):c.[2794A>C;2971G>T]

Germline

Classification

☆☆☆☆ ?

Pathogenic

This classification is based on [the single submission](#) received ?

Trial

> [Ann Neurol.](#) 2012 Jan;71(1):26-39. doi: 10.1002/ana.22485.

Gain of function Nav1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy

Catharina G Faber ¹, Janneke G J Hoeijmakers, Hye-Sook Ahn, Xiaoyang Cheng, Chongyang Han, Jin-Sung Choi, Mark Estacion, Giuseppe Lauria, Els K Vanhoutte, Monique M Gerrits, Sulayman Dib-Hajj, Joost P H Drenth, Stephen G Waxman, Ingemar S J Merkies

Affiliations + expand

PMID: 21698661 DOI: [10.1002/ana.22485](#)

Bulgular

SCN3A (8 hasta)

- 8 hasta (%100) → Missense varyant

- Fokal epilepsi (Epilepsy familial focal with variable foci 4) → 4 hasta
- Gelişimsel ve epileptik ensefalopati (DEE-62) → 4 hasta

- En sık görülen klinik fenotip → 8 hastada (%100) nöbet
- Nöbetlerin başlangıç yaşı → 26.5 ± 42.6 ay
- Baskın nöbet türü → Fokal motor nöbet; 4 hasta (%50)
- EEG bulguları → En sık fokal; 6 hasta (%75)
- MRG bulguları → 5 hastada normal; 3 hastada anormal (1 hastada kortikal displazi)
- Nörogelişimsel gerilik → 3 hasta (%37,5)

Bulgular

SCN1B (5 hasta)

- 4 hasta (%80) → Missense varyant
- 1 hasta (%20) → Start-loss varyant

- Generalized epilepsy with febrile seizures plus, type 1 → 4 hasta
- Gelişimsel ve epileptik ensefalopati (DEE-52) → 1 hasta

- En sık görülen klinik fenotip → 5 hastada (%100) nöbet
- Nöbetlerin başlangıç yaşı → 9.5 ± 7.4 ay
- Baskın nöbet türü → Jeneralize motor nöbet; 4 hasta (%80)
- MRG bulguları → Tüm hastalarda normal
- Nörogelişimsel gerilik → 2 hasta (%40)

+

•

○

Bulgular

SCN4A (2 hasta)

- 2 hasta (%100) → Missense varyant
- Myasthenic syndrome, congenital, 16 → 2 hasta

SCN5A (1 hasta)

- 1 hasta (%100) → Missense varyant
- Jeneralize miyoklonik nöbetler, kısmi yanıtı, dirençli
- Nörogelişimsel gerilik
- Kardiyak bulgular → WPW sendromu

SCN2A – SCN8A dual
(1 hasta)

- 1 hasta (%100) → Missense varyant

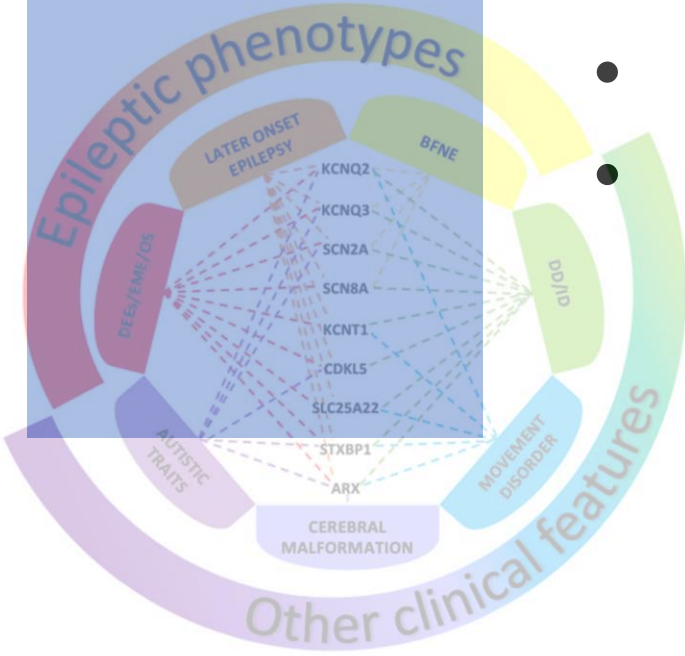
Klinik fenotip → Kendini sınırlayan infantil epilepsi

-
- Retrospektif tasarım
 - Geriye dönük bazı verilerin tam olmaması



Sonuç

- Sodyum kanalopatileri geniş spektrumda fenotipleri içermekte
- Klinik fenotipler mutasyonun olduğu gene, mutasyonun yerine ve fonksiyonel özelliğine bağlı olarak değişkenlik göstermekte
- Buna bağlı olarak tedavi yanıtları da değişmekte
- Varyantların spesifik özelliklerinin anlaşılmasının, gelecekte hedefe yönelik yeni tedavi seçenekleri sunmada kritik bir rol oynayacağına inanıyoruz



TEŞEKKÜR EDERİM