



Epilepsi ve Otizm Spektrum Bozukluğu ile Seyreden CACNA1A Mutasyonu: Tüberoskleroz Kompleksi Ön Tanılı Nadir Bir Olgu

Şükret ALEV(*), Gül KARAÇETİN(*)

(*): İstanbul Bakırköy Prof.Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kliniği



GİRİŞ

CACNA1A gen mutasyonları; epilepsi, gelişimsel gecikme ve otizm spektrum bozukluğu (OSB) gibi nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilendirilen nadir fakat klinik açıdan önemli genetik etkenlerdendir (1). Bu mutasyonlar voltaj bağımlı P/Q tipi kalsiyum kanallarında fonksiyon bozukluğuna yol açarak sinaptik iletimi ve nöronal gelişimi etkiler (3). Tüberoskleroz kompleksi (TSC) ise en yaygın nörokutanöz sendromlardan biri olup, epilepsi ve OSB birlikteliğinin en sık genetik nedenlerinden biridir (2). TSC hastalarının yaklaşık %25–50’sinde OSB belirtileri görülmekte, OSB tanısı alan çocukların %1–4’ünde ise altta yatan nedenin TSC olduğu bildirilmektedir (2). Bu olguda, erken başlangıçlı epilepsi ve hipomelanotik makül ile TSC ön tanısı düşünülen, ancak CACNA1A mutasyonu saptanan bir çocuğun klinik özellikleri sunulmaktadır. Bu olgu sunumu hazırlanırken aile ve çocuktan onam alınmıştır..

OLGU SUNUMU

Üç yaş dört aylık erkek hasta, term gebelikten, komplikasyonsuz vajinal doğumla dünyaya gelmiştir. Perinatal öyküsünde hipoksi, enfeksiyon ya da travma öyküsü bulunmamaktadır. Doğum sonrası ikinci günde, tonik-klonik özellikte, yaklaşık 2 dakika süren ve spontan sonlanan ilk epileptik nöbet gözlenmiştir. İzleyen haftalarda benzer nöbetler sık aralıklarla tekrarlamış, politerapiye rağmen tam kontrol sağlanamamıştır. EEG incelemelerinde multifokal epileptik deşarjlar ve paroksizmal aktivite saptanmış; beyin MRG’sinde yapısal malformasyon izlenmemiştir. Hasta 10. ayda desteksiz oturmuş, 14. ayda yürümüştür. Ancak dil gelişimi belirgin olarak geri kalmış; 3 yaş 4 aylık olmasına rağmen yalnızca birkaç sözcük kullanabildiği, anlamlı cümle kuramadığı gözlemlenmiştir. Anne-baba tarafından 18. aydan itibaren ismine tepki vermeme, göz teması kurmama ve sosyal etkileşimde azalma gözlemlenmiştir. Taklit becerileri gelişmemiş, sembolik oyuna katılım göstermemiştir. Aile, çocuğun çoğu zaman tek başına oynamayı tercih ettiğini, bazen dönen nesnelere uzun süre bakma, eşyaları sıraya dizme gibi tekrarlayıcı davranışlar sergilediğini belirtmiştir. Ayrıca yüksek ses ve kalabalık ortamlara karşı aşırı duyarlılık mevcuttur. Fizik muayenesinde vital bulgular normaldir. Kraniofasiyal incelemede makrosefali (baş çevresi >97. persantil) ve hipertelorizm dikkati çekmektedir. Deri muayenesinde karın sol alt kadranda yaklaşık 3 cm çapında, oval, açık renkli hipomelanotik makül saptanmış olup doğumdan itibaren var olduğu aile tarafından ifade edilmiştir. Diğer organ sistemlerine ait fizik muayene bulguları normaldir. Denver II Gelişimsel Tarama Testi’nde dil ve kişisel-sosyal alanlarda belirgin gecikme, kaba ve ince motor alanlarda ise yaşa uygun performans saptanmıştır. Otizm tanı kriterleri açısından yapılan değerlendirmede sosyal iletişimde yetersizlik, göz teması eksikliği, kısıtlı-tekrarlayıcı davranış örüntüleri ve duyuusal hassasiyet özellikleri ile OSB lehine bulgular mevcuttur. Laboratuvar testlerinde biyokimyasal parametreler normal sınırlarda bulunmuştur. Epilepsi etyolojisine yönelik metabolik panel negatif gelmiştir. Cilt bulgusu ve erken başlayan dirençli nöbet öyküsü üzerine tüberoskleroz kompleksi (TSC) ön tanısı konulmuş ve TSC1/TSC2 gen analizi planlanmıştır. Genetik incelemeler henüz sonuçlanmamışken, hedefe yönelik nörogelişimsel panelde CACNA1A geninde patojenik varyant saptanmıştır.

TARTIŞMA

TSC tanısı klinik majör/minör kriterler ve/veya genetik analizle konur (2). Bu olguda hipomelanotik makül (majör kriter) ve erken epilepsi varlığı TSC ön tanısını desteklemektedir. Ancak tanının kesinleşmesi için genetik doğrulama gereklidir. CACNA1A mutasyonları, voltaj bağımlı P/Q tipi kalsiyum kanallarında işlev bozukluğuna yol açarak sinaptik iletimi ve nöronal gelişimi etkiler (1,3). Bu durum epilepsiye yatkınlığı artırırken dil ve sosyal becerilerde bozulma, tekrarlayıcı davranışlar ve duyuusal hassasiyet gibi OSB belirtilerine katkıda bulunabilir (1,4). Literatürde CACNA1A mutasyonu ile OSB birlikteliği nadir bildirilmiş olup, TSC ön tanısı ile birlikte görülmesi son derece azdır (1,5). Erken başlangıçlı epilepsi ve cilt bulguları klinisyeni TSC açısından uyarırken, eşlik eden CACNA1A mutasyonunun fenotipi şekillendirebileceği unutulmamalıdır. Karmaşık nörogelişimsel tablolarda birden fazla genetik etken rol oynayabilir. Genetik testlerin erken uygulanması tanı koymayı kolaylaştırır, tedavi planlamasını ve izlem stratejilerini yönlendirir (6).

SONUÇ

Bu olgu, erken çocukluk döneminde başlayan epilepsi, gelişimsel gecikme ve otizm spektrum bozukluğu belirtilerinin altında birden fazla genetik etkenin rol oynayabileceğini göstermektedir. Hipomelanotik makül ve erken nöbet öyküsü, Tüberoskleroz Kompleksi (TSC) açısından güçlü bir klinik şüphe uyandırırken (2), eşlik eden CACNA1A mutasyonunun saptanması fenotipin karmaşıklığını açıklamada önemli bir ipucu sunmuştur (1,4). CACNA1A mutasyonları yalnızca epilepsi riskini artırmakla kalmaz, aynı zamanda sinaptik iletim bozukluğu yoluyla sosyal iletişim becerilerinde bozulma, dil gelişiminde gecikme ve tekrarlayıcı davranış örüntülerinin ortaya çıkmasına da katkıda bulunabilir (1,4). Bu nedenle, özellikle erken çocuklukta başlayan nörogelişimsel bozukluklarda kapsamlı genetik analizlerin yapılması ve tek bir etyolojiyle yetinilmemesi kritik önemdedir (6). Bu vaka, TSC gibi klinik bulgularla başlayan tablolarda eşlik eden genetik mutasyonların hastalığın gidişatını şekillendirebileceğini göstermekte ve multidisipliner izlem, erken özel eğitim müdahaleleri ile bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının önemini vurgulamaktadır (5). Gelişimsel bozuklukların yönetiminde genetik bilgilerin klinik karar süreçlerine entegre edilmesi, hem prognozu öngörmede hem de hedefe yönelik tedavi stratejileri geliştirmede yol gösterici olabilir (6).

KAYNAKÇA

1. Damaj L, Lupien-Meilleur A, Lortie A, Riou É, Ospina LH, Gagnon L, Vanasse C, Rossignol E. CACNA1A haploinsufficiency causes cognitive impairment, autism and epileptic encephalopathy with mild cerebellar symptoms. Eur J Hum Genet. 2015 Nov;23(11):1505-12. doi: 10.1038/ejhg.2015.21. Epub 2015 Mar 4. PMID: 25735478; PMCID: PMC4613477.
2. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol. 2013 Oct;49(4):243-54. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001. PMID: 24053982; PMCID: PMC4080684.
3. Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, Ashizawa T, Stockton DW, Amos C, Dobyns WB, Subramony SH, Zoghbi HY, Lee CC. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. Nat Genet. 1997 Jan;15(1):62-9. doi: 10.1038/ng0197-62. PMID: 8988170.
4. Epi4K Consortium. De Novo Mutations in SLC1A2 and CACNA1A Are Important Causes of Epileptic Encephalopathies. Am J Hum Genet. 2016 Aug 4;99(2):287-98. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.06.003. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27476654; PMCID: PMC4974067.
5. Specchio N, Pietrafusa N, Trivisano M, Moavero R, De Palma L, Ferretti A, Vigeveno F, Curatolo P. Autism and Epilepsy in Patients With Tuberous Sclerosis Complex. Front Neurol. 2020 Aug 11;11:639. doi: 10.3389/fneur.2020.00639. PMID: 32849171; PMCID: PMC7431762.
6. Berg AT, Coryell J, Saneto RP, Grinspan ZM, Alexander JJ, Kekis M, Sullivan JE, Wirrell EC, Shellhaas RA, Mytinger JR, Gaillard WD, Kossoff EH, Valencia I, Knupp KG, Wusthoff C, Keator C, Dobyns WB, Ryan N, Loddenkemper T, Chu CJ, Novotny EJ Jr, Koh S. Early-Life Epilepsies and the Emerging Role of Genetic Testing. JAMA Pediatr. 2017 Sep 1;171(9):863-871. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.1743. PMID: 28759667; PMCID: PMC5710404.