

AŞI İLİŞKİLİ NÖBETLERDE DRAVET SENDROMU AKLA GELMELİDİR

Dravet Syndrome Should be Remembered in Vaccine Related Seizures

Ümran KORAL¹  Ayşegül ALPCAN¹  Serkan TURSUN¹  Nesrin ŞENBİL¹ 

¹ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

Dravet sendromu çocukluk çağı epilepsilerinin yaklaşık %1.4'ünü oluşturan bir epileptik ensefalopatidir. Dravet sendromunda tipik olarak ilk nöbet, hastaların büyük çoğunluğunda bir yaş altında, ateşli bir atakta-bazen aşılama sonrası görülür ve genellikle komplike febril konvülsiyon olarak tanı alır. Hastalığın başlangıcında elektroensefalografi ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme normal olarak beklenir. Takipte febril status epileptikus, afebril nöbetler, bilişsel ve motor gelişimde gerileme meydana gelir. Klinik olarak Dravet sendromu tanısı alan hastaların %75-80'inde *SCN1A* gen varyantları saptanabilir. *SCN1A* geni hücre zarında yer alan ve sinir sisteminin düzenli işleyişinde rol oynayan sodyum kanallarını kodlayan Nav1.1 proteininin oluşumunda görevli bir genidir. Tekrarlayan febril nöbetleri, febril status epileptikus, 3.doz karma aşı sonrası febril nöbeti olan ve 8 aylık iken Dravet sendromu tanısı alan bir hasta sunularak özellikle aşı sonrası nöbetlerde Dravet sendromunun akla gelerek erken tanı konmasının önemi vurgulanmıştır.

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

ABSTRACT

Dravet syndrome is an epileptic encephalopathy that accounts for approximately 1.4% of childhood epilepsies. The first seizure in Dravet syndrome typically occurs in most patients under one year of age, usually in a febrile episode (sometimes post-vaccination) and is also diagnosed as a complicated febrile convulsion. At the onset of the disease electroencephalography and cranial magnetic resonance imaging are expected to be normal. In the follow-up, febrile status epilepticus, afebrile seizures, regression in cognitive and motor development occurs. *SCN1A* gene variants can be detected in 75-80% of patients clinically diagnosed with Dravet syndrome. *SCN1A* gene is a gene involved in the formation of Nav1.1 protein, which encodes sodium channels located in the cell membrane and plays a role in the regular functioning of the nervous system. A patient with recurrent febrile seizures, febrile status epilepticus, febrile seizure after the 3rd dose of mixed vaccine and diagnosed as Dravet syndrome at the age of 8 months was presented and the importance of early diagnosis of Dravet syndrome especially in post-vaccine seizures was emphasized.

Keywords: Dravet Syndrome, epilepsy, *SCN1A* gene



Yazışma Adresi / Correspondence:
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE
Tel / Phone: +905417275540
Geliş Tarihi / Received: 21.09.2023

Dr. Ümran KORAL
Hastalıkları A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE
E-posta / E-mail: umran_kri96@hotmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 20.11.2023

GİRİŞ

İlk defa 1978 yılında Charlotte Dravet erken başlangıçlı, tedaviye dirençli, myoklonik nöbetleri olan hastaları "Bebeklik Döneminin Şiddetli Miyoklonik Epilepsisi" olarak tanımladı (1). Daha sonra bu epilepsi sendromuna "Dravet sendromu" (DS) adı verildi (2). 2001 yılında Claes ve arkadaşları tipik DS fenotipine sahip yedi çocukta *SCN1A* geninde de novo bir mutasyon saptayarak hastalığın genotipi hakkında önemli bir gelişmeye yol açtılar (3). *SCN1A* geni hücre zarında yer alan ve sinir sisteminin düzenli işleyişinde rol oynayan sodyum kanallarını kodlayan Nav1.1 proteininin oluşumunda görevli bir genidir. Klinik olarak DS tanısı alan hastaların %75-80'inde *SCN1A* geni varyantları saptanabilir (4). Bu gende mutasyon saptanamayan kliniği uyumlu hastalarda epilepsi gen panellerinde yer alan diğer mutasyonların taranması önerilir (5).

DS'da tipik olarak, nöbetler bebeklik döneminde 2-16 ay arasında başlar ve hastaların büyük çoğunluğunda bir yaşın altında görülür. İlk nöbet genellikle ateşli bir atakta-bazen aşılardan sonra meydana gelir. Tek taraflı, klonik veya jeneralize, uzun süren ateşli nöbetler nedeniyle genellikle komplike febril konvülsiyon olarak tanı alır. Başlangıç veya febril faz olarak adlandırılan bu dönemde çocuğun gelişimi normaldir, elektroensefalogram (EEG) ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) normal olarak beklenir. Kötüleşme fazında ateşli ve/veya ateşsiz, uzun süren jeneralize, myoklonik, atipik absans, fokal, uzun sürebilen nöbetler olmaya başlar. Sadece ateş değil, aynı zamanda yüksek dış ortam sıcaklıkları veya sıcak su, nöbeti tetikleyebilir. Işığa duyarlılık yaygın bir bulgudur ve miyoklonik nöbetlere neden olabilir. Takipte dil gelişimi başta olmak üzere bilişsel ve motor gelişim yavaşlaması görülür. EEG'de epileptik deşarjlar saptanır. Durağan faza genellikle 10 yaşından önce ulaşılır. Bu dönemde nöbetlerin süresi kısa ve seyrek olsa bile bilişsel ve motor sorunlar belirgindir (5-7).

Bu yazıda, tekrarlayan febril nöbetler, febril status epileptikus, 3.doz karma aşı sonrası febril nöbet nedeni ile takip edilen ve 8 aylık iken DS tanısı alan bir hasta sunularak aşı sonrası olan nöbetlerde

DS'nun erken tanısının konabileceğini vurgulamak amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Beş aylık kız hasta iki gün arayla ateş yüksekliği, ilkinde sağ kolda titreme, ikincisinde tüm vücutta kasılma, titreme şeklinde 20-30 dakika kadar süren nöbetler nedeniyle başvurdu. On sekiz yaşındaki annenin 1. gebeliğinden 1. yaşayan olarak 40 haftalık servikal açılma olmaması nedeniyle sezaryen doğum yöntemiyle, 3800 gram doğan hastanın postnatal bir sorunu olmadığı, 3 aylıkken başını tuttuğu ve sosyal gülümsemesinin başladığı öğrenildi. Anne-babanın hala torunu olduğu ve annenin dayısının kızında epilepsi tanısı olduğu öğrenildi. Hastada komplike febril nöbet düşünüldüğü nöbet anında yapılacaklar, enfeksiyon odağına yönelik tedavi, ateş takibi, rektal diazepam kullanımı anlatılarak takibe çağrıldı. Bir hafta sonra ateşin eşlik ettiği 5 dakika kadar süren jeneralize nöbetinin olması, ailenin profilaktik rektal diazepamı kullanamaması üzerine oral valproik asit tedavisi (20 mg/kg, on günde tam doza çıkacak şekilde) başlandı. Bu dönemde fizik ve nörolojik muayenesi EEG'si normal olarak değerlendirildi. Beş gün sonra hasta ateş, 30 dakikadan uzun süren jeneralize nöbet nedeniyle febril status epileptikus tablosunda serviste yatırılarak izlendi. Ateş odağı enteroviral enfeksiyona bağlandı. Fizik ve nörolojik muayenesi, EEG ve kraniyal MRG'si normal olan hasta valproik asit tedavisine devam etmek üzere taburcu edildi. Yedi aylık olduğunda yapılabilen 3. doz beşli karma (DBT-Hib-inaktif polio) aşısından yaklaşık 4 saat sonra ateş, sağ kolda fokal başlayıp jeneralize olan tonik klonik nöbet ile hasta tekrar başvurdu. Bu nöbetin yaklaşık 40 dakika kadar sürmesi nedeni ile hasta febril status epileptikus kabul edilerek antikonvülsan tedaviler (levetirasetam 30 mg/kg, intravenöz iki kez, nöbeti devam etmesi nedeniyle difenilhidantoin 20 mg/kg ve 10 mg/kg intravenöz) ile nöbeti kontrol altına alındı. Hastanın bu ayda gelişim basamakları yaşına uygundu. Nörolojik muayenesi ve tekrarlanan EEG'si normal olarak değerlendirildi.

Tekrarlayan febril nöbetler, status epileptikus ve aşı sonrası nöbeti olması nedeniyle Dravet sendromundan şüphelenilerek genetik analiz gönderildi. *SCN1A* geninde ekzon14'de heterozigot olarak c.2551C>T, p.Arg851Ter (rs397514459) patojenik (klas 1) anlamsız (nonsens) mutasyon saptandı ve DS tanısı konuldu. Henüz ateşsiz nöbetleri görülmeyen, bilişsel ve motor geriliği olmayan hastaya valproik asit tedavisine ek olarak stiripentol ve klobazam tedavisi başlanacağı ve hastalığı anlatılarak, ülkemizde bulunmayan ancak TC Sağlık Bakanlığı kanalıyla alınabilen bu ilaçları temin etmesi istendi. Üç ay sonra kontrole gelen hastanın bu süre boyunca ilaçları temin etmediği, bir kez status epileptikus nedeniyle dış merkezde yatırılarak izlendiği, sonrasında ateşsiz miyoklonik nöbetlerinin başladığı öğrenildi. On bir aylık iken adımlamaya başlayan, tanıyarak anne-baba diyen hastanın son bir aydır bilişsel ve motor gerilemesi başlamıştı. Aile ile tekrar konuşularak stripentol ve klobazam tedavisi başlandı. Son takibinde 18 aylık iken görülen hastanın yaklaşık altı aydır nöbetinin olmadığı, tekrar adımlamaya ve kelime söylemeye başladığı saptandı. Hastanın izlemi devam etmektedir.

TARTIŞMA

Dravet sendromu, 1/15.700-1/40.000 sıklıkta görülen ve çocukluk çağı epilepsilerinin yaklaşık %1.4'ünü oluşturan bir epileptik ensefalopatidir (8). Dravet sendromlu hastaları bekleyen sorunlar arasında SUDEP (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*-Epilepside ani beklenmedik ölüm), zihinsel gerilik, öğrenme güçlüğü, konuşma bozukluğu, otistik özellikler, uyku düzeni bozulması, ileri yaşta motor fonksiyon kaybı bulunmaktadır (6). Dravet sendromlu hastalarda nöbetlerin erken kontrolü, daha az ciddi gelişimsel gecikme ile sonuçlanır. Dravet sendromu tanısı, hala tartışmalı olsa da klinik ve genetik özelliklere dayanarak 12 aydan önce konulabilir. Tek, uzun süreli, ateşli nöbet ve *SCN1A* geninde DS ile ilişkili bir mutasyon saptandıktan hemen sonra, DS için klinik kriterleri karşılamasa bile bu sendrom için önerilen bir ilaçla tedavi başlanmasını öneren yayınlar vardır (9,10).

Dravet sendromu, tedavisi zor bir epilepsi sendromudur ve ilaca en dirençli epilepsilerden biridir. Güncel kılavuzlara göre valproat birinci basamak ilaç olarak önerilmektedir. Sodyum kanal blokörlerinin tercih edilmesi kontrendikedir. İkinci basamak tedavi seçenekleri arasında stiripentol (klobazam ile veya klobazam olmadan), topiramet ve ketojenik diyet yer almaktadır (9,11). Daha yeni Avrupa kılavuzları olası ikinci basamak tedavi olarak kannabidiol ve fenfluramini de içermektedir (11). Biz de hastamıza sekiz aylıkken kötüleşme fazına girmeden, erken dönemde DS'a spesifik ilaçlar (sitiripentol ve klobazam) önermemize rağmen, ailesi ilaçları temin edemediği için, tedavi başlanmamıştı. Takibinde motor ve bilişsel geriliği başlayan hastanın kısa sürede tedavi ve nöbet kontrolü ile bu yetileri geri kazandığı görüldü. Son kontrolünde belirgin motor ve bilişsel geriliği olmayan hastamızın izlemi devam etmektedir.

İlk iki doz karma aşısından sonra nöbeti olmadığı öğrenilen hastamız sık enfeksiyonu nedeni ile yedinci ayda yapılabilen son doz karma aşısından sonra febril status epileptikus ile başvurmuştur. Aşılamalardan sonra rutin olarak antipiretik tedavi önerilmemesine rağmen febril nöbeti olan hastalarda ateş takibinin daha dikkatli yapılması ve özellikle DS'da profilaktik antipiretik tedavi verilmesi önerilmektedir (12,13). Biz de hastamıza bu yönden uyarıda bulunmamıza rağmen aile ateş takibi yapamamış ve febril status epileptikus tablosu gelişmişti. Aşı sonrası uzun süreli ateşli nöbetleri olan bebeklerde, DS'un erken tanısı için *SCN1A* gen analizinin rutin hale gelmesini öneren yayınlar vardır (14,15) Bir kohort çalışmasında *SCN1A* ile ilişkili DS'un nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen, yaşamın ilk yılında aşıları takiben bildirilen nöbetlerin %2.5'inin bu bozukluğu olan çocuklarda meydana geldiğini göstermektedir (15). Bir diğer retrospektif çalışmada DS ve *SCN1A* mutasyonları olan hastalarda aşıları takiben nöbet oranı %27 olarak bildirilmiştir. Bu hastaların %58'inde aşuya bağlı nöbetler ilk klinik bulguyu oluşturmaktadır. Nöbetlerin çoğunluğu DPT (Difteri-Boğmaca-Tetanoz)

aşılamalarından sonra ve aşılama sonrası 72 saat içinde ateş ile birlikte ateşsiz meydana gelmiştir (16).

SCN1A mutasyonu epilepsi ile ilişkili olarak DS dışında febril nöbetler ile birlikte olan genetik epilepsi (GEFS+), myoklonik-atonik epilepsi, süt çocukluğu döneminin gezici fokal nöbetlerle seyreden epilepsisi ve erken başlangıçlı SCN1A gelişimsel epileptik ensefalopatide de saptanabilir (17). Bizim hastamızda sık tekrarlayan komplike febril konvülsiyon, febril status epileptikus ve aşı sonrası febril nöbet olması nedeni klinik olarak DS'undan şüphe edilerek SCN1A geni mutasyon analizi gönderildi.

Aşılama sonrası nöbetlerde ek klinik bulgular olmasa da SCN1A geni mutasyonu gönderilerek DS'unun erken tanısının konulması prognoz açısından önemlidir.

Çatışma Beyanı: Yazarların beyan edeceği herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Katkı Oranı Beyanı: Anafikir/Planlama: NŞ, ÜK; Analiz/Yorum: NŞ, AA, ST; Veri Sağlama: NŞ, ÜK; Yazım: NŞ, AA, ÜK; Gözden Geçirme ve Düzeltme: NŞ, ST, AA, ÜK; Onaylama: NŞ, ST.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Hasta Onamı: Hastadan bilgilendirilmiş onay formu alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Dravet C. Les épilepsies graves de l'enfant. Vie Med. 1978;8:543-48.
2. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1989;30(4):389-99.
3. 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(6):1327-32.
4. Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Forbes GH, Zuberi SM. Prognostic, clinical and demographic features

in SCN1A mutation-positive Dravet syndrom. Brain. 2012;135:2329-36.

5. Wheless JW, Fulton SP, Mudigoudar BD. Dravet syndrome: A review of current management. Pediatr Neurol. 2020;107:28-40.
6. Lagae L. Dravet syndrome. Curr Opin Neurol. 2021;34(2):213-8.
7. Cross JH, Caraballo RH, Nabbout R, Vigeveno F, Guerrini R, Lagae L. Dravet syndrome: Treatment options and management of prolonged seizures. Epilepsia. 2019;60:39-48.
8. Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease. Seizure. 2017;44:58-64.
9. Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA et al. Optimizing the diagnosis and management of Dravet syndrome: Recommendations from a North American Consensus Panel. Pediatr Neurol. 2017;68:18-34.e3.
10. Cetica V, Chiari S, Mei D, Parrini E, Grisotto L, Marini C et al. Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with SCN1A mutations. Neurology. 2017;88(11):1037-44.
11. Aras LM, Isla J, Mingorance-Le Meur A. The European patient with Dravet syndrome: Results from a parent-reported survey on antiepileptic drug use in the European population with Dravet syndrome. Epilepsy Behav. 2015;44:104-9.
12. Monfries N, Goldman RD. Prophylactic antipyretics for prevention of febrile seizures following vaccination. Can Fam Physician. 2017;63(2):128-30.
13. Craiu D, Renner Primec Z, Lagae L, Vigeveno F, Trinkka E, Specchio N, Bakhtadze S, Cazacu C, Golli T, Zuberi SM. Vaccination and childhood epilepsies. Eur J Paediatr Neurol. 2022;36:57-68.
14. Damiano JA, Deng L, Li W, Burgess R, Schneider AL, Crawford NW et al. SCN1A variants in vaccine-related febrile seizures: A prospective study. Ann Neurol. 2020;87(2):281-8.
15. Verbeek NE, van der Maas NA, Jansen FE, van Kempen MJ, Lindhout D, Brilstra EH. Prevalence of SCN1A-related Dravet syndrome among children

- reported with seizures following vaccination: A population-based ten-year cohort study. PLoS One 2013;8(6): e65758.
16. Tro-Baumann B, von Spiczak S, Lotte J, Bast T, Haberlandt E, Sassen R et al. A retrospective study of the relation between vaccination and occurrence of seizures in Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2011;52(1):175-8.
17. Scheffer IE, Nabbout R. SCN1A related phenotypes: Epilepsy and beyond. *Epilepsia* 2019;60(3):S17-S24.