

Elżbieta Stawicka¹, Paulina Górka-Skoczylas², Dorota Hoffman-Zacharska^{2,3}

Nowe spojrzenie na charakterystykę kliniczno-molekularną *SCN1A*-zależnych encefalopatii padaczkowych i rozwojowych

A new look at the clinical and molecular characteristics of *SCN1A*-related developmental and epileptic encephalopathies

¹ Klinika Neurologii Dzieci i Młodzieży, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie, Warszawa, Polska

² Zakład Genetyki Medycznej, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie, Warszawa, Polska

³ Instytut Genetyki i Biotechnologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Elżbieta Stawicka, Klinika Neurologii Dzieci i Młodzieży, Instytut Matki i Dziecka, ul. Kasprzaka 17A, 01-211 Warszawa, tel.: +48 22 327 71 40, e-mail: elzbieta.stawicka@imid.med.pl

ORCID iDs

1. Elżbieta Stawicka  <https://orcid.org/0000-0003-1329-846X>

2. Paulina Górka-Skoczylas  <https://orcid.org/0000-0003-0816-6411>

3. Dorota Hoffman-Zacharska  <https://orcid.org/0000-0001-7367-512X>

Streszczenie

Choroby *SCN1A*-zależne to heterogenna grupa zaburzeń o poszerzającym się spektrum fenotypów. Do niedawna mutacje w genie *SCN1A* wiązano z zespołami padaczkowymi oraz encefalopatią padaczkową i rozwojową – zespołem Dravet, który zaczęto następnie różnicować z nową grupą zespołów o wczesnym początku typu non-Dravet. Praca stanowi przegląd literatury poświęcony zmienności fenotypowej chorób *SCN1A*-zależnych z grupy encefalopatii rozwojowych i padaczkowych (*developmental and epileptic encephalopathies*, DEEs; OMIM: PS308350), ze szczególnym uwzględnieniem zespołów non-Dravet. Są to zaburzenia o bardzo wczesnym początku, charakteryzujące się polimorficznymi i lekoopornymi napadami padaczkowymi, upośledzeniem rozwoju psychoruchowego i niepełnosprawnością intelektualną oraz występowaniem objawów dodatkowych: artrogrypozy, osteopenii czy hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych. Inaczej niż w zespole Dravet, napady padaczkowe rozpoczynają się w pierwszych miesiącach życia i mogą mieć morfologię napadów skłonów lub napadów tonicznych. Umiejętność szybkiego rozpoznania powyższych fenotypów stanowi istotną wartość kliniczną, ponieważ w przypadku encefalopatii rozwojowych i padaczkowych typu non-Dravet zarówno identyfikacja wariantów patogennych *SCN1A*, jak i ocena funkcjonalna wpływają na sposób leczenia i mają znaczenie rokownicze. Badania nad podłożem zespołów z grupy encefalopatii rozwojowych i padaczkowych non-Dravet wykazały, że u pacjentów identyfikowane są missensowne warianty patogenne o charakterze nabycia funkcji (*gain of function*, GOF). U chorych z takim rozpoznaniem możliwe jest zastosowanie preparatów z grupy blokerów kanałów sodowych, które były przeciwwskazane w przypadku wariantów typu utraty funkcji (*loss of function*, LOF) występujących w zespole Dravet.

Słowa kluczowe: *SCN1A*, encefalopatie padaczkowe, zespół Dravet, blokery kanałów sodowych, diagnostyka molekularna

Abstract

SCN1A-related diseases are a heterogeneous group of disorders with an expanding spectrum of phenotypes. Until recently, mutations in this gene were associated with epileptic syndromes and epileptic and developmental encephalopathy – Dravet syndrome, which was contrasted with a new group of early-onset syndromes, non-Dravet developmental and epileptic encephalopathies (DEEs; OMIM: PS308350). The aim of this paper is to review published data on the phenotypic variability of *SCN1A*-related developmental and epileptic encephalopathies, particularly non-Dravet syndromes. These are disorders with very early onset, polymorphic, drug-resistant epileptic seizures, impaired psychomotor development and intellectual disability, as well as the presence of additional symptoms such as arthrogryposis, osteopenia, and hyperkinetic movement disorders. Unlike Dravet syndrome, epileptic seizures begin in the first few months of life and may have an epileptic spasm or tonic morphology. The ability to quickly recognise the non-Dravet developmental and epileptic encephalopathy is of significant clinical value, because the identification of pathogenic *SCN1A* variants and their functional evaluation have an impact on both treatment and prognosis. Studies on the aetiology of non-Dravet developmental and epileptic encephalopathies have shown that pathogenic variants

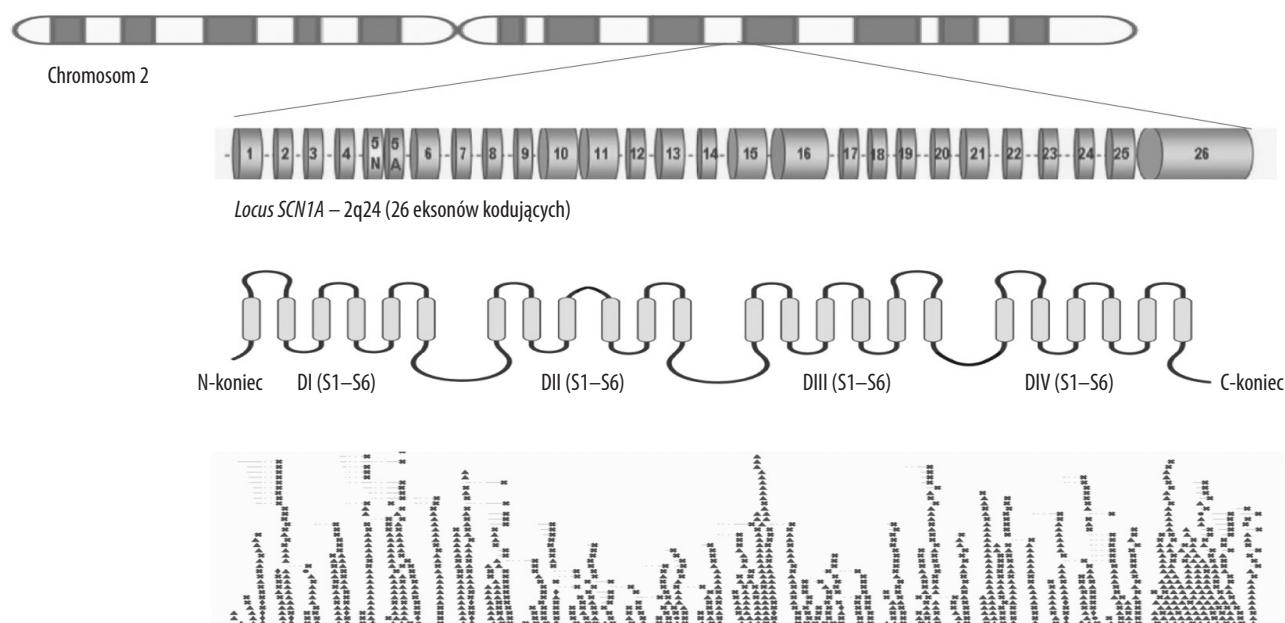
of the gain of function (GOF) type are identified in these patients. Therefore, it is possible to treat such patients with medicaments from the group of sodium channel blockers, which were contraindicated in cases of loss of function (LOF) variants, occurring in Dravet syndrome.

Keywords: *SCN1A*, epileptic encephalopathy, Dravet syndrome, sodium channel blockers, molecular diagnostics

WSTĘP

Dynamiczny rozwój genetyki molekularnej pozwala na coraz lepsze poznanie i zrozumienie podłoża wielu chorób uwarunkowanych genetycznie, a wśród nich zespołów padaczkowych. Dotyczy to w szczególności jednostek o wczesnym początku, ciężkim przebiegu i niekorzystnym rokowaniu określanych obecnie jako encefalopatie rozwojowe i padaczkowe (*developmental and epileptic encephalopathies*, DEEs). Jest to heterogenna klinicznie i genetycznie grupa jednostek trudnych do różnicowania na wczesnym etapie występowania objawów, co jest istotne w kontekście decyzji terapeutycznych. Wprowadzenie do diagnostyki metod sekwencjonowania następnej generacji (*next generation sequencing*, NGS) umożliwia obecnie równoległą analizę szeregu genów,

których mutacje stanowią podłoże DEEs. W katalogu OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) wyróżnionych jest obecnie ponad 100 genów powiązanych z różnymi typami DEEs (OMIM: PS308350). W grupach pacjentów analizowanych pod kątem podłoża molekularnego DEEs najczęściej identyfikowane są warianty patogenne w genie *SCN1A* (OMIM: 182389), jednym z pierwszych genów powiązanych z występowaniem zespołu padaczkowego (Lindy *et al.*, 2018; Pellacani *et al.*, 2020). Gen *SCN1A*, zlokalizowany na chromosomie 2, koduje podjednostkę $\alpha 1$, podstawową jednostkę funkcjonalną napięciowo zależnych kanałów sodowych Nav1.1 (ryc. 1). Kanały Nav1.1 znajdują się w obrębie interneuronów GABA-ergicznych w wielu obszarach ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Ze względu na hamującą funkcję interneuronów GABA-ergicznych ograniczenie ich funkcji skutkuje zaburzeniem



Białko Nav1.1 (α -podjednostka napięciowo zależnego kanału sodowego) z zaznaczeniem rozkładu patogenicznych wariantów punktowych (× nonsensownych/przemieszczenie ramki odczytu; ▲ missensownych; ◆ składowania transkryptu; ● innych)

Ryc. 1. Schematyczne przedstawienie lokalizacji genu *SCN1A* na długim ramieniu chromosomu 2 i budowy tego genu. Gen *SCN1A* składa się z 26 eksonów kodujących α -podjednostkę napięciowo zależnego kanału sodowego – białko Nav1.1, będące jego podstawową jednostką funkcjonalną. Mutacje genu *SCN1A* prowadzą do rozwoju heterogennej grupy jednostek chorobowych, określanych jako choroby *SCN1A*-zależne. Jak pokazano na rycinie, w genie nie ma gorących miejsc mutacji – mutacje są rozmieszczone praktycznie równomiernie wzdłuż całej sekwencji (schemat według gnomAD/ClinVar, <https://gnomad.broadinstitute.org/>). Dlatego przy podejrzewaniu choroby *SCN1A*-zależnej konieczne jest sekwencjonowanie całego genu. W przypadku rozpoznania DRVT konieczne staje się niejednokrotnie rozszerzenie badania o identyfikację rearanżacji (delekcji/duplikacji) genu, gdyż u niewielkiego odsetka pacjentów (<10%) przy braku patogenicznych wariantów sekwencyjnych mogą występować takie zmiany

	EIDEE/MD	NDEEMA	EIDEE	DRVT
Pierwsze objawy	Przed 3. miesiącem życia	W okresie prenatalnym	Przed 3. miesiącem życia	W 4.–15. miesiącu życia, zwykle około 6. miesiąca
Napady toniczne	Obecne	Obecne	Obecne	Rzadkie u dzieci, mogą występować u dorosłych
Napady skłonów	Mogą występować	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Nie występują
Zaburzenia ruchowe	Mioklonie, balizm, płasawica, dyskinezy, dystonie	Nie występują	Nie występują	Obecne u dorosłych
Opóźnienie rozwoju psychoruchowego	Po kilkutygodniowym okresie prawidłowego rozwoju	Od narodzin dziecka	Po kilkutygodniowym okresie prawidłowego rozwoju	Po kilkumiesięcznym okresie prawidłowego rozwoju
Rodzaj mutacji <i>SCN1A</i>	GOF	GOF	GOF	LOF
Leczenie blokerami kanału sodowego	Potencjalnie korzystne	Potencjalnie korzystne	Potencjalnie korzystne	Przeciwwskazane
EIDEE/MD – encefalopatia padaczkowa i rozwojowa z zaburzeniami ruchowymi; NDEEMA – encefalopatia rozwojowa i padaczkowa noworodków z zaburzeniami ruchu i artrogrypozą; EIDEE – encefalopatia padaczkowa i rozwojowa bez zaburzeń ruchowych; DRVT – zespół Dravet.				

Tab. 1. Różnicowanie *SCN1A*-zależnych encefalopatii rozwojowych i padaczkowych

równowagi między pobudzaniem a hamowaniem w OUN i prowadzi do nadpobudliwości regulowanych przez nie komórek. W rezultacie pojawiają się objawy kliniczne, które w przypadku mutacji genu *SCN1A* mogą mieć charakter zarówno niepadaczkowy (migrena hemiplegiczna typu 3 – *familial hemiplegic migraine 3*, FHM3; OMIM: 609634), jak i padaczkowy (heterogenna grupa zespołów padaczkowych). Zaburzenia z drugiej grupy charakteryzują się różną ciężkością przebiegu: od względnie łagodnych rodzinnych drgawek gorączkowych (*febrile seizures familial 3A*, FEB3A) i zespołu padaczki uogólnionej z drgawkami gorączkowymi plus (*generalised epilepsy with febrile seizures plus type 2*, GEFSP2; OMIM: 604403) aż po znacznie poważniej rokujące jednostki zaliczane do DEEs, takie jak zespół Dravet (*Dravet syndrome*, DRVT; OMIM: 607208) czy encefalopatia rozwojowa i padaczkowa 6B typu non-Dravet (*developmental and epileptic encephalopathy 6B, non-Dravet*, DEE6B; OMIM: 619317). Powyższe jednostki to podstawowe zaburzenia identyfikowane u pacjentów z mutacjami patogennymi w genie *SCN1A*. Jednak w ostatnich latach opisano warianty patogenne związane także z innymi fenotypami niepadaczkowymi (np. całościowe zaburzenia rozwoju, wielomiejskowa artrogrypoza – łac. *arthrogryposis multiplex congenita*, AMC) i zespołami padaczkowymi (np. padaczka miokloniczno-atoniczna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, ogniskowa padaczka niemowlęca z migrującymi ogniskami). U dzieci z mutacjami w genie *SCN1A* wykazano również większe ryzyko nagłego zgonu niezwiązanego z padaczką (*sudden infant death syndrome*, SIDS) (Scheffer i Nabbout, 2019). Są to przypadki rzadkie, lecz wskazujące na konieczność rewizji spektrum fenotypowego i mechanizmów molekularnych chorób *SCN1A*-zależnych oraz patogenności samych wariantów i ich udziału w ekspresji fenotypu.

Mutacje w genie *SCN1A* są najczęściej identyfikowaną przyczyną DEEs, w związku z czym *SCN1A* jest genem najlepiej poznany pod względem charakterystyki i patogenności identyfikowanych wariantów. Zgodnie z danymi zawartymi w HGMD Professional 2022.1 – bazie danych

mutacji patogennych człowieka – w genie *SCN1A* opisano 2232 mutacje, z czego 1984 ma status wariantów patogennych, a 244 należą do grupy wariantów o niejasnej patogenności (*variant of unknown significance*, VUS). Wszystkie warianty mają charakter dominujący. Zdecydowana większość (>80%) opisanych wariantów patogennych stanowi podłoże DRVT i są to głównie mutacje powstające *de novo*, a jeżeli dziedziczone, to od rodziców z mozaikowością somatyczną i/lub germinálną (Møller *et al.*, 2019). GEFSP2 ma charakter dziedziczny i cechuje się zmiennością obrazu fenotypowego, również wewnątrzrodzinną, a objawy mogą ewoluować do DRVT. Wskazuje to na udział innych czynników genetycznych/środowiskowych/epigenetycznych w ekspresji ostatecznego fenotypu. Mutacje w genie *SCN1A* mają charakter dominujący i w zespołach DRVT i GEFSP2 prowadzą do utraty funkcji białka (*loss of function*, LOF), natomiast w FHM3 – do nabycia funkcji (*gain of function*, GOF) (Cèstele *et al.*, 2013). Badania nad podłożem zespołów z grupy non-Dravet wykazały, że u pacjentów identyfikowane są tylko missensowne warianty patogenne o charakterze GOF (Berecki, 2019; Brunklaus *et al.*, 2022; Harkin *et al.*, 2007; Sadleir, 2017). Stwierdzono ponadto, iż u pacjentów z takim rozpoznaniem możliwe jest leczenie preparatami z grupy blokerów kanałów sodowych, które były przeciwwskazane w przypadku identyfikacji w genie *SCN1A* wariantu patogennego/potencjalnie patogennego typu LOF.

Biorąc pod uwagę ostatnie doniesienia, wyzwaniem dla diagnostyki molekularnej zespołów napadowych *SCN1A*-zależnych staje się nie tylko określenie potencjalnej patogenności zidentyfikowanych wariantów, ale także – w przypadku wariantów patogennych – ustalenie, czy prowadzić one będą do wystąpienia DRVT, czy GEFSP2. W razie rozpoznania zespołów z grupy DEEs kluczowe dla postępowania jest zaś określenie charakteru mutacji – LOF czy GOF. We wszystkich powyższych przypadkach ocena wariantu może mieć wartość predykcyjną i stanowić podstawę postępowania terapeutycznego (Brunklaus *et al.*, 2022; McTague *et al.*, 2022).

W niniejszej pracy skupiono się na scharakteryzowaniu zmienności fenotypowej chorób *SCN1A*-zależnych z grupy DEEs na podstawie dostępnego piśmiennictwa, ze szczególnym uwzględnieniem danych z badań Brunklausa i wsp. (2022).

ZESPOŁY O WCZESNYM POCZĄTKU – ENCEFALOPATIE PADACZKOWE I ROZWOJOWE NON-DRAVET

Zespoły non-Dravet (DEE6B) to grupa ciężkich zaburzeń neurorozwojowych charakteryzujących się wczesnym początkiem występowania napadów padaczkowych i głębokim upośledzeniem rozwoju intelektualnego, którym mogą towarzyszyć hiperkinetyczne zaburzenia ruchu i artrogrypoza (Sadleir *et al.*, 2017). Jako odrębną jednostkę wśród zespołów *SCN1A*-zależnych DEE6B wyróżniono stosunkowo niedawno, bo w roku 2021, ale już w 2014 Ohashi i Kobayashi postulowali wyodrębnienie nowego rozpoznania na podstawie charakterystyki pierwszych pacjentów o zdecydowanie wcześniejszym niż w DRVT wieku wystąpienia pierwszych objawów (Kobayashi *et al.*, 2016; Ohashi *et al.*, 2014). Opisy chorych o podobnych fenotypach publikowane w kolejnych latach potwierdziły istnienie odrębnego od DRVT fenotypu zależnego od mutacji w genie *SCN1A* (Ding *et al.*, 2021; Sadleir *et al.*, 2017; Spagnoli *et al.*, 2019). Do chwili obecnej opisanych zostało ponad 30 takich pacjentów. Ze względu na heterogenność fenotypów wyróżniono trzy podtypy zespołu DEE6B: 1) encefalopatię padaczkową i rozwojową z zaburzeniami ruchowymi (EIDEE/MD); 2) encefalopatię padaczkową i rozwojową noworodków z zaburzeniami ruchowymi i artrogrypozą (NDEEMA); 3) encefalopatię padaczkową i rozwojową bez zaburzeń ruchowych (EIDEE) (Brunklaus *et al.*, 2022).

Encefalopatia padaczkowa i rozwojowa z zaburzeniami ruchowymi (*developmental and epileptic encephalopathy with movement disorder, EIDEE/MD*)

Pierwszy opis kliniczny zespołu EIDEE/MD pochodzi z roku 2014 i dotyczy pacjentki, u której w wieku 2 miesięcy zaobserwowano napady padaczkowe o charakterze tonicznym z towarzyszącym poziomym oczopląsem, a od 3. miesiąca życia – dodatkowo lewostronne napady kloniczne, niekiedy z automatyzmami oralnymi, mające tendencję do wtórnego uogólniania się. Po 6. miesiącu życia pojawiły się napady powodowane hipertermią i stany padaczkowe. Padaczka miała charakter lekooporny z napadami polimorficznymi. Wystąpiły również zaburzenia hiperkinetyczne o typie balizmu, płasawicy i stereotypii kończyn górnych. Obserwowano postępujące opóźnienie rozwoju psychoruchowego, niedobór masy ciała i wzrostu. W wieku 6 lat dziewczynka była osobą niesiedzącą samodzielnie, niemówiącą, niewykonywającą ruchów celowych, prezentującą objawy niedowładu spastycznego czterokończynowego. W diagnostyce różnicowej brano pod uwagę zespoły EIMFS

(*epilepsy of infancy with migrating focal seizures*, padaczka niemowlęca z migrującymi napadami ogniskowym) i DRVT, szczególnie po wykazaniu, że podłoże molekularne choroby stanowi wariant missensowny w genie *SCN1A* – p.Val422Leu (Ohashi *et al.*, 2014).

Trzy lata później grupę pacjentów, u których stwierdzono patogenne warianty w genie *SCN1A* o nietypowym dla DRVT przebiegu, opisali Sadleir i wsp. (2017). Analiza objęła grupę 9 dzieci w wieku 3–12 lat, u których od wczesnego niemowlęctwa obserwowano napady padaczkowe połowicze kloniczne, rzadziej – uogólnione toniczno-kloniczne oraz napady skłonów. U 5 dzieci napady były prowokowane hipertermią/infekcją, u 2 z nich – wysoką temperaturą otoczenia, rzadziej identyfikowano inne czynniki prowokujące. Rozwój psychoruchowy oceniano jako prawidłowy do 6.–16. tygodnia życia, następnie stwierdzano postępujące opóźnienie ruchowe, przebiegające z okresami większej stabilności i szybszego regresu. Dodatkowo między 9. tygodniem a 20. miesiącem życia pojawiały się zaburzenia ruchowe niepadaczkowe, początkowo o charakterze mioklonii, a później innych zaburzeń hiperkinetycznych (płasawica, dystonia, mioklonie okolicy orofaryngealnej). Zaburzenia ruchowe były obecne w okresie czuwania, bardziej nasilone pod wpływem ekscytujących bodźców, a nieobecne w nocy. U wszystkich pacjentów podłoże molekularne choroby stanowiły warianty missensowne *de novo* w genie *SCN1A*: u 8 dzieci – p.Thr226Met, u jednego – p.Pro1345Ser. Z klinicznego punktu widzenia istotny jest fakt, iż u kilkorga dzieci z opisywanej grupy ze względu na obraz kliniczny (napady połowicze kloniczne, wrażliwość na hipertermię) rozpoznano DRVT. W świetle nowych danych dotyczących DEE6B autorzy zasugerowali potrzebę reanalizy klinicznej chorych z DRVT w celu ewentualnej weryfikacji diagnozy.

Kolejne opisy przypadków pacjentów należących do nowo wyodrębnionej grupy opublikowali Spagnoli i wsp. (2019) oraz Gorman i wsp. (2021). Pierwsza z prac dotyczy chorego z objawami występującymi od okresu noworodkowego, u którego obserwowano napady toniczne w reakcji na stymulację dotykową (początkowo podejrzewano hiperpleksję), po kilku tygodniach także napady połowicze prowokowane hipertermią, a następnie padaczkę lekooporną z napadami polimorficznymi (nietypowe napady nieświadomości, napady ogniskowe, uogólnione toniczno-kloniczne) i mioklonicznymi stanami padaczkowymi. Od 2. roku życia stwierdzano ruchy hiperkinetyczne (choreoatetoza, mioklonie dystalne, dystonia). Pacjent, u którego zidentyfikowano wariant missensowny *de novo* w genie *SCN1A* (p.Ser228Pro), był niepełnosprawny w stopniu znacznym, z hipotonią globalną i ograniczonym zasobem ruchów celowych (Spagnoli *et al.*, 2019). Pacjent opisany przez Gorman i wsp. (2019) to dziecko, u którego od 13. miesiąca życia występowały napady kloniczne i ogniskowe, a od 15. miesiąca życia – również miokloniczne. Zaobserwowano też wówczas wyraźny regres rozwoju psychoruchowego i objawy ataksji. Od 18. miesiąca życia stwierdzano ruchy

hiperkinetyczne: mioklonie i choreoatetozę, dyskinezy nasilające się w okresie infekcji, a także stopniowe osłabienie siły mięśniowej z objawami niewydolności oddechowej (pacjent zmarł w wieku 6,5 roku na zapalenie płuc) (Gorman *et al.*, 2021). U dziecka zidentyfikowano dwa warianty missensowne w genie *SCN1A*: p.Ala1685Ser (odojcowski) oraz p.Thr782Ile *de novo*, mozaika 18% (na chromosomie odmatczynym). Analiza funkcjonalna w układzie koekspresji obu wariantów wykazała nadpobudliwość komórkową i zmiany o charakterze GOF (Gorman *et al.*, 2021), charakterystyczne również dla opisanych powyżej przypadków.

Na podstawie danych z powyższych prac oraz najnowszej publikacji Brunklause i wsp. (2022) wyłania się nowy fenotyp z zaburzeniami hiperkinetycznymi, związany z wariantami missensownymi o charakterze GOF (powtarzający się wariant p.Thr226Met). Jest to fenotyp o wczesnym początku, ze znacznym opóźnieniem rozwoju psychoruchowego. Większość pacjentów to dzieci leżące, nieuzyskujące funkcji samodzielnego siadu lub tracące ją z czasem, niemówiące. Padaczka z napadami polimorficznymi ma charakter lekooporny, wrażliwy na hipertermię.

Ze względu na wczesny początek objawów klinicznych u pacjentów z mutacjami typu GOF w innych genach z grupy *SCNxA* oraz wyniki badań funkcjonalnych u kilku z powyższych chorych zastosowano blokery kanału sodowego – przeciwwskazane w leczeniu DRVT. Autorzy prac udokumentowali pozytywną odpowiedź na podawane preparaty. Ustalenie charakteru funkcjonalnego wariantów patogennych może więc zostać wykorzystane w celu optymalizacji i personalizacji farmakoterapii.

Encefalopatia rozwojowa i padaczkowa noworodków z zaburzeniami ruchu i artrogrypozą (*neonatal developmental and epileptic encephalopathy with movement disorder and arthrogryposis, NDEEMA*)

Fenotyp NDEEMA opisano u stosunkowo niewielu pacjentów, do których należy 3 chorych prezentowanych przez Jaber i wsp. (2021). Pierwotnie zdiagnozowano u nich wrodzoną AMC, a następnie wykazano, że podłożem choroby są warianty missensowne w genie *SCN1A*. Przedstawione przypadki obejmowały pacjenta, u którego po urodzeniu obserwowano liczne przykurcze stawów kończyn górnych i dolnych, obniżenie napięcia mięśniowego i niewydolność oddechową. W 2. dobie życia dziecko rozwinęło lekooporny stan padaczkowy. W elektroencefalografii (EEG) opisano nietypowy wariant zapisu typu *suppression-burst*. Dziecko zmarło w 21. dobie po narodzinach, zidentyfikowano u niego wariant p.Leu893Phe (*de novo*). W 2 pozostałych przypadkach ciężce zakończono terminacją na prośbę rodziców w 24. i 25. tygodniu ciąży. U płodów opisano liczne cechy dysmorfii i artrogrypozę oraz zidentyfikowano patogenne warianty *de novo* w genie *SCN1A*: p.Ala898Thr i p.Ile236Thr (Jaber *et al.*, 2021).

Brunklaus (2022) na podstawie badań własnych i danych literaturowych opisał powyższy podtyp jako zespół wrodzonych przykurczów kończyn z występującymi od okresu noworodkowego napadami padaczkowymi (najczęściej o charakterze tonicznym i autonomicznym – bezdech), a po 1. roku życia – napadów polimorficznych (ogniskowych klonicznych, toniczno-klonicznych i mioklonii powiek) oraz stanów padaczkowych. W pierwszych 2 latach życia mogą się pojawić zaburzenia ruchowe o charakterze hiperkinetycznym. Podobnie jak w przypadku EIDEE/MD u pacjentów obserwowano niepełnosprawność intelektualną w stopniu znacznym, a padaczka miała charakter lekooporny, chociaż większość chorych pozytywnie odpowiedziała na blokery kanałów sodowych (Brunklaus, 2022).

Encefalopatia padaczkowa i rozwojowa bez zaburzeń ruchowych (*developmental and epileptic encephalopathy without movement disorder, EIDEE*)

Pacjent, którego przypadek stanowi podstawę wyodrębnienia fenotypu EIDEE, od 3.–4. miesiąca życia prezentował napady toniczne ogniskowe i uogólnione toniczno-kloniczne nieprovokowane gorączką. Po włączeniu do leczenia karbamazepiny uzyskano remisję napadów padaczkowych, trwającą 9 miesięcy. Leczenie przerwano po identyfikacji missensownego wariantu patogennego *de novo* w genie *SCN1A* (p.Val1481Ile). Wprowadzono wtedy inne preparaty: bromki, kwas walproinowy, klobazam. Ze względu na brak poprawy włączono ponownie blokery kanałów sodowych i uzyskano dobrą kontrolę napadów. Gdy dziecko miało 7 lat, rozwój poznawczy oceniano jako niepełnosprawność intelektualną w stopniu znacznym, nie obserwowano natomiast zaburzeń ruchowych (Brunklaus, 2022).

ZESPÓŁ DRAVET (*DRAVET SYNDROME, DRVT*)

Zespół Dravet jest ciężką, lekooporną encefalopatią rozwojową i padaczkową, którą powoduje głównie haploinsuficjencja białka Nav1.1 wynikająca z mutacji typu LOF w genie *SCN1A*. Według szacunków częstość występowania zespołu mieści się w zakresie od 1:15 000 do 1:40 000 – jest to najczęściej identyfikowany zespół wśród pacjentów z rozpoznaniem z grupy DEEs (Lindy *et al.*, 2018). Napady prowokowane hipertermią (gorączka, szczepienia, gorące kąpiele) o polimorficznej morfologii (napady kloniczne połowicze, uogólnione i/lub toniczno-kloniczne) pojawiają się typowo w pierwszej fazie choroby – średnio w 6. miesiącu życia. Do momentu wystąpienia pierwszych napadów rozwój psychoruchowy pacjentów jest prawidłowy. W fazie drugiej, między 1. a 4. rokiem życia, obserwuje się nowe rodzaje napadów (najczęściej miokloniczne, atypowe nieświadomości, atoniczne, często przedłużone do stanów padaczkowych), regres rozwoju psychoruchowego,

narastające objawy całościowych zaburzeń rozwoju i atak sję mózdzkową. Faza trzecia, rozpoczynająca się zwykle po 5. roku życia, to okres spadku nasilenia napadów padaczkowych (dominują napady toniczno-kloniczne, kloniczne ogniskowe, rzadziej miokloniczne) i narastania objawów ataksji. Dodatkowo pojawiają się objawy piramidowe i pozapiramidowe (parkinsonizm, płasawica, choreoatetoza) oraz zaburzenia funkcji poznawczych. Zespół cechuje się wysoką lekoopornością, a także szczególnym ryzykiem wystąpienia stanu padaczkowego i nagłej nieoczekiwanej śmierci (*sudden unexpected death in epileptic patients*, SUDEP) o niewyjaśnionym mechanizmie patofizjologicznym, który obecnie wiązany jest z ciężkimi zaburzeniami autonomicznymi pod postacią nadmiernego pobudzenia nerwu X, bradykardii i wydłużenia odcinka QT (Scheffer i Nabbout, 2019).

PODSUMOWANIE

Choroby *SCN1A*-zależne są heterogenną grupą o stale poszerzającym się spektrum fenotypów, cechującą się ciężkim przebiegiem i wczesnym wiekiem zachorowania. Dowodem na pleiotropizm wariantów patogennych *SCN1A* są opisane w ostatnich latach DEEs o początku w pierwszych tygodniach życia dziecka lub nawet w okresie płodowym, w których negatywny wpływ mutacji na rozwój ruchowy prowadzi do AMC. Nowo opisana cecha doprowadziła do wyodrębnienia zespołu NDEEMA. Charakterystyka kliniczna DEEs *SCN1A*-zależnych może być pomocna w rozróżnianiu cech związanych z typem mutacji – GOF (NDEEMA, EIDEE/MD, EIDEE) czy LOF (DRVT). Podstawowe różnice to obecność drgawek gorączkowych u pacjentów z DRVT (rzadziej obserwowanych w pozostałych zespołach), zmiany w badaniu EEG o charakterze niedrgawkowych stanów padaczkowych czy ciągłych wyładowań typu iglica–fala we śnie wolnofalowym we wczesnym okresie choroby oraz szereg cech niestwierdzanych w DRVT: osteopenia, pęknięcia kości, artrogrypoza, a także wcześniejszy początek napadów padaczkowych, napady skłonów i napady toniczne już w pierwszym roku życia. Rozróżnienie omówionych tu zespołów jest istotne nie tylko ze względów klinicznych – ma również implikacje terapeutyczne, związane z możliwością zastosowania blokerów kanałów sodowych. Terapia dostosowana do chorób z mutacjami typu GOF (nabycie funkcji Nav1.1) jest przeciwwskazana w przypadku LOF (utrata funkcji Nav1.1). Tak więc zarówno identyfikacja wariantów patogennych *SCN1A*, jak i ocena funkcjonalna wynikająca z danej mutacji są istotne klinicznie, ponieważ mają decydujący wpływ na sposób leczenia i rokowanie.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Berecki G, Bryson A, Terhag J et al.: *SCN1A* gain of function in early infantile encephalopathy. *Ann Neurol* 2019; 85: 514–525.
- Brunklau A, Brünger T, Feng T et al.: The gain of function *SCN1A* disorder spectrum: novel epilepsy phenotypes and therapeutic implications. *Brain* 2022; awac210. DOI: 10.1093/brain/awac210.
- Cestèle S, Labate A, Rusconi R et al.: Divergent effects of the T1174S *SCN1A* mutation associated with seizures and hemiplegic migraine. *Epilepsia* 2013; 54: 927–935.
- Ding J, Li X, Tian H et al.: *SCN1A* mutation – beyond Dravet syndrome: a systematic review and narrative synthesis. *Front Neurol* 2021; 12: 743726.
- Gorman KM, Peters CH, Lynch B et al.: Persistent sodium currents in *SCN1A* developmental and degenerative epileptic dyskinetic encephalopathy. *Brain Commun* 2021; 3: fcab235.
- Harkin LA, McMahon JM, Iona X et al.; Infantile Epileptic Encephalopathy Referral Consortium: The spectrum of *SCN1A*-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain* 2007; 130: 843–852.
- Jaber D, Gitiaux C, Blesson S et al.: De novo mutations of *SCN1A* are responsible for arthrogyrosis broadening the *SCN1A*-related phenotypes. *J Med Genet* 2021; 58: 737–742.
- Kobayashi Y, Tohyama J, Kato M et al.: High prevalence of genetic alterations in early-onset epileptic encephalopathies associated with infantile movement disorders. *Brain Dev* 2016; 38: 285–292.
- Lindy AS, Stosser MB, Butler E et al.: Diagnostic outcomes for genetic testing of 70 genes in 8565 patients with epilepsy and neurodevelopmental disorders. *Epilepsia* 2018; 59: 1062–1071.
- McTague A, Brunklau A, Barcia G et al.: Defining causal variants in rare epilepsies: an essential team effort between biomedical scientists, geneticists and epileptologists. *Eur J Med Genet* 2022; 65: 104531.
- Møller RS, Liebmann N, Larsen LHG et al.: Parental mosaicism in epilepsies due to alleged de novo variants. *Epilepsia* 2019; 60: e63–e66.
- Ohashi T, Akasaka N, Kobayashi Y et al.: Infantile epileptic encephalopathy with a hyperkinetic movement disorder and hand stereotypies associated with a novel *SCN1A* mutation. *Epileptic Disord* 2014; 16: 208–212.
- Pellacani S, Dosi C, Valvo G et al.: Customized multigene panels in epilepsy: the best things come in small packages. *Neurogenetics* 2020; 21: 1–18.
- Sadleir GL, Mountier EI, Gill D et al.; DDD Study: Not all *SCN1A* epileptic encephalopathies are Dravet syndrome: early profound Thr226Met phenotype. *Neurology* 2017; 89: 1035–1042.
- Scheffer IE, Nabbout R: *SCN1A*-related phenotypes: epilepsy and beyond. *Epilepsia* 2019; 60 Suppl 3: S17–S24.
- Spagnoli C, Frattini D, Rizzi S et al.: Early infantile *SCN1A* epileptic encephalopathy: Expanding the genotype-phenotype correlations. *Seizure* 2019; 65: 62–64.