

CACNA1E Geninde Tanımlanan Yeni Bir Nonsens Varyant ve Hafif Klinik Fenotip ile İlişkisi: Olgu Sunumu

A Novel Nonsense Variant in the CACNA1E Gene and Its Association with a Mild Clinical Phenotype: A Case Report

Eyyüp Üçtepe¹, Ahmet Yeşilyurt^{1,2}, Fatma Müjgan Sönmez³

¹Acibadem Labgen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, İstanbul, Türkiye

¹Acibadem Labgen Genetic Diseases Diagnostic Center, İstanbul, Türkiye

²Acibadem Maslak Hastanesi, İstanbul, Türkiye

²Acibadem Maslak Hospital, İstanbul, Türkiye

³Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Yüksek İhtisas High Specialization University Faculty of Medicine, Departments of Child Health and Diseases, and Pediatric Neurology, Ankara, Türkiye

ÖZ

Giriş: CACNA1E geni, voltaj kapılı R-tipi kalsiyum kanalının $\alpha 1E$ alt birimini kodlamakta olup, bu gendeki de novo varyantlar erken başlangıçlı gelişimsel ve epileptik ensefalopati ile ilişkilidir (OMIM:618285).

Olgu Sunumu: Bu çalışmada erken çocuklukta başlayan epileptik nöbetleri, yaşına uygun nörogelişim basamağı, EEG’de bilateral fronto-sentral epileptiform aktivitesi olan bir vaka değerlendirilmiş ve yapılan tüm ekzom dizileme çalışmasında CACNA1E geninin 30. ekzonunda yer alan ve erken dur kodonu oluşmasına neden olan heterozigot nonsense c.4165C>T (p.Arg1389*) varyantı de novo olarak saptanmıştır.

Sonuç: Hastamızdaki bulguların göreceli olarak hafif olması ve nörogelişimsel basamakların normal olması, CACNA1E genindeki fonksiyon kaybına neden olan varyantların, literatürde tanımlanan fonksiyon kazanımı yapan varyantlara göre daha hafif klinik fenotiplere yol açabileceği görüşünü desteklemektedir. CACNA1E geni için genotip-fenotip ilişkisinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha geniş hasta serilerine ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: CACNA1E geni, epileptik ensefalopati, fonksiyon kaybı varyantı, genotip-fenotip korelasyonu

ABSTRACT

Introduction: The CACNA1E gene encodes the $\alpha 1E$ subunit of the voltage-gated R-type calcium channel, and de novo variants in this gene have been associated with early-onset developmental and epileptic encephalopathy (OMIM:618285).

Case Presentation: In this study, we evaluated a patient who presented with epileptic seizures beginning in early childhood, age-appropriate neurodevelopmental milestones, and bilateral fronto-central epileptiform activity on EEG. Whole-exome sequencing revealed a heterozygous CACNA1E nonsense variant c.4165C>T (p.Arg1389*), located in exon 30, which was confirmed to be de novo.

Conclusion: These relatively mild clinical features and preserved neurodevelopmental milestones observed in our patient support the hypothesis that loss-of-function variants in CACNA1E may lead to milder phenotypes compared to the gain-of-function variants previously reported in the literature. Further studies involving larger patient cohorts and multicenter collaborations are warranted to better define the genotype-phenotype correlations of CACNA1E-related disorders.

Keywords: CACNA1E gene, epileptic encephalopathy, loss-of-function variant, genotype-phenotype correlation

Cite this article as: Üçtepe E, Yeşilyurt A, Sönmez FM. CACNA1E Geninde Tanımlanan Yeni Bir Nonsense Varyant ve Hafif Klinik Fenotip ile İlişkisi: Olgu Sunumu. YIU Sağlık Bil Derg 2025;6(3):124-127. <https://doi.org/10.51261/yiu.2025.1822395>

Giriş

CACNA1E geni, beyinde yaygın olarak eksprese edilen R-tipi Cav2.3 voltaj kapılı kalsiyum kanalı $\alpha 1E$ alt birimini kodlar (1). Bu gendeki de novo patojenik varyantların, kontraktürler, makrosefali ve diskinezilerle karakterize erken başlangıçlı gelişimsel ve epileptik ensefalopatiye yol açtığı bildirilmektedir (OMIM:618285). CACNA1E ilişkili epileptik ensefalopatinin temel klinik özellikleri arasında şiddetli global gelişimsel gerilik, belirgin hipotoni, makrosefali, yaşamın ilk

aylarında ortaya çıkan ilaca dirençli epileptik nöbetler, eklem kontraktürleri ve distoni/diskinezi gibi hiperkinezik hareket bozuklukları yer alır (2).

Bununla birlikte, son zamanlardaki çalışmalarla CACNA1E genindeki farklı varyant tiplerinin daha hafif veya farklı nörogelişimsel tablolarla ilişkili olabileceği anlaşılmaktadır. Nitekim literatürde, de novo heterozigot CACNA1E varyantları taşıyan ve epilepsi olmaksızın entelektüel yetersizlik, gelişimsel

gerileme ve otizm spektrum bozukluğu benzeri davranışsal problemler sergileyen bir hasta grubu tanımlanmıştır (3). Bu olguların ortaya konması, *CACNA1E* genine bağlı fenotipik spektrumun beklenenden daha geniş olabileceğini göstermektedir. Patojenik *CACNA1E* varyantlarının büyük çoğunluğunun fonksiyon kazanımına yol açan missense varyantlardan oluştuğu, buna karşılık fonksiyon kaybına neden olan haplo yetersizlik mekanizmasının bu gendeki rolünün henüz netleşmediği ve bu varyantların klasik missense varyantlara kıyasla daha hafif fenotiplere neden olabileceği bildirilmiştir (2,4).

Bu olgu sunumunda, *CACNA1E* geninde fonksiyon kaybına yol açan *de novo* bir varyant saptanan bir epilepsi hastasını sunarak, bu tür varyantların klasik missense değişikliklere kıyasla daha hafif fenotiplerle seyredebildiğini göstermeyi amaçladık.

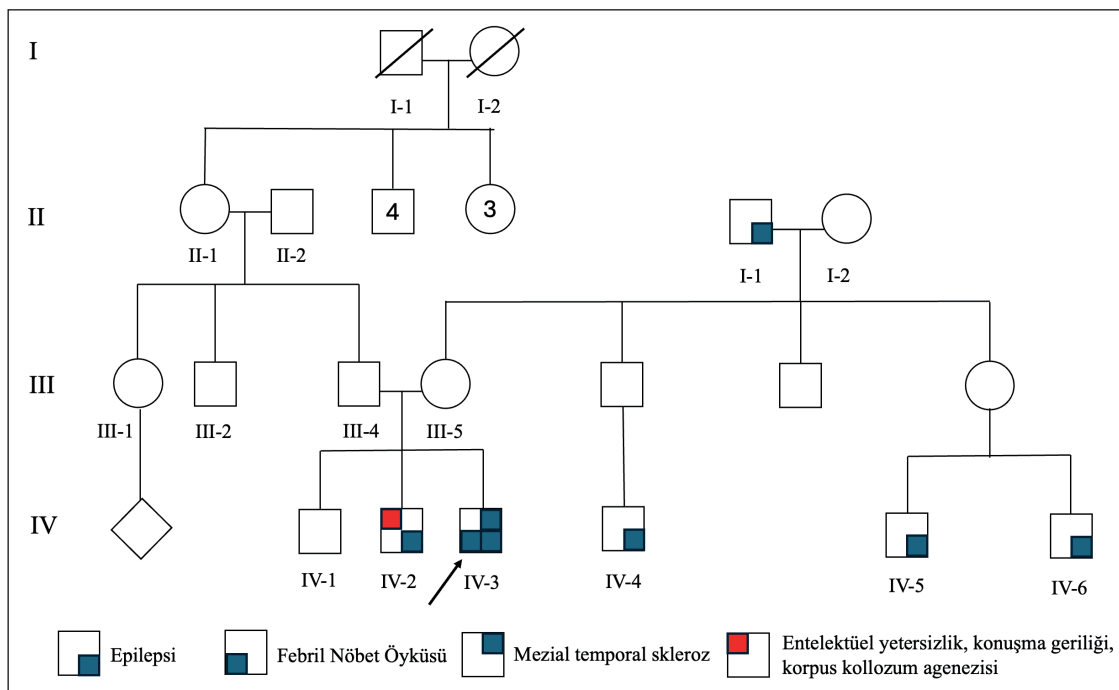
Olgu Sunumu

Elbeynleri arasında akrabalık bulunmayan yedi yaşındaki erkek hasta, ateşli ve ateşsiz dönemlerde tekrarlayan nöbet öyküsü ile dört yaş 10 aylıkken çocuk nöroloji polikliniğine başvurdu. İlk nöbetini dört aylıkken ateşli dönemde jeneralize tonik klonik şekilde geçiren hastanın sonraki iki yıl içerisinde 6-7 kez benzer ataklarının gözlemlendiği ve son dönemlerde günde iki-üç kez olabildiği, üçüncü ateşli nöbet sonrası dış merkezde fenobarbital tedavisinin başlanıldığı, iki yıl nöbetsiz dönemi takiben nöbet sıklığının artması üzerine sodyum valproat tedavisinin başlanıldığı, ilaca rağmen farklı nöbet tiplerinin devam ettiği; nöbetlerinin gözde dalma, ağızda yalanma, göz kapaklarında klonik atımlar şeklinde ve ayrıca bacaklarda tonik kasılma, dil çıkarma, gözlerde sola deviasyon, son dönemde ise sol kolda tonik kasılma, baş düşürme, el distonisi ve başta

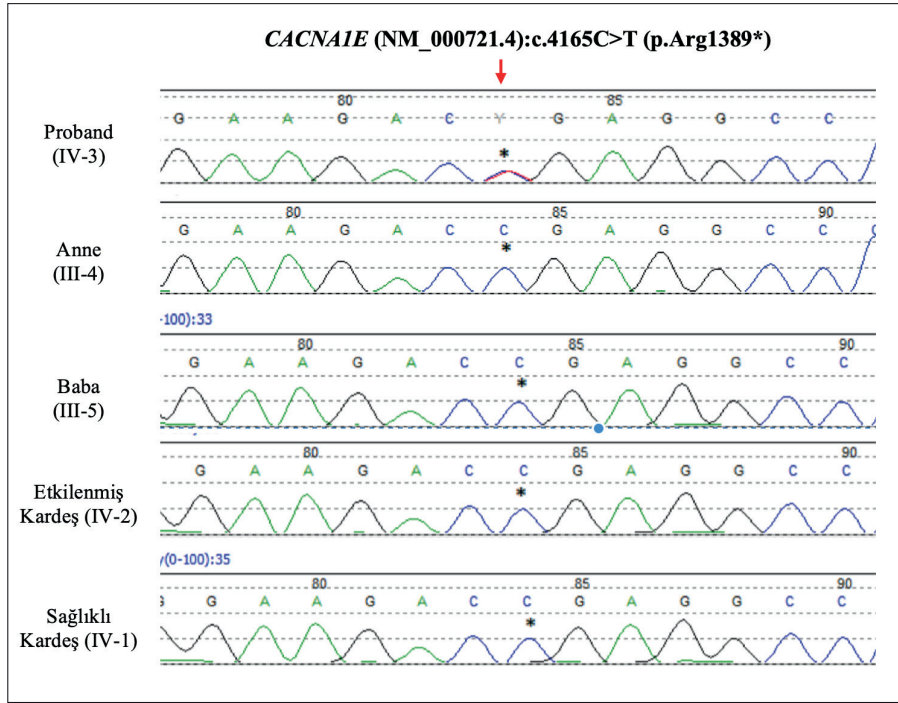
hafif titubasyon ile karakterize olduğu belirtildi. Hastamız halen levetirasetam ve sodyum valproat tedavisi ile seyrek nöbet varlığı ile takip edilmektedir.

Hastamızın fizik muayenesinde alın dar, gözlerde epikantal katlantılar belirgin, ağız açık ve dil genelde dışarıda duran hastanın komutlara tam koopere olamadığı, diğer nörolojik muayene bulgularının normal olduğu saptandı. Hemogram, biyokimyasal analizler (karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, CK düzeyi) ve metabolik tarama sonuçları (idrar ve kan anminoasitleri, tandem MS+açıl karnitin, idrar organik asit, biotinidaz, çok uzun zincirli amino asit), EKO ve batın ultrasonografisi normaldi. Elektroensefalografide (EEG)'de bilateral fronto-sentral bölgeden köken alan ve sekonder jeneralizasyon gösteren epileptiform anormali varlığı, beyin manyetik rezonans (MR) görüntülemede mezial temporal sklerozu açısından sol hipokampal bölgede belirgin sinyal değişiklikleri izlendi.

Özgeçmişinde gebelik dönemi ve doğum öyküsü normal olan hastanın mental ve motor gelişim basamaklarını basamaklarını zamanında tamamladığı, büyüme basamaklarının yaşına uygun olduğu, annesinin topluma girdiğinde iletişim problemi olduğu, hastamızın ailenin 3. çocuğu olduğu öğrenildi (Şekil 1). Ailenin 2. çocuğu olan sekiz yaşında erkek hastanın (IV-2) 11 aylık menenjit sonrası fokal motor nöbetlerinin olması nedeniyle levetirasetam tedavisi aldığı, konuşma geriliği nedeniyle özel konuşma terapisi aldığı, iki yıl nöbetsiz dönemi takiben ilaç tedavisinin kesildiği, ancak tekrar altı yaşında iken gözlerde sağa deviasyon, jeneralize klonik kasılmalar ve ağızda yalanma hareketi ile karakterize nöbetleri nedeniyle halen levetirasetam tedavisi aldığı, EEG'sinde sağ hemisfer frontosentralden köken



Şekil 1. Ailenin soy ağacı.



Şekil 2. *CACNA1E* (NM_000721.4) genindeki patojenik c.4165C>T (p.Arg1389*) varyantı için yapılan aile segregasyon analizi.

alan epileptiform anomalisinin olduğu ve beyin MRI’da korpus kallozum agenezisi ve retroserebellar araknoid kistinin olduğu saptandı. Aile öyküsünde, ayrıca dedesi (II-5) ve kuzenlerinin (IV-4, IV-5, IV-6) epilepsi tanısı ile takip edildiği, ancak epilepsi dışında ek klinik bulgu bulunmadığı belirtildi.

Moleküler genetik incelemede yapılan tüm ekzom dizileme (WES) analizinde *CACNA1E* (NM_000721.4) geninde heterozigot nonsens c.4165C >T (p.Arg1389*) varyantı saptanmıştır. Bu varyantın, 48 ekzonlu genin 30. ekzonunda yer almakta olup, ‘nonsense-mediated decay’(NMD) mekanizmasıyla mRNA’nın yıkımına neden olduğu düşünülmektedir. Popülasyon veri tabanlarında minör allel frekansı oldukça düşüktür (gnomAD v4.1.0:0.00000062). Varyant, literatürde daha önce bildirilmemiş olup, ACGS ve ClinGen kılavuzlarına göre muhtemel patojenik olarak sınıflandırılmıştır. Ailede yapılan segregasyon analizinde varyantın yalnızca hastada bulunduğu, anne, baba ve kardeşlerinde saptanmadığı belirlenmiş; bu bulgu varyantın *de novo* olarak ortaya çıktığını göstermiştir (Şekil 2).

Çalışmaya katılım ve klinik verilerin yayımlanması için hastaların yasal vasilerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Tüm işlemler Helsinki Bildirgesi’ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Tartışma

Sunulan olguda *CACNA1E* geninde erken dur kodonu ile sonuçlanan *de novo* varyant, proteinde fonksiyon kaybına (loss-of-function) yol açan nadir bir değişikliktir. Literatürde

bu genle ilişkili patojenik varyantların büyük çoğunluğunun kanal aktivitesini artıran fonksiyon kazanımı (gain-of-function) etkisine sahip olduğu, fonksiyon kaybı değişikliklerin ise daha seyrek bildirildiği bilinmektedir. Royer-Bertrand ve ark., fonksiyon kaybı tipi varyantların klasik fonksiyon kazanımı değişikliklerine göre daha hafif klinik fenotiplerle seyredebileceğini bildirmiştir (3). Bu gözlem, fonksiyon kaybı tipi varyant taşıyıcılarında nörogelişimsel etkilerin ılımlı, hatta bazı bireylerde epilepsi olmaksızın seyir gösterebileceğini desteklemektedir.

Fonksiyon kazanımı yapan *CACNA1E* varyantlarının kanalda belirli kritik bölgelerde konumlandığı ve ağır epileptik ensefalopati fenotipine yol açtığı bilinmektedir. Helbig ve ark., kanalın S6 segmenti ile S4–S5 bağlayıcı bölgelerinde yer alan *de novo missense* varyantların erken bebeklikte başlayan dirençli epileptik nöbetler, makrosefali, belirgin hipotoni ve distonik hareket bozukluklarıyla seyreden ağır ensefalopatiye neden olduğunu göstermiştir (2). Fonksiyonel analizler, bu varyantların voltaj duyarlılığını değiştirerek inaktivasyon süresini uzattığını, böylece belirgin bir fonksiyon kazanımı etkisi oluşturduğunu ortaya koymuştur. Benzer şekilde Sampedro-Castañeda ve ark., *CACNA1E* fonksiyon kazanımı tipi varyantların kanal inaktivasyon kinetiğini yavaşlatarak nöronal hiperaktiviteye neden olduğunu rapor etmiştir (4). Bu mekanizmalar, fonksiyon kazanımına neden olan varyantların makrosefali, hipotoni ve ağır epileptik ensefalopati fenotipinden sorumlu olduğunu açıklamaktadır.

Buna karşın, Royer-Bertrand ve ark., *CACNA1E* genindeki fonksiyon kaybına neden olan varyantların daha hafif

nörogelişimsel fenotiplerle ilişkili olduğunu göstermiştir (3). Bu varyantları taşıyan bireylerde entelektüel yetersizlik, gelişimsel gerilik ve sosyal iletişim sorunları görülmüş; ancak epilepsi saptanmamıştır. Dolayısıyla *CACNA1E* kaynaklı hastalık spektrumu, ağır epileptik ensefalopatiden epilepsi olmaksızın sadece nörogelişimsel bozukluklara kadar geniş bir yelpaze kapsamında klinik bulgulara neden olmaktadır.

Bizim olgumuzda da nörogelişimsel basamakların yaşa uygun ilerlemesi, epileptik nöbetlerin erken çocuklukta başlaması ve belirgin hipotoni eşlik etmemesi, literatürdeki fonksiyon kaybına neden olduğu bildirilen diğer varyantların neden olduğu hafif fenotiple uyumlu bir tabloya işaret etmektedir.

Mevcut literatürde *CACNA1E* için OMIM veri tabanında yalnızca “Developmental and Epileptic Encephalopathy 69 (DEE69)” fenotipi tanımlıdır. Bu fenotip, Helbig ve ark.’nın bildirdiği ağır klinik tabloyu temsil etmektedir (2). Ancak bu olguda gözlenen göreceli hafif fenotip OMIM’de tanımlı değildir; bu da genle ilişkili klinik yelpazenin sanılandan daha geniş olabileceğini göstermektedir.

Varyantın fonksiyonel tipi (kayıp veya kazanç), proteindeki konumu (örneğin kanalda bulunduğu alan veya segment), monoallelik/biallelik durumunun genle ilişkili fenotipik çeşitliliğin temelini oluşturduğu bilinmektedir (2). Hatta aynı varyantın aile bireylerinde farklı fenotiplere yol açabilmesi de mümkündür. Bu nedenle, *CACNA1E* kaynaklı bozukluklarda genotip-fenotip ilişkisinin anlaşılması doğru tanı, danışmanlık ve tedavi planlaması açısından kritik öneme sahiptir.

Hastamızda tespit edilen varyantın *de novo* olması nedeniyle, hastanın ailesindeki diğer bireylerde bildirilen epilepsi ve entelektüel yetersizlik öyküsünü açıklamamaktadır. Bu durum, ailede ek bir genetik etiyoloji olasılığını gündeme getirmektedir.

Ancak aile ileri genetik testleri kabul etmediğinden, ek analiz yapılamamıştır.

Sonuç

CACNA1E geni için genotip-fenotip ilişkisinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha geniş hasta serilerine ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu olgu, fonksiyon kaybına neden olan bir *CACNA1E* varyantının klinik etkilerini tanımlayarak genin fenotipik spektrumuna yeni bir katkı sunmaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Hasta Onamı: Katılımcılar detaylı olarak bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam alındı.

Finansal Destek: Yoktur.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Fikir - FMS, EÜ; Tasarım - FMS, EÜ, AY; Veri Toplama/İşleme - EÜ, AY; Denetleme - FMS, EÜ, AY; Literatür Taraması - FMS, EÜ; Analiz ve Yorum - F.O.; Yazıyı Yazan - FMS, EÜ, AY

Kaynaklar

1. Schneider T, Neumaier F, Hescheler J, Alpdogan S. Cav2. 3 R-type calcium channels: from its discovery to pathogenic *de novo* *CACNA1E* variants: a historical perspective. *Pflugers Arch.* 2020;472(7):811–816. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02395-0>
2. Helbig KL, Lauerer RJ, Bahr JC, Souza IA, Myers CT, Uysal B, et al. *De novo* pathogenic variants in *CACNA1E* cause developmental and epileptic encephalopathy with contractures, macrocephaly, and dyskinesias. *Am J Hum Genet.* 2018;103(5):666–678. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.09.006>
3. Royer-Bertrand B, Gyax MJ, Cisarova K, Rosenfeld JA, Bassetti JA, Moldovan O, et al. *De novo* variants in *CACNA1E* found in patients with intellectual disability, developmental regression and social cognition deficit but no seizures. *Mol Autism.* 2021;12(1):69. <https://doi.org/10.1186/s13229-021-00473-3>
4. Sampedro-Castaneda M, Baltussen LL, Lopes AT, Qiu Y, Sirvio L, Mihaylov SR, et al. Epilepsy-linked kinase CDKL5 phosphorylates voltage-gated calcium channel Cav2. 3, altering inactivation kinetics and neuronal excitability. *Nat Commun.* 2023;14(1):7830. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43475-w>