S-06 Gelişimsel ve Epileptik Ensefalopati 46: Yeni Bir Grin2D Varyantı

Oğuzhan Yılmaz[1], Uğur Olgun Çelik[1], Coşkun Yarar[1], Ebru Erzurumluoğlu Gökalp[1], Beyhan Durak Aras[1]
1 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

GİRİŞ: Gelişimsel ve epileptik ensefalopati 46 (OMIM# 617162), hafif ile şiddetli arasında değişiklik gösteren gelişimsel gerilik, bilişsel gerilik, epilepsi, anormal kas tonusu (hipotoni ve spastisite), hareket bozuklukları, otizm spektrum bozukluğu, kortikal görme problemleri, uyku bozuklukları ve beslenme güçlükleri ile karakterize nadir bir hastalıktır. Bazı olgularda minör dismorfik yüz bulguları da görülebilir. Kromozom 19q13.33 bölgesinde lokalize GRIN2D geninin heterozigot patojenik varyantları, hastalarda klinik bulgulardan sorumludur. GRIN2D geni, GluN2D olarak bilinen bir NMDA (N-methyl-D-aspartate) reseptör alt birimini kodlamaktadır. Bugüne kadar 22 hasta raporlanmıştır. Burada, GRIN2D geninde tanımladığımız novel varyantın hastalık ile ilişkisini sunmaktayız. OLGU: Hipoksik-iskemik ensefalopati tanılı yedi aylık erkek hasta, nöbet öyküsü ve dismorfik yüz bulguları nedeniyle değerlendirildi. Prenatal öyküde, 30. gebelik haftasında annede karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme ve ursodeoksikolik asit kullanımı olduğu öğrenildi. Hasta, 39+5 gebelik haftasında 3760 gram ağırlığında doğmuş, APGAR skorları 2-4-4 olarak kaydedilmişti. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 40 gün izlenmiş, soğutma tedavisi uygulanmış ve 15 gün ventilatör desteği almıştı. Yenidoğan döneminde emme ve göz kırpma hareketlerindeki anormallik nedeniyle nöbet düşünülerek antiepileptik tedavi başlanmıştı. Emme ve yutma refleksi mevcut değildi. Ekokardiyografi, kraniyal MRG ve elektroensefalografi bulguları normaldi. Hasta nazogastrik sonda ile beslenmekteydi. Büyüme ve gelişim parametreleri normal sınırlardaydı. Fizik muayenede sağ kolda ve sakral bölgede Mongol lekesi, pektus ekskavatum, bitemporal darlık, basık burun köprüsü, strabismus, epikantus, yukarı eğimli palpebral fissürler ve beşinci parmakta klinodaktili tespit edildi. Yaygın spastisite, hiperaktif derin tendon refleksleri ve sol ayakta klonus saptandı. Hastada baş ve boyun kontrolü yoktu. Moro refleksi sırasında kollar fleksiyonda kalıyor, ekstansiyon fazına geçemiyordu. Aile öyküsünde, annede konjenital yarık damak öyküsü mevcuttu, ebeveynler arasında akrabalık yoktu. Periferik kan örneğinden yapılan tüm ekzom dizileme analizinde, GRIN2D geninde novel heterozigot de novo bir varyant (GRIN2D (NM_000836.4):c.766G>A p.(Val256Met)) tespit edildi. TARTIŞMA: GRIN2D geninde patojenik varyant saptanan tüm bireylerde değişken derecelerde nöromotor gerilik gözlenmektedir. Diğer vakalarla uyumlu olarak olgumuzda da 7 aylık olmasına rağmen baş ve boyun kontrolü gelişmemişti. Literatürde epilepsinin yaygın olduğu bildirilmiş olup, hastaların %86'sında nöbet görülmektedir. Nöbetlerin ortalama başlangıç yaşı 11 ay olarak belirtilirken, en erken bir günlükken, en geç 41 aylıkken başladığı kaydedilmiştir. Bizim vakamızda ise 60 günlükken nöbet olması üzerine antiepileptik tedavi başlanmıştır. Diğer nörolojik bulgular arasında hastaların %54'ünde hipotoni ve %36'ında hareket bozuklukları, %18'inde özellikle alt ekstremitelerde belirgin spastisite yer almaktadır. Vakamızda ise spastisite ve atetoid hareketler mevcuttu. Beslenme ile ilişkili problemler bireylerin %27'sinde saptanmıştır. Bu vakalardan birinde nazogastrik tüple beslenme gerekmiştir. Bizim hastamız da nazogastrik tüple beslenme gereksinimi duymaktaydı. Nörogörüntüleme açısından, 22 bireyin 17'sinde kraniyal

MRG yapılmış, 9'unda vakamızdaki gibi normal değerlendirilmiştir. SONUÇ: Yedi aylık hastada GRIN2D geninde novel heterozigot de novo varyant tespit edilmiş olup, bu varyant "Gelişimsel ve Epileptik ensefalopati 46 (OMIM #617162)" tanısıyla uyumludur. Bu vaka ile nadir bir fenotipte yeni bir varyantın hastalığa etkisini göstererek literatüre katkı sağlamayı amaçladık. Bu nadir hastalıkla ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. KAYNAKÇA 1) Platzer, K. (2022).GRIN2D-related developmental and epileptic encephalopathy. In M. P. Adam, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, H. H. Ardinger, & S. E. Wallace (Eds.), GeneReviews®. University of Washington, Seattle. Retrieved from https://europepmc.org/article/nbk/nbk582335

Anahtar Kelimeler: Epileptik ensefalopati, GRIN2D, Novel