



BAŞKENT
ÜNİVERSİTESİ



GRIN2A ile İlişkili Epilepsi ve Nörolojik Bozukluklar: Çok merkez Deneyimi

Hakan Erçelebi¹, Elif Perihan Öncel², Ayfer Sakarya Güneş³, Serkan Kırık⁴, Arzu Eroğlu⁵, Pinar Gençpınar⁶, Tuğçe Aksu Uzunhan⁷, Günce Başanır⁸, Orkide Güzel⁹, Erdem Şimşek¹⁰, Şeyda Beşen¹¹, Serdar Ceylaner¹², İlknur Erol¹¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi, Ankara

²Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi, Ankara

³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

⁴Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Çocuk Nörolojisi

⁵Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi

⁶İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Ana Bilim Dalı, İzmir

⁷İstanbul Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji BD

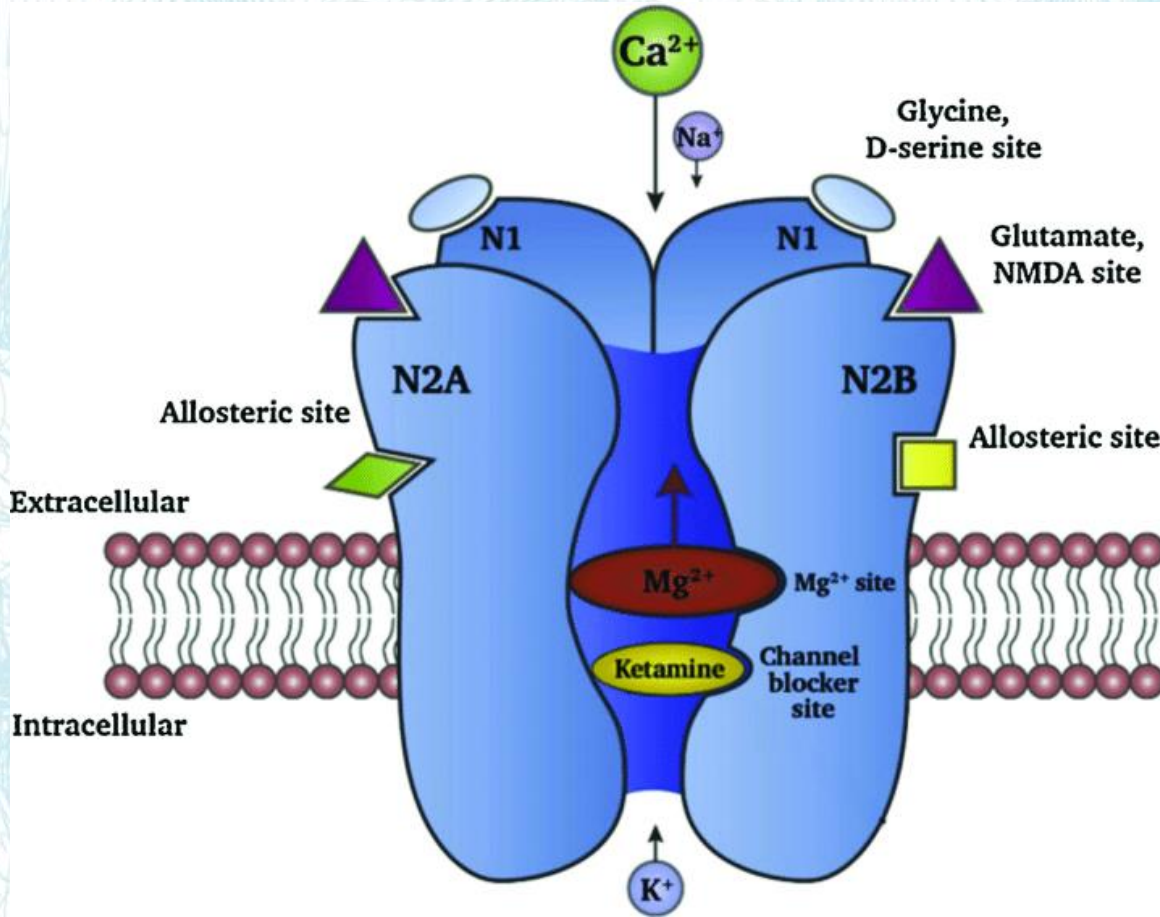
⁸İstanbul Haseki Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi

⁹Özel Muayene, İzmir

¹⁰Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir

¹¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr.Turgut Noyan Araştırma ve Uygulama Merkezi, Çocuk Nöroloji Ana Bilim Dalı, Adana

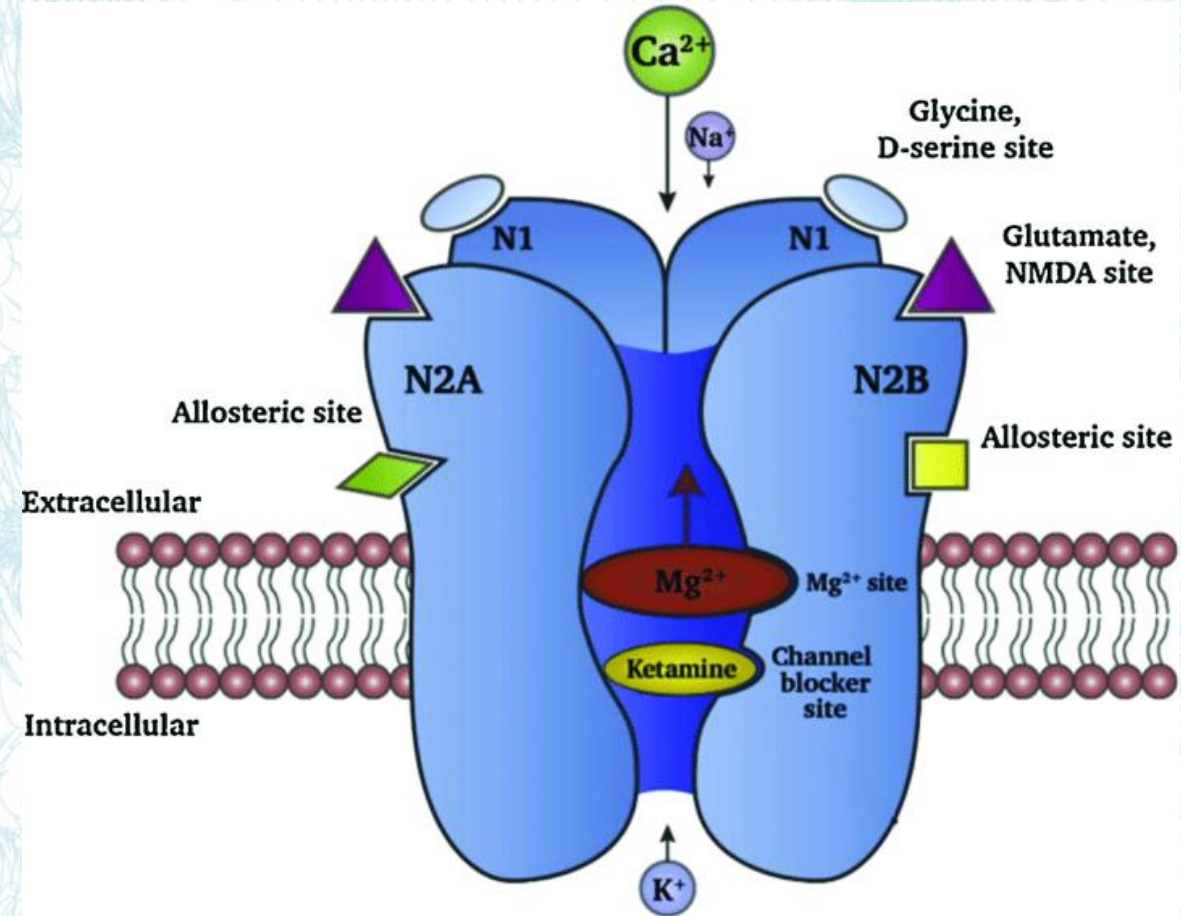
¹²İntergen Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Ankara



- **NMDA (N-Metil-D-Aspartat) reseptörünün** yapısını ve işlevsel bölgeleri
- 2 adet GluN1 (N1) → her zaman bulunur
- 2 adet **GluN2** (örnekte N2A ve N2B) → bu alt birimler **GRIN2A** ve GRIN2B genleri tarafından kodlanır
- N1 alt birimi: Glisin/D-serin bağlanma yeri taşır
- N2A ve N2B alt birimleri: Glutamat bağlanma yeri ve allosterik bölgeleri taşır
- **Glutamate/NMDA site** → N2A ve N2B'de bulunur, glutamat buraya bağlanır (ana uyarıcı nörotransmitter)

NMDA Reseptörünün Görevleri ve İşlevleri

- **Sinaptik İletim**
- NMDA reseptörleri, sinapslarda glutamat tarafından aktive edilir.
- Hücre içine **kalsiyum (Ca^{2+})**, **sodyum (Na^+)** iyonlarının girişini sağlar.
- Bu iyon akışı, elektriksel sinyallerin iletimini başlatır



- **Öğrenme ve Hafıza**

Özellikle **hipokampus** gibi hafıza merkezlerinde yoğun olarak bulunur.

- **Nöronal Gelişim ve Plastisite**

NMDA reseptörü, beyin için bir "ayar düğmesi" gibidir

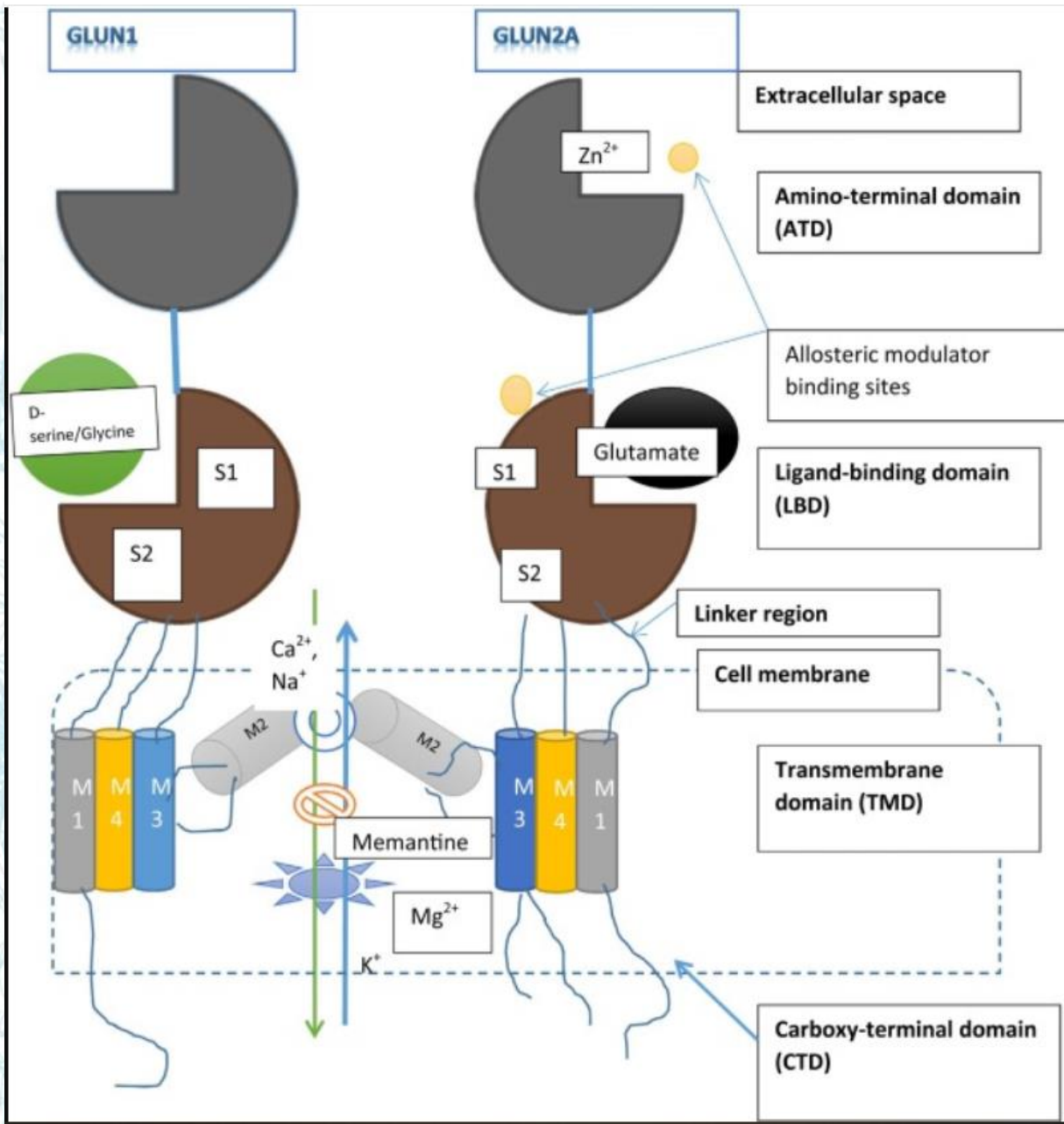
❑ **Az çalışırsa:** Öğrenme bozulur, bilişsel gerilik olabilir.

❑ **Fazla çalışırsa:** Hücre ölümü olur, epilepsi ve nörodejenerasyon gelişebilir.

- Şizofreni
- Duygudurum bozuklukları
- Otizm spektrum bozukluğu
- Epilepsiler
- Multipl skleroz
- Motor nöron hastalıkları
- Parkinson hastalığı ve
- Alzheimer hastalığı gibi
çok sayıda nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalık



- işlevsiz NMDAR ile bağlantılıdır.



- GRIN2A geni, NMDA reseptörünün (NMDAR) bir alt birimini oluşturan GluN2A proteinini kodlar.

Gen

Hastalıklar / Durumlar

GRIN1

Epileptik ensefalopati, otizm,
gelişimsel bozukluklar

GRIN2A

SeLECTs, epileptik
ensefalopati, afazi

GRIN2B

Gelişimsel gerilik, otizm,
şizofreni

GRIN2D

Nadir epileptik sendromlar

GRIN3A/B

Motor bozukluklar (araştırma
aşamasında)

GRIN2A (OD)

- Mutasyon mekanizması haplo yetersizlik (haploinsüfisiyens) yoluyla gerçekleşir
- **Haplo yetersizlik** iki kopyalı (anne ve babadan gelen) genlerden birinin **normal çalışmaması** durumunda, diğer sağlıklı genin tek başına yeterli protein üretememesi
- **Bu durumda:**
 - GRIN2A geninin bir kopyasında mutasyon olduğunda, sağlam kopya tek başına yeterli **GluN2A proteini** üretemiyor.
 - Sonuçta hücredeki **GluN2A** seviyesi düşüyor → **NMDA reseptör işlevi bozuluyor** → **Sinaptik iletişim zayıflıyor** → **Epilepsi gibi nörolojik bozukluklar** ortaya çıkabiliyor.

Klinik Spektrum

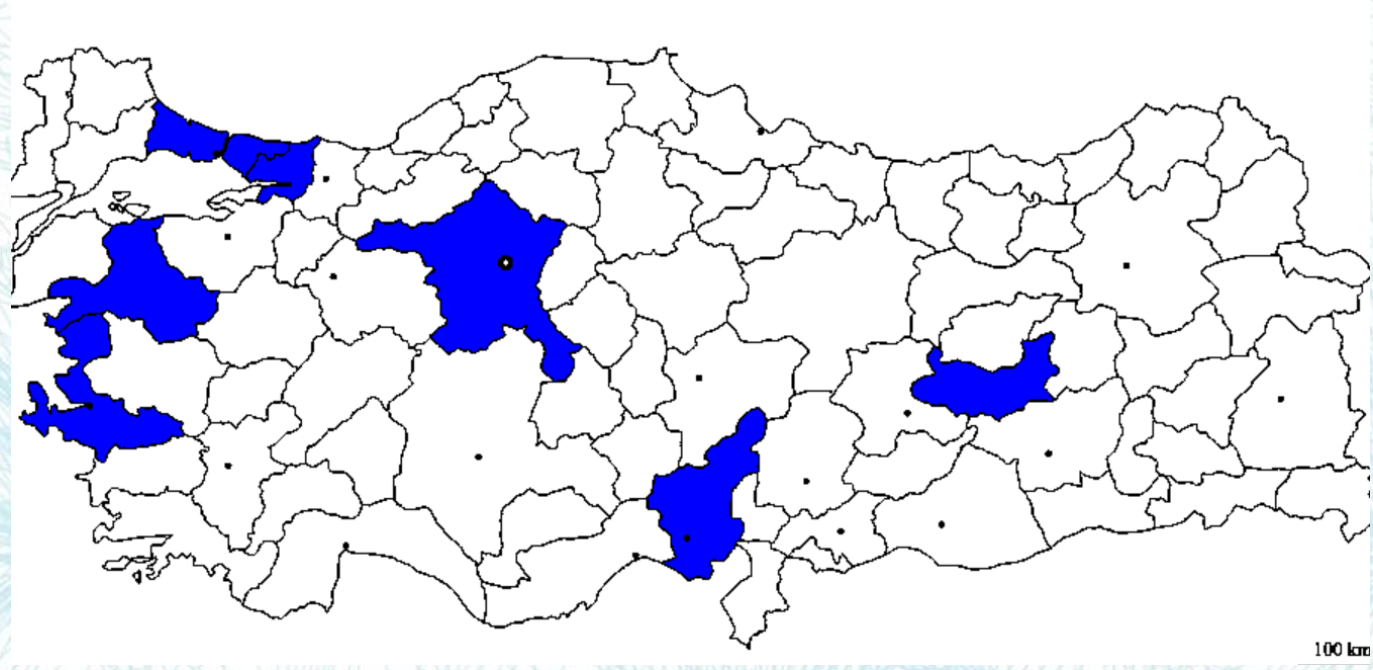
D-EE-SWAS



SeLECTs

- **Etkilenmemiş bireyler** : Bazı hastalar görünüşte etkilenmemiş bir ebeveynden olası veya muhtemel patojenik *GRIN2A* mutasyonu taşıyabilir
- **Öğrenme güçlüğü ve konuşma anormallikleri** : Bazı ailelerde mutasyon taşıyıcıları nispeten hafif bir öğrenme güçlüğü fenotipi ve/veya hafif konuşma bozuklukları gösterirler ; bunlar epileptik nöbetlerle ilişkili olmayabilir.
- **Sentrotemporal dikenli fokal epilepsi** : Bu epilepsi spektrumu klasik Rolandik epilepsi (RE), atipik iyi huylu parsiyel epilepsi (ABPE), yavaş dalga uyku sendromu sırasında sürekli diken ve dalgalar (CSWS) ve Landau-Kleffner sendromunu (LKS) içerir.
- **Epilepsi afazi spektrumu** : Bu spektrum özellikle CSWS ve LKS ile fenotipik örtüşme göstermektedir.
- **Şiddetli epileptik ensefalopati** : Şiddetli gelişimsel gecikme ve tedavi edilemeyen epilepsi ile birlikte sadece birkaç vaka bildirilmiştir.

Yöntem



- GRIN2A mutasyonu (n:17) (11E;6K)
- 8 farklı merkez (Nörogenetik Çalışma Grubu)
- Demografik, klinik, EEG bulgularını, genetik sonuçlarını ve tedavilerini retrospektif olarak değerlendirdik.

Sonuçlar

Hastaların ortalama yaşı 11,5 yıl

- (min: 4-max: 17)
- ortalama başvuru yaşı 4,9 (min: 2-max: 11) idi.

12 hasta De Novo mutasyonun 9 tanesi DEE-SWAS kliniğine sahip

Kalıtsal (Germline) mutasyonu olan

1 hasta SeLECTs

1 hasta LKS

2 hasta DEE-SWAS

1 hasta tanımlanmamış fokal nöbetleri olan hasta

En sık kliniğe başvuru semptomu nöbet (14/17).

Konuşma geriliği

DEHB

Uyku ve Davranış Problemleri

- Klinikte karşılaştığımız en sık fenotip uykuda diken dalga aktivasyonu olan gelişimsel/epileptik ensefalopati (D-EE/SWAS) idi (10/17)
- Fokal nöbetleri olan hastalar (4/17)
- SeLECTs
- LKS, ve
- İdyopatik jeneralize epilepsi

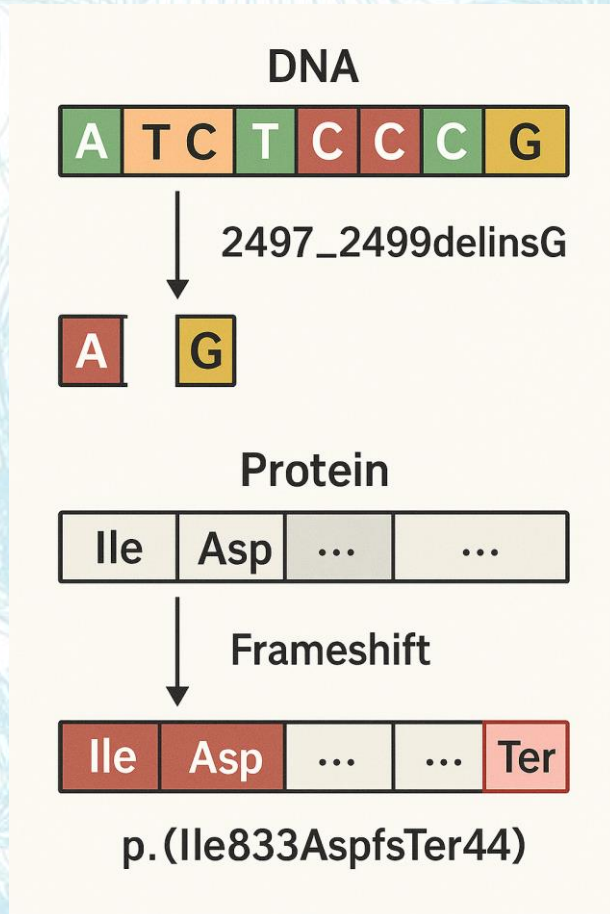
ANİ

- VPA (11)
- LEV (9)
- CLB (8)
- ETX (2)
- TPM (1)
- RUF (1)
- Sultiame (1)



İki hastanın mevcut tedavilerine
benzodiazepin eklenmesi ile EEG bulgularında
ve nöbetlerde iyileşme izlendi

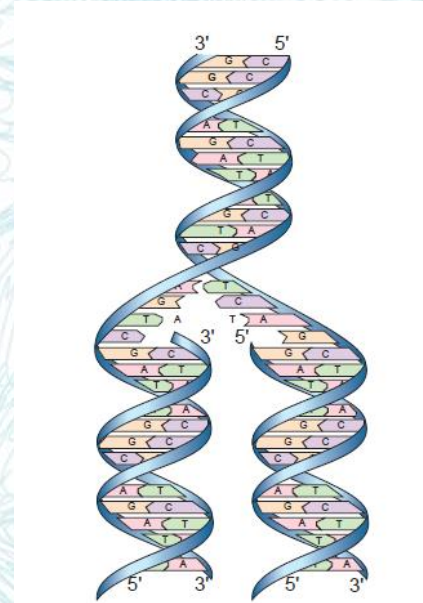
Novel varyantlar



Fokal epilepsi

Zihinsel
engellilik

Cafe au lait
lekeleri

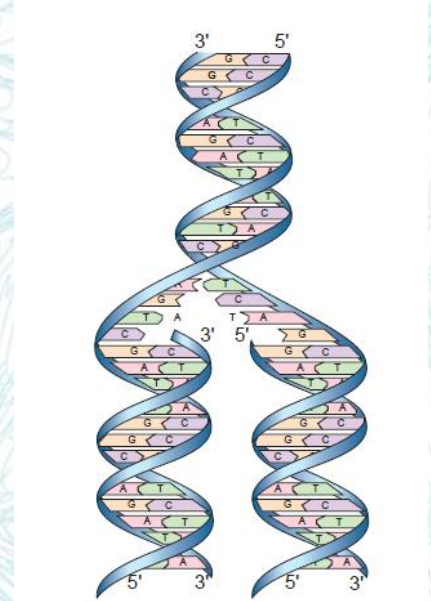


c.46C>G p.(Leu16Val) missense (Novel variant)

- SelecTs+DEHB kliniği olan hasta
- Babada da aynı mutasyon mevcut. Ama babada klinik yok.
- LEV İle nöbetsiz fakat EEG de ESES'e gidiş olduğu için tek doz klobazam başladı
- EEG'ler düzeldi ve klobazam kesildi.

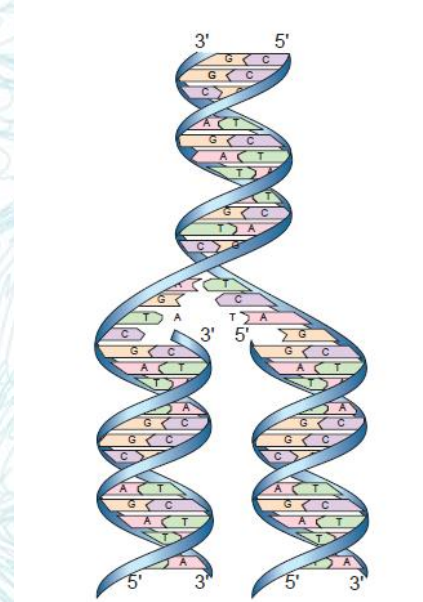


Eksik Penetrans

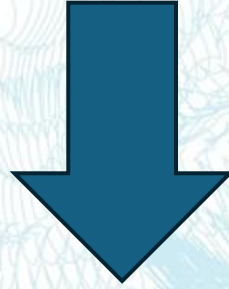


arr[GRCh38]16p13.2(10116757_10334890)*1
(CNV) 218.1kb DEL.

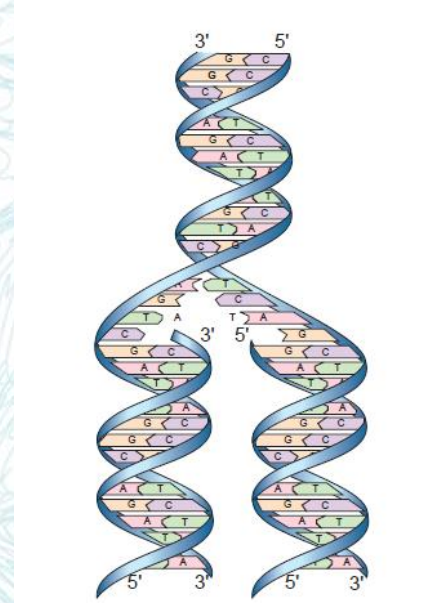
- 5 Yaşında nöbetler (sağ fokal klonik)
- VPA ile 2 yıl gözlenmemiş sonrasında tekrar başlamış.
LEV VPA CLB steroid tedavilerine rağmen nöbetler devam etmekte ve memantine başvuru yapıldı.



- GRIN2A geni c.4094del heterozigot (NOVEL- DENOVO FRAMESHİFT)
- GRIN2A geni c.2288T>A(p. I763N) heterozigot, VUS (NOVEL DENOVO -MİSSENSE)



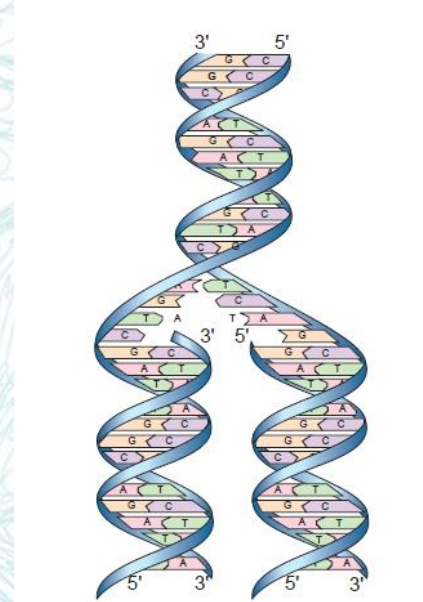
- Memantinden fayda görmeyen D-EE/SWAS kliniği olan hastalar



GRIN2A geni; (NM_001134407.3 c.96dup
(p.Ala33fs) frameshift het

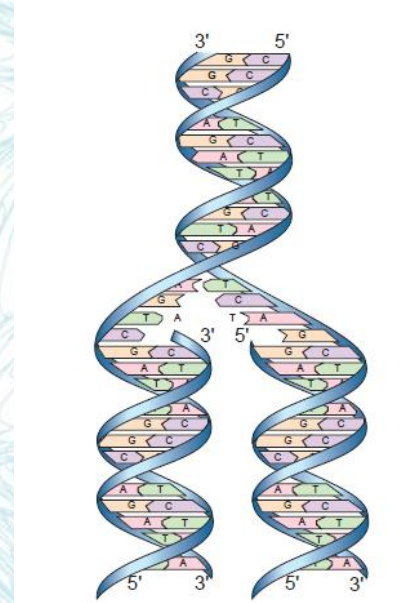
- Literatürdeki en sık varyant

VPA+BZD nöbet yanıtı var
Memantin 3 aydır kullanıyor
davranışları bir miktar daha iyi



Semptomatik anneden kalıtılmış GRIN2A:c.1223T>A heterozigot (Novel) (Missense)

- Anne ve dayıda epilepsi öyküsü
- Davranış problemleri ile başvurup takiplerinde dirençli epilepsi
- D-EE/SWAS kliniği
- Sulthiame, VPA, CLB, Steroid, Memantin
- Memantinden fayda görmeyen hasta



Ketojenik diyet
uygulanan iki
hastanın da
nöbetlerinde
anlamalı
derecede
azalma
gözlendi.

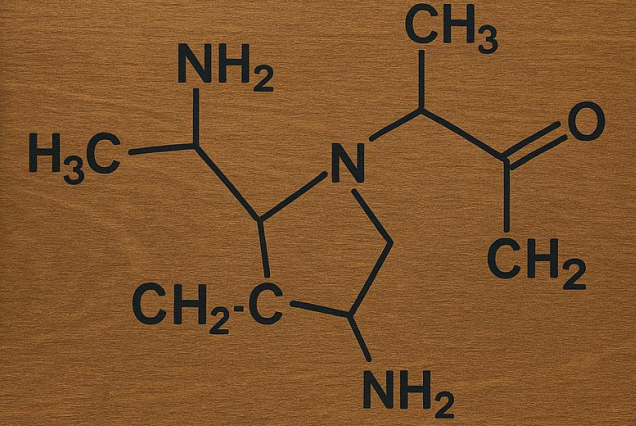


İmmunmodölatör tedavi

- Steroidden fayda (n:2)
- İViG (n:1)
- 4 hasta steroidden, 1 hasta İViG tedavisinden fayda görmedi

- Memantin tedavisi (n:7)
- İki tanesinde davranışlarda düzelme
- Beş hasta Memantin tedavisinden fayda görmedi.

MEMANTİN TEDAVİSİ



GRIN2A

Tartışma

Mutasyon Tipi

NMDA Reseptör Etkisi

Klinik Durum

Tercih Edilen Tedavi

Açıklama

Fonksiyon Kazanım mut.

NMDA reseptör aktivitesi artmış

Şiddetli epileptik ensefalopati, gelişimsel regresyon

Memantin

Aşırı NMDA aktivitesini baskılar; nöbetleri ve eksitotoksisiteyi azaltır

Fonksiyon Kaybı mut.

NMDA reseptör aktivitesi azalmış

Hafif-moderate epilepsi, dil bozukluğu

L-Serin

D-serine dönüşerek NMDA reseptör aktivitesini destekler; sinaptik fonksiyonu artırır

Memanti

- Klinik fenotip GOF ile uyumluysa (ör. status epileptikus, kognitif gerileme, hipereksitabilite)
- Diğer tedavilere yanıt alınmamışsa
- Aileye bilgilendirilmiş onam verdirilerek memantin düşük dozdan başlanarak denenebilir

- O2 reseptörleri hedefi olur.

Genetik testlerin

- Ulaşılabilirliği
- Azalmış maliyeti?
- Pediatrik epilepsilerde erken ve doğru tanı koyma avantajı
- Hedefe Yönelik tedavi
- Hassas Tıp (Precision medicine)

SON SÖZ

- GRIN2A
- Çok farklı kliniklerde
- Çok farklı nöbet tiplerinde karşımıza çıkabilir
- ESES'de BZD tedavisi, immunoterapi, ketojenik diyet ve memantin tedavileri hasta bazında düşünülmelidir.

Teşekkürler

