

Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 209-212

Raynaud-Claes Sendromu; ketojenik diyet hayat kurtarıcı olabilir

Güneş SAĞER¹, Orkide GÜZEL²

¹Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji, İstanbul Türkiye

²Akdeniz Ketojenik Diyet Merkezi, İzmir Türkiye

Öz

Raynaud-Claes sendromu oldukça nadir X'e bağlı dominant kalıtılan mental retardasyon sendromudur. Kromozom Xp22.2 'de yer alan *CLCN4* geni tarafından kodlanan CLC-4 kanal proteini bir insan voltaja bağımlı bir 2Cl⁻/H⁺ değiştiricisidir. Bu çalışmada aynı aileden üç hastada Raynaud-Claes sendromu tansı konuldu. Erkek hasta; altı yaşında olup hastada zeka geriliği, dismorfizm ve epileptik ensefalopati bulguları vardır Tüm Ekzom Dizileme ile hemizygous missense variant NM_001830.4: c.1597G>A (p.V533M) saptanmıştır. Olgunun annesi ve bir kız kardeşi de aynı varyantı taşıdığı tespit edilmiştir. Erkek olgunun kliniği belirgin şekilde daha ağır olup hastamızda non-convulsive status izlendi. Benzodiazepin infüzyonu ile tonik status gözlemlendi ve ketojenik diyet ile başarılı bir şekilde tedavi edildi. Hastamız Ketojenik diyetin sekizinci ayında olup nöbetsiz olarak izlenmektedir. Raynaud Claes sendromunda bir çok nöbet tipinin eşlik ettiği hayatı tehdit edici nöbetler gözlenebilir. Benzodiazepin ile tonik nöbet artışı görülen hastalarda *CLCN4* variantlarının araştırılması önerilir. Bununla birlikte *CLCN4* kaynaklı dirençli epilepsilerde ön planda ketojenik diyet tedavisinin denenmesi hayat kurtarıcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, genetik, CLCN-4, ketojenik diyet.

Yazının geliş tarihi: 10.02.2022

Yazının kabul tarihi: 10.03.2022

Sorumlu Yazar:Güneş Saęer, Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji, İstanbul, Türkiye
Tel: 0505 5983104 , E-posta: sgunessenturk@gmail.com

Raynaud-Claes Syndrome; ketogenic diet can be life saving

Abstract

Raynaud-Claes syndrome is a very rare X-linked dominant inherited mental retardation syndrome. The CLC-4 channel protein encoded by the CLCN4 gene located on chromosome Xp22.2 is a human voltage-dependent $2Cl^-/H^+$ exchanger. Raynaud-Claes syndrome was diagnosed in 3 patients from the same family. Male patient; He is 6 years old and has signs of mental retardation, dysmorphism and epileptic encephalopathy. Hemizygous missense variant NM_001830.4: c.1597G>A (p.V533M) was detected by Whole Exome Sequencing. It was determined that the mother and a sister of the case also carried the same variant. The clinic of the male case was significantly more severe and non-convulsive status was observed in our patient. Tonic status was observed with benzodiazepine infusion and was successfully treated with ketogenic diet. Our patient is in the 8th month of the ketogenic diet and is being followed without seizures. Life-threatening seizures accompanied by many seizure types can be observed in Raynaud Claes syndrome. It is recommended to investigate CLCN4 variants in patients with tonic seizure increase with benzodiazepines. However, in CLCN4-induced resistant epilepsy, trying ketogenic diet therapy can be life-saving.

Keywords: Epilepsy, genetics, CLCN-4, ketogenic diet.

Giriş

Raynaud-Claes sendromu oldukça nadir X e bağlı dominant kalıtılan mental retardasyon sendromudur. Bu sendromun özellikleri arasında yüzde dismorfizm (uzun yüz, belirgin çene, orta yüzde düzleşme, downslanting palpebral fissures, strabismus), hipotonisite, orta - ağır mental retardasyon, epilepsi, epileptik ensefalopati, davranış problemleri ve serebral atrofi görülmektedir. Klor Kanal (CLC) gen ailesi memelilerde dokuz farklı kanal proteininden oluşur, bunların dördü plazma membran klorür kanallarını kodlar (CLC-1, CLC-2, CLC-Ka, CLC-Kb) ve diğer beşi ise hücre içi $2Cl^-/H^+$ değiştiriciler (CLC-3-7) kodlar.¹ Kromozom Xp22.2 'de yer alan CLCN4 geni tarafından kodlanan CLC-4 kanal proteini bir insan voltaja bağımlı bir $2Cl^-/H^+$ değiştiricisidir. CLCN4 genindeki patojenik varyasyonlar Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) veri tabanında Raynaud-Claes syndrome'a (MIM:#300114) neden olmaktadır. CLC-4 beyin başta olmak üzere çizgili kas, kalp, bağırsak ve böbrekte eksprese edilir. CLC-4'ün endozomların homeostazında ve hücre içi trafiğin düzenlenmesinde yer alması muhtemel olmakla birlikte hala fizyolojik fonksiyonu bilinmemektedir.²

Bu çalışmamızda çok nadir olan bu sendromun klinik özelliklerini tanıyarak

tedavi üzerinden CLC4 kanallarının işlevlerini aydınlatmada yol gösterici olmayı amaçladık.

Olgu Sunumları

Olgu 1

Altı yaş erkek hasta cevapsızlık yürüyememe ve dalma nedeni ile üçüncü Merkez hastanenin Çocuk Nöroloji Ünitesine başvurdu. Hasta çekilen EEG sonucunda non konvülfif status epileptikus tanısı ile Pediatrik Yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Hastamızın öz geçmişinden doğumun sorunsuz akraba evliliği olmayan bir aileden 2850 gr olarak C/S ile dünyaya geldiği öğrenildi. İlk yılda hafif hiponisite mevcuttu. Göz kontağı kısmiydi ve sosyal iletişimi zayıftı. 24 aylıkken yürümeye başlayan olgunun ilk kelimelerini 3.5 yaşındayken birkaç adet olarak söylemeye başladığı fakat cümle kuramadığı öğrenildi. Hastanın ağır zeka geriliği vardı ve özel eğitim alıyordu. Hastanın ilk nöbeti 12 aylıkken morarma ve motor arrest şeklinde olmuştu. O zamanki EEG bulguları multifokal ve 1.5-2 Hz jeneralize diken yavaş dalga aktivitesi ile birlikte yavaş zemin aktivitesi, buna ek olarak paroksizmal hızlı ritimler eşlik etmiş olup epileptik ensefalopati ile uyumluydu. 20 aylık sonrası hastanın jeneralize tonik ve atipik absans nöbetleri aralıklı olarak gözlenmeye devam etmişti. Nörolojik muayenesinde Boy:110 cm (10p), kilo 20kg (50p), baş çevresi: 49.6 cm (3-10p).

Dismorfolojik muayenesinde yuvarlak yüz, bitemporal daralma, basık burun köprüsü, darve aşağı eğimli palpebral fissürler, şaşılık saptandı. Hastanın serebellar muayenesinin bozuk olduğu ve ataksik olduğu görüldü, ekstrapiramidal sistem muayenesi normaldi. Kranial sinir sistem muayenesi normaldi fakat strabismus mevcuttu. Hasta yoğun bakıma alındı ve bu süreçte oral valproik asit, levatiresetam ve fenobarbital kullanmakta olan hastaya intravenöz benzodiazepin infüzyonu başlandı. Fakat hastanın benzodiazepin infüzyonu ile nöbeti tonik statusa dönüştü. Benzodiazepin infüzyonu kesilip hastaya Tiopental infüzyonu başlandı oral tedavisine rufinamid ve CBD yağı eklendi. Fakat tiopental infüzyonun azaltılması ile tekrar nöbet artışı gözlenen hastaya ketojenik diyet tedavisi başlandı. Ketojenik diyetin üçüncü gününde tiopental azaltılmaya başlanmış olup 17 gün sonra hasta yoğun bakımdan taburcu edildi.

Metabolik taramaları normal olan hastanın kromozom analizi ve array-CGH analizleri normal saptanmıştır. Sonrasında olgu WES analizi ile değerlendirilmiştir ve CLCN4 geni ekzon 11'de maternal hemizygos missense variant NM_001830.4: c.1597G>A (p.V533M) saptanmıştır.

Hasta diyetin sekizinci ayında olup hala nöbetsiz olarak izlenmektedir.

Olgu 2 ve 3

İndeks olgunun iki kız kardeşi olup birinde aynı varyasyon heterozigot olarak diğerinde ise wild-type olarak saptanmıştır. Olgunun yürümesi 18 aylıkken olup konuşma 24 aylıkken başlamış ve öğrenim güçlüğü nedeniyle özel eğitime başlamıştır. Hastanın hiç nöbeti olmamıştır ve çekilen EEG'de anomali saptanmamıştır. Heterozygous variant saptanan annenin nörolojik değerlendirmesi normaldi. Porteus labirent skoru 89, kent egy skoru 64 ortalaması 77 tespit edilmiş olup sınır düzey zeka geriliği mevcuttur. Epilepsi yoktur.

Tartışma

CLCN4 variantları X' bağlı dominant zihinsel engelli ve epilepsi fenotipi ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastaların %56'lık bir

oranda epilepsi eşlik ettiği ve %25 hastada epilepsiye bağlı ölüm bildirilmiştir. Bildirilen epilepsiler daha çok ilaca dirençli olup absanstan epileptik ensafalopatiye kadar değişkenlik göstermektedir. Bizim hastamız da atipik absans nöbetleri ve tonik nöbetler gibi çeşitli nöbet tiplerinin eşlik ettiği ilaca dirençli epilepsi vardır. Gestatutan bu yana bazı LGS hastalarının az da olsa bir kısmında benzodiazepin ile tonik status gelişen vakalar bilinmekte olup bunun moleküler etiopatogenezi net anlaşılammıştır. Bu vaka ile birlikte CLCN4 ün kodladığı klor kanallarının buna neden olduğu düşünülebilir. CLCN4 geninde şu ana kadar literatürde 18 missense, 2 frameshift, 1 splice-site ve 1 exonic deletion saptanmıştır.³⁻⁶

Literatürde missense varyantlar frameshift ve intragenik delesyonlara göre epilepsi açısından daha ağır klinik göstermektedir. Bizim hastamızda da missense varyant mevcut olup politerapiye dirençli epilepsisi mevcuttu.

Hastamızda orta ağır zeka geriliği mevcut olup, hiperaktivite ve başkalarına zarar verme davranışları mevcuttur. Hastamızın nöbetsiz son altı ayında yürümesinde özellikle ataksisinde belirgin düzelme gözlendi iletişime daha açık hale geldi. Sosyal interaksyon becerilerinde artma gözlendi. Hastamızın aynı mutasyonu taşıyan kız kardeşinde ise orta derecede zeka geriliği mevcut olup kliniği belirgin şekilde abisine göre daha iyi durumdadır. Kız kardeşte hiç epilepsi görülmemiştir. Literatürdeki kız olgularda normal, orta zeka geriliği ve bir kısmında epilepsi bir kısmında EEG bozukluğu bildirilmiştir⁷. Hasta kız kardeşte ise EEG normal saptanmıştır. Hastamızın annesinde kent egy değerlendirmesi sonucunda aynı şekilde orta düzey zeka geriliği mevcut olup ilkokul bitirememiştir. Annenin de soy geçmişinde epilepsi ya da febril nöbet hikayesi yoktur.

Sonuç olarak Raynaud Claes sendromunda bir çok nöbet tipinin eşlik ettiği ve hayatı tehdit edici nöbetler gözlenebilir. Benzodiazepin ile tonik nöbet artışı görülen hastalarda CLCN4 variantlarının araştırılması önerilir. Bununla birlikte CLCN4 kaynaklı dirençli

epilepsilerde ön planda ketojenik diyet tedavisinin denenmesi hayat kurtarıcı olabilir.

Yazar katkısı: Fikir oluşturma, veri toplama, yazının yazılması: GS; Ketojenik diyet tedavisinin verilmesi, veri toplanması, yorumlama: OG

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Mali destek: Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır

Kaynaklar

1. He H, Guzman RE, Cao D, Sierra-Marquez J, Yin F, Fahlke C, et al. The molecular and phenotypic spectrum of CLCN4-related epilepsy. *Epilepsia*. 2021;62(6):1401-1415. 2. Xu X, Lu F, Zhang L, Li H, Du S, Tang J. Novel CLCN4 variant associated with syndromic X-linked intellectual disability in a Chinese girl: a case report. *BMC Pediatr*. 2021;3;21(1):384.
2. Weinert S, Gimber N, Deuschel D et al. Uncoupling endosomal CLC chloride/proton exchange causes severe neurodegeneration. *EMBO J*. 2020;4;39(9):e103358.
3. Zhou P, He N, Zhang JW et al. Novel mutations and phenotypes of epilepsy-associated genes in epileptic encephalopathies. *Genes Brain Behav*. 2018;17(8):e12456.
4. Archila R, Papazian O. Síndrome de Lennox-Gastaut [Lennox-Gastaut syndrome]. *Rev Neurol*. 1999;16-31;29(4):346-9.
5. Accardi A, Miller C. Secondary active transport mediated by a prokaryotic homologue of ClC Cl-channels. *Nature*. 2004;26; 427 (6977):803-7.