



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

8 Aralık 2020 Salı

Olgu Sunumu

Dr. Adnan Deniz



Olgu

Sekiz yaş 6 ay, erkek hasta

Yakınma: Nöbet geçirme

Öykü.

Öykü

- 04/05/20'de sabaha karşı uykuda, tüm vücutta kasılma, gözlerde kayma, dudak çevresinde morarması olmuş ve 2-3 dk sürmüştü.
- 12/05/20'de sabah kahvaltı yaparken sandalyeden düşmüş, dilini ısırması, tüm vücutta kasılması olmuş.
- 15/05/20 de çekilen EEG'de jeneralize epileptiform anomali saptanmış ve 19/05/20'de VPA başlanmıştır.
- 40 gün nöbetsiz bir dönem sonrası 21/06/20'de uyanırken birden kısa süreli boş bakması olmuş ve bayılmış.
- 40 gün nöbetsiz bir dönem sonrası 21/06/20'de uyanırken birden kısa süreli boş bakması olmuş ve bayılmış.
- 22/06/20'de ilk nöbeti gibi olmuş ve daha uzun sürmüştü. VPA dozu artırılmış.

Öykü

- 03/07/20'de uyanık halde otururken nöbeti olmuş.
- 08/07/20'de uykuda tüm vücutta kasılma ve idrar kaçırmaması olmuş.
- 10/07/20'de beyin MR'ı çekilmiş.
 - Sol posterior parietal bölgede en büyüğü 2 mm boyutlu birkaç adet mm porencefalik alan saptanmış.
- 12/07/20' de arabada yolculuk yaparken nöbet geçirmiş.
- 13/07/20'de sabaha karşı uykuda nöbeti olmuş. VPA dozu artırılmış.
- 30/07/20'de uykuda nöbeti olunca tedaviye LEV eklenmiş. 0
- 5/08/20'de sabah lavaboda ellerini yıkarken nöbet geçirmiş, yere düşüp başını çarpmış. LEV dozu artırılmış.

Özgeçmiş

- G1P1A0 olan anneden 3300 gr NSD ile doğmuş. YDYBÜ'de yatış öyküsü yok. Alerjik astım tanısı almış, bir dönem montelukast kullanmış. Baş kontrolü 3 aylık iken olmuş. 1 yaşında yardımsız yürümeye başlamış. Yine 1 yaşında tek kelimeleri söylemeye başlamış. 2 yaşında 2-3 kelimeli cümle kurmaya başlamış. İnce motor becerisi azmış, resim çizmede ve yazıyı düzgün yazmada zorluk çekiyormuş.

Soy-geçmiş

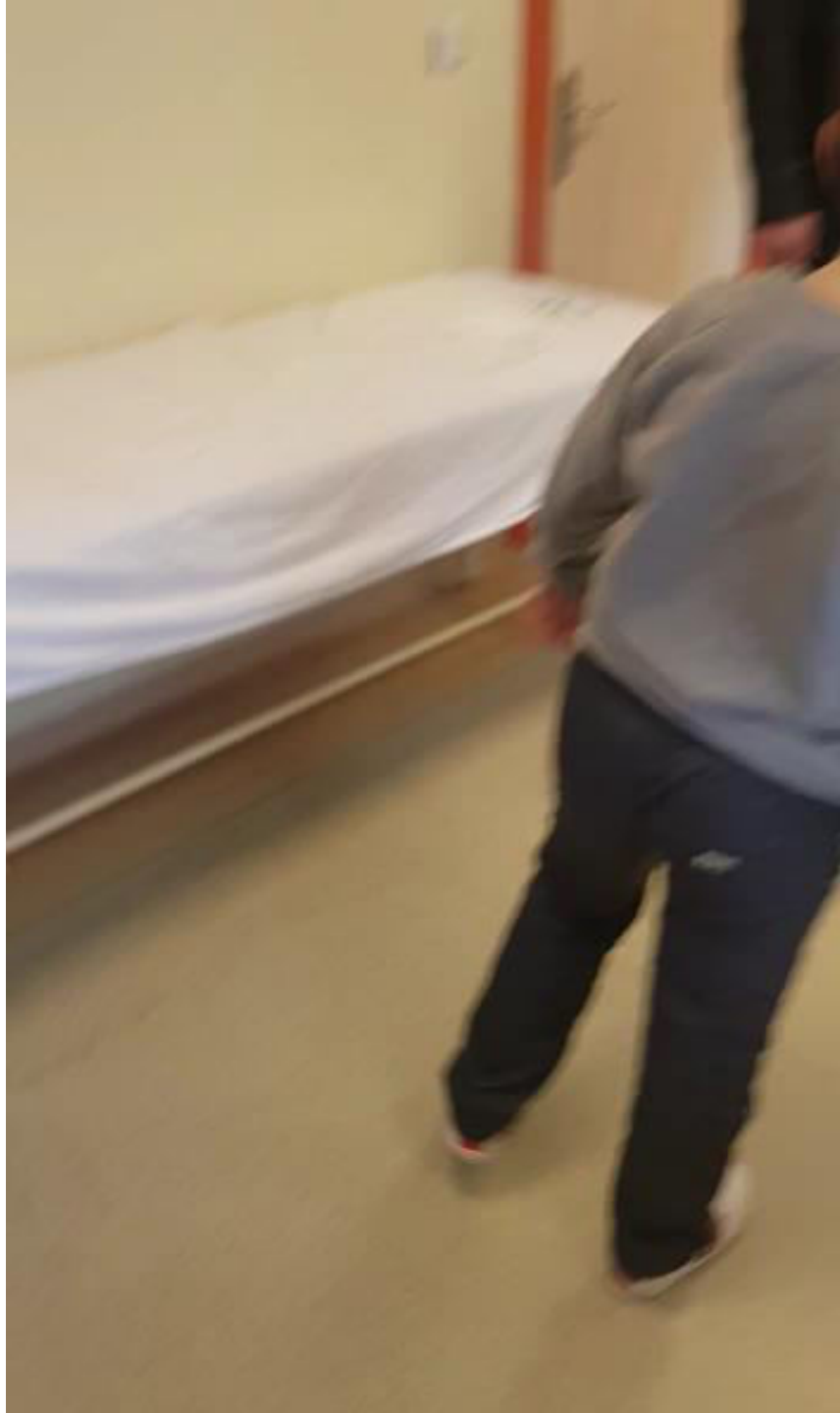
- Anne 38 yaşında, sağ-sağlıklı. Baba 39 yaşında, sağ-sağlıklı. Akrabalık yok. Babanın kuzen çocuğunda epilepsi varmış. 3 yıl boyunca nöbetleri olmuş sonrasında nöbeti yokmuş.

Fizik Bakı

- Ateş:36.4°C , Nabız:75/dk , Solunum sayısı:18/dk
- Boy:133 cm (75-90.p), Tartı:30 kg (75.p), Baş çevresi:53 cm (75-90.p)
- Genel durumu iyi, bilinç açık koopere, oryante, IR+ / +
- Orofarenks doğal, boyunda asimetri yok, ele gelen kitle, LAP vb. yok.
- Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor. Solunum sesleri doğal.
- Kalp sesleri doğal. Ek ses duyulmadı.
- Batın rahat, distansiyon ve hepatosplenomegali yok.
- Kas gücü üst ve alt ekstremitelerde 5/5, DTR'ler normoaktif, klonus yok.

Fizik Bakı

- Dizartrisi, disdiadokokinezisi yok.
- Hafif dismetrisi var.
- Tandem yürümede zorlanıyor.
- Vertikal bakışta, özellikle aşağıya bakışta kısıtlılık var.
- 10/07/20'de çekilen beyin MR'ında serebral ve serebellar hafif atrofisi olduğu görüldü.



Patolojik Bulgular

- İnce motor becerilerde yaşıtlarına göre gerilik
- Hafif dismetri
- Vertikal bakışta, özellikle aşağıya bakışta kısıtlılık
- Tandem yürümede bozukluk
- Dirençli epilepsi
- Beyin MR'da serebral ve serebellar hafif atrofi

Ön tanılar?

- Tüm ekzom dizileme analizinde, NPC2 geninde iki adet heterozigot patojenik varyant tespit edildi.
- NPC2 (NM_006432.5):c.246delA (p.Val83Phefs*28)
- NPC2 (NM_006432.5):c.358C>T (p.Pro120Ser)

- Niemann Pick Tip C (NPC), *NPC1* (18q11-q12) veya *NPC2* (14q24.3) genlerindeki mutasyonların neden olduğu ilerleyici ve yaşamı sınırlayan OR bir hastalıktır. Bu genlerdeki mutasyonlar, lizozomlarda dokuya özgü çoklu lipidlerin birikimiyle sonuçlanan, anormal endozomal-lizozomal trafik ile ilişkilidir.
- NPC fenotipi, perinatal dönemden geç erişkin çağa kadar ortaya çıkabilir.
- Avrupadaki canlı doğumlar içinde en az 1:120,000 insidansı olduğu tahmin edilmektedir.

- NPC olgularının yaklaşık %90'ında *NPC1* genindeki patojenik varyantlar tanımlanabilirken *NPC2* genindeki patojenik varyantlar olguların yaklaşık %4'ünü oluşturur.
- *NPC1*, primer olarak geç endozomlarda yerleşimli büyük bir membran glikoproteinini kodlar. Bu protein, LDL-kolesterolün hücre içi trafiğinde, düzeylerinde ve dağılımında rol oynar. Bu trafiğin bozulması, lipid birikimine ve nöronal dejenerasyona yol açar.
- *NPC2* daha önceden kolesterol-bağlayan protein olarak bilinen küçük çözünebilir bir lizozomal proteini kodlar.
- Hem *NPC1* hem *NPC2* genindeki patojenik varyantlar, lizozomal/geç endozomal sistemde esterleşmemiş kolesterol ve glikolipidlerin birikimine neden olur.
- Her iki genin birbiriyle olan ilişkisi ve kesin işlevleri net değildir.

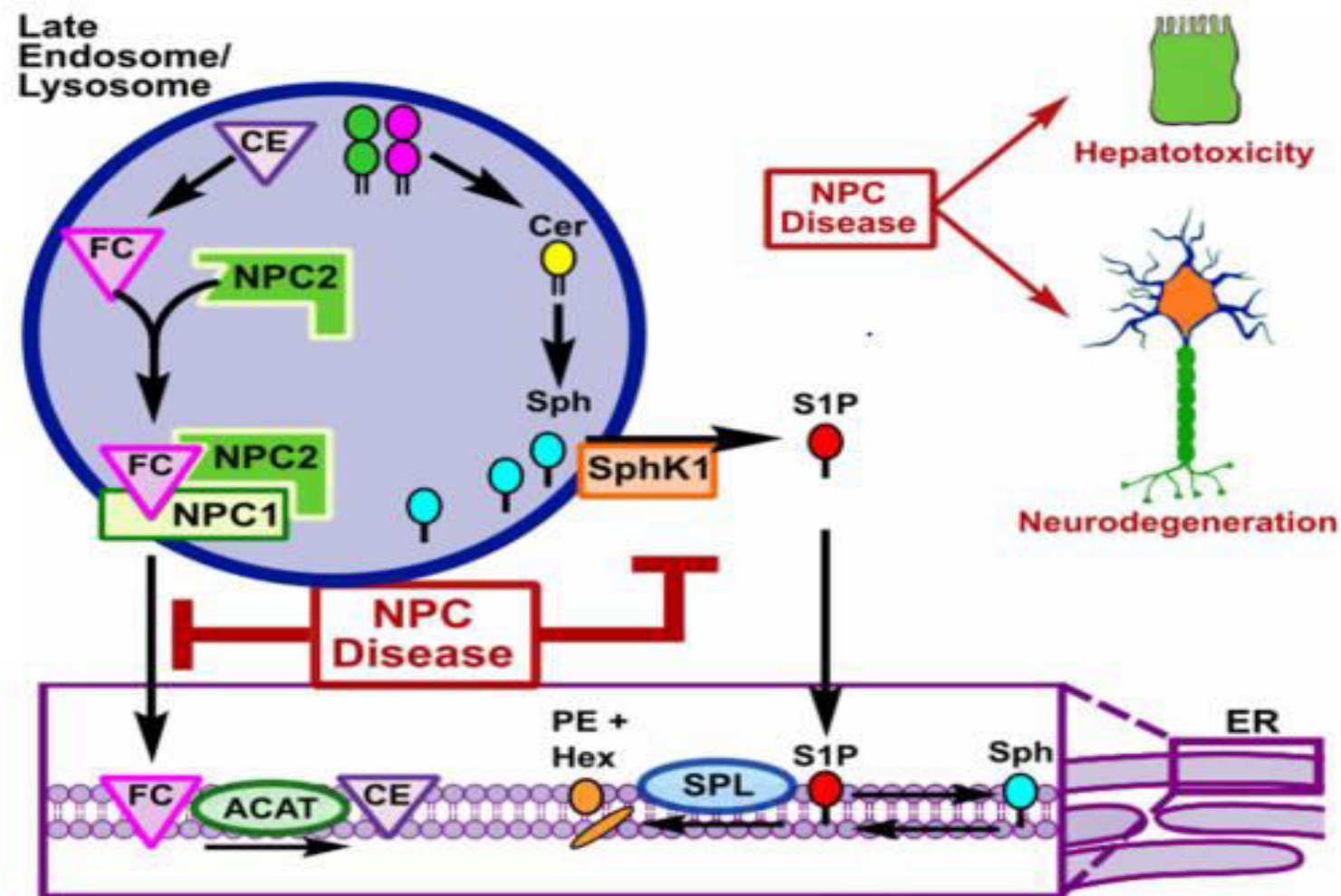


Fig. 1. Cholesterol and sphingosine accumulation in NPC disease.

During receptor-mediated endocytosis, plasma membrane sphingolipids are internalized. Those sphingolipids not targeted for recycling must be catabolized in the lysosome first to ceramide and then to sphingosine as they move through the endolysosomal pathway. Sphingosine is exported out of the late endosome/lysosome where it is phosphorylated by sphingosine kinases to S1P. In the endoplasmic reticulum, S1P can either be irreversibly degraded by S1P lyase or dephosphorylated back to sphingosine and reused in the sphingolipid salvage pathway. In NPC, however, in addition to the hallmark cholesterol accumulation, there is accumulation of sphingosine that contributes to the cellular biology and pathology of NPC disease. Abbreviations: GSL, glycosphingolipid; LDL, low density lipoprotein; LDLR, low density lipoprotein receptor; SM, sphingomyelin; Cer, ceramide; Sph, sphingosine; SphK1, sphingosine kinase 1; S1P, sphingosine-1-phosphate; S1PRs, S1P

- Karaciğerin, dalağın veya akciğerin sistemik tutulumu hastaların %85'inden fazlasında vardır ve nörolojik semptomların gelişiminden önce gelir.
- NPC'nin başlangıç yaşı ve klinik başvuru özelliği oldukça değişkendir.
- NPC'li hastaların çoğunda, normal olan erken gelişim dönemi sonrası orta çocukluk çağından geç çocukluk çağına kadar hastalığın başladığı görülür.
- Bu hastalar tipik olarak sakarlık ve belirgin ataksiye ilerleyen yürüme problemleri ile karakterize serebellar tutulumuna sahiptir.
- Ayrıca yavaş ilerleyen bilişsel işlevlerde bozulma da görülür.

- Vertikal supranükleer oftalmopleji bir diğer erken bulgudur.
- İlerleyici distoni, dizartri ve disfaji gelişir. Disfajiye bağlı ağızdan beslenme bozulur.
- Hastaların yaklaşık üçte birinde nöbetler gelişir.
- Ölüm tipik olarak aspirasyon pnömonisine ikincil olarak, yaşamın ikinci veya üçüncü dekadlarında görülür.
- Yenidoğan dönemi başlangıçlı NPC'de karaciğer infiltrasyonuna bağlı ağır karaciğer hastalığı gelişebilir.

- Ayrıca alveoler proteinoza ikincil gelişen solunum yetmezliğinin görüldüğü akciğer hastalığı ya da bir alveoler proteinoz benzeri sendrom, neonatal karaciğer hastalığına eşlik edebilir veya karaciğer hastalığından önce oluşabilir.
- Fetal başlangıçlı NPC sıklıkla splenomegalinin, hepatomegalinin ve asitin ya da fetal hidropsun ultrason bulguları ile ilişkilidir.
- Ayrı bir infantil form hipotoni ve gelişim geriliği ile başvurabilir. Bu formda karaciğer ve akciğer tutulumu az olabilir ya da olmayabilir.

- Erişkin başlangıçlı NPC ataksi, supranükleer vertikal bakış kısıtlılığı, bilişsel bozulma ve daha erken başlangıçlı hastalığa benzer diğer semptomlar ile başvurabilir fakat ilerlemesi genellikle çok daha yavaştır. Diğer erişkinler, bilişsel disfonksiyon ve psikiyatrik bozukluklar ile başvurabilirler.
- Bazı NPC olgularında splenomegali, hepatomegali, öğrenme güçlüğü, sağarlık ya da bozulmuş vertikal bakış gibi çocukluk çağında görülen ince uyarıcı işaretler ya da semptomlar erişkin çağda nörolojik bozulmadan önce gelebilir.
- *NPC1* patojenik varyantların heterozigot taşıyıcılarında, anormal beyin metabolizması ve okülomotor anormallikleri, hepatosplenomegaliyi, artmış kolestan triol düzeyini ve bilişsel bozulmayı içeren klinik olarak sessiz NPC bulguları görülebilir.

- NPC'li hastaların beyin MR'larındaki hacimsel değişiklikler; talamus, hipokampus, striatum, serebellum ve insuler korteksi içeren gri cevher hacminde azalmanın yanı sıra korpus kallozum ve beyaz cevher yollarındaki fraksiyonel anizotropinin yaygın azalmasını içeren beyaz cevher hacminin azalmasını içerir.
- MRS, MR bulgularından önce, erken değişiklikler gösterebilir fakat veriler sınırlıdır.
- Bulgular frontal kortekste, parietal kortekste, sentrum semiovalede ve kaudat nükleusta azalmış NAA/kreatin oranları ile beraber frontal korteks ve sentrum semiovalede artmış kolin/kreatinin oranlarını içerir.

- NPC tanısından klinik özelliklere ve biyobelirteç olarak kullanılan oksisterol taramasına dayanılarak şüphelenilmektedir.
- Genetik test, *NPC1* veya *NPC2* genindeki hastalığa neden olan allelleri tanımladığında tanı doğrulanmış olur.
- Takip eden klinik özellikler NPC ile ilişkilidir:
- Yenidoğanlarda asit, anormal KCFT, uzamış sarılık ve pulmoner infiltratlar görülebilir.
- Erken çocukluk çağında hepatosplenomegali yaygındır. Geç çocukluk çağında vertikal supranükleer bakış kısıtlılığı, ataksi, distoni veya nöbetler belirgin olabilir.

- Anormal polisomnogramlarla birlikte jelastik katapleksi çocukların %20'sine kadar görülebilen belirgin bir özelliktir.
- Yetişkinlerde demans, depresyon, bipolar bozukluk ya da şizofreni tek semptom olabilir.
- Bir şüphe indeksi aracı, NPC taraması için kullanışlı olabilir. ≥ 70 olan bir risk tahmin skoru, NPC için güçlü bir şüpheyi uyandırır.
- NPC ile en güçlü ilişkili klinik özellikler vertikal supranükleer bakış felci, jelastik katapleksi, izole açıklanamayan splenomegali, uzamış yenidoğan sarılığı veya kolestazi ve erken bilişsel gerileme ya da demanstır.



Ayrıntılar için kaydırın

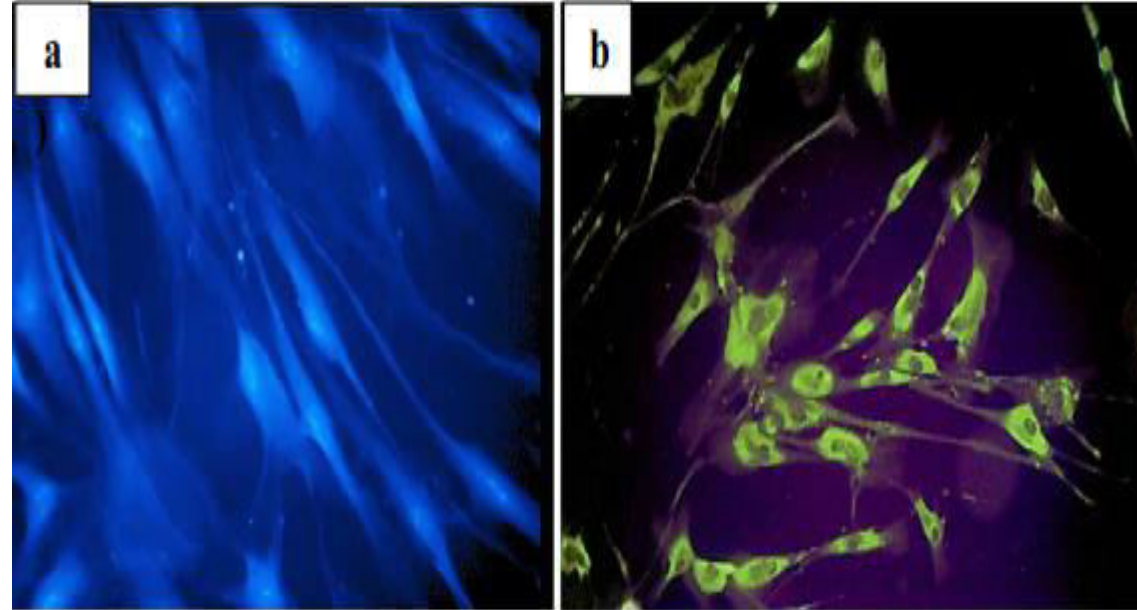
Suspicion Index tool for Niemann-Pick disease type C

Signs and symptoms							
Indicators	Visceral	Score	Neurological	Score	Psychiatric	Score	
Very strong 40 points per item			- Vertical supranuclear gaze palsy - Gelastic cataplexy	 			
Strong 20 points per item	- Prolonged unexplained neonatal jaundice or cholestasis - Isolated unexplained splenomegaly (historical and/or current) with/without hepatomegaly	 			Pre-senile cognitive decline and/or dementia		
Moderate 10 points per item			- Ataxia, clumsiness or frequent falls - Dysarthria and/or dysphagia - Dystonia	 	Psychotic symptoms (hallucinations, delusions and/or thought disorder)		
Weak 5 points per item			Acquired and progressive spasticity		- Treatment-resistant psychiatric symptoms - Other psychiatric disorders	 	
Ancillary 1 point per item	- Hydrops fetalis - Siblings with fetal ascites	 	- Hypotonia - Delayed developmental milestones - Seizure (partial or generalized) - Myoclonus	 	Disruptive or aggressive behavior in adolescence and childhood		
Category scores			+		+		
Category combination 40 points: Visceral & psychiatric 40 points: Visceral & neurological 20 points: Neurological & psychiatric	Visceral & psychiatric		+	Visceral & neurological		+	Neurological & psychiatric
NP-C family relationship 40 points: Parent/sibling with NP-C 10 points: Cousin	Parent or sibling with NP-C		+	Cousin with NP-C			
Risk prediction score = Sum of all scores							

Symptoms are scored according to their relative association with positive Niemann-Pick disease type C (NPD-C) diagnosis. The combination of symptoms and the patient's family history together provide the prediction score.

- Klinik olarak NPC şüphesi olan hastalar için oksisterollerin (kolestan- 3 β , 5 α , 6 β -triol) ölçümü ilk basamak tarama testidir. Tercih edilen oksisterol biyobelirteci kolestan trioldür.
- Kolestan triol testi, yüksek hassasiyete ve kabul edilebilir özgüllüğe sahiptir.
- Oksisterol biyobelirteç taraması, NPC'nin taranması ve tanısı için büyük ölçüde deri biyopsisinin ve fibroblast kültürünün yerini almıştır.
- Oksisterol taraması ve genetik testten sonra tanının belirsiz kaldığı durumlarda, cilt biyopsisiyle elde edilen fibroblast hücre kültüründe yapılan Filipin boyama testi tanıyı doğrulayabilir.

- Filipin boyama, lipoproteinden yoksun serumda kültürlenmiř ve daha sonra LDL-kolesterolde zengin bir ortama maruz kalan deri biyopsisinden elde edilen fibroblastlar üzerinde gerçekleřtirilir.
- Filipin boyaması pozitif olduğunda, esterleşmemiş kolesterol ile uyumlu olarak çekirdek etrafında yoğunlaşan noktalı floresan paterni gösterir.



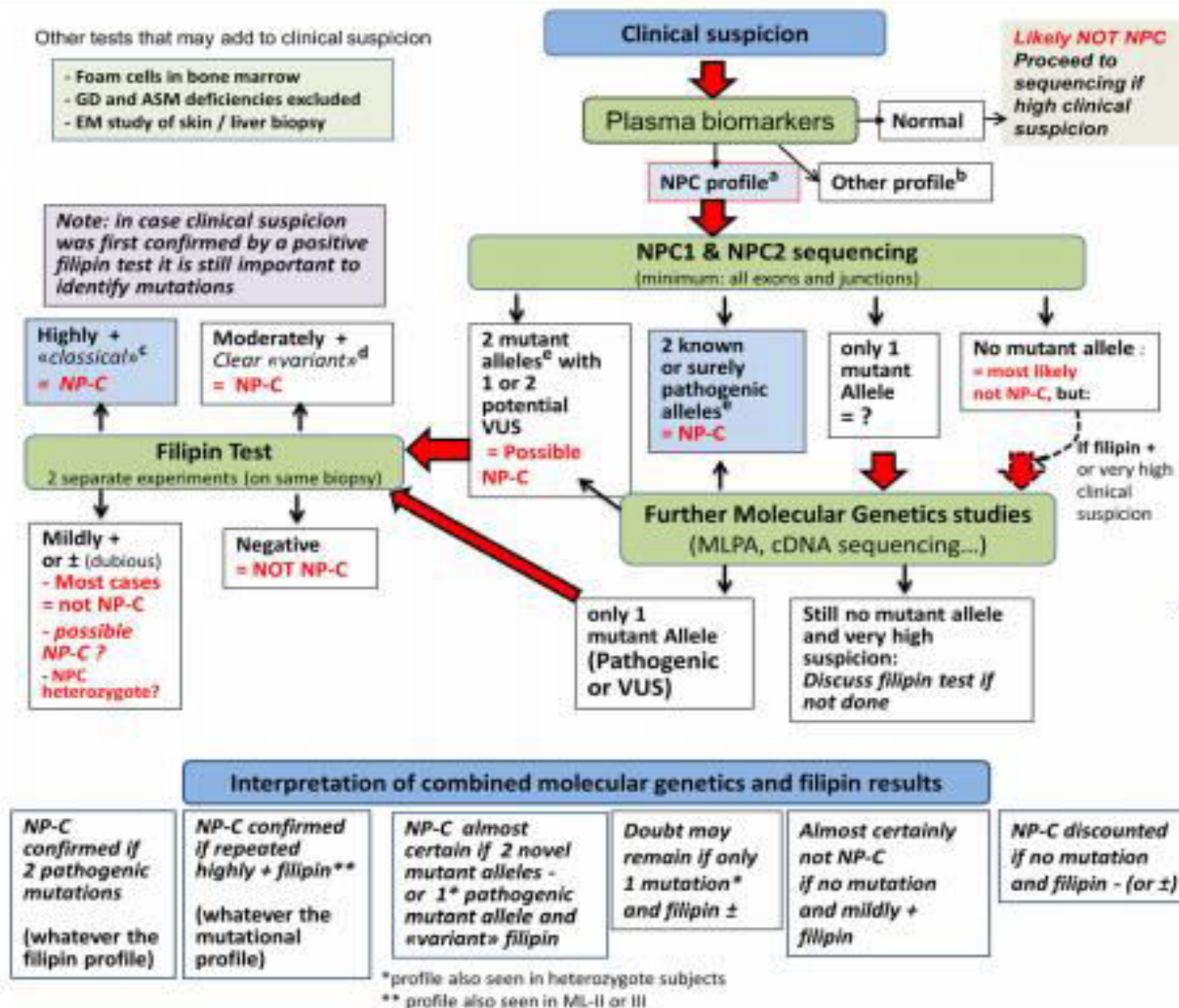


Fig. 1 Niemann-Pick disease type C laboratory diagnosis algorithm. Modified from: Patterson et al. [36, 47]. Abbreviations: GD: Gaucher disease; ASMD: acid sphingomyelinase deficiency; EM: electron microscopy; VUS: variant of unknown significance; MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (evaluates copy number changes, allows detection of large deletions or false homozygous status with a deletion on the other allele); lysoSM: lysosphingomyelin. ^aElevated cholestane-triol or bile acid derivative and/or lysoSM-509, with normal or slightly elevated lysoSM. ^bCholestane-triol also elevated in ASMD, acid lipase deficiency, cerebrotendinous xanthomatosis, certain neonatal cholestasis conditions. All lysoSM analogues and bile acid derivative are elevated in ASMD. ^c1-cell disease (ML-II and -III) gives a false positive result (very different clinical features). ^dASMD can give a similar filipin pattern. ^eCheck allele segregation by parental study or other test

- NPC'li hastalarda hareketliliği sürdürmek için fizik tedavi faydalı olabilir. Yutma fonksiyonu periyodik olarak izlenmelidir ve gastrostomi tüpü yerleştirilmesi, ilerleyici disfajisi olan hastalarda aspirasyonu ve/veya yetersiz beslenmeyi önlemek için yararlı olabilir.
- Nöbetlerin, distoninin ve katapleksinin tedavisi önerilmektedir ve kısmen etkili olabilir.
- Bağırsak rejimleri, hareket kısıtlılığı olan hastalarda şiddetli kabızlığı önlemek için yardımcı olabilir.

- Tek bir vaka raporundan elde edilen kanıtlar, bronkoalveoler lavajın, pulmoner infiltratlar ve tekrarlayan AC enfeksiyonları olan çocuklarda pulmoner fonksiyonu iyileştirebileceğini göstermektedir.
- Bazı uzmanlar, sekonder pulmoner komplikasyonların önlenmesi için aralıklı enfeksiyonların antibiyotik tedavisi ile birlikte göğüs fizyoterapisi ve agresif bronkodilatasyon tedavisinin kullanılmasını önermektedir.

- NPC hücrelerinde glikolipidlerin arttığı gözlemine dayanarak, glikosfingolipid biyosentezinin bir inhibitörü olan **miglustat** ile substrat azaltma tedavisinin lipid depolanmasını azalttığı, endozomal alımı iyileştirdiği ve B lenfositlerde lipid trafiğini normalleştirdiği gösterilmiştir.
- Bununla birlikte, NPC'de hastalığın ilerlemesini engelleyip engellemediği açık değildir.

- Ön açık etiketli randomize kontrollü bir çalışmada, günde 3x200 mg **miglustat** verilen 12 yaş ve üzerindeki NPC'li hastalarda (n=20) tedavinin 12. ayında standart bakım alan hastalar (n=9) ile karşılaştırıldığında horizontal sakkadik göz hareketi hızında anlamlı olmayan iyileşme görüldü.
- Gruplar arasındaki fark, benzodiazepin alan hastalar çalışma dışı bırakıldıktan sonra istatistiksel olarak anlamlıymış.
- Çoğu olguda istatistiksel olarak anlamlı olmayan **miglustat** ile iyileşme veya stabilizasyon; yutma kapasitesi, duyma keskinliği ve ambulasyon gibi klinik olarak ilgili ikincil prognoz ölçülerinde görülmüştür.

- Erken **miglustat** tedavisi NPC'li iki çocukta nörolojik tutulumu engelleyememiş.
- 6 aydan 4 yıla kadar **miglustat** ile tedavi edilen farklı yaşlardaki 16 semptomatik çocuktan oluşan bir vaka serisinde, genellikle infantil başlangıçlı NPC gibi şiddetli hastalığı olanların, juvenil başlangıçlı NPC gibi daha az ağır hastalığı olanlara nazaran miglustat tedavisi sırasında daha fazla kötüleştiği kaydedilmiş.
- Bu nedenle **miglustat** , tedavinin başında şiddetli nörolojik semptomları olmayan çocuklarda NPC'nin nörolojik belirtilerinin ilerlemesini geciktirebilir.

- Buna rağmen uzmanların fikir birliği ile oluşturulan rehberlerde, **miglustatın** nörolojik belirtisi olmayan hastalara verilmemesi gerektiği, çünkü bazı hastaların uzun süre asemptomatik kaldığı belirtilmektedir.
- Rehberlere uygun olarak, hafif ila orta derecede nörolojik, psikiyatrik veya bilişsel belirtileri olan NPC hastalarına **miglustat** öneriliyor.
- Hastalar ve aileleri, miglustatın NPC için etkinliğinin kanıtlanmadığı ve tedavinin elde edilebilecek en iyi sonucunun nörolojik stabilizasyon veya nörolojik olarak hastalığın daha yavaş ilerlemesi olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.
- Mevcut klinik çalışmalar, miglustatın kolestatik veya sistemik semptomlar için hiçbir yararı olmadığını düşündürmektedir.

- **Miglustat**ın en yaygın yan etkileri arasında gastrointestinal semptomlar (örn. ishal,gaz), kilo kaybı ve titreme bulunur.
- Deneysel tedaviler;
- NPC'li farede allopregnanolone (siklodekstrin aracılı) ile tedavi, nörolojik semptomları geciktirmiş, Purkinje hücrelerini artırmış, kortikal gangliozid depolanmasını azaltmış ve yaşam süresini iki katına çıkarmış.
- NPC'li 14 hastalı bir çalışmada, intratekal 2-hidroksipropil-beta-siklodekstrin'in hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiş.
- Vorinostat, arimoklomol

