



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Nöroloji BD
Olgu Sunumu

9 Ağustos 2018 Perşembe

Dr. Duygu Aydın





Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Nöroloji Polikliniği

Olgu Sunumu

09.08.2018

Araş. Gör. Dr. Duygu AYDIN



Olgu

- 10 yaş 10 ay, erkek

Şikayet

Yürüme bozukluğu

Öykü

- Doğduğundan beri yaşıtlarına göre gelişimi geriymiş.
- Yürümeye başladığından beri sık sık düşmeleri ve sakarlıkları olurmuş. Düşmeleri giderek artmış.
- 2 ve 2,5 yaşında toplam 2 kere ateşli havale geçirmiş. Bir daha nöbeti olmamış. İlaç tedavisi başlanmamış.

Özgeçmiş

- Doğum öncesi dönemde yapılan incelemelerde dalak boyutlarında büyüklük saptanmış.
- Miadında normal spontan vaginal yol ile 3800 gr olarak doğmuş.
- Doğum sırasında hipoksi öyküsü yok.
- Doğum sonrası yoğun bakımda kalmamış.
- Bilinen ek hastalık, alerji öyküsü yok.

- Doğum sonrası dönemde dalak büyüklüğü nedeni ile tetkik edilmiş; etiyolojisi saptanamamış.
- Yavaş konuşuyor, hızlı akıcı bir şekilde konuşamıyormuş.
- İşitme testi yapılmış, normal olarak saptanmış.
- Orta derece zeka geriliği mevcut.

- Baş tutma ve desteksiz oturma yaşları hatırlanmıyor (fakat yaşıtlarına göre daha geç imiş).
- Tek kelimeler: 3 yaş
- Yardımsız yürüme: 4 yaş
- 2-3 kelimeli cümleler: 6 yaş

Soy-geçmiş

- Anne: 29 yaş, sağ sağlıklı
- Baba: 29 yaş, sağ sağlıklı
- Akrabalık var: Baba, annenin halasının torunu
- 1.çocuk: Hastamız
- 2.çocuk: 8 yaş, erkek, sağ sağlıklı
- 3.çocuk: 8 aylık, erkek, sağ sağlıklı
- Ailede bilinen nörolojik hastalık, gelişim geriliği yok.

Fizik Bakı

- Ateş: 36,4 °C
 - Nabız: 75/dk
 - Solunum sayısı: 18/dk
-
- Genel durum iyi. Bilinç açık. GKS:15
 - Orofarenks doğal.
 - Boyunda ele gelen lenfadenopati yok. Tiroid ele gelmiyor.
 - Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor. Solunum sesleri doğal. Ral, ronkus yok.

- Kalp sesleri doğal. Ek ses duyulmadı. Periferel nabızlar palpabl.
 - Batın rahat, hassasiyet yok.
 - **Dalak kot altında 8-9 cm ele geliyor.**
-
- Işık refleksi bilaterel pozitif.
 - Derin tendon refleksi normoaktif.
 - **Vertikal bakış kısıtlılığı;**
 - **Dizartri, dismetri, disdiadokinezi;**
 - **Aşil tendonlarında gerginlik ve klonusu,**
 - **Ataksik yürüyüşü mevcut.**

Patolojik bulgular

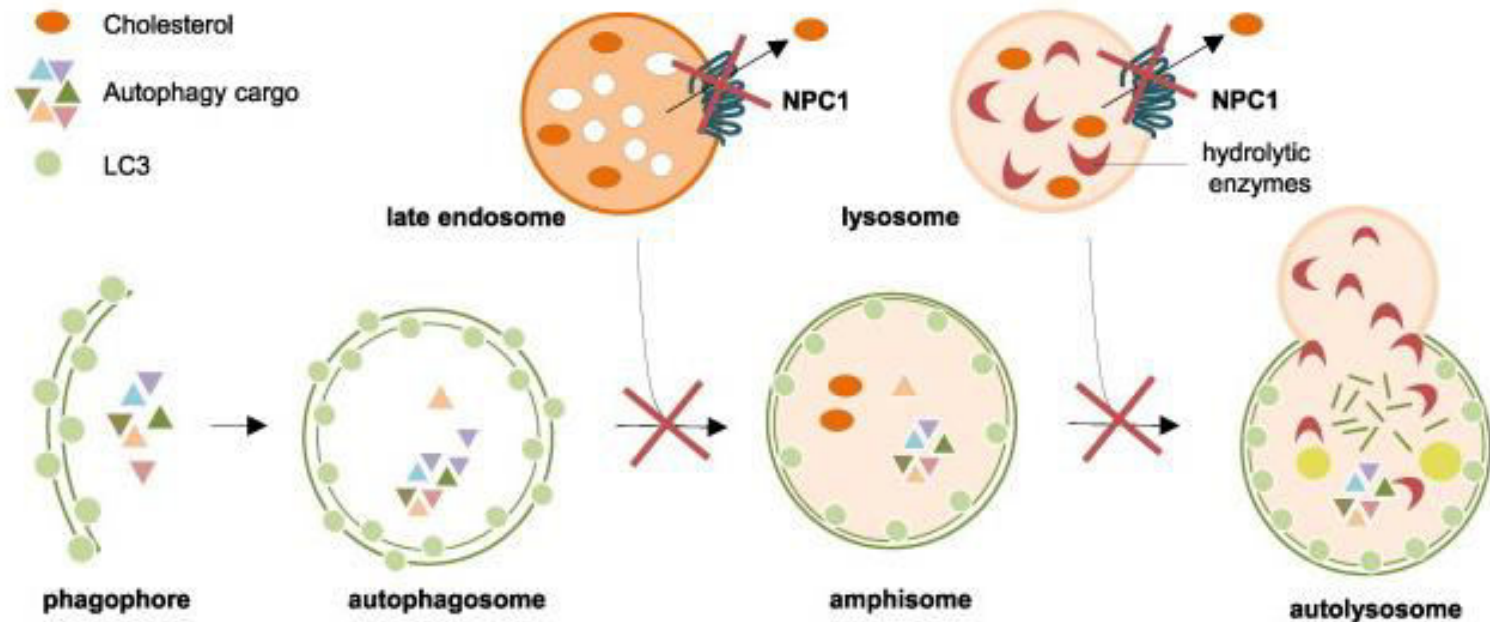
- Akraba evliliği
- Gelişim geriliği
- Dalak büyüklüğü
- Disdiadokinezi
- Dismetri
- Dizartri
- Vertikal bakış kısıtlılığı
- Ataksik yürüyüş

Ön tanılar?

Niemann Pick Tip C düşünülen olgunun yapılan incelemelerinde;

- Lyso-SM-509: 2,6 ng/ml ($>0,9$)
- NPC1 geninde heterojenik;
 - Ekzon 5'te patolojik mutasyon (yanlış okuma)
 - Ekzon 11'de patolojik olması muhtemel mutasyon (çerçeve kayması) saptandı.
- Genetik inceleme Niemann Pick Tip C hastalığını doğrulandı.

Niemann Pick Hastalığı (NPH)



Niemann Pick Hastalığı; dalak büyüklüğü, nörolojik sorunlar, sfingomyelin ve kolesterol dahil lipid birikimi ile birlikte seyreden otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.

Sfingomyelin-kolesterol lipidososis adı ile de bilinir.

İki ana gruba ayrılır:

1- Sfingomyelinaz aktivitesi eksikliği: NPH tip A ve tip B

(sfingomyelin fosfodiesteraz-1 (SMPD1; 11q15.4-p15.1) mutasyonu ile karakterize.)

2- Azalmış hücre içi süreçler ve LDL kolesterolün taşınmasında bozukluk: NPH tip C (NPC1 ve NPC2 genlerinde mutasyon sonucu gelişir.)

Niemann Pick Hastalığı Tip A

- Yaşamın ilk aylarında ortaya çıkar.
- Klinik:
 - Hepatosplenomegali, interstisyel akciğer hastalığı, beslenme güçlükleri, erken motor işlevlerin kaybı, hızlı ilerleyici nörolojik kayıplar, periferik nöropati, makulada kiraz lekesi
- Ölümler tipik olarak 2-3 yaşlarında akciğer sorunlarına bağlı olur.
- **Sfingomyelinaz aktivitesinin <10 olduğunun gösterilmesi ile tanı doğrulanır.**

NPH tip B

İnfant veya çocukluk döneminde ortaya çıkar.

Klinik:

Hepatosplenomegali, trombositopeni, gecikmiş iskelet maturasyonuna bağlı boy kısalığı, interstisyel akciğer hastalığı, hiperlipidemi, göz anomalileri, nörolojik anomalier (serebellar bulgular, nistagmus, zeka geriliği, periferik nöropati), psikiyatrik bozukluklar

NP-B, NP-A'dan daha hafif seyirlidir.

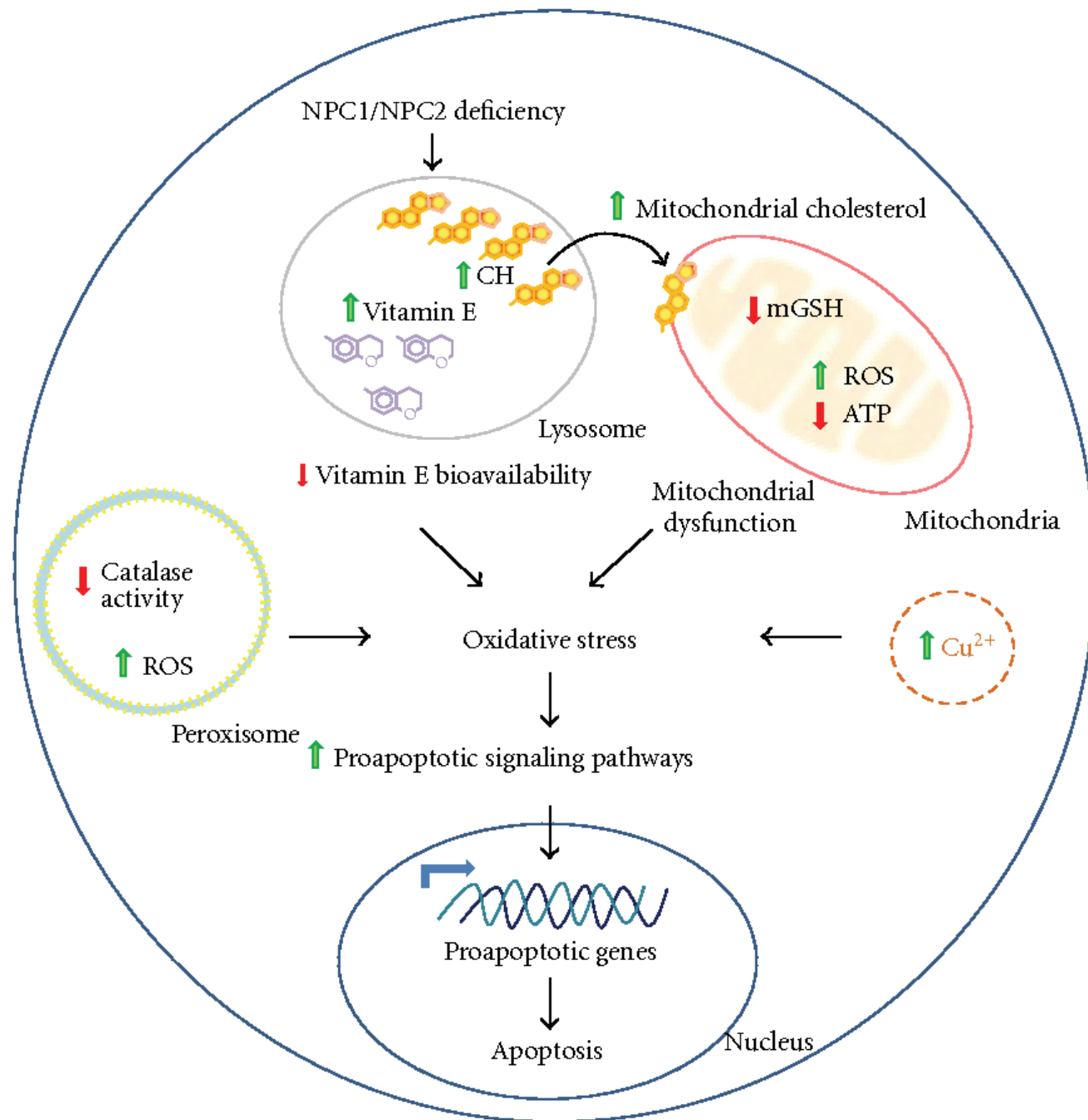
Sfingomyelinaz aktivitesinin <%10 olması tanıyı doğrular.

NPH Tip C



- Doğum öncesi dönemden erişkin çağa kadar bulguları başlayabilir.
- Avrupa'da insidansı: 1:100,000'dir.
- Görülen mutasyonlar genel olarak 2 gen ile ilişkilidir:
NPC1 (18q11-q12) ve NPC2 (14q24.3)

- NPH C otozomal resesif geçişlidir.
- Hastaların %95'inde NPC1 mutasyonu saptanırken yaklaşık %4'ünde NPC2 mutasyonu saptanır.
- NPC1 geni endozomlarda yerleşmiş; LDL kolesterolün hücre içi hareketi, dağılımı ve seviyesini düzenlemede görevli geniş bir membran glikoproteinini kodlar.
- NPC2 ise önceden kolesterol bağlayıcı protein olarak da bilinen lizozomal bir proteini kodlar.
- NPC1 ve NPC2 mutasyonları esterleşmemiş kolesterol ve glikolipidlerin lizozomal ve endozomal sistemde birikmesi ile sonuçlanır.



stress as a pathogenic mechanism in Niemann-Pick C disease. NPC disease arises from def

Klinik

- İç organlara ait bulgular:

- Hepatosplenomegali – *doğum öncesi dönemde asit , hidrops ve hepatosplenomegali saptanabilir.*
- Beslenme sorunları- disfaji
- Sarılık
- Akciğer hastalıkları- alveolar proteinosis

- Psikiyatrik bulgular:

- Özellikle bilişsel gerileme , şizofreni benzeri bulgular ile duygu durum bozuklukları

- **Nörolojik bulgular:**

- Myokloni,
- Yürüyüş problemleri, ataksi , jelastik katapleksi
- Kognitif fonksiyonlarda yavaşlama,
- Dizartri,
- Nöbet- hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülebilir.
- Gelişim geriliği
- Hipotoni, distoni

- **Göz bulguları:**

- Göz hareketleri etkilenir.
- Sakkadik hareketler bozulur (yavaş vertikal sakkadlar göz kırpması ile maskelenebileceği için muayene göz kapakları yukarı kaldırılarak yapılmalıdır).
- Vertikal bakış kısıtlılığı
- Nistagmus

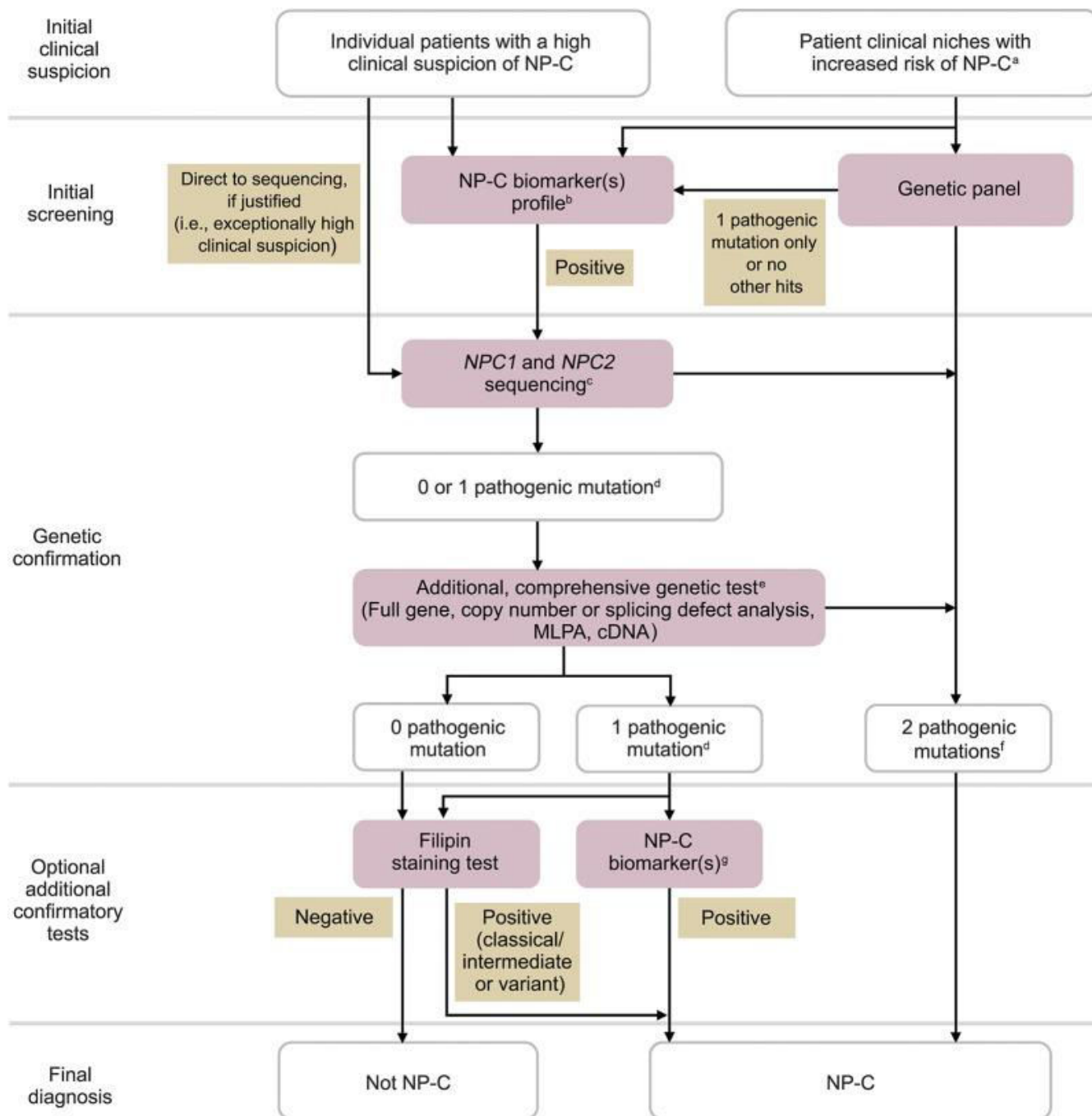
Görüntüleme

- Manyetik Rezonans İnceleme ve PET-BT kullanılabilir; ancak bulgular özgül değildir.
- Serebellar ve kortikal atrofi (özellikle frontal bölgelerde)
- PET-BT'de talamus ve serebellumda azalmış metabolizma bulguları saptanabilir.

TANI

İlk değerlendirmede;

- NPC şüphesi olan tüm hastalar ayrıntılı olarak değerlendirilmeli,
- İç organlar, nörolojik, göz ve psikiyatrik tutulumları açısından derinlemesine incelenmeli,
- Herhangi bir NPC düşündüren bulgusu olup tanı konulamayan hastaların tümü bölgedeki metabolik hastalıklar açısından deneyimli bir merkeze yönlendirilmelidir.



NPH Tip C riskinin artmış olduğu klinik durumlar:

A) Ataksi

1-erken başlangıçlı ataksi: <40 yaşta başlayan ataksi

2-Ataksi + vertikal bakış kısıtlılığı, distoni,bilişsel gerileme, atipik psikiyatrik bozukluklar vb.

3- Nöropati olmadan ataksi

4- Nedeni bilinmeyen ataksi

B) Zihinsel engelli ve nörolojik gelişim geriliği

Hepatosplenomegali gibi iç organ bulguları

C) Bilişsel bozukluk ve erken başlangıçlı bilişsel gerileme

- D) Distoni
 - Jeneralize distoni
 - <40yaşta distoni
 - Distoni artı; vertikal bakış kısıtlılığı, bilişsel gerilik,psikiyatrik bozukluklar
- E) Frontatemporal demans:
 - <40 yaş
- F) Atipik şizofreni veya erken başlangıçlı psikoz
- G) Organlar:
 - İzole infantil splenomegali
 - Kolestaz
 - Fetal veya yenidoğan döneminde asit ve nörolojik semptomlar

Niemann Pick Tip C tahmini risk puanının
hesaplanması

BULGULAR	Viseral	Nörolojik	Psikiyatrik	TOPLAM
Çok kuvvetli (Her bir semptom için 40 puan)		Vertikal supranükleer bakış perezisi ☐		
		Jelastik katapleksi ☐		
Kuvvetli (Her bir semptom için 20 puan)	Açıklanamayan uzamış neonatal sarılık ya da kolestaz ☐		Presenil kognitif bozukluk ya da demans ☐	
	Hepatomegalinin eşlik ettiği veya etmediği açıklanamayan izole splenomegali (öyküsü ya da varlığı) ☐			
Orta (Her bir semptom için 10 puan)		Ataksi, sarsaklık ya da sık düşme ☐	Psikotik semptomlar ☐	
		Dizartri ve/veya disfaji ☐		
		Distoni ☐		
Zayıf (Her bir semptom için 5 puan)		Edinilmiş ve ilerleyici spastisite ☐	Tedaviye dirençli psikiyatrik semptomlar ☐	
			Diğer psikiyatrik bozukluklar ☐	
Yan bulgular (Her bir semptom için 1 puan)	Fetal hidrops ☐	Hipotoni ☐	Çocuklukta ve erişkin dönemde zarar verici veya agresif davranışlar ☐	
	Fetal asit olan kardeş öyküsü ☐	Gelişim basamaklarında gecikme ☐		
		Nöbet (parsiyel veya jeneralize) ☐		
		Miyoklonus ☐		
KATEGORİ BAŞINA TOPLAM PUAN	puan	puan	puan	puan
Kombinasyonlar	Viseral + Nörolojik 40 puan ☐	Viseral + Psikiyatrik 40 puan ☐	Psikiyatrik + Nörolojik 20 puan ☐	+ puan
Aile hikayesi				+
1. derece: (NP-C teşhisi almış anne, baba ya da kardeş) 40 puan ☐	2. derece: (NP-C teşhisi almış kuzen) 10 puan ☐			puan
NP-C İÇİN TOPLAM RİSK TAHMİN PUANI=				
Kategori toplam puanına, kombinasyon puanının ve var ise NP-C tanısı almış akrabalık için uygun puanın eklenmesi ile toplam skor bulunur.				

≤ 40	Düşük olasılık	Öncelikle diğer olası tanıları düşününüz.
40 - 69	Orta olasılık	Hastanın takibi önerilir. Tüm bulguları zaman içinde yeniden gözden geçiriniz ve NP-C konusunda deneyimli bir klinik ile iletişime geçiniz.
≥ 70	Yüksek olasılık	NP-C'ye yönelik ileri tanısal testler için vakit kaybetmeden NP-C konusunda deneyimli bir klinik ile iletişime geçiniz.

Hastamızda;

BULGULAR	Viseral	Nörolojik	Psikiyatrik	TOPLAM
Çok kuvvetli (Her bir semptom için 40 puan)		Vertikal supranükleer bakış parezisi ☒		
		Jelastik katapleksi ☐		
Kuvvetli (Her bir semptom için 20 puan)	Açıklanamayan uzamış neonatal sarılık ya da kolestaz ☐		Presenil kognitif bozukluk ya da demans ☐	
	Hepatomegalinin eşlik ettiği veya etmediği açıklanamayan izole splenomegali (öyküsü ya da varlığı) ☒			
Orta (Her bir semptom için 10 puan)		Ataksi, sarsaklık ya da sık düşme ☒	Psikotik semptomlar ☐	
		Dizartri ve/veya disfaji ☒		
		Distoni ☐		
Zayıf (Her bir semptom için 5 puan)		Edinilmiş ve ilerleyici spastisite ☐	Tedaviye dirençli psikiyatrik semptomlar ☐	
			Diğer psikiyatrik bozukluklar ☐	
Yan bulgular (Her bir semptom için 1 puan)	Fetal hidrops ☐	Hipotoni ☐	Çocuklukta ve erişkin dönemde zarar verici veya agresif davranışlar ☐	
	Fetal asit olan kardeş öyküsü ☐	Gelişim basamaklarında gecikme ☒		
		Nöbet (parsiyel veya jeneralize) ☐		
		Miyoklonus ☐		
KATEGORİ BAŞINA TOPLAM PUAN	20 puan	61 puan	0 puan	81 puan
Kombinasyonlar	Viseral + Nörolojik 40 puan ☒	Viseral + Psikiyatrik 40 puan ☐	Psikiyatrik + Nörolojik 20 puan ☐	+
				40 puan
Aile hikayesi				+
1. derece: (NP-C teşhisi almış anne, baba ya da kardeş) 40 puan ☐		2. derece: (NP-C teşhisi almış kuzen) 10 puan ☐		120 puan
NP-C İÇİN TOPLAM RİSK TAHMİN PUANI=				
Kategori toplam puanına, kombinasyon puanının ve var ise NP-C tanısı almış akrabalık için uygun puanın eklenmesi ile toplam skor bulunur.				

Tanı

- Tanı; klinik ve biyolojik belirteçlere dayalıdır.
- Ancak kesin tanı genetik testlerle doğrulanır.

Tedavi

- Niemann Pick hastalığı için nörolojik gelişimi iyileştiren ve yaşam süresini uzatan kanıtlanmış herhangi bir tedavi bulunmamaktadır.
- Destekleyici tedavi verilir.
- Tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarında ve infiltrasyon varlığında bronkoalveolar lavaj akciğer fonksiyonlarını iyileştirebilir.
- NPH tip C'li bazı hastalar *miglustat* tedavisinden fayda görebilmektedir.

Miglustat

- Miglustat, geri dönüşümlü olarak glikosfingomyelin sentezini inhibe eden bir molekül.
- Azalmış lipid birikimi, endozomal geri alım ve lipid trafiğinin normalleşmesini sağlar.
- Hastalığın progresyonunu azalttığı bildirilmiş olmakla birlikte veriler kısıtlı.
- Ağır olmayan nörolojik tutulumu olan hastalarda miglustat kullanımı ile nörolojik progresyonun geciktiği ve hafiflediği görülmüş.
- En sık yan etkisi gastrointestinal yan etkiler (diyare gibi) , tremor ve kilo kaybı

- NPH otozomal resesif geçişli bir hastalık olduğundan etkilenen bireylerin çocuklarında %25 i etkilenebilir; %50 si taşıyıcı , %25 i ise ne etkilenmiş ne de taşıyıcı olabilir



Six Years Old

Gross and fine motor skills suffer, occasional incontinence, cannot keep up in kindergarten, hospitalized after grand mal seizure, diagnosed with Niemann-Pick Type C



Seven Years Old

Adjusts well to placement in special ed, vertical gaze problem apparent, speaking tapers off



Seven Years Old

Falls increase in frequency & severity, seizures increase



Eight Years Old

Walks only with assistance, attention drifts, no longer speaks, begins having difficulty swallowing, supplementary feeding through stomach tube required



Nine Years Old

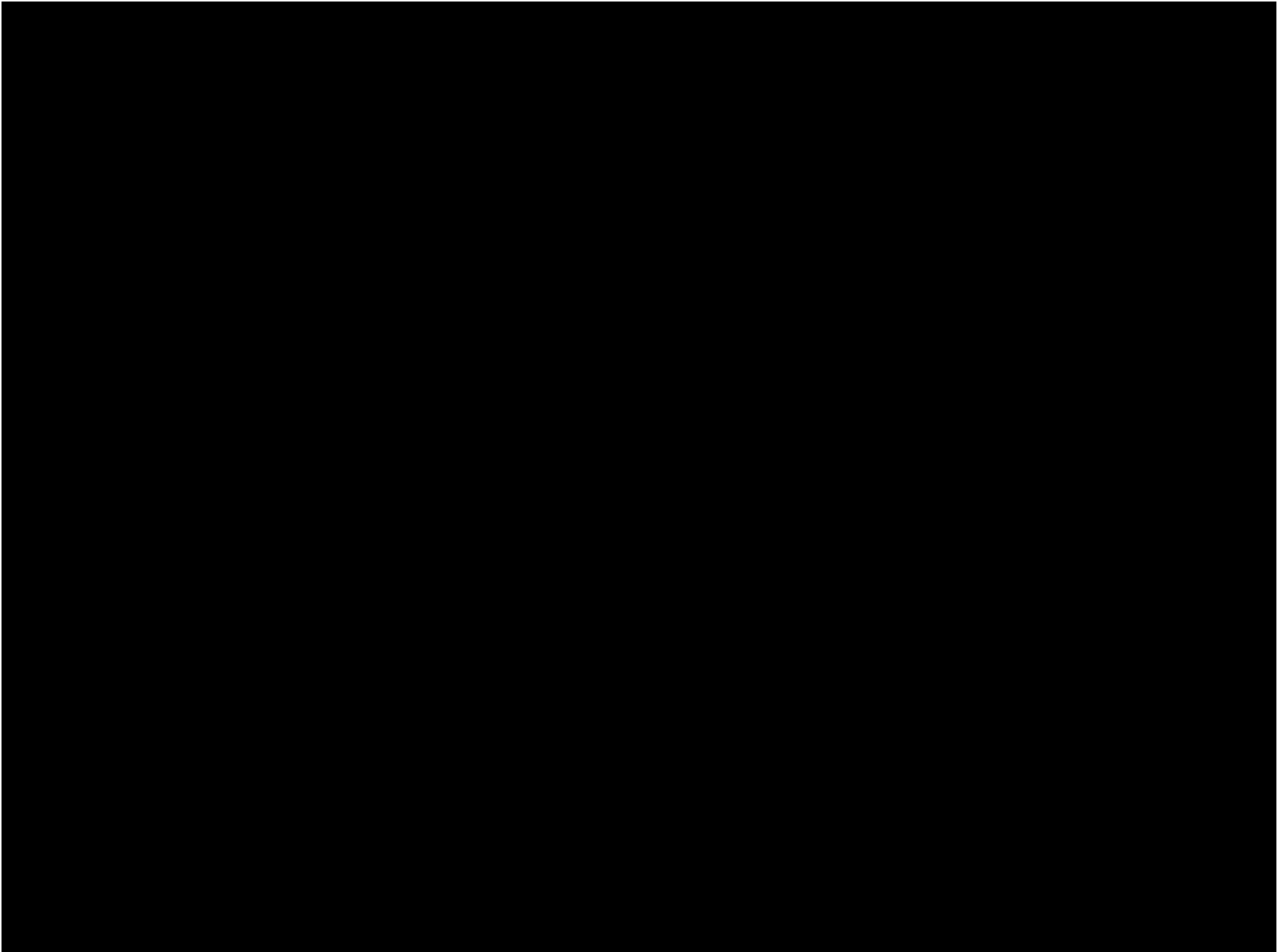
Wheelchair-bound, unable to swallow, fed totally through stomach tube, completely incontinent, arm strength/control diminishing

**Adam passed away
on June 4, 2000
at the age
of 10 years**



TEŞEKKÜRLER

Jelastik katapleksi



INHERITANCE

- Autosomal recessive

HEAD & NECK

Eyes

- Vertical supranuclear gaze palsy

ABDOMEN

Liver

- Hepatomegaly
- Neonatal jaundice
- Fatal liver failure in infancy (occasional)

Spleen

- Splenomegaly

Gastrointestinal

- Dysphagia

NEUROLOGIC

Central Nervous System

- Hypotonia
- Developmental delay
- Dysarthria
- Loss of speech
- Mental deterioration
- Dementia
- Spasticity
- Dystonia
- Seizures
- Cerebellar ataxia
- Cataplexy
- Neuronal loss, particularly of cerebellar Purkinje cells
- Neurofibrillary tangles

Behavioral/Psychiatric Manifestations

- Poor school performance
- Behavioral problems
- Psychosis

HEMATOLOGY

- Foam cells on bone marrow biopsy
- 'Sea-blue' histiocytes

PRENATAL MANIFESTATIONS

- Fetal ascites

LABORATORY ABNORMALITIES

- Normal or mildly reduced sphingomyelinase activity
- Low cholesterol esterification rates
- Abnormal cholesterol homeostasis
- Foam cells in visceral organs and CNS
- Foam cells contain polymorphic cytoplasmic inclusions consisting of lamellar osmiophilic membranes on electron microscopy

MISCELLANEOUS

- Genetic heterogeneity (see NPC2, 607625)
- Disease usually becomes apparent in early childhood
- Death usually in teenage years
- Variable phenotype
- Four major groups: early infantile, late infantile, juvenile, adult
- Earlier onset associated with faster progression and shorter life span
- Incidence of 1 in 150,000 live births in the general population
- Incidence of 1% in Yarmouth County, Nova Scotia
- Estimated carrier frequency of 10-25% in Yarmouth County, Nova Scotia
- Nova Scotian variant (type D) is considered a genetic isolate of NPC1 and is associated with a mutation in the NPC1 gene (607623.0004)

MOLECULAR BASIS

- Caused by mutation in the NPC1 gene (NPC1, 607623.0001)

Genetic counseling — All types of NPD are autosomal recessive disorders. At the time of conception, siblings of an affected patient with NPD have a 25 percent chance of being affected with the disease, a 50 percent chance of being an unaffected carrier and 25 percent chance of being unaffected and not a carrier.

Prenatal testing for pregnancies at 25 percent risk of NPD-A or NPD-B can be accomplished by measuring sphingomyelinase activity in amniotic fibroblasts [58,97], or by molecular genetic testing if both disease-causing SMPD1 alleles have been identified in an affected family member [1]. Additionally, screening for population-specific mutations is feasible for individuals of Ashkenazi Jewish descent and North African descent [1]. (See ["Preconception and prenatal carrier screening for genetic disease in the Ashkenazi Jewish population", section on 'Niemann-Pick disease type A'.](#))

Prenatal testing for pregnancies at 25 percent risk of NPD-C is available using chorionic villus sampling at 10 to 12 weeks or fetal cells obtained by amniocentesis at 15 to 18 weeks. Biochemical testing can be done only when the proband has the typical biochemical phenotype. Molecular genetic testing is possible when the two disease-causing NPC1 (or NPC2) mutations have been identified in the proband, or when family studies have shown informative linked markers [26,58]. Mutation testing allows early and fast (48 hours) prenatal diagnosis on the proband [98,99].

Carrier detection can be offered by molecular testing if the NPC1 or NPC2 gene has been identified in the proband.

NPH Tip C düşündüreren bulgular:

- Vertikal bakış kısıtlılığı
- Jelastik katapleksi- yüksek spesifite, düşük sensitivite
- İzole sebebi açıklanamayan splenomegali
- Uzamış yenidoğan sarılığı