



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Nöroloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

27 Ekim 2016 Perşembe

Yandal Ar. Gör. Dr. Ayfer Sakarya Güneş

27.06.2016

Olgu Sunumu

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Ayfer Sakarya Güneş

- 3,5 yaş, erkek çocuk
- **Şikayet:** Denge bozukluğu, sık düşme, baş düşmesi

- Hikaye:

- Yaklaşık 4 ay önce sık düşme, denge bozukluğu şikayetleri ortaya çıkan hastanın,
- aynı dönemde sabit bakış ve başında düşme şeklinde olan anlık nöbetleri başlamış.
- Baş düşmeleri gün içinde 20-30 kez olabiliyormuş.

Özgeçmiş

Miad, C/S ile doğmuş, gebelik sorunsuz geçmiş

Asfiksi öyküsü, küvöz bakımı, sarılık öyküsü yok

Baş tutma; 2-3 ay,

Desteksiz otutma; 14 ay

Yürüme; 19 ay

Tek tek kelime; 16 ay, halen tek tek kelimeler söylüyor

Soygeçmiş

Anne 40 yaşında, sağlıklı

Baba 45 yaşında, sağlıklı,

Anne-baba arasında akrabalık yok.

Ailede benzer hastalık öyküsü yok.

Fizik Muayene:

Kilo:16kg(50-75p), **Boy:**102cm(50-75p)

Genel durum: iyi,

Cilt: Turgor-tonus doğal.

Baş-boyun: Saç ve saçlı deri doğal. Kafa yapısı simetrik. Boyunda kitle ve LAP yok.

Gözler: IR+/, göz hareketleri her yöne doğal. Sklera ve konjonktivalar doğal.

Kulak-Burun-Boğaz: Bilateral kulak zarları doğal. Burun tıkanıklığı, akıntısı yok.

Kardiyovasküler: S1-S2 doğal. Üfürüm yok. S3 yok. AFN her iki alt ekstremitede alınıyor. Kalp tepe atımı 5. interkostal aralıkta.

Solunum sistemi: Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor. Ral, ronküs, ekspiryum uzunluğu yok.

Gastrointestinal sistem: Batın rahat. Hassasiyet yok. Defans, rebound yok. Hepatomegali, splenomegali yok. Barsak sesleri doğal.

Genitoüriner sistem: Haricen erkek anomali yok.

Nöromusküler sistem: Bilinç açık, koopere -oryante. Patolojik refleks yok. Klonus yok.

Ekstremiteler: Kas kitlesi doğal, deformite yok.

Ataksik yürüyüş mevcut.

Söylenenleri yapmıyor, 'anne, baba, dede' gibi tek kelimeler söylüyor. Cümle kurmuyor.

- Laboratuvar:

- Tam kan sayımı
- Biyokimya
- KG

NORMAL

- EEG:
- Mart 2016: Normal
- Mayıs 2016 : Organizasyon bozukluğu ve seyrek jeneralize epileptiform anomali

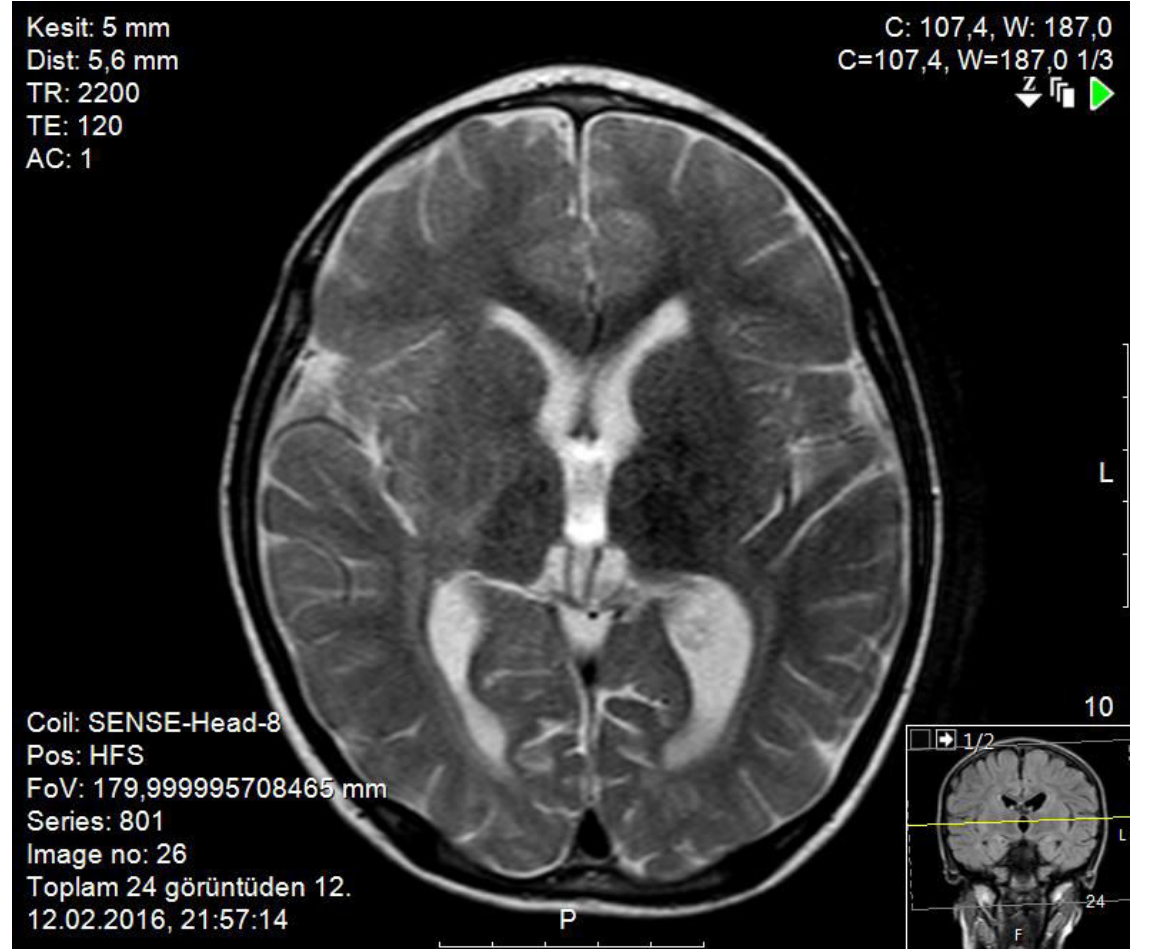
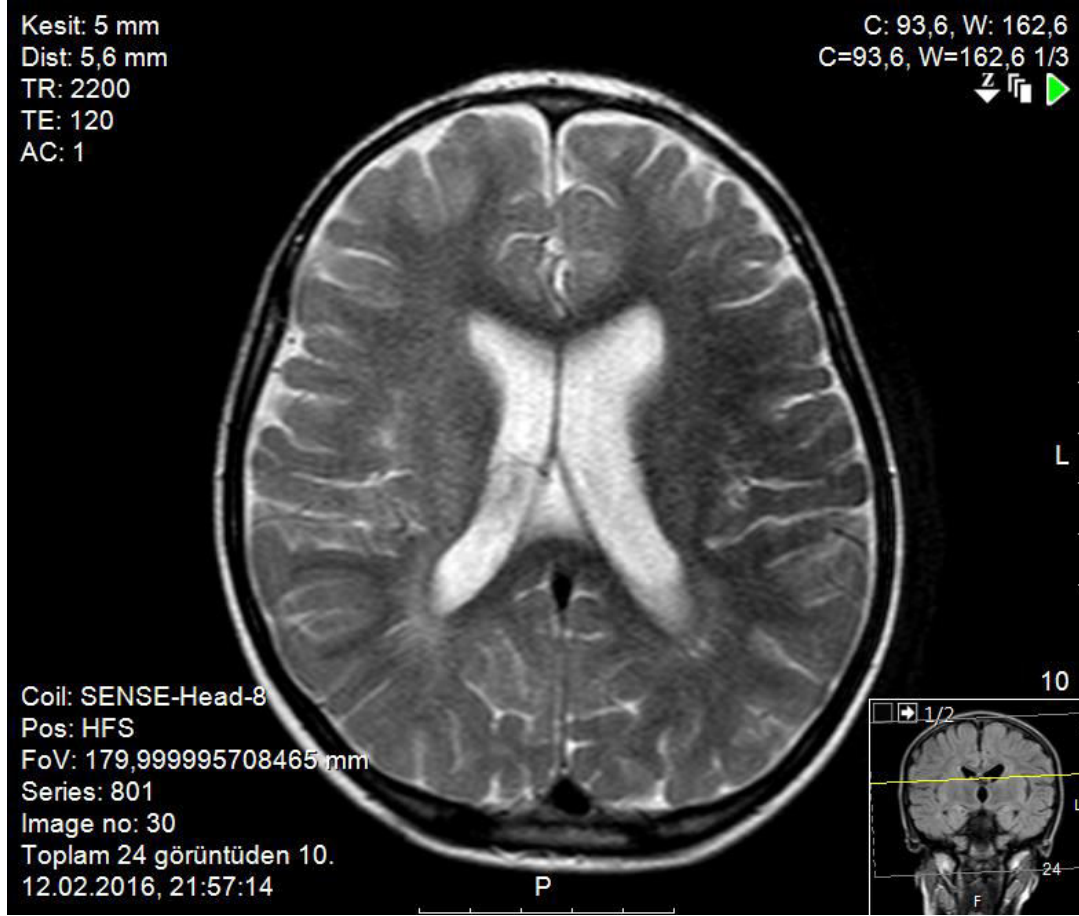
- Patolojik bulgular

- Sık düşme ve ataksik yürüyüş
- Günde 20-30 kez olan baş düşmesi şeklinde miyoklonik nöbetler
- Bilişsel gelişim basamaklarında geri kalma
- EEG' de organizasyon bozukluğu ve seyrek jeneralize epileptiform anomali

Ön Tanı?

- Ön tanılar;
 - Nörodejeneratif hastalıklar
 - Progresif myoklonik epilepsi
 - Nöronal seroid lipofusinöz
 - Lökodistrofiler
 - Mitokondriyel hastalıklar
 - Mukopolisakkaridozlar
 - Lipid depo hastalıkları
 - Nörometabolik hastalıklar

- Kraniyal MR: Supratentoriyel beyaz cevher hacminde azalma ve lateral ventriküllerde hafif dilatasyon.
- Doğumsal metabolik hastalık tarama testleri: Normal
- ERG: Fotopik faz değerleri (koni reseptör hücreleri) amplitüdlerinde azalma izlendi.



- Mevcut bulgular ile ön planda nöronal seroid lipofusinoz (NCL) düşünüldü ve deri biyopsisi yapıldı.
- Deri örneğinin elektron mikroskopik incelemesinde mikst tipte birikim izlendi.
- NCL ile uyumlu EM mikroskopisi olması üzerine peptidil palmitoil tiyoesteraz 1 (PPT-1) ve tripeptidil peptidaz (TPP-1) enzimlerinin düzeyleri çalışıldı ve normal saptandı.
- NCL açısından genetik tetkik (hedefli WES) istendi, sonuç bekleniyor.

Nöronal Steroid Lipofusinoz(is)

Progresif Myoklonik Epilepsiler

1. Unverricht-Lundborg disease (EPM1)	Gene test: EPM1 (<i>CSTB</i>) mutation analysis
2. Lafora body disease (EPM2)	Skin biopsy: Lafora bodies
	Gene tests: EPM2A or EPMP2B(<i>NHLRC1</i>) mutation analysis
3. Neuronal ceroid lipofuscinoses (NCL)	Skin biopsy: Granular osmophilic deposit
	Leukocyte enzyme analyses: PPT1, TPP1, CTSD
	Gene tests: CLN1/ <i>PPT1</i> , CLN2/ <i>TPP1</i> , CLN3, CLN4/ <i>DNAJC5</i> , CLN5, CLN6, CLN7/ <i>MFSD8</i> , CLN8, CLN10/ <i>CTSD</i> , CLN11/ <i>GRN</i> , CLN12/ <i>ATP13A2</i> , CLN13/ <i>CTSF</i> , CLN14/ <i>KCTD7</i> mutation analysis
4. Sialidosis	Urine: Sialo-oligosaccharides
	Leukocyte enzyme analysis: Neuraminidase
	Gene test: <i>NEU1</i> mutation analysis
5. Myoclonus epilepsy and ragged-red fibers (MERFF)	Plasma lactate and pyruvate
	Muscle biopsy: Ragged-red fibers
	Gene test: MT-TK mutation analysis
6. Type 3 neuronopathic Gaucher disease	Leukocyte enzyme analysis (β -glucocerebrosidase)
	Gene test: GBA mutation analysis
7. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy	Gene test: <i>DRPLA</i> mutation analysis
8. Action myoclonus-renal failure syndrome (AMRF; EPM4)	Gene test: <i>SCARB2/LIMP2</i> mutation analysis
9. PME-ataxia syndrome (EPM5)	Gene test: <i>PRICKLE1</i> mutation analysis
10. North Sea PME (EPM6)	Gene test: <i>GOSR2</i> mutation analysis

Nöronal seroid lipofusinozlar

- progresif olarak
 - entelektüel ve motor fonksiyonlarda bozulma,
 - nöbetler ve
 - erken ölüm ile karakterize,
 - kalıtsal,
 - nörodejeneratif
 - lizozomal depo hastalık grubudur.
-
- Sıklığı ırk ve coğrafik özelliklere göre değişmektedir.
 - Amerika; 1,6-2,4/100000
 - İskandinav ülkeler; 2-3,9/100000
 - Hindistan; 4,8/100000
 - İzlanda; 7/100000

- İngiltere'de 12 yıl devam eden epidemiyolojik bir çalışmada
 - progresif entelektüel ve nörolojik bozulması olan 2636 hasta
 - <16 yaş 1.114 tanesinde 147 tane farklı tanı bildirilmiş
 - En sık görülen 6 hastalık grubu;
 - Lökoensefalopatiler (183)
 - NCL (141)
 - Mitokondriyel hastalıklar (122)
 - Mukopolisakkaridozlar (102)
 - Gangliosidozlar (100)
 - Peroksizomal hastalıklar (69)

- 14 etkilenmiş genden 13 tanesi hastalık nedeni olarak tanımlanmıştır. (CLN1-8, CLN10-14)
- CLN9, bir ailede tespit edilmiş olup, tahmini bir lokusu var, ancak mutasyon henüz gösterilememiş.
- Yetişkin başlangıçlı bir form haricinde OR geçiş göstermektedir.

Former NCL Nomenclature

Eponym	Disease	OMIM Number	Clinical Phenotype	Former Abbreviated Name
Haltia-Santavuori	CLN1	<u>256730</u>	Infantile classic	INCL
Janský-Bielschowsky	CLN2	<u>204500</u>	Late-infantile classic	LINCL
Spielmeyer-Sjögren	CLN3	<u>204200</u>	Juvenile	JNCL
Kufs type A	CLN6	<u>204300</u>	Adult	ANCL
Kufs type B	CLN13		Adult	ANCL
Finnish variant late infantile	CLN5	<u>256731</u>	Late-infantile variant	vLINCL
Lake-Cavanagh or Indian variant late infantile	CLN6	<u>601780</u>	Early-juvenile variant and late-infantile variant	vLINCL
Turkish variant late infantile	CLN7	<u>610951</u>	Late-infantile variant	vLINCL
Northern epilepsy/EPMR	CLN8	<u>600143</u>	EPMR, late-infantile variant	vLINCL
Parry	CLN4	<u>162350</u>	Adult autosomal dominant	ANCL

- Yeni genlerin tanımlanması ile gen bazlı ve farklı mutasyonlara bağlı ortaya çıkan özgül klinik bulgular ışığında yeni sınıflandırma yapılmıştır.
- Bu tanı sınıflaması sistemi 7 temel özellik içermektedir.
 - Etkilenmiş gen (CLN sembolü)
 - Mutasyon
 - Biyokimyasal fenotip
 - Klinik fenotip
 - Yapısal özellikler (EM bulgular)
 - Fonksiyonel yetersizlik derecesi
 - Diğer (ek genetik, çevresel veya klinik özellikler)
- NCL sınıflamasında, etkilenen gen ve başlangıç yaşının belirtilmesinin genel kullanım için yeterli olmaktadır. (Klasik infantil CLN1, yetişkin başlangıçlı CLN1.. vb)

NCL Genetik sınıflaması

Locus name	Gene symbol	Locus	Protein name	Phenotypic spectrum
CLN1	<i>PPT1</i>	1p34.2	Palmitoyl protein thioesterase 1	I, LI, J, A
CLN2	<i>TPP1</i>	11p15.4	Tripeptidyl peptidase 1	LI, J, P
CLN3	<i>CLN3</i>	16p11.2	CLN3	J, P
CLN4	<i>DNAJC5</i>	20q13.33	DnaJ homolog	A (Parry disease) subfamily C member 5
CLN5	<i>CLN5</i>	13q22.3	CLN5	LI, J, P, A
CLN6	<i>CLN6</i>	15q23	CLN6	LI, P, A (Kufs type A)
CLN7	<i>MFSD8</i>	4q28.2	Major facilitator superfamily	LI, J domain-containing protein 8
CLN8	<i>CLN8</i>	8p23.3	CLN8	LI, P
CLN9	<i>n/a</i>	unknown	unknown	
CLN10	<i>CTSD</i>	11p15.5	Cathepsin D	C, LI, J, A
CLN11	<i>GRN</i>	17q21.31	Granulins	A
CLN12	<i>ATP13A2</i>	1p36.13	Probable cation-transporting	J ATPase 13A2
CLN13	<i>CTSF</i>	11q13.2	Cathepsin F	A (Kufs type B)
CLN14	<i>KCTD7</i>	7q11.21	BTB/POZ domain-containing	I protein KCTD7

A: adult; C: congenital; I: infantile; J: juvenile; LI: late-infantile; P: protracted.

Patofizyoloji

- Lizozomal depo hastalığıdır.
- Nöronal veya ekstrasöronal dokularda
- otofloresan özellikte
- lipofuskin benzeri
- seroid lipopigment birikimi olmaktadır.
- NCL 'de tanımlanmış, fonksiyonu bozulan proteinlerin büyük kısmı lizozomlarda bulunur ve lipofuskin benzeri seroid lipopigmentler de lizozomların içinde biriktiğinden lizozomun işlevini bozar.
- Klasik lizozomal depo hastalığından farklı olarak biriken madde hastalığa özgü değildir.

NCL genotiplerine göre EM bulguları ve enzim aktiviteleri

Locus Name	Gene	Pathologic Diagnosis on EM ¹	Lymphocytes	Enzyme Activity
CLN1	PPT1	GROD	Not vacuolated	PPT-1 deficient
CLN2	TPP1	CVB	Not vacuolated	TPP-1 deficient
CLN3	CLN3	FP	Vacuolated	Not applicable
CLN4	DNAJC5	GROD, mixed ²	Not vacuolated	
CLN5	CLN5	FP	Not vacuolated	
CLN6	CLN6	CVB, FP, RL	Not vacuolated	
CLN7	MFSD8	CVB, FP, RL	Not vacuolated	
CLN8	CLN8	CVB- or GROD-like structures	Not usually vacuolated	
CLN9	Unknown	GROD, CVB	Not vacuolated	Unknown; probably not applicable
CLN10	CTSD	GROD	Not vacuolated	CTSD deficient
CLN11	GRN	FP	Not vacuolated	Not applicable
CLN12	ATP13A2	GROD, Mixed	Not vacuolated	Not applicable
CLN13	CTSF	FP or none	Not vacuolated	CTSF-deficient
CLN14	KCTD7	GROD, FP	Not vacuolated	Not applicable

GROD: grenüler osmofilik deposit, CVB: kıvrık cisimler, FP; parmak izi profili, RL: düz çizgili komp.
PPT-1: palmitoil protein tiyoesteraz, TPP: tripeptidil peptidaz

- CLN1 Hastalığı, Klasik infantil (İnfantil NCL, INCL, Santavuori-Haltia)

- Peptidil Palmitoil Tiyoesteraz 1 (PPT 1) gen mutasyonu, hastaların büyük kısmında sorumlu gendir.
- Genellikle 6-24 aylar arasında klinik bulgular görülmeye başlar
- Başlangıç belirtileri;
 - Gelişme basamaklarında gecikme
 - Miyoklonik jerkler ve/veya nöbetler
- Rett sendromunda görülen el stereotipiler görülebilir.
- Hafif orta düzeyde bilişsel bozukluk, konuşma sorunları, oyuncaklar ile oynama ilgisinin kaybı olabilir
- Orta düzeyde motor gerilik görülebilir
- 21 etkilenmiş çocuğun olduğu bir seride; baş büyüme hızında azalma ve spesifik EEG bulguları erken belirtiler olarak gösterilmiş (13 aylık).

- CLN1 Hastalığı, Klasik infantil (İnfantil NCL, INCL, Santavuori-Haltia)
 - Retinal körlük ve nöbetler ilk 2 yaşta ortaya çıkar. 4 yaşında ERG (elektroretinogram) kaydı alınamaz.
 - Psikomor beceriler çok hızlı bozulur.
 - Yaşam süresi 2-9 yıl
 - MRI;
 - Değişik derecelerde serebral atrofi
 - Talamus ve bazal ganglialarda sinyal değişiklikleri
 - Periventriküler beyaz cevherde daha belirgin, beyaz cevherde hiperintensite ve incelme
 - Hayatın ilk 4 yılında progresif beyin atrofisi görülür, daha sonra stabil seyreder

- CLN2 Hastalığı, Klasik Geç infantil (Geç-İnfantil NCL, LINCL, Jansky-Bielschowsky)

- En sık sorumlu tutulan gen Tripeptidil peptidaz -1 (TPP-1).
- İlk belirtiler tipik olarak 2-4 yaş arasında görülür ve genellikle epilepsi ile başlar. (JTK, absans ve parsiyel başlangıçlı nöbetler)
- Miyokloniler, nöbetler başladıktan sonra en çok öne çıkan belirtidir.
- Bazen nöbetler başlamadan önce gelişim basamaklarında yavaşlama görülebilir. Nöbetler başladıktan sonra, kazanılmış olan motor/dil ve bilişsel becerilerde kayıp olur.
- Görmede bozulma 4-6 yaşlarında başlar ve çok hızlı körlüğe ilerler.
- Genellikle 6 yaş civarında hemşire bakımı gerektirecek düzeyde ağır engelli ve yatağa bağımlı hale gelirler.

- CLN2 Hastalığı, Klasik Geç infantil (Geç-İnfantil NCL, LINCL, Jansky-Bielschowsky)

- EEG; 1-2 Hz fotik stimülasyonda, oksipital bölgelerde diken dalgalar görülebilir
- ERG; genellikle ilk başvuruda ERG anormaldir ve yakın zamanda yanıt elde edilemeyecek kadar bozulur. (Nadiren ilk başvuruda normaldir)
- VEP; hastalığın son döneminde kadar korunur.
- MRI; progresif serebellar ve serebral atrofi görülür. Bazal ganglia ve talamuslar normaldir.

CLN3 hastalığı (Klasik juvenil NCL, JNCL, Batten Hastalığı)

- Hastaların çoğunda CLN3 gen mutasyonu saptanır.
- Başlangıç yaşı, 4-8 yaş (ortalama 5 yaş)
- Hızlı ilerleyici görme kaybı, hemen her zaman ilk bulgudur. 2-5 yıl tek bulgu olarak kalabilir.
- Oftalmolojik muayene;
 - Erken dönemde sadece maküler değişiklikler görülebilir
 - Gitgide tipik bulgu olan pan-retinal dejenerasyon gelişir (periferde pigmenter değişiklikler, vasküler azalma ve optik sinir solukluğu)
 - ERG; erken dönemde, fotoreseptör fonksiyon kaybını gösterir

CLN3 hastalığı (Klasik juvenil NCL, JNCL, Batten Hastalığı)

- Epilepsi;
 - tipik olarak 9-18 yaşlar arasında görülür,
 - JTK ve/veya fokal başlangıçlı nöbetler
 - EEG'de nonspesifik organizasyon bozukluğu ve diken ve yavaş dalga kompleksleri görülür.
- Konuşma bozuklukları (hızlanma, kekeleme, ekolali) ve yavaş bilişsel gerileme, nöbetlerin başlama döneminde ortaya çıkar.
- Davranış problemleri, ekstrapiramidal bulgular, uyku bozuklukları ikinci onyıda görülür

CLN3 hastalığı (Klasik juvenil NCL, JNCL, Batten Hastalığı)

- Kalp tutulumu;
 - Progresif bir tutulum
 - Repolarizasyon bozuklukları
 - Ventriküler hipertrofi
 - Sinüs düğümü disfonksiyonu
- Çoğu hasta 20 yaşından önce kaybedilir
- BT ve MRI; serebral ve daha az derecede serebellar atrofi hastalığın geç döneminde görülebilir (>15 yaş)

Phenotype		Phenotype by Gene and Onset			Presenting Findings
		Proportion	Gene	Age of Onset	
Congenital		Minor	CTSD	Before or around birth	• Sz, microcephaly
Infantile (INCL)		Major	PPT1	6-24 mos	• Cognitive/motor decline • ↓VA • Sz
		Rare	KCTD7		
Late-infantile (LINCL)	Classic	Major	TPP1	2-4 yrs	• Sz • Motor/cognitive decline • ↓VA
	Variant	Major in Finland; minor elsewhere	CLN5	4-7 yrs	• Cognitive/motor decline • Sz • ↓VA
		Minor	CLN6	18 mos - 8 yrs	• Cognitive/motor decline • Sz • ↓VA
		Minor	MFSD8		Cognitive/motor decline Sz ↓VA
		Minor	CLN8	3-7.5 yrs	Motor decline Sz ↓VA
		Rare	CTSD		

Phenotype		Phenotype by Gene and Onset			Presenting Findings
		Proportion	Gene	Age of Onset	
Juvenile (JNCL)	Classic	Major	CLN3	4-10 yrs	↓VA
	Variant	Minor	PPT1		Sz
		Rare	TPP1		Cognitive/motor decline, neuropsychiatric
		Rare	CLN9 ²		
		Rare	ATP13A2		
Northern epilepsy (NE) (progressive epilepsy with mental retardation [EPMR])		Major in Finland, rare elsewhere	CLN8	5-10 yrs	Sz Cognitive decline Sometimes ↓VA
Adult (ANCL) (Kufs disease)		Rare	CTSD, PPT1, CLN3, CLN5, CLN6, CTSF, GRN	15-50 yrs	Cognitive/motor decline Sz (type A); behavior abnormalities (type B)
Adult (ANCL) (Parry disease); autosomal dominant		Unknown	DNAJC5		

- Tanı

- Klinik

- Nöbetler
 - Progresif kognitif bozulma
 - Motor fonksiyonlarda bozulma (istemsiz hareket, myokloni, ataksi, spastisite)
 - Görme kaybı

- Testler

- Histolojik Bulgular

- Lenfositlerde veya doku biyopsisi (cilt) örneklerinde elektron mikroskopik çalışmalar
 - EM çalışmalar, özellikle klasik olmayan tiplerde gereklidir.

NCL genotiplerine göre EM bulguları ve enzim aktiviteleri

Locus Name	Gene	Pathologic Diagnosis on EM ¹	Lymphocytes	Enzyme Activity
CLN1	PPT1	GROD	Not vacuolated	PPT-1 deficient
CLN2	TPP1	CVB	Not vacuolated	TPP-1 deficient
CLN3	CLN3	FP	Vacuolated	Not applicable
CLN4	DNAJC5	GROD, mixed ²	Not vacuolated	
CLN5	CLN5	FP	Not vacuolated	
CLN6	CLN6	CVB, FP, RL	Not vacuolated	
CLN7	MFSD8	CVB, FP, RL	Not vacuolated	
CLN8	CLN8	CVB- or GROD-like structures	Not usually vacuolated	Unknown; probably not applicable
CLN9	Unknown	GROD, CVB	Not vacuolated	
CLN10	CTSD	GROD	Not vacuolated	CTSD deficient
CLN11	GRN	FP	Not vacuolated	Not applicable
CLN12	ATP13A2	GROD, Mixed	Not vacuolated	Not applicable
CLN13	CTSF	FP or none	Not vacuolated	CTSF-deficient
CLN14	KCTD7	GROD, FP	Not vacuolated	Not applicable

GROD: grenüler osmofilik deposit, CVB: curvilinear profil, FP; fingerprint profil, RL: rectilinear komp.
PPT-1: palmitoil protein tiyoesteraz, TPP: tripeptidil peptidaz

- Enzim Aktivitesi

Üç enzim eksikliği tanımlanmış (lökositler, fibroblast ve koryonik villuslarda)

- Palmitoil-protein tiyoesteraz 1 (PPT-1);

- PPT-1 tarafından kodlanır

- Tripeptidil-peptidaz 1 (TPP-1);

- TPP-1 tarafından kodlanır

- Katepsin D (CTSD);

- CTSD tarafından kodlanır

- PPT-1, TPP-1 veya CTSD genlerinden birinde patojenik varyant taşıyanların tipik olarak %50'si normal enzim aktivitesine sahiptir. Bu nedenle klinik bulgular ortaya çıkmaz.

- Moleküler Genetik Testler
 - 13 tane tanımlanmış gendeki mutasyonlara (>100) bağlı klinik tipler ortaya çıkmaktadır.
 - Kesin tanı için mutlaka gereklidir.
- Etkilenmiş bireyde kesin tanı için başlangıç yaşı göz önünde bulundurularak tanı testlerinin uygun sırada kullanımı ile olur.
- EM'da tipik NCL depolanması saptanırsa bile enzim aktivitesi ve dizi analizinden sonra tüm NCL ilişkili genlere bakılması gerekebilir.

Clinical Presentation	Diagnostic Algorithm	Gene(s) for which Molecular Genetic Testing Should be Considered
Newborn with epilepsy and microcephaly	Enzyme testing for CTSD (leukocytes or fibroblasts)	
	• If CTSD deficient:	<i>CTSD</i>
	If CTSD enzyme activity is normal, consider enzyme assay for PPT-1 and TPP-1.	
	• If PPT-1 deficient:	<i>PPT1</i>
	• If TPP-1 deficient:	<i>TPP1</i>
Young child (>6 months) with developmental standstill or regression and/or newly occurring severe epilepsy of unknown cause	Enzyme testing for PPT-1 and TPP-1 (dry blood spots or leukocytes or fibroblasts)	
	• If PPT-1 deficient:	<i>PPT1</i>
	• If TPP-1 deficient:	<i>TPP1</i>
	If PPT-1 and TPP-1 enzyme activities are normal, electron microscopic examination (skin biopsy or lymphocytes)	
	• If storage material is present:	<i>CLN5, CLN6, MFSD8, CLN8, KCTD7</i>

Clinical Presentation	Diagnostic Algorithm	Gene(s) for which Molecular Genetic Testing Should be Considered
School child with visual loss and/or dementia and epilepsy	Search for lymphocyte vacuoles (light microscopy of blood smear).	
	If lymphocyte vacuoles are present:	<i>CLN3</i>
	If no lymphocyte vacuoles, enzyme testing for PPT-1, TPP-1 and CTSD	
	If PPT-1 deficient:	<i>PPT1</i>
	If TPP-1 deficient:	<i>TPP1</i>
	If CTSD deficient:	<i>CTSD</i>
	If PPT-1 and TPP-1 enzyme activities are normal, electron microscopic examination (skin biopsy or lymphocytes)	
	If storage material is present:	<i>CLN5, CLN6, MFSD8, CLN8, ATP13A2</i>

Clinical Presentation	Diagnostic Algorithm	Gene(s) for which Molecular Genetic Testing Should be Considered
Young adult with non-specific mental, motor, or behavioral abnormalities	Enzyme testing for PPT-1, TPP-1, CTSD, and CTSF	
	• If PPT-1 deficient:	<i>PPT1</i>
	• If TPP-1 deficient:	<i>TPP1</i>
	• If CTSD deficient:	<i>CTSD</i>
	• If CTSF deficient:	<i>CTSF</i>
	If enzyme activities are normal, electron microscopic examination (skin biopsy or lymphocytes)	
	If storage material is present, genetic testing (eventually in special cases even without detection of storage material); consider possible mode of inheritance.	
	• If autosomal dominant:	<i>DNAJC5</i>
	• If autosomal recessive:	<i>CLN6, GRN, CTSF</i>

- Ayırıcı Tanı

- CLN1; doğum-2 yaş aralığında başlayan diğer nörodejeneratif hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir.
 - Heksozaminidaz A eks., progresif lökodistrofiler, Rett send., preoksisomal biyogenez bozk., NeimanPick tip A-B, Leigh send.
 - Bu hastalıkların sadece bazılarında kortikal körkük ve retinal tutulum olur
- CLN2; 2-4 yaş civarı başlayan progresif hastalıklar
 - Epileptik ensefalopatiler, diğer lizozomal depo hast., mitokondriyel hast., lökodistrofiler
- CLN3; başlangıç bulgusu görme kaybı olan bu hastalarda retinitis pigmentosa ve koni-rod distrofisi tanıları açısından dikkat edilmeli
 - Kalsik RP ile oftalmolojik tutlum farklıdır. CLN3'de tipik olarak önce retinanın santrali daha sonra periferi tutulur ve hızlı progresyon gösterir. (1-2 yılda körlük o.ç.) RP'da progresyon yavaştır.
 - Koni-rod retinal distrofi nadir görülür; Bardet-Biedl send., Joubert send., juvenil nefronofitizis, Alstrom Send.

- Yönetim

- Tanı anındaki ilk değerlendirme
 - Nörolojik muayene
 - Oftalmolojik muayene
 - Gelişimsel/kognitif ve eğitim değerlendirmeleri
 - Klinik genetik konsültasyonu
- Semptomların tedavisi
 - Nöbetler;
 - CBZ, PHT ve LTG miyoklonileri artırabilir.
 - VPA, LEV, TPX, benzodiazepiler (nbt, anksiyete, spastisite, uyku bzk)
 - Trihexyphenydil, distonik kasılma ve sekresyon tedavisinde
 - Yutma problemi olanlarda gastrik tüp ile besleme
 - Antidepresan ve antipsikotiler gerekebilir.
- Klinik izlem
 - Yutma zorluğu ve tekrarlayan aspirasyon
 - Kalça ve spinal grafiler
 - >16 y CLN3 tanılı hastalarda EKG taraması

- Tedavi (Araştırma kapsamında)

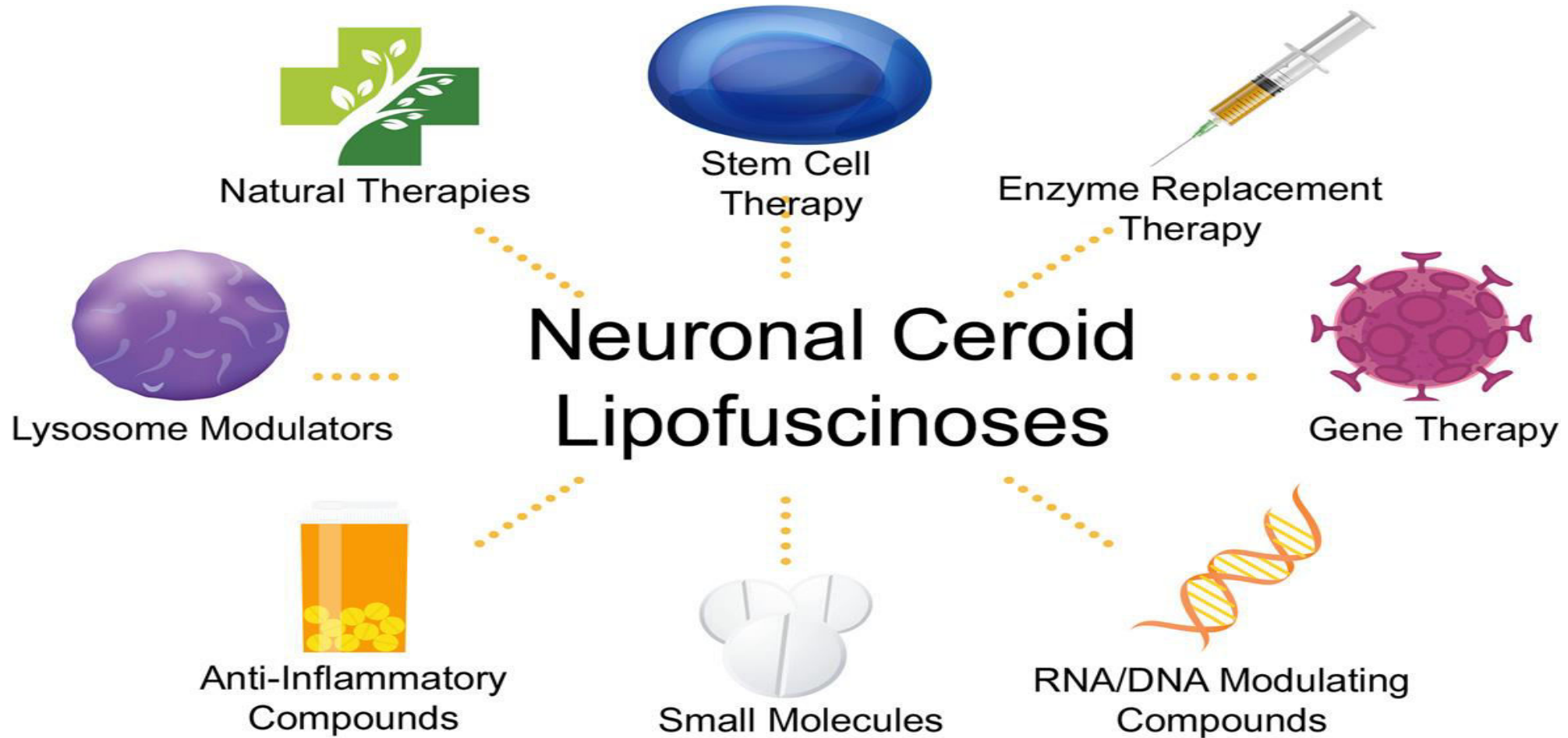


Table 1 Past and present NCL clinical trials. Currently, there are only eight NCL clinical trials in existence (clinicaltrials.gov). Most of the trials focus on the treatment of either INCL or LINCL

Trial ID	NCL Form(s)	Therapeutic Approach	Proposed Mechanism of Action	Preclinical Studies	Trial Phase
NCT01399047	JNCL	Anti-inflammatory Mycophenolate mofetil	Reduction in neuroinflammation and production of autoantibodies	Seehafer 2011 [144]	Recruiting
NCT01161576	LINCL	Gene Therapy AAVrh.10CUhCLN2	Genetically engineer cells to produce non-mutated TPP1	Sondhi 2007 [41], Sondhi 2008, Sondhi 2012	Recruiting
NCT01414985	LINCL	Gene Therapy AAVrh.10CUhCLN2	Genetically engineer cells to produce non-mutated TPP1	Sondhi 2007 [41], Sondhi 2008 [42], Sondhi 2012 [43]	Recruiting
NCT01907087	LINCL	ERT BMN-190	Source of recombinant functional TPP1 in which diseased cell can uptake and utilize	Vuillemenot 2014 [58], Vuillemenot 2014 [59]	Active
NCT00151216	LINCL	Gene Therapy AAV2CUhCLN2	Genetically engineer cells to produce non-mutated TPP1	Sondhi 2005 [39], Passini 2006 [40]	Active
NCT00337636	INCL, LINCL	Stem Cell Human CNS Stem cells	Similar to ERT but, human CNS stem cells act as the source of functional PPT1 and TPP1	Tamaki 2009 [85]	Complete
NCT00028262	INCL	Small Molecule Cystagon	Clears lysosome of storage material	Zhang 2001 [174]	Complete
NCT01238315	INCL, LINCL	Stem Cell Human CNS Stem cells	Similar to ERT but, human CNS stem cells act the source of functional PPT1 and TPP1	Tamaki 2009 [85], Selden 2013 [91]	Withdrawn

Bold words indicate the therapeutic approach

- Tedavi stratejileri

- Gen tedavisi

- Adeno associated virüs (AAV)
 - INCL ve LINCL
 - Farelerde LINCL'de progresyonu yavaşlattığı gösterilmiş.

- Enzim Replasman tedavisi

- INCL ve LINCL için, rekombinant PPT1 veya TPP-1
 - Preklinik çalışmalar başarılı, ancak tam remisyon yok
 - Klinik çalışma LINCL için var
 - Kan beyin bariyerini aşma zorluğu preklinik çalışmalarda gösterilmiş
 - LINCL için rekombinant TPP-1 intratekal uygulamasına yönelik klinik çalışmalar devam ediyor

- Taşıyıcılık testi;
 - OR formlar için aile bireylerindeki taşıyıcılık durumuna bakılması gerekmektedir.
- Prenatal tanı ve preimplantasyon genetik tanısı
- Enzimatik veya genetik olarak tanı konulamamış hastalardan DNA ve fibroblast hücrelerinin örnekleri alınarak NCL araştırma merkezlerinde saklanmalıdır.