

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NIEMANN-PICK TİP C HASTALARINDA NÖROLOJİK BULGULAR VE  
TANI YAŞI ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Merih ÖZTOPRAK**

**ANKARA**

**2014**

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NIEMANN-PICK TİP C HASTALARINDA NÖROLOJİK BULGULAR VE  
TANI YAŞI ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Merih ÖZTOPRAK**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. MERAL TOPÇU**

**ANKARA**

**2014**

## TEŐEKKÖR

Bu tezin yazılması sırasındaki desteğinden dolayı tez danıőmanım Prof. Dr. Meral TOPÇU'ya, hastaları ve deneyimleriyle tezime katkıda bulunan Prof. Dr. Aysel YÜCE'ye, Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hasan ÖZEN'e, Çocuk Nöroloji bölümündeki tüm öğretim görevlileri, yan dal uzmanı, hemőire ve sekreterlerden oluşan hoőgörölü ve yardımsever ekibe, özverili ve fedakar bir şekilde çalıőan tüm asistan arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan eőime, aileme teşekkür ederim.

## ÖZET

**ÖZTOPRAK M., Niemann-Pick Tip C hastalarında nörolojik bulgular ve tanı yaşı üzerine etkilerinin değerlendirilmesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2014.** Niemann-Pick Tip C (NP-C) hastalığı nörovisseral tutulum gösteren bir lizozomal depo hastalığıdır. Klinik bulgu çeşitliliği nedeniyle erken tanı koyulması amacıyla klinik şüphe indeksi skorlamaları geliştirilmiştir. Ayrıca hastaların klinik bulgularının tedavi altında değişimlerinin izlenmesi açısından disabilite skalaları oluşturulmuştur. Bu çalışmanın birincil amacı hastalarımızın ortalama tanı yaşını ortaya koymak ve nörolojik bulguların dağılımını belirleyerek tanı yaşı üzerine etkilerini göstermektir. İkincil amacı ise tanı ve tedavi almakta olan hastaların klinik ve radyolojik izlemlerinin ortaya konulmasıdır. Çalışmamızda Niemann-Pick Tip C tanısı almış 16 hasta, tanısı şüpheli olan 5 hasta ve tanısı dışlanmış 3 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların ortalama tanı süresi 24 aydır. Bu çalışmada NP-C'nin en sık nörolojik bulgusu gelişme geriliğidir (%84.7). Daha sonra sıklık sırasıyla VSBP (%69.2), ataksi (%61.5), dizartri, nöbet ve hipotoni(%46.1), disfaji ve katapleksi (%38.9) ve distoni (%15.3) diğer nörolojik bulgulardır. 2 yaş altı hastaların şüphe indeks skorlarıyla 2 yaş üstü hastaların skorları arasında anlamlı fark saptanmıştır (P=0.035). Modifiye disabilite skalasında 1. ve 4. değerlendirme toplam skorları arasında anlamlı fark mevcuttur(P=0.008). Hastalarda sık görülen ve hastalığa özgül olmayan gelişme geriliği ve hipotoni gibi bulguların sistemik bulgularla birlikte değerlendirilmesi erken tanı için yönlendiricidir. İki yaş altı hastalarda şüphe indeks skorlarının anlamlı olarak düşük olması özgül nörolojik bulguların daha geç yaşlarda ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilebilir. Bu skalalara modifiye edici faktör olarak oksisteroller gibi özgül biyokimyasal belirteçlerin dahil edilmesi gerekmektedir. Tedavi alan hastaların izlemde bulguları hastalığın doğal seyrine uygun olarak ilerleme göstermeye devam ettiğinden tedavi seçeneklerinin arttırılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Niemann Pick Tip C, şüphe indeksi, fonksiyonel disabilite skalası

## ABSTRACT

**OZTOPRAK M., Neurologic symptoms and their effect on age of diagnosis in Niemann-Pick Type C patients, Ankara 2014.** Niemann-Pick type C is a neurovisceral lysosomal storage disorder. Due to the variety of clinical manifestations, suspicion index scales have been developed for the purpose of early diagnosis. In addition, to monitor the changes in clinical findings after treatment, disability scales were created. The primary purpose of this study is to reveal the mean age at diagnosis of our patients and determine the distribution of neurological signs is to show the effect on the age at diagnosis. Secondary objective is the demonstration of clinical and radiological follow-up of patients receiving treatment. In our study Niemann-Pick Type C were diagnosed of 16 patients, the diagnosis is doubtful of 5 patients and the diagnosis has been ruled out of 3 patients were retrospectively studied. The mean time to diagnosis is 24 months. In this study, the most common neurological sign of NP-C is developmental delay(84.7%). In order of frequency VSBP (69.2%), ataxia (61.5%), dysarthria, seizures and hypotonia (46.1%), dysphagia, and cataplexy (38.9%) and dystonia (15.3%) are other neurological signs. Significant difference was observed between the suspicion index scores of patients under 2 years of age and above 2 years of age. Also, significant difference was observed between the first and 4th total disability scores ( $P=0.008$ ). Common and non-diagnostic symptoms as hypotonia and developmental delay should be considered in combination with early systemic features to route to diagnosis. Lower suspicion index scores under 2 years of age is associated with de later occurrence of neurological signs. The oxysterol levels should be included in the suspicion index scoring. Owing to the progression of symptoms in patients under treatment, the use of oxysterol levels for diagnosis should be widespread and new treatment options are needed.

Key words: Niemann-Pick Type C, suspicion index, functional disability scale

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET(ABSTRACT).....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar.....	xi
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	1
2.1. Hastalığın Tanımı.....	1
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. Klinik Sınıflandırma.....	2
2.3.1. Sistemik Hastalık.....	3
2.3.2. Nörolodejeneratif Hastalık.....	3
2.3.3. Psikiyatrik Bulgular.....	5
2.4. Yaşa Göre Sınıflandırma.....	6
2.4.1. Perinatal Prezantasyon.....	6
2.4.2. Erken İnfantil Dönem.....	7
2.4.2.1 Sistemik Evre.....	7
2.4.2.2. Ağır Erken İnfantil Nörolojik Form.....	7
2.4.3. Geç İnfantil Dönem.....	7
2.4.3.1. Sistemik Evre.....	7
2.4.3.2. Geç İnfantil Nörolojik Başlangıçlı Form.....	8
2.4.4. Juveni Dönem.....	8
2.4.5. Adölesan ve Erişkin Dönem.....	9
2.5. Etiyoloji ve Patogenez.....	11
2.5.1. Hücre Biyolojisi ve Kolesterolün Taşınması.....	11
2.5.2. NPC1 ve NPC2 proteinleri.....	12
2.5.3. Dokularda Lipit Birikimi.....	15

2.5.4. Nöronal Yıkımda Mitokondriyal Fonksiyon Kaybı ve Oksidatif Hasarın Rolü...	15
2.5.4.1. Oksisteroller.....	16
2.5.5. Hastalık Yapıcı Mutasyonlar ve Genotip-Fenotip İlişkisi.....	17
2.6. Tanısal İncelemeler ve Algoritma.....	18
2.6.1. İlk Klinik Değerlendirme.....	18
2.6.2. NP-C Şüpheli İndeksi.....	19
2.6.3. Nörofizyolojik ve Nöroradyolojik İncelemeler.....	20
2.6.4. Histopatolojik İnceleme.....	20
2.6.5. Özgül Olmayan Laboratuvar Testleri.....	21
2.6.6. Özgül Laboratuvar Testleri.....	21
2.7. Ayırıcı Tanı.....	23
2.8. Genetik Danışmanlık.....	24
2.9. Tedavi.....	24
2.9.1. Substrat azaltıcı tedavi.....	25
2.9.2. Deneysel Tedavi Yaklaşımları.....	26
2.9.2.1. Histon Deasetilaz İnhibitörleri.....	26
2.9.2.2. Nörosteroidler (Allopregnanolon) ve Siklodekstrinler.....	27
2.10. İzlem ve Prognoz.....	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
4. BULGULAR.....	35
4.1. Demografik Özellikler ve Doğum Bilgileri.....	35
4.2. Kardeş ve/veya Akrabalarda NP-C.....	36
4.3 Sistemik Bulgular.....	37
4.4. Nörolojik Bulgular.....	39
4.5. Şüpheli İndeksleri.....	42
4.6. Laboratuvar Tetkikleri.....	45
4.7. Elektrofizyolojik ve Nöroradyolojik Tetkikler.....	47
4.8. Psikometrik Değerlendirme.....	49
4.9. Fonksiyonel Disabilite Skorları.....	50
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	64
7. KAYNAKLAR.....	66

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>2-HP-β-C</b>	2-hiproksipropil-β-siklodekstrin
<b>HMG-CoA</b>	3-hidroksi 3-metilglutaril Koenzim A
<b>A</b>	Alfa
<b>ATP</b>	Adenozin trifosfat
<b>DAF</b>	Aşağı bakış parezisi, ataksi, köpük hücre
<b>B</b>	Beta
<b>BAEP</b>	Beyin sapı işitsel uyarılma potansiyelleri
<b>EEG</b>	Elektroensefalografi
<b>EMG</b>	Elektromiyografi
<b>GABA-A</b>	Gama aminobütirik asit-A
<b>HDİ</b>	Histon deasetilaz inhibitörleri
<b>HDL</b>	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
<b>IQ</b>	Zeka katsayısı (Intelligence quotient)
<b>KİT</b>	Kemik iliği transplantasyonu
<b>LDL</b>	Düşük yoğunluklu lipoprotein
<b>Maks.</b>	Maksimum
<b>Min.</b>	Minimum
<b>MLPA</b>	Multiplex ligation-dependent probe amplification
<b>MR</b>	Manyetik rezonans
<b>MRS</b>	Manyetik rezonans spektroskopisi
<b>NAA</b>	N-Asetil Aspartat
<b>NP-A</b>	Niemann-Pick Tip A
<b>NP-B</b>	Niemann-Pick Tip B
<b>NP-C</b>	Niemann-Pick Tip C
<b>NP-C1</b>	Niemann-Pick Tip C1
<b>NP-C2</b>	Niemann-Pick Tip C2
<b>Ort.</b>	Ortalama
<b>Örn.</b>	Örneğin
<b>PET</b>	Pozitron emisyon tomografisi



<b>SMPD1</b>	Sfingomiyelin fosfodiesteraz-1
<b>Std.</b>	Standart
<b>TRS</b>	Tahmini risk skoru
<b>USG</b>	Ultrasonografi
<b>VSBP</b>	Vertikal supranükleer bakış parezisi
<b>WISC-R</b>	Wechsler intelligence scale for children

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. GM2 ve GM3 gangliyozit birikiminin beyindeki sonuçları	5
2.2. Kolesterol, sfingomiyelin, glikosfingolipid, sfingozin birikiminin sistemik bulgularla ilişkisi	6
2.3. Hastalık bulgularının yaşa ve evreye göre şematik dağılımı	9
2.4. NPC1, NPC2 proteinlerinin yapısı, korunmuş sisteinden zengin bölgenin ve sterol hassas bölgenin şematizasyonu, kolesterole bağlanması	14
2.5. Geç endozom/lizozom, endoplazmik retikulum plazma membranı ve trans-golgi cisimciği arasında kolesterol taşınması ve ilişkili proteinler	14
2.6. Şüphe İndeksi Formu	19
2.7. Kemik iliği incelemesinde köpük hücre	21
2.8. Filipin boyama sonuçlarına göre tanısal algoritma	22
2.9. Filipin boyama ve genetik test sonuçlarının değerlendirilmesi	23
4.1. Tanı anındaki yaşa göre nörolojik bulguların ortaya çıkma yaşının ortalama ve $\pm$ standat sapma dağılımı	41
4.2. Nörolojik bulguların ortaya çıkış yaşlarının zamana göre (Aylar) ortalama ve $\pm$ standat sapma dağılımı	42
4.3. Hasta grubundaki 1., 2, ve 3. şüphe indeks skorlarının ortalama ve $\pm$ standart sapma dağılımı	44
4.4 Tüm gruplarda 2 yaş altı ve 2 yaş üstü hastaların şüphe indeks skorlarının ortalama ve $\pm$ standart sapma dağılımı	45
4.5. İlk bulgusu ataksi olan ve p.V664M mutasyonu heterozigot olan hastanın 3 yıl arayla çekilen 1.(solda) ve 2.(sağda) MR görüntüleri	49
4.6. Fonksiyonel disabilite skalası yürüme skorlarının izlemi	51
4.7. Fonksiyonel disabilite skalası manipülasyon skorlarının izlemi	52
4.8. Fonksiyonel disabilite skalası konuşma skorlarının izlemi	52
4.9. Fonksiyonel disabilite skalası yutma skorlarının izlemi	53
4.10. Fonksiyonel disabilite skalası toplam skorlarının izlemi	53

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>2.1.</b> Sistemik ve nörolojik bulguların dönemlere göre sınıflandırılması	10
<b>2.2.</b> Hastaların klinik izleminde kullanılacak fonksiyonel skalalar	29
<b>2.3.</b> Iturriaga ve ark. tarafından tanımlanan 4 parametrelilik fonksiyonel disabilite skalası	30
<b>4.1.</b> Demografik bilgiler ve yaş gruplarına göre hastaların dağılımı	36
<b>4.2.</b> Abdominal US'de HM ve SM dağılımı	38
<b>4.3.</b> Sistemik bulguları dağılımı	38
<b>4.4.</b> Hastaların erken gelişim basamaklarının değerlendirilmesi	39
<b>4.5.</b> Nörolojik bulguların dağılımı	40
<b>4.6.A)</b> Şüpheli anındaki yaşa göre hasta, şüpheli ve ekarte gruplarının dağılımı	43
<b>B) 1.</b> Şüpheli indeks skorlarının hasta, şüpheli ve ekarte gruplarındaki dağılımı	
<b>C)</b> Hasta grubunda tanı öncesi(Şüpheli indeks-1), tanı sırası(Şüpheli indeks-2) ve tanıdan sonra tedavi izlemindeki (Şüpheli indeks-3) skorlarının dağılımı	
<b>4.7.</b> Tüm gruplardaki kitotriozidaz ve lipit profili incelemeleri	46
<b>4.8.</b> Hastaların kitotriozidaz değeri, Filipin boyama ve genetik analiz sonuçlarının bireysel dağılımı	47
<b>4.9.</b> Tanılı hastaların MR ve MRS bulgularının dağılımı	49
<b>4.10.</b> Gelişimsel testler ve IQ skorları	50

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Niemann-Pick Tip C (NP-C) hastalığı nörovisseral tutulum gösteren ve enzim eksikliği olmayan bir lizozomal depo hastalığıdır. Neonatal başlangıç ve fatal seyir gösterebildiği gibi erişkinde kronik nörodejeneratif bir süreç ile ilişkili olabileceği bilinmektedir. Klinik prezentasyon heterojendir. Farklı yaşlarda ortaya çıkıp, farklı ilerleme hızı gösteren hastalığa özgül olmayan pek çok sistemik ve nörolojik bulgu mevcuttur. Bu nedenle nörolojik bulguların ortaya çıkması ve hastaların tanı alması arasındaki süre uzundur. Yaşa göre pre/perinatal (<3ay), erken infantil (3ay- 2yaş), geç infantil (2-6yaş), juvenil (6-15 yaş), adölesan/erişkin (>15 yaş) başlangıçlı olarak sınıflandırılır(1). Yenidoğan döneminde hastalık asit, ağır karaciğer yetmezliği ve/veya pulmoner tutulumla bağlı solunum yetmezliği bulgularıyla seyredebilir. Yenidoğan döneminde bu bulguların ortaya çıkmadığı hastalarda süt çocukluğu döneminde hipotoni ve nörolojik gelişim basamaklarında gecikme olması erken dönemde dikkate alınması gereken ancak hastalığa özgül olmayan bulgulardır. Klasik kliniği çocukluk döneminde ortaya çıkan ataksi, katapleksi, vertikal supranükleer bakış perezisi (VSBP) ve kognitif bozukluklar (demans, dikkat eksikliği, öğrenme güçlüğü...vb.)dir. Distoni, dizartri ve nöbetler sık görülen diğer nörolojik bulgulardır. Hastalarda yaşam kalitesini bozan en önemli bulgu ilerleyici disfajidir. Hastaların kaybedilmesine neden olan en önemli etken yutma fonksiyonundaki bozulma nedeniyle ortaya çıkan aspirasyon pnömonileridir.

Bu çalışmada öncelikle NP-C'li hastalarda tanı gecikmesinin nedenlerinin sorgulanması, hastalarda erken tanı için kullanılan şüphe indeksinin güvenilirliğinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Ayrıca tanı almış ve tedavisi devam eden hastaların takibinde kullanılan parametrelerin gözden geçirilmesi ile hastalığın doğal seyrinin ve tedavi cevabının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. HASTALIĞIN TANIMI

NP-C endositozla hücre içine alınmış olan kolesterolün hücre içi transportundaki bozukluğa bağlı olarak geç endozom ve lizozomlarda esterifiye olmamış kolesterol şeklinde birikmesi sonucu ortaya çıkar. Hastalıkla ilişkili mutasyonların meydana geldiği genler *NPC1* ve *NPC2* genleridir. *NPC1* geni 18q11-12 lokusunda, *NPC2* geni 14q24.3 lokusunda yer

almaktadır. Yapılan analizlerde %95 oranında *NPC1* geninde, yaklaşık %4 oranında ise *NPC2* geninde mutasyon olduğu görülmüştür(1). Bu genler tarafından kodlanan NPC1 ve NPC2 proteinlerinin intrasellüler postlizozomal/geç endozomal kolesterol transporunda görevli olduğu düşünülmektedir(2).

Daha önceleri Niemann-Pick Tip D olarak bilinen hastalığın günümüzde genetik olarak NP-C1 hastalığının varyantı (*NPC1* p.G992W mutasyonu) olduğu gösterilmiş, NP-C hastalığı terimi bu hastalığı da kapsar hale gelmiştir. NP-C hastalığının 1960-1970 yıllarında juvenil/erişkin distonik lipidosi, DAF(aşağı bakış parezisi, ataksi, köpük hücre) sendromu, supranükleer bakış parezisi ile birlikte nörovisseral depo hastalığı, Neville-Lake hastalığı, laktozilseramidozis, dev hücreli hepatit, Niemann-Pick hastalığı tip 2, Tip E ve Tip F olarak adlandırıldığı görülmektedir(1,2).

## 2.2. EPİDEMİYOLOJİ

NP-C otozomal resesif kalıtım göstermektedir. Tüm etnik gruplarda görülebildiği düşünülmektedir. Hastalıkla ilgili farkındalığın yeterli olmaması, erken bebeklik döneminde ölümlerin sık olması, yeterli özgül laboratuvar testinin olmaması, hastalığın heterojen bir klinik göstermesi, aynı klinik tablonun farklı isimlerle adlandırılması gibi nedenlerden dolayı 1990'lara kadar hastalıkla ilgili prevalans net olarak ortaya koyulamamıştır. 1988-2002 yılları arasında İngiltere, Fransa ve Almanya'da yapılan çalışmalara göre prevalansı 100.000 canlı doğumda 0,66-0,83 (yaklaşık 1/120.000) olarak saptanmıştır(1,2). Sadece Fransa'da tıbbi terminasyon sonrası genetik tanı ile saptanan olgular dahil edildiğinde tahmini insidansı 100.000'de 0,96'ya kadar yükselmektedir.

## 2.3. KLİNİK SINIFLANDIRMA

NP-C'nin klinik bulguları oldukça heterojendir ve sistemik, nörolojik ve psikiyatrik olarak sınıflandırılabilir. Bulguların ortaya çıkma yaşı ve beklenen tahmini yaşam süresi yenidoğan döneminden 60'lı yaşlara kadar değişkenlik gösterir. Olguların çoğunluğu 10-25 yaşları arasında kaybedilmektedir(2-4).

NP-C nörovisseral tutulum gösteren bir hastalıktır. Hastalık seyrinde visseral belirtiler ile nöropsikiyatrik belirtilerin ortaya çıkış zamanı ve prognoz üzerindeki etkileri birbirinden

farklıdır. Nörodejeneratif belirtiler hastalığın şiddeti ile doğrudan ilişki gösterir; ancak sarılık, kolestaz, hepatosplenomegali gibi sistemik semptom ve bulgulardan bağımsızdır.

**2.3.1. Sistemik hastalık** yenidoğan dönemi dışında ağır seyretmez. Splenomegali her zaman nörolojik bulgulardan önce ortaya çıkar, ilerleyen yaşlarda giderek azalır ve kaybolur. Tüm hastaların yaklaşık %15'inde, erişkin başlangıçlı hastaların ise yarıya yakınında hastalığın sistemik bulguları kaybolmuştur veya minimaldir. Bu nedenle özellikle ileri yaşlardaki olgularda splenomegali değerlendirmesi için fizik muayene ile karın palpasyon ve perküsyonu yeterli değildir. Ultrasonografik olarak dalak boyutlarının ölçülmesi ve hastanın yaşına göre normal boyutlarda olup olmadığının saptanması splenomegali değerlendirmesi için gereklidir. Ultrasonografik değerlendirme ile hastalarda splenomegali görülme sıklığı adölesan hastalarda bile %90'a kadar yükselmektedir(5). Gastrointestinal sisteme özgü sistemik bulgular ve bulgulara yol açan metabolitler Tablo 2.2.'de gösterilmektedir.

Hastalığın solunum sistemini ilgilendiren sistemik bulguları mevcuttur. Özellikle perinatal ve erken infantil başlangıçlı hastalarda pulmoner infiltrasyon olabilir, bronkoalveolar lavaj sıvılarında köpük hücreleri görülebilmektedir. Pulmoner bulgular mortalite üzerine olumsuz etkisi olan önemli bulgulardır.

**2.3.2. Nörodejeneratif hastalık** tipik bulguları en özgül muayene bulgusu olan VSBP'ne eşlik eden serebellar ataksi, dizartri, disfaji ve ilerleyici demanstır. Diğer sık görülen bulgular katapleksi, distoni ve nöbetlerdir. Şekil 2.1.'de NP-C'nin nörolojik bulguları ve bulguların ilişkili olduğu merkezi sinir sistemi bölgeleri görülmektedir.

**VSBP** hastalığın özgül bulgularından biridir. Sakkadik göz hareketi, gözlerin hızlı ve simültane bir şekilde aynı yöne doğru hareket etmesi anlamına gelir. Bu hareketler gözün birbirinden uzak olan nesnelere fark etmesini sağlar. Genellikle frontal kortikal görme merkezi ve "colliculus superior"dan kaynaklanmaktadır. VSBP önce sakkadik göz hareketlerinde duraklama, ilerleyici yavaşlama ve geri kalma ile başlar. Sakkadik göz hareketleri değerlendirilirken hastadan dikey bir düzlemde yerleştirilmiş farklı objelere hızlı bir şekilde ve sırayla bakması istenir. Muayene sırasında sakkadik hareketlerin başlama hızı, zamanı, tutarlılığı ve eşlenikliği kaydedilmelidir. Ayrıca vertikal düzlemdeki sakkadlardaki yavaşlamanın önemli bir bulgusu olan göz kırpma olup olmadığına dikkat edilmelidir. Horizontal sakkadlardaki bozulma genellikle hastalığın daha ileri evrelerinde ortaya çıkar. Vestibüloöklüler refleksler ise çok geç dönemlere kadar korunabilir. Bu bulgu bakış paresisinin supranükleer olduğunun göstergelerinden biridir. Sakkadik göz hareketlerindeki

bozulma hastalığının erken dönemlerinde gözden kaçabilmektedir, genellikle hastalığının geç-infantil dönemlerinde görülmeye başlar. Hastaların bakış sırasında iki farklı objenin sabitleştirilmesi ve okülomotor parezinin düzelmesi için başlarını hareket ettirmeleri aileleri tarafından fark edilen ilk hastalık bulgusu olabilir. Yapılan geniş kapsamlı bir klinik çalışmada hastalarda VSBP görülme sıklığı %81 olarak saptanmıştır(6). Doğru şekilde değerlendirildiğinde tüm hastalarda bir derecede okülomotor anormallik saptanmaktadır.

**Katapleksi**, özellikle gülme gibi duygusal ifadelerle ortaya çıkan jelastik katapleksi, bilinç kaybının eşlik etmediği ani ve istemsiz tonus kaybıdır. Hastalığının önemli ve özgül kabul edilen semptomlarından biridir. Narkolepsi ile birlikte olabilir veya olmayabilir. Hastaların yaklaşık %20-50'sinde görülmektedir. Sıklıkla geç infantil ve juvenil başlangıçlı formlarda görülür. Ani tonus kaybı düşme ve yaralanmalara neden olabilmektedir. Atonik epileptik nöbetlerden ayırt edilmesi güç olabilmektedir. Nadiren hastalığının ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir. Literatürde 3 yıldır gülme ile tetiklenen düşme atakları olan 10 yaşında erkek çocuğunda bileşik heterozigot p.P1007A ve p.A1035V mutasyonları saptanmıştır, vakanın diğer nörolojik bulguları tanıdan 1 yıl sonra motor fonksiyonlarda gerileme ile devam etmektedir(7,8).

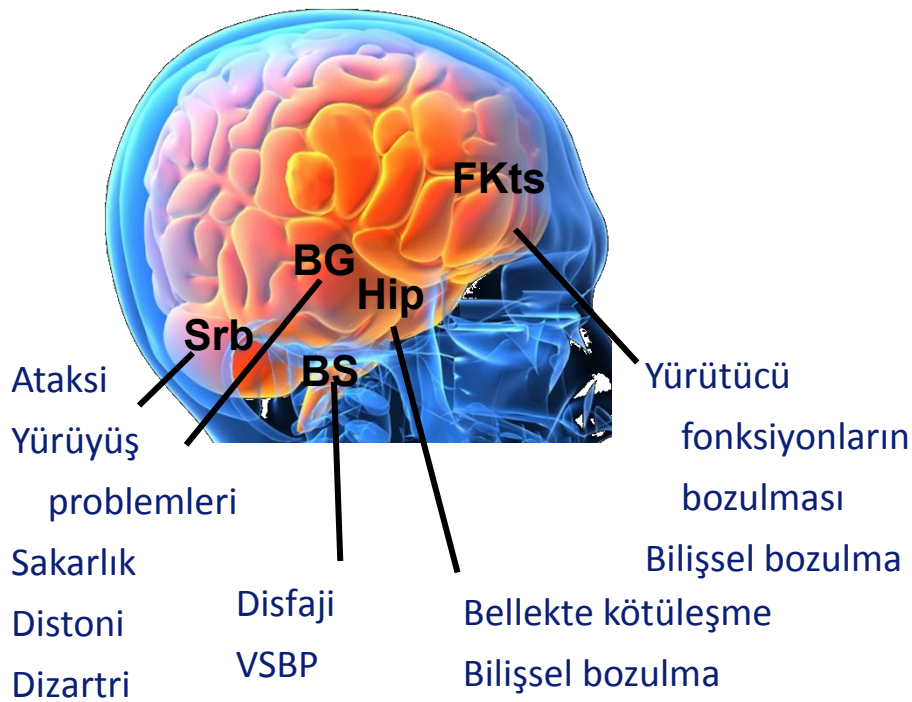
Hastalarda hastalığının seyrini değiştiren ve yaşam kalitesini etkileyen önemli bulgulardan biri de **disfajidir**. Sıklıkla sıvı gıdaları yutarken öksürme ile kendini göstermeye başlar. Ancak hiç klinik bulgusu olmayan hastalarda dahi videofloroskopik incelemeler yapıldığında sessiz aspirasyonlar saptanabilmektedir. Mortalite ile ilişkisi en yüksek olan bulgudur. Tedaviden fayda gören en önemli bulgu disfajidir. Videofloroskopi ile yutma disfonksiyonunun şiddetinde azalma saptanan çalışmalar mevcuttur. Bununla doğru orantılı olarak aspirasyon pnömonisi sıklığında belirgin azalma ve hastaların sağkalım süresinde artış bildirilmektedir(9-11).

Epileptik **nöbetler** geç infantil ve juvenil formda daha sık görülürken, erken infantil ve adölesan başlangıçlı olgularda daha nadirdir. Her çeşit nöbet ortaya çıkabilir, nöbetlerin sıklığı ve şiddeti hastalar arasında değişkenlik gösterir.

**Psikomotor retardasyon** ve kognitif bozukluklar adölesan/erişkin başlangıçlı hastaların hemen hemen hepsinde mevcuttur; ancak erken infantil dönemdeki hastalarda dikkat çekici bir bulgu değildir. İlk olarak okul başarısında düşme, öğrenme güçlüğü, sözel bellekte bozulma, işlem çözme hızında yavaşlamalar şeklinde kendini gösterebilir. Bu bulgular genellikle frontal subkortikal beyaz cevher dejenerasyonunu yansıtmaktadır.

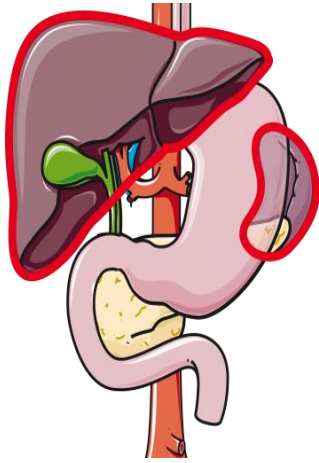
Kognitif değişiklikler ilerleyicidir. Nörodejenerasyonun ilerlemesiyle hastalığın daha geç dönemlerinde erken başlangıçlı demans, ağır bellek, dikkat ve koordinasyon bozuklukları görülür. Sensörinöral işitme kaybı ve periferik nöropati de hastalığın nadir görülen bulgularındandır

**2.3.3. Psikiyatrik bulgular** juvenil başlangıçlı hastalarda davranış sorunlarıyla başlayabilir. Şizofreni benzeri psikoz tablosu ise adölesan/erişkin başlangıçlı hastaların yaklaşık %25'inde görülebilmektedir. Hastalarda hem şizofrenilerde görülebilen dezorganize düşünceler, sanrılar ve tipik işitsel halüsinasyonlar görülebilir, hem de organik psikozlarda görülen görsel halüsinasyonlar, katatoni ve kognitif bozukluklar görülebilir. Organik psikozlar sıklıkla tedaviye dirençlidir. Miglustat tedavisi ile düzelme gösteren 1 vaka bildirilmiştir(12). Diğer psikiyatrik hastalıklardan depresyon, bipolar bozukluk ve obsesif kompulsif bozukluk da nadiren görülebilmektedir(13).



**Şekil 2.1.** GM2 ve GM3 gangliyoit birikiminin beyindeki sonuçları(2,13) Srb: Serebellum, BG: Bazal gangliyon, BS: Beyin sapı, Hip: Hipokampüs, FKts: Frontal korteks





Splenomegali  
Hepatomegali  
Kolestatik sarılık  
Hidrops fetalis

**Şekil 2.2.** Kolesterol, sfingomiyelin, glikosfingolipid, sfingozin birikiminin sistemik bulgularla ilişkisi (2,4)

## 2.4. YAŞA GÖRE SINIFLANDIRMA

Hastaları nörolojik semptomların ilk ortaya çıktığı yaşa göre sınıflandırmak hastaların klinik izlemi, hastalığın klinik seyri ile ilgili çalışmalar ve genetik danışmanlık açısından önemlidir. Nörolojik bulgular yaşa göre sınıflandırıldığında, hastalık erken infantil dönemde hipotoni ve motor gelişim basamaklarında gecikme, geç infantil dönemde yürüme bozukluğu, sakarlık, konuşma gecikmesi, katapleksi, juvenil dönemde okul başarısında düşüklük, öğrenme güçlüğü, ataksi, nöbetler ve katapleksi, adolesan/erişkin dönemde ise psikiyatrik sorunlar, ataksi, distoni ve demans ile ortaya çıkabilir. Geç infatil dönemden erişkin döneme kadar her dönemde VSBP ortaya çıkabilir.

### 2.4.1. Perinatal Prezantasyon:

Yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan karaciğer hastalıklarının göreceli olarak sık bir nedeni NP-C'dir. Fetal hidrops ve fetal asit görülebilir. Hastaların yaklaşık %50'sinde yaşamın ilk birkaç günü içinde ortaya çıkan, ilerleyici hepatosplenomegalinin eşlik ettiği uzamış neonatal kolestatik sarılık mevcuttur. Genellikle hastaların çoğunluğunda kolestaz 2-4. aylarda düzelir, ancak hepatosplenomegali devam eder. Hepatosplenomegalinin düzelme süresi oldukça değişkendir. Yaklaşık %10 hastada ise sarılık ilerleyicidir ve hepatik yetmezlik bulguları ortaya çıkar. Bu ilerleyici hastalık nedeniyle bu hastalar çoğunlukla yaşamın 6. ayından önce kaybedilmektedir. Bazı hastalarda (özellikle *NPC2* geninde mutasyon saptananlarda), erken dönemde yukarıda tanımlanan tabloya ek olarak fatal seyirli, ağır

solunum yetmezliği ortaya çıkar. Bu hastaların bronkoalveolar lavaj, radyoloji ve histolojik inceleme bulguları pulmoner alveolar lipoproteinozis bulguları göstermektedir.

NP-C hastalarında yenidoğan döneminde nörolojik bulgular görülmez. Bu durum ayırıcı tanıda önem kazanmaktadır. Yenidoğan döneminde kaybedilen hastaların aile öyküleri detaylı sorgulandığında, bazı hastaların kardeşlerinde infantil veya juvenil dönemde NP-C'nin nörolojik bulgularının ortaya çıktığı saptanmıştır.

#### **2.4.2. Erken İnfantil Dönem (3 ay-2 yaş):**

##### **2.4.2.1. Sistemik evre**

Bu evrede izole hepatosplenomegali görülebilir. Erken dönemde ortaya çıkmasına rağmen hepatosplenomegali uzun yıllar izole olarak kalabilir. Bu evrede NP-C tanısı alan hastalar nörolojik bulgular açısından düzenli takibe alınmalıdır.

##### **2.4.2.2. Ağır erken infantil nörolojik form**

Bu evrede ortaya çıkan ilk nörolojik bulgular 8-9 aylıktan itibaren farkedilen motor gelişim basamaklarında gecikme ve santral hipotonidir. Bulgular erken evrelerde oldukça siliktir. Tabloya önce kazanılmış motor becerilerde kayıp ve hafif bir mental gerileme eklenir; daha sonra 1-2 yaşlar arasında piramidil sistem bulguları ilerler ve spastisite belirgin hale gelir. Bu hastaların pek çoğu hiçbir zaman yürüme becerisi kazanamaz. Bu evrede nöbetler nadirdir. VSBP çoğunlukla gözden kaçmaktadır. Belirgin istemli tremor sık görülür. Beyin manyetik rezonans(MR) ve MR spektroskopide(MRS) lökodistrofi bulguları ve serebral atrofi mevcuttur. Beklenen hayatta kalma süresi 5 yılı geçmemektedir. NP-C'nin bu formu Güney Avrupa ve Orta Doğu'da sık görülmekte, Güney Avrupa'daki vakaların %20'sinden fazlasını oluşturmaktadır.

#### **2.4.3. Geç İnfantil Dönem (2-6yaş):**

##### **2.4.3.1. Sistemik evre**

Pek çok hastada hastalığın bu dönemdeki başlangıç bulgusu hastada izole veya hepatomegali ile birlikte splenomegali olmasıdır.

### **2.4.3.2. Geç infantil nörolojik başlangıçlı form**

Bu formda konuşma ve yürüme bozuklukları sık görülür. Hastalar 3-5 yaşları arasında sık düşmeler, sakarlık, duruş ve yürüme problemleriyle hekime başvurabilir. VSBP sıklıkla mevcuttur; ancak erken evrelerde olduğundan gözden kaçabilmektedir. Katapleksi ve işitme problemleri de bu dönemde başlayabilir. Bazen katapleksi hastaların başvuru bulgusu olabilir. Kognitif bozukluklar, öğrenme güçlüğü ve motor fonksiyonlardaki gerileme belirgin hale gelmeye başlar. Parsiyel ve/veya jeneralize nöbetler görülmeye başlanabilir. Hastalarda tedaviye dirençli ve ağır epilepsi görülmesi kötü prognoz göstergesidir, yaşam süresini belirgin olarak kısalttığı gösterilmiştir. Ataksiyle aynı dönemde disfaji, dizartri ve demans gelişebilir. Daha ilerleyen dönemlerde piramidal bulgular, spastisite ve yutma bozukluğunda belirginleşme görülür. Yutma sorunları gastrostomi aracılığıyla beslenmeyi gerektirebilir. Bu hastaların çoğunlukla 8-12 yaşları arasında kaybedilmesi beklenir.

### **2.4.4. Juvenil Dönem (6-15yaş):**

Bu dönemde hepatomegali daha nadir olarak görülür, ancak hastalar bu dönemde de sadece izole splenomegali ile başvurabilirler. Bu durum nörolojik bulgular açısından yakın ve dikkatli izlem gerektirmektedir. Erken çocukluk dönemlerinde splenomegali saptansa da olguların yaklaşık %10'unda nörolojik bulgular ortaya çıktığı zaman splenomegali düzelmiş olabilir. Hastalığın en sık görülen formu bu dönemde ortaya çıkan nörolojik başlangıçlı formdur.

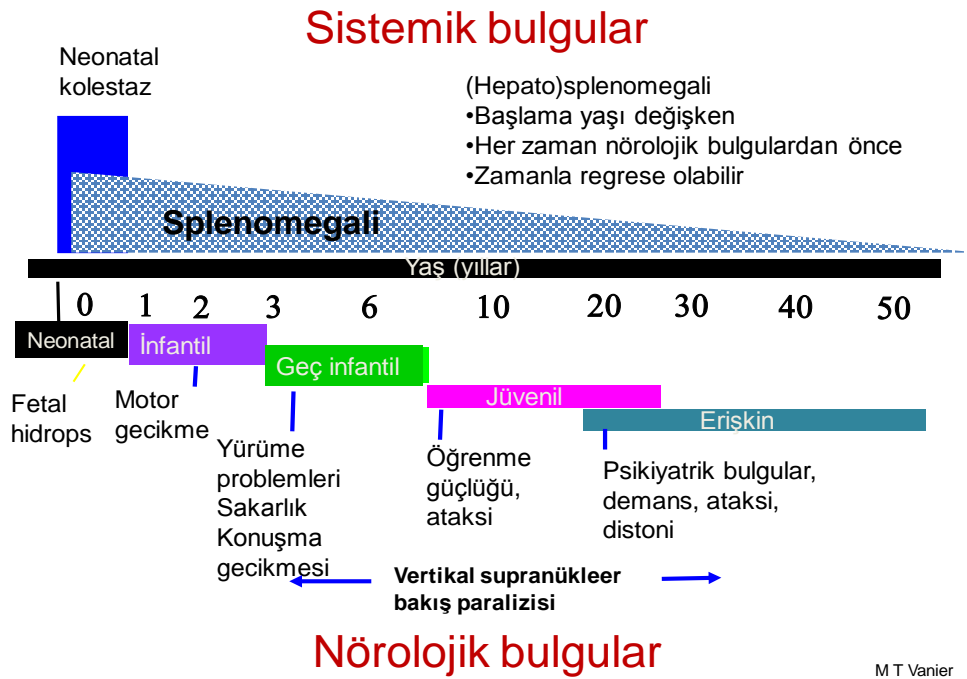
Dikkat eksikliği ve yazı yazma ile ilgili problemler başlangıç bulgusu olabilir. Hastaların neredeyse tamamında VSBP mevcuttur. Çoğunlukla hastalığın ilk bulgusu VSBP'dir. Öğrenme güçlüğü ve apraksi gittikçe artar, ataksi belirgin hale gelmeye başlar. Geç infantil dönemden itibaren başlayıp juvenil döneme kadar ağırlaşan serebellar becerilerdeki bu bozulmalar Purkinje hücrelerindeki ilerleyici yıkımı yansıtmaktadır.

Çoğunlukta gülme ile tetiklenen katapleksi ve hareketle tetiklenen distoni bu dönemde sık görülebilen bulgulardandır. Hastaların yarısında değişik şiddet ve karakterde nöbetler görülebilir. Yaşam süresi değişkendir.

### 2.4.5. Adölesan ve Erişkin Dönem (>15 yaş):

Bu dönemde hastaların belirgin bir kısmında klinik olarak splenomegali saptanamamaktadır. Bu hastalarda ultrasonografik olarak minimal splenomegali saptanabilmektedir. Motor ve kognitif bulguların başlamasından çok önce psikiyatrik bulgular görülebilir. Paranoid düşünce bozukluğu ve işitsel ve/veya görsel halüsinasyonlar ile giden akut başlangıçlı ve progresif psikoz çoğunlukla görülen psikiyatrik bulgulardır. Bu evrede nörolojik muayene normal olabilir. Diğer psikiyatrik bulgular depresyon, sosyal izolasyon, aşırı agresiflik, davranış problemleri, transient görsel halüsinasyonlar, bipolar bozukluk ve obsesif-kompulsif bozukluktur(13,14). Nöropsikiyatrik bulguların başlama yaşı  $25 \pm 9.7$  yaşdır. Sırasıyla bu dönemde en sık görülen bulgular serebellar ataksi (%76), VSBP (%75), dizartri (%63), kognitif bozukluklar (%61), hareket bozuklukları (%58), splenomegali (%54), psikiyatrik bozukluklar (%45) ve disfaji (%37)'dir. Distoni, kore, Parkinsonizm gibi hareket bozuklukları juvenil forma göre daha sık görülür. Epilepsi daha nadir olarak ortaya çıkar (%15). Hastalık seyri juvenil form ile benzerdir. Hastalar ortalama 35-40 yaşlarında kaybedilmektedir(1,2).

Hastalığın doğal seyri, hastalık dönemlerine göre sistemik, nörolojik ve psikiyatrik bulguların dağılımı Şekil 2.3. ve Tablo 2.1.'de görülmektedir.



Şekil 2.3. Hastalık bulgularının yaş ve evreye göre şematik dağılımı(2)

**Tablo 2.1.** Sistemik ve nörolojik bulguların dönemlere göre sınıflandırılması

<b>Dönem</b>	<b>Hastalık Bulguları</b>
<b>Pre/perinatal (0-3 ay)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-immün hidrops fetalis</li> <li>• Assit</li> <li>• Karaciğer yetmezliği</li> <li>• Kolestatik hepatit</li> <li>• (Hepato)splenomegali</li> <li>• Pulmoner tutulum</li> </ul>
<b>Erken infantil (3 ay-2 yaş)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organomegali ± Gelişim basamaklarında gecikme</li> </ul> <p style="text-align: center;">Santral hipotoni İşitme kaybı VSBP (genellikle farkedilmez)</p>
<b>Geç infantil (2-6 yaş)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organomegali ± Sık düşmeler, sakarlık</li> </ul> <p style="text-align: center;">İlerleyici ataksi, distoni, disfaji, disartri Santral hipotoni İşitme kaybı Nöbetler (parsiyel veya jeneralize) Katapleksi VSBP (genellikle bulunur)</p>
<b>Jüvenil (klasik) (6-15 yaş)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organomegali ± Okul başarısızlığı, öğrenme güçlüğü</li> </ul> <p style="text-align: center;">Davranış problemleri Sık düşmeler, sakarlık İlerleyici ataksi, distoni, disfaji, disartri Miyoklonus Katapleksi Nöbetler VSBP (genellikle bulunur)</p>
<b>Adölesan ve erişkin (&gt; 15 yaş)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organomegali (%50 sıklıkla saptanır)</li> <li>• Sakarlık, yavaş ilerleyen motor belirtiler</li> <li>• Katapleksi</li> <li>• Psikiyatrik belirtiler</li> <li>• Kognitif kötüleşme, demans, öğrenme güçlüğü</li> <li>• VSBP (genellikle bulunur)</li> <li>• Miyoklonus</li> <li>• Nöbetler (parsiyel veya jeneralize)</li> </ul>

## 2.5. ETİYOLOJİ ve PATOGENEZ

NP-C'de hastalık patogenezi yukarıda da bahsedildiği gibi karaciğer ve santral sinir sistemi hücrelerinde hücre içi kolesterol transportunda geç endositoz döneminde bozukluk ve kolesterol birikimine bağlı ortaya çıkar. Hücre içi kolesterol birikiminin hücre ölümüne nasıl yol açtığı henüz net değildir.

Hem NPC1, hem de NPC2 genlerindeki mutasyonlar hastalığa neden olabilir. Mutasyonların %95'i büyük bir membran glikoproteinini kodlayan NPC1 geninde yer alır. Diğer kısmı ise kolesterole yüksek ilgisi olan çözünebilir bir lizozomal proteini kodlayan NPC2 genindedir. NPC1 ve /veya NPC2 geninde mutasyon sonucu endositozla hücre içine alınmış olan kolesterolün işlenmesi, kullanılması ve taşınması bozulur. Bu da dokularda, özellikle nöronal dokuda, hücre içi kolesterol birikimini ve sfingomiyelin metabolizmasındaki bozulmayı açıklamaktadır. NPC1 ve NPC2 genlerinin işlevi henüz net olarak tanımlanmamıştır.

Hastalık ilerledikçe özellikle serebellum purkinje liflerinde ilerleyici hasar ortaya çıkar. Hastalık tutulumunun neden özellikle bu bölgede ilerlediği ve Purkinje hücrelerine özgüllük gösterdiği henüz bilinmemektedir(15).

### 2.5.1. Hücre biyolojisi ve kolesterolün taşınması

Ekzojen kolesterolün kaynağı endositoz ile hücre içine alınan düşük yoğunluklu lipoproteinlerdir(LDL). LDL hücre içerisinde geç endozom/lizozomlara taşınarak hidrolize edilir ve serbest kolesterol ortaya çıkar. Normal hücrelerde serbest kolesterol hızlı bir şekilde endozomların dışına çıkarılır. Bu transporta arka arkaya önce NPC2, daha sonra da NPC1 proteinleri sırasıyla aracılık eder. NPC1 proteini aracılığıyla lizozom dışına çıkarılan kolesterol, buradan plazma membranına taşınır. Bir kısmı suda çözünen ve geçirgenliği az olan siklodekstrin isimli oligosakkaridlere yüksek ilgiyle bağlanarak hücre dışına aktarılır. Bir kısmı ise endoplazmik retikuluma geri transport edilir.

Niemann-Pick tip C hastalarının hücrelerinde kolesterol endozomal sistemi terk edemez ve lizozomlar içerisinde birikir. Bu birikim hastalığın temel patogenezi oluşturur ve bu birikime bağlı olarak tüm LDL kolesterol homeostazı ile ilgili yollarda (özellikle kolesterol ester oluşumunda) belirgin bozulma ortaya çıkar. Kolesterol birikimi ayrıca

endozomal/lizozomal sistemin iki temel reseptör proteini olan Rab-7 ve mannoz-6-fosfatın hücre içi taşınmasına ve glukozil seramid hidrolizinde bozukluğa neden olur, bu şekilde hücre içi endozomal/lizozomal sistem disfonksiyonuna katkıda bulunur.

Nöronal fonksiyon bozukluğunun patogenezi çok daha karmaşıktır. Santral sinir sisteminde kolesterol bölgesel olarak çoğunlukla oligodendroglialarda, daha az olarak da astrositler ve nöronlarda üretilir. Ayrıca nöronlar az miktarda kolesterolu glial hücrelerde Apo-E geri alımı ile de elde edebilir. Kimyasal olarak ölçüldüğünde NP-C hastalarının serebral gri cevher dokusunda kolesterol artışı saptanamamıştır. Ancak hem NPC1 hem de NPC2 mutasyonu olan farelerde heterozigotlarda da homozigotlar gibi fibroblast kültürlerinde nöronlar ve glial hücrelerin gövdelerinde esterifiye olmamış kolesterol birikimi olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda distal aksonlardaki kolesterol seviyesinin düşüklüğü nöron içi kolesterolün dağılım dengesindeki bozulmayı göstermektedir. Özellikle nöronal dokuda biriken lipitler GM2 ve GM3 gangliozidlerdir. Dokuda bahsedilen lipitlerin birikimi sonucu nöropatolojik olarak nöroinflamasyon, nöroaksonal distrofi, nörofibriler yumak oluşumu, ektopik dendritlerin aşırı büyümesi ve meganörit meydana gelmektedir(16).

Biriken kolesterol metabolitlerinin değişken bir yoğunluk göstermesi nedeniyle hastalığın varyant formu yakın zamanda tanımlanmıştır. Bu fenotipin özellikle bazı NPC1 mutasyonları ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fenotipik olarak hastalığın yavaş ilerleyen ve geç başlangıçlı formuyla ilişkilendirilmeye çalışılsa da, adölesan/erişkin başlangıçlı hastalarda da fibroblastlarda beligin kolesterol taşınma bozukluğu ile ilişkili bulgulara rastlanmaktadır. Ayrıca hastalığın varyant formunu taşıyan, juvenil başlangıçlı hastalık nedeniyle kaybedilen iki kardeşte de karaciğer dokusunda kolesterol birikimine rastlanmamasına rağmen nöronal dokuda tipik olarak GM2 ve GM3 gangliozitlerin birikiminde belirgin artış olduğu görülmüştür(17).

### 2.5.2. NPC1 ve NPC2 proteinleri

NPC1, 1252 aminoasitlik, 13 transmembran bölgesi olan bir glikoproteindir. Transmembran bölgeleri özellikle 3-hidroksi 3-metilglutaril Koenzim A (HMG-CoA) redüktaz enziminin sterol algılayan bölgesi ile homoloji göstermektedir. Asıl lokalizasyonu geç endozomlarda Rab7-pozitif, mannoz-6-fosfat-reseptör-negatif geç endozomal kompartmandır. Mutasyonları yaklaşık 1/3'ü 855-1098 aminoasit rezidülerini kapsayan proteinler arası ilişkide görev alan bölgesindedir. Ayrıca proteinin N-termimal kısmında 25-

264 aminoasid rezidüleri arasındaki oldukça korunmuş bir bölgesi kolesterol bağlayıcı bölgeye sahip olması açısından önemlidir.

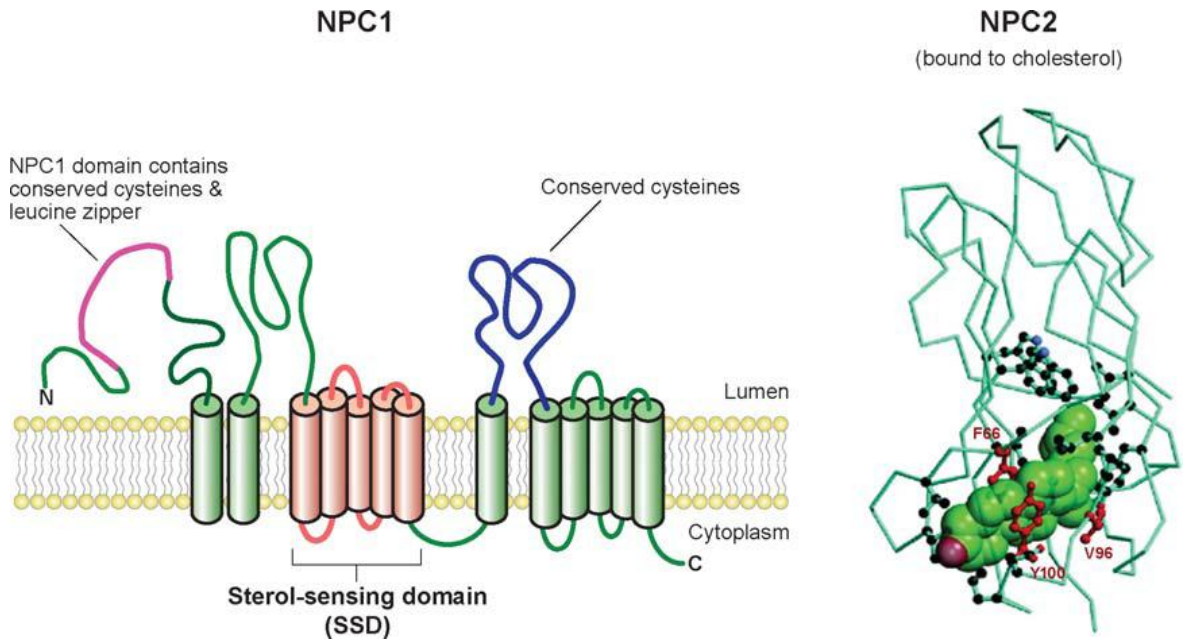
NPC2 (14q24.3) ise daha küçük, 132 aminoasit içeren, çözünebilir bir lizozomal proteindir. Lizozom içerisine mannoz-6-fosfat reseptörü aracılığı ile taşınır. Kolesterolle 1:1 submikromolar afinite ile bağlanmaktadır. NPC2 proteininin kolesterol bağlayıcı bölgesinde saptanan mutasyon p.S120P mutasyonu hastalığın juvenil nörolojik başlangıçlı ve yavaş ilerleyen formunda saptanmıştır.

NPC1 proteininin yapısal olarak sisteinden zengin bölgeleri ve sterol algılayıcı bölgesinde ortaya çıkan mutasyonların proteinin ekspresyonunda ve kolesterol taşınmasındaki bozukluğun düzeltilmesinde olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir. Bu NPC2 proteininin yapısal olarak kolesterolle bağlanmasında önemli F66, V96 ve Y100 kalıntıları ve NPC1 proteininin yapısal korunmuş bölgeleri şematik olarak Şekil 2.4.'te görülmektedir.

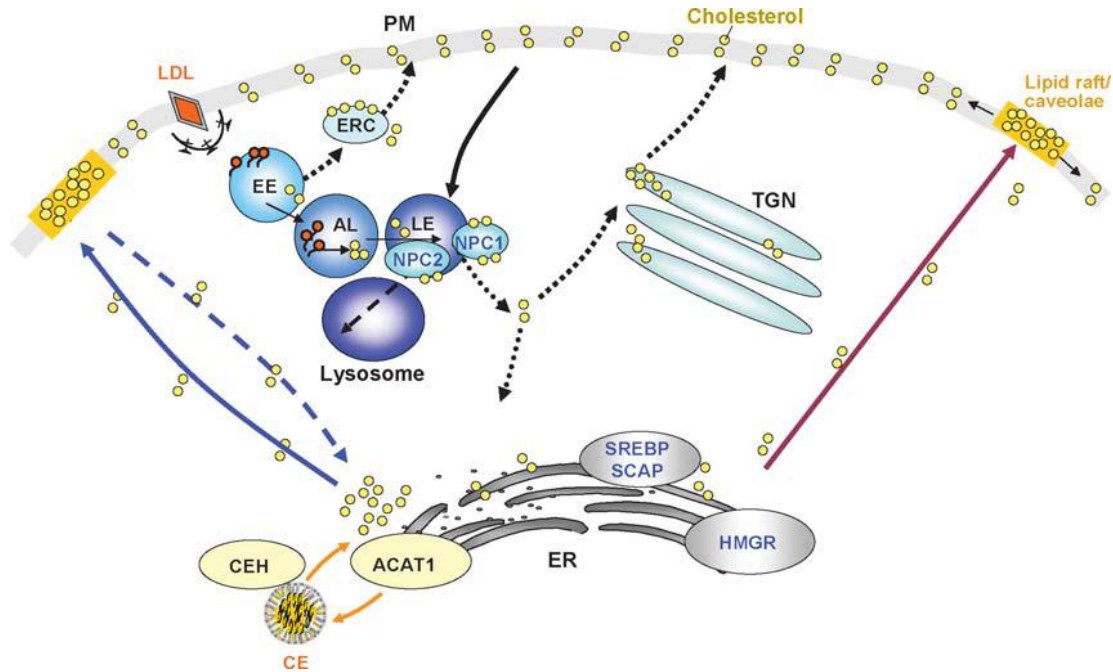
İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalar hem NPC1 hem de NPC2 proteinini kolesterolün lizozomlardan dışarıya çıkarılmasında rolü olduğunu göstermiştir(Şekil 2.5.). Kolesterolün NPC1 proteinine bağlanması ve ayrılması NPC2 proteini tarafından hızlandırılmaktadır(18). Lizozomların içinde salınan kolesterol NPC2 proteinine hidroksil grubundan bağlanır. Daha sonra NPC1 proteinini N-terminal bölgesine transferi sırasında hidrofobik bölgenin membran ve glikokaliks tabakasını geçmesi sağlanır.

Kolesterolün plazmadan endoplazmik retikuluma geri alımı sırasında NPC1 proteininin görevi yoktur. Endojen olarak salgılanan kolesterolün işlenmesi sırasında bu proteinlerin görevi olup olmadığı ise halen tartışılmaktadır. Geç endozom ve lizozomlardaki birleşme ve ayrışma reaksiyonlarında da görevleri olduğu düşünülmektedir(19-21).





**Şekil 2.4.** NPC1, NPC2 proteinlerinin yapısı, korunmuş sisteinden zengin bölgenin ve sterol hassas bölgenin şematizasyonu, kolesterole bağlanması(19).



**Şekil 2.5.** Geç endozom/lizozom, endoplazmik retikulum plazma membranı ve trans-golgi cisimciği arasında kolesterol taşınması ve ilişkili proteinler(19).

### 2.5.3. Dokularda lipit birikimi

NP-C1 ve NP-C2 hastalarında benzer bir hastalık profili ortaya çıksa da kolesterolün beyin ve nöronal olmayan dokuda birikimi birbirinden farklıdır. Karaciğer ve dalakta kompleks bir birikim paterni görülür. Herhangi bir yapısal kolesterol metabolitinin birikimi daha baskın değildir. Esterifiye olmamış kolesterol, sfingomyelin, bismonoaçil gliserol fosfat, glikolipitler (özellikle glikozilseramid ve laktozilseramid), serbest sfingozin ve sfinganin birikimi görülebilir. İnsanlarda dalakta bu metabolitlerin birikimi karaciğere oranla daha yoğundur. Beyin dokusunda ise kolesterol veya sfingomyelin birikimi belirgin değildir. Glikolipitlerin (özellikle GM2 ve GM3 gangliozitlerin) birikiminde ise 10-20 kata kadar artış görülebilir. Serbest sfingozin birikimi ise beyin dokusunda karaciğer ve dalağa göre daha az düzeydedir. Fare deneylerinde miyelin lipitlerinde de belirgin bozukluk saptansa da, insanlarda hastalığın ancak erken infantil nörolojik başlangıçlı formunda miyelin lipitlerinde bozulma görülmüştür.

Nöronal dokuda lipit birikimine bakıldığında GM2 gangliozitlerin daha erken dönemlerde birikmeye başlamasının diğer lizozomal depo hastalıklarına göre NP-C'de daha sık görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca sfingozin birikiminin nöronal dokuda başlayan patojenik değişiklikleri birincil tetikleyicisi olduğu, lizozomlardaki kalsiyum homeostazı üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Fetuste 24. haftada beyin dokusunda gangliozit ve sfingozin birikimi saptanmamasına rağmen visseral dokuda belirgin bir lipit depolanması başlar.

Santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem üzerine kolesterol depolanmasının rolü üzerine pek çok çalışma yapılsa da pulmoner tutulumun patofizyolojisi halen net değildir. Hayvan denekler ile yapılmış bir çalışma mevcuttur. NPC1 gen defekti olan farelerin bronkoalveolar lavaj sıvılarında kolesterol düzeyinin 9 kat, NPC2'lerde ise 35 kat arttığı saptanmıştır. Hem NPC1 hem de NPC2 gen mutasyonu olan farelerde tip 2 alveoler hücrelerde surfaktan sisteminde bozukluklar mevcuttur(22).

### 2.5.4. Nöronal yıkımda mitokondriyal fonksiyon kaybı ve oksidatif hasarın rolü

Santral sinir sistemi oksidatif hasara diğer sistemlere göre daha duyarlıdır. Bu durum çoklu doymamış yağ asitlerinin yüksek konsantrasyonlarda bulunması nedeniyle lipit

peroksidasyonuna yatkınlık olması, enerji üretimi için kullanılan oksijen miktarının çok yüksek olması ve antioksidan mekanizmaların yeterli olmaması ile açıklanabilmektedir.

Pek çok nörodejeneratif hastalıkta olduğu gibi NP-C'de de ortaya çıkan mitokondriyal disfonksiyonun nöronal oksidatif hasara katkıda bulunduğu düşünülmektedir. NP-C'li fare deneylerinde mitokondriyonların küçük yuvarlak şekilli olduğu, içeriğindeki kolesterol miktarının daha yüksek olduğu, beyin, kas ve karaciğer dokularında ATP düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Buradan yola çıkarak mitokondri içinde lipit birikiminin disfonksiyona yol açtığı düşünülmüştür. Kolesterol şelasyonu mekanizmasıyla kullanılan siklodekstrin tedavisine cevap olarak ATP sentezi ve mitokondri fonksiyonlarında korunma saptanması "mitokondriyal kolesterol birikimine bağlı disfonksiyon" hipotezini destekleyen bir bulgu olarak ortaya koyulmaktadır. Ayrıca nöron hasarına, mitokondri disfonksiyonu sonucu biriken serbest radikallerin yarattığı oksidatif hasarın proapoptotik genlerde aktivasyon oluşturması ve bu durumun hücre apoptozisi ile sonuçlanmasının katkıda bulunuyor olabileceği hipotezi ortaya çıkmıştır.

Nöronlarda indirgenmiş glutatyon seviyesi daha düşüktür. Mitokondrielerde bulunan glutatyon organizmanın reaktif oksijen radikallerine karşı en önemli antioksidan mekanizmalarından biridir. NP-C modellerinde mitokondri içinde biriken kolesterolün direkt etkisi olarak glutatyonun mitokondri içine taşınması da bozulmuştur. Hem glutatyon peroksidaz hem de katalaz gibi antioksidan mekanizmalarda görevli enzimlerin aktivitelerindeki azalma reaktif oksijen radikallerine bağlı hasar ve indüklenmiş apoptozis nedeniyle nöronal yıkıma katkıda bulunmaktadır(23).

#### **2.5.4.1. Oksisteroller**

NP-C'de temel mekanizma serbest kolesterolün dokularda birikimi olduğundan oksidatif stres ve reaktif oksijen metabolitlerine maruz kalan dokuda okside edilmiş kolesterol ürünleri olan oksisterol düzeylerinde de artış olmaktadır. Hayvan deneylerinde plazma, doku ve makrofajlarda özellikle 7-ketokolesterol, 7 $\beta$ -hidroksikolesterol ve kolestan-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -triol düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir(24,25).

### 2.5.5. Hastalık yapıcı mutasyonlar ve Genotip-Fenotip ilişkisi

Ocak 2010 itibariyle *NPC1* gen varyant sayısı 244, *NPC2* gen varyantı sayısı 18 iken Temmuz 2013'e gelinliğinde *NPC1* geninde hastalık yapıcı mutasyon sayısı 300'e yaklaşmıştır. *NPC2* geninde ise beş adet hastalık yapıcı mutasyon tanımlanmıştır(26). *NPC1* geninde 60'ın üzerinde polimorfizm tanımlanmıştır ve bazıları oldukça sık görülmektedir.

*NPC1* geni 18q11-q12 bölgesinde bulunan 25 ekzonluk, 56 kb'lık bir gendir. Genin pI1061T mutant alleli Fransa ve İngiltere bölgesindeki mutasyonların %20-25'ini oluşturur. Bu mutasyon, İspanyol-Amerikalarda da sık görülür; ancak İtalya, Portekiz, İspanya bölgesinde çok daha nadirdir. Bu mutasyon homoallelilik olarak saptandığında hastaların fibroblastlarında çok belirgin kolesterol trafiğinde bozulmalar saptanmış, hastalığın juvenil nörolojik başlangıçlı formu ile ilişkilendirilmiştir. Heteroallelilik olarak ortaya çıkıyorsa infantil başlangıçlı ağır nörolojik forma yol açmaz. Protein ürününün katlanmasındaki bozukluğa bağlı endoplazmik retikulum yapısında bozulmaya yol açan bu mutasyon, şaperon tedavisi için iyi bir aday olarak görülmektedir.

Avrupa'da en sık görülen ikinci *NPC1* mutasyonu ise p.P1007A mutasyonudur. Klinik bulgular "biyokimyasal varyant" fenotipinin prototipi olarak ortaya çıkar. Bu mutasyon homoallelilik olarak iki adet erişkin başlangıçlı form hastalığa sahip kardeşlerde gösterilmiştir. Ayrıca ataksi ve distoninin ön planda görüldüğü I1061T homozigot mutasyonlu 2 kardeş vaka varyant biyokimyasal fenotipin diğer örnekleridir(27).

Genotip-fenotip ilişkisi ile ilgili yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda genellikle frameshift ve nonsense mutasyonların en ağır seyirli nörolojik form ile birliktelik gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca sterol-hassas bölgedeki homozigot mutasyonlar da olgun *NPC1* proteininin total yokluğuna sebep olarak hem klinik hem de biyokimyasal belirteçler açısından oldukça ağır bir hastalık fenotipi ile kendini göstermektedir. Sisteinden zengin bölgedeki mutasyonlar tüm hastaların 1/3'ünü oluşturur ve klinik olarak oldukça değişken bir fenotip gösterir.

*NPC2* geni 14q24.3 bölgesinde yer alan, 5 ekzondan oluşan bir gendir. E20X nonsense mutasyonu diğerlerine göre göreceli olarak daha siktir. Tüm nonsense mutasyonlar ağır bir klinik fenotipe yol açar. Bazı missense mutasyonlar juvenil ve erişkin başlangıçlı daha değişken bir klinik fenotip ile ilişkili olabilir.

Sonuç olarak hem NPC1 hem NPC2 açısından bakıldığında klinik fenotip nörolojik bulgular açısından genotiple iyi korelasyon göstermektedir; ancak sistemik bulgularla genotip ilişkisi saptanmamıştır(28).

## **2.6. TANISAL İNCELEMELER ve ALGORİTMA**

### **2.6.1. İlk Klinik Değerlendirme**

NP-C hastalığından şüphe etmek klinik olarak hastada özgül bulgular veya bu bulguların kombinasyonları (Örn. Splenomegali ve katapleksi, splenomegali ve VSBP) mevcutsa kolaydır. Ancak infant ve yenidoğan hastalarda oldukça değişken klinik başvurular söz konusudur. Nörolojik bulgular başlamadan çok önce hastalarda izole splenomegali veya hepato-splenomegali mevcut olabilir. Sonuç olarak organomegali olmayıp sadece nörolojik bulguları olan ya da erişkin yaşta psikiyatrik bulgularla gelen olgulara tanı koyma güçlüğü ortaya çıkar. İlk bulgu ile tanı arasındaki süre belirgin uzamakta veya bu hastalar hiç tanı alamayabilmektedir. Bu nedenle hastaların tanı alma yaşları da oldukça değişkendir.

Hastalarda ilk olarak büyüme parametreleri ve vital bulgular kaydedilmelidir. Yenidoğan sarılığı öyküsü, nörolojik gelişim basamakları, gelişim basamaklarında gerileme olup olmaması, anne-baba arasında akrabalık olması, kardeş ve akrabalarda NP-C öyküsü, ilk nörolojik bulguların başlama tarihi açılarından ayrıntılı tıbbi özgeçmiş ve soygeçmiş sorgulanmalıdır. Sistemik muayeneden sonra ilk nörolojik muayenede kas tonusu ve kas gücü değerlendirmesi, derin tendon refleksi, ataksi ve distoni değerlendirmesi, yutma testleri, oftalmolojik ve psikometrik değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. Anormal sakkadik göz hareketleri sıklıkla hastalığın en erken nörolojik bulgusu olabilir. Bu muayene hekimler tarafından çoğunlukla yapılmamakta veya hafif bulgular göz ardı edilebilmektedir. Genelde yukarı ve/veya aşağı sakkadlarda belirgin bozulma söz konusudur. Vertikal sakkadların hareketinin başlamasında belirgin gecikme, hızında yavaşlama klinikte vertikal supranükleer bakış parezisi olarak kendini gösterir. VSBP'nin ilk fark edildiği dönemlerde öncelikle aşağı bakış etkilenir. İlerleyen dönemde horizontal bakış da etkilenebilir. Katapleksinin şiddeti gülme ile başta öne düşme den tam kollapsa kadar değişebilen derecelerde olabilir.

## 2.6.2. NP-C Şüpheli İndeksi

NP-C şüpheli indeksi hastalara erken tanı koymayı sağlamak amacıyla oluşturulmuş bir skorlama sistemidir. Bu sistemde hastalığın özgül bulguları visseral, nörolojik ve psikiyatrik olarak üç kategoride sınıflandırılmıştır(Şekil 2.6.). Ayrıca hastaların NP-C'li kardeş ve/veya akrabalarının olup olmaması da dikkate alınarak tahmini risk skoru(TRS) hesaplanmaktadır. Hesaplanan TRS  $\geq 70$  ise hasta ileri genetik inceleme için referans bir merkeze yönlendirilmelidir, 40-69 ise tanısız açıdan diğer tetkiklere başvurulabilir (Filipin boyama, kitotirozidaz düzeyi...vb.), bu amaçla şüpheli hasta referans merkezlere danışılabilir. TRS <40 ise şüpheli hastada NP-C olma olasılığı düşüktür, bu açıdan izlem veya ayırıcı tanıdaki diğer hastalıklar değerlendirilmelidir. TRS hesaplanırken hastaların sadece bir kategorideki hastalık bulgularını göstermesi veya birden fazla kategoride NP-C bulgularını göstermesine göre TRS değişmektedir. Birden fazla kategoride NP-C bulguları saptanan şüpheli hastaların TRS'leri daha yüksek olmaktadır.

	Visseral	Nörolojik	Psikiyatrik
<b>Çok güçlü</b> 40 puan/madde		<ul style="list-style-type: none"> <li>Vertikal supranükleer bakış perezisi <input type="checkbox"/></li> <li>Jelastik katapleksi <input type="checkbox"/></li> </ul>	
<b>Güçlü</b> 20 puan/madde	<ul style="list-style-type: none"> <li>Açıklanamayan neonatal uzamış sarılık ve kolestaz <input type="checkbox"/></li> <li>İzole açıklanamayan splenomegali(öyküde veya mevcut) +/- hepatomegali <input type="checkbox"/></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Presenil kognitif bozukluk veya demans <input type="checkbox"/></li> </ul>
<b>Orta</b> 10 puan/madde		<ul style="list-style-type: none"> <li>Ataksi, sarsaklık, sık düşme <input type="checkbox"/></li> <li>Dizartri ve/veya disfaji <input type="checkbox"/></li> <li>Distoni <input type="checkbox"/></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Psikotik bulgular <input type="checkbox"/></li> </ul>
<b>Zayıf</b> 5 puan/madde		<ul style="list-style-type: none"> <li>Edinilmiş ve ilerleyici spastisite <input type="checkbox"/></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tedaviye dirençli psikiyatrik bulgular <input type="checkbox"/></li> <li>Diğer psikiyatrik hastalıklar <input type="checkbox"/></li> </ul>
<b>Destekleyici</b> 1 puan /madde	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidrops fetalis <input type="checkbox"/></li> <li>Fetal asit olan kardeş <input type="checkbox"/></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipotoni <input type="checkbox"/></li> <li>Gelişim Basamaklarında gecikme <input type="checkbox"/></li> <li>Nöbetler(parsiyel veya jeneralize) <input type="checkbox"/></li> <li>Miyoklonus <input type="checkbox"/></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adölesan döneminde agresif ve yıkıcı davranışlar <input type="checkbox"/></li> </ul>
Kategori	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Kategori kombinasyonu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Visseral &amp; psikiyatrik kategori <input type="text"/></li> <li>Visseral &amp; nörolojik kategori <input type="text"/></li> <li>Nörolojik &amp; psikiyatrik kategori <input type="text"/></li> </ul>		
Aile öyküsü	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kardeşlerde NP-C <input type="checkbox"/></li> <li>Kuzenlerde NP-C <input type="checkbox"/></li> </ul>		
40 puan/ vis & psi			
40 puan / vis & nöro			
20 puan / nöro & psi			
40 puan/ 1.derece			
10 puan/ 2. derece			
Tahmin skoru =	<input type="text"/>		

Şekil 2.6. Şüpheli İndeksi Formu (29)

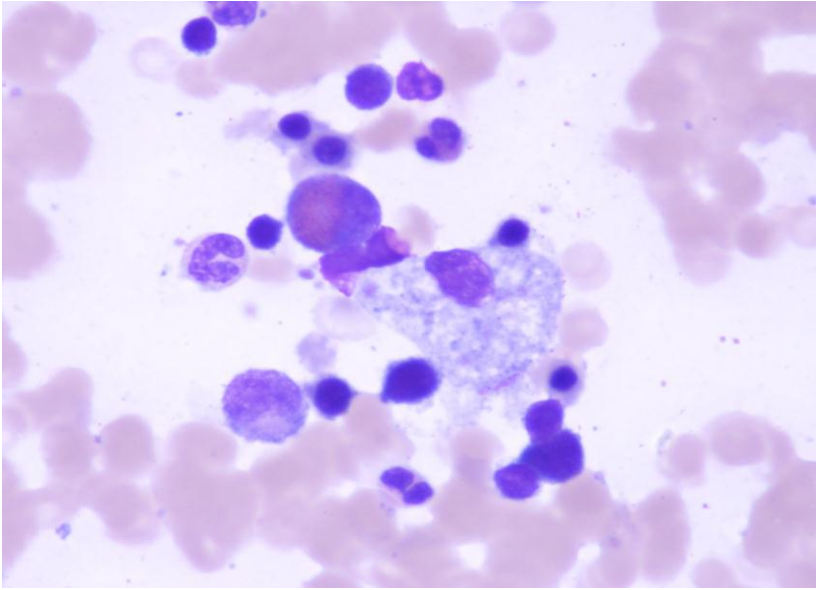
Şüpheli indeksi daha sık görülen hastalıklar dışlandıktan sonra, NP-C açısından şüpheli hastaları saptamak amacıyla hastalıkla ilgili yeterli deneyimi olmayan merkezlerde kullanılabilir. İnfantlarda (<4 yaş) hassasiyetinin daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(29,30).

### **2.6.3. Nörofizyolojik ve Nöroradyolojik İncelemeler**

İşitme değerlendirmeleri (odyogram ve/veya beyin sapı uyarılma potansiyelleri) çoğunlukla anormaldir. Manyetik rezonans(MR) görüntüleme ve bilgisayarlı tomografide çoğunlukla tanısız olmayan değişiklikler görülür. Serebral ve serebellar atrofi, daha ağır nörolojik formlarda beyaz cevher lezyonları görülebileceği gibi tüm nöroradyolojik incelemeler normal de olabilir. Nadiren periferik nöropati görülebilir. Radyolojik görüntülemelerin tedavideki etkinliğin değerlendirilmesi amacıyla takipte kullanılmasını öneren çalışmalar mevcuttur. 24 ay miglustat tedavisi verilen 3 erişkin hastada klinik olarak hafif derecede iyileşme saptanırken MR spektroskopide(MRS) Kolin/kreatinin oranında hafif azalmanın devam ettiği görülmüş. N- Asetil Aspartat(NAA)/Kolin oranında değişiklik saptanmamış. Bu sonuçlarla, Miglustat tedavisi altında hastalarda uzun süreçte, nörolojik bulgular şiddetli olsa da klinikle eş zamanlı MRS bulgularında düzelme olduğu görülmüş. Daha geniş hasta gruplarında tedavi takibinde MRS kullanımının değerlendirilmesi önerilmiştir(31).

### **2.6.4. Histolojik İnceleme**

Sıklıkla kemik iliğinde köpük hücreleri ve deniz mavisi histiyositler saptanır. Şekil 2.7.'de kemik iliği aspirasyonu ile saptanmış bir köpük hücresi görülmektedir. Köpük hücreleri filipin boyasıyla kuvvetli pozitif olarak boyanır. Cilt, konjonktiva ve karaciğer biyopsileri de tanısız olarak yardımcı olacak yapısal incelemelerin yapılması için faydalıdır. Ancak karaciğer biyopsisi sadece ışık mikroskopik olarak incelenirse yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilmektedir.



**Şekil 2.7.** Kemik iliği incelemesinde köpük hücre

### 2.6.5. Özgül Olmayan Laboratuvar Testleri

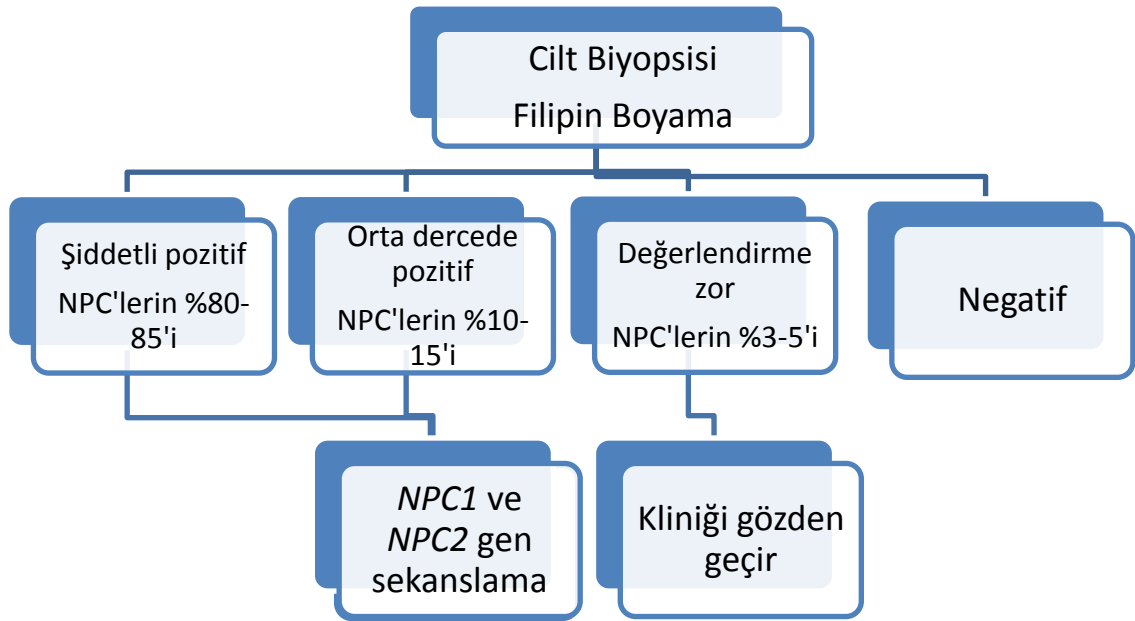
Kolestatik sarılık veya hipersplenizm olmayan hastalarda rutin laboratuvar testleri çoğunlukla normaldir. Lipit profilindeki bozukluklar çoğunlukla kolesterol transportundaki bozukluğun derecesiyle korelasyon gösterir. HDL düşüklüğü sık olarak görülmektedir. Plazma kitotirozidaz aktivitesi neonatal ve infantil başlangıçlı hastalarda, sistemik bulgularla korele olarak yüksek saptanabilir. Geç başlangıçlı hastalarda hafifçe yüksektir; ancak normal de olabilir. Asit sfingomyelinaz aktivitesi ise NP-C'yi Niemann-Pick Tip B (NP-B) ve Tip A (NP-A)'dan ayırmakta yararlı bir enzim analizidir. NP-C'de asit sfingomyelinaz lökositlerde normal veya hafifçe artmış, fibroblastlarda ise parsiyel olarak hafifçe azalmış olarak saptanırken; NP-B ve NP-A'da *sphingomyelin fosfodiesteraz-1 (SMPD1)* genindeki defete bağlı asid sfingomyelinaz düzeyi ve aktivitesi belirgin azalmıştır veya yoktur.

### 2.6.6. Özgül Laboratuvar Testleri

“Filipin” testi, NP-C için öncelikli tanısal inceleme hücre içindeki kolesterol taşınması ve homeostazındaki bozukluğun gösterilmesidir. Bulgular canlı hücrelerde gösterilebileceğinde cilt fibroblast kültürleri kullanılmaktadır. “Filipin” testi uygun ve deneyimli merkezlerde değerlendirildiğinde en özgül ve hassas testtir. Fibroblastlar LDL'den zengin bir ortamda çoğaltılır. Daha sonra hücre içinde bazı özgül komplekslerin ve esterifiye olmamış kolesterolün oluşumunu tetikleyen Filipin boyası ile sabitlenir ve boyanır. Boyanan



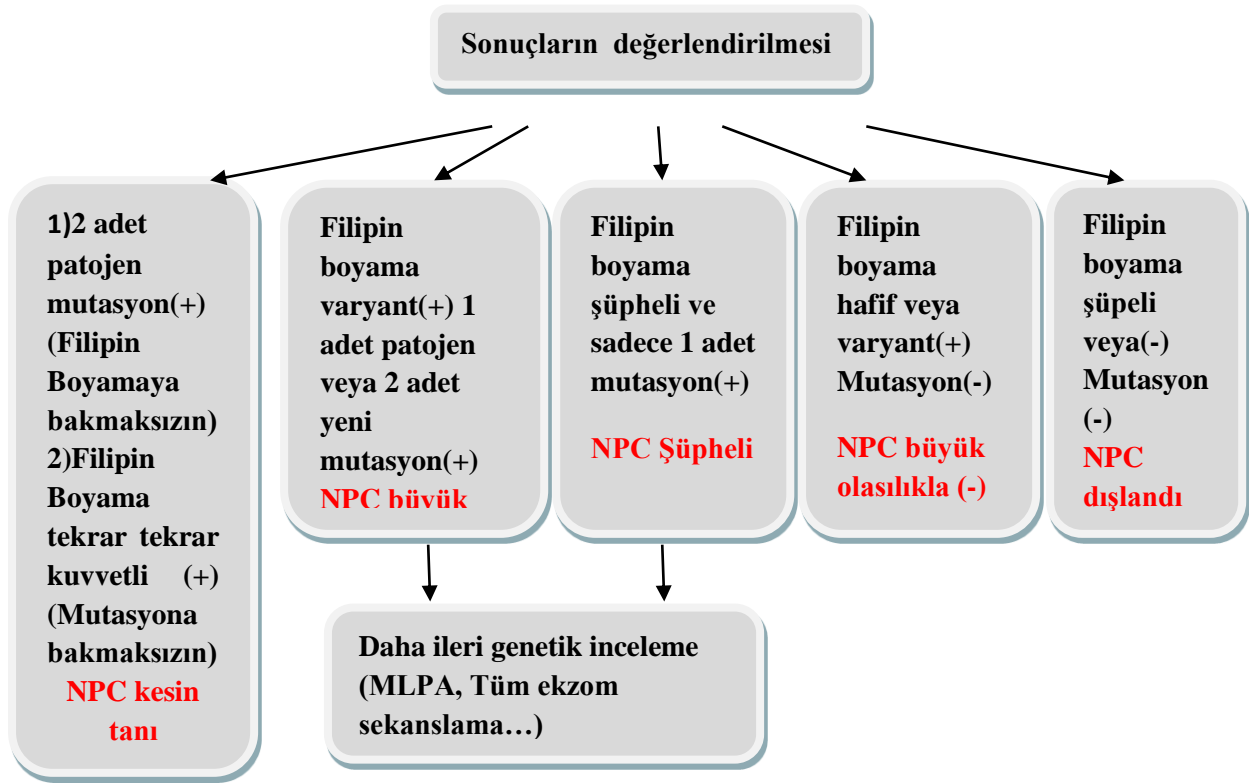
hücreler floresan mikroskopi ile incelendiğinde nükleus çevresinde, kolesterol ile dolu ve güçlü floresan veren veziküller görülür. Bu “klasik” kolesterol depolanma özelliği hastaların %80-85’inde saptanır. Hastaların bazılarında ise “varyant” biyokimyasal fenotip olarak adlandırılan daha zayıf ve değişken bir boyanma özelliğine rastlanır. Bu şekilde minör anomalilere rastalanan veya Filipin testi negatif olup öykü ve klinik değerlendirme sonucu kuvvetle NP-C’den şüphelenilen hastalarda kesin tanıya ulaşmak için mutasyon analizi yapılmalıdır.



**Şekil 2.8.** Filipin boyama sonuçlarına göre tanısal algoritma

Prenatal tanı açısından günümüzde en çok yol gösterici olan metod moleküler genetik inceleme olduğundan tüm tanı alan veya tanıdan kuvvetle şüphelenilen hastalara genetik testler yapılmalıdır. Ayrıca kan bağı olan akrabalar içindeki taşıyıcıları saptamakta da en güvenilir yöntem genetik testlerdir. Hastaların %95’inde etkilenen gen olan *NPC1* 25 ekzondan oluşur, genin tüm ekzonlarını sekanslama tercih elden öncelikli genetik testtir. Bazen bazı hastalarda sadece genin bir alelinde mutasyon saptanır, ya da hiç mutasyon saptanamaz. Böyle bir durumda ya genetik olarak ekzon sekanslama ile ortaya çıkarılmayan derin intronik mutasyonlar mevcuttur, ya da hastalık ortaya çıkartan üçüncü bir gen olma olasılığı söz konusudur. Ayrıca *NPC1* oldukça polimorfik yapıda bir gen olduğundan yeni missense mutasyonları ortaya çıkabileceği her zaman dikkatle ele alınmalıdır. Derin intronik

mutasyonları ve ekzomlardaki büyük delesyonları göstermek için Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) yöntemi kullanılabilir (Şekil 2.9.).



**Şekil 2.9.** Filipin boyama ve genetik test sonuçlarının değerlendirilmesi

## 2.7. AYIRICI TANI

NP-C'de görülen sistemik bulgular (izole splenomegali veya hepatosplenomegali, neonatal kolestaz) ve özgül olmayan bazı nörolojik bulgular (gelişme geriliği, serebellar bulgular) bir arada düşünüldüğünde ayırıcı tanıda Sandoff Hastalığı, Gaucher Hastalığı tip 3 ve asit sfingomiyelinaz eksikliği ile karakterize Niemann-Pick Hastalığı (NP-A ve NP-B) ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Özellikle neonatal ve infantil hastalarda öncelikle kolestatik sarılık yapan nedenler ve idiyopatik neonatal hepatit dışlanmalıdır. NP-C'de kolestaz genellikle erken neonatal dönemde başlar. Eşlik eden splenomegali olması önemli ve yönlendirici bir bulgudur. NP-B'de de kemik iliğinde benzer özellikte köpük hücreleri saptanır. NP-B'de NP-C'den farklı olarak göz muayenesinde retinal pigment anomalileri saptanabilmektedir. NP-C'de retinal anomalilerin görülmesi beklenmez. Ayırıcı tanı için öncelikle lizozomal enzim düzeyleri değerlendirilir. Buna rağmen arada kalınan olgularda genetik incelemeler kesin olarak dışlayıcı ya da tanı koydurucudur.

Wilson Hastalığı fulminan hepatik yetmezlik ile seyreden, ilerleyici nörodejeneratif bulguların görülebildiği bir diğer metabolik hastalıktır. Wilson hastalarında splenomegali hastalığın başlangıç dönemlerinde görülmesi beklenen bir bulgu değildir. Portal hipertansiyon geliştikten sonraki dönemde genellikle hipersplenizm bulgularıyla birlikte ortaya çıkmaktadır. Ayrıca serebellar ataksi, distoni, katapleksi ve VSBP görülebilen diğer hastalıklar dışlanmalıdır. Geç başlangıçlı psikoz olan hastalarda ataksi, dizartri, distoni ve/veya organomegali olması tanısız açıdan önemlidir. Kognitif bozukluklar, ataksi, hareket bozuklukları ve VSBP erişkin başlangıçlı Huntington Hastalığı, Gerstmann–Sträussler–Scheinker Sendromu ve Progresif Supranükleer Bakış Parezisi'nde görülebilmektedir. Huntington Hastalığı ve Gerstmann–Sträussler–Scheinker Sendromu otozomal dominant kalıtım gösteren hastalıklardır. Bahsedilen hastalıkların hiçbirinde organomegali beklenen bulgulardan değildir.

## **2.8. GENETİK DANIŞMANLIK**

NP-C otozomal resesif olarak kalıtılan bir hastalıktır. Antenatal tanı mümkündür. 10-12. haftalarda koryon villus örnekleme yapılarak veya amniyotik hücreler genetik incelemelerle değerlendirilerek fetüsün hastalık durumu anlaşılabilir. Hücre biyolojisi çalışmaları (Filipin testi) uzun süreli ve ayrıntılı bir çalışma olduğundan antenatal tanıda genetik testler öncelikli olarak tercih edilir. Sonuçlar gebeliğin daha erken dönemlerinde elde edilebilmekte ve test güvenilirliği daha yüksek olmaktadır.

## **2.9. TEDAVİ**

Hastalara genellikle semptomatik tedavi verilir. Hastalığın ileri evrelerine gelene kadar nöbetler anti-epileptik tedaviyle kısmen veya tamamen kontrol altına alınabilmektedir. Katapleksi kontrol altına almak için klomipramin, protriptilin veya modafinil kullanılabilir. Spastisitenin azaltılması ve eklem kontraktürlerinin gelişmesini önlemek açısından fizyoterapi oldukça yararlıdır. İnsomnia tedavisi için melatonin kullanılabilir. Hastalığın yavaş seyirli olduğu hastalar özel eğitimde fayda görebilmektedir. İleri evrede ise enfeksiyonların uygun şekilde tedavi edilmesi ve beslenme gücünün düzeltilmesi gerekmektedir.

### 2.9.1. Substrat Azaltıcı Tedavi

NPC1'li fare modellerinde kemik iliği transplantasyonunun(KİT) nörolojik bulgular üzerine etkin olmadığı gösterilmiş. Bir hastada KİT sonrası hepatosplenomegali ve akciğer tutulumu bulgularında gerileme olmasına rağmen nörolojik bulgularda belirgin kötüleşme izlenmiş(32). Ayrıca siroz gelişen hastalara karaciğer transplantasyonu yapıldığında nörolojik bulgularda herhangi bir düzelmeye olmadığı görülmüş. NP-C2 hastalarında ise KİT yapılmasının nörolojik bulgular üzerine daha etkin olduğu düşünülmektedir.

1990'ların başında tedavi stratejileri fazla kolesterol yükünü azaltmak üzerine oluşturulmuştu. Bu nedenle antihiperlipidemik ilaçlar ve düşük kolesterolü diyetler kullanıldı. Ancak 2 yıllık izlem sonucu bu tedavinin nörolojik bulgular üzerine etkisinin olmadığı gösterildi.

Hastalığın nöropatolojik bulgularının bir kısmından glikolipit depolanmasının sorumlu olduğu anlaşıldıktan sonra, 2001 yılında ilk kez Zervas ve ark.(33) tarafından NPC1 mutant fare ve kedilere iminoşeker yapısında bir glikozilseramid sentaz inhibitörü olan Miglustat (N-butyl-deoxynojirimycin, OGT 918) verildi. Her iki türde de kolesterol birikiminde azalma, nörolojik bulguların ortaya çıkma süresinde gecikme ve farelerde yaşam süresinde %20-30 uzama saptandı(34). Daha sonra nörolojik olarak semptomatik olan erişkin ve adölesan hastalarda, sonrasında da 4-12 yaş arası çocuklarda randomize kontrollü çalışmalar yapılmaya başlandı. İlk bildirilere göre 1 yıl ve üzerinde tedavi alan hastalar hareket bozuklukları, yutma, sakkadik göz hareketleri ve kognitif testlerin sonuçlarıyla değerlendirildiğinde hastaların %72'sinde nörolojik bulgularda stabilizasyon saptandı. Geç infantil başlangıçlı ve nöbetlerin ön planda olduğu p.S940L homozigot NPC1 mutasyonu olan bir hastada nörolojik bulgular ve epileptik atak sıklığında stabilizasyon sağlandığı görüldü(35,36). Miglustat tedavisi Gaucher Hastalığı Tip 1 tedavisinde substrat azaltıcı olarak daha önce onaylanmışken Ocak 2009'da Avrupa Birliği tarafından kullanımı ilerleyici nörolojik bulguları olan erişkin ve çocuk NP-C hastalarını da kapsayacak şekilde genişletildi. Pek çok ülkede bu endikasyonla onaylı olarak kullanılan ilk ve tek özgül tedavi haline geldi.

Halen tedavi endikasyonları, tedaviden klinik olarak fayda beklentisi ve tedavi izlem yöntemi ile ilgili tartışmalar mevcuttur. Hastalarda herhangi bir nörolojik bulgu herhangi bir derecede saptandığı anda tedaviye başlanması önerilmektedir. Bilinen tedavi yan etkileri diyare, hazımsızlık, kilo kaybı/büyüme bozukluğu ve tremordur. Yan etkiler nedeniyle sadece

sistemik bulguları olan hastalara tedavi başlanması önerilmemektedir. Miglustat tedavisinin NP-C'nin sistemik bulguları üzerine herhangi bir etkinliğinin bulunmadığı unutulmamalıdır. 2010 yılında Pineda ve ark. (37,38) tarafından oluşturulan modifiye disabilite skalası bilinen 4 parametrelili fonksiyonel skalaya ek olarak nöbet ve okülomotor bozukluk derecesini de içermektedir. Bu adapte edilmiş disabilite skalası skoru 20'nin üzerinde olan hastalarda ağır nörolojik etkilenme nedeniyle miglustat başlanması önerilmediği belirtilmektedir(39).

## 2.9.2. Deneysel Tedavi Yaklaşımları

Hem hücre hem de hayvan modelleri üzerinde ayrıntılı tedavi deneyleri hızlı bir şekilde devam etmektedir. NPC1 proteinin biyokimyasal olarak diğer lizozomal proteinlerde farklı olarak salgılanabilir ve yeniden kullanılabilir olmadığından hücre ve gen tedavisi gibi terapötik yaklaşımlara uygun değildir. Özellikle tek bir NPC1 proteinini barındıran tek tip nöronal hücre içeren fare modelleri üretilmektedir. Pek çok çalışma spontan *NPC1* mutant fare ve *NPC1* veya *NPC2* mutant kedi modelleri kullanılarak yapılmaktadır. Bu hayvanların kullanımı özellikle nöronal disfonksiyonun gösterilmesindeki kolaylık açısından faydalıdır.

NPC'li fare deneylerinde günümüze kadar çeşitli moleküller terapötik etkinliklerinin değerlendirilmesi için kullanılmıştır (İmatinib, kurkumin, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, allopregnanolon, 2-hiproksipropil- $\beta$ -siklodekstrin (2-HP- $\beta$ -C)). Özellikle kronik, günde 2 kez, subkutan, yüksek dozda uygulanan 2-HP- $\beta$ -C tedavisinin NP-C'li farelerde hem karaciğer hem de beyin hücrelerinde lipit depolanmasında belirgin azalma sağladığı, yaşam süreleri üzerine belirgin etki gösterdiği saptanmıştır.

Bu tedavilerin insanlar üzerinde çalışılması ile ilgili çeşitli zorluklar mevcuttur. Ancak uzun dönemde yan etki profillerinin belirlenmesi, tedaviye başlama zamanı ile ilgili soruların cevaplanması ve bu moleküllerin saflığı ve homojenliği ile ilgili kuşkuların giderilmesiyle bu deneysel tedavilerin insanlara da adapte edilebileceği düşünülmektedir.

### 2.9.2.1. Histon Deasetilaz İnhibitörleri

Histon asetil transferaz ve histon deasetilaz enzimlerinin gen transkripsiyonu ve kromatin yenilenmesinde önemli rolü mevcuttur. Hücre proliferasyonu ve doku özgül büyüme aktivitesi üzerine negatif etkisi daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.

Histon deasetilaz inhibitörlerinin (HDİ) NPC1 mutasyonunun mevcut olduğu hastaların fibroblastlarında kolesterol birikiminde azalma sağladığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle *NPC1* gen ekspresyonunda artış sağladığı, NPC1 protein düzeylerini arttırdığı görülmüştür(40). Etki mekanizması tam olarak bilinmese de HDİ'nin NPC1 proteininin endoplazmik retikulumdan dışarıya çıkabilmesini sağlayan bir post-translasyonel stabilizasyon ve modifikasyon sağladığı düşünülmektedir(41). Yine HDİ'lerin I1061T mutasyonu homozigot veya heterozigot pozitif saptanan fibroblastlarda dramatik düzelme sağladığı görülmüştür. *NPC2* mutant insan fibroblastlarında ise herhangi bir etkinlik saptanmamıştır. Panabinostat (LBH589) molekülü kanser tedavisinde Faz 3 çalışmaları yürütülmekte olan bir HDİ'dir. Oral ve intravenöz preparatları mevcut olan ilacın diğer moleküllere göre tolerabilitesinin daha iyi ve kardiyak yan etkilerinin daha az olduğu gösterilmiştir(42).

### 2.9.2.2. Nörosteroidler(Allopregnanolon) ve Siklodekstrinler

Allopregnanolon, NP-C'li fare beyinlerinde eksikliği gösterilmiş olan bir nörosteroid moleküldür. Progesterondan sentezlenerek etkisini GABA-A reseptörleri üzerinden göstermektedir. Nöronal dokuda iskemi, organik lezyonlar ve nöropati gibi nöronal hasar yaratan durumlarda koruyucu etkisi bulunmaktadır. Hayvan modellerinde nörodejeneratif hastalıklarda semptomlarda azalma sağladığı gösterilmiştir(43).

Siklodekstrinler lipofilik moleküllerin biyolojik membranlardan taşınmasını sağlayan halkasal yapıdaki oligosakkarit molekülleridir. Yüksek çözünürlüklü moleküller olması, kombine edildikleri preparatların stabilizasyonunu sağlaması nedeniyle parenteral ilaçlarla kombine edilerek klinik olarak kullanılmakta olan toksisitesi düşük moleküllerdir.

Normal hücrel/nöronal gelişimde rolü olan eksik maddelerin yerine konması stratejisiyle postnatal 7. Gündeki *NPC1* -/- farelere 2-HP-β-C içerisinde çözünerek allopregnanolon verildiğinde yaşam süresinde uzama, gangliyozit birikiminde azalma ve nörolojik bulguların ortaya çıkışında gecikme saptanmıştır(44,45). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçların, kombinasyonda kullanılan 2-HP-β-C ile ilişkili olabileceği düşünülmüş, tek doz 2-HP-β-C allopregnanolon ile kombine edilse de edilmese de benzer etkilerin ortaya çıktığı saptanmıştır(46).

Allopregnanolon, 2-HP- $\beta$ -C ve Miglustat kombine tedavisinin plasebo kontrollü farelerle karşılaştırıldığı bir çalışmada da serebellar Purkinje hücrelerindeki otofajik vakuollerin kontrollere göre daha az olduğu, tedavi grubunun motor fonksiyonlarının kontrollere göre daha iyi olduğu, ancak kognitif parametreler açısından iki grup arasında fark olmadığı gösterilmiştir(47). Kronik siklodekstrin kullanımı ve diğer tedavilerle kombinasyonu ile yapılan başka bir çalışmada da hem NPC1 Hem de NPC2 defektine bağlı hastalık bulgularında gerileme olduğu, allopregnanolon tedavisinin siklodekstrinler olmadan etkisiz olduğu saptanmıştır(48).

İnsanlarda NP-C tedavisi için monoterapi olarak 2-HP- $\beta$ -C kullanımıyla ilgili iki vaka sunumu mevcuttur(49). Her iki hastada da haftada iki veya 3 kez intravenöz enjeksiyon olarak kullanımının hastaların elektroensefalografilerinde(EEG) zemin aktivitesinde kısmi düzelmeler gösterdiği ancak buna rağmen klinik olarak nörolojik bulgularda belirgin düzelme olmadığı, hepatosplenomegalide ise kısmen düzelme olduğu saptanmıştır. Belirgin toksisite bulgusu olmadığı görülmüştür. İlk hastada tedavinin ikinci yılında, aspirasyon pnömonisi nedeniyle izlenirken pulmoner hipersensitivite bulguları saptanmış, steroid ve antihistaminik tedavisiyle düzelme olmuştur(50). Siklodekstrinlerin hayvan deneylerinde kolesterol birikimini azalttığı gösterilmiş olsa da, kan beyin bariyerinden geçişleri kısıtlı olduğundan kolesterolün santral sinir sistemi dışına taşınmasındaki etki mekanizması halen bilinmemektedir.

## 2.10. İZLEM ve PROGNOZ

Hastalığın ilerlemesi ve hastaların tedaviye cevabının değerlendirilmesi için, ilerleyici ve sağ kalım süresini etkileyen nörolojik bulguların kantitatif skalalarla düzenli olarak değerlendirilmesi önemlidir. Hastalığa özgü dört farklı klinik değerlendirme skalası mevcuttur. Tüm skalaların skor aralıkları Tablo 2.2.'de belirtilmektedir. Birinci skalada dört ana parametre yürüme, manipülasyon, yutma ve konuşma değerlendirilmekte, tüm parametrelerin skorlarının toplamı hesaplanarak bir fonksiyonel disabilite skoru oluşturulmaktadır(51)(Tablo 2.3.). İkinci skala ise hastalığın daha çeşitli fenotiplerini de kapsayan ayrıntılı bir skala olup bu skala ile yapılmış kohort çalışmalarında erken başlangıçlı hastalığın klinik olarak hızlı ilerleme gösterdiği anlaşılmıştır. Üçüncü skala hastalıkla ilgili 9 parametreyi kapsayan en geniş ciddiyet skalasıdır. Bu skala ile Yanjanin ve ark.(52) tarafından yapılan hastalık izlem modelinde tüm parametrelerde anlamlı artış mevcuttur. Diğer

çalışmalardan farklı olarak bu ilerlemenin hastalık başlangıç yaşıyla bağlantısı saptanmamıştır. Karimzadeh ve ark.(53) tarafından kullanılan skalanın sonuçlarına bakıldığında 26 aylık Miglustat tedavisi sonrası erken ve geç infantil başlangıçlı hastalarda psikomotor bozukluklarda düzelme, diğer parametrelerde ise stabilizasyon olduğu, sistemik bulgular üzerine tedavinin herhangi bir etkinliğinin bulunmadığı görülmektedir.

**Tablo 2.2.**Hastaların klinik izleminde kullanılabilecek fonksiyonel skalalar(38,51-53)

	Itturiaga skalası	Adapte edilmiş Itturiaga skalası	NIH ciddiye skalası	,Iranian' skalası
Hareket	+	+	+	+
Konuşma	+	+	+	+
Manipülasyon ince motor	+	+	+	+
Yutma	+	+	+	+
Göz hareketleri		+	+	+
Nöbetler		+	+	(+)
İnce ve kaba motor beceriler				+
Kognitif beceriler			+	+
Bellek			+	
İşitme			+	(+)
Skor aralığı	<b>0-18</b>	<b>0-24</b>	<b>0-45</b>	<b>5-18</b>
Modifiye			<b>0-16</b>	
<b>Jelastik katapleksi, narkolepsi, davranış, psikiyatrik, hiperrefleksi, inkontinans, BAEP, respiratuar</b>				

NP-C beklenen yaşam süresi kısaltan, erken ölüme sebep olan ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Ancak hastalar arasında yaşam süresi, nörolojik bulguların başlangıcı ve hastalığın ilerleme hızı açısından farklar mevcuttur. Sistemik hastalık yaşamın erken dönemlerinde ölümcül olabilir. Fetal hidrops ile doğan hastaların tahmini yaşam süresi birkaç gündür. Kolestatik sarılık ile bulgu veren yenidoğanların yaklaşık %10'u karaciğer yetmezliği nedeniyle kaybedilir. Ayrıca erken bebeklik döneminde kaybedilen hastaların bir bölümünde ölüm nedeni pulmoner tutulumla bağlı ağır solunum yetmezliğidir. Bu hastaların büyük bölümünde NPC2 geninde mutasyon mevcuttur. Karaciğer yetmezliği gelişmeyen



hastalarda kolestaz yaşamın yaklaşık 4. ayına kadar kendiliğinden düzelir. Hipersplenizm gelişmesi oldukça nadirdir. Sistemik bulguların başlama yaşı nörolojik bulgulardan bağımsızdır ve nörolojik hastalık için bir tahmini risk belirlemeye yardımcı olmamaktadır. Ancak hastaların büyük bölümünde nörolojik bulguların başlama yaşı hastalık prognozu üzerine belirgin etki göstermektedir. Genel olarak nörolojik bulguların erken başladığı hastalar daha hızlı regresyon göstermekte ve daha erken kaybedilmektedir.

**Tablo 2.3.** Iturriaga ve ark. tarafından tanımlanan 4 parametrelili fonksiyonel disabilite skalası(51)

Fonksiyonel Disabilite Skalası	Skor
<b>Yürüme</b>	
Normal	1
Otonom ataksik yürüme	2
Dışarıda destekli yürüme	3
Ev içinde destekli yürüme	4
Tekerlekli sandalye kullanımı	5
<b>Dil</b>	
Normal	1
Hafif dizartri	2
Ağır dizartri	3
Sözel iletişim yokluğu	4
İletişim yokluğu	5
<b>Manipülasyon</b>	
Normal	1
Hafif dismetri/ distoni	2
Orta derecede dismetri/distoni	3
Ağır dismetri/distoni	4
<b>Yutma</b>	
Normal	1
Ara sıra disfaji	2
Her gün disfaji	3
N/G veya gastrostomi ile beslenme	4

Hastalarda nörolojik olarak motor defisitler mental gerilemeye göre hem daha ağırdır hem de daha hızlı ilerleme gösterir. Gastrostomi gerektiren derecede ağır ve ilerleyici disfaji, ciddi ve dirençli epileptik nöbetler hastalığın ilerleyici dejenerasyon sürecini hızlandırmaktadır.

Daha önce de bahsedildiği üzere “varyant” biyokimyasal fenotipin görüldüğü hastalar genellikle nörolojik bulguların geç juvenil veya adölesan/erişkin dönemde başladığı hastalardır. Bu hastalarda “klasik” fenotipe göre seyir daha yavaş ve daha hafiftir. Ayrıca p.I1061T mutasyonu saptanan hastalarda klinik olarak infantil formlardaki ağır ve hızlı ilerleyici seyir beklenmez. Frameshift ve non-sense mutasyon genotipindeki hastalar ağır seyirlidir. Missense mutasyonlar ise sterol algılayıcı bölge üzerine etki gösterdiğinde bu genotipteki hastalar fenotipte yine hızlı ilerleyici ve ağır bir klinik seyir gösterir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Niemann- Pick tip C hastalarında, hastalık seyrinde erken dönemlerde ortaya çıkan ve hastalığa özgül olan veya olmayan nörolojik bulguların belirlenmesi, bu bulguların hastalığın hangi evresinde ortaya çıktığının saptanması ve erken dönemde ortaya çıkabilecek bulguların belirlenmesiyle hastalardaki tanı gecikmesinin engellenmesi önemlidir. Bu çalışmada hastalarda ilk nörolojik bulguların ortaya çıktığı yaş ve hastaların NP-C tanısı aldığı yaş arasındaki sürenin hesaplanması, bu süreye etki eden faktörlerin değerlendirilmesi, hangi hastalık bulgularının hastaların tanı yaşına nasıl etki ettiğinin anlaşılması amaçlanmaktadır. İkincil olarak, tanı alan hastaların klinik izlemleri ve yutma, yürüme, konuşma fonksiyonlarında, nöbet durumlarında ve psikometrik değerlendirmelerindeki değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda takip edilmekte olan NP-C tanısı almış hastalar hasta grubu olarak, NP-C tanısından şüphe edilen ya da NP-C tanısı dışlanmış hastalar kontrol hastaları olarak dahil edilmiştir. Çalışma retrospektif, tanımlayıcı bir araştırma olarak yapılmıştır. Hastaların doğum tarihi, cinsiyet, ilk nörolojik bulguların ortaya çıktığı yaş, tanı yaşı, ayrıntılı özgeçmiş ve soygeçmiş, nörolojik bulguların ortaya çıkış sırası ve tarihleri, nöbet, ataksi, yutma ve kognitif bozukluk (psikometrik test) değerlendirmeleri, miglustat kullanım durumu, tedavi başlama yaşı ve tedavi süresi, MR, MRS, kitotriozidaz, lipit profili, abdominal ultrasonografi, elektroensefalografi, elektromiyografi, beyin sapı işitsel uyarılma potansiyelleri ve psikometrik değerlendirme sonuçları internet bağlantılı bir veri tabanına retrospektif olarak incelenerek kaydedilmiştir.

Bu çalışmada NP-C tanısı almış, NP-C şüphesi olan ve NP-C tanısı dışlanmış hastalara en az 1 kez Şekil 2.6.'da şematize edilmiş olan şüphe indeksi skorlaması uygulanarak gruplar arasında şüphe anında yapılan ilk şüphe indeksi skorları açısından anlamlı fark olup olmadığı karşılaştırılmıştır. Tüm hastalar 2 yaş altı ve 2 yaş üstü olacak şekilde iki gruba ayrılarak grupların ortalama şüphe indeksi skorları karşılaştırılmıştır. Ayrıca hasta grubundaki şüphe indeksi skorları tanı öncesi, tanı sırası ve tanı sonrası 3 ayrı değer olacak şekilde hesaplanmış, hasta grubunda zaman içerisinde şüphe indeksi skorları açısından fark olup olmadığı araştırılmıştır.

Sistemik bulguların izlemi açısından tanı anında splenomegali ve hepatomegali saptanan hastaların son izleme kadar bulgularının devam edip etmediği abdominal ultrasonografi ile değerlendirilmiştir.

Klinik olarak nöbeti olan 6 hastaya nöbet değerlendirme skalası uygulanmıştır. Bu skalada nöbet şiddetinin değerlendirilmesi amacıyla hastanın nöbetinin jeneralize veya fokal olması, nöbet sırasında bilinç kaybı olup olmaması, nöbet sırasında idrar kaçırma olup olmaması, nöbet sırasın daha önce bir yaralanma yaşanıp yaşanmadığı, nöbet öncesi aura olup olmaması, nöbet sırasında otomatizmaların eşlik edip etmediği ve nöbet sonrası dönemde bilincinin açılmasının ne kadar sürdüğü sorgulanmıştır. Skalada minimum skor 1, maksimum skor 27 olarak hesaplanmıştır. Nöbet değerlendirme skalası yapılan hastalarda ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri hesaplanmıştır.

Okülomotor bozuklukların saptanması ve derecelendirilmesi amacıyla hastalarda nistagmus olup olmaması, sakkadik göz hareketlerinde dismetri olup olmaması ve bakış parezisinin şiddeti değerlendirilmiştir.

Kognitif durumlarının ve nörolojik gelişimlerinin değerlendirilmesi amacıyla hastalara uygulanan Denver gelişimsel tarama testi, Ankara gelişim tarama envanteri, Stanford-Binet zeka testi ve WISC-R testleri retrospektif olarak kaydedilmiştir. Tedavi almakta olan hastaların son izlemelerine kadar değerlendirilen verbal ve performans IQ skoru ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri hesaplanmıştır. İzlemde skorlar arasında fark olup olmadığı araştırılmıştır.

Takipli ve miglustat tedavisi almakta olan hastalarda hastalığın seyrini belirlemek üzere Iturriaga ve ark.(51) tarafından tanımlanan ve Tablo 2.3.'de ayrıntısı verilen fonksiyonel disabilite skalası uygulanmıştır. Skorlar yürüme, manipülasyon, konuşma, yutma ve toplam skorlar olarak oluşturularak ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri hesaplanmıştır. Her dört parametre takipli 8 hastaya son izleme kadar toplam 4'er kez uygulanmıştır. Tüm parametreler açısından değerlerin izlemi grafiklerle belirtilmiştir.

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 16969557-162 sayılı yazısıyla 13.02.2014 tarihinde etik kurul onayı alınmıştır.

**İstatistiksel Metod:** Çalışmanın istatistiksel olarak değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiklerden niteliksel özellikler için (Örn. nörolojik bulgular, öz ve soygeçmiş vb.) sayı ve yüzdeler kullanılmıştır. Sonuçların görsel olarak sunulmasında çubuk grafik, ortalama± standart sapma grafiklerinden faydalanılmıştır. Sayısal olarak ölçülen özellikler için (Örn. şüphe indeksi skorları, laboratuvar sonuçları vb.) ise ortalama ±standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır. Kontrol grubu, şüpheli grup ve NP-C tanısı almış olan hastalarda şüphe indeksi karşılaştırmaları Kruskal Wallis analizi ile incelenmiştir. Tekrarlar arasındaki (zaman içerisindeki) değişimler için Friedman testi uygulanmıştır. İlk nörolojik bulguların çıkma yaşı ile psikometrik değerlendirmeler arası korelasyonlar Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde IBM-SPSS versiyon 21.0 for Windows paket programı kullanılmıştır ve istatistiksel önemlilik için  $p<0.05$  olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik özellikler ve doğum bilgileri

Bu çalışmaya toplam 24 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 16'sı NP-C tanısı doğrulanmış, 5'i NP-C açısından tetkikleri sonuçlanmamış veya sonuçlanamadan kaybedilmiş, 3'ü ise genetik incelemeler (mutasyon analizi) ile NP-C tanısı dışlanmış hastalardır. Tanılı hasta grubundaki toplam 16 hastanın medyan izlem süresi 35(1-144) aydır. Tedavi alan 8 hastanın medyan izlem süresi 60(18-105) aydır. Tedavi almadan kaybedilen 8 hastanın medyan izlem süresi ise 24(1-144) aydır.

Hastaların şüpheli anındaki ve tanı anındaki yaşlarına göre gruplandırmaları ve demografik özellikleri Tablo 4.1.'de belirtilmiştir. Tüm gruplarda toplam 24 hastanın %50'si kız, %50'si erkek iken, sadece hasta grubuna bakıldığında grubun %56.2(9/16)'si kız, %43.8'i(n=7/16) erkek cinsiyettedir. Birinci gruptaki hastaların %81.2'sinin zamanında doğduğu, yine %81.2'sinin doğum ve prenatal dönem ile ilgili bir komplikasyon yaşamadığı görülmektedirken, hastalıkla ilişkili olabilecek bulgular açısından prenatal ve natal döneme yönelik sorgulamada hasta grubundaki bir hastada doğumda (%6.2) asit, başka bir hastada (%6.2) ise non-immün hidrops fetalis mevcuttur. Postnatal döneme yönelik tekrar değerlendirildiğinde ise hasta grubunda toplam dört hastada(%25) asit olduğu öğrenilmiştir. Tüm bu hastalar neonatal veya erken infantil dönem içerisinde kaybedilmiştir. Prenatal başlangıçlı olup kaybedilen bu hastaların medyan izlem süresi 6(1-35) aydır.

Hasta grubundaki hastaların %50'sinde (n=8) anne ve baba arasında akrabalık mevcuttur. 1 hastanın anne ve babası arasında birinci derece kuzen evliliği, 3 hastanın anne ve babası arasında ikinci derece kuzen evliliği mevcut iken, 4 hastanın anne ve babası arasında akrabalık saptanmasa da aynı köyden oldukları öğrenilmiştir.

Hasta grubunda şüpheli anında prenatal ve erken infantil dönemde 7 hasta, geç infantil dönemde 7 hasta ve juvenil dönemde 2 hasta bulunmakta iken, adölesan/erişkin dönemde hasta mevcut değildir. Tanı anında ise perinatal ve erken infantil dönemde 6 hasta, geç infantil dönemde 6 hasta, juvenil dönemde 2 hasta ve adölesan/erişkin dönemde 2 hasta olduğu görülmektedir.

**Tablo 4.1.** Demografik bilgiler ve yaş gruplarına göre hastaların dağılımı

	Hasta (n=16)(%)	Şüpheli (n=5)(%)	Dışlanan (n=3)(%)
<b>Hamilelik gelişimi</b>			
Normal	13(81.2)	4(80)	2(66.7)
Asit	1(6.2)	0	1(33.3)
Non-İmmün hidrops	1(6.2)	0	0
Diğer anormallikler	1(6.2)	1(20)	0
<b>Doğum Şekli</b>			
NSVY	8(50)	4(80)	1(33.3)
C/S	8(50)	1(20)	2(66.7)
<b>Doğum Zamanı</b>			
Term	13(81.2)	4(80)	2(33.3)
Preterm	3(18.8)	1(20)	0
Postterm	0	0	1(66.7)
<b>Anne-Baba Akrabalığı</b>			
Var	8(50)	4(80)	1(33.3)
Yok	8(50)	1(20)	2(66.7)
<b>Akrabalığın derecesi</b>			
1.derece	1(12.5)	1(25)	0
2.derece	3(37.5)	2(50)	1(100)
Aynı köyden	4(50)	1(25)	0
<b>Cinsiyet</b>			
Kız	9(56.2)	2(40)	1(33.3)
Erkek	7(43.8)	3(60)	2(66.7)
<b>Şüphe anındaki yaşa göre gruplar (Yaş)</b>			
<2	7(43.7)	4(80)	1(33.3)
2-6	7(43.7)	1(20)	1(33.3)
6-12	2(12.6)	0	0
>12	0	0	1(33.3)
<b>Tanı anındaki yaşa göre gruplama (Yaş)</b>			
<2	6(37.5)		
2-6	6(37.5)		
6-12	2(12.5)		
>12	2(12.5)		

#### 4.2. Kardeş ve/veya akrabalarda NP-C

Tüm hastalar içerisinde toplam 14 hastanın kardeşi vardı. Bu hastaların 13'ü hasta, 1'i şüpheli grubundaydı. Grupların hiçbirinde kardeşinde NP-C tanısı olan hasta yoktu. 4 hastanın ise kardeşinde NP-C şüphesi mevcuttu. Bunlardan 3'ü hasta grubunda, 1'i ise

şüpheli grupta bulunmaktaydı. Hasta grubundaki 1 hastanın akrabasında NP-C kesin tanısı mevcutken, 1 hasta hastalık açısından şüpheli olarak değerlendirildi.

### 4.3 Sistemik Bulgular

Sistemik bulguların dağılımı Tablo 4.3.'de belirtilmektedir. Tanılı hasta grubunda en sık görülen sistemik bulgu %93.8 oranla splenomegalidir. Splenomegali saptandığı andaki ortalama yaş  $1.21 \pm 2.25(0-9)$  yıldır. Splenomegali saptanan hastalardan birinde splenomegalide düzelme olmuştur. İkinci sık görülen bulgu ise %81.2 ile hepatomegalidir. Hepatomegali saptandığı andaki ortalama yaş  $0.53 \pm 1(0-3)$  yıldır. Hepatomegali saptanan hastalardan beşinin (%38.5) hepatomegalisi düzelmiştir.

Hastalarda görülen diğer sistemik bulgular sıklık sırasına göre neonatal sarılık (%68.8), neonatal kolestaz (%50), karaciğer yetmezliği (%37.4), asit (%25) ve pulmoner tutulum (%6.2)dur. Hasta grubunda pulmoner tutulum saptanan bir hastada *NPC2* geninde mutasyon mevcuttur. Şüpheli ve dışlanan hasta gruplarında pulmoner bulgu saptanmamıştır. Tanı alan 16 hastanın 15'inde neonatal sarılık ve kolestaz ile ilgili bilgiye ulaşılabilmıştır. 15 hastanın 11'inde neonatal sarılık öyküsü olduğu; ancak bu hastaların 8'inde kolestatik sarılık ve 6'sında karaciğer yetmezliği geliştiği öğrenilmiştir. Perinatal-erken infantil dönemde kolestatik sarılık saptanan 4 hasta sistemik bulgular nedeniyle 1-10. aylarda kaybedilmiştir. Kalan 4 hastada medyan 7(3-45) ayda ilk nörolojik bulgu ortaya çıkmıştır.

Hastaların tamamına yapılan ilk abdominal ultrasonografilerde(USG)(Tablo 4.2.) hepatomegali (11/16, %62.5) ve splenomegali (15/16, %93.7) saptanmıştır. Tanısı doğrulanmış ve miglustat almakta olan 1 hastada hem palpasyonla hem de ultrasonografik olarak splenomegali mevcut değildir. Tedavi almakta olan toplam 8 hastanın 3'ünde ilk abdomen USG'de hepatomegali saptanmamıştır. İzlem sonu 9 hastaya yapılan abdomen USG'lerde splenomegalinin hastaların tamamında mevcut olduğu görülmüştür. Hepatomegali ise 6 hastada saptanmış, 3 hastada saptanmamıştır. Hepatomegali saptanmayan 3 hasta da tedavi almakta olan hastalardır. Bu 3 hastanın 2'sinin ilk USG'lerinde de hepatomegali saptanmamıştır. Tedavi almakta olan 1 hastanın hepatomegalisinde düzelme olduğu görülmektedir.



**Tablo 4.2.** Abdominal USG'de HM ve SM dağılımı

	Abdomen USG-1		Abdomen USG-2	
	Hepatomegali	Splenomegali	Hepatomegali	Splenomegali
<b>Hasta</b>				
<b>Var</b>	11	15	6	9
<b>Yok</b>	5	1	3	0
<b>Şüpheli</b>				
<b>Var</b>	2	4		
<b>Yok</b>	3	1		
<b>Dışlanan</b>				
<b>Var</b>	1	0		
<b>Yok</b>	0	1		

**Tablo 4.3.** Sistemik bulguları dağılımı

	Hasta (n=16)(%)	Şüpheli (n=5)(%)	Dışlanan (n=3)(%)
<b>Neonatal Sarılık</b>			
Evet	11(68.8)	4(80)	1(33.3)
Hayır	4(25)	1(20)	2(66.7)
Bilinmiyor	1(6.2)	0	0
<b>Splenomegali</b>			
Evet	15(93.8)	4(80)	0
Düzelme var	1	0	
Düzelme yok	14	4	
Hayır	1(6.2)	1(20)	3(100)
<b>Hepatomegali</b>			
Evet	13(81.2)	3(60)	1(33.3)
Düzelme var	5		
Düzelme yok	8	3	1
Hayır	3(18.8)	2(40)	2(66.7)
<b>Kolestaz</b>			
Evet	8(50)	2(40)	1(33.3)
Hayır	7(43.8)	2(40)	2(66.7)
Bilinmiyor	1(6.2)	1(20)	0
<b>Assit</b>			
Evet	4(25)	1(20)	1(33.3)
Hayır	10(62.5)	4(40)	2(66.7)
Bilinmiyor	2(12.5)		
<b>Karaciğer Yetmezliği</b>			
Evet	6(37.4)	2(40)	0
Hayır	7(43.8)	2(40)	3(100)
Bilinmiyor	3(18.8)	1(20)	0
<b>Pulmoner tutulum</b>			
Yok	15(93.8)	5 (100)	3(100)
Var	1(6.2)	0	0

#### 4.4. Nörolojik bulgular

Hasta grubundaki tanılı 16 hastanın medyan tanı yaşı 37(1-166) aydır. Nörolojik bulgusu olan 13 hastanın ortalama tanı yaşı ise 43(4-166) aydır. Nörolojik bulgusu olan hastaların ilk nörolojik bulgusunun ortaya çıkma yaşı ile tanı arasında geçen süre ise 17(1-85) aydır.

Gelişim basamakları bilinen hastalar içerisinde, hasta grubunda, her dört gelişim basamağı açısından %43-50 oranında gelişim gecikmesi saptanmıştır (Tablo 4.4.). Grup içerisinde değerlendirildiğinde bu dört gelişim basamağı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hasta grubunun %50'sinde kaba-motor, ince-motor ve kişisel sosyal alanlarda gelişim gecikmeleri mevcuttur. Konuşma gecikmesi ve dil gelişiminde gerilik hasta grubunun %43.8'inde görülmektedir.

**Tablo 4.4.** Hastaların erken gelişim basamaklarının değerlendirilmesi

	Hasta (n=16)(%)	Şüpheli (n=5)(%)	Dışlanan (n=3)(%)
<b>Kaba-Motor Gelişim</b>			
Normal	6(37.5)	0	2(66.7)
Gecikmeli	8(50)	2(40)	0
Bilinmiyor	2(12.5)	3(60)	1(33.3)
<b>Dil Gelişimi</b>			
Normal	6(37.4)	0	1(33.3)
Gecikmeli	7(43.8)	2(40)	1(33.3)
Bilinmiyor	3(18.8)	3(60)	1(33.3)
<b>İnce Motor Gelişim</b>			
Normal	5(31.2)	0	1(33.3)
Gecikmeli	8(50)	2(40)	1(33.3)
Bilinmiyor	3(18.8)	3(60)	1(33.3)
<b>Kişisel Sosyal Gelişim</b>			
Normal	5(31.2)	0	1(33.3)
Gecikmeli	8(50)	2(40)	1(33.3)
Bilinmiyor	3(18.8)	3(60)	1(33.3)

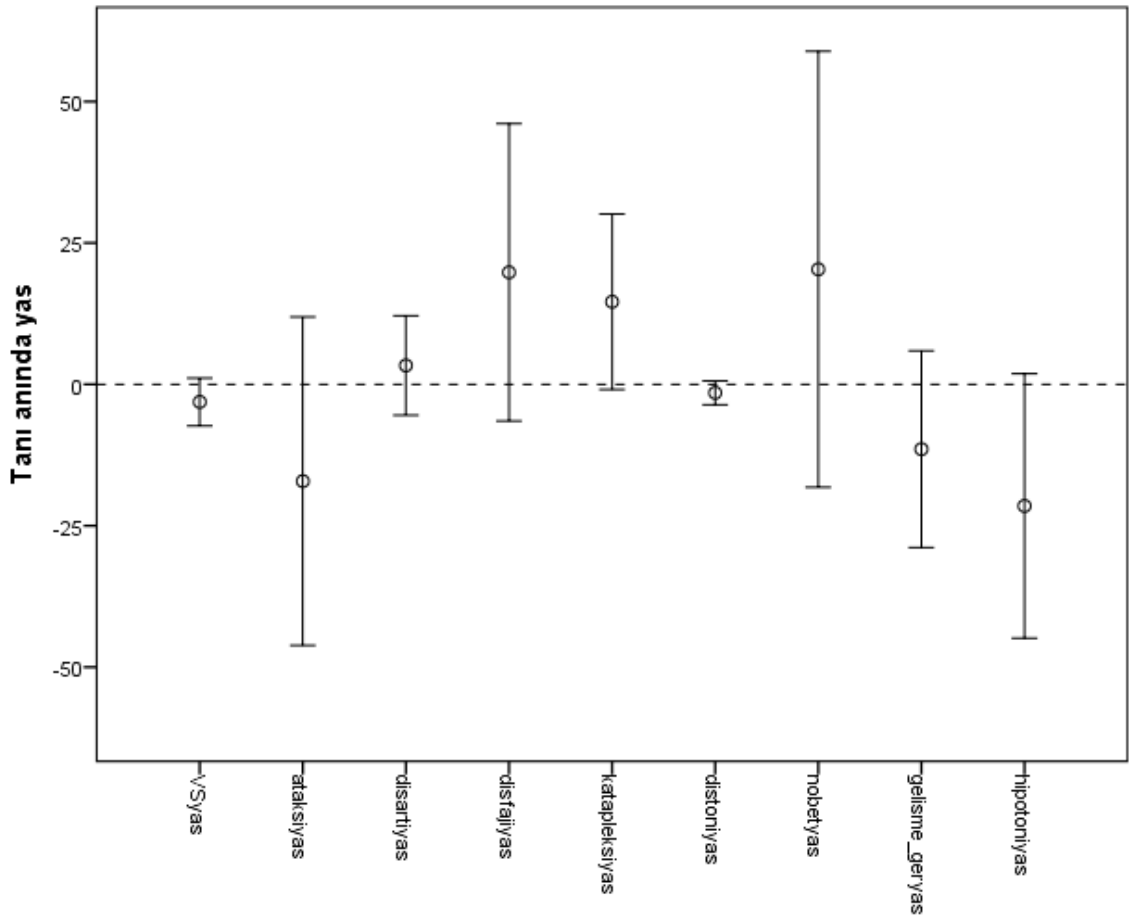
Tüm gruplar içerisinde toplam 24 hastanın 18'inde(%75) nörolojik bulgu saptanmıştır. Hasta grubunda nörolojik bulgu saptanma oranı %81.2'ye çıkmaktadır(Tablo 4.5.). Tanılı 16 hastanın 13'ünde hastalığın nörolojik bulgularından biri mevcuttur. Bu çalışmada NP-C'nin en sık nörolojik bulgusu gelişme geriliğidir (%84.7). Daha sonra sıklık sırasıyla VSBP (%69.2), ataksi (%61.5), dizartri, nöbet ve hipotoni(%46.1), disfaji ve katapleksi (%38.9) ve distoni

(%15.3) diğ er nörolojik bulgulardır. İlk nörolojik bulgusu katapleksi olan hasta yoktur. Ancak katapleksisi olan 5 hastanın 4'ünde(%80) bu bulgunun tedavi başlandıktan sonra ortaya çıktığı saptanmıştır.

Hastaların nörolojik bulgularının başladığı yaş ve tanı anındaki yaşları arasındaki medyan gecikme 17(1-85) aydır. Tanı öncesindeki nörolojik bulgularına bakıldığında gelişme geriliği, hipotoni ve ataksi bulgularının tanı anından önce hastalarda mevcut olduğu, distoni ve bakış parezisinin tanıdan hemen önce ortaya çıkan bulgular olduğu, nöbet, disfaji ve katapleksi gibi bulguların ise tanı anından sonra ortaya çıktığı görülmektedir.

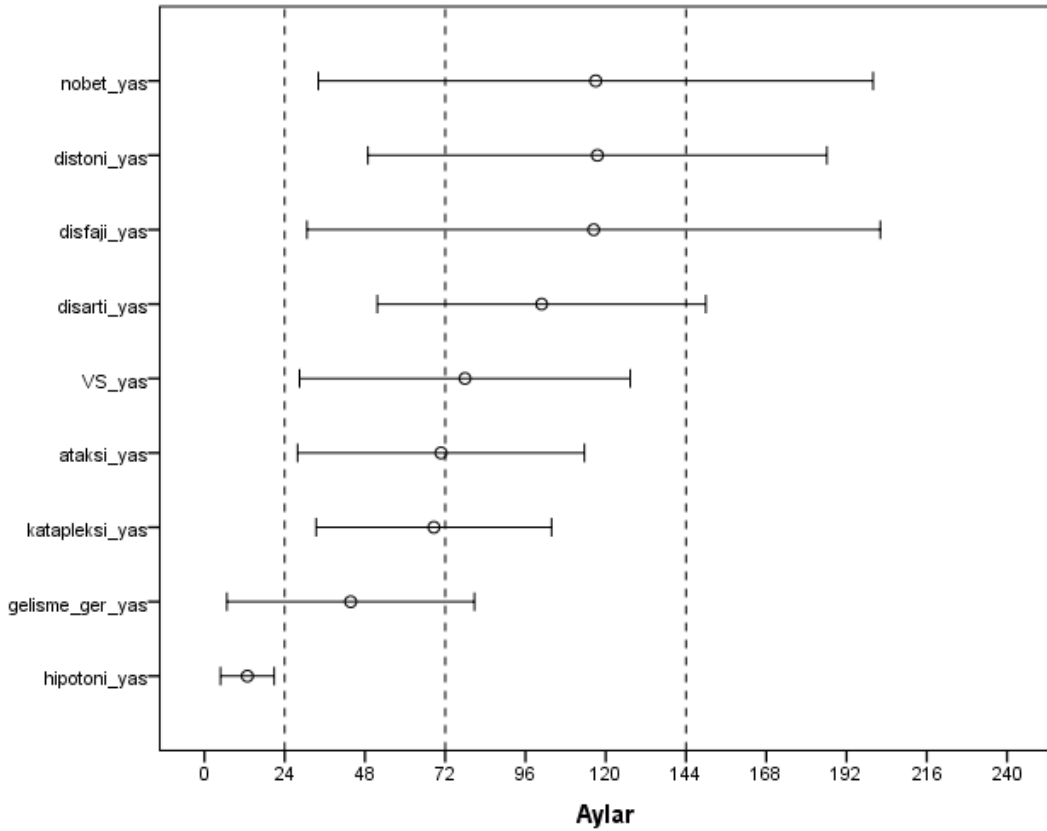
**Tablo 4.5.** Nörolojik bulguların dağılımı

	Hasta (n)(%)	Şüpheli (n)(%)	Dışlanan (n)(%)
<b>NP-C nörolojik bulgu</b>			
Var	13(81.2)	3(60)	2(66.7)
Yok	3(18.8)	2(40)	1(33.3)
<b>VSBP</b>			
Var	9(69.2)	0	1(33.3)
Yok	4(30.8)	5(100)	2(66.7)
<b>Ataksi</b>			
Var	8(61.5)	0	1(33.3)
Yok	5(38.9)	5(100)	2(66.7)
<b>Dizartri</b>			
Var	6(46.1)	0	1(33.3)
Yok	7(53.9)	5(100)	2(66.7)
<b>Disfaji</b>			
Var	5(38.9)	1(20)	0
Yok	8(61.5)	4(80)	3(100)
<b>Katapleksi</b>			
Var	5(38.9)	0	0
Yok	8(61.5)	5(100)	3(100)
<b>Distoni</b>			
Var	2(15.3)	0	1(33.3)
Yok	11(84.7)	5(100)	2(66.7)
<b>Nöbet</b>			
Var	6(46.1)	2(40)	0
Yok	7(53.9)	3(60)	3(100)
<b>Gelişme geriliği</b>			
Var	11(84.7)	3(60)	2(66.7)
Yok	2(15.3)	2(40)	1(33.3)
<b>Hipotoni</b>			
Var	6(46.1)	3(60)	0
Yok	7(53.9)	2(40)	3(100)



**Şekil 4.1.** Tanı anındaki yaşa göre nörolojik bulguların ortaya çıkma yaşının ortalama ve  $\pm$ standat sapma dağılımı

Yaşa göre nörolojik bulguların dağılımına bakıldığında ise en erken ortaya çıkan bulgunun hipotoni olduğu görülmektedir(Şekil 4.1.). Hipotoni erken infantil dönemde daha sık görülmektedir. Ataksi, VSBP ve katapleksi geç infantil dönemde ve juveil dönemde daha sık ortaya çıkmıştır. Bu çalışmadaki hasta grubunda ataksi ve katapleksinin ortalama başlangıç yaşları geç infantil dönemde, VSBP'nin ise ortalama başlangıç yaşının juvenil dönemde olduğu görülmektedir. Çalışmamızda erken infantil dönem başlangıçlı hastalarda VSBP saptanmamıştır. Dizarti, nöbetler, distoni ve disfaji ise sıklıkla juvenil dönemde görülmüştür(Şekil 4.2.).



**Şekil 4.2.** Nörolojik bulguların ortaya çıkış yaşlarının zamana göre (Aylar) ortalama ve  $\pm$ standart sapma dağılımı

#### 4.5. Şüphe İndeksleri

Tüm hastalara şüphe anında yapılan ilk şüphe indeks skorlamasında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.872$ ). Hasta grubunun medyan skoru 66.5(10-169), şüpheli grubun medyan skoru 41(8-128), tanısı dışlanan grubun ortalama skoru ise 30(20-121)'dir. Şüphe anındaki yaş ortalamaları gruplara göre Tablo 4.6.'da belirtilmektedir. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel fark yoktur ( $P=0.454$ ). Tanısı doğrulanan hastalar içerisinde nörolojik bulguları bilinen 9 hastaya tanı anında uygulanan şüphe indeksi-2 medyan skorları ise 110(62-171) olarak saptanmıştır. Nörolojik bulguları takip edilen 7 hastaya tedavi almaktayken yapılan 3. şüphe indekslerinin medyan skoru ise 141(110-207)'dir. Bu 7 hastanın ortalama tedavi süresi 37(18-58) aydır. Şüphe indeksi-1 skorları açısından hasta, şüpheli ve dışlanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $P=0.872$ ). Hasta grubunun şüphe indeks 1,2 ve 3 skorları karşılaştırıldığında tanı öncesi, tanı sırası ve tanı sonrası son izleme kadar yapılan skorlamalarda zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış mevcuttur ( $P<0.05$ )(Şekil 4.3.).

**Tablo 4.6. A) Şüpheli anındaki yaşa göre hasta, şüpheli ve dışlanan gruplarının dağılımı**

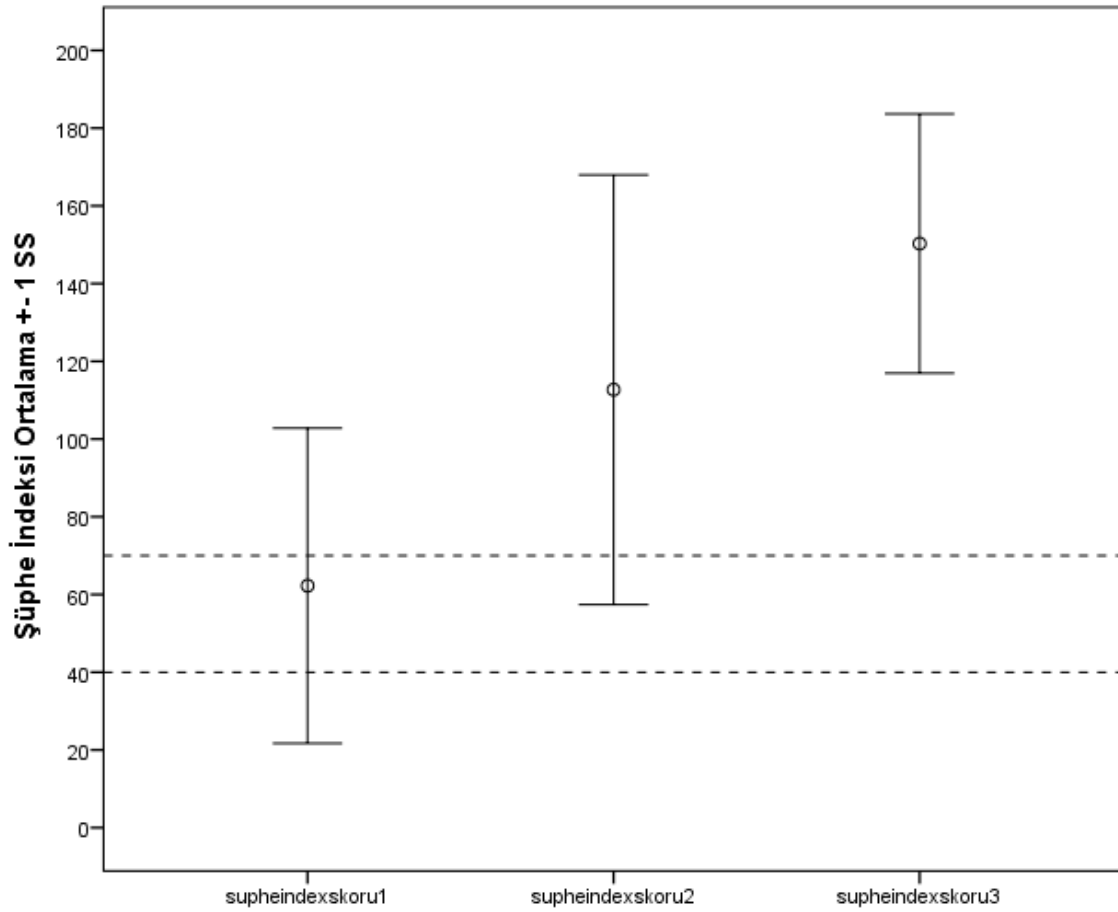
Şüpheli anındaki yaş(ay)	Hasta	Şüpheli	Dışlanan	P değeri
<b>N</b>	16	5	3	0.454
<b>Ort.</b>	31.19	13.40	73.67	
<b>Std.sapma</b>	35.667	19.870	101.786	
<b>Medyan</b>	25.00	5.00	30.00	
<b>Min.</b>	1	0	1	
<b>Maks.</b>	125	48	190	

**B) 1. Şüpheli indeks skorlarının hasta, şüpheli ve dışlanan gruplarındaki dağılımı**

Şüpheli indeks-1 skorları	Hasta	Şüpheli	Dışlanan	P değeri
<b>N</b>	16	5	3	0.872
<b>Ort.</b>	64.56	59.80	54.00	
<b>Std.sapma</b>	38.440	46.295	58.026	
<b>Medyan</b>	66.5	41.00	21.00	
<b>Min.</b>	10	8	20	
<b>Maks.</b>	169	128	121	

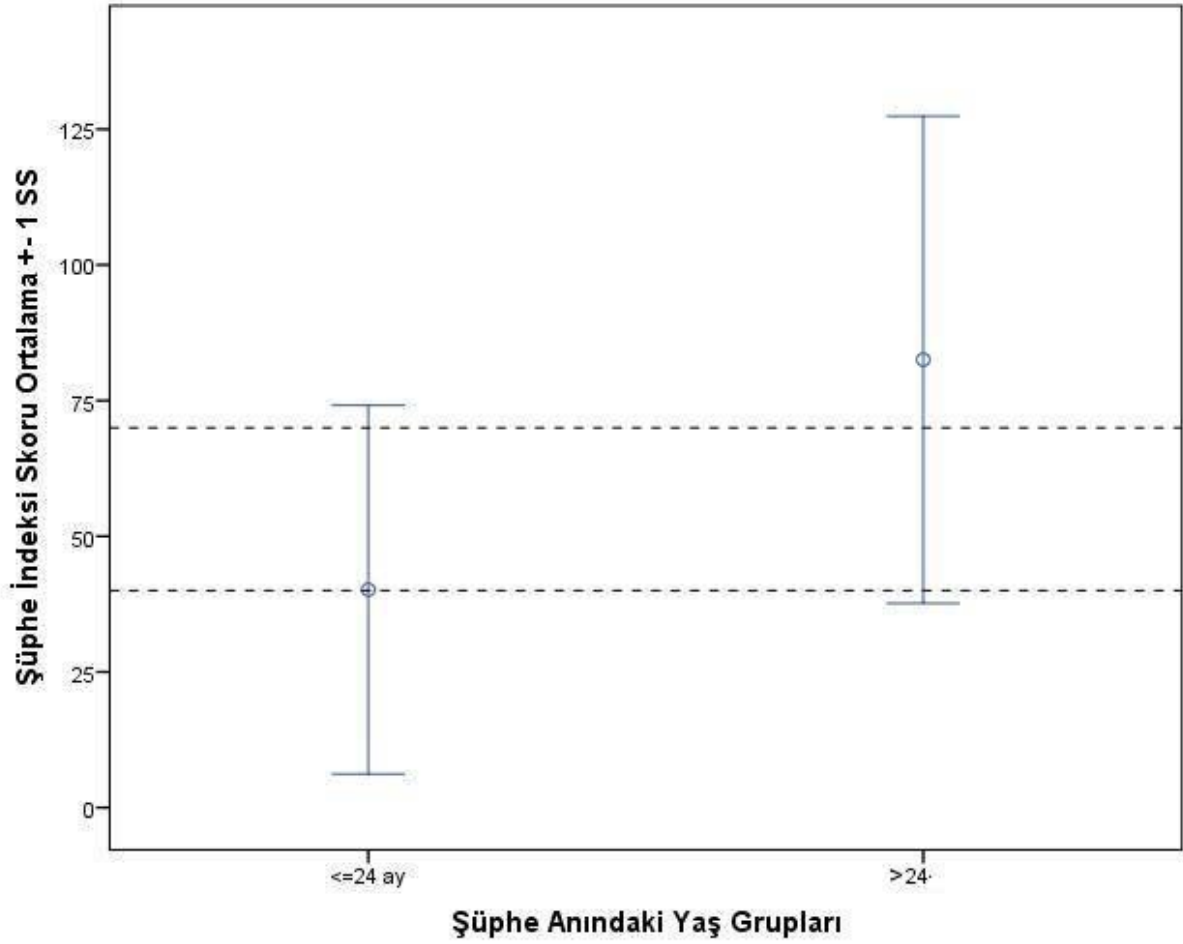
**C) Hasta grubundaki tanı öncesi (Şüpheli indeks-1), tanı sırası (Şüpheli indeks-2) ve tanıdan sonra tedavi izlemindeki (Şüpheli indeks-3) skorlarının dağılımı**

Hasta grubu şüpheli indeksleri	Şüpheli indeks-1	Şüpheli indeks-2	Şüpheli indeks-3	P değeri
<b>N</b>	16	9	7	0.004
<b>Ort.</b>	64.56	123.22	150.29	
<b>Std.sapma</b>	38.440	46.81	33.360	
<b>Medyan</b>	66.5	110	141	
<b>Min.</b>	10	62	110	
<b>Maks.</b>	169	171	207	



**Şekil 4.3.** Hasta grubundaki 1., 2. ve 3. şüphe indeks skorlarının ortalama ve  $\pm$ standart sapma dağılımı

Şüphe indeksinin yaş grubuna göre hassasiyetinin değerlendirilmesi amacıyla tüm hastalar 2 yaş ve altı ve 2 yaş üzeri olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. 2 yaş ve altında 13 hasta, 2 yaş üzerinde 11 hasta mevcuttur. Hastaların şüphe anında hesaplanan skorları (1. Şüphe indeksi) karşılaştırılmıştır. 2 yaş ve altı gruptaki hastaların medyan skorlarının 45(8-82) olduğu, 2 yaş üstü gruptaki hastaların medyan skorların ise 82(20-169) olduğu saptanmıştır. Her iki grup arasında 1. şüphe indeks skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır( $p < 0.05$ )(Şekil 4.4.).



**Şekil 4.4** Tüm gruplarda 2 yaş altı ve 2 yaş üstü hastaların şüphe indeks skorlarının ortalama ve  $\pm$  standart sapma dağılımı

#### 4.6. Laboratuvar tetkikleri

Kitotriozidaz düzeyi hastalarda ortalama 4.2 (0,25-10) yaşta değerlendirilmiştir. Medyan kitotriozidaz düzeyi 232(27-977) olarak saptanmıştır. Tanılı hasta grubundaki 2 hastada tanı sırasında bakılan kitotriozidaz düzeyi normaldir. Ayrıca başlangıçta kitotriozidaz düzeyi yüksek olan 2 tanılı hastaya izlem sonunda kitotriozidaz düzeyi bakılmıştır. Her iki hastanın da kitotriozidaz düzeyi yüksektir; ancak bir önceki değerlere göre düşme izlenmiştir. Dışlanan gruptaki 1 hastada kitotriozidaz düzeyi normaldir. Şüpheli gruptaki 2 hastanın kitotriozidaz düzeyleri yüksektir. Lipit profiline bakıldığında medyan trigliserit değerleri 147(75-570)mg/dl saptanmıştır ve anormaldir(Tablo 4.7.).

Tanı alan 16 hastanın 13 (%81.2)'ünde genetik çalışma yapılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.8.'de belirtilmiştir. 13 hastanın 8(%61)'inde homozigot, 3(%23)'ünde bileşik heterozigot



mutasyon ve/veya delesyon saptanmıştır. 2(%16) hastada heterozigot mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonları 1'i *NPC2*, 12'si *NPC1* genindedir. Heterozigot mutasyon saptanan iki hastanın filipin boyamalarında varyant patern mevcuttur. Hafif ve orta derecede boyanma saptanmıştır. Klinik olarak NP-C bulguları gösteren hastalardan 1'i miglustat tedavisi ile izlenmektedir, diğer hasta tedavinin henüz uygulanmadığı dönemde kaybedilmiştir. 7 hastada hastalık pre-perinatal dönemde neonatal kolestaz, asit ve/veya karaciğer yetmezliği bulguları ile kendini göstermiştir. Bu hastaların 5'i kaybedilmiş, 2'si ise geç infantil dönemde nörolojik bulguların başlamasıyla tanı alarak miglustat tedavisine başlanmış ve halen izlenmektedir. Filipin boyama yapılmayan bu 2 hastanın 1'inde daha önce tanımlanmış olan p.Arg1186His mutasyonu homozigot mevcuttur. Diğer hastada ise p.T375P heterozigot mutasyona ek olarak c.2138-2160del23bp delesyonu saptanmıştır.

**Tablo 4.7.** Tüm gruplardaki kitotriozidaz ve lipit profili incelemeleri

Lizozomal enzim ve Lipit profili		Kitotriozidaz	Trigliserit	Total kolesterol	HDL	LDL
<b>Hasta</b>	N	9	15	15	15	15
	Ort.	439.22	197.73	149.60	28.33	89.68
	Std.sapma	374.025	131.502	37.202	8.095	37.445
	Medyan	232.00	147.00	143.00	30.00	82.60
	Min.	27	75	93	11	25
	Maks.	977	570	236	39	169
<b>Şüpheli</b>	N	2	2	2	2	2
	Ort.	1057.00	81.50	123.00	26.00	80.50
	Std.sapma	1305.319	41.719	31.113	1.414	37.477
	Medyan	1057.00	81.50	123.00	26.00	80.50
	Min.	134	52	101	25	54
	Maks.	1980	111	145	27	107
<b>Dışlanan</b>	N	1	2	2	2	2
	Ort.	21.00	90.50	111.00	27.00	59.50
	Std.sapma	-	71.418	53.740	18.385	58.690
	Medyan	21.00	90.50	111.00	27.00	59.50
	Min.	21	40	73	14	18
	Maks.	21	141	149	40	101

**Tablo 4.8.** Hastaların kitotriozidaz değeri, Filipin boyama ve genetik analiz sonuçlarının bireysel dağılımı

	Kitotriozidaz-1	Kitotriozidaz-2	Köpük hücre	Filipin boyama		Gen defekti	Protein değişikliği/ Delesyon		Nükleotid değişikliği		Mutasyon tipi
							Al-el-1	Al-el-2	Al-el-1	Al-el-2	
eg Do Ha	748		+	klasik	şiddetli	<i>NPC1</i>	p.R1056X	p.G318R	c.3175C>T	c.956G>A	bileşik heterozigot
ef  sa			+	klasik	şiddetli						
ce   gü	654		+			<i>NPC2</i>	Glu118Stop	Glu118Stop	c.352G>T	c.352G>T	homozigot
yi   ki			+	varyant	orta	<i>NPC1</i>	p.P1007A	bilinmiyor			heterozigot
nu   ya			+	klasik	şiddetli	<i>NPC1</i>	p.D611_E612del	p.P1245fs	c.1831_1836delGATGAA	c.3734_3735delCT	bileşik heterozigot
mu   ku			+	klasik	şiddetli						
hü   bo			+	klasik	şiddetli	<i>NPC1</i>			c.2230_2231.delTG	c.2230_2231.delTG	homozigot
ra   tu			+	klasik	şiddetli						
mu ka ay			+			<i>NPC1</i>	p.R934Q	p.R934Q	c.2801G>A	c.2801G>A	homozigot
di   ha	885	334	+			<i>NPC1</i>	p.T375P		c.1123A>C	c.2138-2160del23bp	bileşik heterozigot
Ha Me Kö	27		+	klasik	şiddetli	<i>NPC1</i>	p.I858V	p.I858V	c.2572A>G	c.2572A>G	homozigot
me   sa	977	625	+			<i>NPC1</i>	p.T375P		c.1123A>C	c.1123A>C	homozigot
gö   yi	46		+	varyant	zayıf	<i>NPC1</i>	p.V684M		c.1990G>A		heterozigot
se   ku	188		+			<i>NPC1</i>	p.P1007A	p.P1007A	c.3019C>G ve c.3248-3247delTG	c.3019C>G ve c.3248-3247delTG	homozigot
ay   ço	232		+			<i>NPC1</i>	p.Arg1180His	p.Arg1180His	c.3557G>A	c.3557G>A	homozigot
mi   öz	196		+	klasik	şiddetli	<i>NPC1</i>	p.Arg1180His	p.Arg1180His	c.3557C>A	c.3557C>A	homozigot

#### 4.7. Elektrofizyolojik ve Nöroradyolojik Tetkikler

Tanlı hastaların 9'una yapılan ilk EEG incelemesinde hastaların 2'sinde EEG anormalliği saptanmıştır. İlk EEG'ler sırasında hastaların 3'ünde klinik olarak nöbet öyküsü mevcutken hastaların 5'i ilk EEG çekimi sırasında miglustat tedavisi almaktadır. Medyan tedavi süresi 5(2-16) olarak saptanmıştır. Anormal olan 2 EEG'de zemin aktivitesinde yavaşlama ve düzensizlik bu anormallikleri oluşturmaktayken, ilk anormal EEG'lerde epileptik aktivite saptanmamıştır.

İzlemde 3 hastaya klinik nöbet ortaya çıkması, 1 hastaya ise kontrol amaçlı yapılan ikinci EEG değerlendirmelerinde 2 hastanın EEG'sinde frontal ve santral bölgelerden kaynaklanan diken deşarjları, 1 hastanın EEG'sinde ise zemin aktivitesinde düzensizlik saptanırken, klinik nöbet tarif eden 1 hastanın EEG'si normaldir. Hastaların nöbet değerlendirme skalası medyan skorları 11,5(3-19) olarak belirtilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tanıli hastalarda klinik olarak polinöropati bulgusu saptanmamakla birlikte hastaların hastaların 5'ine(%31.2) EMG yapılmıştır. Tüm EMG'ler normal saptanmıştır.

Tedavi almakta olan 8 hastaya BAEP yapıldığında hastaların %50'sinin(4/8) BAEP incelemesinde anormallik mevcuttur. 2 hastada 1. Dalga amplitüdlerinde düşüklük mevcutken, 2 hastada ise tüm dalga formlarında deformasyon.

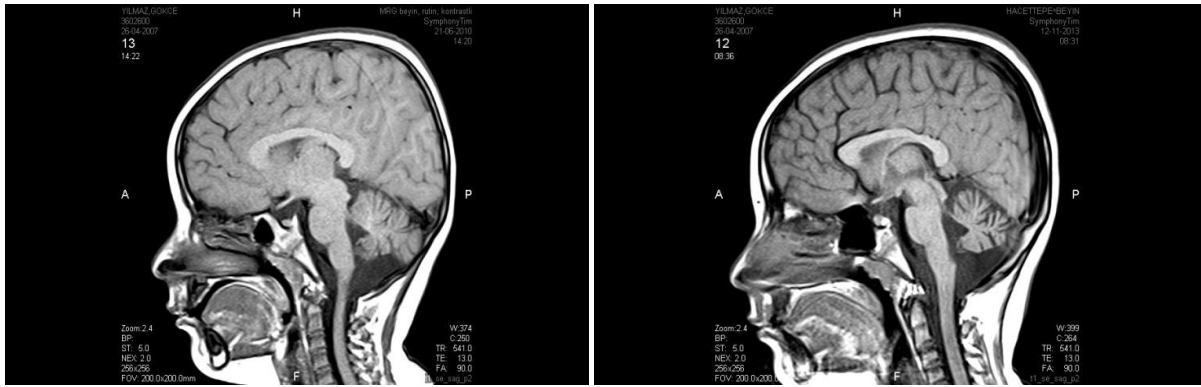
Neonatal sistemik bulgular saptanan 4 hastaya yapılan kraniyal US incelemelerinin tamamı normaldir.

Tanılı hastaların 9'una yapılan ilk MR incelemesinde 1 hastanın (%11.1) incelemesi normalken diğer hastalarda çeşitli anormallikler saptanmıştır. İlk MR'larda en sık saptanan bulgu beyaz cevher anormallikleridir(6/9, %66.7). Sıklık sırasına göre diğer bulgular, kortikal atrofi, serebellar atrofi ve ventriküler dilatasyon görülen diğer anormal bulgulardır. İlk MR tetkikleri, MR incelemesi normal olan 1 hastanın dışındaki tüm hastalara tanı öncesi veya tanı sırasında yapılmıştır. İkinci ve üçüncü MR incelemelerinin tamamı tanı ve tedavi almakta olan hastalara yapılmıştır. Tedavi alan 6 hastanın izlemde yapılan ikinci MR incelemelerinin tamamında çeşitli anormallikler mevcuttur. En sık bulgular beyaz cevher anormallikleri ve kortikal atrofi (4/6, %66.7) iken serebellar atrofi görülme sıklığının bir önceki incelemelere göre artış gösterdiği (3/6, %50) görülmüştür. İzlem sonunda 3 hastaya yapılan 3. MR incelemelerinin tamamında kortikal ve serebellar atrofi saptanmıştır.

Takipli hastaların 3'üne tanı sırasında veya öncesinde, 5'ine tedavi altındaki ilk 1 yıl içerisinde MR spektroskopi incelemesi yapılmıştır. Birinci MRS'lerin tamamı normaldir. İzlem sonunda yapılan MRS'lerde 2 hastada NAA/kolin oranında, 1 hastada ise NAA/miyoinozitol oranında düşüklük saptanmıştır. 2 hastanın MRS'i normaldir. NAA/kolin oranında düşme olan hastaların MR'larında beyaz cevher değişiklikleri ve serebellar atrofi ön plandaki anormallikler iken, NAA/miyoinozitol oranında düşme olan hastanın MR'ında kortikal atrofi görülmektedir. Bu hastaya takip amaçlı yapılan 3. Kranial MR ve MRS'te MR bulgularında ilerleme olması, serebellar atrofi ve beyaz cevher değişiklikleri gelişmesine rağmen MRS normal saptanmıştır. Hastanın MR bulguları Şekil 4.5.'te görülmektedir.

**Tablo 4.9.** Tanılı hastaların MR ve MRS bulgularının dağılımı

	MRG-1(n=9)(%)	MRG-2(n=6)(%)	MRG-3(n=3)(%)
<b>Normal</b>	1 (%11.1)	0	0
<b>Beyaz cevher anormalliği</b>	6 (%66.7)	4 (%66.7)	2(%66.7)
<b>Kortikal atrofi</b>	2 (%22.2)	4 (%66.7)	3 (%100)
<b>Serebellar atrofi</b>	1 (%11.1)	3 (%50)	3 (%100)
<b>Ventriküler dilatasyon</b>	1 (%11.1)	0	0
<b>Diğer</b>	5 ( % 55.5)	0	0



**Şekil 4.5.** İlk bulgusu ataksi olan ve p.V664M mutasyonu heterozigot olan hastanın 3 yıl arayla çekilen 1.(solda) ve 2.(sağda) MR görüntülerinde belirgin ilerleme gösteren serebellar atrofi ve yeni gelişen hafif dereceli kortikal atrofi görülmektedir.

#### 4.8. Psikometrik değerlendirme

Hasta grubundaki 16 hastanın 11'ine (%68.7) yaş grubuna ve mental durumuna göre çeşitli gelişimsel testler uygulanmıştır(Tablo 4.10.). Uygulanan ilk gelişim testlerinde filipin boyamada varyant patern saptanan ve heterozigot mutasyonu olan 1 hasta dışında tüm hastaların gelişim testleri anormal saptanmıştır. Zeka katsayısı (IQ) değerlendirilebilen testlerin (Stanford-Binet, WISC-R) uygulandığı hastaların ortalama IQ skorları hesaplandığında hem verbal, hem performans skorlarında düşme gözlenmiştir. Yukarıda bahsedilen ilk testi normal olan hastanın 2. Ve 3. testlerinde sınırda zeka bozukluğu geliştiği görülmüştür. Bu hasta dışındaki tüm hastalarda kognitif yıkımın bir belirteci olarak IQ skorları orta veya ağır derecede mental retardasyonu göstermektedir. Verbal IQ için 1. test skorlarının medyan değeri 60(35-78) iken 3. Teste gelindiğinde izlem sonunda medyan değer 35(30-73)'e düştüğü görülmektedir. Benzer bir düşme performans IQ skorlarında da

mevcuttur. Her iki parametrede de ortalama skorlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır( $p=0.030$ ).

**Tablo 4.10.** Gelişimsel testler ve IQ skorları

**A)** Hasta grubunun tanı öncesi ve/veya sırasındaki gelişimsel testlerinin dağılımı

1.testler	Denver	AGTE	Stanford-Binet	WISC-R	Toplam
Normal	0	1	1	0	2 (%18.2)
Sınır	0	0	0	0	0
Anormal	3	0	2	4	9 (%81.8)
<b>Toplam</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>11</b>

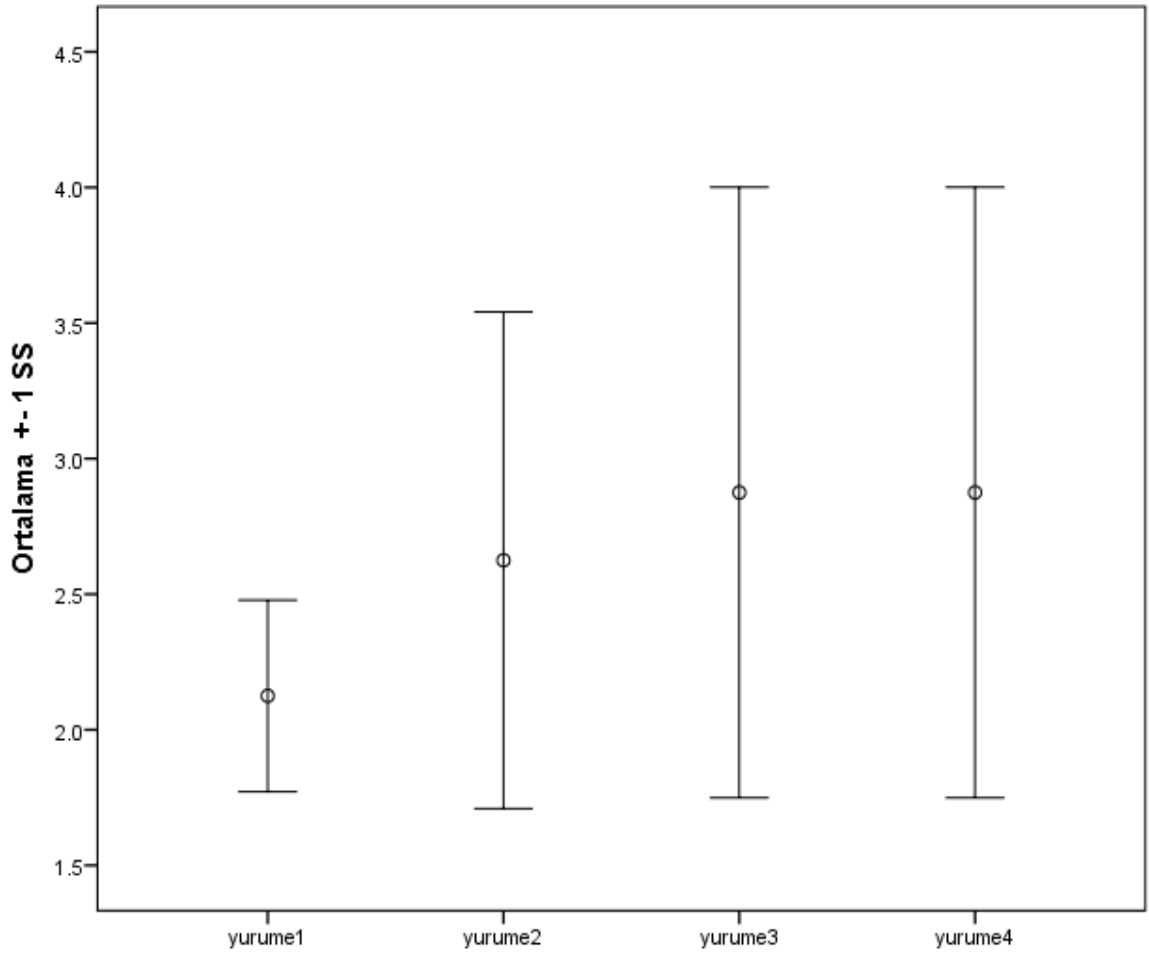
**B)** Verbal ve Performans IQ skorlarının tedavi alan hastalardaki izlemi

Hasta grubu IQ skorları		1.test	2. test	3. test	P değeri
<b>Verbal</b>	N	7	6	4	0.030
	Ort.	57.00	45.17	43.25	
	Std. sapma	16.021	16.204	20.386	
	Medyan	60.00	39.00	35.00	
	Min.	35	30	30	
	Maks.	78	73	73	
<b>Performans</b>	N	7	6	4	0.030
	Ort.	56.43	49.67	44.50	
	Std. sapma	14.199	13.852	19.000	
	Medyan	50.00	47.00	35.00	
	Min.	40	34	35	
	Maks.	78	73	73	

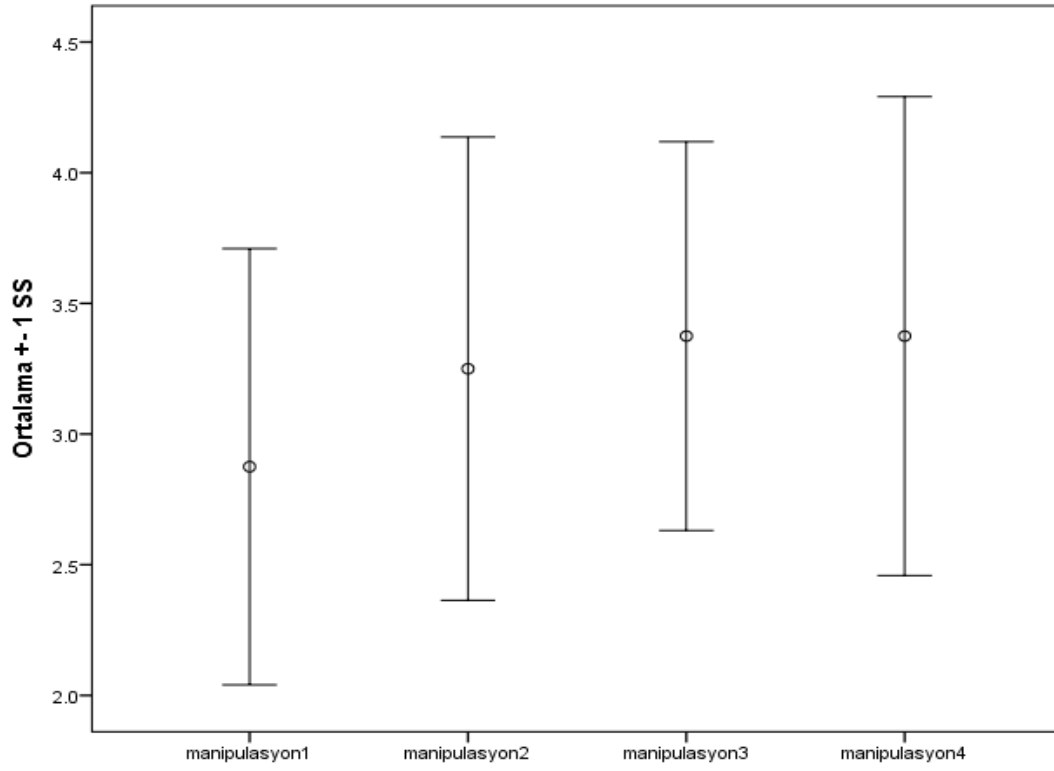
#### 4.9. Fonksiyonel disabilite skorları

Tedavi almakta olan 8 hastanın fonksiyonel disabilite skalası skorlarının izlemi Tablo 4.6.-4.10. arasında gösterilmiştir. Bu hastaların miglustat ile medyan tedavi süresi 21 (18-58) aydır. Yürüme ve manipülasyon ortalama skorları şekillerde ilerleme sonrası stabilizasyon paterni göstermektedir. Zaman içinde yürüme, manipülasyon, yutma skorlarındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildir (P değerleri sırasıyla 0.053, 0.416, 0.103). Konuşma skorlarında ilerlemenin devam ettiği görülmektedir. Tüm bulgular bir arada değerlendirildiğinde toplam skorlarda ilerlemenin devam ettiği görülmektedir. Konuşma

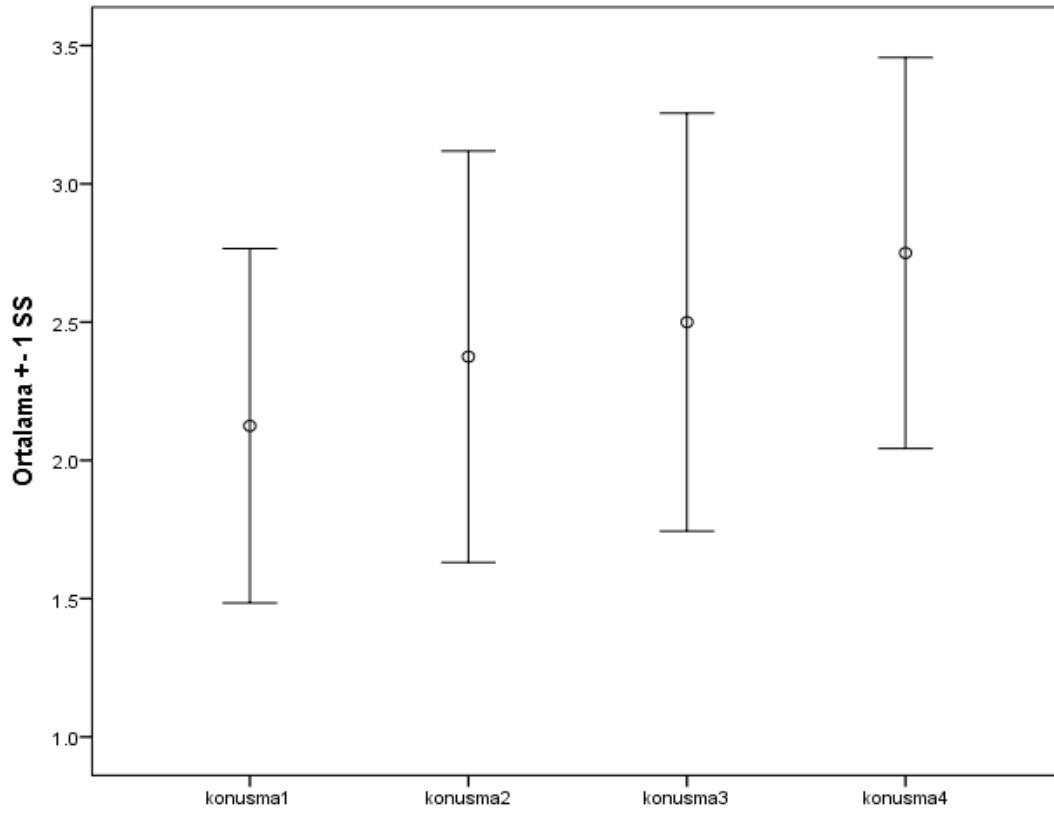
skoru ve toplam skordaki artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır. (P değerleri sırasıyla 0.021, 0.008)



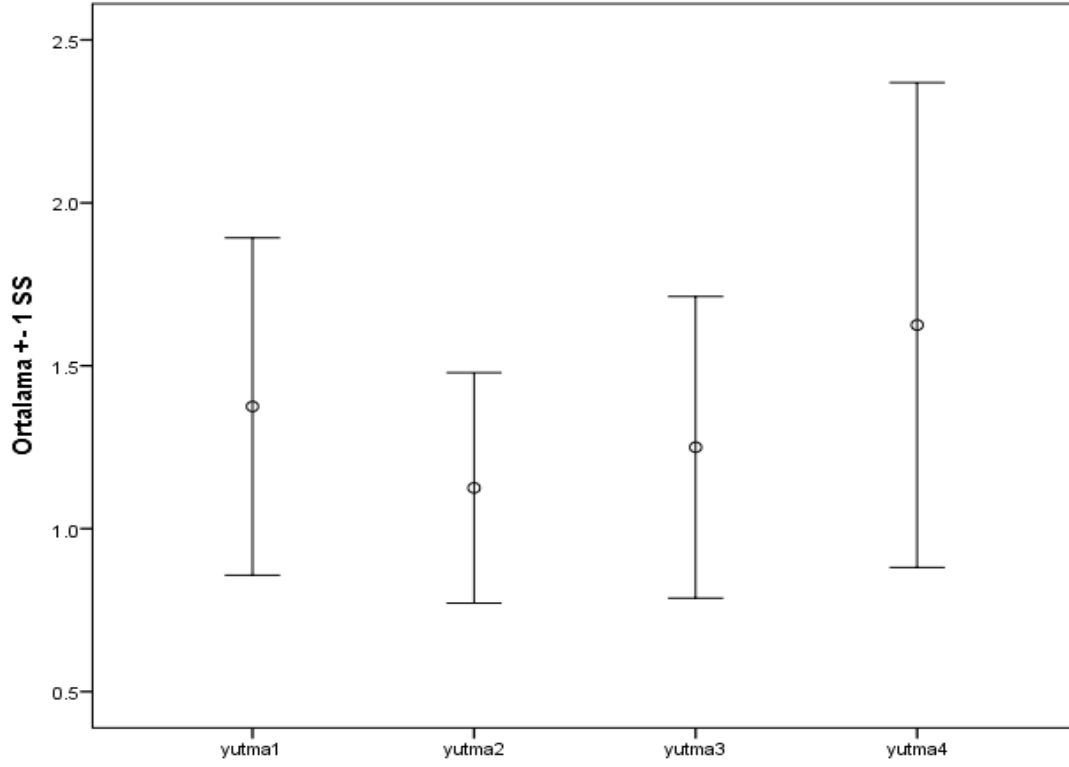
Şekil 4.6. Fonksiyonel disabilite skalası yürüme skorlarının izlemi



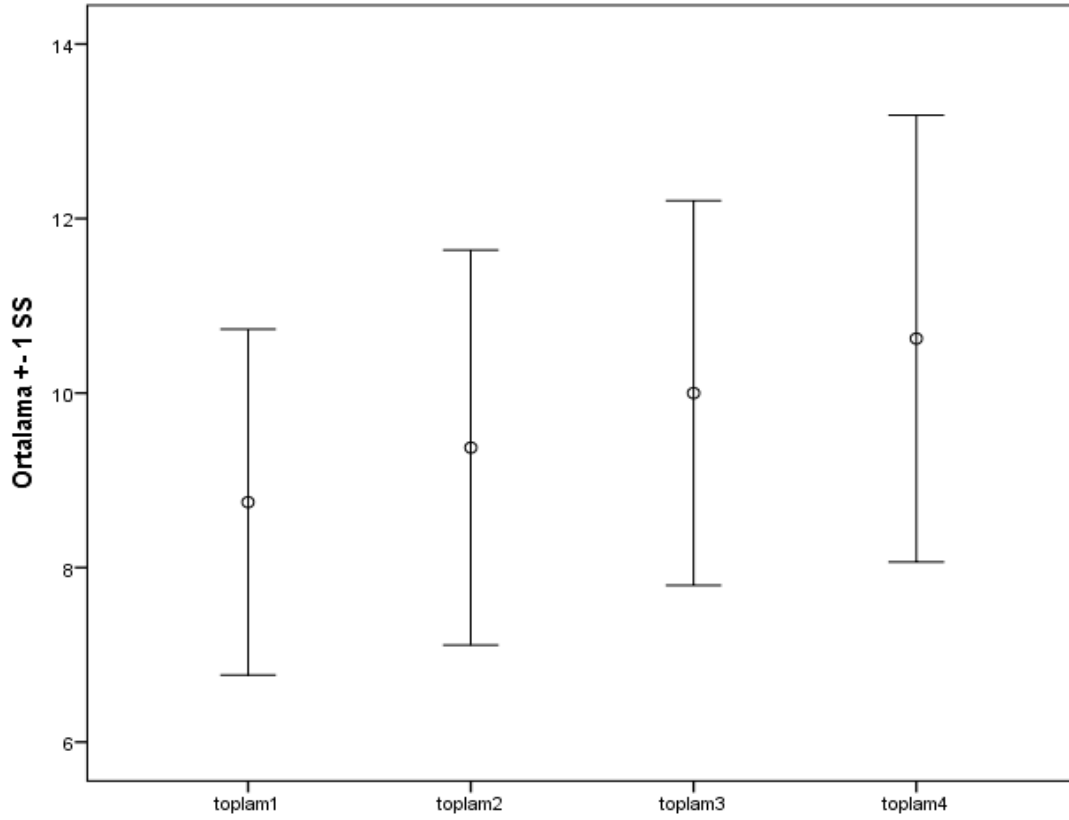
**Şekil 4.7.** Fonksiyonel disabilite skalası manipülasyon skorlarının izlemi



**Şekil 4.8.** Fonksiyonel disabilite skalası konuşma skorlarının izlemi



**Şekil 4.9.** Fonksiyonel disabilite skalası yutma skorlarının izlemi



**Şekil 4.10.** Fonksiyonel disabilite skalası toplam skorlarının izlemi



Çalışmanın sonlanma tarihi itibarıyla hastalarımızın 9'u (%56.2) kaybedilmiştir,7'si (%43.8) halen miglustat tedavisiyle izlenmektedir. Erken infantil başlangıçlı ağır nörolojik formda olan 1 hastamız, 23 aydır tedavi almakta ve 5 aydır gastrostomi tüpü aracılığıyla beslenmekteyken aspirasyon pnömonisi nedeniyle 58 aylıkken kaybedilmiştir. Kalan 8 hastanın 3'ü nörolojik bulgusu olmayan ve 1-7. aylarda perinatal-erken infantil dönemde karaciğer yetmezliği, hidrops fetalis ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilen hastalardır. 3 aylıkken pulmoner tutulumu saptanan, hipotoni ve gelişim gecikmesi olan 1 hasta 10 aylıkken solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir, sistemik bulguları şiddetli olan bu hastaya miglustat tedavisi başlanmamıştır. Kaybedilen diğer hastalar retrospektif ve tedavi alamamış hastalardır. Bu hastaların 3'ü erken infantil, 1'i juvenil başlangıçlı hastalardır.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, tanı alan 16 hastanın 15'inde splenomegali saptanmıştır. Juvenil dönemde tanı alan 1 hastada splenomegali saptanmamıştır. Bu bulgu tedavisiz hastalarda da splenomegalinin kendiliğinde gerileyebileceğine dair verileri destekleyebilir. Sistemik bulgular izlemde tekrar değerlendirildiğinde splenomegalisi olan hastaların son izlemlerinde muayene ile 1 hastada splenomegalide düzelme saptansa da USG'de tüm hastalarda splenomegalinin devam ettiği görülmektedir. Tedavi alan hastalar içinde başlangıçta hepatomegalisi olup izlem sonunda düzelen 1 hasta mevcuttur. Bu bulgularla miglustat tedavisinin organomegali üzerine etkisinin olmadığı düşünülebilir. Daha önce de bahsedildiği üzere hastalığın sistemik bulguları çoğunlukla nörolojik bulgulardan daha erken kendini göstermektedir. Ancak hastada daha önce herhangi bir sistemik bulgu bulunmadan da daha ileri yaşlarda kognitif bozukluk/demans, psikiyatrik bulgular ve/veya diğer nörolojik bulgulardan herhangi bir tanesi ile hastalıktan şüphelenilebilir. Bu sırada şüphe edilen tüm hastalar hastalığın sistemik bulguları ile ilgili geriye dönük tekrar sorgulanmalı, palpasyonla organomegali saptanmasa da USG ile değerlendirme yapılmalıdır.

Perinatal-erken infantil dönemde kolestatik sarılık saptanan 8 hastanın 4'ü sistemik bulgular nedeniyle 1-10. aylarda kaybedilmiştir. Kalan 4 hastada ortalama 2 yıllık sürede ilk nörolojik bulgu ortaya çıkmıştır. İlk nörolojik bulgu, hastaların 3'ünde hipotoni ve gelişme geriliği ve 45 aylıkken nörolojik bulgu görülen 1 hastada ataksi ve VSBP olarak ortaya çıkmıştır. 7 aylıkken hipotoni ile bulguları başlayan hasta yaklaşık 5 yıl sonra ataksi, VSBP, distoni ve gelişme geriliği ortaya çıktıktan sonra tanı almış ve tedavi başlanmıştır. 45 aylıkken ataksi ve VSBP görülen hasta ise 1 ay sonra tanı almıştır. Bu hastalar yaklaşık 18 aydır miglustat tedavisi almaktadır. Kalan 2 hasta tedavisiz 2-3 yıllık izlem sonunda kaybedilmiştir. Bu hastalarda yola çıkılarak erken tanı konulmasında erken nörolojik bulguların iyi izleminin önemi ortaya konulmuştur. Hekimlerin, NP-C'nin özgül kabul edilen bulgularının yanında hipotoni, nörolojik gelişim basamaklarında gecikme veya gerileme gibi bulguları konusunda farkındalığının artırılması gerekmektedir.

NPC2 mutasyonu saptanan 1 hasta 3. ayda pulmoner yetmezlik bulguları geliştirmiş ve 10 aylıkken kaybedilmiştir. Pulmoner tutulum NPC2 hastalarında sık görülen bir bulgudur ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Literatürde de pulmoner tutulumun pulmoner alveoler proteinozis bulgularıyla ortaya çıkabildiğine ve *NPC2* gen defektiyle birlikteliğine

dikkat çekilmektedir(54,55). Daha önce NPC2’de homozigot p.E20X mutasyonu saptanan 1 hastaya solunum yetmezliği gelişmeden önce, 16 aylıkken KİT yapılmıştır. Hastanın 5 yaşındaki nörolojik değerlendirmesinde kaba motor becerilerde düzelme mevcutken, konuşma akıcılığı ve dil gelişimi açısından gelişim geriliği devam etmekteymiş. Sistemik bulgu gelişmeyen hastadan yola çıkarak hastalığın erken dönemlerinde KİT yapılmasının gerekliliği vurgulanmıştır(56).

Hastalarda splenomegali ile birlikte hastalığın en sık bulguları gelişme geriliği ve VSBP’dir. VSBP görülme sıklığı literatürde %75 olarak saptanmıştır(1,2). Ayrıca, Amerika Birleşik Devletleri’nde 2007 yılında NP-C hastalarının ailelerine uygulanan bir anket çalışmasında VSBP görülme sıklığının %81 olarak saptandığı görülmektedir(6). Bizim hastalarımızda ise VSBP %69.2 oranında görülmüştür.

Nörolojik bulgular yaşa göre sınıflandırıldığında, hastalık erken infantil dönemde hipotoni ve motor gelişim basamaklarında gecikme, geç infantil dönemde yürüme bozukluğu, sakarlık, konuşma gecikmesi, katapleksi, juvenil dönemde okul başarısında düşüklük, öğrenme güçlüğü, ataksi, nöbetler ve katapleksi, adölesan/erişkin dönemde ise psikiyatrik sorunlar, ataksi, distoni ve demans ile ortaya çıkabilir. Geç infatil dönemden erişkin döneme kadar her dönemde VSBP ortaya çıkabilir. Klinik olarak oldukça heterojen bir hastalık olması nedeniyle tanı güçlüğü yaşanmaktadır. Çalışmamızdaki hastalara erken infantil dönemde okulomotor apraksi veya sakkadik göz hareketleri incelemelerinin yapılmadığı, bu nedenle VSBP saptanmadığı görülmektedir. İzole organomegali veya geçirilmiş neonatal kolestazla birlikte organomegali saptanan hastalarda NP-C’nin daha erken düşünülmesindeki en önemli parametrelerden biri uygun bir okulomotor apraksi değerlendirmesidir. Bizim çalışmamızda da tedavi alan toplam 8 hastanın 7’sine okulomotor bozukluk değerlendirilmesi yapıldığında, hastaların 1’inde kalıcı veya orta derecede, 3’ünde ise geçici nistagmus olduğu, hastaların tümünde sakkadlarda belirgin dismetri olduğu, hastaların 2’sinde total bakış paralizisi mevcut olduğu saptanmıştır. Literatürde Patterson ve ark. (57) tarafından 2007’de yayınlanan bir çalışmada Miglustat tedavisi sonrası 1. yılda sakkadik hareket velositelerinde düzelme görülmüştür. Hastalarımıza yapılan okulomotor bozukluk değerlendirmesinde tedavi altında da sakkadlarda belirgin dismetrinin devam etmektedir. Ancak hastalarda tedavi öncesi sakkadik velosite ölçümleri bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavisine devam edilen hastalarda tedaviye yanıt açısından sakkadlardaki velositenin belirli aralıklarla ölçümü

faydalı olacaktır. Buna rağmen 7 hastanın 2'sinde (%28.5) total bakış paralizisinin gelişmiş olması tedavi altında okülomotor bozukluk ciddiyetinde artış olarak değerlendirilebilir.

Hastalığın özgül bulgularından biri olarak kabul edilen katapleksi, bu çalışmadaki tanılı hastaların 4'ünde NP-C tanısı doğrulandıktan ve miglustat tedavisi başlandıktan sonra ortaya çıkmıştır. İlk bulgusu katapleksi olan hasta yoktur. Hastalardan biri imipramin, bir diğeri ise fluoksetin tedavisinden belirgin fayda görmüştür. Bir hastaya bu tedavilerden fayda görmemesi nedeniyle valproik asit başlanmıştır; ancak halen katapleksisi devam etmektedir. Bir hastanın katapleksisi ise ek tedavi gereksinimi olmadan, sadece miglustat tedavisiyle düzelmiştir. Literatürde 9 yaşında, NPC1 geni ekzon 22'de p.W1145R mutasyonu ve ekzon 20'de c.2913delG delesyonu saptanan ve filipin boyamada klasik boyanma özelliği izlenen bir erkek çocuğu bildirilmiş olup, katapleksisi sadece miglustat tedavisi ile düzelen ilk olgudur(58).

Bu çalışmada hastalığın özgül olmayan bulguları olan hipotoni, ataksi ve gelişme gerliğı gibi nörolojik bulguların daha erken dönemlerde ortaya çıkmasının tanı gecikmesindeki önemli faktörlerden biri olduğu düşünülmüştür. Hastalığın daha önce de gösterildiğı özgül bulgularından olan VSBP hastalarda saptandığında NP-C yüksek olasılıkla düşünülmesine rağmen hipotoni, ataksi ve/veya gelişme gerliğı ortaya çıktıktan yaklaşık 2 yıl sonra hastaların tanı alabildiğı hesaplanmıştır. Tanı konması için geçen ortalama süre açısından 163 hasta ile yapılmış bir çalışmada ortalama tanı süresi 4.1 yıl olarak saptanmıştır. Hastaların yaş grubuna bakıldığında yaklaşık %27'sini adölesan/erişkin başlangıçlı hastaların oluşturduğu görülmektedir(59). Bu aşamadan sonra hastalarda özellikle NP-C bulgularının hangi yaşta ve hangi bulgu ile başladığı önem kazanmaktadır. Yaşa göre nörolojik bulguların dağılımına bakıldığında, en erken ortaya çıkan bulgu hipotoni olup erken infantil dönemde daha en sık olarak görülmektedir. Gelişme geriliğı erken infantil dönemde ortaya çıkabildiğı gibi geç infantil dönemde konuşma gecikmesi, juvenil dönemde de ince motor becerilerde bozukluk gibi bulgularla kendini gösterebilmektedir. Ataksi, VSBP ve katapleksi geç infantil dönemde ve juvenile dönemde ortaya çıkabilen bulgulardır. Ataksi ve katapleksinin ortalama başlangıç yaşları geç infantil dönemde, VSBP'nin ise ortalama başlangıç yaşının juvenil dönemde olduğu görülmektedir. Çalışmamızda erken infantil dönemdeki hastalarda VSBP saptanmamıştır. Dizarti, nöbetler, distoni ve disfaji ise her dönemde ortaya çıkabilmekle birlikte sıklıkla juvenil döneme ait bulgulardır. Bu durumda erken tanı için erken nörolojik

bulguların iyi bilinmesi ve dikkatli değerlendirilmesi önem kazanmaktadır. Semptomların sistemik ve nörolojik bulguların kombinasyonu olarak değerlendirilmesi ile tanı gecikmesinin önüne geçilebileceği düşünülmüştür. Bu nedenle splenomegali öyküsü olan hastalarda ataksi, motor gelişim gecikmesi/hipotoni, gelişme geriliği gibi bulgular ile birlikte bulunuyorsa NP-C açısından kuvvetle şüphe uyandırmalıdır. Çalışmamızdaki bulgular bu açıdan Mengel ve ark.'nın (60) tanımladığı kombinasyonlarla benzerlik göstermiştir.

Hastalık adölesan/erişkin dönemde erken başlangıçlı psikoz, duygu durum bozuklukları, davranış bozuklukları, agresyon ve demans ve gibi psikiyatrik bulgularla ortaya çıkabilmektedir. Sadece miglustat tedavisi ile psikozu düzelen olgular bildirilmiştir(12). Hasta grubumuzda psikiyatrik semptomlar hastalığın başlangıcında da seyrinde de saptanmamıştır. Bu bulguların özgüllüğünün değerlendirilmesi amacıyla yaş grubu adölesan ve erişkin başlangıçlı hastaları da kapsayan prospektif çalışmalar yapılabilir.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara tanı öncesi nörolojik bulguların görüldüğü dönemde NP-C şüphe indeksi uygulanmıştır. Şüphe indeksi hastalığı sistemik, nörolojik ve psikiyatrik bulgularının, kardeşlerde ve kuzenlerde NP-C öyküsü ile birlikte değerlendiren bir formdur. Hekimlerin hastalık bulguları ile ilgili farkındalığını arttırmak, şüphelenilen hastaların doğru şekilde yönetimini ve referans merkezlere yönlendirilmesini sağlamak amacıyla oluşturulmuştur. Hastalara erken tanı konulması açısından önemlidir; ancak şüphe indeksinin infantil hastalarda (<4 yaş) hassasiyetinin ve güvenilirliğinin daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(29,30). Çalışmamızda hasta, şüpheli ve dışlanan gruplar arasında şüphe indeksi skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Şüphe indeksi skorları 2 yaş altı ve 2 yaş üstü hastalar olarak 2 gruba ayrılmıştır. Ortalama skorlar karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Özellikle 2 yaş ve altındaki şüphe indekslerinin ortalama değeri 40-70 iken 2 yaşın üzerinde uygulanan şüphe indeksi skorlarının 70'in üzerinde olması, hastaları saptamada 2 yaş ve altında şüphe indeks aracının yeterli olmadığını düşündürmüştür. Bu yaş grubuna yönelik sistemik bulgularla bu yaş grubunda saptanabilecek hipotoni, gelişim gecikmesi (her 4 alanda ayrı ayrı), okülomotor bozukluk değerlendirmesi ve sistemik bulguların kombine olarak değerlendirildiği farklı skalalar oluşturulabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada NP-C tanısı alan hastalara tanı öncesi, sırası ve sonrasında uygulanan indeks skorlarının ortalamasında zaman içerisinde belirgin artış olduğu, bu artışın tanı sonrası hastalar tedavi almaktayken de devam ettiği gösterilmiştir. Bu bulgularla şüphe indeks skorlamasının hastalara sadece tanı koyulmasında değil tedavi altında yeni nörolojik ve psikiyatrik bulgu ortaya çıkış hızını da göstermesi açısından faydalı bir araç olduğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastalarda 3. skorların tamamının >70 olması hastalık doğal seyrinin tedavi altında da devam ettiğini başka bir bakış açısıyla göstermektedir. Hastalık seyrinde yutma disfonksiyonu ve nöbet gelişiminin hastalığın ilerleme hızında belirgin artış ortaya çıkardığı, kötüye gidişi belirgin şekilde arttırdığı daha önce literatürde gösterilmiştir(9,61). Bizim çalışmamızda ise hastalarda özgül bir semptom ile ilgili hastalık ilerlemesinde hızlı bir artış gösterilememiştir.

Hastaların nörolojik durumunun değerlendirilmesindeki en önemli parametrelerden biri erken gelişim basamaklarının sorgulanmasıdır. Nörolojik gelişim basamakları dört ana başlık olan kaba-motor gelişim, dil gelişimi, ince-motor gelişim ve kişisel sosyal gelişim başlıkları altında sorgulanır. Çalışmada hasta grup içerisinde kaba- motor, ince-motor, dil gelişimi ve kişisel sosyal gelişim parametreleri açısından grup içerisinde belirgin bir farklılık gösterilememiştir. Literatürde sarsaklık ve ince motor becerilerde gerilik hastalığın erken belirteçleri arasında değerlendirilmektedir(61). Bu açıdan hastaların daha erken yaşlarda daha ayrıntılı motor fonksiyon testleri ile değerlendirilmesi, el-göz koordinasyonlarının ve dolaylı olarak okulomotor anormalliklerin de değerlendirilmesi açısından daha faydalı olacaktır. Bu çalışmada retrospektif incelenen hastalar içerisinde neonatal dönemde kaybedilen veya izlemde çıkan hastalar bulunduğundan bu hastalarda gelişim basamaklarının değerlendirilmesi veya bilgiye ulaşılması ile ilgili sorunlar mevcuttur. Gelişim basamaklarının ailelere geriye dönük olarak sorulması bu çalışmada bu açıdan kısıtlılık yaratmaktadır. Bu nedenle, splenomegali ve nonatal kolestez etyolojisi açısından erken infantil dönem içerisinde tanı konulamamış tüm hastalara, anne ve baba arasında akrabalık öyküsünden bağımsız olarak gelişim basamaklarını değerlendirilmesi ayrıntılı ve objektif gelişim değerlendirme testleri ile yapılmalıdır. Çalışmamızda Denver gelişim değerlendirme testi ile değerlendirilen 3 hastadan 14 aylıkken ve 26 aylıkken tanı alan 2'sinde genel gelişimde ve tüm basamaklarda belirgin gecikme olduğu, 38 aylıkken tanı alan 1 hastada kaba motor gelişimde daha belirgin, dil gelişiminde orta derecede ve bilişsel gelişimde minimal gecikme olduğu görülmüş, bu 3 hasta da geç infantil-juvenil dönem içerisinde kaybedilmiştir. Bu

açılardan bulgularımız erken ve ciddi nörolojik bulgularla başlayan hastalığın hızlı ve kötü prognozla ilişkili olduğu yönündeki literatür bilgileri ile uyumludur(59). Ancak bu çalışmadaki hasta grubundaki kısıtlı bilgilerle literatürdeki gibi ince motor becerilerde bozukluk ve sarsaklık gibi bulgulara göre, kaba motor gelişim gecikmesi ve hipotoni daha sık rastlanan ve öncelikli bulgulardır. Bu nedenle splenomegali ve/veya neonatal kolestaz öyküsü olan tüm infantlarda muayene sırasında tonus değerlendirmesi, baş kontrolü, destekli ve desteksiz oturma, yürüme olup olmaması kaba motor gelişimi göstermesi açısından dikkatle incelenmeli, kaydedilmeli ve şüpheli hastalarda NP-C akla öncelikle gelmesi gereken bir tanı olmalıdır.

Önemli biyokimyasal laboratuvar incelemelerinden biri plazma kitotriozidaz aktivitesi ölçümüdür. Kitotriozidaz lipit yüklü doku makrofajlarından yüksek düzeylerde eksprese olan bir enzimdir. Gaucher hastalığı ve NP-A ve B'de plazma düzeyleri 4000 nmol/ml/saat'in üzerine çıkabilmektedir. NP-C/li 16 hastada kitotriozidaz aktivitesi ölçümünün değerlendirildiği bir çalışmada erken ve geç infantil hastalarda kitotriozidaz düzeylerinin daha yüksek olduğu, juvenil hastalarda ise daha düşük olduğu saptanmış. En düşük düzeyler asemptomatik hastaların izlemlerinde saptanmış. Genetik analiz ile *CHIT-1* geninde duplikasyon saptanan 7 hastada kitotriozidazda yalancı eksiklik saptanmış. Tedavisini aksatan 2 hastada ise kitotriozidaz düzeylerinde yükselme görülmüş(38). Bizim çalışmamızda tanı anında bakılan kitotriozidaz düzeyi hastalardan 2'sinde normal saptanmıştır. Bu hastalardan 1'i geç infantil dönemde diğeri ise adölesan/erişkin dönemde tanı almıştır. *CHIT-1* genindeki polimorfizmler popülasyonda yaklaşık %6 sıklıkla görülebildiğinden kitotriozidaz aktivitesinin NP-C'de tanısız bir belirteç olarak kullanımı şüphelidir.

Tanılı hastalardan 2'sinde filipin boyamada varyant boyanma özelliği izlenmektedir. Bu hastalardan 1'inde p.P1007A heterozigot, diğeri ise p.V664M heterozigot mutasyonları saptanmıştır. Birinci mutasyon p.P1007A Avrupa'da en sık rastlanan ikinci mutasyondur ve varyant fenotiple ilişkisi gösterilmiştir(1,2). Bizim hastamız da 4 yaşında izole splenomegali saptanan, 13 yaşında VSBP, ataksi ve dizartri ortaya çıkan, 16 yaşında yutma disfonksiyonu gelişen ve kaybedilen bir hastadır. Hasta NP-C'de miglustat kullanımaya başlamadan önce kaybedildiğinden bu tedaviyi alamamıştır. İkinci hastadaki p.V664M daha önce literatürde tanımlanmamıştır. Bu mutasyonu taşıyan hasta da 2 yaşında sık düşme (ataksi) nedeniyle değerlendirilen, 3 yaşında hepatosplenomegali ve VSBP saptanan ve 3.5

yaşında tanı alan bir hastadır. 38 aydır miglustat tedavisi almakta olan hastanın tanı anındaki psikometrik değerlendirmesi normalken izlem sonunda sınırdaki zeka bozukluğu gelişmiştir. İzlemde MR'larında progresif serebellar atrofi mevcuttur. Toplam fonksiyonel disabilite skalası skorlarına göre hastalık bulguları stabilizasyon göstermektedir. 2 hastada p.R1186H homozigot mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonda hem geç infantil hem de juvenil başlangıçlı hastalarda filipin boyamada klasik boyanma özelliği ile tanımlanmıştır. Bizim hastalarımızda erken infantil dönemde hepatosplenomegali ve gelişme geriliği saptanmıştır. Hastaların 1'inde hipotoni ve kaba-motor gelişimde gecikme, diğerinde ise dil gelişiminde gecikme mevcuttur. İzlemde 1. hastada 6 yaşında VSBP, ataksi ve distoni gelişmiştir. 2. hastada ise 3 yaşından sonra ataksi, VSBP ve dizartri gelişmiştir.

Nörogörüntüleme bulgularına bakıldığında hastalarda hastalığın erken döneminde yapılan ilk görüntülemelerde beyaz cevher değişiklikleri ön plandayken takip eden görüntülemelerde ise serebral ve daha da öncelikle serebellar atrofinin belirginleştiği izlenmiştir. Hastalığı serebellum Purkinje nöronlarına özgüllük gösterdiği düşünülürse serebellar atrofideki artışın fonksiyonel disabilite skalasındaki yürüme, konuşma ve manipülasyon skorlarındaki artışla birliktelik göstermesi klinik ve radyolojik bulgular arasındaki korelasyonu göstermektedir. Literatürde NP-C'li hastalarda nörogörüntüleme incelemesiyle ilgili erişkinlerde iki olgu sunumu mevcuttur. 1. olgu sunumunda 19 yaşında varyant klinik fenotipteki bir erkek hastada 3 yıl arayla yapılan iki MR'da frontal loblarda daha belirgin ve ilerleme gösteren serebral atrofi ve bilateral parietookipital periventriküler beyaz cevherde sinyal değişiklikleri mevcutken, MRS'te NAA/kolin oranında değişiklik saptanmamış, pozitron emisyon tomografisinde(PET) ise frontal bölgelerde hipometabolizma saptanmış(62). Diğer bir olgu sunumunda ise NPC1 geninde P1007 ve I1061T mutasyonları olan 1 olguda distoni, kognitif bozulma ve psikiyatrik bulgularla başvurduğunda yapılan MR'da serebral, serebellar atrofi, periventriküler beyaz cevherde sinyal intensiteleri saptanmış. Başvurudan 5 yıl sonra yapılan MR'daki bulgularda değişiklik yokken MRS'de NAA/kreatinin oranında değişiklikler ve laktat/lipit sinyalinde artış ve PET incelemesinde serebellum, frontal korteks ve talamusta belirgin hipometabolizma saptanmış(63). Hastalarımızda MRS'te saptanan NAA/kolin ve NAA/miyoinozitol oranındaki değişikliklerin MR bulgularındaki ilerlemeye rağmen izlemde kaybolmasının tedaviye cevap olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceği bu nedenle net değildir. Daha çok sayıda hastada nörogörüntüleme tetkiklerinin tedavi izleminde kullanılması ve pediatrik yaş grubuyla ilgili



literatür verilerinin arttırılması gerekmektedir. Pediatrik yaş grubunda MRS izlemi yapılmış olan 20 hastalık bir çalışmada 4 hastada NAA/kolinde düşme, 1 hastada miyoinozitol artışı, 1 hastada NAA/kreatinin oranında düşme saptanmış 4 hastanın MRS incelemesi normalmiş. Düşük NAA pikinin serebellar atrofi ile ilişkili olduğu; ancak klinik bulgularla MR ve MRS bulguları arasında korelasyon gösterilemediği belirtilmiştir. Tedavi ile çoğu hastanın NAA/kolin oranlarındaki bulguların hafif derecede devam ettiği görülmüş(36).

Hastalık ilerleyici kognitif yıkım ile seyretmektedir. Kognitif bulgular okul başarısında düşme, dikkat eksikliği, öğrenme güçlüğü gibi yakınmalarla ortaya çıkabilmektedir. Tedavi izleminde de hastaların psikometrik değerlendirme testleri ile dikkatli izlemi gerekmektedir. Çalışmamızda tedavi alan hastalara tedavi başlangıcından izlem sonuna kadarki süre içinde yaklaşık 12-18 ay aralarla kognitif değerlendirmeler yapılmış, verbal ve performans IQ'ları hesaplanmıştır. Tanı sırasında varyant klinik özellik gösteren heterozigot mutasyonu olan ve serebellar bulguları ön planda olan 1 hastanın IQ skorları normaldir. Tüm hastaların ortalama IQ skorlarında hafif dereceli mental retardasyondan orta-ağır dereceli mental retardasyona ilerleme saptanmıştır.

Çalışmamızdaki tedavi alan hastalara tedavi izlemi amacıyla Iturriaga ve ark.(51) tarafından oluşturulmuş olan 4 parametrelilik fonksiyonel disabilite skalası uygulanmıştır. Literatüre bakıldığında Pineda ve ark. (37) tarafından Iturriaga skalasından adapte edilen, modifiye fonksiyonel disabilite skalası ile 66 hastayı içeren, çok merkezli, gözlemsel bir kohort çalışmasında hastaların pek çoğunda hastalık ilerleme hızında azalma saptanmıştır. Disabilite skalasında yürüme ve manipülasyon parametrelerinde ise bulguların şiddetlendiği görülmektedir. Buna rağmen geç başlangıçlı formun tedaviye iyi cevap verdiği, bulgularda stabilizasyon olduğu gösterilmiştir. Yanjanin ve ark. (52) tarafından NIH ciddiyet skalası kullanılarak yapılan hastalık izlem modelinde ise tüm parametrelerle ilgili skorlarda anlamlı artış saptanmıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak bu ilerlemenin hastalık başlangıç yaşıyla bağlantılı olmadığı gösterilmektedir. Karimzadeh ve ark. (53) tarafından kullanılan skalanın sonuçlarına bakıldığında 26 aylık Miglustat tedavisi sonrası erken ve geç infantil başlangıçlı hastalarda psikomotor bozukluklarda düzelme, diğer parametrelerde ise stabilizasyon olduğu, sistemik bulgular üzerine tedavinin herhangi bir etkinliğinin bulunmadığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda fonksiyonel disabilite skalası yürüme, konuşma, manipülasyon, yutma ve toplam skor ortalamalarının tamamında zaman içerisinde artış

olduğu görülmüştür. Ancak sadece konuşma skorları ve toplam skordaki artış istatistiksel olarak anlamlıdır. Sadece yutma skorunda tedavi sonrası erken dönemde kısa bir düşme saptansa da zaman içerisinde 4. skora gelindiğinde yutma skorlarında da istatistiksel anlam saptanmamış olsa da tedavi başlangıcına göre bir artış olduğu izlenmektedir. Literatürde miglutat tedavisinin ilk 1 yıl içerisinde yutma fonksiyonlarında düzelme sağladığına dair çalışmalar mevcuttur(57). Bizim çalışmamızda da tedavi sonrası 2. skorlarda düşme olması, erken dönemde miglustat tedavisinin yutma disfonksiyonu üzerine etkin olduğunu göstermektedir ve hastalığın doğal seyrini yavaşlattığını gösteren bir bulgu olduğu düşünülmüştür. Hastalarımızdan 1'i yutma disfonksiyonu nedeniyle gastrostomi ile beslenme başladıktan 5 ay sonra 1'i yutma disfonksiyonu geliştikten sonra aynı yıl içerisinde kaybedilmiştir. Bu bulgular yutma disfonksiyonunun mortalite üzerine hızlı ve olumsuz etkisini göstermektedir. Aynı çalışmada hastaların yürüme skorlarında da düzelmeler olduğu gösterilmektedir. Bizim çalışmamızda da tedavinin erken dönemlerindeki yürüme skorlarında hızlı artış olmasına rağmen 3. ve 4. yürüme skorlarının stabil olması ve hastalarda sadece erken infantil başlangıçlı ve hızlı ilerleme gösteren bir hastanın yürüme fonksiyonunu tamamen kaybetmiş olması nedeniyle semptomların ilerleme hızında yavaşlama sağladığı düşünülebilir.

Tüm bu bulgularla tedavi altındaki hastalarımızda, hem kognitif parametrelerde hem de disabilite skorlarında hastalığın doğal seyrine uygun, ilerleyici bir seyir mevcuttur. Literatüre bakıldığında mevcut tedavi ile erken infantil grupta hastalık hızlı ilerlemekte, juvenil ve erişkin grupta daha yavaş ilerleme göstermektedir. Elde edilebilen en iyi sonuç nörolojik bulguların ilerleme hızında kısmi yavaşlamadır. Mevcut seçeneklerle hastalığın ilerleyici seyrinin önüne geçilememektedir(52,59-61,64). Bu nedenle oksisterol düzeyleri gibi erken tanı belirteçlerinin kullanımının yaygınlaştırılmasına ve kombine tedavi için deneysel tedavi seçeneklerinin prelinik kullanımdan kliniğe geçiş çalışmalarının geliştirilmesine yakın zamanda ihtiyaç vardır. Erken tanı ve etkilenmiş bireylerin prenatal dönemde tespit edilmesi açısından oksisterol düzeyi ölçümlerinin büyük önemi olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle çocuklarında ve/veya akrabalarında NPC saptanmış olan gebelerde amniyon sıvısı ve koryon villus örneklemelerinde oksisterol düzeylerinin değerlendirilmesi ile ilgili bir tarama çalışması başlatılmıştır.

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Çalışmamızda hastaların tanı süresi ortalama 24 ay olarak bulunmuştur. Literatüre göre hastalarımızın daha kısa sürede tanı aldığı görülmekle birlikte bu sürenin de kısalabilmesi için daha fazla sayıda hasta çalışmasına ihtiyaç vardır.
2. Çalışmamızda kullanılan şüphe indeksinin hastanın yaşı küçüldükçe özgüllüğü azalmaktadır.
3. Tanılı hasta grubunda şüphe indeksi skorlarında tanı sonrasında da anlamlı artış görülmektedir.
4. Erken nörolojik bulgular olan hipotoni ve gelişim basamaklarında gecikmenin hastalarımızın çoğunda VSBP ataksi gibi bulgulardan daha erken ortaya çıktığı saptanmıştır.
5. Erken nörolojik bulgular sistemik bulgularla birlikte değerlendirildiklerinde erken tanı için ipucu olmaktadır.
6. Neonatal kolestaz veya organomegali etyolojisi araştırılan tüm hastalarda erken nörolojik gelişim basamaklarının detaylı olarak sorugulanması gerekmektedir.
7. Hastalığın özgül bulgularından olan VSBP açısından sakkadik göz hareketlerinin değerlendirilmesi erken infantil hastalarda da ayrıntılı olarak yapılmalıdır.
8. Çalışmamızda katılan hastalarda en sık görülen sistemik bulgu splenomegalidir. Klinik muayene ile splenomegali saptanmayan hastalar USG ile değerlendirilmelidir.
9. MR incelemelerinde hastaların izlem süresi ilerledikçe serebellar atrofi daha sık görülmektedir.
10. Psikometrik incelemelerle değerlendirilen IQ skorlarında izlem sonuna kadar anlamlı düşme saptanmıştır.
11. Fonksiyonel disabilite skalası takiplerinde konuşma ve toplam skorlarda artış mevcuttur. Hastalık bulgularının mevcut tedavi altında ilerlemekte olduğu görülmüştür. Bu nedenle etkin tedavi seçeneklerinin arttırılması gerekmektedir.
12. Yutma disfonksiyonu gelişen hastaların yaklaşık 1 yıl içinde kaybedilmesi nedeniyle disfajinin mortalite ile yüksek oranda ilişkili olduğu düşünülmüştür.
13. Tanı, tarama ve izlem için kullanılacak, serumda belirlenebilen, özgül biyokimyasal belirteçlerin geliştirilmesi ve mevcut oksisterol düzeyi ölçüm metotlarının güvenilirliğinin doğrulanması amacıyla kullanımlarının arttırılması gerekmektedir.

14. Hekimlerin hastalığın klinik olarak erken tanınmasına yönelik bilgilenmesi ile ilgili çalışmalar yapılmalıdır.

15. Halen hastalık patogenezinde anlaşılmamış olan NPC1 ve NPC2 proteinlerinin tüm ayrıntılı fonksiyonlarının santral sinir sisteminde disfonksiyon yaratan temel metabolitler ve bu metabolitlerin etki mekanizmalarının ortaya koyulması ile ilaç çalışmaları için hedef molekül belirlenmesindeki zorlukların giderilmesi gerekmektedir.

16. Klinikte nörolojik ve psikiyatrik bulguların birlikteliklerini değerlendirebilmek amacıyla daha ileri yaş gruplarıyla prospektif çalışmalar yapılması gerekmektedir.

17. Hastalarımızdan akraba evliliği %50 oranında bulunmaktadır etkilenmiş olguların aile taramaları yapılmalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Patterson, M.C., Hendriksz, C.J., Walterfang, M., Sedel, F., Vanier, M.T. ve Wijburg, F. (2012). Recommendations for the Diagnosis and management of Niemann-Pick disease Type C: An update. *Molecular Genetics and Metabolism*, 106(3), S330-44.
2. Vanier, M.T. (2010). Niemann-Pick disease type C. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5(16), S1750-72.
3. Patterson, M.C., Vanier, M.T., Suzuki, K., Morris, J.A., Carstea, E., Neufeld, E.B. ve diğeri. (2001). Niemann-Pick disease type C: a lipid trafficking disorder. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* 8th edition. S3611-34.
4. Vanier, M.T. ve Millat, G. (2003). Niemann-Pick disease type C. *Clinical Genetics*, 64(4), S269-81.
5. Sevin, M., Lesca, G., Baumann, N., Millat, G., Lyon-Caen, O., Vanier, M.T. ve diğeri. (2007). The adult form of Niemann–Pick disease type C. *Brain*, 130(Pt 1), S120-33.
6. Garver, W.S., Francis, G.A., Jelinek, D., Shepherd, G., Flynn, J., Castro, G. ve diğeri. (2007). The National Niemann–Pick C1 disease database: report of clinical features and health problems. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 143A(11), S1204-11.
7. Pedroso, J.L., Fusão, E.F., Ladeia-Frota, C., Arita, J.H., Barsottini, O.G., Masruha, M.R. ve diğeri. (2012). Gelastic cataplexy as the first neurologic manifestation of Niemann-Pick disease type C. *Neurology*, 79(22), e189.
8. Smit, LS., Lammers, G.J., Catsman-Berrevoets, C.E. (2006). Cataplexy leading to the diagnosis Niemann-Pick disease type C. *Pediatric Neurology*, 35(1), S82–84.
9. Walterfang, M., Chien, Y.H., Imrie, J., Rushton, D., Schubiger, D. ve Patterson, M.C. (2012). Dysphagia as risk factor for mortality in Niemann-Pick disease type C: Systematic literature review and evidence from studies with miglustat. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7:76, S1750-72.
10. Fecarotta, S., Amitrano, M., Romano, A., Della-Casa, R., Bruschini, D., Astarita, L. ve diğeri. (2011). The videofluoroscopic swallowing study shows a sustained improvement of dysphagia in children with Niemann-Pick disease type C after

- therapy with miglustat. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 155A, S540–47.
11. Rugu, M.G. (2007). Role of videofluoroscopy in evaluation of neurologic dysphagia. *Acta otorhinolaryngologica Italica: organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*, 27, S306-16.
  12. Szakszon, K., Szegedi, I., Magyar, A., Oláh, E., Andrejkovics, M., Balla, P. ve diğeri. (2014). Complete recovery from psychosis upon miglustat treatment in a juvenile Niemann-Pick C patient. *European Journal of Paediatric Neurology*, 18(1), S75-8.
  13. Walterfang, M., Fietz, M., Fahey, M., Sullivan, D., Leane, P., Lubman, D.I. ve diğeri. (2006) The neuropsychiatry of Niemann-Pick type C disease in adulthood. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 18(2), S158-70.
  14. Zygmunt-Jamrozik, Z., Piotr-Szczudlik, P., Eugowska, A., Weiß, S., Rolfs, A., Czartoryska, B., ve diğeri. (2013) A case report of ‘variant’ biochemical phenotype of Niemann-Pick C disease and a discussion of therapeutic options. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 47(1), S86-89.
  15. Sarna, J.R., Larouche, M., Marzban, H., Sillitoe, R.V., Rancourt, D.E., Hawkes, R. (2003) Patterned Purkinje cell degeneration in mouse models of Niemann-Pick type C disease. *Journal of Comparative Neurology*, 456(3), S279-91.
  16. Walkley, S.U., Suzuki, K. (2004) Consequences of NPC1 and NPC2 loss of function in mammalian neurons. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1685(1-3), S48–62.
  17. Orth, M., Bellosta, S., (2012). Cholesterol: Its Regulation and Role in Central Nervous System Disorders. *Cholesterol*, Article ID 292598, S1-19.
  18. Infante, R.E., Wang, M.L., Radhakrishnan, A., Kwon, H.J., Brown, M.S., Goldstein, J.L. (2008). NPC2 facilitates bidirectional transfer of cholesterol between NPC1 and lipid bilayers, a step in cholesterol egress from lysosomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.* 105(40), S15287-92.
  19. Chang, T.Y., Chang, C., Ohgami, N., Yamauchi, Y. (2006) Cholesterol Sensing, Trafficking, and Esterification. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 22, S129-57.
  20. Storch, J., Xu, Z. (2009). Niemann–Pick C2 (NPC2) and intracellular cholesterol trafficking. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1791(7), S671-8.

21. Neefjes, J., Van der Kant, R. (2014). Stuck in traffic: an emerging theme in diseases of the nervous system. *Trends in Neurosciences*, 37(2), S66-76.
22. Roszell, B.R., Tao, J-Q., Yu, K.J., Gao, L., Huang, S., Ning, Y. ve diğerleri. (2013). Pulmonary Abnormalities in Animal Models Due to Niemann-Pick Type C1 (NPC1) or C2 (NPC2) Disease. *PLoS ONE*, 8(7), S1-14.
23. Vázquez, M.C., Balboa, E., Alvarez, A.R., Zanlungo, S. (2012). Oxidative stress: a pathogenic mechanism for Niemann-Pick type C disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Article ID 205713, S1-11.
24. Porter, F.D., Scherrer, D.E., Lanier, M.H., Langmade, S.J., Molugu, V., Gale, S.E. ve diğerleri. (2010). Cholesterol oxidation products are sensitive and specific bloodbased biomarkers for Niemann-Pick C1 disease. *Science Translational Medicine*, 2(56), S1-31.
25. Jiang, X., Sidhu, R., Porter, F.D., Yanjanin, N.M., Speak, A.O., te Vruchte, D.T. ve diğerleri. (2011). A sensitive and specific LC-MS/MS method for rapid diagnosis of Niemann-Pick C1 disease from human plasma. *Journal of Lipid Research*, 52(7), S1435-45.
26. GeneReviews<sup>®</sup>, Niemann-Pick Disease Type C Synonym: Juvenile Niemann-Pick Disease. Erişim: 10 Şubat 2014, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1296>.
27. Mathieu-Anheim, M., Lagha-Boukbiza, O., Fleury-Lesaunier, M.C., Maria-Paola Valenti-Hirsch, M.P., Hirsch, E., Gervais-Bernard, H. ve diğerleri. Heterogeneity and frequency of movement disorders in juvenile and adult-onset Niemann-Pick C disease. *Journal of Neurology*, 261(1), S174-9.
28. Xiong, H., Higaki, K., Wei, C.J., Bao, X.H., Zhang, Y.H., Fu, N. ve diğerleri. (2012). Genotype/phenotype of 6 Chinese cases with Niemann–Pick disease type C. *Gene*, 498(2), S332-5.
29. Wijburg, F.A., Sedel, F., Pineda, M., Hendriksz, C.J., Fahey, M., Walterfang, M. ve diğerleri. (2012). Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Neurology*, 78(20), S1560-7.
30. Wraith, J.E., Sedel, F., Pineda, M., Wijburg, F.A., Harbajan, C.J., Fahey, M. ve diğerleri. (2013) Niemann-Pick type C Suspicion Index tool: Analyses by age and association of manifestations. *Journal of Inherited Metabolic Disorders*, 37(1), S93-101.

31. Galanaud, D., Tourbah, A., Lehéricy, S., Leveque, N., Heron, B., Billette de Villemeur, T. ve diğerleri. (2009). 24 month-treatment with miglustat of three patients with Niemann-Pick disease type C: Follow up using brain spectroscopy. *Molecular Genetics and Metabolism*, 96(2), S55-8.
32. Hsu, Y.S., Hwu, W.L., Huang, S.F., Lu, M.Y., Chen, R.L., Lin, D.T. ve diğerleri. (1999) Niemann-Pick disease type C (a cellular cholesterol lipidosi) treated by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 24(1), S103-7.
33. Zervas, M., Somers, K.L., Thrall, M.A., Walkley, S.U. (2001). Critical role for glycosphingolipids in Niemann-Pick disease type C. *Current Biology*, 11(16), S1283-7.
34. Lachmann, R.H., Vrucite, D., Lloyd-Evans, E., Reinkensmeier, G., Sillence, D.J., Fernandez-Guillen, L. ve diğerleri. (2004). Treatment with miglustat reverses the lipid-trafficking defect in Niemann–Pick disease type C. *Neurobiology of Disease*, 16(3), S654-8.
35. Skorpen, J. Helland, I.B., Tennøe, B. (2012). Use of miglustat in a child with late infantile-onset Niemann-Pick disease type C and frequent seizures: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 6(383), S1-5.
36. Héron, B., Valayannopoulos, V., Baruteau, J., Chabrol, B., Ogier, H., Latour, P. ve diğerleri. (2012). Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with Niemann-Pick disease type C. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7(36), S1-14.
37. Pineda, M., Wraith, J.E., Mengel, E., Sedel, F., Hwu, W.L., Rohrbach, M. ve diğerleri. (2009). Miglustat in patients with Niemann-Pick disease Type C (NP-C): A multicenter observational retrospective cohort study. *Molecular Genetics and Metabolism*, 98(3), S243-9.
38. Pineda, M., Perez-Poyato, M.S., O’Callaghan, M., Vilaseca, M.A., Pocovi, M., Domingo, R. ve diğerleri. (2010). Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann–Pick disease type C: A case series. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99(4), S358–66.
39. Pérez-Poyato, M.S., Gordo, M.M., Marfa, M.P. (2012). Initiation and discontinuation of substrate inhibitor treatment in patients with Niemann–Pick type C disease. *Gene*, 506(1), S207-10.



40. Maceyka, M., Milstien, S., Spiegel, S. (2013). The potential of histone deacetylase inhibitors in Niemann–Pick type C disease. *The FEBS Journal*, 280(24), S6367-72.
41. Helquist, P., Maxfield, F.R., Wiech, N.L., Wiest, O. (2013). Treatment of Niemann–Pick Type C Disease by Histone Deacetylase Inhibitors. *Neurotherapeutics*, 10(4), S688-97.
42. Pipaliaa, N.H., Cosnerb, C.C., Huanga, A., Chatterjee, A., Bourbon, P., Farley, N. ve diğeri. (2011). Histone deacetylase inhibitor treatment dramatically reduces cholesterol accumulation in Niemann-Pick type C1 mutant human fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.*, 108(14), S5620-5.
43. Ahmad, I., Lope-Piedrafita, S., Bi, X., Hicks, C., Yao, Y., Yu, C. ve diğeri. (2005). Allopregnanolone treatment, both as a single injection or repetitively, delays demyelination and enhances survival of Niemann–Pick C mice. *Journal of Neuroscience Research*, 82(6), S811-21.
44. Griffin, L.D., Gong, W., Verot, L., Mellon, S.H. (2004). Niemann-Pick type C disease involves disrupted neurosteroidogenesis and responds to allopregnanolone. *Nature Medicine*, 10(7), S704–11.
45. Vance, J.E., Karten, B. (2014). Niemann-Pick C Disease and Mobilization of Lysosomal Cholesterol by Cyclodextrin. *Journal of Lipid Research*, 55(8), S1609-21.
46. Liu, B., Turley, S.D., Burns, D.K., Miller, A.M., Repa, J.J., Dietschy, J.M. (2009). Reversal of defective lysosomal transport in NPC disease ameliorates liver dysfunction and neurodegeneration in the npc1 <sup>-/-</sup> mouse. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.*, 106(7), S2377-82.
47. Hovakimyan, M., Maass, F., Petersen, J., Holzmann, C., Witt, M., Lukas, J. ve diğeri. (2013). Combined therapy with cyclodextrin/ allopregnanolone and miglustat improves motor but not cognitive functions in Niemann–Pick type C1 mice. *Neuroscience*, 252, S201-11.
48. Davidson, C.D., Ali, N.F., Micsenyi, M.C., Stephney, G., Renault, S., Dobrenis, K. ve diğeri. (2009). Chronic Cyclodextrin Treatment of Murine Niemann-Pick C Disease Ameliorates Neuronal Cholesterol and Glycosphingolipid Storage and Disease Progression. *Public Library of Science ONE*, 4(9), e6951, S1-15.

49. Matsuo, M., Togawa, M., Hirabaru, K., Mochinaga, S., Narita, A., Adachi, M. ve diğeri. (2013). Effects of cyclodextrin in two patients with Niemann-Pick Type C disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 108(1), S76-81.
50. Chien, Y.H., Shieh, Y.D., Yang, C.Y., Lee, N.C., Hwu, W.L. (2013). Lung toxicity of hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin infusion. *Molecular Genetics and Metabolism*, 109(2), 231-2.
51. Iturriaga, C., Pineda, M., Fernández-Valero, E.M., Vanier, M.T., Coll, M.J. (2006). Niemann-Pick C disease in Spain: clinical spectrum and development of a disability scale. *Journal of the Neurological Sciences*, 249(1), S1-6.
52. Yanjanin, N.M., Vélez, J.I., Gropman, A., King, K., Bianconi, S.E., Conley, S.K. ve diğeri. (2010). Linear clinical progression, independent of age of onset, in Niemann-Pick disease type C. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 153B(1), S132-40.
53. Karimzadeh, P., Tonekaboni, S.H., Ashrafi, M.R., Shafeghati, Y., Rezayi, A., Salehpour, S. ve diğeri. (2013). Effects of miglustat on stabilization of neurological disorder in Niemann-Pick Disease type C: Iranian pediatric case series. *Journal of Child Neurology*, 28(12), S1599-606.
54. Griese, M., Brasch, F., Aldana, V.R., Cabrera, M.M., Goelnitz, U., Ikonen, E. ve diğeri. (2010). Respiratory disease in Niemann-Pick type C2 is caused by pulmonary alveolar proteinosis. *Clinical Genetics*, 77(2), S119-30.
55. Bjurulf, B., Spetalen, S., Erichsen, A., Vanier, M.T., Strøm, E.H., Strømme, P. (2008). Niemann-Pick disease type C2 presenting as fatal pulmonary alveolar lipoproteinosis: morphological findings in lung and nervous tissue. *Medical Science Monitor*, 14(8), S71-5.
56. Breen, C., Wynn, R.F., O'Meara, A., O'Mahony, E., Rust, S., Imrie, J. ve diğeri. Developmental outcome post allogeneic bone marrow transplant for Niemann Pick Type C2. *Molecular Genetics and Metabolism*, 108(1), S82-4.
57. Patterson, M.C., Vecchio, D., Prady, H., Abel, L., Wraith, J.E. (2007). Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurology*, 6(9), S765-72.

58. Zarowski, M., Steinborn, B., Gurda, B., Dvorakova, L., Vlaskova, H., Kothare, S.V. (2011). Treatment of cataplexy in Niemann-Pick disease type C with the use of miglustat. *European Journal of Paediatric Neurology*, 15(1), S84-7.
59. Patterson, M.C., Mengel, E., Wijburg, F.A., Muller, A., Schwierin, B., Drevon, H. ve diğeri. (2013). Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from an international disease registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8(12), S1-10.
60. Mengel, E., Klünemann, H.H., Lourenço, C.M., Hendriksz, C.J., Sedel, F., Walterfang, M. ve diğeri. (2013). Niemann-Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8(166), S1-11.
61. Stampfer, M., Theiss, S., Amraoui, Y., Jiang, X., Keller, S., Ory, D.S. ve diğeri. (2013). Niemann-Pick disease type C clinical database: cognitive and coordination deficits are early disease indicators. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 22(8), S1-11.
62. Huang, J.Y., Peng, S.F., Yang, C.C., Yen, K.Y., Tzen, K.Y., Yen, R.F. (2011). Neuroimaging findings in a brain with Niemann-Pick type C disease. *Journal of the Formosan Medical Association*, 110(8), S537-42.
63. Battisti, C., Tarugi, P., Dotti, M.T., De Stefano, N., Vattimo, A., Chierichetti, F. ve diğeri. (2003). Adult onset Niemann-Pick type C disease: A clinical, neuroimaging and molecular genetic study. *Movement Disorders*, 18(11), S1405-9.
64. Wraith, J.E., Guffon, N., Rohrbach, M., Hwu, W.L., Korenke, G.C., Bembi, B. ve diğeri. (2009). Natural history of Niemann-Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort study. *Molecular Genetics and Metabolism*, 98(3), S250-4.