

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NIEMANN-PICK TİP C TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK,
MOLEKÜLER VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ
İLE LİZOSFİNGOLİPİD DÜZEYLERİNİN
RETROSPEKTİF ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ
DR. AYDAN YILMAZ SALAR

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. FATİH SÜHEYL EZGÜ

ANKARA
MAYIS 2023

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NIEMANN-PICK TİP C TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK,
MOLEKÜLER VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ
İLE LİZOSFİNGOLİPİD DÜZEYLERİNİN
RETROSPEKTİF ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ
DR. AYDAN YILMAZ SALAR

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. FATİH SÜHEYL EZGÜ

ANKARA
MAYIS 2023

TEŞEKKÜR



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. HASTALIĞIN TANIMI.....	4
2.2. KALITIM VE EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.3. KLİNİK ÖZELLİKLER	5
2.4. YAŞA GÖRE KLİNİK SINIFLANDIRMA	7
2.4.1. Perinatal Prezantasyon	8
2.4.2. Erken infantil dönem (2 ay-2 yıl) (Visseral- nörodejeneratif form)	8
2.4.3. Geç infantil dönem (2-6 yaş)	9
2.4.4. Juvenil dönem (6-15 yaş) (Nörodejeneratif- klasik form)	10
2.4.5. Yetişkin dönem (> 15 yaş) (Psikiyatrik-nörodejeneratif form)	10
2.5. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ.....	13
2.5.1. Sfingolipid Metabolizması ve Endositoz	15
2.5.2. Dokularda Lipid Birikimi ve Nörodejenerasyon	18
2.5.3. Nöropatoloji	19
2.5.4. NPC1 ve NPC2 proteinleri.....	20
2.5.5. Genotip- Fenotip İlişkisi	22
2.6. TANISAL İNCELEMELER	24
2.6.1. NP-C Klinik Şüphe İndeksi.....	25
2.6.2. Histopatolojik incelemeler	27
2.6.3. Filipin testi	28
2.6.4. Biyobelirteçler.....	30
2.6.5. Nörogörüntüleme ve Nörofizyoloji.....	37
2.7. TEDAVİ	40

2.7.1. Onaylı tedaviler.....	41
2.7.2. Deneysel tedaviler.....	43
2.7.3. Diğer tedaviler.....	45
2.7.4. Gen tedavisi.....	46
2.7.5. Terapötik perspektifler: Klinik Araştırmalar	48
2.8. İZLEM ve PROGNOZ	49
2.9. AYIRICI TANI.....	51
2.10. GENETİK DANIŞMANLIK.....	52
3. MATERYAL VE METOD	53
3.1. Çalışma Grubu	53
3.2. İstatistiksel Analiz	55
4. BULGULAR	56
4.1. Cinsiyet.....	57
4.2. Yaş	57
4.3. Vücut Ağırlığı ve Boy, Beslenme Durumu	58
4.4. Akrabalık Durumu / Ailede NP-C şüphesi	58
4.5. Tanı Anındaki Yaş.....	59
4.6. İlk Tanı Yakınması	60
4.7. İlk Yakınma, İlk Nörolojik Yakınma, Tanı Yaşı ve Tanıya Kadar Geçen Süre	61
4.8. Nörolojik Bulguların Başlangıcına Göre Sınıflama	62
4.9. Sistemik Bulgular	63
4.10. Nörolojik Bulgular.....	64
4.11. Psikiyatrik Bulgular	65
4.12. Klinik sınıflamaya Göre Bulgular	66
4.12.1. Erken infantil Başlangıçlı Hastalar	66
4.12.2. Geç İnfantil Başlangıçlı Hastalar	67
4.12.3. Juvenil Başlangıçlı Hastalar.....	68
4.12.4. Diğer Hastalar	68
4.13. Kullanılan İlaçlar	70
4.14. Görüntüleme Yöntemleri	72

4.14.1. Ultrasonografi	72
4.14.2. Kranial Mrg.....	73
4.14.3. Kranial Mr Spektroskopi.....	74
4.14.4. Elektroensefalografi	74
4.14.5. Video Floroskopik Yutma Görüntülemesi	75
4.14.6. İşitme Testi.....	75
4.14.7. Ekokardiyografi	76
4.15. Laboratuar Sonuçları	77
4.15.1. Lysosfingolipid Paneli	77
4.15.2. Tam Kan Sayımı	78
4.15.3. Karaciğer Fonksiyon Testleri.....	79
4.16. Parametreler İle Lysosfingolipid Değerlerinin Korelasyon Analizi	80
4.16.1. Hastaların VKİ, Yaş, İlk Yakınma Yaşı, Tanı Yaşı Ve Süresi Ve Miglustat Kullanım Süresiyle Lysosfingolipid Değerleri Arasındaki İlişkiler	80
4.16.2. Tam Kan Sayımı İle Lysosfingolipid Değerleri Arasındaki İlişkiler.	82
4.16.3. Karaciğer Fonksiyon Testleri Değerleri İle Lysosfingolipid Değerleri Arasındaki İlişkiler.....	82
4.16.4. Npcss İle Lysosfingolipid Değerleri Arasındaki İlişkiler	84
4.17. Hastaların Genetik Özellikleri	84
5. TARTIŞMA.....	86
6. SONUÇ	96
7. KAYNAKLAR.....	98
8. ÖZET.....	109
9. SUMMARY	111
10. EKLER	113
EK-1 Etik Kurul Onayı.....	113
11. ÖZGEÇMİŞ.....	114

KISALTMALAR

NP-C	Niemann Pick Tip C Hastalığı
NPCCSS	Niemann Pick Tip C Klinik Şiddet Ölçeği
Lyso SM	Lyso-sfingomiyelin
Lyso SM509	Lyso-sfingomiyelin 509
VSBP	Vertikal Supranükleer Bakış Paralizi
STARD	Steroidogenic Acute Regulatory Protein
MLN64/STARD3	Star related lipid transfer domain containing 3
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
ER	Endoplazmik retikulum
DES1/2	Dihidroseramid desaturaz
S1P	Sfingosin kinaz 1
SAP	Sfingolipid aktivatör proteini
TRPML1	Transient receptor potential cation channel
Ca²⁺	Kalsiyum
SSD	Sterol-sensing domain
NTD	N Terminal Alan
C-triol	Kolestan-3 β ,5 α ,6 β -triol
7-KC	7-ketokolesterol
NP-A	Niemann Pick Tip A Hastalığı
NP-B	Niemann Pick Tip B Hastalığı
GlcSph	Heksosilsfingosin
LC-MS/MS	Sıvı kromatografi-kütle spektrometresi/kütle spektrometresi
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
MS	Kütle spektrometresi
ASMD	Acid Sphingomyelinase Deficiency
GlcNAc	N-asetilglukosamin
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu

NGS	Yeni Nesil Dizileme Teknikleri
Array CGH	Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon
DNA	Deoksiribo nükleik asit
MLPA	Multipleks Ligasyona bağlı Prob Amplifikasyonu
cDNA	Komplementer DNA
gDNA	Genomic DNA
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
FDG-PET	18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi
PET	Pozitron emisyon tomografisi
H-MRSI	Proton manyetik rezonans spektroskopik görüntüleme
TMS	Transkraniyal manyetik stimülasyon
FDA	Gıda ve İlaç İdaresi
SAI	Kısa gecikmeli afferent inhibisyon
OGT 918	Miglustat
VYA	Vücut yüzey alanı
HP-β-CD	2-Hidroksipropil-β-siklodekstrin
HSP	Isı Şok Proteini
HSP70	Isı şok Proteini(70 kilodalton)
HDAC	Histon deasetilaz inhibitörleri
HSC	Hematopoetik kök hücreler
AAV	Adeno-ilişkili virüs
GFAP	Glial fibriler asidik protein
CNS	Santral sinir sistemi
NPC1-YFP	NPC1 Yellow Fluorescent Protein
EEG	Elektroensefalografi
HGMD	The Human Gene Mutation Database
PEG	Perkutan endoskopik gastrostomi
VFS	Videofloroskopi
WBC	Beyaz kan hücreleri
ALT	Alanin aminotransferaz

AST	Aspartat Aminotransferaz
GGT	Gama glutamil transferaz
INR	International Normalized Ratio
VKi	Vücut kitle indeksi
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
VUS	Klinik önemi bilinmeyen varyant



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. NP-C'de belirti ve semptomların sınıflandırılması.....	6
Tablo 2. NP-C'de klinik belirti ve semptomların başlangıç yaşına göre özeti	12
Tablo 3. Çalışmadaki Hastalar	56
Tablo 4. Nörolojik tutulum gruplamasına göre hastaların yaş ortalaması	57
Tablo 5. Akrabalık Derecesi.....	59
Tablo 6. Hastaların ilk tutulumlarına göre tanı yaşı dağılımı.....	60
Tablo 7. Hastaların ilk yakınma yaşı, nörolojik ilk yakınma yaşı, ilk nörolojik yakınmadan tanıya kadar geçen süre ve tanı yaşı ortalamaları	62
Tablo 8. Hastaların sistemik bulguların dağılımı	64
Tablo 9. Hastaların nörolojik bulgularının dağılımı.....	65
Tablo 10. Hastaların psikiyatrik bulgularının dağılımı	66
Tablo 11. Kullanılan ilaçlar	71
Tablo 12. Hastaların miglustat kullanım süreleri (n=13 hasta)	72
Tablo 13. Fizik muayene ve ultrasonografi ile hastaların organomegali durumu.	72
Tablo 14. Hastaların kranial MRG sonuçları	73
Tablo 15. Hastaların kranial MRSpektroskopi sonuçları	74
Tablo 16. Hastaların EEG sonuçları.....	74
Tablo 17. Hastaların VFS yutma görüntülemesi sonuçları	75
Tablo 18. Hastaların işitme testi sonuçları	75
Tablo 19. Hastaların ekokardiyografi sonuçları	76
Tablo 20. Hastaların (n=14) toplam NPCCSS ve alt kategori skorları ortalaması	77
Tablo 21. Tüm hastaların (n=16) lizosfingolipid paneli değerleri ortalaması.....	78
Tablo 22. Hastaların tam kan sayımı parametreleri	78
Tablo 23. Hastaların ALT, AST, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin, albümin ve INR değerleri.....	80
Tablo 24. Hastaların VKİ, Yaş, İlk Yakınma Yaşı, Tanı Yaşı, tanıya kadar geçen süre ve Miglustat Kullanım Süresiyle Lysosfingolipid Değerlerinin Analizi.....	81
Tablo 25. Hastaların hemoglobin, trombosit, beyaz küre ve absolu nötrofil değerleri ile Lysosfingolipid değerleri arasındaki ilişkiler.....	82

Tablo 26. Hastaların karaciğer fonksiyon testleri ve lizosfingolipid paneli analizi	83
Tablo 27. Hastaların (n=14) NPCCSS skorlarıyla lizosfingolipid değerlerinin Korelasyon Analizi.....	84
Tablo 28. Genetik Analiz Sonuçları	85



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Niemann Pick Tip C Hastalığı: İlk nörolojik semptomların başlangıç tipi ve yaşına göre hastalığın ana formlarının şematik gösterimi	7
Şekil 2. LDL' den türetilen kolesterolün NPC1 ve NPC2 proteinleri aracılığıyla lizozomdan çıkışı	14
Şekil 3. Kolesterolün mitokondriye geçişi	14
Şekil 4. NP-C hastalığında kolesterol ve sfingosin birikimi	15
Şekil 5. NPC1 VE NPC2 proteinleri; NPC2 proteininin kolesterole bağlanmasında önemli olan F66, V96 ve Y100 kalıntıları ve NPC1 proteininin yapısal korunmuş bölgeleri	22
Şekil 6. NP-C şüphe indeksi Formu	26
Şekil 7. NP-C Şüphe İndeksi Formu (4 yaş altı hastalar)	27
Şekil 8. Kemik iliği aspiratında Niemann Pick tip C' deki karakteristik sitoplazmik özellikler: köpük hücresi ve deniz mavisi histiyosit	28
Şekil 9. Tanı algoritması	37
Şekil 10. NPCCSS 5 alanlı klinik şiddet ölçeği	50
Şekil 11. Kadın/Erkek hasta oranı	57
Şekil 12. Hastaların vki persentiline göre dağılımı	58
Şekil 13. Tanı anındaki yaş dağılımı	59
Şekil 14. Hastaların ilk yakınmalarına göre dağılımı	61
Şekil 15. Nörolojik bulguların başlangıcına göre klinik sınıflama (erken infantil: n=3, geç infantil: n=4, juvenil: n= 5, diğer: n=4)	63
Şekil 16. Klinik sınıflamaya göre başlangıç visseral, nörolojik ve psikiyatrik bulgular	69
Şekil 17. Klinik sınıflamaya göre son muayenedeki visseral, nörolojik ve psikiyatrik bulgular	69

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Niemann Pick Tip C (NP-C) hastalığı, NPC1 (olguların $\approx$ %95'i) ya da NPC2 proteinlerini (olguların $\approx$ %5'i) kodlayan *NPC1* ve *NPC2* genlerinde otozomal resesif mutasyonlardan kaynaklanan nadir, ilerleyici, nörodejeneratif bir hastalıktır [1, 2]. Hastalık nörovisseral tutulum gösterir, enzim eksikliği yoktur. Tahmini insidansı yaklaşık 1:120.000 canlı doğumdur [6]. Mutasyona uğramış NPC proteinleri sıklıkla yanlış katlanır ve erken bozunur, bu da bozulmuş lizozomal fonksiyona ve çoklu lipid türlerinin hücrelerde birikmesine yol açar [4, 5]. Pratikte kullanılan en iyi sınıflama, nörolojik belirtilerin başlangıç yaşına göre yapılan sınıflamadır [6]. Pre/perinatal (<3ay), erken infantil (3ay- 2yaş), geç infantil (2-6yaş), juvenil (6-15 yaş), adölesan/erişkin (>15 yaş) başlangıçlı olarak sınıflandırılır. Nörolojik belirtilerin başlama yaşı, hastalık ağırlığı, hastalık ilerleme hızı ve beklenen yaşam süresi için bir belirleyici olarak kabul edilmiştir. Erken infantil nörovisseral başlangıçlı hastalar daha mortal seyirliken, erişkin başlangıçlı hastalar yavaş seyirli ve daha uzun yaşama eğilimindedir [2]. Hastalık ne kadar erken ve hızlı teşhis edilirse hastaların yaşam kalitesini artırmak daha erken mümkün olur. Henüz hastalığa özgü iyileştirici bir tedavi mevcut değildir ve hastalık genellikle erken yaşlarda ölümle sonuçlanmaktadır. Hastalığın yönetiminin temel dayanağı, multidisipliner ve multiprofesyonel uzman ekiplerince kullanılan semptomatik destekleyici tedavidir [6]. Glikosfingolipid sentezini inhibe eden bir iminoşeker olan Miglustat (Zavesca, Johnson & Johnson

Pharmaceuticals), güncel olarak NP-C için onaylanmış tek hastalık modifiye edici tedavidir. On yılı aşkın bir süredir klinik kullanımdadır [3]. Miglustat'ın; özellikle juvenil formu bulunan hastalarda hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir [7]. NP-C'de klinik ağırlığın doğru belirlenmesi gerekmektedir. Literatürde klinik şiddetinin belirlenmesinde kullanılan spesifik bir biyobelirteç yoktur. NPCCSS vb. klinik ölçekler kullanılmaktadır. NPC Klinik Şiddet Ölçeği (NPCCSS) hastalık ilerlemesini karakterize etmek ve ölçmek için geliştirilmiş, hastalığa özgü, klinisyen tarafından yorumlanan bir ölçektir. Beş alanlı ölçekte bilişsel, yutma, ince motor becerileri, konuşma ve ambulasyonu kapsayacak şekilde puanlama ile değerlendirilir. NPCCSS toplam puanında 1-2 puanlık bir değişikliğe karşılık gelen herhangi bir alanda 1 kategori değişikliğinin klinik olarak anlamlı olduğu saptanmıştır [3]. NP-C'de kullanılan biyogöstergeler, hastalığa neden olan biyokimyasal bozukluk sonucu artış gösteren moleküllerdir. Genellikle tanı amaçlı analiz edilirler. Birinci basamak test olarak değerlendirilmelidir. Kullanılan başlıca biyogöstergeler oksisteroller, Lyso-SM-509, Lyso-sfingomyelin, Safra asit deriveleridir. Yapılan çalışmalarda Lyso SM509/Lyso SM oranının NP-C hastalarında arttığı görülmüştür. Bu iki parametre eş zamanlı çalışılmalıdır. Lyso sfingomyelin (lyso-SM) ve Lyso sfingomyelin 509 (lyso-SM509) LC/MS yöntemi ile kuru kan ve EDTA-plazma kan örneğinden çalışılabilmektedir. Homozigot ve heterozigot varyantları henüz tam olarak belirleyememektedir. Lyso SM509 diğer sfingolipidozların tanısı için de yol gösterici olabilir. Çalışmamızda, Gazi Üniversitesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nda Niemann Pick Tip C tanısı ile izlenmekte olan hastalarda Lizosfingolipid düzeyi ile NPCCSS ve epidemiyolojik,

linik ve laboratuvar özellikleri arasında korelasyon araştırılacaktır. NP-C hastalığı, özgül ve özgül olmayan semptomlar nedeniyle semptomların başlangıcı ile tanı alma süreci gecikmektedir. Çalışmamızın amacı birincil basamak test olan lizosfingolipid düzeyi ile NPCCSS arasında korelasyon varlığının hastalığın klinik ağırlığının daha erken dönemde tespit edebilmektedir. NP-C hastalığında lizosfingolipid düzeyi ile NPCCSS ve diğer hastalık parametrelerini araştıran benzer bir çalışma bulunmamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HASTALIĞIN TANIMI

Niemann-Pick Tip C hastalığı (NP-C), ilerleyici nörodejeneratif semptomatoloji ile karakterize edilen bir lizozomal lipid depolama bozukluğudur [3]. *NPC1* (%95) veya *NPC2* (%5) genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanır [7]. *NPC1* geni 18q11-12 lokusunda, *NPC2* geni 14q24.3 lokusunda yer almaktadır [2]. *NPC1* geni, lizozomal membranda bulunan büyük, transmembran proteinini kodlar. *NPC2* geni, geç endozomların veya lizozomların içinde bulunan, kolesterole yüksek afiniteye sahip küçük, çözünür bir proteini kodlar. Bu genlerdeki mutasyonlar, hücre içi kolesterol transportunda bozulmalara yol açar, bu da esterleşmemiş kolesterolün ve ikincil olarak lizozomların veya geç endozomların içindeki diğer bazı sfingolipidlerin birikimine neden olur [14].

2.2. KALITIM VE EPİDEMİYOLOJİ

NPC hastalığı otozomal resesif, pan-etnik bir hastalık olup nadir görülmektedir. NPC'nin küresel insidansının 1 ile 120.000 canlı doğumda 1 arasında olduğu tahmin edilmektedir [5, 11]. Avustralya, Hollanda, İngiltere, Portekiz, Çek Cumhuriyeti, Fransa ve Birleşik Arap Emirlikleri'nden yapılan retrospektif ulusal uzman merkezi temelli çalışmalar, 100.000 canlı doğumda 0.25 ila 2.20 arasında değişen yıllık bir insidans bildirmiştir [1]. Hastalığın gerçek

prevalansının daha yüksek olduğuna inanılmaktadır, çünkü vakalar bazı klinik alt popülasyonlarda spesifik olmayan semptomlarla maskelenebilir [13].

2.3. KLİNİK ÖZELLİKLER

NP-C'nin klinik prezentasyonu son derece heterojendir, hastalığının klinik spektrumu yenidoğanda hızla ilerleyen ölümcül bir hastalıktan erişkin başlangıçlı kronik nörodejeneratif bir hastalığa kadar uzanmaktadır [5, 15]. Hastaların ömrü birkaç gün ile 60 yaş arasında değişmekle birlikte, vakaların çoğu 10 ile 25 yıl arasında ölmektedir [15].

NP-C klasik olarak nörovisseral bir durumdur. NP-C'nin klinik spektrumu, erken evrede, başlangıç yaşına ve organ tutulumuna göre değişen, spesifik olmayan bir dizi nörolojik ve sistemik bulguyu kapsar. Yenidoğan dönemi de dahil olmak üzere erken bebeklik döneminde başlayan hastalık tipik olarak kolestatik sarılık ve hepatosplenomegali gibi visseral bulgularla karakterize olup, hastaların küçük bir alt kümesinde karaciğere hızlı progresyon gösteren ve ölümle sonuçlanan solunum yetmezliği vardır [11]. Visseral tutulum (karaciğer, dalak ve bazen akciğer) ve nörolojik veya psikiyatrik bulgular farklı zamanlarda ortaya çıkar ve tamamen bağımsız seyirleri takip eder. Sistemik hastalık mevcut olduğunda, her zaman nörolojik semptomların başlamasından önce gelir, ancak sistemik bileşen, en azından tanı sırasında, tüm hastaların yaklaşık % 15'inde ve yetişkin başlangıçlı hastaların yarısına yakınında bulunmayabilir veya minimal olabilir [1]. Bebeklikte, çocuklukta veya daha büyük yaşlarda, hipotoni, jelastik katapleksi, ataksi, dizatri, disfaji, dikey supranükleer bakış felci (VSBP), nöbetler

ve bilişsel bozukluk gibi nörolojik bulgular yaygın hale gelir. Psikiyatrik semptomlar yaşlı NPC hastalarında da yaygındır. NPC kronik ve ilerleyici bir hastalıktır ve ilerleme hızı kardeşler de dahil olmak üzere bireyler arasında değişmektedir. Nörolojik bulguların başlangıcındaki yaş, hastalığın ilerlemesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir [11].

NP-C’ de görülen belirti ve semptomlar Tablo 1’ de verilmiştir [16].

Tablo 1. NP-C'de belirti ve semptomların sınıflandırılması

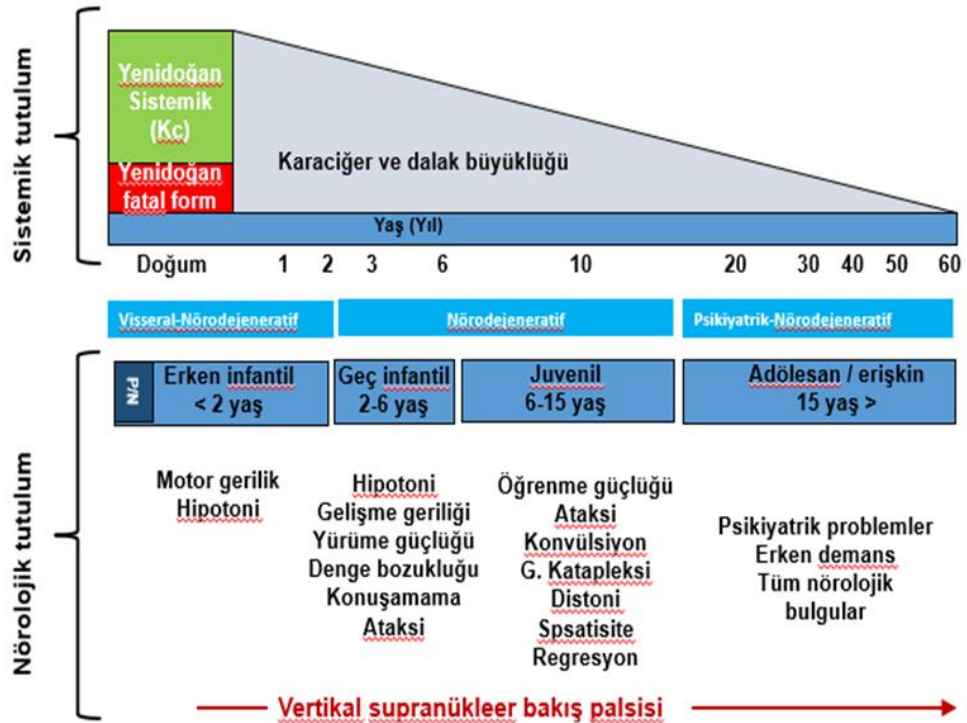
Visseral	İzole açıklanamayan splenomegali Hepatomegali/Splenomegali Yenidoğan dönrminde uzun süren kolestatik sarılık Hidrops fetalis veya fetüs asitleri Pnömotopatolojiler (aspirasyon pnömonisi, alveoler lipidoz, interstisyel akciğer tutulumu) Hafif trombositopeni
Nörolojik	VSBP Jelastik katapleksi Ataksi Distoni Dizartri Disfaji Hipotoni Sakarlık Gecikmiş gelişimsel kilometre taşları Nöbet İşitme kaybı
Psikiyatrik	Gelişimsel gecikme ve yaşlılık öncesi bilişsel gerileme Organik psikoz Yıkıcı / agresif davranış Tedaviye dirençli psikiyatrik semptomların ilerleyici gelişimi

(VSBP: Vertikal Supranükleer Bakış Paralizisi) [16]

2.4. YAŞA GÖRE KLİNİK SINIFLANDIRMA

Hastalığın klinik spektrumu ve ilerlemesi son derece heterojendir [4]. NP-C'nin klinik spektrumu, başlangıç yaşına ve organ tutulumuna göre değişen bir dizi spesifik olmayan nörolojik ve sistemik belirtileri kapsar [11]. Nörolojik belirtilerin başlama yaşı, hastalığın ilerleme hızını belirler ve yaşam beklentisi tahminlerinin yapılmasına izin verir [4]. Bu nedenle, NP-C en iyi nörolojik belirtilerin başlama yaşına göre şu şekilde sınıflandırılır:

Hastalığın ilk nörolojik semptomların tipi ve başlangıç yaşına göre doğal seyri Şekil 1 de verilmiştir [1].



Şekil 1. Niemann Pick Tip C Hastalığı: İlk nörolojik semptomların başlangıç tipi ve yaşına göre hastalığın ana formlarının şematik gösterimi [1]

2.4.1. Perinatal Prezantasyon

NP-C, perinatal dönemden yetişkinliğe kadar oldukça heterojen bir klinik tabloya sahiptir. Perinatal prezantasyon visseral tutulum şeklinde bulgu vermektedir [17]. Hastalığın bu formunda hidrops fetalis veya fetal asit görülebilir. Genellikle antenatal fetal ultrasonografi taraması ile tespit edilir ve karın boşluğunda veya kalp çevresinde biriken bir miktar sıvı ile yaygın ödem olarak ortaya çıkar [16]. Diğer bir bulgu ise yaşamın ilk günlerinde veya haftalarında ortaya çıkan ve genellikle ilerleyici hepatosplenomegali ile ilişkili olan uzamış bir kolestatik sarılıktır ve çok değişen yoğunlukta olmasına rağmen, hastaların yarısına yakınında mevcuttur. Vakaların çoğunda, sarılık 3-4 aylıkken kendiliğinden düzelirken, organomegali nörolojik semptomların başlangıcına kadar değişken bir dereceye kadar devam eder. Bununla birlikte, vakaların yaklaşık % 8-9'unda, hepatik bulgular akut karaciğer ve/veya çoklu organ yetmezliğine hızla ilerleyebilir ve daha sonra 6 ay içinde ölüme yol açabilir [1, 5, 16].

2.4.2. Erken infantil dönem (2 ay-2 yıl) (Visseral- nörodejeneratif form)

Bu dönem; sistemik evre veya şiddetli erken infantil nörolojik başlangıçlı form olarak iki şekilde görülebilir. Sistemik evrede izole hepatosplenomegali olabilir, hastalar nörolojik açıdan takibe alınmalıdır.

Şiddetli erken infantil nörolojik başlangıçlı formda ise; gelişimsel motor becerilerde 8-9 aylıktan itibaren gecikme ve hipotoni mevcuttur. Bu semptomlar

1-2 yaş civarında belirginleşir. Hipotoni; serebral ve/veya periferik sinir patolojisine bağlı olabilir. Hastalığın klinik seyrinde, edinilmiş motor becerilerin kaybı, orantılı olarak daha az belirgin zihinsel regresyon, ardından piramidal sistem tutulumu ile belirgin spastisiteyi içerir. Bu çocukların çoğu asla yürümeyi öğrenemez. İstemli tremor sıklıkla mevcuttur, supranükleer bakış felci mevcut olabilir ama genellikle tanınmaz. Nöbetler nadirdir [1, 2]. Ayrıca visseral tutulum olan hepatosplenomegali ve/veya uzamış sarılık neredeyse her zaman mevcuttur [1, 5]. Hayatta kalma süresi beş yılı aşmamaktadır.

2.4.3. Geç infantil dönem (2-6 yaş)

Bu dönem de erken infantil dönem gibi sistemik evre ve geç infantil nörolojik başlangıçlı form olmak üzere iki şekilde görülebilir.

Sakarlık, yürüme bozukluğu ve ince motor beceri bozuklukları hastalığın bu başlangıç yaşını karakterize eder. Ataksi; yürüme problemleri, sık düşme ve sakarlık ile kendini gösterir ve genellikle 3-5 yaş civarında ortaya çıkar. Konuşmanın gecikmesi, yenidoğan kolestazi öyküsü ve değişken süreli hepatosplenomegali mevcuttur. Dikey supranükleer bakış paralizi (VSBP) tipik olarak mevcuttur, ancak genellikle tanınmaz. İlk belirtiler jelastik katapleksi (bazen narkolepsi ile ilişkili) veya duyuşal sağırılık olabilir. Hastaların önemli bir kısmında jeneralize de olabilen nöbetler gözlemlenebilir. Şiddetli epilepsi kötü bir prognoza sahiptir ve hastaların ömrünü önemli ölçüde kısaltır. Ataksi ilerledikçe, disfaji, dizatri ve demans gelişir. Daha sonraki aşamalarda hastalarda piramidal belirtiler, spastisite ve belirgin yutma problemleri gelişir. Yutma disfonksiyonu

geliştiğinde çoğu hastada gastrostomi gerekebilir. Bu formda ölüm en sık 7 ila 12 yıl arasında gerçekleşir [1, 5].

2.4.4. Juvenil dönem (6-15 yaş) (Nörodejeneratif- klasik form)

Çoğu ülkede hastalığın en sık görülen formudur. Bu dönemde hastalık genellikle bilişsel bozukluk (okulda, dilde ve öğrenme güçlüğünde akranlarının gerisinde kalma), koordinasyon sorunları (sakarlık, sık düşmeler, ilerleyici ataksi ve distoni) ve VSBP olarak kendini gösterir [5]. VSBP neredeyse her zaman mevcuttur ve genellikle ilk işarettir. Tipik olarak kahkahaya bağı katapleksi başka bir yaygın semptomdur. Motor bozukluk majördür ve bilişsel becerilerde gerileme değışken derecede olabilir. Klasik formdaki hastaların yaklaşık yarısında değışken tip ve şiddette nöbetler gelişir. İzleyen dönemde dizartri kötüleşir ve hastalar genellikle konuşmayı bırakır. Geç bir aşamada, hastalarda piramidal belirtiler ve spastisite gelişir. Bu formda da gastrostomi gerektiren belirgin yutma disfonksiyonu gözlenebilmektedir. Nörolojik bulgular dışında hepatomegali nadir görülmekle birlikte hastalar izole splenomegali ile başvurabilirler. Yaşam süresi oldukça değışkendir, bazı hastalar 30 yaş ve sonrasında da hayatta kalabilmektedir [1].

2.4.5. Yetişkin dönem (> 15 yaş) (Psikiyatrik-nörodejeneratif form)

Ergen ve yetişkin başlangıçlı NP-C hastaları tüm NP-C hastalarının üçte birini oluşturur. Bu dönemde bilişsel bozukluk her zaman mevcuttur ve nörolojik belirtilere eşlik eden psikiyatrik hastalık ile ortaya çıkma eğilimindedir [5]. Psikiyatrik belirtiler çoğunlukla paranoid sanrılar, işitsel veya görsel

halüsinasyonlar ve yorumlayıcı düşünceler dahil olmak üzere psikoz ile tutarlıdır. Başlangıç akut veya progresif olabilir. Bu aşamada nörolojik muayene normal olabilir. Diğer psikiyatrik bozukluk türleri depresif sendrom, saldırganlıkla ilgili davranışsal problemler veya sosyal izolasyondur. Bipolar bozukluklar, obsesif-kompulsif bozukluklar veya geçici görsel halüsinasyonlar ile ilgili vakalar da bildirilmiştir. Tanısal gecikme yaygındır ancak karakteristik VSBP tanımlanırsa bu gecikme en aza indirilir.

Bu dönemde en sık görülen özellikler; serebellar ataksi (%76), dikey supranükleer oftalmopleji (%75), dizartri (% 63), bilişsel sorunlar (%61), hareket bozuklukları (%58), splenomegali (%54), psikiyatrik bozukluklar (%45) ve disfajidir (%37). Hareket bozuklukları (distoni, parkinsonizm, kore) juvenil formdan daha sıktır. Bazı hastalar değişken bilişsel işlev bozukluğu ile şiddetli ataksi, distoni ve dizartri gösterirken, diğerlerinde psikiyatrik semptomlar ve demans baskındır. Epilepsi erişkin başlangıçlı NP-C' de (%15) nadirdir [1]. Hastalar ortalama 35-40 yaşlarında kaybedilmektedir [2].

Hastalığın dönemlere göre klinik belirti ve bulgularının dağılımı Tablo 2' de verilmiştir [5].

Tablo 2. NP-C'de klinik belirti ve semptomların başlangıç yaşına göre özeti [5]

Başlangıç yaşı	Sistemik belirtiler	Nörolojik/Psikiyatrik bulgular
Perinatal (<2 ay)	Fetal asit / hidrops Hepatosplenomegali Kolestatik sarılık Trombositopeni Akciğer hastalığı Karaciğer yetmezliği Gelişim geriliği	Hipotoni
Erken infantil (2 ay-2 yaş)	Hepatosplenomegali veya splenomegali (izole veya nörolojik bulgularla) Uzun süren yenidoğan sarılığı	Santral hipotoni Gecikmiş gelişimsel motor beceriler, konuşma gecikmesi Disfaji, spastisite VSBP
Geç infantil (2-6 yaş)	Hepatosplenomegali veya splenomegali (izole veya nörolojik bulgularla) Uzun süren yenidoğan kolestatik sarılık öyküsü	Gelişimsel gecikme/regresyon, konuşma gecikmesi Sakarlık, Sık düşme, Progresif ataksi, distoni, dizartri, disfaji Nöbet (parsiyel/jeneralize) Katapleksi VSBP İşitme kaybı
Juvenil (6-15 yaş)	Hepatosplenomegali veya splenomegali (izole veya nörolojik bulgularla; genellikle mevcut değildir)	Düşük okul performansı, öğrenme güçlüğü. Dil becerisinin kaybı Sık düşme, sakarlık Progresif ataksi, dizartri, distoni, dismetri, diskinezi, disfaji VSBP Jelastik katapleksi Nöbet Davranış problemleri
Ergen/yetişkin (> 15 yaş)	Splenomegali (genellikle mevcut değildir; çok nadir durumlarda izole edilmiştir)	Bilişsel gerileme, demans, öğrenme güçlüğü Psikiyatrik belirtiler: Şizofreni (psikoz), depresyon Sakarlık, ilerleyici motor beceri kaybı, tremor, ataksi, distoni/diskinezi, dizartri, disfaji, VSBP

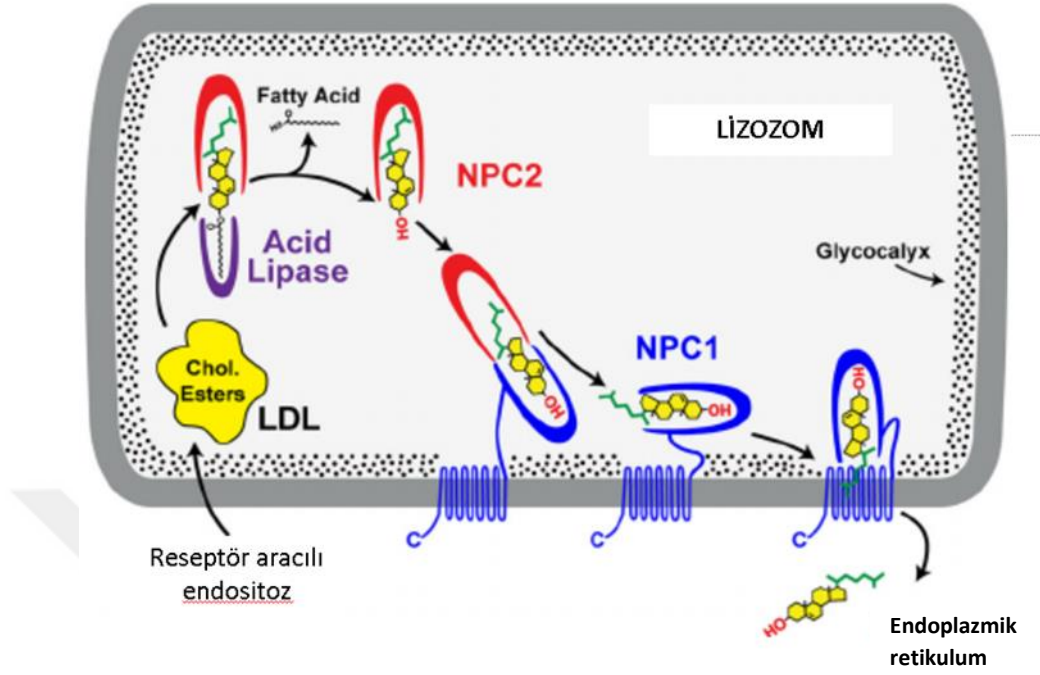
(VSBP: Vertikal Supranükleer Bakış Paralizisi)

2.5. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

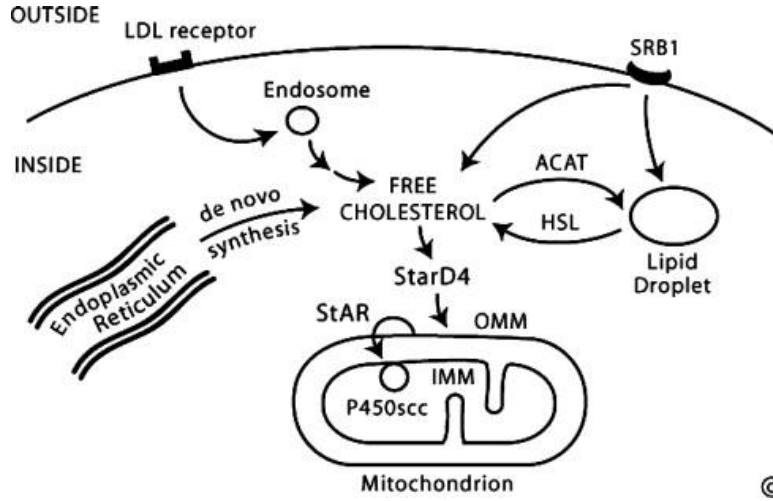
NP-C hastalığına ağırlıklı olarak *NPC1* (olguların %95'i) veya *NPC2* genlerindeki mutasyonlar neden olur ve hücre içi kolesterol transportunu azaltır, bu da esterleşmemiş kolesterolün hücrede birikmesine neden olur [7].

NPC1 ve *NPC2* proteinlerinin kristal yapıları belirlenmiştir ve çözünebilir *NPC2*' den zara bağlı *NPC1*'e kolesterolün "hidrofobik geçiş" modelini desteklediği görülmüştür [19].

Geç endozom/lizozom' dan endoplazmik retikuluma esterleşmemiş kolesterol geçişi hem *NPC1* hem de *NPC2* proteinlerine bağlıdır. Ancak esterleşmemiş kolesterolün mitokondriye geçişinde yalnızca *NPC2* proteini rol alır (Şekil 2). *NPC1* proteinine bağlı olarak peroksizomlara esterleşmemiş kolesterol geçişi için bir yol tarif edilmiştir. Geç endozom/lizozom' dan mitokondriye esterleşmemiş kolesterolün geçişi, kolesterol bağlayıcı proteinlerin STARD ailesinin bir üyesi olan MLN64/STARD3' ü de gerektirir (Şekil 3). Sonuç olarak mitokondriye esterleşmemiş kolesterol geçişi, *NPC1* proteini eksikliği ile bozulmaz. Mitokondriyal kolesterol içeriği, *NPC1* proteini eksikliği olan hücrelerde artar. Bu durumun NP-C hastalığının patogeneze katkıda bulunabileceği düşünülmektedir [19].



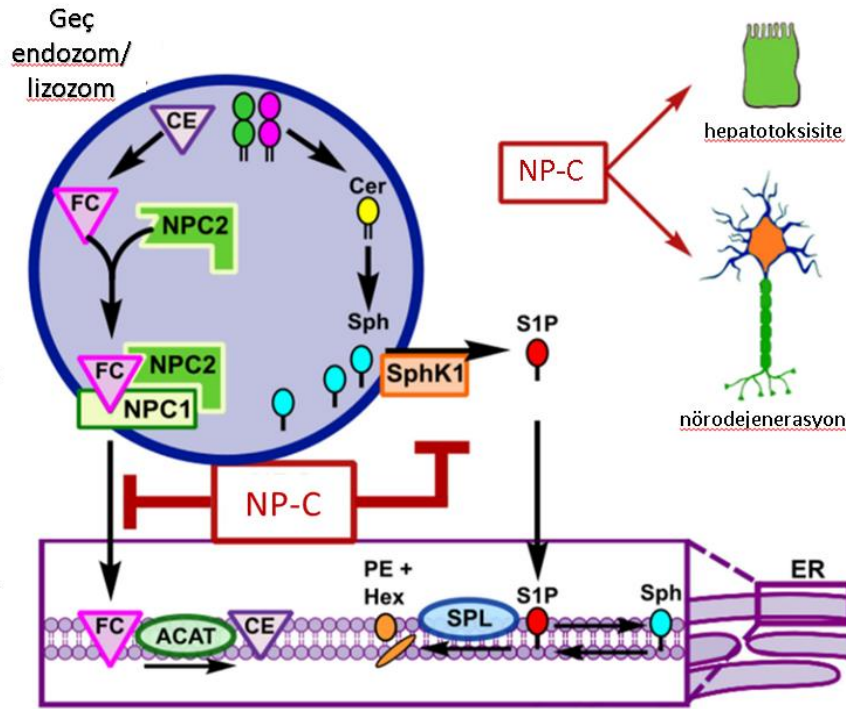
Şekil 2. LDL' den türetilen kolesterolün NPC1 ve NPC2 proteinleri aracılığıyla lizozomdan çıkışı [19]



Şekil 3. Kolesterolün mitokondriye geçişi [15]

2.5.1. Sfingolipid Metabolizması ve Endositoz

Sfingolipidler, seramidi oluşturmak için çeşitli yağ asitleri ile N -asile olabilen uzun zincirli bir sfingoid bazından türetilen amfifilik bileşiklerdir. Bir hidrofilik baş grup, sfingoid bazın hidroksil grubuna fosfodiester ve glikozit bağı yoluyla bağlanır. Sfingolipidler, ökaryotik hücrelerin ve önemli biyoaktif moleküllerin temel plazma zarı bileşenleridir. Parçalanmaları için gerekli olan enzimlerin veya diğer proteinlerin genetik kusurları, sfingolipidozlar olarak adlandırılan çeşitli lizozomal depo hastalıklarına yol açar. Sfingolipidozların klinik belirtileri her yaş grubunda ortaya çıkabilir. sfingolipidlerin önemli bir ikincil depolanması, hücre içi kolesterol geçişinin bozulması ile karakterize edilen NP-C hastalığında görülür [20].



Şekil 4. NP-C hastalığında kolesterol ve sfingosin birikimi [7]

Tüm sfingolipidler, tipik olarak sfingosin olarak bilinen 18 karbon yağlı amino alkolden oluşan bir sfingoid baz içerir. Sfingolipidlerin de novo sentezi, yalnızca hız sınırlayıcı enzim olan serin palmitoil-transferazın palmitat ve serinden dihidrosfingosin oluşturmak üzere yoğunlaşmasını katalize ettiği endoplazmik retikulumda (ER) gerçekleşir. Sonraki reaksiyonlarda, dihidrosfingosin, değişen uzunluklarda karbon zincirlerine sahip dihidroseramid türleri oluşturmak üzere altı seramid sentazdan oluşan bir aile tarafından katalize edilen yağlı asilCoA' lar tarafından amino-asile edilir. De novo'nun son adımı sentez, seramid oluşturan dihidroseramid desatürazın (DES1/2) iki izoformu tarafından sfingoid bazında C4 ve C5 arasına bir çift bağ eklenmesiyle gerçekleşir. Endoplazmik retikulumda seramid nadiren galaktosfingolipidlere dönüştürülebilir veya çözünür seramid transfer proteini veya veziküler nakil yoluyla aktif olarak golgi cisimciğine taşınabilir ve burada daha sonra glukosilseramid sentaz veya sfingomyelin sentazlar tarafından glukosilseramid ve sfingomyelin gibi çoklu kompleks sfingolipidler oluşturmak için kullanılır. Sfingosinin de novo sentezi sırasında üretilmediği ve yalnızca sfingolipidlerin enzimatik parçalanmasıyla oluştuğu bilinmektedir [7].

De novo sentezinin bölümlere ayrılmış doğasına benzer şekilde, sfingolipidlerin katabolizması ve kurtarma yolları organelle özgü şekillerde ortaya çıkar. Sfingolipidlerin metabolizmasından sorumlu enzimler ağırlıklı olarak lizozomaldır. Ancak sfingomyelin sentaz ve sfingosin kinazlar plazma zarında, mitokondride ve hatta çekirdekte tespit edilmiştir. Her durumda bu enzimler,

farklı hücresel fonksiyonlara sahip biyoaktif sfingolipid metabolitlerinin seviyelerinin düzenlenmesinden ve korunmasından sorumludur.

NP-C hastalığında sfingolipidlerin patolojik birikimine katkıda bulunan belki de en önemli hücresel sürecin endositik yol olduğu öne sürülmüştür. LDL'nin ve diğer endositik olayların alımı sırasında hem yapısal bileşenler hem de sinyal modülatörleri olarak görev yapan sfingolipidler, oldukça zenginleştirilmiş plazma zarından üretilen veziküllere sarılır. Hücreye alındıktan sonra bu sfingolipidler ya plazma zarına geri dönüştürülür ya da endozomal sistem yoluyla lizozoma taşınır. Lizozomlarda kompleks sfingolipidler, serbest yağ asitleri ve sfingoid bazlar üretmek için bir dizi reaksiyonla enzimatik olarak parçalanır. Sfingolipid katabolizmasının ve NP-C hastalığının hücresel biyolojisinin bu şekilde bölümlere ayrılması, sfingolipid birikiminin NP-C' nin patogenezinde ikincil bir etki olduğu şeklindeki orijinal fikre yol açmıştır. Geç endozom/lizozom seviyesinde endositik yolda güçlü bir kusur olduğu iyi bilinmektedir. Sfingosin birikiminin geç endozom/lizozom füzyon kusurundan kısmen bağımsız olduğu anlaşılmıştır [7].

NP-C hastalığı doğru bir şekilde bir sfingolipidoz olarak sınıflandırılırken, sfingolipidlerin birikmesine yol açan genetik hastalık grubu içinde benzersizdir. NP-C' deki birincil kusur, kolesterol taşıma proteinleri olan NPC1 ve NPC2'nin mutasyonlarının bir sonucudur. Hastalıkta sfingolipidlerin birikmesi, bu hastalık varyantının patolojisinde güçlü bir şekilde rol oynamaktadır. NPC1'in kolesterolü glikokaliks içinden ve lizozomdan dışarı taşıdığı henüz tarif edilmemiş mekanizmaya benzer şekilde, sfingolipidlerin NP-C'de biriktiği mekanizma da

belirsizdir. Hücresel düzeyde sfingolipidlerin ve özellikle sfingosinin birikmesinin, S1P ve kalsiyumun aracılık ettiği sinyal olaylarının geniş ölçüde bozulmasına neden olduğu açıktır. Bu durumlar veziküler füzyon olayları, otofaji ve hücresel hayatta kalma gibi hayati hücresel süreçleri etkiler. Sfingolipid birikiminin NPC hastalığının karmaşık biyolojisinde oynadığı rolün ötesinde, bu birikimin kütle spektrometrisi ile değerlendirilmesi teşhisin doğruluğunun artmasını ve belki de daha erken müdahaleye yol açabilecek bazı potansiyel teşhis değerlerine ulaşabilmemizi sağlayacaktır [7].

2.5.2. Dokularda Lipid Birikimi ve Nörodejenerasyon

GM2 ve GM3 gangliozidlerin ikincil birikimi, başta Niemann-Pick hastalıkları ve mukopolisakkaridozlar olmak üzere bir dizi lizozomal depo hastalığında ve ayrıca prosaposin eksikliğinin yanı sıra bazı glikoproteinozlarda ve ceroid lipofusinozlarda nöropatoloji ile ilişkili yaygın bir özelliktir.

Hastalıkta kolesterolün beyin ve beyin dışı organlarda birikimi farklıdır. Karaciğer ve dalakta esterleşmemiş kolesterol, sfingomyelin, bismonoasilgliserofosfat düzeyleri beş kata kadar artmıştır. Daha az miktarda diğer fosfolipidler ve glikolipidler kapsayan kompleks birikim paterni mevcuttur. İnsan beyinde, GM2 ve GM3 normalde çok küçük bileşenlerdir ve toplam gangliozidlerin % 1-2'si kadarını oluştururlar. GM2 ve GM3'ün çeşitli nöronlarda ve glialarda biriktiği ve her iki gangliozidin de tipik olarak aynı hücrelerde olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, beyindeki patolojinin nedeni glukosilseramid, laktosilseramid gibi glikolipidlerin, GM2 ve GM3 gibi küçük gangliosidlerin ve az miktarda

sitotoksik sfingoid bazlar ve sfingosinin birikmesidir. Bir çalışmada NP-C fare modelindeki Purkinje hücrelerinin GM2 biriktirdiği ancak GM3 biriktirmediği gözlenmiştir. Post translasyonel seviyede kolesterol, sfingolipid aktivatör proteininin (SAP) güçlü bir inhibitörüdür. Artan kolesterol nedeniyle SAP'ın bozulmuş aktivitesi, GM2, GM3 ve laktosilseramidin lizozomal birikimine neden olur. Ancak sfingosin ve sfinganin gibi toksik ve katyonik sfingoid bazların birikimi henüz bilinmemektedir. Bu bileşiklerin lizozomdan salgılanmalarının muhtemel nedeni kolesterol düzeylerinin artmasıdır. Katyonik sfingoid bazlar, endolizozomal lüminal veziküllerin negatif yüzey yükünü telafi edebilir, yüzeylerinden pozitif yüklü asit sfingomiyelinazı serbest bırakabilir ve geç endozom/lizozom içindeki proteolitik sindirimini tetikleyerek lizozomal sfingomyelin seviyelerini aşamalı olarak yükseltebilir. Biriken sfingomyelin, geçici reseptör potansiyel membran kanalı 1 (TRPML1)' i etkileyerek lizozomal Ca^{+2} salınımını da inhibe edebilir ve böylece nörodejenerasyona katkıda bulunur [128-132].

2.5.3. Nöropatoloji

Kolesterolün NPC1 proteini tarafından zardan nasıl aktarıldığı hala bir tartışma konusu olmakla birlikte hem NPC1 hem de NPC2 proteinleri LDL türevi kolesterolün lizozomdan endoplazmik retikuluma, golgi cisimciğine ve plazma zarına geçişinde yer alır. Endoplazmik retikulumdaki kolesterol seviyelerinin azalması kolesterolün sterol bağlayıcı protein yolağı tarafından alımını ve sentezini artırır. Bu durum lipid yüklü makrofajların nöronal ve glial hücreler

başta olmak üzere birçok hücre tipinde kolesterol ve diğer lipidlerin birikmesine yol açar [88, 89]. Merkezi sinir sisteminde lipidlerin birikmesi nöronal distansiyona, aksonal şişmeye ve aksonal sferoidlerin oluşumuna neden olur [90-93].

Aslında, NP-C nöropatolojisinin ilk tanımlarından birinde, ilerlemiş Alzheimer Hastalığına benzer bir dağılıma sahip yaygın bir nörofibriler dejenerasyon bildirilmiştir [94]. Sonraki çalışmalarda NP-C'de farklı bir nörofibriler yumak dağılımının altını çizmiştir; Alzheimer hastalığında daha kortikal dağılım varken, NP-C'de hipokampus, talamus ve striatum dahil olmak üzere subkortikal yapıların birincil tutulumu görülmüştür [95- 100].

β -amiloid ve α -sinüklein, NP-C hastalarının beyinde biyokimyasal olarak birikebilirken, yaşlılık plakları veya Lewy cisimcikleri hastalığın özelliği değildir ve bu nörodejeneratif bozukluklar arasındaki olası örtüşmeyi değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır [53].

2.5.4. NPC1 ve NPC2 proteinleri

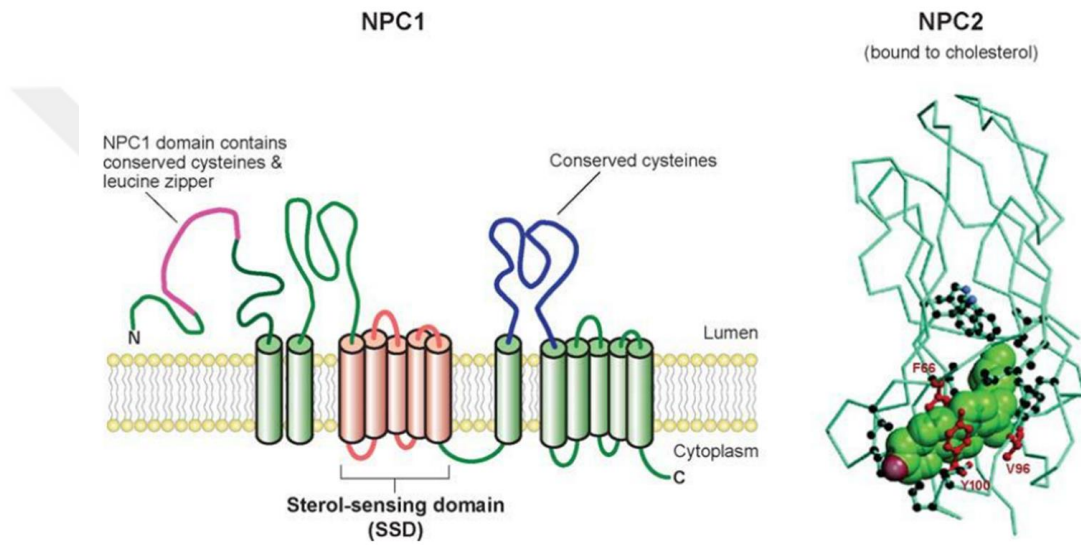
NPC1 geni (18q11-12), üçüncü ve yedinci transmembran arasında bir sterol algılama alanı (SSD) bulunan 13 transmembran alanıyla toplam 1278 aminoasitten oluşan bir glikoproteini kodlar. NPC1 proteini esas olarak geç endozom membranlarında bulunur, ancak lizozomlar ve trans-golgi ağı ile de ilişkilidir. Mutasyonların yaklaşık 1/3'ü, 855-1098 aminoasit rezidülerini kapsayan proteinler arası ilişkide görev alan bölgesindedir. Ayrıca proteinin N-terminal kısmında 25-264 aminoasit rezidüleri arasındaki oldukça korunmuş bir

bölgesi kolesterol bağlayıcı bölgeye sahip olması açısından önemlidir. NPC1 proteininin yapısal olarak sisteinden zengin bölgeleri ve sterol algılayıcı bölgeleri protein ekspresyonunda ve kolesterol taşınmasında görevlidir.

NPC2 geni (14q24.3) ise daha küçük, 132 aminoasit içeren, çözünebilir bir lizozomal proteindir. Lizozom içerisinden geç endozoma mannoz-6-fosfat reseptörü aracılığı ile taşınır. Kolesterolle düşük afinite ile bağlanmaktadır. NPC2'nin kesin rolü bilinmemektedir, ancak NPC2'nin düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptör aracılı endositozu sonrasında kolesterolü bağladığı bir model önerilmiştir. Bağlandıktan sonra NPC2, kolesterolü zara bağlı NPC1 proteinine taşıyabilir, burada kolesterolü NPC1'in N-terminal alanına (NTD) aktarılabilir. Kolesterol sonraki biyokimyasal işlemler için muhtemelen NPC1' in zar alanına aktarılır [33, 34]. NPC2 proteininin kolesterolle bağlanmasında önemli olan F66, V96 ve Y100 kalıntıları ve NPC1 proteininin yapısal korunmuş bölgeleri Şekil 5' te gösterilmiştir. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalar hem NPC1 hem de NPC2 proteinini kolesterolün lizozomdan dışarıya çıkarılmasında rolü olduğunu göstermiştir [30-32].

Ebolavirus ve Marburgvirus cinsi dahil olmak üzere filovirüs ailesi, insanlarda hızla ölümcül hemorajik ateşe neden olan yüksek mortaliteye sahip virüslerdir. Güncel olarak onaylanmış hiçbir antiviral terapötik tedavi mevcut değildir. 2013-2016 yılları arasında Batı Afrika'da 10.000'den fazla insanın ölümüne sebep olan Ebolavirüs enfeksiyonu salgını görülmüştür. Spesifik olarak viral enfeksiyon, virüs glikoprotein NPC1 proteinine bağlanmasıyla meydana gelir. NPC1 proteininin Ebola ve Marburg virüsünün sitoplazmaya girişi için

gerekli olduğu ve bu virüsler içselleştirildikten sonra intraluminal bir reseptör görevi gördüğü gösterilmiştir [35]. Bu nedenle, NPC1 ve NPC2 bağlama alanlarının yapısal özelliklerini anlamak, NPC hastalığı için terapötik tedaviler geliştirmenin yanı sıra Ebola ve Marburg virüslerine karşı inhibitörler tasarlamının ilk adımıdır [33].



Şekil 5. NPC1 VE NPC2 proteinleri; NPC2 proteininin kolesterole bağlanmasında önemli olan F66, V96 ve Y100 kalıntıları ve NPC1 proteininin yapısal korunmuş bölgeleri [30]

2.5.5. Genotip- Fenotip İlişkisi

NPC tanısını doğrulamak için NPC1 ve NPC2 genlerinin mutasyon analizi zorunludur. Ayrıca aile içindeki NPC taşıyıcılarını teşhis etmek ve prenatal tanı için tek güvenilir yöntem ve çok tercih edilen bir stratejidir. Ayrıca, genotip-fenotip korelasyonlarının kurulması yararlı olabilir. Bununla birlikte, bazı genetik

değişiklikler (örn. derin intronik mutasyonlar, büyük delesyonlar/duplikasyonlar) rutin sıralama yöntemleriyle tanımlanamayabilir ve tamamlayıcı testler gerektirebilir. Bununla birlikte, kanıtlanmış hastalarda mutasyona uğramış NPC1 allellerinin küçük bir kısmı tanımlanamamıştır. Allellerin ayrımı ebeveynlerde doğrulanmalıdır. NPC1 veya NPC2 geninde hastalığa neden olduğu bilinen mutasyonlara sahip iki allelin tanımlanması, NPC teşhisini doğrular [2].

NPC1 geni şimdiye kadar 332 missense, 43 splicing, 73 küçük delesyon, 46 küçük insersiyon, 3 küçük indel, 12 büyük delesyon, 2 büyük insersiyon/duplikasyon olmak üzere toplam 511 patojenik mutasyon saptanmıştır. NPC2 geni için 19 missense, 4 splicing, 3 küçük delesyon, 1 büyük delesyon olmak üzere toplam 27 patojenik mutasyon saptanmıştır (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/> 08.04.2023).

Genotip/fenotip ilişkilerini kurmak zor görünse de mevcut kanıtlardan bazı sonuçlar çıkarılabilir: Çok ciddi bir mutasyonun her iki allelinin varlığı genellikle erken çocukluk çağı nörolojik hastalığıyla sonuçlanır. Bu durum daha ölümcül ve neonatal sistemik hastalıkla birlikte gözlenmektedir. Homozigot hastalardaki gözlemler ise artan sayıda tekrarlayan NPC1 yanlış anlamlı mutasyonları da bu kategoride sınıflandırılabilir.

Batı Avrupa'daki mutasyonların % 20-25'ini p.I1061T mutant alleli oluşturur. Homozigotluk saptandığında çoğunlukla juvenil nörolojik başlangıçla, daha az sıklıkta ise geç infantil nörolojik fenotiple ilişkilendirilmiştir. Heterozigot

saptandığında ise ikinci mutasyona bağı olarak adölesan/erişkin başlangıçlı hastalarda da sıklıkla bulunur [125].

İkinci sıklıkta görölen mutasyon ise p.P1007A'dır. Bu mutasyon daha çok juvenil veya erişkin başlangıçlı bir formla ilişkili görünmektedir [22, 126]. Bu mutasyonu taşıyan hastaların (bir allel üzerinde bile) filipin testi kullanılarak teşhis edilmesi zor olmuştur zira p.P1007A, lizozomlardan kolesterol çıkışında daha az şiddetli bir blokla ilişkili NPC1 mutasyonlarının prototipidir ve "varyant" olarak adlandırılan mutasyona neden olur [126].

NPC2 geni için saptanan mutasyonların çoğu frameshift /nonsense ve ayrıca ciddi bir klinik fenotipe yol açan varyantlardır. Tüm nonsense mutasyonların ağır klinik fenotiple seyrettiği görölmüştür. Bildirilen missense mutasyonlar arasında, iki varyant olan p.V39M ve p.P120S hastalığın juvenil veya yetişkin formları ile ilişkilendirilmiştir.

Son olarak hem NPC1 hem NPC2 için çok sayıda yapılan çalışmalar, klinik fenotip nörolojik bulgular açısından genotip ile ilişki göstermektedir. Sistemik bulgular için genotip ilişkisi saptanamamıştır. NPC1'in oldukça polimorfik doğası, teşhis sonuçlarını karıştırabilmekte ve yeni mutasyonların yorumlanmasını zorlaştırabilmektedir [5].

2.6. TANISAL İNCELEMELER

NP-C'de gözlenen spesifik olmayan klinik belirti ve semptomlar nedeniyle tanı süreci zordur ve uzun sürmektedir [14]. Hastalıktan şüphelenmek, splenomegali, ataksi ve vertikal supranükleer bakış paralizisi gibi en tipik

semptomları olan hastalarda göreceli olarak kolaydır. Bununla birlikte, özellikle bebeklerde ve yenidoğanlarda farklı klinik prezentasyonlar mevcuttur. İzole splenomegali veya hepatosplenomegalisi nörolojik başlangıçtan çok önce ortaya çıkan ve organomegali olmadan nörolojik ve psikiyatrik semptomları olan vakalarda tanı genellikle çok gecikir. Sonuç olarak tanının konulduğu yaş çok değişkendir [1].

NP-C'den şüphelenilen hastalarda ayrıntılı bir şekilde; aile öyküsü, büyüme ve gelişim basamakları, sistemik muayene, ayrıntılı nörolojik muayene (kas gücü ve tonusu, ataksi, distoni, yutma fonksiyonları vb.) psikometrik ve oftalmolojik değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. Anormal sakkadik göz hareketleri bu hastalığın en erken nörolojik bulgusu olup hekimler tarafından sıklıkla değerlendirilmeye alınmayabilir. Vertikal supranükleer bakış paralizisinin ilk fark edildiği dönemlerde öncelikle aşağı bakış etkilenir. İlerleyen dönemde horizontal bakış da etkilenebilir.

2.6.1. NP-C Klinik Şüphe İndeksi

NP-C şüphe indeksi hastalara erken tanı koymayı sağlamak amacıyla oluşturulmuş bir skorlama sistemidir. Bu skorlamada hastalığın özgül bulguları visseral, nörolojik ve psikiyatrik olarak üç kategoride sınıflandırılmıştır. Aile öyküsünün varlığı da değerlendirilir. Hesaplanan skor ≥ 70 ise hastalık için güçlü bir şüpheyi uyandırır. Hasta ileri genetik inceleme için referans bir merkeze yönlendirilmelidir. Skor 40-69 arasında ise tanısal açıdan diğer tetkiklere başvurulabilir. Ancak bu skorlamanın 4 yaş altı hastalar için hassasiyeti düşüktür

[34]. 2016 yılında Pineda ve arkadaşları tarafından oluşturulan erken başlangıçlı NP-C için başka bir indeks oluşturulmuştur. Toplam 6 kategori belirlenmiştir. Santral sinir sistemi bulguları, splenomegali, karaciğer tutulumu (uzamış sarılık, hepatomegali, direkt bilirubinemi), akciğer tutulumu, fetal ödem/asit ve aile öyküsü olarak gruplanmıştır. Her kategori için risk skorlaması <3 puan ise düşük şüphe; 3-5 puan ise orta derecede şüphe; ≥ 6 puan ise yüksek şüphe olarak belirlenmiştir. Jelastik katapleksi ve dikey supranükleer bakış felci dışında, merkezi sinir sistemi semptomları bu popülasyonda ayırt edici olmadığı görülmüştür. Erken başlangıçlı NP-C şüphe indeksinin performansı, ≤ 4 yaşındaki hastalarda NP-C şüphe indeksine göre daha üstün saptanmıştır [35].

	visseral	nörolojik	psikiyatrik
Çok güçlü 40 puan/madde		- Vertikal supranükleer bakış parezisi - Jelastik katapleksi	
Güçlü 20 puan/madde	- Açıklanamayan neonatal uzamış sarılık ve kolestaz - İzole splenomegali (açıklanamayan) +/- hepatomegali		Presenil kognitif bozukluk veya demans
Orta 10 puan/madde		- Ataksi, sarsaklık, sık düşme - Dizatri ve/veya disfaji	Psikotik bulgular
Zayıf 5 puan/madde		Edinilmiş ve ilerleyici spastisite	- Tedaviye dirençli psikiyatrik bulgular - Diğer psikiyatrik hastalıklar
Destekleyici 1 puan/madde	- Hidrops fetalis - Fetal asit olan kardeş	- Hipotoni - Gelişim basamaklarında gecikme - Nöbetler - myoklonus	Adölesan dönemde agresif ve yıkıcı davranışlar

Kategori kombinasyonu

40 puan/ vis + psi

40 puan/ vis + nöro

20 puan/ nöro + psi

Aile öyküsü

40 puan/ 1.derece

10 puan/ 2.derece

Visseral+Psikiyatrik + Visseral+Nörolojik + Nörolojik+Psikiyatrik

Kardeşlerde NP-C ☐

Kuzenlerde NP-C ☐

Tahmini Risk Skoru =

Şekil 6. NP-C şüphe indeksi Formu [34]

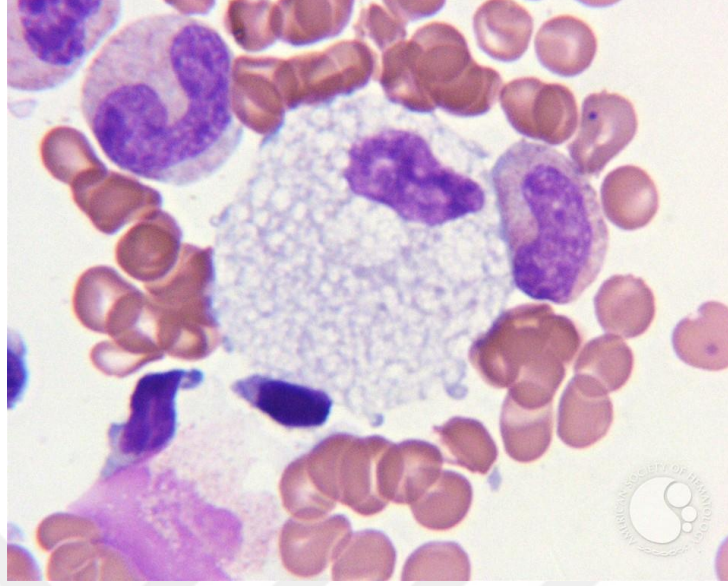
PUAN	Santral sinir sistemi	Dalak	Karaciğer	Akciğer	Natal	Aile öyküsü
+4		splenomegali		Pulmoner infiltrasyon		
+3	jelastik katapleksi		Uzamış sarılık			
+2	VSGP		Direkt bilirubinemi		Fetal ödem veya asit	Anne/baba veya kardeşte NP-C
+1			hepatomegali			
Varsa ekle	↓	↓	↓	↓	↓	↓
+2	ataksi					+6
+1	Mental regresyon	Ataksi Mental regresyon				
+ + + + + TOTAL = 						

Şekil 7. NP-C Şüphe İndeksi Formu (4 yaş altı hastalar) [35]

Klinik değerlendirme dışında tanısal amaçlı kullanılan laboratuvar ve moleküler testlere bakıldığında ise;

2.6.2.Histopatolojik incelemeler

Kemik iliği aspirasyon materyali incelendiğinde her zaman saptanmamakla birlikte köpük hücreleri ve deniz mavisi histiyositler saptanabilir. Şekil 8’de gösterilmiştir. Deri ve karaciğer biyopsileri elektron mikroskopik olarak deneyimli nöropatologlar tarafından tanımlanabilir, ancak teknik olarak oldukça zahmetlidir ve deneyim gerektirir.



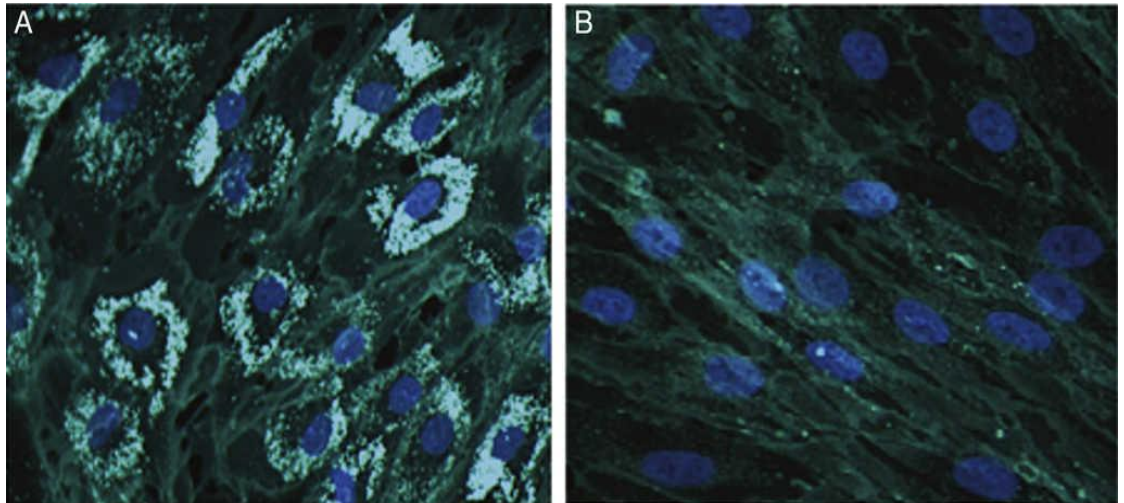
Şekil 8. Kemik iliği aspiratında Niemann Pick tip C’ deki karakteristik sitoplazmik özellikler: köpük hücresi ve deniz mavisi histiyosit [12]

2.6.3. Filipin testi

Filipin testi geleneksel olarak on yıllardır tanısal amaç için kullanılmaktadır. Bozulmuş hücre içi kolesterol transportuna bağlı lipid depolanmasının bir belirteci olarak kültürlenmiş hasta fibroblastlarının filipin boyanması ile esterleşmemiş kolesterol analizi kullanılmaktadır. Yakın zamana kadar NPC teşhisinde altın standart olarak kabul edilmekteydi [10, 14]. Filipin boyama, özgüllüğü ve duyarlılığı zayıf, zahmetli ve zaman alıcı invaziv bir prosedürdür. Yeni NPC1 veya NPC2 genetik varyantlarının fonksiyonel önemini değerlendirmek için bir araçtır ve özellikle genetik testler bilinmeyen öneme sahip varyantlar sonuçları verdiğinde altın standart tanı yöntemi olmaya devam etmektedir [1, 5, 16, 22]. Fibroblastlar LDL ile zenginleştirilmiş bir ortamda

kültürlenir, daha sonra filipin (esterleşmemiş kolesterol ile spesifik kompleksler oluşturan bir bileşik) ile sabitlenir ve boyanır. NP-C-pozitif hücrelerin floresan mikroskopik incelemesi tipik olarak çok sayıda güçlü floresan (kolesterol dolu) perinükleer vezikülü ortaya çıkarır. Bu "klasik" depolama paterni vakaların yaklaşık %80-85'inde gözlenir. Optimize edilmiş koşullar altında bile daha düşük ve değişken bir depolama seviyesi görülmesi ise "varyant" biyokimyasal fenotipe sahip olarak tanımlanır [14, 17]. Filipin testi negatif olan ancak NP-C hastalığını oldukça düşündüren öyküsü olan vakalarda, tamamlayıcı mutasyon analizi kesin bir tanıya ulaşmak için çok yararlıdır [17].

Filipin boyama testi, NP-C teşhisi için tarihsel altın standart testi olarak kabul edilmekteydi ancak günümüzde ilk laboratuvar tanı testi olarak tercih edilmemektedir [22].



Neurologia. 2020;35:50–2

Resim 1. Kolesterolle zenginleştirilmiş besiyerinde Filipin ile boyanmış fibroblastlar. Niemann Pick C tanılı hasta (A), kontrol sağlıklı (B) [25]

2.6.4. Biyobelirteçler

NP-C'nin biyobelirteçleri olarak oksisterollerin, lizosfingomiyelin izoformlarının ve analoglarının ve safra asidi metabolitlerinin keşfi, periferik kandan hastalığı taramayı mümkün kılmaktadır [19].

2.6.4.1. Oksisteroller

Oksisteroller kolesterol oksidasyon ürünleridir. NP-C için güvenilirliklerini ve duyarlılıklarını desteklemek için en geniş kanıt tabanına sahip, en yerleşik, erişilebilir ve yaygın olarak kullanılan biyobelirteçlerdir.

Kolestan-3 β ,5 α ,6 β -triol (C-triol) ve 7-ketokolesterol'ün (7-KC) NP-C hastalarından alınan plazmada yükseldiği gösterilmiştir. C-triol, 7-KC ile karşılaştırıldığında NP-C için üstün özgüllük ve duyarlılığa sahip, tercih edilen oksisterol biyobelirteçtir. Oksisteroller, NP-A ve NP-B'de, lizozomal asit lipaz eksikliğinde, serebrotendinöz ksantomatoziste ve Smith-Lemni-Opitz gibi diğer kalıtsal lipid metabolizması bozukluklarında da yükseldikleri için spesifik olmayan biyobelirteç oldukları gösterilmiştir [7]. 2016 yılında Romanello ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada NPC1 genindeki mutasyon taşıyıcılarında da C-triol ve 7-KC seviyelerinde küçük ama anlamlı bir artış bildirilmiştir [47]. Bu nedenle, yüksek oksisterol seviyeleri dikkatle yorumlanmalıdır. Numunelerin oda sıcaklığında uzun süre saklanması kolesterolün otooksidasyonuna yol açabilir, yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir [7].

2.6.4.2. Lizosfingolipidler

NPC' de kolesterolün yanı sıra sfingolipidler gibi diğer lipidler de ikincil olarak depolanabilir. NP-C' deki patogenezin sorumlusu, diğer lizozomal depo hastalıklarında olduğu gibi enzim eksikliği değil, anormal proteindir. NPC1 proteini, olguların %95'inde geç endozom/lizozomda kusura yol açan bir zar proteindir [1]. Esterleşmemiş kolesterol ile bu kusurun bir sonucu olarak, hem NP-C hastalarında hem de hayvan modellerinde çok sayıda farklı kompleks sfingolipid birikmektedir [1, 43- 45]. Plazma lizosfingolipidlerindeki artış, eşdeğer sfingolipid değerleri ile korelasyon göstermektedir. Lizosfingolipidler bu hastalıklarda teşhis, tedavi etkinliği ve izlem için potansiyel olarak güçlü biyobelirteçlerdir. Bu bulgular bir lizosfingolipid panelinin NP-C'de biyobelirteç olarak yararlı olabileceği hipotezine yol açmıştır. 2013 yılında Baurer ve arkadaşları tarafından nörolojik ve psikiyatrik semptomları olan erişkin NP-C hastalarında yapılan çok merkezli genetik tarama olan ZOOM çalışmasında test edilmiştir. ZOOM çalışmasında tanımlanan üç yetişkin NP-C hastasının hem lizosfingomyelin hem de heksosilsfingosin (GlcSph) plazma düzeylerinin yükseldiği görülmüştür [46].

EDTA- plazma ve kuru kan örneğinden çalışılan Lyso-sfingomiyelin (lyso-SM) ve Lyso-sfingomiyelin 509 (lyso-SM509) dur. Lyso-SM509, yapısı tam olarak bilinmeyen Lyso-SM analogudur. Sıvı kromatografi-kütle spektrometresi/kütle spektrometresi (LC-MS/MS), sıvı kromatografisi (HPLC) ve kütle spektrometresinin (MS) kütle analizi yetenekleri ile fiziksel ayırma yeteneklerini birleştiren bir analitik kimya tekniğidir. Sıvı kromatografisi,

karışımları çoklu bileşenlerle ayırırken, kütle spektrometresi, yüksek moleküler özgüllük ve algılama duyarlılığı ile bireysel bileşenlerin yapısal kimliğini sağlar. Lyso-SM ve lyso-SM509 LC-MS/MS yöntemi ile tayin edilmektedir.

Plazma Lyso-SM'in, hem asit sfingomyelinaz eksikliklerinde hem de NP-C'de arttığı görülmüştür [49, 50]. Anne-Katrin Giese ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan araştırma sonucunda kesin yapısı henüz tanımlanmayan bir Lyso-SM analogu olan Lizosfingomyelin-509 tanımlanmıştır. Lyso-SM509, NP-C için daha spesifik bir biyobelirteç olarak önerilmiştir [48]. Lyso-SM509'un bazı dezavantajları mevcuttur. Yapısı tam olarak bilinmediğinden tam konsantrasyonu ölçülememektedir. Bu ölçümü yapabilen laboratuvar sayısı azdır. Lyso-SM509'un NP-C için heterozigot ve homozigotları ayırt edip edemeyeceği henüz net değildir. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda Lyso-SM-509'un diğer sfingolipidozlar için de ayırt edici sonuçlar öngöreceği tahmin edilmektedir.

Lizosfingolipidler, NP-C ve ASMD arasında net bir ayrım sağlayan hızlı ve kesin tanı için yararlı biyobelirteçlerdir [10]. Lyso-SM509; hem ASMD hem de NP-C'de artar. Lyso-SM; ASMD'de çok artar, NP-C'de hafif artar ya da normal saptanır. Lyso-SM509/Lyso-SM oranı ise NP-C'de ayırt edici bir şekilde yüksek saptanmaktadır. Bu iki hastalık ayrımı için iki gösterge eş zamanlı çalışılmalıdır.

Gelecekteki araştırmalar Lyso-SM509'un kurutulmuş kan lekesi örnekleri üzerindeki duyarlılığını ve özgüllüğünü analiz ederek teşhis sürecinin daha da kolaylaşacağını öngörmektedir [48].

2.6.4.3. Safra Asitleri Metabolitleri

NP-C hastalığında kusurlu kolesterol taşınması, sağlıklı insanlarda aktif olanlardan farklı birkaç safra asidi sentez yolunun kullanılmasına neden olabilir. Bu hastalarda idrarla atılan benzersiz bir safra asidi serisi tanımlanmıştır. Bu bileşikler sülfatlanmış bir 3 β -hidroksil grubuna sahip doymamış C24 safra asitlerini (5-kolenoik asitler), serbest veya N-asetilglukosamin (GlcNAc) ile konjuge edilmiş bir 7 β -hidroksil grubunu ve serbest veya glisin/taurin ile konjuge edilmiş C24 karboksil grubunu içerir. Yapılan çalışmalarda 3 β , 5 α , 6 β -trihidroksikolanik asidin yenidoğan yaş grubundaki NP-C hastalarında yüksek saptandığı görülmüştür. Yenidoğan taraması için mükemmel bir belirteç olacağı düşünülmüştür. 1 yaşından büyük NP-C tanısı olan çocuklarda plazmadaki N- (3 β , 5 α , 6 β -trihidroksikolan-24-oil) glisin yüksek saptanmış olup, büyük çocukların tespiti için iyi bir biyobelirteç olması gerektiği sonucuna varılabilmektedir. Safra asidi metabolitlerinin Wolman hastalığı, NP-A ve NP-B hastalarında yanlış pozitif sonuçları ortaya çıkabilmektedir. Yapılan çalışmalarda NP-C taşıyıcılarını hastalardan daha iyi ayırt edebildiği görülmüştür [5, 14, 48].

2.6.4.4. Biyobelirteçler ne zaman ve kimlerde kullanılır?

Biyobelirteçlerden herhangi birinin veya tümünün aşağıda görüldüğü durumlarda mümkün olduğu kadar erken test edilmelidir: Splenomegali/hepatosplenomegali, yenidoğanlarda veya küçük bebeklerde

kolestatik sarılık, tüm yaş gruplarında NP-C düşündürecek nörolojik veya psikiyatrik semptomlarla başvuran hastalar, NP-C klinik şüphesi yüksek olan hastalar ve risk altındaki klinik gruplardaki hastalar. Ek olarak başlangıçta seçilen biyobelirteç NP-C hastalığı ile tutarlı bir profil göstermediğinde, ek biyobelirteçler düşünülmelidir. Oksisterollerin neonatal kolestaz varlığında ayırt edici olmadığı gözlemlenmiştir [34]. Safra asidi biyobelirteçleri bu popülasyonda teşhis için daha uygun olabileceği görülmüştür [11].

Tek başına biyobelirteçler çok yüksek bir NP-C şüphesi sağlar ancak genetik testlerle mutlaka doğrulanmalıdır. Yeni nesil DNA dizilemenin (örneğin fenotipe özgü gen paneller) artan mevcudiyeti, özellikle risk altındaki hasta kohortlarında, klinik uygulamalarda genetik testlerin uygulanmasını kolaylaştırabilmektedir [22].

2.6.4.5. Moleküler Genetik

Klinik şüphesi yüksek ve/veya NP-C ile uyumlu bir biyobelirteç profili olan hastalarda tanının genetik olarak doğrulanması çok önemlidir [30]. DNA dizileme yöntemleri kullanılarak her iki alleldeki mutasyonların tespitine ulaşılabilen NP-C vakalarının tahmini oranı şu anda %90' ın üzerindedir. Bazı genetik değişikliklerin, örneğin büyük silmeler/kopyalamalar veya derin intronik değişiklikler, bu yöntemlerle güvenilir bir şekilde tanımlanamayacağına dikkat edilmelidir. Bu tür mutasyonların tespiti yaklaşık %5 oranındadır. Bu mutasyonların tespiti için başka teknikler gerekebilir. Mutant *NPC1* alellerinin küçük bir yüzdesinin (%5'in altında) tüm deneyimli gruplarda tanımlanamadığı

görülmüştür [35]. *NPC1* ve *NPC2*'nin patojenik varyantları, standart sıralama yöntemleriyle tespit edilebilen nokta mutasyonlarını ve ek teknikler gerektiren kompleks mutasyonları içerir. NP-C için en sık kullanılan tanısal moleküler yöntem, polimeraz zincir reaksiyonunu (PCR) kullanan Sanger dizileme yöntemidir. Yeni Nesil Dizileme teknikleri (NGS), genetik analiz için doğru ve hassas yöntemler sağlar.

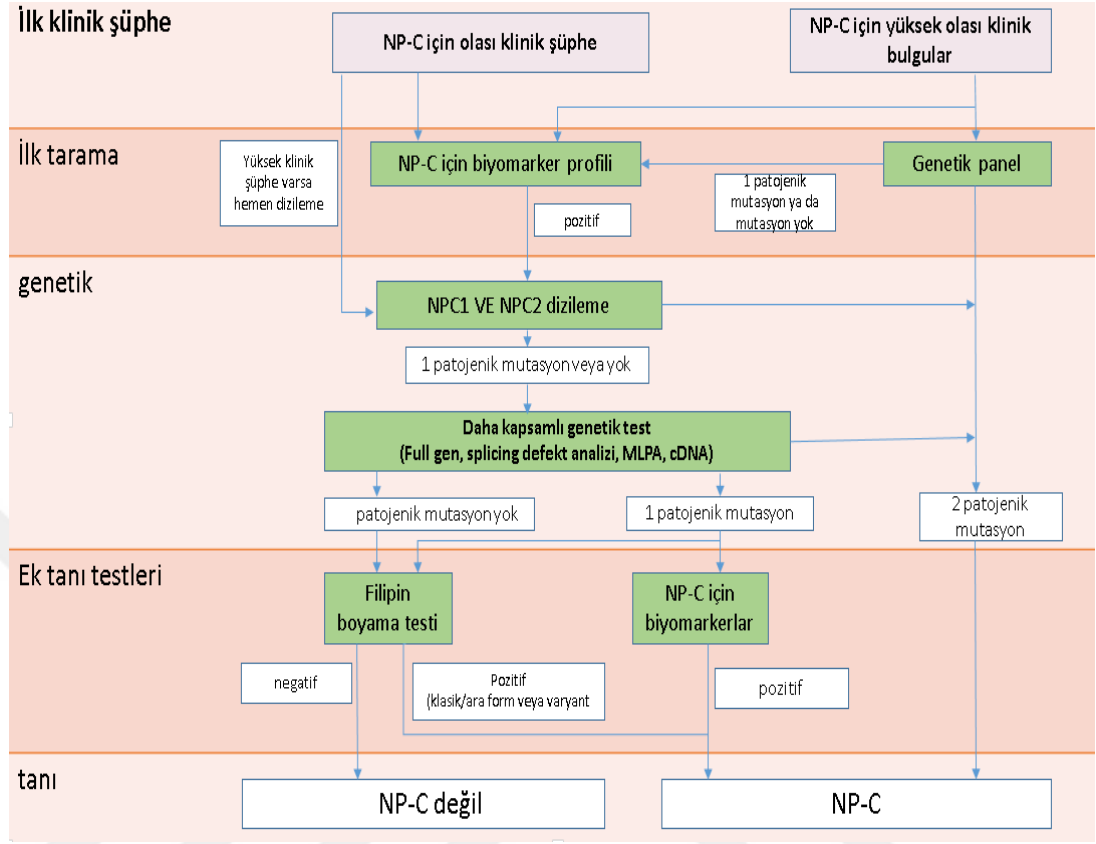
NP-C için yüksek klinik şüphesi ve/veya pozitif biyobelirteç sonuçları olan hastalarda, bir birincil genetik testten (örn. Sanger dizileme) alınan negatif veya heterozigot bir sonuç her zaman sorgulanmalıdır. Tam veya kısmi gen silmelerini/duplikasyonlarını ve derin intronik mutasyonları tespit edebilen ek moleküler çalışmalarla doğrulanmalıdır. *NPC1* veya *NPC2*'nin heterozigot tam veya kısmi delesyonları/kopyaları, kopya sayılarını değerlendirmek için kantitatif teknikler gerektirir. Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (Array CGH), büyük DNA değişikliklerini tespit etmek için kullanılabilir. *NPC1* ve *NPC2* kopya sayılarını spesifik olarak ölçmek için kantitatif gerçek zamanlı PCR veya Multipleks Ligasyona bağlı Probes Amplifikasyonu (MLPA) kullanılmalıdır.

Derin intronik mutasyonları saptamak için tam gen dizilimi gerçekleştirilebilir. İtronik bölgelerin polimorfik doğası nedeniyle, cDNA analizi ve ardından gDNA içindeki spesifik intronik bölgelerin dizilenmesi oldukça tercih edilen bir yöntemdir [22].

Tam ekzonlar ve ekzon-intron sınırları ile *NPC1* ve *NPC2* dahil olmak üzere hedeflenen gen ve çoklu gen panelleri, yüksek NP-C riski olan klinik hasta gruplarını taramak için kullanılabilir.

NPC1 ve *NPC2*; erken başlangıçlı ataksi, epilepsi, distoni, infantil kolestaz, doğuştan metabolik hastalıklar, organik psikoz, erken başlangıçlı ataksi dahil olmak üzere çeşitli gen panellerine dahil edilmiştir. Erken başlangıçlı ataksisi olan hastalarda tanısal verim en yüksek gibi görünmektedir ve hastaların %1-2'sinde NP-C saptanmıştır [1, 2, 26].

NP-C'nin moleküler olarak analizi, etkilenen aileler için genetik danışmanlığın önemli bir parçasıdır ve potansiyel olarak prenatal dönemde teşhis için yardımcı olmaktadır.



Şekil 9. Tanı algoritması [22]

2.6.5. Nörogörüntüleme ve Nörofizyoloji

Hastalarda beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve bilgisayarlı tomografi taramaları bazen serebellar/kortikal atrofi veya ciddi infantil formda beyaz cevher değişikliklerini gösterir. Bulguların çoğu spesifik olmadığından genellikle NP-C'nin teşhisi için nörogörüntüleme çok yararlı kabul edilmemektedir [2].

NP-C erişkin hastalarında kontrollere kıyasla MRI ile saptanabilen pontin-orta beyin oranı artar. Bu oran hastalık ve okulomotor değişkenler ile güçlü

korelasyon göstermiştir. NP-C'de hastalığın ilerlemesinin saptanması için pontin-orta beyin oranının yararlı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir [54]. Kortikal kalınlık analizleriyle gözlenen talamus, hipokampus ve kaudat çekirdekteki atrofi paterni, hafıza, yürütücü işlevler ve motor kontrol disfonksiyonu ile önemli bir korelasyon göstermiştir [53].

Derin gri çekirdeklerin tutulumu, bir NP-C vakasında ioflupane I123 DaTSCAN tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) görüntüleme ile doğrulanmıştır. Özellikle putamenlerde dopamin taşıyıcı bağlanmasında belirgin simetrik bir kayıp görülmüştür [55].

18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) ve SPECT ile fonksiyonel görüntüleme, hastalığın çok başlangıç evrelerinde bile frontal ve temporal yapıların tutulumunu vurgulamıştır [52, 57 -61]. Tutulumlar muhtemelen hastalığın şiddetini yansıtmaktadır [57]. PET genellikle talamus ve serebellumun hipometabolizmasını göstermektedir [52].

Proton manyetik rezonans spektroskopik görüntüleme (H-MRSI) çalışmalarında frontal ve parietal kortekslerde, centrum semiovalede ve kaudat çekirdekte azalmış bir N-asetil aspartat/kreatin oranı göstermiştir ve klinik evreleme ölçeği puanları ile H-MRSI arasında önemli korelasyonlar saptanmıştır [62-64].

Sonuç olarak MRI ve PET yararlı olabilir ancak NP-C'ye özgü değildir.

Anormal MRI bulgularının olmaması, NP-C tanısını dışlamaz. MRI bulguları oldukça değişkendir, spesifik değildir ve belirsiz hassasiyete sahiptir [22].

NP-C hastalarında yoğunluk ve sıklık bakımından değişen herhangi bir tür nöbet (kısmi/fokal, jeneralize, miyoklonik veya tonik-klonik) görülebileceğinden, doğrulama için ve epilepsiyi katapleksiden ayırt etmek için elektroensefalografi (EEG) kullanılmalıdır [2, 65-70]. Şiddetli epilepsi gelişen hastalar, nöbetsiz olan hastalara kıyasla genellikle daha kötü bir prognoza ve daha kısa yaşam süresine sahiptir [2].

Uyarılmış potansiyellerle nörofizyolojik değerlendirmeler, NP-C hastalarının çoğunda merkezi yolların tutulumunu göstermiştir. Gerçekten de NP-C hastalarında özellikle alt ekstremitelerde olmak üzere somatosensoriyel uyarılmış potansiyellerin bozulduğu gösterilmiştir [71, 72].

İnfanıl başlangıçlı NP-C hastalarında piramidal tutulum ve görsel uyarılmış potansiyellerde anormallikler bildirilmiştir [73-76]. Ancak bunlar yalnızca hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkar. Periferik nöropati ayrıca NP-C hastalarında nadir görülen bir bulgu olarak bildirilmiştir [74, 75].

Son zamanlarda transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) tedavisi, FDA onaylı bir teknoloji olup psikiyatrik ve nörolojik hastalıklarda beyindeki sinir hücrelerine manyetik alanla uyarım uygulayıp, aktivitesini yeniden düzenleyerek etki gösteren tıbbi bir tedavidir. TMS, kortikal uyarılabilirliği ve intrakortikal bağlantı ölçümlerini değerlendirmek için kullanılmaktadır. NP-C'de sensorimotor

entegrasyonun bir ölçümü olan kısa gecikmeli afferent inhibisyonda (SAI) bir bozulma gözlemlenmiştir. SAI'nun büyük ölçüde merkezi kolinerjik iletimle aracılık ettiği düşünülmektedir ve Alzheimer Hastalığında da bozulmuş olduğu gösterilmiştir [76, 77]. Bu durum NP-C ile Alzheimer Hastalığı arasındaki bağlantıyı desteklemektedir [77, 78].

2.7. TEDAVİ

NP-C için şu ana kadar onaylanmış tek tedavi miglustattır. Hastaların miglustat tedavisiyle nörolojik belirtilerinin stabilizasyon gösterdiği ve hastalığın daha yavaş ilerlediği doğrulanmıştır. Hastaların diğer bulguları için genellikle semptomatik tedavi verilir. Hastalığın ileri evrelerine gelene kadar nöbetler anti-epileptik tedaviyle kısmen veya tamamen kontrol altına alınabilmektedir. Katapleksiye kontrol altına almak için klomipramin, protriptilin veya modafinil kullanılabilmektedir. Spastisitenin azaltılması ve eklem kontraktürlerinin gelişmesini önlemek açısından fizyoterapi oldukça yararlıdır. İnsomnia tedavisi için melatonin kullanılabilir.

Hastalığın yavaş seyirli olduğu hastalar özel eğitimden fayda görebilmektedir. İleri evrede ise enfeksiyonların uygun şekilde tedavi edilmesi ve beslenme güçlüğüne düzeltilmesi gerekmektedir. Yutma disfonksiyonu gelişen olgularda nazogastrik tüp, perkütan gastrostomi/jejunostomi ile beslenme devamlılığı sağlanmalıdır. Bu yöntemlerle aspirasyon riski azalmaktadır. Aspirasyona sekonder akciğer enfeksiyonlarından da korumaktadır. Hastalar

malnütrisyon açısından yakın takip edilmelidir. Günlük alması gereken nutrisyonel destek verilmelidir.

Tedavi çabaları, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaya odaklanmıştır. Hastalık için etkili tedavi halen geliştirilme aşamasındadır. NP-C hastalığı esas olarak sinir sistemini etkiler ve kan-beyin bariyerini ilaçlarla aşmak hala bir sorundur, bu nedenle çeşitli bileşiklerin kombinasyon terapileri üzerinde giderek daha fazla çalışılmaktadır [21].

2.7.1. Onaylı tedaviler

2.7.1.1. Miglustat

Miglustat (OGT 918, N-bütil-deoksinojirimisin), glikosfingolipid sentezinin erken aşamalarında ihtiyaç duyulan glukosilseramid sentazın inhibitörü olarak işlev gören bir iminoşekerdir. Miglustatın en önemli avantajı, kan-beyin bariyerini geçebilmesidir. Zervas ve arkadaşları tarafından 2001 yılında NPC1 mutant fare ve kedilere uygulanmıştır. Çalışmada fare ve kedilerin beyinde gangliyozid birikiminin azaldığı, nörolojik semptomların başlamasının geciktiği ve yaşam süresinin yaklaşık %74 oranında arttığı gözlenmiştir. Hayvan çalışmalarının ümit verici sonuçları nedeniyle, 2002 yılında NP-C hastalarında klinik deneyler başlatıldı. Hastalar bu tedavi ile nörolojik iyileşme veya stabilizasyon göstermiştir [21]. Miglustat, 2000 yılında Gaucher hastalığının tedavisi için Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylandı. 2009 yılında Avrupa Birliği, miglustat endikasyonunu NP-C'yi kapsayacak şekilde genişletti. Miglustat, şiddetli nörolojik semptomları olmayan çocuklarda NP-C'nin nörolojik

belirtilerinin ilerlemesini geciktirebilir. Bununla birlikte, kılavuzlarda nörolojik belirtileri olmayan hastalara miglustat verilmemesi gerektiğine dikkat çekmektedir çünkü bazı hastalar uzun süre asemptomatik dönemde kalmaktadır [23].

Bu kılavuzlara uygun olarak, hafif ve orta şiddette nörolojik, psikiyatrik veya bilişsel belirtileri olan NP-C hastaları için miglustat önerilmektedir. Tedaviye başlamak için en uygun zaman, herhangi bir nörolojik belirti ortaya çıkar çıkmazdır. Hastalar, aileleri ve bakıcıları, miglustatın NP-C için etkinliğinin kanıtlanmadığı ve tedavi sürecinde elde edilebilecek en iyi sonucun nörolojik stabilizasyon ve/veya nörolojik tutulumun daha yavaş ilerlemesi olduğu konusunda bilgilendirilmelidir [23].

Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklar için önerilen miglustat dozu, üçe bölünmüş olarak verilen günlük 600 mg'dır. 4-11 yaş arası çocuklarda miglustat dozu vücut yüzey alanına (VYA) bağlıdır. $VYA > 1.25 \text{ m}^2$ için üçe bölünmüş dozda günlük 600 mg, $VYA 0.89-1.25 \text{ m}^2$ için ikiye bölünmüş dozda günde 400 mg, $VYA 0.74-0.88 \text{ m}^2$ için üçe bölünmüş dozda günde 300 mg, $VYA 0.48-0.73 \text{ m}^2$ için ikiye bölünmüş dozda günlük 200 mg, $VYA \leq 0.47 \text{ m}^2$ için günde bir kez 100 mg peroral olacak şekildedir.

Miglustatın en yaygın yan etkisi, gastrointestinal sistem üzerinedir. İshal, dispepsi, kilo kaybı ve titreme sık görülen yan etkilerdir [23, 24].

2.7.2. Deneysel tedaviler

2.7.2.1. Siklodekstrin

HP- β -CD (2-Hidroksipropil- β -siklodekstrin), hidrofobik bir iç kısmı olan bir siklik oligosakarittir. 2-hidroksipropil- β -siklodekstrinin etki mekanizması tam olarak anlaşılmamasına rağmen, hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, kolesterol ve sfingolipid depolanmasında azalma ve karaciğer fonksiyonunda iyileşme, daha düşük derecede nörodejenerasyon olduğu görülmüştür. HP- β -CD, muhtemelen büyük boyutundan dolayı sistemik olarak uygulandığında kan beyin bariyerini geçemez. NPC1 ve NPC2 mutasyonları için intratekal uygulanmaktadır. Yüksek doz sistemik uygulama pulmoner toksisite ile ilişkilendirilmiştir. 2017 yılında yapılan klinik deneyde faz 1-2 çalışmasında 14 hastada ayda bir kez 2-hidroksipropil- β -siklodekstrin uygulandı. Çalışma sonunda kabul edilebilir bir güvenlik profili ile özellikle ambulasyon, bilişsel ve konuşmada yavaşlamış hastalık ilerlemesi gösterdi. Lomber ponksiyon sonrası baş ağrısı, vakaların %64'ünde rapor edilmiştir. 600 mg'ın üzerindeki dozlarda, geçici olan ve tipik olarak dozlamadan 24 ile 72 saat sonra meydana gelen uygulama sonrası dengesizlik ve yorgunluk beklenmeyen yan etkilerdir. Beklenen bir yan etki olan orta ila yüksek frekanslı işitme kaybıyla birlikte ototoksisite tüm katılımcılarda gözlenmiştir [80, 81].

HP- β -CD güncel olarak klinik deneylerde en umut verici NP-C terapötik ajanlarından biridir.

2.7.2.2. Arimoklomol

Arimoklomol, Isı Shock Proteini (HSP) gen ekspresyonunun uyarılmasını kolaylaştıran böylece hücrel stres varlığında endojen sitoprotektif mekanizmaları güçlendiren, bimoklomolün bir hidroksamik asit türevidir [102].

Arimoklomol şu anda çeşitli nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde etkinliği değerlendirmek amacıyla klinik deneylerden geçmektedir. HSP70'in diğer lizozomal hastalıklarda ve NPC1 proteininin olgunlaşmasındaki ana rolü ısı şoku proteinlerinin in vitro up regülasyonuna olumlu etkisidir [103 - 106]. 2017 yılında Kirkegaard ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada NP-C hastalarından alınan birincil fibroblastlarda ve Npc1 $-/-$ fare modelinde arimoklomol tedavisi araştırıldı. Çalışmalar sonucunda arimoklomolün NP-C hastalarının fibroblastlarındaki lizozomlarda esterleşmemiş kolesterol birikimini önemli ölçüde azalttığı görüldü. Fare Npc1 $-/-$ modeli, NP-C'de en yaygın mutasyon türlerinden önemli hatalı mutasyonları çoğaltmaz ve bu nedenle NPC1 proteinin katlanması ve olgunlaşması sırasında ısı şoku protein indüksiyonunu değerlendirilemez. Bununla birlikte, çalışma HSP70'in lizozomal instabiliteye yönelik terapötik faydalarını doğrulamıştır. Ön çalışmalar, tedavi edilen NPC farelerinde atakside bir iyileşme ve hayatta kalmada %17'lik bir artış gösterdi. İlacın optimal dozu 10-30 mg/kg/gün olarak bulundu. Daha ileri çalışmalar, ilacın uygulanmasının beyindeki HSP70 düzeylerini tamamen geri kazandırdığını, ancak karaciğerde HSP70'te yalnızca küçük bir artış sağladığını gösterdi. Bu çalışma arimoklomol tedavisinin Npc1 $-/-$ farelerde nöroprotektif etkisini doğrulamıştır [21, 107].

2.7.3. Diğer tedaviler

2.7.3.1. Kolesterol düşürücü tedavi

NP-C hastalığının lizozomlarda kolesterol birikmesine yol açtığı düşünüldüğünde, bu hastalığın tedavisinde ilk akla gelen hücresel kolesterol miktarını düşürmeye çalışmak olmuştur. Hiperkolesterolemi tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlar (kolestiramin, lovastatin ve nikotinik asit) ve düşük kolesterol diyetinin kombine etkisi, karaciğer kolesterol düzeyini ve serum total kolesterolünü düşürmüştür, ancak nörolojik semptomlar üzerinde etkileri gözlenmemiştir. Bu farmakolojik ajanların kan-beyin bariyerini geçmesinin mümkün olmadığı sonucuna varılmıştır. Dolayısıyla hastalığın nörolojik ilerlemesini etkilemediği saptanmıştır [21].

2.7.3.2. Vorinostat

Güncel olarak kutanöz T-hücreli lenfoma için kullanılan Vorinostat, NPC1 proteinini artırabilen ve esterleşmemiş kolesterol birikintilerini azaltabilen bir histon deasetilaz inhibitörüdür [82 - 86]. Vorinostat, NP-C hastalarının kültürlenmiş deri fibroblastlarının lizozomlarında lipid birikimini azaltır. Munkacsi ve arkadaşları fare modellerindeki in vitro çalışmasında vorinostat, intraperitoneal olarak haftada beş gün boyunca 150 mg/kg dozunda uygulandı. Hastalığın ilerlemesi, gen ekspresyonu, karaciğer fonksiyonu ve patolojisi, serum ve doku lipid seviyeleri, vücut ağırlığı ve yaşam süresi ile ölçüldü. Çalışmalar, tedavi edilen farelerde NP-C'ye özgü karaciğer fonksiyon bozukluğunun düzeldiğini göstermiştir ancak hastalığın ilerlemesi ve hayvanın hayatta kalması

üzerinde olumlu bir etkisi olmadığı görülmüştür. Vorinostatın beyindeki konsantrasyonu, plazmadakinden 100 kat daha düşük saptanmıştır. Vorinostatın Apolipoprotein B'nin metabolizması ve karaciğerde kolesterol homeostazı için kritik olan sekiz anahtar genin transkripsiyonel düzenlemesini normalleştirdiğini ve böylece karaciğer fonksiyonunu ve patolojisini iyileştirdiği görülmüştür. Bu sonuçlar, HDAC inhibitörlerinin visseral NP-C hastalığının tedavisinde uygulanabilir olduğunu göstermektedir [101].

2.7.4. Gen tedavisi

İşlevlerini eski haline getirmek için nükleik asitlerin hücelere verildiği gen terapisi kavramı, 50 yılı aşkın bir süre önce önerildi [108]. Terapötik gen doğrudan beyne, karaciğere ve kaslara veya vücut dışında kültürlenmiş hematopoetik kök hücelere (HSC) verilebilir ve daha sonra vücuda geri döndürülebilir. Her iki durumda da virüs modifiye edilir ve geni hücelere verimli bir şekilde sokmak için bir vektör (taşıyıcı) olarak kullanılır [109]. İn vivo gen tedavisinde, öncelikle adeno-ilişkili virüs (AAV) türevli vektörler kullanılır. Lentiviral vektörler, ex vivo gen tedavisinde uygulanmıştır [109]. Nörolojik hastalıkları yönetmek için ex vivo gen terapilerindeki gelişmeler devam etmektedir.

Uzun yıllardır Npc1 fare modeli kullanılarak hastalığın patolojisinden sorumlu hücre tiplerinin belirlenmesi için girişimlerde bulunulmuştur. Bir prion veya bir glial fibriler asidik protein (GFAP) promotör güdümlü transgen tarafından uyarılan bir transgen kullanılarak NPC1 farelerde fonksiyonel bir

NPC1 proteininin üretilmesinden sonra önemli hastalık gelişimi gözlemlendi [111 - 113]. Memelilerde yapılan önceki çalışmalar, NPC1'in esas olarak glia hücrelerinde lokalize olduğunu göstermiştir ve hem astrositlerin hem de mikrogliya hücrelerinin Npc1 farelerde enflamasyona ve nörodejenerasyona aracılık ettiğini öne sürmüştür [114, 115]. Bu çalışmalara dayanarak, NPC1 proteinindeki glial fonksiyon kaybının hastalıktaki nöropatolojinin doğrudan nedeni olduğu sonucuna varılabilir. Glial disfonksiyon hastalık süreci ile ilişkili olsa da, fare kimerasını veya NPC1'in koşullu devre dışı bırakılmasını kullanan iki bağımsız çalışma, NPC1 eksikliği olan nöronların hücre otonom ölümünü göstermiştir [120].

2011 yılında Lopez ve arkadaşları tarafından nöronların hayatta kalmasının hücre özerkliği de olabileceği, bu durumda nöronlardaki NPC1'in işlevinin nörolojik semptomları iyileştirmek için yeterli olacağı varsayılmıştır [116]. Bu hipotezi test etmek için Lopez ve arkadaşları farelerde uyarılmış ve hücreye özgü gen ekspresyonu için güçlü Tet sistemini kullanan yeni bir NPC modeli oluşturdu. Tet sistemi, gen ekspresyon kontrolü için raportör ve sürücü transgen kombinasyonunun kullanılmasını gerektiren bitransgenik bir sistemdir [117]. Hastalık patogenezinin sorumlu hücre tipini belirlemek için, Npc1 -/- farelerinden merkezi sinir sistemi nöronlarında, astrositlerde veya visseral dokuda tanımlanabilir ve fonksiyonel bir NPC1 proteini üretildi. NPC1 hücrelerinin lokalizasyonunu ve tip özgüllüğünü tam olarak gözlemlemek için, bir floresan protein etiketi olan NPC1-YFP'ye sahip bir NPC1 versiyonu gerekliydi. Çalışmalar, nörona özgü NPC1-YFP'nin, NPC farelerinde santral sinir sisteminde sterol birikimini düzelttiğini ancak astrositlerdeki kolesterol birikimini

engellemediğini göstermiştir. NP-C’de serebellumda yer alan Purkinje hücreleri NPC1 kaybına en duyarlı ve ilk dejenere olan hücrelerdir [118]. Purkinje hücrelerine özgü bir transgene sahip farelerde, farelerin yaşı ve serebellumda üretilen NPC-YFP miktarı dikkate alındığında Purkinje hücrelerinin hayatta kaldığı görüldü [116].

2.7.5. Terapötik perspektifler: Klinik Araştırmalar

NP-C hastalığının karmaşıklığı, birçok farklı terapötik tutuma yol açmıştır. Şu anda dünya çapında Niemann-Pick tip C hastalığının tedavisi için HPβCD, arimoklomol ve lityum ile ilgili olmak üzere 4 klinik çalışma yürütülmektedir, bu çalışmalar Faz I, II ve III’ tedir (Veriler 03/05/2023 Clinicaltrials.gov). Şimdiye kadar HPβCD tedavisi en iyi prognoz ile en çok çalışılan tedavidir.

Özetle NP-C hastalığında uygulanan tedavi çabaları;

- 1) İntralizozomal serbest kolesterol miktarını azaltmak,
- 2) Sentaz aktivitesini inhibe ederek glukozilseramid sentezini azaltmak,
- 3) İnflamatuar süreçleri ve bağışıklık sistemi tepkisini kısıtlamak
- 4) Serbest kolesterolün lizozomal bölgeden sitozole akışının güçlendirilmesi
- 5) Histon deasetilazları (HDAC) inhibe ederek hücre farklılaşmasını indüklemek için gerekli genlerin ekspresyonunu etkilemek
- 6) Moleküler aktivasyonu ile hücresel protein onarım yolunu uyarmak için farmakolojik şaperonların etkisi ısı şoku proteinleri gibi şaperonlar oluşturmak
- 7) Gen terapisinin gelişimidir.

2.8. İZLEM ve PROGNOZ

Hastalığın seyri ve hastaların tedaviye yanıtının daha doğru bir şekilde izlenmesi için ilerleyen ve sağ kalım süresini etkileyen nörolojik bulguların kantitatif skalalarla düzenli olarak değerlendirilmesi önemlidir. Uzlaşmaya dayalı bir ölçek genotip ve fenotipler arasında ilişkiler kurmak ve gelecekteki tedavilerin yararlılığını izlemek için temel oluşturacaktır [119]. Hastalık ile ilgili birden çok klinik değerlendirme skalası mevcuttur. Tüm skalalarda parametre skorlarının toplamı hesaplanarak bir fonksiyonel disabilite skoru oluşturulmaktadır. İlk oluşturulan skalada parametreler yürüme, manipülasyon, yutma ve konuşma olarak belirlenmiştir [119]. Yanjanin ve arkadaşları tarafından oluşturulan skalada ise hastalığın daha çeşitli fenotiplerini de kapsayan ayrıntılı bir skaladır. Bu skala ile yapılmış kohort çalışmalarında erken başlangıçlı hastalığın klinik olarak hızlı ilerlediği gösterilmiştir [122]. Karimzadeh ve arkadaşları tarafından kullanılan skalanın sonuçlarına bakıldığında ise 26 ay boyunca Miglustat tedavisi sonrası erken ve geç infantil başlangıçlı hastalarda psikomotor bozukluklarda düzelme gözlenmiştir. Sistemik bulgular üzerine tedavinin herhangi bir etkinliğinin bulunmadığı görülmektedir [123].

2021 yılında Patterson ve arkadaşları, klinisyenler, bakıcılar ve hastalar tarafından en önemli olan alanları belirleyip toplam beş alanlı Niemann Pick Tip C Klinik Şiddet Ölçeği'ni (NPCCSS) geliştirdiler. Alan seçimi, Iturriaga ve diğerleri tarafından yapılan orijinal çalışmaya dayanmaktadır. Ölçekte biliş, yutma, ince motor becerileri, konuşma ve ambulasyonu kapsayacak şekilde toplam beş alan oluşturulmuştur. Tanımlanan alanlar mevcut yaş, başlangıç yaşı

ve hastalık şiddetinden bağımsız idi. Her kategoride 0 ile 5 arasında puanlama yapılmaktadır. Herhangi bir alandaki bir kategorilik bir değişiklik, beş alanlı NPCCSS toplam puanında bir puanlık veya daha büyük bir değişikliğe eşdeğerdir. Klinik olarak anlamlı bir geçişi temsil eder, hastanın işlev kaybını ve artan sakatlığı yansıtır. NPCCSS’nda, temel alanlar tutarlı görünse de küçük çocuklar için henüz gelişimsel basamakları tamamlamamış olanlarda değerlendirmek zor olabilir. Bu yaş grubu için alternatif bir yaşa uygun ölçünün kullanılması gerekecektir [9].

Parametre	Skor	Parametre	Skor
Ambulasyon		Kognisyon	
Normal	0	Normal	0
Becersizlik	1	Hafif öğrenme güçlüğü, yaşa göre normal sınıf	1
Otonom ataksik yürüyüş /1 8 aya kadar yürümeme	2	Orta öğrenme güçlüğü, özel eğitim	3
Yardımla yürüme/ 24 aya kadar yürümeme	4	Ağır öğrenme güçlüğü/plato, okul yok	4
T. Sandalyeye bağımlı	5	Minimalk kognitif fonksiyon	5
İnce Motor Beceriler		Dil	
Normal	0	Normal	0
Çok hafif <u>dismetri/distoni</u> (otonom manipülasyona olanak tanır)	1	Hafif <u>disartri</u> (kolayca anlaşılabilir)	1
Hafif <u>dismetri/distoni</u> (yardıma ihtiyaç vardır, kendileri beslenebilir)	2	Ağır <u>disartri</u> (güç anlaşılır)	2
Orta <u>dismetri/distoni</u> (sınırlı ince beceriler, otonom beslenme zor)	4	<u>Non-verbal</u> /fonksiyonel iletişim	3
Ağır <u>dismetri/distoni</u> (tüm aktivitelerde yardım gerekir)	5	Minimal iletişim	5
Yutma			
Normal	0		
Yerken öksürük	1		
<u>İntermittan disfaji</u>			
+1 sınıflar			
+1 katılar			
<u>Disfaji</u>			
+2 sınıflar			
+2 katılar			
NG ya da PEG ile desteklenmiş beslenme	4		
Sadece NG ya da PEG ile beslenme	5		

Mol. Genet. Metab. 2010;99:358–86.

14

Şekil 10. NPCCSS 5 alanlı klinik şiddet ölçeği [9]

2.9. AYIRICI TANI

NP-C’de görülen bulgular birlikte değerlendirildiğinde ayırıcı tanıda Niemann-Pick Hastalığı (NP-A ve NP-B), Tay Sachs Hastalığı, Gaucher Hastalığı ve Metakromatik Lökodistrofi ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. NP-B’de NP-C’den farklı olarak göz muayenesinde retinal pigment anomalileri saptanabilmektedir. NP-C’de retinal anomaliler görülmez. Ayırıcı tanı için öncelikle lizozomal enzim düzeyleri değerlendirilir. Buna rağmen arada kalınan olgularda genetik incelemeler kesin tanı koydurucudur. Gaucher Hastalığı hepatosplenomegali ve bisitopeni ile kendini gösterir ancak kemik ağrısı ve lezyonları daha belirgindir. Tay Sachs Hastalığında hepatosplenomegali izlenmemekle birlikte nörodejenerasyon ile birlikte makulada kiraz kırmızısı lekelenme gözlenmektedir. Metakromatik Lökodistrofi merkezi ve periferik sinirlerde demyelinizasyon ve ataksi ile kendini gösterir.

Neonatal dönemde öncelikle kolestatik sarılık yapan nedenler ve idiopatik neonatal hepatit dışlanmalıdır. NP-C’de kolestaza eşlik eden splenomegalinin olması NP-C için önemli bir bulgudur. Wilson Hastalığı fulminan hepatik yetmezlik ile seyreden, ilerleyici nörodejeneratif bulguların görülebildiği bir diğer metabolik hastalıktır. Wilson hastalarında splenomegali erken dönemde beklenmez. İlerleyen dönemde görülebilir. Distoni, serebellar ataksi, katapleksi ve VSBP görülebilen diğer hastalıklar dışlanmalıdır. Geç başlangıçlı psikoz ile birlikte eşlik eden kognitif bozukluklar ve VSBP, geç başlangıçlı Huntington Hastalığı, Gerstmann–Sträussler– Scheinker Sendromu ve

Progresif Supranükleer Bakış Parezisinde görülebilmektedir. Bahsedilen hastalıklarda splenomegali/hepatomegali görülmez.

2.10. GENETİK DANIŞMANLIK

NP-C hastalığı otozomal resesif bir bozukluktur. Yüzde 25 NP-C riski taşıyan gebelikler için gestasyonel 10 ile 12. haftalarda koryon villus örnekleme veya 15 ile 18. haftalarda amniyosentez yoluyla elde edilen fetal hücreler kullanılarak yapılabilir. Biyokimyasal test, yalnızca probandın tipik biyokimyasal fenotipe sahip olduğunda yapılabilir. Probandda hastalığa neden olan iki NPC1 veya NPC2 patojenik varyantı tanımlandığında veya aile çalışmaları bilgilendirici bağlantılı belirteçler gösterdiğinde moleküler genetik testler mümkündür [25, 26]. Patojenik varyant testi, proband üzerinde erken ve hızlı prenatal tanı sağlar [27, 28]. Probandda NPC1 veya NPC2 geni tanımlanmışsa moleküler test yoluyla taşıyıcı tespiti sunulabilir.

3. MATERİYAL VE METOD

Bu çalışma; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği'nde tek merkezli retrospektif bir çalışma olarak yürütüldü. Çalışma için etik kurul izni 23.02.2023'de, 209 karar numarası ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulu'ndan alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Polikliniği'nde tutulan dosya kayıtları, hastanenin bilgisayar sistemindeki kayıtları, Gazi Üniversitesi Hastanesi'nde ve diğer merkezlerde yapılmış olan laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme sonuçları incelendi. Çalışmamızdaki verilerin retrospektif olarak incelenmesi sebebiyle bütçe desteğine gereksinim duyulmadı, herhangi bir kişi veya kuruluştan maddi destek alınmadı.

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Polikliniği'nde 2015-2023 yılları arasında Niemann Pick Tip C tanısı almış her yaştan toplam 8 kadın (% 50), 8 erkek (% 50), 14 aileden 16 hasta dahil edildi.

Dahil edilme kriteri;

Klinik ve moleküler olarak NP-C tanısı almış olmak

Dışlama kriterleri;

- 1- Önemli ölçüde veri eksikliği olan ve yeterli süre takibe gelmemiş hastalar
- 2- Çalışma sonuçlarını etkileyebilecek ikinci bir hastalığı bulunanlar ve çalışma parametrelerini karşılayabilecek yeterli verisi bulunmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen olguların dosya verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

1. Hastaların; tanı tarihleri, tanı anında yaşları ve ilk başvuru yakınmaları arşiv verileri kullanılarak öğrenildi.
2. Akrabalık dereceleri hala, dayı, amca veya teyze çocukları 3. derece akrabalık; hala, dayı, amca veya teyze torunları 4. derece akrabalık olarak adlandırıldı. Aynı köyden olma veya diğer uzak akrabalıklar 5. derece akrabalık olarak adlandırıldı.
3. Detaylı fizik muayeneleri yapılmış olan hastalar, nörolojik bulguların başlangıç yaşına göre gruplandırıldı.
4. Fizik muayene kayıtlarından; boy, kilo, ayrıntılı nörolojik muayene ve organomegali varlığı araştırıldı.
5. Tüm hastaların poliklinik dosya notlarından Niemann Pick tip C Klinik Şiddet Skorlama Skalası (NPCCSS) sonuçlarına ulaşıldı.
6. NPCCSS ile eş zamanlı olarak laboratuvar tetkiklerinden; tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, Lysosfingolipid paneli değerleri arşivden tarandı.
7. Görüntüleme tetkikleri olarak ise radyoloji uzmanlarınca raporlanmış kranial MRG, MRSpektroskopi, batin ultrasonografi, çocuk nöroloji uzmanlarınca raporlanmış EEG, kulak burun boğaz uzmanlarınca raporlanmış işitme ve yutma

testleri ve çocuk kardiyoloji uzmanlarınca yapılan ekokardiografi sonuçları kullanıldı.

Hastaların moleküler analizinde, çocuk metabolizma laboratuvarınca uygulanmış, “yeni jenerasyon DNA dizi analizi” uygulanarak elde edilmiş sonuçlar kaydedildi. Genetik veriler The Human Gene Mutation Database (HGMD) kriterlerine göre sınıflandırıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi.

Ölçek puanları ile kan değerleri arasındaki ilişkiler Spearman’s Korelasyon Katsayısı ile incelendi. Değerlendirmelerde IBM SPSS for Windows 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

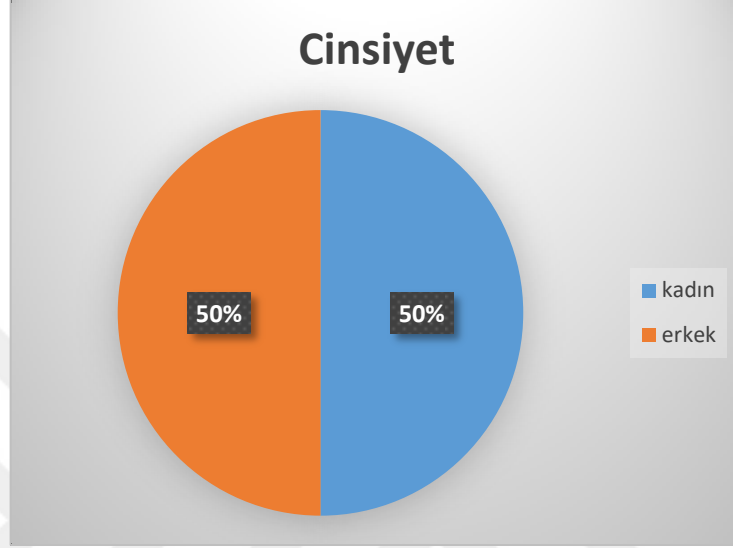
Çalışmadaki tüm hastalar numaranlandırılmıştır.

Tablo 3. Çalışmadaki Hastalar

Hasta No	Yaş/ Cinsiyet
1. Hasta	14 yaş 2 ay, Kadın
2. Hasta	10 yaş 11 ay, Erkek
3. Hasta	18 yaş, Erkek
4. Hasta	8.5 ay, Erkek
5. Hasta	7 yaş, Erkek
6. Hasta	14 yaş 7 ay, Kadın
7. Hasta	17 yaş 1 ay, Kadın
8. Hasta	7 yaş 5 ay, Kadın
9. Hasta	4 ay, Erkek
10. Hasta	4 yaş 3 ay, Kadın
11. Hasta	4 yaş, Erkek
12. Hasta	21 yaş, Kadın
13. Hasta	16 yaş 1ay, Kadın
14. Hasta	3 yaş, Erkek
15. Hasta	3 yaş 11 ay, Erkek
16. Hasta	15 yaş 6 ay, Kadın

4.1. Cinsiyet

Hastaların (n=16) sekizi erkek (%50), sekizi kadındı (%50).



Şekil 11. Kadın/Erkek hasta oranı

4.2. Yaş

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 9.5 ± 6.8 yıl olup, yaşları 0.3 yıl ile 21.4 yıl arasında değişmekteydi.

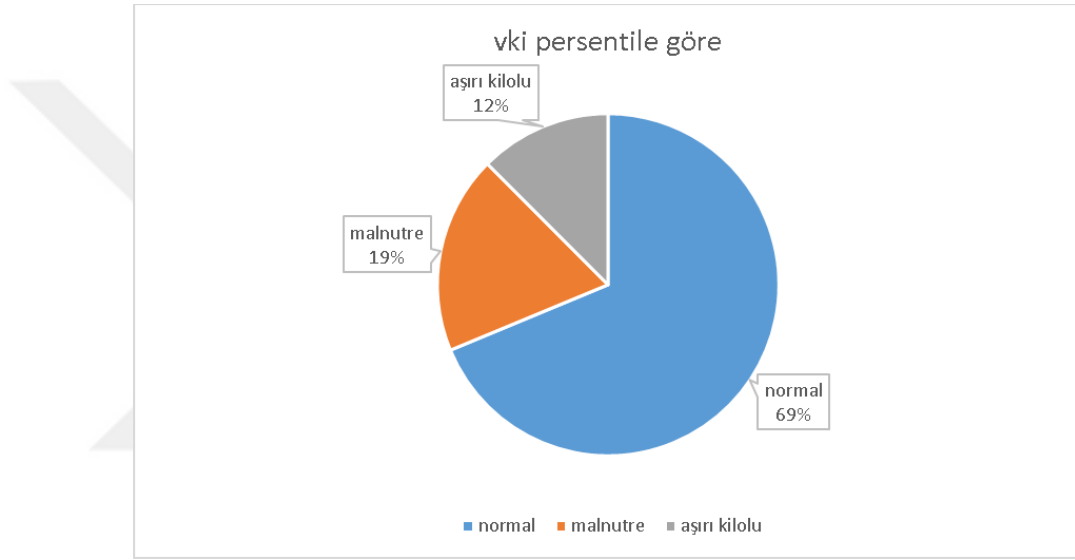
Tablo 4. Nörolojik tutulum gruplamasına göre hastaların yaş ortalaması

	Ort $\pm$ SS	Alt - Üst
Erken infantil (n=3)	7.4 $\pm$ 6 yıl	2.3 – 15.8 yıl
Geç infantil (n=4)	10.9 $\pm$ 3.6 yıl	7.3 – 15.3 yıl
Juvenil (n=5)	15.8 $\pm$ 4.1 yıl	10.9 – 21.4 yıl
Diğer (n=4)	2 $\pm$ 1.5 yıl	0.3 – 4 yıl
Genel yaş ortalaması (n=16)	9.5 $\pm$ 6.8 yıl	0.3 – 21.4 yıl

4.3. Vücut Ağırlığı ve Boy, Beslenme Durumu

Toplam 16 hastanın vücut kitle indeksi ve boya göre ağırlıkları değerlendirildiğinde kız ve erkek cinsiyete göre vücut kitle indeksi persentil çizelgesinde <5p olan üç hasta (%19), >95p olan iki hasta (%12) saptandı.

Perkütan endoskopik gastrostomi ile beslenen hasta sayısı iki idi.



Şekil 12. Hastaların vki persentiline göre dağılımı

4.4. Akrabalık Durumu / Ailede NP-C şüphesi

Çalışmaya toplam 14 aile dahil edildi. Çalışmada iki aileden ikişer hasta çocuk/ kardeş bulunmaktaydı. Akrabalık olmayan sekiz aile (%57), akrabalık olan altı aile (%43) vardı. Akraba evliliği olan gruplarda en fazla görülen akraba evliliği derecesi %50 oranında 3. derece akraba evliliği idi.

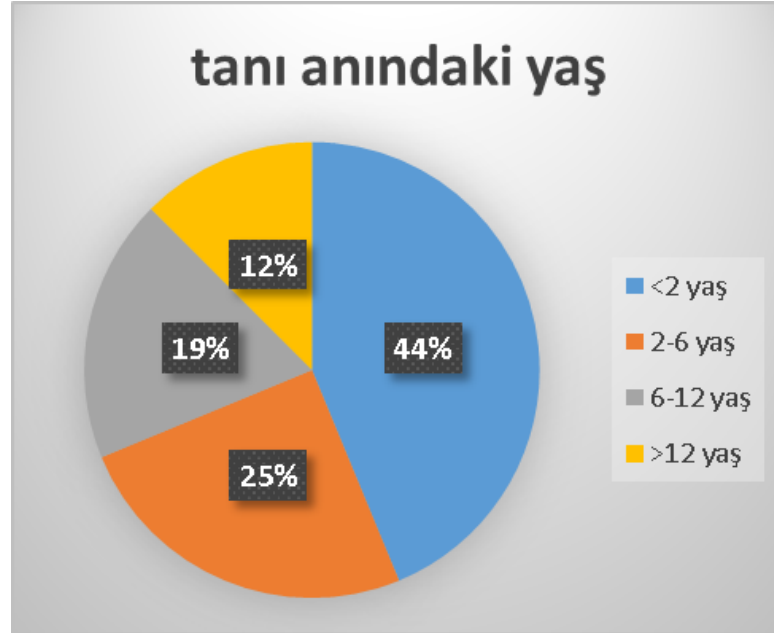
Hastaların ikisinin ailesinde NP-C şüphesiyle exitus olan 3.dereceden yakınları mevcuttu.

Tablo 5. Akrabalık Derecesi

Akrabalık Durumu	Sayı (%)	Akrabalık derecesi Sayı (%)	
Yok	8 (%57)		
Var	6 (%43)	3. derece	3 (%50)
		4. derece	2 (%33.5)
		5. derece	1 (%16.5)

4.5. Tanı Anındaki Yaş

Tüm hastaların tanı anındaki yaşlarına göre değerlendirildiğinde hastaların %44'ü iki yaşın altında tanı almıştı. İlk bulgusu visseral tutulum olan hastaların tanı yaşı ortalaması 18 ± 19.5 ay iken, ilk bulgusu nörolojik tutulum olan hastaların tanı yaşı ortalaması 112 ± 63.1 ay, ilk bulgusu psikiyatrik tutulum olan hastaların tanı yaşı ortalaması 150 ± 20.3 ay idi.



Şekil 13. Tanı anındaki yaş dağılımı

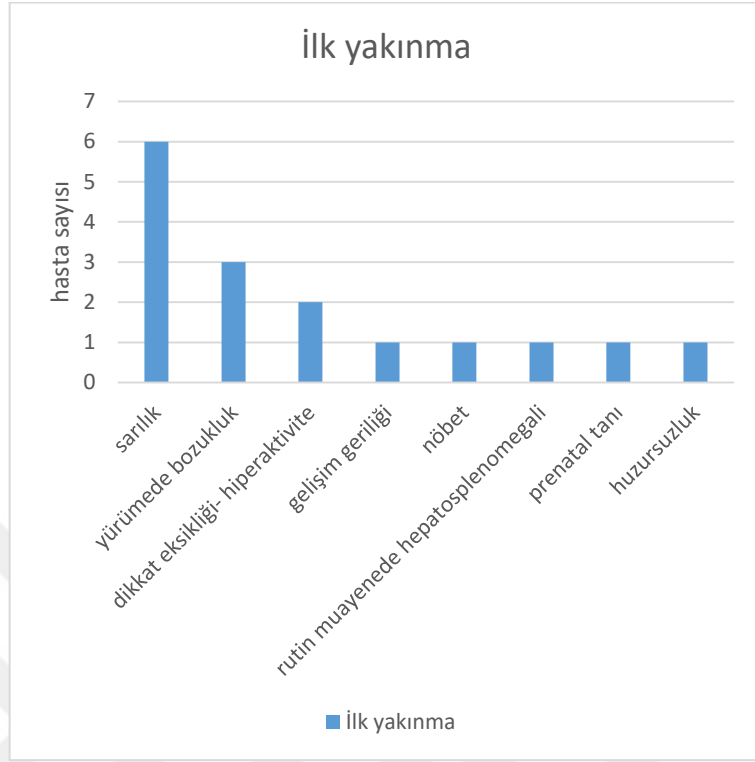
Tablo 6. Hastaların ilk tutulumlarına göre tanı yaşı dağılımı

	Yaş (ay)	Alt - Üst
Visseral tutulum	18 ± 19.5	0 – 60 ay
Nörolojik tutulum	112 ± 63.1	35,1 – 168
Psikiyatrik tutulum	150 ± 20,3	129,5 – 168
Tanı yaşı (ay)	58,8 ± 63,6	0 – 168

4.6. İlk Tanı Yakınması

Çalışmadaki tüm hastaların ilk yakınması değerlendirildiğinde sarılık yakınması olan altı hasta (%37.5), yürümede bozukluk yakınması olan üç hasta (%19), dikkat eksikliği ve hiperaktivite yakınması olan iki hasta (%12.5) mevcuttu. Gelişim basamaklarındaki gerilik yakınması ile başvuran bir hasta (%6), ilk yakınması nöbet olan bir hasta (%6) var idi.

Rutin fizik muayene sırasında hepatosplenomegali saptanması nedeniyle tanı alan bir hasta mevcuttu(5. Hasta). 4. hasta (5. Hastanın kardeşi) kardeş öyküsü nedeniyle prenatal tanı almıştı. İki aylıkken huzursuzluk nedeniyle başvurusunda yapılan ultrasonografide hepatosplenomegali saptanıp tanı alan 8. hasta idi. 9. Hasta (8. Hastanın kardeşi) bir aylıkken uzamış sarılık nedeniyle ileri tetkik edilip tanı almıştı.



Şekil 14. Hastaların ilk yakınmalarına göre dağılımı

4.7. İlk Yakınma, İlk Nörolojik Yakınma, Tanı Yaşı ve Tanıya Kadar

Geçen Süre

Tüm hastalar incelendiğinde ilk yakınmanın başladığı yaş ortalaması 33.4 ± 46.1 ay idi. Erken infantil dönemdeki hastaların ilk nörolojik yakınma görülme yaş ortalaması 11 ± 1.2 ay, geç infantil dönemdeki hastaların ilk nörolojik yakınma görülme yaş ortalaması 43.5 ± 12.9 ay, juvenil dönemdeki hastaların ilk nörolojik yakınma görülme yaş ortalaması 93.6 ± 31.6 ay idi. Erken infantil dönemdeki bir hasta ve geç infantil dönemdeki iki hasta visseral bulgularına göre NPC tanısı almış olup nörolojik bulguları tanıdan sonraki izlemlerinde saptanmıştı.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde ilk nörolojik bulgu sonrası tanı alan dokuz hastanın tanıya kadar geçen süresi ortalama 37.5 ± 29.5 ay saptandı. Sınıflamaya göre değerlendirildiğinde ilk nörolojik yakınmadan tanıya kadar geçen süre en fazla 48 ± 35.6 ay ile juvenil grupta saptandı.

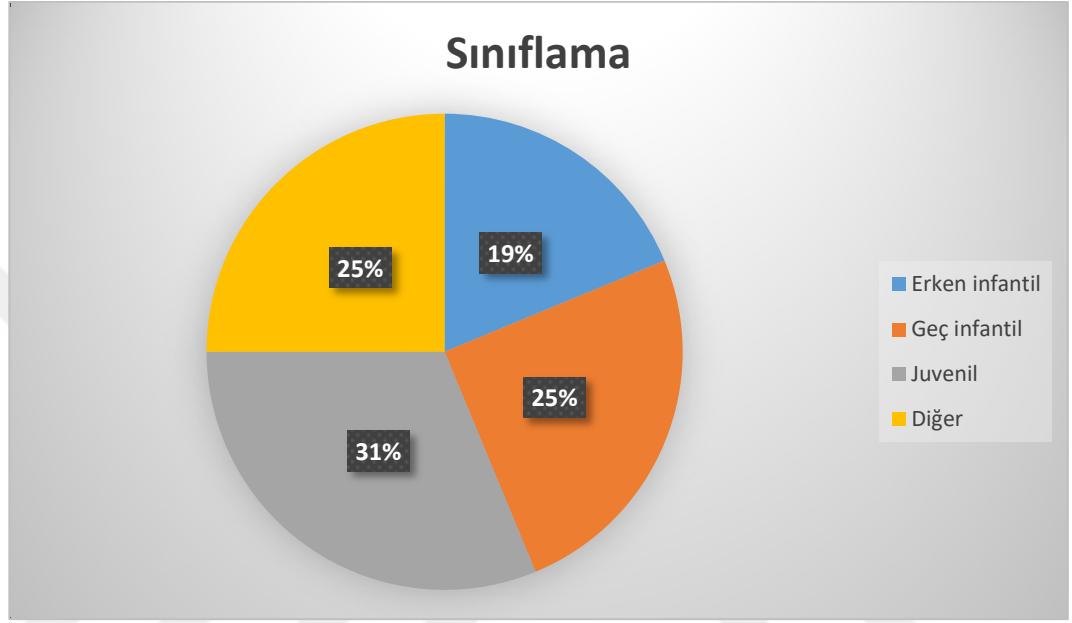
Tablo 7. Hastaların ilk yakınma yaşı, nörolojik ilk yakınma yaşı, ilk nörolojik yakınmadan tanıya kadar geçen süre ve tanı yaşı ortalamaları (Juvenil dönemdeki hastaların tümünün ilk yakınması nörolojiktir. Diğer gruptaki hastaların henüz nörolojik yakınması mevcut değildir.)

	İlk yakınma yaşı		Nörolojik ilk yakınma		Tanı yaşı		İlk nörolojik yakınmadan tanıya kadar geçen süre
	Yaş (ay) $\pm$ SS	Alt - Üst	Yaş (ay) $\pm$ SS	Alt - Üst	Yaş (ay) $\pm$ SS	Alt - Üst	Süre (ay) $\pm$ SS
Erken infantil dönem (n=3)	7.6 $\pm$ 4.1	2 – 12 ay	11 $\pm$ 1.2	9 – 12 ay	30.3 $\pm$ 17.2	7 – 48 ay	31 $\pm$ 7 (n=2)
Geç infantil dönem (n=4)	10 $\pm$ 9.1	2 – 24 ay	43.5 $\pm$ 12.9	24 – 60	31.2 $\pm$ 21.2	5 – 60	18 $\pm$ 0 (n=2)
Juvenil dönem (n=5)	İlk visseral yakınma yok		93.6 $\pm$ 31.6	72 - 156	141.6 $\pm$ 34.3	84 – 168	48 $\pm$ 35.6 (n=5)
Diğer (n=4)	1 $\pm$ 0.7	0 – 2 ay	İlk nörolojik yakınma yok		7.1 $\pm$ 5.5	0 – 13	-
Tüm hastalar (toplam n=16)	33.4 $\pm$ 46.1	0 – 156 ay			59.5 $\pm$ 60.8	0 - 168	37.5 $\pm$ 29.5 (n=9)

4.8. Nörolojik Bulguların Başlangıcına Göre Sınıflama

Kliniğimizde takip edilen hastalardan erken infantil dönemde üç hasta (%19), geç infantil dönemde dört hasta (%25), juvenil dönemde beş hasta (%31) mevcuttu. Erişkin başlangıçlı dönemde takipli hasta mevcut değildi. Hasta

grubumuzda toplam dört hastada nörolojik bulgu henüz saptanmadığından diğer grup adı altında sınıflandırıldı.



Şekil 15. Nörolojik bulguların başlangıcına göre klinik sınıflama (erken infantil: n=3, geç infantil: n=4, juvenil: n= 5, diğer: n=4)

4.9. Sistemik Bulgular

Sistemik bulguların dağılımı Tablo 7’de belirtilmektedir. Tüm hastalar klinik sınıflamadan bağımsız değerlendirildiğinde en sık görülen sistemik bulgu %87.5 oranla splenomegali idi. İkinci en sık görülen bulgu %68.8 ile hepatomegali idi.

Tablo 8. Hastaların sistemik bulguların dağılımı

HASTA SAYISI (N=16)(%)		
NEONATAL SARILIK	VAR	7 (%43.8)
	YOK	9 (%56.2)
SPLENOMEGALİ	VAR	14 (%87.5)
	YOK	2 (%12.5)
HEPATOMEGALİ	VAR	11 (%68.8)
	YOK	5 (%31.2)
KOLESTAZ	VAR	4 (%25)
	YOK	11 (%68.8)
	BİLİNMIYOR	1 (%6.2)
KARACİĞER YETMEZLİĞİ	VAR	1 (%6.2)
	YOK	15 (%93.8)
AKCİĞER TUTULUMU	VAR	0
	YOK	16

4.10. Nörolojik Bulgular

Toplam 16 hastadan 12'sinde (%75) nörolojik bulgu saptanmıştır. Nörolojik bulguları olan hastalar içinde en sık gözlenen nörolojik bulgular motor mental gelişim geriliği (%91.6), ataksi (%91.6) ve dizartri (%91.6) idi. Nörolojik bulgusu olan 12 hastanın onunda (%83.3) VSBP mevcuttu. Disfaji semptomu olan hasta sayısı yedi (%58.3), nöbet geçiren hasta sayısı beş (%41.6) idi. Üç hastada (%25) distoni, dört hastada (%33.3) hipotoni mevcuttu. Altı hastada (%50) gayta/ıdrar inkontinansı mevcuttu.

Tablo 9. Hastaların nörolojik bulgularının dağılımı

HASTA SAYISI (N)(%)		
NÖROLOJİK BULGU	VAR	12 (%75)
	YOK	4 (%25)
NÖBET	VAR	5 (%41.6)
	YOK	7 (%58.4)
MOTOR- MENTAL GERİLİK KATAPLEKSİ	VAR	11 (%91.6)
	YOK	1 (%8.4)
VSBP	VAR	10 (%83.3)
	YOK	2 (%16.7)
DİZARTRİ	VAR	11 (91.6)
	YOK	1 (8.4)
DİSFAJİ	VAR	7 (%58.3)
	YOK	5 (%41.7)
ATAKSİ	VAR	11 (%91.6)
	YOK	1 (%8.4)
DİSTONİ	VAR	3 (%25)
	YOK	9 (%75)
HİPOTONİ	VAR	4 (%33.3)
	YOK	8 (%66.7)
GAYTA/İDRAR İNKONTİNANS	VAR	6 (%50)
	YOK	6 (%50)

4.11. Psikiyatrik Bulgular

Toplam 16 hastadan psikiyatrik bulgu gözlenen hasta sayısı altı (%37.5) idi. En sık gözlenen psikiyatrik bulgu agresyon ve saldırganlık dört (%66.6)

hastada mevcuttu. Üç hastada dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu mevcuttu. Uyku problemleri olan iki hasta, halüsinasyon gören bir hasta mevcuttu.

Tablo 10. Hastaların psikiyatrik bulgularının dağılımı

HASTA SAYISI (N)(%)		
PSİKİYATRİK BULGU	VAR	6 (%37.5)
	YOK	10 (%62.5)
DİKKAT EKSİKLİĞİ- HİPERAKTİVİTE	VAR	3 (%50)
	YOK	3(%50)
AGRESİF DAVRANIŞ	VAR	4 (%66.6)
	YOK	2 (%33.4)
UYKU PROBLEMLERİ	VAR	2 (%33.4)
	YOK	4 (%66.6)
HALÜSİNASYON	VAR	1 (%16.6)
	YOK	5(%83.4)

4.12. Klinik sınıflamaya Göre Bulgular

4.12.1. Erken infantil Başlangıçlı Hastalar

Bu grupta toplam üç hasta bulunmaktaydı. Hastaların ilk bulguları değerlendirildiğinde ikisinde hepatosplenomegali ve uzamış sarılık mevcuttu. 11. hasta ise bir yaşında başlayan motor gelişim basamaklarında gerileme sonucu NP-C tanısı almıştı. İzlemde hastaların hepsinde de hepatosplenomegali görüldü. Bu gruptaki hastaların tümünde gelişimsel gerilik, regresyon, disfaji, dizatri, ataksi ve hipotoni mevcuttu. İki hastada VSBP saptandı. Bir hastada katapleksi mevcuttu. Nöbet ve psikiyatrik problemler hiçbir hastada yoktu. Gayta/idrar

inkontinansı iki hastada mevcuttu. 10. hasta beslenme için gastrostomi kullanmaktaydı, bu hasta aynı zamanda trakeostomi ile ev tipi mekanik ventilatör ile izlenmekteydi.

13. hasta, 7.5 yaşında iken sol çenede şişlik şikayeti ile başvurduğunda yapılan tetkikler sonucu kitle eksizyon patolojisi, lenf nodunda NP-C ile uyumlu lipid yüklü histiyosit olarak saptandı.

4.12.2. Geç İnfantil Başlangıçlı Hastalar

Bu grupta toplam dört hasta mevcuttu. Bu hastalardan üçünün ilk visseral semptomu başlamış olup 16. hastanın ilk şikayeti ise 2 yaşında başlayan yürürken düşme idi. Hastaların hepsinde başlangıçtan itibaren hepatosplenomegali mevcuttu, 16. hastanın izlemde organomegalisinin gerilediği saptandı. 1. ve 8. hastada yenidoğan döneminde uzamış sarılık mevcuttu, 1. hastada kolestaz tablosu gelişip kendiliğinden gerilemişti.

Hastaların tümünde VSBP, %75'inde gelişimsel gerilik, regresyon, dizartri ve ataksi mevcuttu. 5. Hastanın ise tek nörolojik bulgusu VSBP olup hasta ilk visseral bulgular ile tanı almıştı.

İki yaşında iken yürürken düşme şikayeti ile başvuran hastanın üç yaşındaki muayenesinde hepatosplenomegali ve VSBP saptanmış, bunun sonucunda NP-C tanısı almıştı(16.hasta). Son klinik vizitindeki bulguları ise, 15.5 yaşında, torakolomber düzeyde skolyoz, motor mental gelişim geriliği, yaygın distoni ve hafif düzeyde dizartrisi mevcuttu, tekerlekli sandalye ile yürümekteydi,

yutma problemi ve nöbeti yoktu. Bu hastanın izleminde hepatosplenomegalinin gerilediği görüldü.

4.12.3. Juvenil Başlangıçlı Hastalar

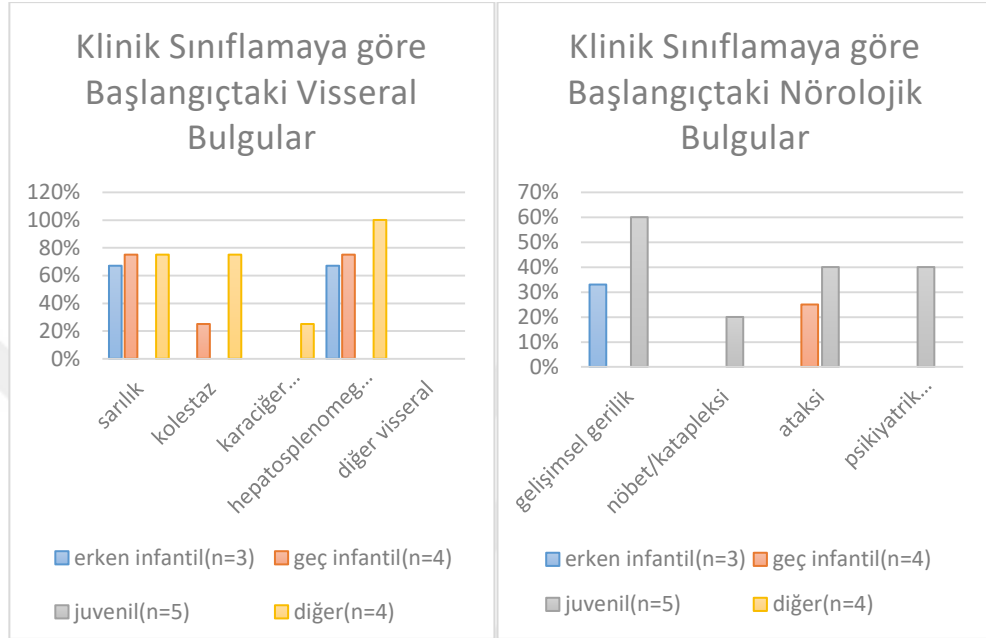
Juvenil başlangıçlı toplam beş hasta mevcuttu. Hastaların tümünün ilk bulgusu nörolojik ve psikiyatrik belirtilerdi. Hastaları tümünde gelişim geriliği, regresyon, ataksi, dizartri ve VSBP saptandı. Disfaji dört hastada mevcuttu. İki hastada psikiyatrik bulgular mevcuttu. Bu gruptaki hastaların üçünde hepatosplenomegali, birinde izole splenomegali mevcuttu. Bir hastada organomegali izlenmedi. Nöbet/katapleksisi olan dört hasta vardı. Bu grupta sadece 6. hasta gastrostomi ile beslenmekteydi ve bu hastanın gayta/idrar inkontinansı da mevcuttu.

4.12.4. Diğer Hastalar

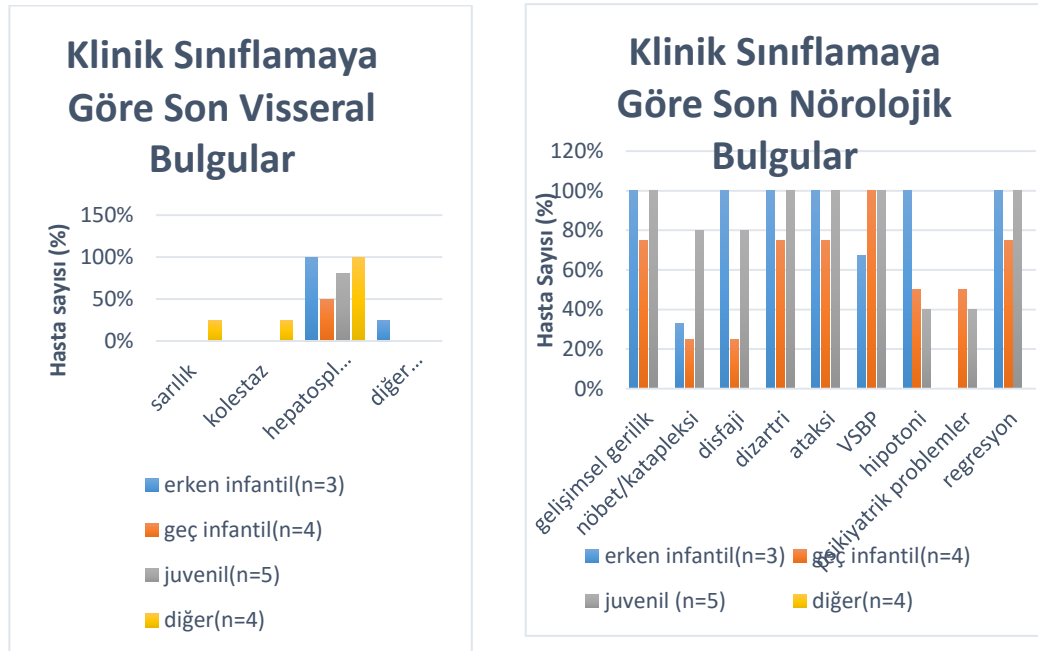
Nörolojik bulgusu olmayan toplam dört hasta mevcuttu. Hastaların tümünde organomegali saptandı. Üç hastada sarılık ve kolestaz vardı. Sarılık ve kolestaz üç hastanın ikisinde gerilemişti. 9. hastada kolestaz tablosu gerilemedi, karaciğer yetmezliği gelişti, yetmezliğe sekonder gelişen sepsis ve multiorgan yetmezliği nedeniyle 5.5 aylık iken exitus oldu. Bu hastanın çalışma grubumuzda kendinden büyük yaşta kardeşi (8.hasta) mevcuttu.

4. hasta, kardeş öyküsü nedeniyle prenatal tanı almıştı. 4. hastanın prenatal takiplerinde ventrikülomegali saptanmış olup hastanın son muayenesinde nöromotor gelişimi ayıyla uyumlu saptanmıştı. Yalnızca sol elde kasılma şikayeti

doğumdan itibaren mevcut olup, fizik tedavi ve rehabilitasyon ile iyileşme görülmüştü. Bu hastanın organomegalisi mevcuttu.



Şekil 16. Klinik sınıflamaya göre başlangıç visseral, nörolojik ve psikiyatrik bulgular



Şekil 17. Klinik sınıflamaya göre son muayenedeki visseral, nörolojik ve psikiyatrik bulgular

4.13. Kullanılan İlaçlar

Araştırma grubundaki toplam 16 hastanın 13'ü miglustat kullanmaktaydı. Miglustat kullanan hastaların ortalama kullanım süresi 59.3 ± 49.9 ay idi.

Antiepileptik ilaç kullanan hasta sayısı beş idi. Nöbetlerini kontrol altına almak için beş hastadan ikisi dört antiepileptik ilaç, biri üç antiepileptik ilaç, biri iki antiepileptik ilaç ve bir hasta da tek antiepileptik ilaç kullanmaktaydı. Antiepileptik ilaçlar arasında en sık kullanılan %60 oranla sodyum valproat idi.

Antipsikotik ve antidepresan ilaç kullanan hasta sayısı üç idi. Yalnızca bir hasta antipsikotik ve antidepresan etki için üç ilaç kullanmaktaydı. Diğer iki hasta bu etkiler için bir ilaç kullanmaktaydı. En sık kullanılan antipsikotik ilaç %66.3 oranla risperidon idi.

Gastrointestinal sistem yakınmaları için üç hasta ilaç kullanmaktaydı. Kullanılan ilaçlar kalsiyum-magnezyum karbonat, hidrotalsit, sukralfat idi.

Distoni bulgusu olan üç hastadan ikisi antispazmotik ilaç kullanmaktaydı. Baklofen kullanan 16. hasta, triheksifenidil kullanan 7. hasta idi. 7. hasta aynı zamanda sinüs taşikardisi nedeniyle propranolol kullanmaktaydı.

Tablo 11. Kullanılan ilaçlar

HASTA SAYISI		
N (%)		
MİGLUSTAT (N=16)	Evet	13 (%81)
	Hayır	3 (%19)
KULLANILAN ANTİEPİLEPTİK İLAÇ (N=5)	Levetiresetam	2(%40)
	Karbamazepin	2(%40)
	Okskarbazepin	2(%40)
	Sodyum	3(%60)
	valproat	1(%20)
	Lomotirijin	1(%20)
	Topiramet	2(%40)
	Klobazam	1(%20)
	Lakozomid	
KULLANILAN ANTİPSİKOTİK – ANTİDEPRESAN İLAÇ (N=3)	Aripiprazol	1(%33.3)
	Risperidon	2(%66.6)
	Ketiapin	1(%33.3)
	Fluoksetin	1(%33.3)
KULLANILAN GİS DÜZENLEYİCİLER (N=3)	Sukralfat	1(%25)
	Hidrotalcid	1(%25)
	Ca-Mg	2(%50)
	karbonat	
ANTİSPAZMODİK İLAÇ (N=2)	Triheksifenidil	1(%50)
	Baklofen	1(%50)
ANTİARİTMİK İLAÇ (N=1)	Propranolol	1(%100)

Tablo 12.Hastaların miglustat kullanım süreleri (n=13 hasta)

	Ortalama $\pm$ SS (n=13)	Alt - Üst
Miglustat kullanım süresi (ay)	59.3 $\pm$ 49.9	1 - 144

4.14. Görüntüleme Yöntemleri

4.14.1. Ultrasonografi

Araştırma grubundaki tüm hastalar fizik muayene ile değerlendirildiğinde 14 hastada (%87.5) splenomegali saptandı. Splenomegalisi olan 14 hastadan 11'ine hepatomegali de eşlik etmekteydi. Yalnızca üç hastada izole splenomegali saptandı.

Toplam 16 hastadan sadece onunun sistemde kayıtlı ultrasonografi sonucuna ulaşılabildi. Sadece bir hastada karaciğer ve dalak boyutları normal sınırlardaydı. Diğer dokuz hastada hepatosplenomegali mevcuttu.

Tablo 13. Fizik muayene ve ultrasonografi ile hastaların organomegali durumu

		FİZİK MUAYENE	ABDOMİNAL USG
HEPATOMEGALİ	Var	11(%68.7)	9 (%90)
	Yok	5 (%31.3)	1(%10)
	Bilinmiyor		6
SPLENOMEGALİ	Var	14(%87.5)	9(%90)
	Yok	2(%12.5)	1(%10)
	Bilinmiyor		6

4.14.2. Kranial Mrg

Sistem kayıtlarından toplam 16 hastadan 13'ünün kranial MRG sonuçlarına ulaşıldı. Beş hastanın (%38.4) kranial MRG incelemesi normal sınırlarda saptandı. Kranial MRG'de en sık gözlenen bulgular sırasıyla beyaz cevherde hiperintens görünüm (%62.5), serebellar atrofi (%50), serebral atrofi (%25), perivasküler boşluklarda artış (%25) ve korpus kallosumda incelmeye (%25) idi. Prenatal dönemde NPC tanısı alan hastanın prenatal görüntülemesinde ventrikulomegali saptanmış olup postnatal kranial MRG incelemesinde de ventrikulomegali saptandı.

Tablo 14. Hastaların kranial MRG sonuçları

		Hasta sayısı N(%)
Kranial MR	Var	13 (%81.2)
	Yok- bilinmiyor	3 (%18.8)
Normal		5 (%38.4)
Serebral atrofi		2 (%25)
Serebellar atrofi		4 (%50)
Beyaz cevherde hiperintensite		5 (%62.5)
Perivasküler boşluklarda artış		2 (%25)
Korpus callosum incelmeye		2 (%25)
Ventrikulomegali		1 (%12.5)
Myelinizasyonda azalma		1 (%12.5)
Mezensefalon / pons oranı azalma		1 (%12.5)
Talamusta volüm kaybı		1 (%12.5)

4.14.3. Kranial Mr Spektroskopi

Sistem kayıtlarından kranial MRSpektroskopi incelemesi yapılan dört hasta mevcuttu. Hastaların tümünün MRSpektroskopi görüntüleme sonuçları normal saptandı.

Tablo 15. Hastaların kranial MRSpektroskopi sonuçları

	Hasta sayısı N (%)
Var	4(%25)
Yok- bilinmiyor	12(%75)
normal	4(%100)

4.14.4. Elektroensefalografi

Sistem kayıtlarından EEG sonuçlarına ulaşılan toplam yedi hasta mevcuttu. İki hastanın sonucu normal idi. Dört hastada serebral disfonksiyon, iki hastada orta derecede fokal epileptik bozukluk, bir hastada generalize epilepsi mevcuttu. Serebral disfonksiyonu olan bir hastada epilepsi izlenmemişti (6. Hasta).

Tablo 16. Hastaların EEG sonuçları

	Hasta sayısı n(%)
Var	7 (%43.8)
Yok- bilinmiyor	9 (%56.2)
Normal	2 (%28.6)
Serebral disfonksiyon	4 (%57.1)
Generalize epilepsi	1 (%14.3)
Epilepsi yok	1 (%14.3)
Orta derece fokal epileptik bozukluk	2 (%28.6)
Multifokal epileptik bozukluk	1 (%14.3)

4.14.5. Video Floroskopik Yutma Görüntülemesi

Sistem kayıtları incelendiğinde toplam altı hastanın VFS yutma görüntülemesine ulaşıldı. Yutma testi normal saptanan üç hasta(%50) mevcuttu. Sıvı ve katı bolusla aspirasyon izlenen 12. hastaya PEG ile beslenme önerildi.

Tablo 17. Hastaların VFS yutma görüntülemesi sonuçları

	Hasta sayısı N(%)
Var	6 (%37.5)
Yok - bilinmiyor	10(%62.5)
Normal	3 (%50)
Sadece Sıvıda aspirasyon	1(%16.6)
Sıvı + katı aspirasyon	2(%33.4)

4.14.6. İşitme Testi

Sistem kayıtları incelendiğinde toplam altı hastanın işitme testi sonucuna ulaşıldı. Beş hastanın işitme kaybı yoktu. Bilateral orta derece işitme kaybı saptanan 7. hasta işitme cihazı kullanmaktaydı.

Tablo 18. Hastaların işitme testi sonuçları

	Hasta sayısı N(%)
Var	6 (%37.5)
Yok - bilinmiyor	10 (%62.5)
Normal	5(%83.3)
Orta derece işitme kaybı (bilateral)	1(%16.7)

4.14.7. Ekokardiyografi

Sistem kayıtları incelendiğinde toplam dört hastanın ekokardiyografi sonucuna ulaşıldı. Dört hastadan üçünün ekokardiyografisinde patoloji saptanmadı. Bir hastada hafif triküspit yetmezliği mevcuttu.

Tablo 19. Hastaların ekokardiyografi sonuçları

	Hasta sayısı N(%)
Var	4(%25)
Yok - bilinmiyor	12(%75)
normal	3(%75)
Hafif triküspit yetmezliği	1(%25)

Niemann Pick Tip C Klinik Şiddet Ölçeği Skorlaması (NPCCS)

Toplam 16 hastadan iki yaş üzeri olan 14 hastaya NPCCS skorlaması uygulandı. Toplam 14 hastanın NPCCS puanı ortalaması 10.3 ± 7.6 olarak saptandı. Toplam skor en düşük 0, en yüksek 21 olarak hesaplandı. Kategoriler arasında en yüksek puanlama motor beceri kategorisinde olup ortalama puan 2.6 ± 1.95 idi. İkinci en yüksek puanlanan kategori bilişsel fonksiyonlar olup ortalama puan 2.43 ± 1.6 idi. En düşük puanlanan kategori konuşma alanıydı. Konuşma kategorisinde ortalama puan 1.3 ± 1.1 saptandı.

Tablo 20. Hastaların (n=14) toplam NPCCSS ve alt kategori skorları ortalaması

	Ort ± SS	Alt - Üst
NPCCSS	10.3 ± 7.6	0 - 21
Ambulasyon	2.4 ± 2.1	0 - 5
Motor beceri	2.6 ± 1.95	0 - 5
Yutma	1.57 ± 1.72	0 - 5
Bilişsel	2.43 ± 1.6	0 - 4
Konuşma	1.3 ± 1.1	0 - 5

4.15. Laboratuvar Sonuçları

4.15.1. Lysosfingolipid Paneli

Tüm hastalardan eş zamanlı çalışılan Lyso-SM, Lyso-SM509 ve Lyso-SM509/Lyso-SM sonuçları değerlendirildi. Laboratuvar referans aralıkları olarak; Lyso-SM için <3.40 nmol/L, Lyso-SM509 için 1.00 – 33.00 nmol/L değer aralıkları normal sınırlardır. Lyso-SM509 ve Lyso-SM509/Lyso-SM tüm hastalarda yüksek değerde saptandı. Lyso-SM509/Lyso-SM değeri ortalama 233.11 ± 196.8 idi. En düşük değer olan 78.05 hasta grubumuzdaki en büyük yaştaki hastaya aitti(12.hasta). En yüksek değer olan 912.59 nmol/L ise ikinci en küçük yaştaki hastaya aitti (4.hasta). 4. hastanın nörolojik bulgusu ve kolestazi yoktu. Yalnızca hepatosplenomegalisi mevcuttu.

Tablo 21. Tüm hastaların (n=16) lizosfingolipid paneli değerleri ortalaması

	Ort ± SS	Medyan (min – max)
Lyso-SM (nmol/L)	12.61 ± 9.66	7.7 (0.8 - 34.30)
Lyso-SM509 (nmol/L)	2068.96 ± 1498.94	1592 (452.70-5967.0)
Lyso-SM509/Lyso-SM	233.11 ± 196.8	180.83 (78.05 – 912.59)

4.15.2. Tam Kan Sayımı

Araştırmadaki tüm hastaların yaşa göre hemoglobin değerleri incelendiğinde anemisi olan dört hasta mevcuttu. 3-6 ay hgb<9.5 g/dl, 6 ay-2 yaş hgb<10.5g/dl, 2-12 yaş hgb<11.5g/dl, 12-18 yaş kız çocuklarında hgb<12g/dl, 12-18 yaş erkek çocuklarında hgb<13g/dl olması anemi olarak değerlendirilmiştir.

Platelet sayıları değerlendirildiğinde trombositopeni (<150.000/mm³) saptanan beş hasta (%31.2) mevcuttu. Trombosit sayısı en düşük olan hastanın trombosit sayısı 122.000/mm³ idi. Trombositopeni saptanan hastaların tümünde splenomegali mevcuttu, %75'i miglustat, % 60'ı antiepileptik kullanmaktaydı.

Tablo 22. Hastaların tam kan sayımı parametreleri

		HASTA SAYISI(%)	ALT - ÜST
HEMOGLOBİN	Anemi yok	12(%75)	8.3 – 14.5
	Anemi var	4 (%25)	
WBC	>4000/mcL	14(%87.5)	3100 - 13100
	>3000,<4000/mcL	2 (%12.5)	
NÖTROFİL SAYISI	>2000/mcL	13(%81.2)	1170 - 6900
	>1000,<2000mcL	3 (%18.8)	
PLATELET SAYISI	>150000/mm ³	11(%68.8)	122000 - 280000
	<150000/mm ³	5 (%31.2)	

4.15.3. Karaciğer Fonksiyon Testleri

Tüm hastaların karaciğer fonksiyon testleri, albümin ve INR değerleri incelenmiştir. Laboratuvar referans aralıkları olarak; albümin 3.4- 4.8 g/dl, total bilirubin 0.3- 1.2 mg/dl, direkt bilirubin 0.1- 0.4 mg/dl, AST 20- 40 U/L, ALT 15- 35 U/L, GGT 9- 18 U/L, INR 0.8- 1.2 değerleri normal aralık olarak kabul edilmiştir.

Hastaların ALT değeri ortalama 24.2 ± 21.3 U/L saptandı. En düşük ALT değeri 7, en yüksek ALT değeri 73 idi.

Hastaların AST değeri ortalama 78.3 ± 91.1 U/L idi. En düşük AST değeri 23, en yüksek AST değeri 403 idi.

Hastaların GGT değeri ortalaması 29.2 ± 29.1 U/L idi. En düşük GGT değeri 11, en yüksek GGT değeri 106 idi.

Hastaların total bilirubin değerinin ortalaması 1.45 ± 3.7 mg/dl saptandı. En düşük total bilirubin değeri 0.13, en yüksek total bilirubin değeri 15.7 idi.

Hastaların direkt bilirubin değerinin ortalaması 0.5 ± 1.5 mg/dl saptandı. En düşük direkt bilirubin değeri 0.06, en yüksek direkt bilirubin değeri 6.7 saptandı.

Hastaların albümin değerinin ortalaması 4.1 ± 0.3 g/dl saptandı.

Hastaların INR değerinin ortalaması 1.14 ± 0.11 saptandı.

Tablo 23. Hastaların ALT, AST, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin, albümin ve INR değerleri

	Ortalama $\pm$ SS	Alt - Üst
ALT (U/L)	24.2 $\pm$ 21.3	7 - 73
AST (U/L)	78.3 $\pm$ 91.1	23 - 403
GGT(U/L)	29.2 $\pm$ 29.1	11 - 106
Total bilirubin (mg/dl)	1.45 $\pm$ 3.7	0.13 – 15.7
Direkt bilirubin (mg/dl)	0.5 $\pm$ 1.5	0.06 – 6.32
Albumin (g/dl)	4.1 $\pm$ 0.3	3.6 – 4.7
INR	1.14 $\pm$ 0.11	0.99 – 1.5

4.16. Parametreler İle Lysosfingolipid Değerlerinin Korelasyon

Analizi

4.16.1. Hastaların VKİ, Yaş, İlk Yakınma Yaşı, Tanı Yaşı Ve Süresi Ve Miglustat Kullanım Süresiyle Lysosfingolipid Değerleri Arasındaki İlişkiler

Çalışma grubundaki tüm hastalar değerlendirildiğinde hastaların şimdiki yaşları ile Lyso-SM, Lyso-SM509 değerleri arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$). Ancak Lyso-SM509/Lyso-SM değerleri arasında negatif yönlü korelasyon saptandı ($r=-0.527$, $p<0.05$). Hastaların yaşları arttıkça Lyso-SM509/Lyso-SM değerinin azalmakta olduğu saptandı.

Hastaların ilk yakınma yaşları ile Lyso-SM509/Lyso-SM değerleri arasında negatif yönlü korelasyon saptandı ($r=-0.623$, $p<0.05$). Hastaların ilk yakınma yaşları arttıkça ile Lyso-SM509/Lyso-SM değerinin azalmakta olduğu saptandı.

Hastaların tanı yaşları ile Lyso-SM509/Lyso-SM değerleri arasında negatif yönlü korelasyon saptandı ($r=-0.524$, $p<0.05$). Hastaların tanı yaşları arttıkça Lyso-SM509/Lyso-SM değerinin azalmakta olduğu saptandı.

Hastaların tanı süreleri ile Lyso-SM, Lyso-SM509 ve Lyso-SM509/Lyso-SM değerleri arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

Hastaların Miglustat kullanım süreleri ile Lyso-SM509/Lyso-SM değerleri arasında negatif yönlü korelasyon saptandı ($r=-0.531$, $p<0.05$). Hastaların Miglustat kullanım süreleri arttıkça Lyso-SM509/Lyso-SM değerinin azalmakta olduğu saptandı.

Hastaların Vücut kitle indeksi değerleri ile Lyso-SM, Lyso-SM509 ve Lyso-SM509/Lyso-SM değerleri arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 24. Hastaların VKİ, Yaş, İlk Yakınma Yaşı, Tanı Yaşı, tanıya kadar geçen süre ve Miglustat Kullanım Süresiyle Lysosfingolipid Değerlerinin Analizi

n=16	LYSO-SM		LYSO-SM509		LYSO-Oran	
	r*	p	r*	p	r*	p
Yaş	0.094	0.728	-0.100	0.712	-0.527	0.036
İlk yakınma yaşı	-0.016	0.954	-0.325	0.219	-0.623	0.010
Tanı yaşı	0.138	0.609	-0.068	0.803	-0.524	0.037
Tanı süresi	0.217	0.420	0.094	0.728	-0.398	0.127
Miglustat kullanım süresi	0.250	0.350	-0.016	0.952	-0.531	0.034
VKI	0.243	0.403	-0.018	0.952	-0.524	0.054

*Spearman's Korelasyon Katsayısı

4.16.2. Tam Kan Sayımı İle Lysosfingolipid Değerleri Arasındaki

İlişkiler

Toplam 16 hastanın hemoglobin, trombosit, beyaz küre ve absolu nötrofil değerleri ile Lyso-SM, Lyso-SM509 ve Lyso-SM509/Lyso-SM değerleri arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 25. Hastaların hemoglobin, trombosit, beyaz küre ve absolu nötrofil değerleri ile Lysosfingolipid değerleri arasındaki ilişkiler

	LYSO-SM		LYSO-SM509		Lyso-SM509/Lyso-SM	
	r*	p	r*	p	r*	p
Hemoglobin	-0.473	0.064	-0.329	0.213	0.154	0.570
Platelet	-0.156	0.564	-0.166	0.538	0.141	0.602
Beyaz küre sayısı	-0.093	0.732	0.050	0.854	0.342	0.195
Absolu nötrofil sayısı	-0.220	0.413	-0.105	0.700	0.317	0.232

*Spearman's Korelasyon Katsayısı

4.16.3. Karaciğer Fonksiyon Testleri Değerleri İle Lysosfingolipid

Değerleri Arasındaki İlişkiler

Toplam 16 hastanın ALT değerleri ile Lyso-SM, Lyso-SM509 değerleri arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$). ALT değeri ile Lyso-SM509/Lyso-SM arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($r=0.560$, $p<0.05$). Hastaların ALT değeri arttıkça Lyso-SM509/Lyso-SM değerinin de arttığı saptandı.

Hastaların AST değerleri ile Lyso-SM, Lyso-SM509 ve Lyso-SM509/Lyso-SM değerleri arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

Hastaların GGT değerleri ile Lyso-SM, Lyso-SM509 ve Lyso-SM509/Lyso-SM değerleri arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

Hastaların total bilirubin değerleri ile Lyso-SM509/Lyso-SM değerleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($r=0.532$, $p<0.05$). Hastaların total bilirubin değerleri arttıkça Lyso-SM509/Lyso-SM değerleri de artmakta olduğu saptandı.

Hastaların direkt bilirubin değerleri ile Lyso-SM, Lyso-SM509 ve Lyso-SM509/Lyso-SM değerleri arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

Hastaların Albümin değerleri ile Lyso-SM, Lyso-SM509 ve Lyso-SM509/Lyso-SM değerleri arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

Hastaların INR değerleri ile Lyso-SM ve Lyso-SM509 değerleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($r=0.542$, $p<0.05$), ($r=0.602$, $p<0.05$). Hastaların INR değerleri arttıkça Lyso-SM ve Lyso-SM509 değerleri de artmakta olduğu saptandı. Hastaların INR değerleri ile Lyso-SM509/Lyso-SM değerleri arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 26. Hastaların karaciğer fonksiyon testleri ve lizosfingolipid paneli analizi

n=16	LYSO-SM		LYSO-SM509		Lyso-SM509/Lyso-SM	
	r*	p	r*	p	r*	p
ALT	-0.207	0.443	0.091	0.736	0.560	0.024
AST	0.189	0.484	0.414	0.111	0.387	0.139
GGT	-0.222	0.408	-0.335	0.204	-0.154	0.570
T.Bilirubin	-0.203	0.450	0.177	0.513	0.532	0.034
D.Bilirubin	-0.302	0.256	0.001	0.996	0.483	0.058
Albümin	-0.001	0.996	0.243	0.365	0.117	0.513
INR	0.542	0.030	0.602	0.014	-0.046	0.866

4.16.4. Npccss İle Lysosfingolipid Değerleri Arasındaki İlişkiler

NPCCSS değerlendirilmesi yapılan 14 hastanın en son kontrollerindeki NPCCSS ile Lysosfingolipid değerleri karşılaştırıldığında toplam skorla korelasyon saptanmadı. Kategoriler arasında yalnızca bilişsel skorlar ile Lyso-SM509/Lyso-SM değerleri arasında negatif yönlü korelasyon saptandı ($r=-0.986$, $p<0.05$). Hastaların bilişsel alanda skorları arttıkça Lyso-SM509/Lyso-SM değerleri azalmakta olduğu saptandı.

Tablo 27. Hastaların (n=14) NPCCSS skorlarıyla lizosfingolipid değerlerinin Korelasyon Analizi

	LYSO-SM		LYSO-SM509		LYSO-SM509/LYSO-SM	
n=14	r*	p	r*	p	r*	p
NPCCSS	0.243	0.403	-0.018	0.952	-0.524	0.054
Ambulasyon	0.061	0.836	-0.203	0.486	-0.519	0.057
Motor beceri	0.152	0.604	-0.088	0.766	-0.472	0.088
Yutma	0.235	0.418	0.201	0.491	-0.184	0.528
Bilişsel	0.227	0.436	-0.144	0.623	-0.686	0.007
Konuşma	0.359	0.207	0.111	0.706	-0.463	0.096

4.17. Hastaların Genetik Özellikleri

Toplam 16 hastaya genetik çalışma yapılmıştır. Sonuçlar Tablo 27’de belirtilmiştir. On altı hastanın sekizinde (%50) homozigot, yedisinde (%23) bileşik heterozigot mutasyon ve/veya delesyon saptanmıştır. 16. hastada tek heterozigot mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonların tümü NPC1 genindedir. Beş hastada frameshift mutasyon saptanmıştır. Hastalarda saptanan mutasyonlardan HGMD’de tanımlı olan 13 mutasyon saptanmıştır. HGMD veri

tabanında tanımlı olamayan varyantlardan ACMG sınıflamasına göre 11'i patojenik, dördü olası patojenik, biri VUS olarak klasifiye edilmiştir.

Tablo 28. Genetik Analiz Sonuçları

Hasta No	ALLEL	NÜKLEOTİD	AMİNOASİT	ACMG SINIFLAMASI	HGMD SINIFLAMASI	ZİGOSİTE
1	1.	c.1123A>C	p.Thr375Pro	LP	TANIMLI	HETEROZİGOT
	2.	c.2138_2160del	p.Glu713fs	LP	TANIMLI DEĞİL	
2	1.	c.3107C>T	p.Thr1036Met	P	TANIMLI	HETEROZİGOT
	2.	c.2861C>T	p.Ser954Leu	P	TANIMLI	
3	1.	c.392_393insA	p.Asp131fs	P	TANIMLI DEĞİL	HETEROZİGOT
	2.	c.284C>A	p.Ser95Tyr	VUS	TANIMLI DEĞİL	
4	1.	c.1421C>T	p.Pro474Leu	P	TANIMLI	HOMOZİGOT
	2.	c.1421C>T	p.Pro474Leu	P	TANIMLI	
5	1.	c.1421C>T	p.Pro474Leu	P	TANIMLI	HOMOZİGOT
	2.	c.1421C>T	p.Pro474Leu	P	TANIMLI	
6	1.	c.352_353del	p.Gln119fs8	P	TANIMLI DEĞİL	HETEROZİGOT
	2.	c.1990G>A	p.Val664Met	P	TANIMLI	
7	1.	c.1628C>T	p.Pro543Leu	P	TANIMLI	HETEROZİGOT
	2.	c.2861C>T	p.Ser954Leu	P	TANIMLI	
8	1.	c.839_839delT	p.Leu280fs	P	TANIMLI DEĞİL	HETEROZİGOT
	2.	c.2090T>A	p.Val697Asp	LP	TANIMLI DEĞİL	
9	1.	c.839_839delT	p.Leu280fs	P	TANIMLI DEĞİL	HETEROZİGOT
	2.	c.2090T>A	p.Val697Asp	LP	TANIMLI DEĞİL	
10	1.	c.2725T>C	p.Cys909Arg	LP	TANIMLI DEĞİL	HOMOZİGOT
	2.	c.2725T>C	p.Cys909Arg	LP	TANIMLI DEĞİL	
11	1.	c.2072C>T	p.Pro691Leu	P	TANIMLI	HOMOZİGOT
	2.	c.2072C>T	p.Pro691Leu	P	TANIMLI	
12	1.	c.3067G>A	p.Val1023Ile	LP	TANIMLI DEĞİL	HOMOZİGOT
	2.	c.3067G>A	p.Val1023Ile	LP	TANIMLI DEĞİL	
13	1.	c.1123A>C	p.Thr375Pro	LP	TANIMLI	HOMOZİGOT
	2.	c.1123A>C	p.Thr375Pro	LP	TANIMLI	
14	1.	c.1123A>C	p.Thr375Pro	LP	TANIMLI	HOMOZİGOT
	2.	c.1123A>C	p.Thr375Pro	LP	TANIMLI	
15	1.	c.3571C>T	p.Leu1191Phe	LP	TANIMLI	HOMOZİGOT
	2.	c.3571C>T	p.Leu1191Phe	LP	TANIMLI	
16	1.	c.1990G>A	P.Val664Met	P	TANIMLI	HETEROZİGOT
	2.					

(P: patojenik, LP: likely patojenik, VUS : klinik önemi belirsiz)

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, NP-C hastalarının demografik, laboratuvar, radyolojik ve moleküler analizleri incelenmiştir.

Çalışmamızda incelenen 14 aileden 16 Niemann Pick Tip C tanılı hasta arasında erkeklerin oranı kadınlarla eşit izlenmiştir (E/K:1/1). Literatürde 63 hastanın değerlendirildiği popülasyonda yapılan bir çalışmada cinsiyet dağılımı benzer şekilde (%58.7 erkek, %41.3 kadın) rapor edilmiştir [3]. Ülkemizde yapılan benzer başka bir çalışmada ise cinsiyet dağılımı yine çalışmamıza benzer izlenmiştir (% 43.8 erkek, % 56.2 kadın) [135].

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2021 verilerine göre Türkiye genel popülasyondaki akraba evliliği oranı %4'tür [141]. Çalışmamızda akraba evliliği sıklığı ise %43 olarak normal topluma göre oldukça yüksek görülmektedir.

Niemann Pick Tip C hastalığı, nörolojik bulguların başlangıç yaşına göre sınıflandırıldığında hastalığın ilerleme hızı ve beklenen yaşam süresi daha kolay tahmin edilebilmektedir [4]. Bu sınıflama ise erken infantil, geç infantil, juvenil ve erişkin başlangıçlı formdur. Literatür incelendiğinde Birleşik Krallık'ta yapılan çalışmada %35 oranında geç infantil başlangıçlı, %29 oranında juvenil başlangıçlı, %5 erken infantil,%17 erişkin başlangıçlı formda hasta olduğu belirtilmiştir [125]. İtalya'da yapılan başka bir çalışmada erken infantil %9, geç infantil %26, juvenil %40, erişkin %26 oranındadır [133]. Çalışmamızda incelenen hastalardan en fazla görülen grup, juvenil form (%31) olup bunu geç infantil form (%25) ve erken infantil form (%19) izlemektedir. Erişkin başlangıçlı

formda takip edilen hasta yoktu. Bizim çalışmamızda da en kalabalık grup diğer çalışmalara benzer nitelikte geç infantil ve juvenil gruptan oluşmaktaydı.

Literatüre bakıldığında 2013 yılında yapılan büyük gözlemsel kohort çalışmasında erken infantil dönemdeki ortalama nörolojik başlangıç yaşı 0.8 ± 0.6 yıl, geç infantil dönemdeki nörolojik başlangıç yaşı 4.2 ± 1.3 yıl, juvenil dönemdeki nörolojik başlangıç yaşı 9.7 ± 2.8 yıl saptanmıştır [140]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde nörolojik başlangıç yaşlarına baktığımızda erken infantil dönemde 0.9 ± 0.1 yıl, geç infantil dönemde 3.6 ± 1.1 yıl, juvenil dönemde ise 7.8 ± 2.6 yıl saptandı. Aynı çalışmada hastaların tanı anındaki yaş ortalaması ise erken infantil dönemde 1.0 ± 1.0 yıl, geç infantil 8.2 ± 7.4 yıl, juvenil dönemde ise 13.8 ± 5 yıl saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların tanı yaşları ise erken infantil dönemde 2.5 ± 1.4 yıl, geç infantil dönemde 2.6 ± 1.8 yıl, juvenil dönemde ise 11.8 ± 2.9 yıl idi. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda erken infantil dönemdeki hastalara daha geç ve geç infantil dönemdeki hastalara daha erken tanı koyulmuştur. Hasta popülasyonumuzun az sayıda olması bu durumu açıklayabilmektedir. Aynı çalışmada nörolojik olarak sınıflandırılmayan hastaların ortalama tan yaşı 12.4 ± 16.8 yıl saptanmıştır. Çalışmamızdaki nörolojik olarak sınıflanamayan diğer gruptaki hastaların ise ortalama tanı yaşı 0.6 ± 0.5 yıl olup literatürden oldukça farklıdır. Diğer grup olarak sınıflandırılan hastaların %50'sinin kardeş öyküsü pozitifliği nedeniyle prenatal ve oldukça erken tanı alması nedeniyle bu grupta tanı yaşıımız genel popülasyondan oldukça düşük saptanmıştır.

Gözlemsel kohort çalışmasında tüm hastaların sistemik bulguları değerlendirildiğinde splenomegali oranı %54, neonatal sarılık oranı %39, hepatomegali oranı %39 saptanmış olup, hastaların çoğunun kolestaz tablosunun gerilediği belirtilmiştir [140]. Çalışmamızda %87.5 hastada splenomegali gözlemlendi. %68.8 hastada hepatomegali, %43.5 hastada neonatal sarılık, %4 hastada kolestaz saptandı. Literatüre benzer şekilde sistemik bulgular mevcuttu ve kolestazı olan hastaların kliniklerinde gerileme izlendi.

Birleşik Krallık'ta yapılan çalışmada tüm hastalar değerlendirildiğinde en sık gözlenen nörolojik bulgular gelişimsel gerilik (%82), ataksi (%76), VSBP (%71) idi [125]. Gözlemsel kohort çalışmasında da sırayla ataksi (%70), VSBP (%70), dizartri (%66) idi [140]. Çalışmamızda ise literatüre benzer şekilde en sık görülen bulgular motor mental gerilik, regresyon, dizartri, ataksi (%91.6) ve sonrasında VSBP (%83.3) idi.

Birleşik Krallık'taki çalışmada juvenil başlangıçlı ve erişkin dönemde rastlanmakla birlikte %12 hastada psikiyatrik bozukluklar saptandı[125]. Çalışmamızda toplam altı hastada (%37.5) psikiyatrik problemler saptandı. Bu bulgular sırasıyla agresif davranış, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, uyku problemleri ve halüsinasyonlardı. Bu altı hastadan üçü psikiyatri uzmanı tarafından değerlendirilip psikiyatrik hastalık tanısı koyulmuştu. Çalışmamızda literatürden daha fazla oranda psikiyatrik bozukluk tanımlanma nedeni olarak diğer üç hastanın kendilerinin ve bakım verenlerinin gözlemi sonucu psikiyatrik bulguların sorgulanmasıdır.

Çalışmamızdaki erken infantil dönemdeki hastalar değerlendirildiğinde hastaların %67'sinde hepatosplenomegali ve uzamış sarılık mevcuttu, Birleşik Krallık'taki çalışmadaki bu oran %75 oranında saptanmış olup çalışmamıza benzer niteliktedir. Çalışmamızda erken infantil dönemdeki hastaların tümünde gelişimsel gerilik, regresyon, disfaji, ataksi ve dizartri görülmüştü, VSBP görülme oranı %67 idi, aynı çalışmada benzer şekilde hastaların tümünde gelişimsel gerilik, disfaji, dizartri ve ataksi görülmüş olup VSBP %63 oranında saptanmıştır.

Çalışmamızdaki erken infantil dönemdeki bir hasta, 7.5 yaşındaki çenede şişlik şikayeti ile başvurduğunda eksize edilen lenf dokusu patolojisinde NP-C ile uyumlu lipid yüklü histiyositler saptandı. İnci ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılan olgu sunumunda bu olgunun boyundaki bir lenf nodunda prezente lizozomal lipid depo hastalığı olan ilk olgu olduğu belirtilmiştir [142].

Geç infantil dönemdeki hastaları incelediğimizde hastalarda nörolojik semptomlar visseral semptomlardan daha fazla görülmekteydi. Hastaların tümünde VSBP, %75'inde gelişimsel gerilik, regresyon, dizartri ve ataksi mevcuttu. Birleşik Krallık'taki çalışmada çalışmamıza benzer şekilde nörolojik belirtiler visseral semptomlardan daha yaygın saptanmıştır. Gelişme geriliği (%100) en sık saptanmış olup takip eden sırada ataksi (%88) ve VSBP (%82) görülmüştür. Bu dönemdeki bir hastanın izlemde organomegalisinin gerilediği görüldü.

Juvenil gruptaki hastalar değerlendirildiğinde nörolojik belirtiler visseral semptomlardan literatüre benzer şekilde önemli ölçüde daha yaygın saptandı.

Çalışmamızdaki juvenil gruptaki hastaların tümünde gelişim geriliği, regresyon, ataksi, dizartri ve VSBP saptandı, disfaji %80 oranında, nöbet ve katapleksi %80 oranında saptandı. Literatürdeki çalışmalara benzer oranlardaydı [125, 140].

2013 yılında Patterson ve arkadaşları tarafından Uluslararası gözlemsel kohort çalışmasında erken infantil başlangıçlı hastaların %50'sine nörolojik belirtiler ortaya çıkmadan önce NP-C tanısı konulmuştur [140]. Çalışmamızda ise erken infantil dönemde 1 hasta (%33), geç infantil dönemde ise 2 hastaya (%50) nörolojik bulguları başlamadan önce NP-C tanısı konuldu.

Hastaların kullandığı ilaçlar değerlendirildiğinde %81 oranında miglustat kullanımı mevcuttu. Hastaların miglustat kullanım süreleri ortalama 59.3 ± 49.9 ay saptandı. Çalışmamıza benzer şekilde bulguları olan 2022 yılında Bolton ve arkadaşları tarafından NP-C klinik özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada miglustat hastaların %62.4'ü tarafından kullanılmış ve ortalama kullanım süresi 48.7 ay olarak belirtilmiştir [11]. Çalışmamızdaki diğer semptomatik tedaviler antiepileptik (%31.2), antipsikotik- antidepresan kullanan (%19), antiasitler (%19) idi. Literatürdeki bir çalışmadaki semptomatik tedavilerin oranları ile benzer saptandı [11].

2022 yılında Bolton ve arkadaşları tarafından hazırlanan Uluslararası hastalık kayıtlarından kranial MRG yapılan hastaların %59'u normal saptanmış, anormal MRG bulguları olanların %50'sinde kortikal atrofi, %45'inde serebellar atrofi, %25'inde beyaz madde değişikliği izlenmiştir [11]. Çalışmamızda MRG yapılan hastaların %61.6'sında anormal bulgular saptanmıştır. En sık saptanan

anormal bulgular ise sırasıyla %62.5 oranda beyaz cevherde hiperintensite, %50 oranda serebellar atrofi ve %25 oranda serebral atrofi idi. Çalışmamızda literatüre benzer MRG bulguları saptandı.

Çalışmamızdaki tüm hastalar değerlendirildiğinde trombosit sayısı düşük olanların oranı %31.2 iken literatürdeki başka bir çalışmada olguların %19'unda düşük trombosit sayısı saptanmıştır [12]. Trombositopenisi olan hastaların tümünde splenomegali saptanmış olup trombositopeni ile ilişkili görünmektedir. Aynı zamanda bu hastalarda yüksek oranda miglustat ve antiepileptik kullanım öyküsü mevcuttu. Trombosit sayısının hastalığın doğal seyri olan splenomegali ve/veya ilaç advers etkileri nedeni ile düşük saptanabileceği düşünülmektedir.

Karaciğer fonksiyon testleri tüm hastalarda değerlendirildiğinde ılımlı derecede AST yüksekliği görülmüştür. Mustafa Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek başına yüksek serum AST düzeylerinin gangliyosidoz hastalarında bir biyobelirteç olabileceğine dair gözlemleri mevcuttur. Nörositolizin eşlik ettiği gangliyosidozda spesifik depo materyallerinden birikmesinden kaynaklanan hücresel hasar ve apoptoz nedeniyle serum AST seviyesi artabileceği belirtilmiştir. Çalışmada AST'nin yüksek düzeyi tek başına biyobelirteç olamayacağı ancak gelişme geriliği, hepatosplenomegali, hipotoni gibi klinik bulgularla birlikte özgülüğünün artabileceği belirtilmiştir [79]. Çalışmamızda AST yüksekliğinin saptanması bu çalışmayı doğrular niteliktedir.

Tüm hastaların serum ALT değeri ortalaması normal sınırlarda saptanmıştı. ALT değeri ile Lyso-SM509/Lyso-SM karşılaştırıldığında aralarında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($r=0.560$, $p<0.05$).

Tüm hastaların total bilirubin değeri ortalaması ılımlı yükseklikte saptandı. Hastaların total bilirubin değeri ile Lyso-SM509/Lyso-SM değeri karşılaştırıldığında aralarında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($r=0.532$, $p<0.05$).

Çalışmamızdaki tüm hastalar değerlendirildiğinde hastaların ilk şikayet yaşları, tanı yaşları ve şimdiki yaşları ile Lyso-SM509/Lyso-SM değeri karşılaştırıldığında aralarında negatif yönlü korelasyon saptandı($p<0.05$). Literatür incelendiğinde 2018 yılında İtalya’da yapılan çalışmada Lyso-SM509/Lyso-SM değerlerinin NP-C hastalarında yüksek saptandığı ve hastanın yaşı ile negatif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir. Bu biyobelirteçlerin hastanın nörolojik bozulmasından ziyade hastanın yaşı, hastalığın başlangıcı ve iç organ tutulumu ile ilgili olduğu saptanmıştır [10]. Çalışmamızla benzer niteliktedir.

Hastaların miglustat kullanım süreleri ile lizosfingolipid değerleri karşılaştırıldığında Lyso-SM509/Lyso-SM ile miglustat kullanım süreleri arasında negatif korelasyon saptandı($r=-0.531$, $p<0.05$). Miglustat kullanım süreleri arttıkça Lyso-SM509/Lyso-SM değerinin azaldığı saptandı. Miglustatın glikosfingolipid sentezini inhibe ettiği bilinmektedir. Literatür incelediğinde miglustat kullanım süresi ile Lizosfingolipid değerlerinin daha önceden karşılaştırıldığı çalışma yoktur.

Çalışmamızda iki yaş altındaki hastalarda NPCCSS tam olarak değerlendirilemeyeceğinin öngörüsüyle toplam 14 hastanın NPCCSS puanı ile lizosfingolipid paneli karşılaştırıldı. Toplam skor ile lizosfingolipid paneli arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Kategoriler tek tek ele alındığında ise yalnızca bilişsel değerlendirme kategorisi ile Lyso-SM509/Lyso-SM değerleri arasında negatif yönlü korelasyon saptandı ($r=-0.986$, $p<0.05$). Hastaların bilişsel skorları arttıkça Lyso-SM509/Lyso-SM değerinin azaldığı saptandı.

Mengel ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları prospektif çalışmada kolestan - triol seviyeleri ile NPCCSS puanı ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Ancak serum kolestan - triol seviyeleri ile NPC hastalığının başlama yaşı arasında korelasyon bulunmamıştır. Bu çalışma kolestan- triol bir biyobelirteç olarak kullanıldığında hastalığı izlemek için kullanılabileceğini belirtmiştir [56].

Çalışmamız lyso-SM509/lyso-SM değerinin hastalığın tanımlanmasına yardımcı biyobelirteç olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Daha büyük örneklem sayısı ve hastaların tekrarlayan vizitlerindeki NPCSS ve lizosfingolipid paneli ile analizlerinin sonuçlarının değerlendirilmesiyle hastalığın izleminde ve prognozunun belirlenmesinde yol göstermesi beklenmektedir.

Moleküler genetik analizle aynı mutasyona sahip olan hastalarda aynı klinik bulgular her zaman gözlenmemektedir. NPC1 geninde c.839-839delT ve c.2090T>A birleşik heterozigot mutasyonuna sahip iki kardeşten biri (9. Hasta) beş aylıkken karaciğer yetmezliğine sekonder gelişen multiorgan yetmezliği nedeniyle exitus olmuştu. Kardeşi 8.hasta, 7.5 yaşında olup hepatosplenomegalisi

devam etmekteydi, ancak kolestaz kliniği kaybolmuştu. Hastaların mevcut klinik durumlarına eşlik eden enfeksiyon, sepsis gibi durumlarda klinik kötüleşebilir, çoklu organ yetmezliği gelişip exitus olabilirler. 2016'da Kore'de yapılan çalışmada erişkin nörolojik semptomlarla başvuran iki kardeşte NPC1 geninde birleşik heterozigot mutasyonu saptanmıştır. Kardeşlerden ikisinde de hepatosplenomegali ve VSBP saptanmış, ancak nörolojik bulguların birbirinden farklı şiddette olduğu görülmüştür. Bu bulgularla aynı mutasyona sahip olan iki kardeşte bile klinik olarak bulgular aynı veya farklı saptanabilmektedir [137].

Meral Topçu ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılan prospektif, Türkiye'deki mutasyon sıklığını belirleme araştırmasında, c.1123A>C, yeni bir NPC1 mutasyonu tanımlandı ve hastalığın geç infantil başlangıçlı formuyla seyrettiği bildirildi [135]. Çalışmamızdaki aralarında akrabalık olmayan iki hastamızda (13. – 14. Hasta) NPC1 genindeki c.1123A>C mutasyonu homozigot tanımlanmıştır. 14. Hasta, infantil dönemde uzamış sarılık, hepatosplenomegali, kolestaz nedeniyle tetkik edilirken 1 yaşında NP-C tanısı almıştır. Hasta şu an 3,5 yaşında olmakla birlikte henüz nörolojik bulgusu yoktur. 13. Hasta ise aynı mutasyona sahip olup, infantil dönemde hepatosplenomegalisi ve uzamış sarılık şikayetleri başlamış, yaklaşık 1 yaşında iken katapleksisi ve nöromotor gelişim geriliği başlamıştı. Hasta 4 yaşında tanı almıştı. Erken infantil dönemde değerlendirilmiş olup 12 yıldır miglustat tedavisi almaktaydı. Son muayenesinde ataksik ancak yardımsız yürüyebilmekte, hafif dismetri, orta düzeyde bilişsel fonksiyon kaybı ve dizartrisi mevcuttu, disfajisi yoktu. Hasta aynı zamanda lenf

nodunda NP-C hücreleri gösterilmiş ilk olgudur. Bu iki hasta aynı mutasyona sahip olmasına rağmen farklı klinik özellikler göstermektedir.

Diğer aynı mutasyona sahip olan hastalar ise 4. ve 5. Hastalar olup kardeşlerdir. Genetik analiz sonucuyla c.1421C>T homozigot mutasyonu saptanmıştır.

Genetik analiz sonucu P.Val664Met heterozigot mutasyon saptanan hasta (16.hasta) ise iki yaşında ataksi nedeniyle başvurup üç yaşında iken hepatosplenomegali ve VSBP saptanmış olup 3.5 yaşında tanı almıştı. Hastanın son vizitinde orta düzeyde bilişsel fonksiyon kaybı olduğu ve yardımsız yürüyemediği gözlendi, VSBP devam etmekte ve şiddetli distonisi mevcuttu. Yutma ve işitme testleri normal sınırlarda saptandı. Torakolomber düzeyde skolyozu mevcuttu. Hastanın tek heterozigot mutasyonu olmasına rağmen klinik bulguları NP-C ile uyumludur.

6. SONUÇ

1. Çalışmamıza 8 (%50) kadın, 8 (%50) erkek hasta olmak üzere toplamda 16 hasta dahil edildi. Cinsiyet dağılımının eşit olarak saptanmıştır, NP-C'nin cinsiyet ilişkisi olmadığı bilinmektedir.
2. Hastalarımızın %43'ünde akraba evliliği mevcuttu. Bu oran normal topluma göre oldukça yüksekti, NP-C'nin genetik geçişli bir hastalık olması bu yüksekliği açıklayıcı niteliktedir. Etkilenmiş olgularda aile taraması yapılmalıdır.
3. Erken nörolojik bulgular olan hipotoni ve gelişim basamaklarında gecikmenin hastalarımızda VSBP, ataksi gibi bulgulardan daha erken ortaya çıktığı saptanmıştır. Erken nörolojik bulgular sistemik bulgularla birlikte değerlendirildiklerinde tanı için ipucu olmaktadır.
4. Sistemik bulguların etyolojisi araştırılan tüm hastalarda erken nörolojik gelişim basamaklarının detaylı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.
5. Çalışmamıza katılan hastalarda en sık görülen sistemik bulgu splenomegalidir. Klinik muayene ile splenomegali saptanmayan hastalar USG ile değerlendirilmelidir.
6. Tanı, tarama ve izlem için kullanılabilecek, serumda belirlenebilen, özgül biyokimyasal belirteçlerin geliştirilmesi ve mevcut lysosfingolipid düzeyi ölçüm metotlarının güvenilirliğinin doğrulanması amacıyla kullanımlarının arttırılması ve daha çok sayıda hastada değerlendirilmesi gerekmektedir.
7. NPC için terapötik bir denemenin geliştirilmesini ve uygulanmasını engelleyen önemli bir sorun, iyi tanımlanmış ve kabul edilmiş sonuç ölçütlerinin olmamasıdır. NP-C'deki biyobelirteçlerin tanımlanması çok yardımcı olacaktır.

Bununla birlikte, bir biyobelirteç için hastalık şiddeti ve ilerlemesi ile olan ilişkisinin tanımlanması gerekir. Bu nedenle, doğrulanmış bir fenotipik şiddet ölçeği olan NPCCSS oldukça kullanışlıdır. Biyobelirteçler ve NPCCSS ilişkisini değerlendirmek için daha çok sayıda örneklem grubu ile çalışmalar yapılmalıdır.

- 8.** Klinikte nörolojik ve psikiyatrik bulguların birlikteliklerini değerlendirebilmek ve klinik şiddet ölçütleriyle biyobelirteçler arası ilişkiyi değerlendirmek amacıyla daha ileri yaş gruplarıyla prospektif çalışmalar yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Jun 3;5:16. doi: 10.1186/1750-1172-5-16. PMID: 20525256; PMCID: PMC2902432.
2. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, Sedel F, Vanier MT, Wijburg F; NP-C Guidelines Working Group. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. *Mol Genet Metab*. 2012 Jul;106(3):330-44. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.03.012. Epub 2012 May 8. PMID: 22572546.
3. Pineda M, Jurířková K, Karimzadeh P, Kolnikova M, Malinova V, Insua JL, Velten C, Kolb SA. Disease characteristics, prognosis and miglustat treatment effects on disease progression in patients with Niemann-Pick disease Type C: an international, multicenter, retrospective chart review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Jan 8;14(1):32. doi: 10.1186/s13023-019-0996-6. PMID: 30732631; PMCID: PMC6367842.
4. Seker Yilmaz B, Baruteau J, Rahim AA, Gissen P. Clinical and Molecular Features of Early Infantile Niemann Pick Type C Disease. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 17;21(14):5059. doi: 10.3390/ijms21145059. PMID: 32709131; PMCID: PMC7404201.
5. Geberhiwot T, Moro A, Dardis A, Ramaswami U, Sirrs S, Marfa MP, Vanier MT, Walterfang M, Bolton S, Dawson C, Héron B, Stampfer M, Imrie J, Hendriksz C, Gissen P, Crushell E, Coll MJ, Nadjar Y, Klünemann H, Mengel E, Hrebíček M, Jones SA, Ory D, Bembi B, Patterson M; International Niemann-Pick Disease Registry (INPDR). Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Apr 6;13(1):50. doi: 10.1186/s13023-018-0785-7. PMID: 29625568; PMCID: PMC5889539.
6. Wheeler, S. and Sillence, D.J. (2020), Niemann–Pick type C disease: cellular pathology and pharmacotherapy. *J. Neurochem.*, 153: 674-692. <https://doi.org/10.1111/jnc.14895>.
7. Newton J, Milstien S, Spiegel S. Niemann-Pick type C disease: The atypical sphingolipidosis. *Adv Biol Regul*. 2018 Dec;70:82-88. doi: 10.1016/j.jbior.2018.08.001. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30205942; PMCID: PMC6327306.
8. Marco van Eijk, Maria J. Ferraz, Rolf G. Boot, Johannes M.F.G. Aerts; Lyso-glycosphingolipids: presence and consequences. *Essays Biochem* 23 September 2020; 64 (3): 565–578. doi: <https://doi.org/10.1042/EBC20190090>.
9. Patterson, M.C., Lloyd-Price, L., Guldberg, C. *et al*. Validation of the 5-domain Niemann-Pick type C Clinical Severity Scale. *Orphanet J Rare Dis* 16, 79 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01719-2>.
10. Deodato F, Boenzi S, Taurisano R, Semeraro M, Sacchetti E, Carrozzo R, Dionisi-Vici C. The impact of biomarkers analysis in the diagnosis of Niemann-Pick C disease and acid sphingomyelinase deficiency. *Clin Chim Acta*. 2018 Nov;486:387-394. doi: 10.1016/j.cca.2018.08.039. Epub 2018 Aug 25. PMID: 30153451.

11. Bolton, S.C., Soran, V., Marfa, M.P. *et al.* Clinical disease characteristics of patients with Niemann-Pick Disease Type C: findings from the International Niemann-Pick Disease Registry (INPDR). *Orphanet J Rare Dis* 17, 51 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02200-4>
12. <https://imagebank.hematology.org/image/3828/bone-marrow-involvement-in-niemann-pick-disease--4?type=upload>
13. Wassif CA, Cross JL, Iben J, Sanchez-Pulido L, Cougnoux A, Platt FM, Ory DS, Ponting CP, Bailey-Wilson JE, Biesecker LG, Porter FD. High incidence of unrecognized visceral/neurological late-onset Niemann-Pick disease, type C1, predicted by analysis of massively parallel sequencing data sets. *Genet Med*. 2016 Jan;18(1):41-8. doi: 10.1038/gim.2015.25. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25764212; PMCID: PMC4486368.
14. Sitarska, D., Ługowska, A. Laboratory diagnosis of the Niemann-Pick type C disease: an inherited neurodegenerative disorder of cholesterol metabolism. *Metab Brain Dis* 34, 1253–1260 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11011-019-00445-w>.
15. Miller WL. Steroidogenic acute regulatory protein (StAR), a novel mitochondrial cholesterol transporter. *Biochim Biophys Acta*. 1771;2007:663–76. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2007.02.012>.
16. Mengel, E., Klünemann, HH., Lourenço, C.M. *et al.* Niemann-Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description. *Orphanet J Rare Dis* 8, 166 (2013). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-166>.
17. Héron, B. and H. Ogier, [Niemann-Pick type C disease: clinical presentations in pediatric patients]. *Arch Pediatr*, 2010. 17 Suppl 2: p. S45-9.
18. Vanier, M.T., Niemann-Pick diseases. *Handb Clin Neurol*, 2013. 113: p. 1717-21.
19. Musalkova, D., Majer, F., Kuchar, L. *et al.* Transcript, protein, metabolite and cellular studies in skin fibroblasts demonstrate variable pathogenic impacts of *NPC1* mutations. *Orphanet J Rare Dis* 15, 85 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01360-5>.
20. Pettazoni M, Froissart R, Pagan C, Vanier MT, Ruet S, Latour P, et al. (2017) LC-MS/MS multiplex analysis of lysosphingolipids in plasma and amniotic fluid: A novel tool for the screening of sphingolipidoses and Niemann-Pick type C disease. *PLoS ONE* 12(7): e0181700. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181700>.
21. Sitarska, D., Tyłki-Szymańska, A. & Ługowska, A. Treatment trials in Niemann-Pick type C disease. *Metab Brain Dis* 36, 2215–2221 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00842-0>.
22. Marc C. Patterson, Peter Clayton, Paul Gissen, Mathieu Anheim, Peter Bauer, Olivier Bonnot, Andrea Dardis, Carlo Dionisi-Vici, Hans-Hermann Klünemann, Philippe Latour, Charles M. Lourenço, Daniel S. Ory, Alasdair Parker, Miguel Pocoví, Michael Strupp, Marie T. Vanier, Mark Walterfang, Thorsten Marquardt (2017) Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C. DOI <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000399>
23. Pineda, M., Walterfang, M. & Patterson, M.C. Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. *Orphanet J Rare Dis* 13, 140 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0844-0>.

24. Di Rocco M, Dardis A, Madeo A, Barone R, Fiumara A. Early miglustat therapy in infantile Niemann-Pick disease type C. *Pediatr Neurol.* 2012 Jul;47(1):40-3. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.04.005. PMID: 22704015.
25. Serra Martínez M, Avellaneda-Gómez C, Cayuela Caudevilla N, Rodríguez Campello A. Tratamiento endovascular delictus isquémico arterial en edad pediátrica: a propósito de un caso. *Neurología.* 2020;35:52—54
26. Vanier MT. Prenatal diagnosis of Niemann-Pick diseases types A, B and C. *Prenat Diagn.* 2002 Jul;22(7):630-2. doi: 10.1002/pd.368. PMID: 12124701.
27. Morisot C, Millat G, Coeslier A, et al. [Fatal neonatal respiratory distress in Niemann-Pick C2 and prenatal diagnosis with mutations in gene HE1/NPC2]. *Archives de Pédiatrie : Organe Officiel de la Societe Francaise de Pédiatrie.* 2005 Apr;12(4):434-437. DOI: 10.1016/j.arcped.2005.01.015. PMID: 15808435.
28. Millat, G., et al. "Niemann-Pick C disease: use of denaturing high performance liquid chromatography for the detection of NPC1 and NPC2 genetic variations and impact on management of patients and families." *Molecular Genetics and Metabolism* 86.1-2 (2005): 220-232.
29. 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.
30. 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.
31. Storch, J., Xu, Z. (2009). Niemann–Pick C2 (NPC2) and intracellular cholesterol trafficking. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1791(7), S671-8.
32. 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.
33. Hodošček, M.; Elghobashi-Meinhardt, N. Simulations of NPC1(NTD):NPC2 Protein Complex Reveal Cholesterol Transfer Pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 2623. <https://doi.org/10.3390/ijms19092623>.
34. Kwon HJ, Abi-Mosleh L, Wang ML, Deisenhofer J, Goldstein JL, Brown MS, Infante RE. Structure of N-terminal domain of NPC1 reveals distinct subdomains for binding and transfer of cholesterol. *Cell.* 2009 Jun 26;137(7):1213-24. doi: 10.1016/j.cell.2009.03.049. PMID: 19563754; PMCID: PMC2739658.
35. Pineda, M., Mengel, E., Jahnová, H. et al. A Suspicion Index to aid screening of early-onset Niemann-Pick disease Type C (NP-C). *BMC Pediatr* 16, 107 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0641-7>.
36. Wang H, Shi Y, Song J, Qi J, Lu G, Yan J, Gao GF. Ebola Viral Glycoprotein Bound to Its Endosomal Receptor Niemann-Pick C1. *Cell.* 2016 Jan 14;164(1-2):258-268. doi: 10.1016/j.cell.2015.12.044. PMID: 26771495; PMCID: PMC7111281.

37. Maekawa M, Jinnoh I, Matsumoto Y, Narita A, Mashima R, Takahashi H, Iwahori A, Saigusa D, Fujii K, Abe A, Higaki K, Yamauchi S, Ozeki Y, Shimoda K, Tomioka Y, Okuyama T, Eto Y, Ohno K, T Clayton P, Yamaguchi H, Mano N. Structural Determination of Lysosphingomyelin-509 and Discovery of Novel Class Lipids from Patients with Niemann-Pick Disease Type C. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 10;20(20):5018. doi: 10.3390/ijms20205018. PMID: 31658747; PMCID: PMC6829288.
38. Welford RWD, Garzotti M, Marques Lourenc,o C, Mengel E, Marquardt T, et al. (2014) Plasma Lysosphingomyelin Demonstrates Great Potential as a Diagnostic Biomarker for Niemann-Pick Disease Type C in a Retrospective Study. *PLoS ONE* 9(12): e114669. doi:10.1371/journal.pone.0114669.
39. Dekker N, van Dussen L, Hollak CE, Overkleeft H, Scheij S, Ghauharali K, van Breemen MJ, Ferraz MJ, Groener JE, Maas M, Wijburg FA, Speijer D, Tytki-Szymanska A, Mistry PK, Boot RG, Aerts JM. Elevated plasma glucosylsphingosine in Gaucher disease: relation to phenotype, storage cell markers, and therapeutic response. *Blood*. 2011 Oct 20;118(16):e118-27. doi: 10.1182/blood-2011-05-352971. Epub 2011 Aug 25. PMID: 21868580; PMCID: PMC3685900.
40. Kodama T, Togawa T, Tsukimura T, Kawashima I, Matsuoka K, Kitakaze K, Tsuji D, Itoh K, Ishida Y, Suzuki M, Suzuki T, Sakuraba H. Lyso-GM2 ganglioside: a possible biomarker of Tay-Sachs disease and Sandhoff disease. *PLoS One*. 2011;6(12):e29074. doi: 10.1371/journal.pone.0029074. Epub 2011 Dec 20. PMID: 22205997; PMCID: PMC3243693.
41. Chuang WL, Pacheco J, Zhang XK, Martin MM, Biski CK, Keutzer JM, Wenger DA, Caggana M, Orsini JJ Jr. Determination of psychosine concentration in dried blood spots from newborns that were identified via newborn screening to be at risk for Krabbe disease. *Clin Chim Acta*. 2013 Apr 18;419:73-6. doi: 10.1016/j.cca.2013.01.017. Epub 2013 Feb 16. PMID: 23419961.
42. Chuang WL, Pacheco J, Cooper S, McGovern MM, Cox GF, Keutzer J, Zhang XK. Lyso-sphingomyelin is elevated in dried blood spots of Niemann-Pick B patients. *Mol Genet Metab*. 2014 Feb;111(2):209-11. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.11.012. Epub 2013 Dec 7. PMID: 24418695.
43. Fan M, Sidhu R, Fujiwara H, Tortelli B, Zhang J, Davidson C, Walkley SU, Bagel JH, Vite C, Yanjanin NM, Porter FD, Schaffer JE, Ory DS. Identification of Niemann-Pick C1 disease biomarkers through sphingolipid profiling. *J Lipid Res*. 2013 Oct;54(10):2800-14. doi: 10.1194/jlr.M040618. Epub 2013 Jul 23. PMID: 23881911; PMCID: PMC3770093.
44. Vanier MT. Biochemical studies in Niemann-Pick disease. I. Major sphingolipids of liver and spleen. *Biochim Biophys Acta*. 1983 Jan 7;750(1):178-84. doi: 10.1016/0005-2760(83)90218-7. PMID: 6824712.
45. Vanier MT. Lipid changes in Niemann-Pick disease type C brain: personal experience and review of the literature. *Neurochem Res*. 1999 Apr;24(4):481-9. doi: 10.1023/a:1022575511354. PMID: 10227680.
46. Bauer P, Balding DJ, Klünemann HH, Linden DE, Ory DS, Pineda M, Priller J, Sedel F, Muller A, Chadha-Boreham H, Welford RW, Strasser DS, Patterson MC. Genetic screening for Niemann-Pick disease type C in adults with neurological and psychiatric symptoms: findings from the ZOOM study. *Hum Mol Genet*. 2013 Nov 1;22(21):4349-56. doi: 10.1093/hmg/ddt284. Epub 2013 Jun 16. PMID: 23773996; PMCID: PMC3792693.
47. Romanello M, Zampieri S, Bortolotti N, Deroma L, Sechi A, Fiumara A, Parini R, Borroni B, Brancati F, Bruni A, Russo CV, Bordugo A, Bembi B, Dardis A. Comprehensive evaluation of plasma 7-

- ketocholesterol and cholestan-3 β ,5 α ,6 β -triol in an Italian cohort of patients affected by Niemann-pick disease due to NPC1 and SMPD1 mutations. *Clin Chim Acta*. 2016;455:39–45. doi: 10.1016/j.cca.2016.01.003.
48. Giese, AK., Mascher, H., Grittner, U. et al. A novel, highly sensitive and specific biomarker for Niemann-Pick type C1 disease. *Orphanet J Rare Dis* 10, 78 (2015). <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0274-1>.
 49. W.L. Chuang, J. Pacheco, S. Cooper, M.M. McGovern, G.F. Cox, J. Keutzer, X.K. Zhang, Lyso-sphingomyelin is elevated in dried blood spots of Niemann-Pick B patients, *Mol. Genet. Metab.* (2014), <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.11.012>.
 50. R.W.D. Welford, M. Garzotti, C. Marques Lourenço, E. Mengel, T. Marquardt, J. Reunert, Y. Amraoui, S.A. Kolb, O. Morand, P. Groenen, Plasma lysosphingomyelin demonstrates great potential as a diagnostic biomarker for Niemann-Pick Disease type C in a retrospective study, *PLoS One* (2014)
 51. Walterfang M, Patenaude B, Abel LA, et al. Subcortical volumetric reductions in adult Niemann-Pick disease type C: a cross-sectional study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:1334–1340.
 52. Pineda M, Perez-Poyato MS, O'Callaghan M, et al. Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann-Pick disease type C: a case series. *Mol Genet Metab* 2010;99:358–366.
 53. Walterfang M, Abel LA, Desmond P, et al.: Cerebellar volume correlates with saccadic gain and ataxia in adult Niemann-Pick type C. *Mol Genet Metab.* 2013;108(1): 85–9.
 54. . Walterfang M, Macfarlane MD, Looi JC, et al.: Pontine-to-midbrain ratio indexes ocular-motor function and illness stage in adult Niemann-Pick disease type C.
 55. Terbeek J, Latour P, Van Laere K, et al.: Abnormal dopamine transporter imaging in adult-onset Niemann-Pick disease type C. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; 36: 107–8.
 56. Mengel E, Bembi B, Del Toro M, Deodato F, Gautschi M, Grunewald S, Grønborg S, Héron B, Maier EM, Roubertie A, Santra S, Tytki-Szymanska A, Day S, Symonds T, Hudgens S, Patterson MC, Guldborg C, Ingemann L, Petersen NHT, Kirkegaard T, Í Dali C. Clinical disease progression and biomarkers in Niemann-Pick disease type C: a prospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Nov 23;15(1):328. doi: 10.1186/s13023-020-01616-0. Erratum in: *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Jun 1;16(1):246. PMID: 33228797; PMCID: PMC7684888.
 57. Benussi A, Alberici A, Premi E, et al.: Phenotypic heterogeneity of Niemann-Pick disease type C in monozygotic twins. *J Neurol.* 2015; 262(3): 642–7.
 58. Battisti C, Tarugi P, Dotti MT, et al.: Adult onset Niemann-Pick type C disease: A clinical, neuroimaging and molecular genetic study. *Mov Disord.* 2003; 18(11): 1405–9.
 59. Walterfang M, Fietz M, Fahey M, et al.: The neuropsychiatry of Niemann-Pick type C disease in adulthood. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006; 18(2): 158–70.
 60. Bergeron D, Poulin S, Laforce R Jr: Cognition and anatomy of adult Niemann-Pick disease type C: Insights for the Alzheimer field. *Cogn Neuropsychol.* 2017; 1–14.

61. Kumar A, Chugani HT: Niemann-Pick disease type C: unique 2-deoxy-2[18F] fluoro-D glucose PET abnormality. *Pediatr Neurol.* 2011; 44(1): 57–60.
62. Walterfang M, Abel LA, Desmond P, et al.: Cerebellar volume correlates with saccadic gain and ataxia in adult Niemann-Pick type C. *Mol Genet Metab.* 2013; 108(1): 85–9.
63. Tedeschi G, Bonavita S, Barton NW, et al.: Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in the clinical evaluation of patients with Niemann-Pick type C disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 65(1): 72–9.
64. Galanaud D, Tourbah A, Lehericy S, et al.: 24 month-treatment with miglustat of three patients with Niemann-Pick disease type C: follow up using brain spectroscopy. *Mol Genet Metab.* 2009; 96(2): 55–8.
65. Zarowski M, Steinborn B, Gurda B, et al.: Treatment of cataplexy in Niemann-Pick disease type C with the use of miglustat. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011; 15(1): 84–7.
66. Smit LS, Lammers GJ, Catsman-Berrevoets CE: Cataplexy leading to the diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Pediatr Neurol.* 2006; 35(1): 82–4.
67. Philippart M, Engel J Jr, Zimmerman EG: Gelastic cataplexy in Niemann-Pick disease group C and related variants without generalized sphingomyelinase deficiency. *Ann Neurol.* 1983; 14(4): 492–3.
68. Koens LH, Kuiper A, Coenen MA, et al.: Ataxia, dystonia and myoclonus in adult patients with Niemann-Pick type C. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11(1): 121.
69. Canafoglia L, Bugiani M, Uziel G, et al.: Rhythmic cortical myoclonus in Niemann-Pick disease type C. *Mov Disord.* 2006; 21(9): 1453–6.
70. Piña-Aguilar RE, Vera-Loaiza A, Chacón-Camacho OF, et al.: Clinical and genetic characteristics of mexican patients with juvenile presentation of niemann-pick type C disease. *Case Rep Neurol Med.* 2014; 2014: 785890.
71. Iodice R, Dubbioso R, Topa A, et al.: Electrophysiological characterization of adult-onset Niemann-Pick type C disease. *J Neurol Sci.* 2015; 348(1–2): 262–5.
72. Higgins JJ, Patterson MC, Dambrosia JM, et al.: A clinical staging classification for type C Niemann-Pick disease. *Neurology.* 1992; 42(12): 2286–90.
73. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, et al.: Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: A randomised controlled study. *Lancet Neurol.* 2007; 6(9): 765–72.
74. Hahn AF, Gilbert JJ, Kwarciak C, et al.: Nerve biopsy findings in Niemann-Pick type II (NPC). *Acta Neuropathol.* 1994; 87(2): 149–54.
75. Zafeiriou DI, Triantafyllou P, Gombakis NP, et al.: Niemann-pick type C disease Page 9 of 13 F1000Research 2018, 7(F1000 Faculty Rev):194 Last updated: 15 FEB 2018 associated with peripheral neuropathy. *Pediatr Neurol.* 2003; 29(3): 242–4.

76. Di Lazzaro V, Oliviero A, Tonali PA, et al.: Noninvasive in vivo assessment of cholinergic cortical circuits in AD using transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 2002; 59(3): 392–7.
77. Benussi A, Padovani A, Borroni B: Transcranial Magnetic Stimulation in Alzheimer's Disease and Cortical Dementias. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*. 2015; 05(03).
78. Manganelli F, Dubbioso R, Iodice R, et al.: Central cholinergic dysfunction in the adult form of Niemann Pick disease type C: a further link with Alzheimer's disease? *J Neurol*. 2014; 261(4): 804–8.
79. Kılıç M, Kasapkara ÇS, Kılavuz S, Mungan NÖ, Biberoğlu G. A possible biomarker of neurocytolysis in infantile gangliosidoses: aspartate transaminase. *Metab Brain Dis*. 2019 Apr;34(2):495-503. doi: 10.1007/s11011-019-0391-y. Epub 2019 Feb 2. PMID: 30712135.
80. Ory DS, Ottinger EA, Farhat NY, et al.: Intrathecal 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin decreases neurological disease progression in Niemann-Pick disease, type C1: a non-randomised, open-label, phase 1-2 trial. *Lancet*. 2017; 390(10104): 1758–68.
81. Crumling MA, Liu L, Thomas PV, et al.: Hearing loss and hair cell death in mice given the cholesterol-chelating agent hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *PLoS One*. 2012; 7(12): e53280.
82. Alam MS, Getz M, Haldar K: *Chronic* administration of an HDAC inhibitor treats both neurological and systemic Niemann-Pick type C disease in a mouse model. *Sci Transl Med*. 2016; 8(326): 326ra23.
83. Helquist P, Maxfield FR, Wiech NL, et al.: Treatment of Niemann–pick type C disease by histone deacetylase inhibitors. *Neurotherapeutics*. 2013; 10(4):688–97.
84. Pipalia NH, Cosner CC, Huang A, et al.: Histone deacetylase inhibitor treatment dramatically reduces cholesterol accumulation in Niemann-Pick type C1 mutant human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(14): 5620–5.
85. Kim SJ, Lee BH, Lee YS, et al.: Defective cholesterol traffic and neuronal differentiation in neural stem cells of Niemann-Pick type C disease improved by valproic acid, a histone deacetylase inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; 360(3): 593–9.
86. Munkacsı AB, Chen FW, Brinkman MA, et al.: An “exacerbate-reverse” strategy in yeast identifies histone deacetylase inhibition as a correction for cholesterol and sphingolipid transport defects in human Niemann-Pick type C disease. *J Biol Chem*. 2011; 286(27): 23842–51.
87. Di XJ, Han DY, Wang YJ, et al.: SAHA enhances Proteostasis of epilepsy-associated $\alpha 1(A322D)\beta 2\gamma 2$ GABAA receptors. *Chem Biol*. 2013; 20(12): 1456–68.
88. Brown MS, Goldstein JL: The SREBP Pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell*. 1997;89(3):331–40. 10.1016/S0092-8674(00)80213-5.
89. Kuech EM, Brogden G, Naim HY: Alterations in membrane trafficking and pathophysiological implications in lysosomal storage disorders. *Biochimie*. 2016;130:152–62. 10.1016/j.biochi.2016.09.011.

90. March PA, Thrall MA, Brown DE, et al. : GABAergic neuroaxonal dystrophy and other cytopathological alterations in feline Niemann-Pick disease type C. *Acta Neuropathol.* 1997;94(2):164–72. 10.1007/s004010050689 – DOI.
91. Zervas M, Dobrenis K, Walkley SU: Neurons in Niemann-Pick disease type C accumulate gangliosides as well as unesterified cholesterol and undergo dendritic and axonal alterations. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2001;60(1):49–64. 10.1093/jnen/60.1.49.
92. Pressey SN, Smith DA, Wong AM, et al. : Early glial activation, synaptic changes and axonal pathology in the thalamocortical system of Niemann-Pick type C1 mice. *Neurobiol Dis.* 2012;45(3):1086–100. 10.1016/j.nbd.2011.12.027.
93. Walkley SU, Baker HJ, Rattazzi MC, et al. : Neuroaxonal dystrophy in neuronal storage disorders: evidence for major GABAergic neuron involvement. *J Neurol Sci.* 1991;104(1):1–8. 10.1016/0022-510X(91)90208.
94. Horoupian DS, Yang SS: Paired helical filaments in neurovisceral lipidosis (juvenile dystonic lipidosis). *Ann Neurol.* 1978;4(5):404–11. 10.1002/ana.410040504.
95. Love S, Bridges LR, Case CP: Neurofibrillary tangles in Niemann—Pick disease type C. *Brain.* 1995;118(Pt 1):119–29. 10.1093/brain/118.1.119.
96. Suzuki K, Parker CC, Pentchev PG, et al. : Neurofibrillary tangles in Niemann-Pick disease type C. *Acta Neuropathol.* 1995;89(3):227–38. 10.1007/s004010050241.
97. Chiba Y, Komori H, Takei S, et al. : Niemann-Pick disease type C1 predominantly involving the frontotemporal region, with cortical and brainstem Lewy bodies: an autopsy case. *Neuropathology.* 2014;34(1):49–57. 10.1111/neup.12047.
98. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, et al. : Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol.* 2006;112(4):389–404. 10.1007/s00401-006-0127-z.
99. Brier MR, Gordon B, Friedrichsen K, et al. : Tau and A β imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease. *Sci Transl Med.* 2016;8(338):338ra66. 10.1126/scitranslmed.aaf2362.
100. Schöll M, Lockhart SN, Schonhaut DR, et al. : PET Imaging of Tau Deposition in the Aging Human Brain. *Neuron.* 2016;89(5):971–82. 10.1016/j.neuron.2016.01.028.
101. Tamayanthi Rajakumar, Andrew B. , Munkacs, and Stephen L. Sturley (2017). Exacerbating and reversing lysosomal storage diseases: from yeast to humans. *Microbial Cell* 4(9): 278-293. doi: 10.15698/mic2017.09.588.
102. Hargitai J, Lewis H, Boros I, et al. Bimoclomol, a heat shock protein co-inducer, acts by the prolonged activation of heat shock factor-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;307(3):689–695. doi: 10.1016/s0006-291x(03)01254-3.
103. Nakasone N, Nakamura Y, Higaki K, Oumi N, Ohno K, Ninomiya H. Endoplasmic reticulum-associated degradation of Niemann-Pick C1. *J Biol Chem.* 2014;289(28):19714–19725. doi: 10.1074/jbc.m114.549915.

104. Macías-Vidal J, Girós M, Guerrero M, et al. The proteasome inhibitor bortezomib reduced cholesterol accumulation in fibroblasts from Niemann-Pick type C patients carrying missense mutations. *FEBS J.* 2014;281(19):4450–4466. doi: 10.1111/febs.12954.
105. Mu T, Ong D, Wang Y, et al. Chemical and biological approaches synergize to ameliorate protein-folding diseases. *Cell.* 2008;134(5):769–781. doi: 10.1016/j.cell.2008.06.037.
106. Zampieri S, Bembi B, Rosso N, Filocamo M, Dardis A. Treatment of human fibroblasts carrying NPC1 missense mutations with MG132 leads to an improvement of intracellular cholesterol trafficking. *JIMD Rep.* 2012;2:59–69. doi: 10.1007/8904_2011_49.
107. Kirkegaard T, Gray J, Priestman D, et al. Heat shock protein-based therapy for sphingolipidoses. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1–2):S75. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.11.178.
108. Friedmann T, Roblin R. Gene therapy for human genetic disease? *Science.* 1972; 175: 949-955
109. Bulcha J.T, Wang Y., Ma H., Tai P.W.L., Gao G. Viral vector platforms within the gene therapy landscape. *Signal Transduct Target Ther.* 2021; 6: 53.
110. Tucci F., Galimberti S., Naldini L., Valsecchi M.G., Aiuti A. A systematic review and meta-analysis of gene therapy with hematopoietic stem and progenitor cells for monogenic disorders. *Nat Commun.* 2022; 13: 1315.
111. Loftus S, et al. Rescue of neurodegeneration in Niemann-Pick C mice by a prion-promoter-driven *Npc1* cDNA transgene. *Hum Mol Genet.* 2002;11(24):3107–3114. doi: 10.1093/hmg/11.24.3107.
112. Zhang M, Strnatka D, Donohue C, Hallows J, Vincent I, Erickson R. Astrocyte-only *Npc1* reduces neuronal cholesterol and triples life span of *Npc1*^{-/-} mice. *J Neurosci Res.* 2008;86(13):2848–2856. doi: 10.1002/jnr.21730.
113. Kapur R, Donohue C, Jelinek D, Erickson R. Amelioration of enteric neuropathology in a mouse model of Niemann-Pick C by *Npc1* expression in enteric glia. *J Neurosci Res.* 2009;87(13):2994–3001. doi: 10.1002/jnr.22126.
114. Baudry M, Yao Y, Simmons D, Liu J, Bi X. Postnatal development of inflammation in a murine model of Niemann-Pick type C disease: immunohistochemical observations of microglia and astroglia. *Exp Neurol.* 2003;184(2):887–903. doi: 10.1016/s0014-4886(03)00345-5.
115. Chen G, Li H, Chen Y, Gu X, Duan S. Decreased estradiol release from astrocytes contributes to the neurodegeneration in a mouse model of Niemann-Pick disease type C. *Glia.* 2007;55(15):1509–1518. doi: 10.1002/glia.20563.
116. Lopez M, Klein A, Dimbil U, Scott M. Anatomically defined neuron-based rescue of neurodegenerative Niemann-Pick Type C disorder. *J Neurosci.* 2011;31(12):4367–4378. doi: 10.1523/jneurosci.5981-10.2011.
117. Zhu Z, Zheng T, Lee C, Homer R, Elias J. Tetracycline-controlled transcriptional regulation systems: advances and application in transgenic animal modeling. *Semin Cell Dev Biol.* 2002;13(2):121–128. doi: 10.1016/s1084-9521(02)00018-6.

118. German D, Quintero E, Liang C, et al. Selective neurodegeneration, without neurofibrillary tangles, in a mouse model of Niemann-Pick C disease. *J Comp Neurol.* 2001;433(3):415–425. doi: 10.1002/cne.1149.
119. Iturriaga C, Pineda M, Fernandez-Valero E, Vanier M, Coll M. Niemann-Pick C Disease in Spain: clinical spectrum and development of a disability scale. *J Neurol Sci.* 2006;249(1):1–6.
120. Sarna J, Larouche M, Marzban H, Sillitoe R, Rancourt D, Hawkes R. Patterned Purkinje cell degeneration in mouse models of Niemann-Pick type C disease. *J Comp Neurol.* 2003;456(3):279–291. doi: 10.1002/cne.10522.
121. Erickson, R.P. Current controversies in Niemann–Pick C1 disease: steroids or gangliosides; neurons or neurons and glia. *J Appl Genetics* 54, 215–224 (2013). <https://doi.org/10.1007/s13353-012-0130-0>.
122. Yanjanin, N.M., Vélez, J.I., Gropman, A., King, K., Bianconi, S.E., Conley, S.K. ve diğerleri. (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.
123. Karimzadeh, P., Tonekaboni, S.H., Ashrafi, M.R., Shafeghati, Y., Rezayi, A., Salehpour, S. ve diğerleri. (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.
124. Patterson MC, Mengel E, Vanier MT, Schwierin B, Muller A, Cornelisse P, Pineda M; NPC Registry investigators. Stable or improved neurological manifestations during miglustat therapy in patients from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C: an observational cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 May 28;10:65. doi: 10.1186/s13023-015-0284-z. PMID: 26017010; PMCID: PMC4462071.
125. Imrie J, Heptinstall L, Knight S, Strong K. Observational cohort study of the natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK: a 5-year update from the UK clinical database. *BMC Neurol.* 2015;15:257.
126. Millat G, Marçais C, Tomasetto C, et al. Niemann-Pick C1 disease: correlations between NPC1 mutations, levels of NPC1 protein, and phenotypes emphasize the functional significance of the putative sterol-sensing domain and of the cysteine-rich luminal loop. *Am J Hum Genet.* 2001;68:1373–85.
127. Solomon BI, Smith AC, Sinaii N, Farhat N, King MC, Machielse L, Porter FD. Association of Miglustat With Swallowing Outcomes in Niemann-Pick Disease, Type C1. *JAMA Neurol.* 2020 Dec 1;77(12):1564-1568. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.3241. PMID: 32897301; PMCID: PMC7489403.
128. Oninla V.O., Breiden B., Babalola J.O., Sandhoff K. Acid sphingomyelinase activity is regulated by membrane lipids and facilitates cholesterol transfer by NPC2. *J. Lipid Res.* 2014;55:2606–2619. doi: 10.1194/jlr.M054528.
129. Kölzer M., Werth N., Sandhoff K. Interactions of acid sphingomyelinase and lipid bilayers in the presence of the tricyclic antidepressant desipramine. *FEBS Lett.* 2004;559:96–98. doi: 10.1016/S0014-5793(04)00033-X.

130. Hurwitz R., Ferlinz K., Sandhoff K. The tricyclic antidepressant desipramine causes proteolytic degradation of lysosomal sphingomyelinase in human fibroblasts. *Biol. Chem. Hoppe Seyler.* 1994;375:447–450. doi: 10.1515/bchm3.1994.375.7.447.
131. Bhuvaneswaran C., Venkatesan S., Mitropoulos K.A. Lysosomal accumulation of cholesterol and sphingomyelin: Evidence for inhibition of acid sphingomyelinase. *Eur. J. Cell Biol.* 1985;37:98–106.
132. Shen D., Wang X., Li X., Zhang X., Yao Z., Dibble S., Dong X.P., Yu T., Lieberman A.P., Showalter H.D., et al. Lipid storage disorders block lysosomal trafficking by inhibiting a TRP channel and lysosomal calcium release. *Nat. Commun.* 2012;3:731. doi: 10.1038/ncomms1735.
133. Chien YH, Peng SF, Yang CC, Lee NC, Tsai LK, Huang AC, et al. Long-term efficacy of miglustat in paediatric patients with Niemann-pick disease type C. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36:129–137. doi: 10.1007/s10545-012-9479-9.
134. Chien YH, Lee NC, Tsai LK, Huang AC, Peng SF, Chen SJ, Hwu WL. Treatment of Niemann-pick disease type C in two children with miglustat: initial responses and maintenance of effects over 1 year. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:826. doi: 10.1007/s10545-007-0630-y.
135. Topçu, M., Aktas, D., Öztoprak, M. *et al.* Prospective Turkish Cohort Study to Investigate the Frequency of Niemann-Pick Disease Type C Mutations in Consanguineous Families with at Least One Homozygous Family Member. *Mol Diagn Ther* 21, 643–651 (2017). <https://doi.org/10.1007/s40291-017-0293-9>
136. Wu C, Iwamoto T, Hossain MA, Akiyama K, Igarashi J, Miyajima T, Eto Y. A combination of 7-ketocholesterol, lysosphingomyelin and bile acid-408 to diagnose Niemann-Pick disease type C using LC-MS/MS. *PLoS One.* 2020 Sep 8;15(9):e0238624. doi: 10.1371/journal.pone.0238624. PMID: 32898135; PMCID: PMC7478639.
137. Lee S, Lee H, Kim S, Jeong Y, Jin H, Bae J, et al. Two siblings with adolescent/adult onset Niemann-Pick Disease Type C in Korea. *J Korean Med Sci.* 2016;31(7):1168.
138. Patterson M, Garver W, Giugliani R, Imrie J, Jahnova H, Meaney F, et al. Long-term survival outcomes of patients with Niemann-Pick disease type C receiving miglustat treatment: a large retrospective observational study. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(5):1060–9.
139. Yanjanin NM, Vélez JI, Gropman A, King K, Bianconi SE, Conley SK, Brewer CC, Solomon B, Pavan WJ, Arcos-Burgos M, Patterson MC, Porter FD. Linear clinical progression, independent of age of onset, in Niemann-Pick disease, type C. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010 Jan 5;153B(1):132–40. doi: 10.1002/ajmg.b.30969. PMID: 19415691; PMCID: PMC2798912.
140. Patterson M.C., Mengel E., Wijburg F.A., Muller A., Schwierin B., Drevon H., Vanier M.T., Pineda M. Disease and patient characteristics in NP-C patients: Findings from an international disease registry. *Orphanet J. Rare Dis.* 2013;8:12. doi: 10.1186/1750-1172-8-12.
141. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Aile-2021-45632>
142. İnci A, Okur İ, Esendağlı G, Okur A, Olgaç A, Ezgü FS, Tümer L. Patient With Niemann-Pick Type C Presenting With a Jaw Mass Characterized With Lymph Node Involvement by Niemann-Pick Cells. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018 Apr;40(3):243–245. doi: 10.1097/MPH.0000000000000881. PMID: 28692552.

8. ÖZET

Niemann Pick Tip C hastalığı, NPC1 ve NPC2 genlerinde otozomal resesif mutasyonlardan kaynaklanan nadir, ilerleyici bir hastalıktır. Hastalık nörovisseral tutulum gösterir, enzim eksikliği yoktur. Nörolojik belirtilerin başlama yaşı; hastalık ağırlığı, hastalık ilerleme hızı ve beklenen yaşam süresi için bir belirleyici olarak kabul edilmiştir. Hastalık ne kadar erken ve hızlı teşhis edilirse hastaların yaşam kalitesini artırmak daha erken mümkün olur. Henüz hastalığa özgü iyileştirici bir tedavi mevcut değildir ve onaylı tek tedavi miglustattır. Hastalığın yönetiminin temel dayanağı, multidisipliner ve multiprofesyonel uzman ekiplerince kullanılan semptomatik destekleyici tedavidir. Literatüründe Niemann Pick Tip C hastalığı ile ilgili demografik veriler, NPCCSS skoru ve laboratuvar parametreleri ile lysosfingolipid değerlerini karşılaştıran makale sayısı sınırlıdır. Hastalarda klinik ağırlığın doğru belirlenmesi gerekmektedir. Literatürde klinik şiddetinin belirlenmesinde kullanılan spesifik bir biyobelirteç yoktur. NPCCSS vb. klinik ölçekler kullanılmaktadır. Kullanılan başlıca biyobelirteçler oksisteroller, Lyso-SM-509, Lyso-sfingomiyelin, Safra asit deriveleridir. Yapılan çalışmalarda Lyso SM509/Lyso SM oranının NP-C hastalarında arttığı görülmüştür. Çalışmamızda, Gazi Üniversitesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nda Niemann Pick Tip C tanısı ile izlenmekte olan hastalarda Lizosfingolipid düzeyi ile NPCCSS ve epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri arasında korelasyon araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen olguların cinsiyet, yaş, tanı anında yaş, ilk başvuru yaşı, aile hikayesi, akrabalık derecesi, alınan medikal tedavi, ayrıntılı fizik muayene ve NPCCSS skoru ile ilgili bilgiler

toplandı. Laboratuvar tetkiklerinden; tam kan sayımı, AST, ALT, GGT, bilirubin, albümin, INR ve lysosfingolipid değerleri arşivden tarandı. Bunun yanı sıra radyolojik ve genetik veriler elde edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların (sekizi erkek, sekizi kız) ve yaş ortalaması 9.5 ± 6.8 yıl idi. erken infantil dönemde üç hasta (%19), geç infantil dönemde dört hasta (%25), juvenil dönemde beş hasta (%31), nörolojik bulgusu olmayan grupta ise dört hasta (%25) mevcuttu. Çalışmamızda yetişkin dönemde hasta yoktu. Nörolojik bulgusu olanların %83.3'ünde VSBP saptandı. NPCCSS skoru ile lysosfingolipid değerleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Alt kategorilerden bilişsel alanda skor arttıkça Lyso-SM509/Lyso-SM oranının azaldığı görüldü ($p<0.05$). Olgularımızın tümünde genetik analiz gerçekleştirildi. Hastalarda NPC1 geninde mutasyonlar saptandı. Genel olarak hastalarda saptanan varyantların dokuzu Human Gene Mutation Database (HGMD) veri tabanında birer mutasyon olarak tanımlanmıştı. Çalışmamız lyso-SM509/lyso-SM değerinin hastalığın tanımlanmasına yardımcı biyobelirteç olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Daha büyük örneklem sayısı ve hastaların tekrarlayan vizitlerindeki NPCSS ve lizosfingolipid paneli ile analizlerinin sonuçlarının değerlendirilmesiyle hastalığın izleminde ve prognozunun belirlenmesinde gelecekteki çalışmalara referans olacağını düşünmekteyiz.

9. SUMMARY

Niemann Pick Type C is a rare, progressive disease caused by autosomal recessive mutations on NPC1 and NPC2 genes with neurovisceral involvement. Enzymatic deficiency is not seen. The age at which neurological symptoms present is predictive for severity and progression of the disease process as well as estimated life expectancy. With an early and accurate diagnosis, improvements in the patient's life could be implemented earlier. A curative treatment has not been founded yet and so far, the only approved medication is miglustat. The mainstay of the treatment is symptomatic, supportive therapy provided by multidisciplinary and multiprofessional teams. Literature regarding demographic data, NPCCSS score, laboratory parameters and lysosphingolipid values seen in the Niemann Pick Type C is limited. While it is important to establish the clinical severity, the literature also lacks in providing a specific biomarker to evaluate it. As a result, the severity of the disease is determined by clinical scales such as NPCCSS. Oxysterols, Lyso-SM-509 and Lyso-sphingomyelin are frequently used biomarkers derived from bile-acids. Multiple studies had demonstrated the rate of Lyso SM509/Lyso SM is increased in NP-C patients. In our study in Gazi University Pediatric Metabolism Department, we aimed to search for a correlation between lysosphingolipid levels and NPCCSS, epidemiologic, clinical and laboratory features. Data regarding gender, current age, age at diagnosis, symptoms at presentation, family history, blood-relationship among parents, medical treatment that had been given so far, detailed physical examination and NPCCS scores of included patients are collected. Complete blood count, AST,

ALT, GGT, bilirubin, albumin, INR and lysosyphingolipid levels are reviewed within patient files. Radiologic and genetic data are also collected. The mean age of patients (eight male and eight female) . was 9.5 ± 6.8 . Three patients (%19) were at early infantile period, four patients (%25) were at late infantile period and five patients (%31) were at juvenile period, while four patients (%25) didn't have neurological symptoms. We did not have an adult patient in our study. VSBP was being founded in the %83,3 of the patients with neurological symptoms. There was no statistically significant correlation between NPCCSS score and lysosyphingolipid levels. Within lower categories, as cognitive score is risen, the rate of Lyso-SM509/Lyso-SM is found to be decreased ($p<0.05$). Genetical analysis had been done in all of our patients and mutations in NPC1 gene were detected. Nine of the detected variants were defined as mutations in the Human Gene Mutation Database (HGMD). Our study supports the usage of lyso-SM509/lyso-SM level as a biomarker to define the disease. Evaluation of repeated NPCCSS scoring and lysosyphingolipid panel in a larger sample size might be utilized as a reference for future studies to monitorize the disease process and predict the prognosis.

10. EKLER

EK-1 Etik Kurul Onayı



11. ÖZGEÇMİŞ

