

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

FARKLI NÖROLOJİK BULGULARA SAHİP ERİŞKİN HASTALARDA
SEREBROTENDİNÖZ KSANTOMATOZİS TARAMASI

AYGÜN HAJIKHANOVA
TIPTA UZMANLIK TEZİ

PROF. DR. NUR ARSLAN
TEZ DANIŞMANI

İZMİR 2021

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle faydalı olabilmek için elinden gelenin fazlasını sunan, her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm kıymetli ve danışman hoca statüsünü hakkıyla yerine getiren Sn. Prof. Dr. Nur ARSLAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi, deneyim ve rehberliğini hiçbir zaman benden esirgemeyen değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Murat DUMAN'a,

Araştırmamın uygulama aşamasında yardımları ve sağladığı manevi destek ile Nöroloji Bilim Dalı Uzm. Dr. Didem UZ'a ve Nöroloji Anabilim Dalı'nın değerli Öğretim Üyeleri'ne

Çalışmam boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Uzm. Dr. Pelin TEKE KISA ve Uzm. Dr. Zümrüt ARSLAN GÜLTEN başta olmak üzere birbirinden değerli tüm Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı uzmanlarına,

Asistanlık hayatım süresince her zaman samimiyeti, güleryüzlülüğü, motivasyonu ve desteklerini benden esirgemeyen değerli eşkıdemlerim Asist. Dr. Emil NURİYEV, Asist. Dr. Gülçin KAYMAKOĞLU, Asist. Dr. Fulya METE, Asist. Dr. Mustafa HALK, Asist. Dr. Sevsen ALTINÖZ, Asist. Dr. Ekin SAY YILDIRIM, Uzm. Dr. Meryem BADEM ve dostum Op.Dr. Aysel İBRAHİMLİ'ye

Yaşamımın her döneminde olduğu gibi, asistanlık süresinde de hoşgörü, desteğini esirgemedikleri ve bana duydukları güven için aileme;

Sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Dr. Aygun HAJIKHANOVA

İzmir, 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
1.1.Giriş.....	1
1.2. Amaç.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım.....	2
2.2. Patogenez.....	2
2.3. Epidemiyoloji.....	3
2.4. Klinik Bulgular.....	4
2.4.1. Sistemik Bulgular.....	4
2.4.2 Nörolojik Tutulum.....	6
2.5. Tanı.....	7
2.5.1 Nörogörüntüleme Yöntemleri.....	7
2.5.2. Laboratuvar Analizleri.....	8
2.5.3. Moleküler Genetik Testler.....	8
2.5.4. Mignarri Şüphe İndeksi.....	8
2.6. Ayırıcı tanı.....	10
2.7. Tedavi.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
4. BULGULAR.....	15
5. TARTIŞMA.....	19
6. SONUÇLAR.....	22
KAYNAKLAR.....	23
EKLER.....	27
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	27
Ek 2. Veri Değerlendirme Formu.....	28

TABLÖLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1. Mignarri şüphe indeksi.....	9
Tablo 2. Olguların cinsiyete göre dağılımı.....	15
Tablo 3. Yaş gruplarına göre Mignarri indeksi değerleri.....	17
Şekil 1. Serebrotendinoz ksantomatozis patogenezinin şematik gösterimi.....	3
Şekil 2. Achilles tendon ksantomları.....	5
Şekil 3. Beyin MRG: Dentat çekirdekte hiperintensite.....	8
Şekil 4. Serebrotendinoz ksantomatozis tanı algoritmi.....	10



KISALTMALAR

BT: Beyin Tomografisi

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

CTX: Serebrotendinöz Ksantomatozis

CDCA: Kenodeoksikolik Asit

CoQ10: Coenzyme Q10

EEG: Elektoransefalografi

EMG: Elektromiyografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme



ÖZET

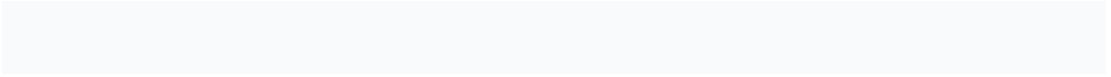
Giriş ve amaç: Serebrotendinöz ksantomatozis (CTX; OMIM#213700), vücutta kolestanol birikimi ile karakterize, otozomal resesif geçişli safra asit sentezi metabolizması bozukluğudur. Bu Hastalık Achilles tendonu başta olmak üzere tendon ksantomları, kronik ishal, juvenil katarakt, ataksi, spastik paraparezi, epilepsi, Parkinsonizm, polinöropati, psikiyatrik bozukluklar ve dentat nukleusta sinyal değişiklikleri ile karakterizedir. Bu çalışmanın amacı, 18 yaş üzerinde, farklı nörolojik tablolarla nöroloji kliniğinde yatarak takip edilmekte olan ve tanısı konulmamış olan hastalarda CTX hastalığını selektif olarak taramaktır.

Gereç ve yöntem: Erişkin nöroloji servisinde farklı nörolojik bulgular nedeniyle yatan ve kesin tanıları konulmamış olan 220 hasta Mignarri şüphe indeksi ile değerlendirildi. Mignarri indeksi 100'ün üzerinde olan hastalardan plazma kolestanol düzeyi gönderildi, 200'ün üzerinde olan hastalara ise plazma kolestanol düzeyi incelemesi ve *CYP27A1* geninde genetik inceleme yapıldı. Plazma kolestanol düzeyi 18 hastada, genetik çalışma 7 hastada yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 220 hastanın yaş ortalaması 57.9 ± 18.7 yıl idi. Hastaların 126'sı (%57.3) kadın idi. Hastaların 163'ünde (%74.1) polinöropati, 55'inde (%25.0) ataksi, 18'inde (%8.2) epilepsi, 16'sında (%7.3) spastik paraparezi, 12'sinde (%5.5) Parkinsonizm, 2'sinde (%0.9) entelektüel disabilite saptandı. 36 olguda (%16.4) psikiyatrik bozukluklar mevcuttu. MRG incelemesi yapılan 216 hastanın hiçbirinde dentat nukleusta tutulum saptanmadı. 30 hastanın MRG incelemesi normaldi. Diğer hastalarda farklı tutulumlar tespit edildi. İki hastada çocukluk çağında ishal, iki hastada erken yaşta ortaya çıkan katarakt, bir hastada Achilles tendon ksantomu mevcuttu. Bu hastaların plazma kolestanol düzeyleri ve genetik çalışmaları normal sonuçlandı. Olguların Mignarri şüphe indeksi ortalaması 53.9 ± 37.9 (minimum-maksimum: 0-225) olarak bulundu. 202 olgunun (%91.8) Mignarri indeksi değeri 100'ün altında, 15 olgunun (%6.8) Mignarri şüphe indeksi 100-175 aralığında ve 3 olgunun (%1.4) değerleri 200 ve üzerinde idi. Parkinsonizm bulguları olan bir hastada, *CYP27A1* geninde bir allelede c.1151C>T (p.P384L) patojenik değişim saptandı ve aile taraması önerildi.

Sonuç ve tartışma: Sonuç olarak, CTX özellikle farklı nörolojik, psikiyatrik ve sistemik bulguların kombinasyonları ile karşımıza çıkan ilerleyici bir hastalıktır. Farklı nörolojik bulguları olan hastalarda aile öyküsü ve sistemik bulguların olması durumunda CTX akla gelmeli ve tanısal testler istenmelidir. Rutin hasta yoğunluğunun çok fazla olduğu nöroloji pratiğinde hekimlerin bu konuda farkındalığını artırmak için daha fazla çalışma yapılması gereklidir.

Anahtar kelimeler: Serebrotendinoz ksantomatozis, *CYP27A1* geni, katarakt, Achilles tendon ksantomu, nörolojik bulgular, Mignarri indeksi



SCREENING FOR CEREBROTENDINOS XANTOMATOSIS IN ADULT PATIENTS WITH DIFFERENT NEUROLOGICAL FINDINGS

Aygun Hajikhanova, MD

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Pediatrics

ABSTRACT

Introduction and Objective: Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX; OMIM#213700) is an autosomal recessive bile acid synthesis metabolism disorder characterized by accumulation of cholestanol in the body. The disease is characterized by the tendon xanthomas, especially Achilles tendon, chronic diarrhea, juvenile cataract, ataxia, spastic paraparesis, epilepsy, parkinsonism, polyneuropathy, psychiatric disorders and signal changes in the dentate nucleus. The aim of this study is to selectively screen for CTX disease in the undiagnosed patients over 18 years of age, who are being followed up in the neurology clinic with different neurological findings.

Materials and Methods: 220 undiagnosed patients hospitalized in the Neurology Service due to different neurological findings were evaluated with the Mignarri suspicion index. Plasma cholestanol level was sent to patients with Mignarri index above 100 and genetic analysis of *CYP27A1* gene were performed for patients with Mignarri index above 200. Plasma cholestanol level was performed in 18 patients, genetic study was performed in 7 patients.

Results: The mean age of 220 patients included in the study was 57.9 ± 18.7 years, 126 (57.3%) of them were women. Polyneuropathy was found in 163 (74.1%), ataxia in 55 (25.0%), epilepsy in 18 (8.2%), spastic paraparesis in 16 (7.3%), Parkinsonism in 12 (5.5%) and intellectual disability in 2 (0.9%) patients. In 36 cases (16.4%) psychiatric disorders were present. None of the 216 patients who underwent MRI examination no involvements were detected in the dentate nucleus. MRI examination of 30 patients was normal. Different involvements were detected in remained patients. In two patients had diarrhea that occurred in childhood, in two patients had cataract that occurred at an early age and one patient had Achilles tendon xanthoma. Plasma cholestanol levels and genetic tests of these patients were normal. The mean Mignarri suspicion index of the cases was found 53.9 ± 37.9 (minimum-maximum:

0-225). Mignarri index in 202 (91.8%) cases were below 100 score, in 15 (6.8%) cases were 100 -175 range and in 3 (1.4%) cases were 200 score and above. In one patient with signs of Parkinsonism c.1151C>T (p.P384L) pathogenic change was detected in one allele in the *CYP27A1* gene and family screening recommended.

Discussion and conclusion: CTX is progressive disease that presents with different neurological, psychiatric and systemic findings. In patients with different neurological findings, in case of family history and systemic findings, CTX should be considered and diagnostic tests should be requested. More studies are needed to increase the awareness of physicians on the subject in neurology practice, where routine patient density is very high.

Key words: Cerebrotendinose xanthomatosis, *CYP27A1* gene, cataract, Achilles tendon xanthoma, neurological findings, Mignarri index

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1.Giriş

Serebrotendinöz ksantomatozis (CTX; OMIM#213700), ilk olarak 1937 yılında tarif edilen, safra asit sentezinin bozulmasından kaynaklanan, organ sistemlerinde ve kanda kolestanol birikimi ile karakterize otozomal resesif bir metabolik hastalıktır (1). Hastalığın klinik bulguları, kolestanolün neredeyse tüm dokularda birikmesi sonucu ortaya çıkar ve tendon ksantomları, juvenil katarakt, çocukluk çağında başlayan kronik ishal, yenidoğan kolestazı, ilerleyici nörolojik bozukluk ve daha az sıklıkla koroner kalp hastalığı, erken başlangıçlı osteoporoz, optik disk ve retinadaki anormallikler şeklinde bulgu verir (2,3). Klinik belirtiler genellikle infantil dönemde başlar ve yaşamın birinci ve ikinci dekatında artarak devam eder (4).

Hastalığın tedavisinde oral yoldan kenodeoksikolik asit (CDCA) verilir. Kenodeoksikolik asit enzimatik yolağın ilk basamağını inhibe ederek patogeneze sorumlu olan kolestanolün üretimini ve vücutta birikimini engeller. Bu tedavi semptomların gelişmesini önler ve bulgulara gerileme sağlar (5,6).

1.2. Amaç

Bu çalışmanın amacı 18 yaş üzerinde, farklı nörolojik tablolarla nöroloji kliniğinde yatarak takip edilmekte olan hastalarda serebrotendinoz ksantomatozis (CTX) hastalığını selektif olarak taramaktır. Literatürde tanı almış olan CTX hastalarının neredeyse tamamı nörolojik bulguları ortaya çıktıktan sonra tanı aldığından, bu çalışmada yer alan hasta grubunun CTX tanısı için uygun bir tarama grubu olacağı öngörülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Serebrotendinöz ksantomatozis (CTX) (OMIM#213700) tendon ksantomları, oküler, hepatik, kardiyak ve nörolojik tutulum gösteren, multisistemik, ilerleyici, otozomal resesif geçişli nadir bir safra asit sentez metabolizması bozukluğudur (7).

2.2. Patogenez

Serebrotendinöz ksantomatozis, 2. kromozomda yer alan ve mitokondriyal bir enzim olan sterol 27-hidroksilazı kodlayan *CYP27A1* genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Gen, dokuz ekzon ve sekiz intron içerir ve en az 18.6 KB DNA'yı kapsar. Promotör bölgesi, guanidin ve sitozin kalıntıları bakımından zengindir ve transkripsiyon faktörü SP1 ve karaciğer transkripsiyon faktörü, LF-B1 için potansiyel bağlanma bölgeleri içerir (8).

Kolesterolün karaciğerde safra asitlerine dönüşümü, vücuttan atılması için ana katabolik yoludur. Bu biyosentetik yolda yer alan enzimler kolesterolün hem halka yapısını hem de yan zincirini değiştirerek, birincil safra asitleri olan kolik asit ve kenodeoksikolik asidin sentezini gerçekleştirirler (9).

Sterol 27-hidroksilaz safra asidi sentezi yolundaki sterol ara maddelerinin yan zincirinin oksidasyonunda ilk adımı katalize eden enzimdir (7). Yolaktaki hız kısıtlayıcı enzim olan kolesterol 7 alfa-hidroksilazın eksikliği sonucu, safra asidi sentezi azalır, 7 alfa-hidroksi-4-cholesten-3-one ise belirgin olarak artar. Kolestanolün öncüsü olan 4-cholesten-3-one, kan-beyin bariyerini geçerek sinir hücrelerinde kolestanole dönüşür ve birikir (10) (**Şekil 1**).

Kolestanolün CTX'deki nörolojik toksisiteden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Nörotoksik mekanizma, nöronal hücrelerde, özellikle Purkinje hücrelerinde kolestanol birikiminin etkileri ile oluşmaktadır. Ayrıca, *in vitro* kültür ortamında serebellar nöronal hücreler kolestanol ile inkübe edildiğinde, bu nöronal hücrelerde apoptozun arttığı gösterilmiştir (11).

Kolesterol üretiminde yer alan hepatik hidroksimetilglutaril Coenzim A (HMG-CoA)'nın inhibisyonu için safra asitleri gereklidir. CTX'te, hepatik HMG-CoA redüktazın artmış aktivitesi, kolesterolün fazla sentezlenmesine neden olur, böylece APO-B içeren lipoproteinlerin hepatik sekresyonunu artırır.

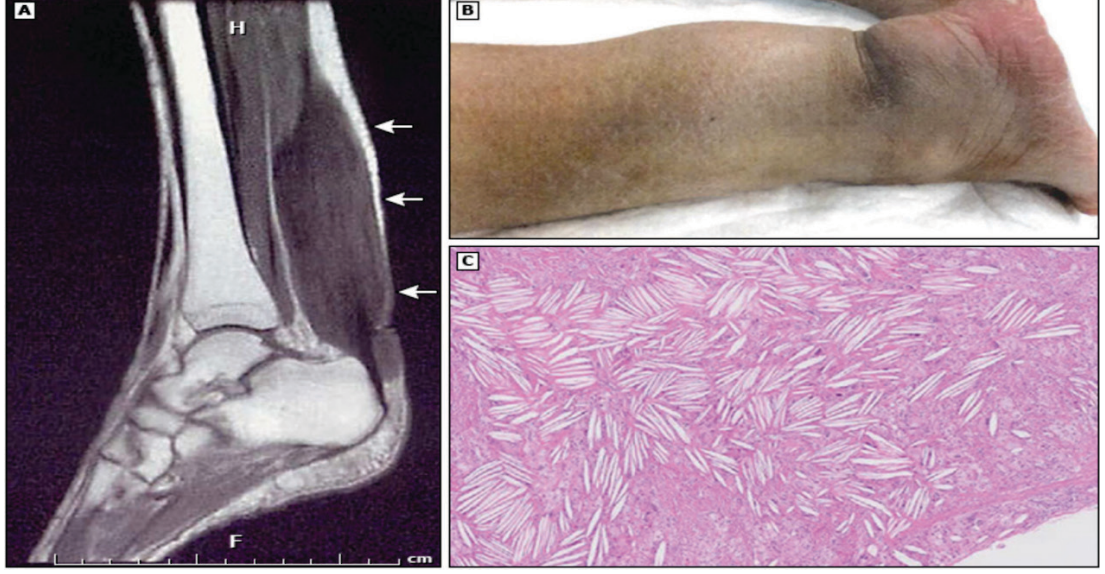
2.4.1. Sistemik Bulgular

2.4.1.1. Enterohepatik sistem - Yenidoğan döneminde görülen kolestatik sarılık, genellikle CTX'in ilk bulgusudur, ancak her hastada ortaya çıkmamaktadır. Aynı mutasyona sahip kardeşler arasında bile önemli bir klinik heterojenlik vardır. Sarılık genellikle spontan olarak gerilerken, diğer küçük bir grupta safra asitleri ile tedavi gerektirir, nadiren karaciğer yetmezliği nedeniyle karaciğer nakli olan hastalar tanımlanmıştır (19,20).

İnfanıl dönemden itibaren ortaya çıkan dirençli ishal, CTX'in bir başka erken bulgusudur. Bu semptom olguların yaklaşık %20-55'inde ortaya çıkmaktadır. Bazı hastalarda safra taşlarının da görüldüğü bildirilmiştir (18,21,22).

2.4.1.2. Oküler Sistem - Katarakt %75 hastada yaşamın ilk dekatında ortaya çıkar (1,3). Hastaların %25'inde kataraktın 40 yaşından sonra da gelişebildiği bilinmektedir. Göz muayenesinde düzensiz kortikal opasite, posterior subkapsüler katarakt veya anterior katarakt saptanabilir (23). Palpebral ksantelezmalar, optik sinir atrofi ve proptosis ortaya çıkabilecek diğer göz bulguları arasındadır.

2.4.1.3. Ksantomlar - Ksantomlar CTX'li erişkin hastaların yaklaşık %70-77'sinde görülmektedir (6,22,24). Genellikle yaşamın ikinci veya üçüncü dekatında ortaya çıkarlar. Achilles tendonu dışında tuberositas tibia, parmaklar, dirsekler gibi ekstansör tendonlarda da görülür. Ksantomlar ayrıca beyin, akciğerlerde ve kemiklerde de gelişebilir (25,26) (**Şekil 2**).



Şekil 2. Achilles tendon ksantomları

A) T2 sekanslı MRG’de Achilles tendonunda ksantom.

B) Kalınlaşmış Achilles tendon görüntüsü.

C) Hematoksilin ve eozinle boyanmış Achilles tendon dokusu: enflamatuvar dev hücrelerle karışmış köpük hücreler ve kolesterol yarıkları (25).

2.4.1.4. İskelet Sistemi - CTX’li hastalarda serum kalsiyum düzeyi normal olmasına rağmen, kalsiyum absorpsiyonunda (bozulmuş radyokalsiyum alımı ile gösterilmiştir) ve kemik mineral yoğunluğunda azalmaya bağlı osteopeni, osteoporoz ve kırıklar gibi iskelet anormalliklerinin yanısıra, lomber vertebra ve femur gibi kemiklerde oluşan granümatöz lezyonlar da gözlenmektedir (1,3,25,27).

2.4.1.5. Kardiyovasküler Sistem - CTX'teki kardiyovasküler hastalık ve aterosklerozun mekanizması tam bilinmemekle birlikte, muhtemelen çeşitli dokularda kolesterol ve kolestanolün birikimine bağlıdır. Fujiyama J., Kuriyama M. ve arkadaşlarının 1991 yılında yaptığı bir araştırmada ateroskleroz açısından tetkik edilen 7 olgunun 4’ünde koroner arterlerde daralma saptanmış, fakat bu olguların hiç birinde aterojenik risk faktörleri bulunamamıştır (28). Aterojenik risk oluşturan indeksler normal olmasına rağmen, CTX’li hastalarda ateroskleroz, koroner aterom plakları, anjina pectoris, miyokard enfarktüsü, anevrizmal koroner arter hastalığı, mitral valv yetmezliği ve atriyal septumun lipomatöz hipertrofisi gibi kardiyovasküler hastalık bulguları ortaya çıkabilmektedir. Bu tutarsızlık, CTX’li

hastalarda aterosklerozun indüklendiği benzersiz bir mekanizmanın da varlığını düşündürmektedir (29).

2.4.2 Nörolojik Tutulum

CTX hastalarında nörolojik tutulum çok geniş varyasyonlar göstermekte ve hastaların %70'inden fazlasında ortaya çıkmaktadır (22). Zeka geriliği her ne kadar erken dönem bulgusu olsa da, CTX'li çoğu hastada zeka seviyesi normal veya sınırda geridir. Entelektüel disabilite yaş ilerledikçe belirginleşmekte olup, hastaların %50'sinden fazlasında 20'li yaşlardan itibaren demans ve mental bozuklukluk gelişir. Daha çok miyelopati ve spastik paraparezi ile karakterize spinal formunda zeka seviyesi genellikle normaldir (30,31).

2.4.2.1. Piramidal Bulgular – Spastisite ve/veya serebellar bozukluk bulguları (ataksi, dismetri, disdiyokokinezi, nistagmus) genellikle yaşamın 2. ve 3. dekatında gelişir. CTX'in spinal formunda esas klinik bulgunun spastik paraparezi olduğu dokümente edilmiştir (32).

2.4.2.2. Ekstrapiramidal Bulgular – Distoni ve atipik Parkinsonizm yaklaşık %20-46 olguda ortaya çıkmaktadır (33-35). Palatal miyoklonus çok nadirdir.

2.4.2.3. Nöbetler – CTX tanısı alan vakaların yaklaşık yüzde 50'sinde nöbet bildirilmiştir (35).

2.4.2.4. Periferik nöropati - Periferik sinir tutulumu ile ilgili klinik bulgular, distal kas atrofi ve *pes cavus*'tur. Bunlara aksonal nöropatiler ve demiyelinizasyon neden olmaktadır. Duyu kusurları ise CTX'te nadir görülmektedir.

2.4.2.5. Psikiyatrik bozukluklar - Hastalarda davranış değişiklikleri, halüsinasyonlar, ajitasyon, saldırganlık, depresyon ve suisid girişimleri görülebilir (1).

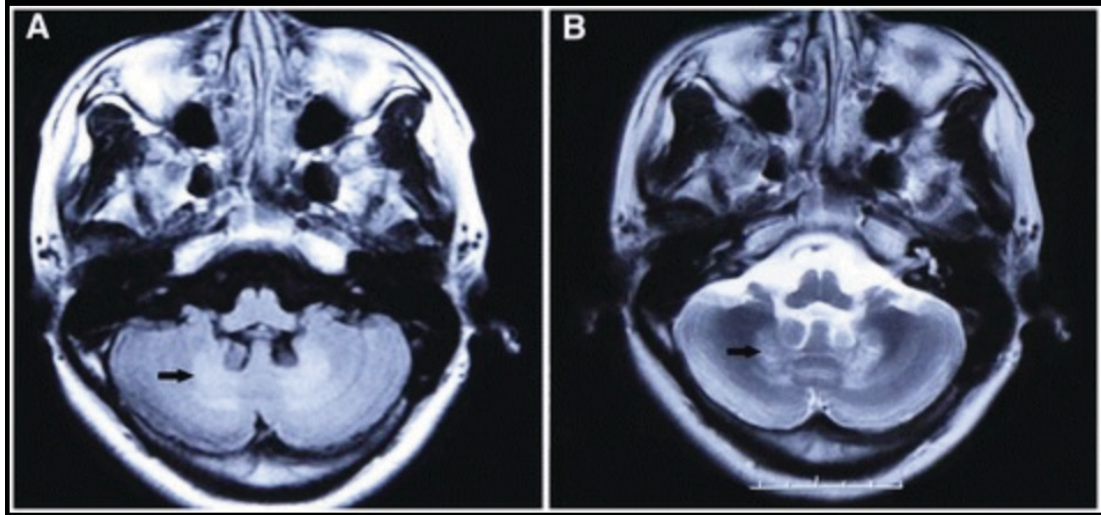
2.4.2.6. Spinal variant - CTX'in nadir bir spinal varyantı, yavaş ilerici bir miyelopati ve kortikospinal ve dorsal sütun demiyelinizasyonu ile karakterizedir. Tipik olarak arka kordon tutulumu görülür (32,36,37).

2.5. Tanı

CTX tanısı, esas olarak yukarıda bahsedilen klinik bulguların yanısıra, biyokimyasal testlere, nörolojik sistemin görüntülenmesine ve moleküler genetik analize dayanmaktadır.

2.5.1 Nörogörüntüleme Yöntemleri

Beyin tomografisi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), serebral ve serebellar atrofiyi, beyaz maddede sinyal değişikliklerini ve bilateral fokal serebellar lezyonları göstermede yardımcı olmaktadır. BT'de, beyaz maddede sinyal değişiklikleri hipodens, serebellar ksantomlar ise hiperdens görünümündedir. Beyin MRG spektroskopisi, N-asetilaspartatın azaldığını ve artan laktat sinyallerini, yaygın aksonal CTX hasarı ve serebral mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu gösterir (38,39). Beyin MRG T2 sekansında serebellar dentat çekirdeğin bilateral hiperintens görünümü (yaygın) (**Şekil 3**), hipointens görünümü (daha az yaygın olmakla birlikte, hemosiderin ve kalsifikasyonların birikmesi ile ilişkili olduğu düşünülmekte) tanı için önem arz etmektedir. Dentat nukleus dışında, globus pallidus, substantia nigra ve inferior olive'de de T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens görünüm saptanmaktadır (40).



Şekil 3. Beyin MRG: Dentat çekirdekdeki T1 ağırlıklı (A, okla gösterilen) ve T2 ağırlıklı (B, okla gösterilen) hiperintensite gösterilmiştir (40).

2.5.2. Laboratuvar Analizleri

Normal bireylerde plazma kolestanol düzeyi 4-5.2 mg/L'nin altındadır. CTX hastalarında ise plazma kolestanol düzeyleri genellikle normalin 5-10 katı kadar yüksektir (3,6). Dolayısıyla, CTX için en iyi biyobelirteç, gaz kromatografisi-kütle spektrometresi ile ölçülen yüksek plazma 5-alfa-kolestanol konsantrasyonudur. Kolestanol seviyeleri sadece plazmada değil, özellikle beyin, ksantom gibi dokularda ve safrada da artmış bulunur (40). Safra, idrar ve plazmada bulunan safra alkol ve glukokonjugatlarının artışı da aynı zamanda CTX için iyi göstergeler olabilir. Özellikle idrarda safra alkoller seviyesinin ölçümü CTX için değerli olabilmektedir.

2.5.3. Moleküler Genetik Testler

Serebrotendinöz ksantomatozis, 2. kromozomun uzun kolundaki 9 ekzonlu *CYP27A1* genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Dünyada günümüze kadar 300'ün üzerinde hasta tanımlanmıştır ve bu hastalarda *CYP27A1* geninde yaklaşık 70 farklı mutasyon olduğu bildirilmiştir (Clin Var Miner. <https://clinvarminer.genetics.utah.edu/variants-by-gene/CYP27A1>). Hastalığın kesin tanısı *CYP27A1* geninde biallel patojenik mutasyonların saptanması ile konur. Günümüze kadar genotip-fenotip ilişkisi gösterilememiştir.

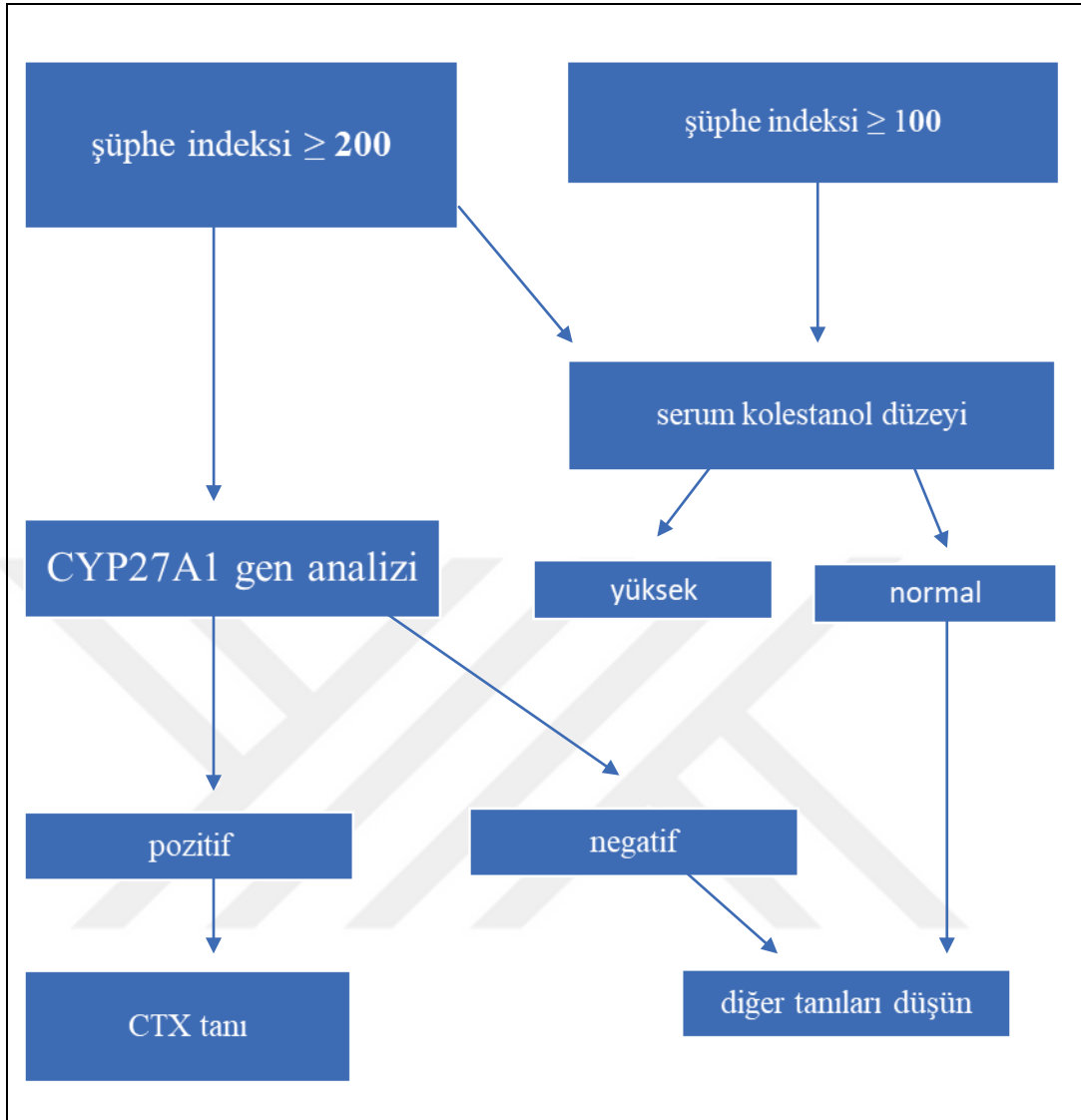
2.5.4. Mignarri Şüphe İndeksi

2014 yılında Mignarri ve arkadaşları tarafından, hastalarda aile hikayesi (anne-baba akrabalığı ve kardeşte CTX tanısı), sistemik klinik bulgular (tendon ksantomları, juvenil katarakt, yenidoğan döneminde sarılık, çocukluk çağında başlayan kronik ishal ve erken osteoporoz tanısı) ve nörolojik bulguları (ataksi, MR’da dentat nukleuslarda hiperintensite, intellektüel disabilite / psikiyatrik bulgular, epilepsi, Parkinsonizm, polinöropati) varlığı puanlanarak bir şüphe indeksi oluşturulmuştur (17) (**Tablo 1**).

Tablo 1. Mignarri şüphe indeksi (17).

Belirteç	Aile hikâyesi	Sistemik	Nörolojik
(A) Çok güçlü (skor=100)	A1) CTX tanısı olan kardeş	A2) Tendon ksantomları	
(B) Güçlü (skor=50)	B1) Anne-baba akrabalığı	B2) Juvenil katarakt B3) Çocukluk çağında başlayan kronik ishal B4) Yenidoğan döneminde başlayan açıklanamayan kolestaz	B5) Ataksi (a) ve/veya spastik paraparezi (b) B6) MRG’de dentat nukleusta sinyal değişiklikleri B7) Entelektüel disabilite (a) ve/veya psikiyatrik bozukluklar (b)
(B) Orta (skor=25)		C1) Erken osteoporoz	C2) Epilepsi C3) Parkinsonizm C4) Polinöropati

Bir hastada bu puanların toplamı 200’ü geçtiğinde direkt olarak *CYP27A1* geninde mutasyon taranması, 100’ü geçtiğinde ise öncelikle plazma kolestanol düzeyi gönderilmesi ve kolestanol düzeyi yüksek ise mutasyon taranması önerilmektedir (17) (**Şekil 4**).



Şekil 4. Serebrotendinoz ksantomatozis tanı algoritmi

2.6. Ayırıcı tanı

Kalıtsal bir lipit depo hastalığı olan sitosterolemide de tendon ksantomları görülür. Fakat CTX'ten farklı olarak bu hastalıkta nörolojik bulgular ve katarakta rastlanmamaktadır. Benzer şekilde, ailesel hiperkolesterolemi, koroner arterlerde aterosklerotik plak birikimine ve erken yaşta proksimal aortta aterosklerotik plak birikimine yol açan ciddi şekilde yüksek LDL kolesterol (LDL-C) seviyeleri ile karakterizedir. Daha yaygın olarak kardiyovasküler hastalık, anjina ve miyokard enfarktüsü şeklinde koroner arter hastalıklarına sebep olur. Kolesterol birikimine bağlı olarak göz kapakları etrafında, dirsekler, eller, dizler ve ayak tendonlarında

ksantomlar görülür (41). Otozomal dominant kalıtılan bu hastalıkta, CTX'ten farklı olarak, serum LDL kolesterol seviyeleri çok yüksektir, ayrıca demans, ataksi ve katarakt gibi bulgular izlenmemektedir.

Beyin MRG'de dentat nukleus tutulumu metronidazol kullanımına bağlı ensefalopati, Canavan hastalığı, Langerhans hücreli histiyositoz, akça ağaç şurubu hastalığı, mitokondriyal hastalıklar, glutarik asidüri tip 1 gibi pek çok hastalıkta ortaya çıkabilmektedir (42). Tüm bu hastalıkların hastanın öyküsü, klinik ve laboratuvar bulguları ve gerekli ise tanısal testlerle ekarte edilmesi gerekebilir.

2.7. Tedavi

2.7.1. Kenodeoksikolik asit (CDCA): İlk kez 1975 yılında kenodeoksikolik asitin (CDCA) kolesterol sentezini azalttığı gösterilmiştir. CDCA ile uzun süreli tedavi, safra asidi sentezini normalleştirir (serum, safra ve idrardan anormal metabolitlerin ortadan kalkmasına neden olur), kolestanol biyosentezini baskılayarak plazma ve BOS'taki (beyin omurilik sıvısı) konsantrasyonunu normalleştirir ve nöropsikiyatrik bulgularda ve osteoporoz dahil diğer klinik belirtilerde gerileme sağlar. CDCA dozu yetişkinler için günde üç kez 250 mg, çocuklar için ise üç bölünmüş dozda günde 15 mg/kg'dır (6). Tedavi ile plazma kolestanol düzeyinde %90 ve üzerinde düşme sağlanır ve ilk bir ayda hastaların ishali düzelmeye başlar (3).

Yapılan klinik izlem çalışmalarında tanının erken konulması ve 25 yaştan önce tedavi başlanmasıyla nörolojik bulguların ortaya çıkmasının önemli oranda önlendiği veya varolan bulguların gerilediği tespit edilmiştir (5,43,44). Bu çalışmalarda, 25 yaştan sonra tedaviye başlanan hastalarda bulguların gerilemesinin daha az oranda görüldüğü ve bazı hastalarda tedaviye rağmen Parkinsonizm geliştiği ve klinik bulguların ilerlemeye devam ettiği dökümanite edilmiştir. Benzer şekilde CDCA tedavisi tendon ksantomlarının ve katarakt oluşumunun geri döndürülmesinde de etkili değildir (13).

CDCA tedavisinin belirgin bir yan etkisi bulunmamaktadır. Tek tek vakalar şeklinde toksik hepatit ve agresif davranış bildirilmiştir (3,41). Yapılan gözlemsel çalışmaların sonuçlarına göre CDCA tedavisine gebelikte devam eden kadınların çocuklarının sağlıklı olarak doğduğu görülmüştür (13,24,44).

2.7.2. Diğer tedaviler: Başlangıçta serum kolesterol düzeyi yüksek olan hastalarda HMG-CoA redüktaz inhibitörleri olan statinler, CDCA tedavisine ek

olarak verilebilir. Ancak, ilaçların rabdomiyoliz yapma potansiyeli göz önünde bulundurulmalıdır. CTX hastalarına epilepsi, spastisite ve Parkinsonizm için semptomatik tedaviler verilir. Ayrıca, eklem fonksiyon bozukluğuna neden olan ksantomlar ve katarakt cerrahi olarak eksize edilir (25).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Amacı ve Tipi

Bu çalışma kesitsel bir çalışma olup, çalışmanın amacı 18 yaş üzerinde, farklı nörolojik tablolarla nöroloji kliniğinde yatırılarak takip edilmekte olan hastalarda serebrotendinoz ksantomatozis (CTX) hastalığını selektif tarama ile araştırmaktadır.

3.2. Çalışmanın Yöntemi

Çalışma için izinler, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.09.2019 tarihinde, 2019/21-36 karar numarası ile alındı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.

Erişkin nöroloji servisinde farklı nörolojik bulgular nedeniyle yatan ve kesin tanıları konulmamış 220 hasta Mignarri şüphe indeksi ile değerlendirildi (**Tablo 2**). Olguların cinsiyeti, yaşı, Mignarri indeks şemasında yer alan sorular sorularak şüphe indeksi hesaplandı. Bu indekste hastanın **aile hikâyesi** (anne-baba akrabalığı ve kardeşle CTX tanısı), **sistemik klinik bulgular** (tendon ksantomları, juvenil katarakt, yenidoğan döneminde sarılık, çocukluk çağında başlayan kronik ishal ve erken osteoporoz tanısı) ve **nörolojik bulgular** (ataksi, MR'da dentat nukleuslarda hiperintensite, intellektüel disabilite/psikiyatrik bulgular, epilepsi, Parkinsonizm, polinöropati) soruldu ve bu bulgular var ise her biri 25-100 arasında puanlandı. Mignarri indeksi 100'ün üzerinde olan hastalardan plazma kolestanol düzeyi gönderildi, 200'ün üzerinde olan hastalara ise plazma kolestanol düzeyi incelemesi ve **CYP27A1 geninde** genetik inceleme yapıldı. Plazma kolestanol düzeyi için referans değerler 0.45 - 3.75 µg/mL arasında olarak kabul edildi. Hastaların demografik bilgileri, klinik ve nörolojik bulguları, MR inceleme bulguları veri formuna kaydedildi.

Mignarri şüphe indeksinde yer alan, ancak hastaya yapılmamış olan elektromiyografi gibi incelemeler puanlamaya dâhil edilmedi. Ayrıca, yenidoğan kolestazi veya bebeklik döneminde ishal gibi yetişkin hastaların hatırlamakta zorluk çektiği parametreler, eğer hasta hatırlamıyorsa, puanlamaya dâhil edilmedi.

3.3. Çalışmaya Dâhil Edilme ve Çalışmadan Dışlama Kriterleri

20 Haziran 2019 ile 20 Haziran 2021 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Erişkin Nöroloji Kliniği'nde farklı klinik nörolojik bulgularla yatmakta

olan 18 yaş üstünde olan ve kesin tanı konulmamış olgular çalışma kapsamına alındı. Onam vermeyen hastalar, farklı nörolojik tablosu olan ancak kesin tanısı konulmuş hastalar, 18 yaşın altında olup nöroloji servisinde yatan hastalar, inme ve multiple skleroz hastaları (bu servislerde yatan hastaların çalışmaya dâhil edilmemesi Nöroloji Anabilim Dalı tarafından uygun görüldü), beyinde yer kaplayıcı lezyonu olan hastalar, aile öyküsü iyi alınamayan, bilinç değişiklikleri olan hastalar ve kan vermek istemeyen hastalar çalışmaya alınmadı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler için SPSS Statistics 26.0 (IBM SPSS Statistics for Windows Version 5.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde (%) ile ifade edilirken rakamsal veriler ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde belirtildi. Sürekli türdeki değişkenler ile bağımlı değişken arasındaki ilişkiyi bulmak amacıyla non parametrik testlerden Mann Whitney-U testi yapıldı. İki grup arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 220 hastanın yaş ortalaması 57.9 ± 18.7 yıl (minimum-maksimum: 18-96 yıl) idi. 21 hasta (%9.5) 18-29 yaş aralığında, 52 hasta (%23.6) 30-49 yaş aralığında ve 147 hasta ise (%66.8) 50 yaşında veya üzerindeydi. Çalışmaya dâhil edilen olguların 126'sı (%57.3) kadın, 94'ü (%42.7) erkek idi (**Tablo 2**).

Tablo 2. Olguların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Olgu sayısı (%)
Kadın	126 (57.3)
Erkek	94 (42.7)
Toplam	220 (100.0)

Hastaların 22 tanesinin (%10.0) anne-babası arasında akrabalık mevcuttu. Olguların hiçbirinin CTX tanısı alan kardeşi yoktu.

Çalışmaya alınan hastaların nörolojik verileri incelendiğinde, hastaların 163'ünde (%74.1) polinöropati, 55'inde (%25.0) ataksi, 18'inde (%8.2) epilepsi, 16'sında (%7.3) spastik paraparezi, 12'sinde (%5.5) Parkinsonizm, 2'sinde (%0.9) entelektüel disabilite saptandı. 36 olguda (%16.4) psikiyatrik bozukluklar bu nörolojik bulgulara eşlik etmekte idi. Dört hastanın MRG tetkiki yoktu. Geriye kalan 216 hastanın MRG sonuçları incelendiğinde, 52 hastada akut laküner nekrozla uyumlu görünüm, 42 hastada kronik iskemik değişiklikler, 38 hastada serebral atrofik değişiklikler, 27 hastada kronik enfarkt ve eski kanama alanları, 7 hastada parietal düzelerde subaraknoid mesafede artış, 6 hastada subkortikal beyaz cevherde nonspesifik hiperintensiteler, 5 hastada boş Sella Turcica, 4 hastada araknoid kist, 3 hastada beyaz cevherde çok sayıda iskemik gliotik odak ve atrofik görünüm, 2 hastada ensefalomalazi bulguları olduğu görüldü. 30 hastanın MRG incelemesi ise normaldi. Hastaların hiçbirinin MRG tetkikinde dentat nükleusta tutulum saptanmadı.

Hastaların sistemik sorgulaması yapıldığında 162 hasta yenidoğan döneminde sarılık geçirip geçirmediğini bilmiyor idi. Geri kalan 58 hasta ise yenidoğan sarılığı geçirmediğini ifade etti.

136 hasta çocukluk döneminde ishali olup olmadığını hatırlamıyor idi. Bu soruya hatırladığı yönünde cevap veren 84 hastanın 2 tanesinde (%0.9) çocukluk çağında kronik ve inatçı ishal varlığı mevcuttu. Bu hastalardan ilki 47 yaş erkek hasta idi ve ataksik yürüyüş nedeniyle tetkik edilmekteydi. Hastaya yapılan Mignarri şüphe indeksi puanı 125 olarak sonuçlandı. Çocukluk çağında ishal, Parkinsonizm ve ataksi bulguları mevcuttu, ancak hastanın henüz MRG tetkiki yapılamamıştı. Plazma kolestanol düzeyi 2.41 µg/mL idi. Ailesinde spastik parapleji tanısı alan akrabalarının olması nedeniyle yapılan genetik analizde *CYP27A1* geninde herhangi bir mutasyon saptanmadı. Diğer hasta, transient iskemik atak ön tanısıyla tetkik edilmekte olan 66 yaşındaki kadın hasta idi. Hastanın Mignarri şüphe indeksi puanı 200 bulundu. Hastanın çocukluk çağında ishal, polinöropati, epilepsi, ataksi ve psikiyatrik bozukluk bulguları mevcuttu, MRG tetkiki normaldi. Plazma kolestanol düzeyi 2.81 µg/mL saptanan hastanın genetik incelemesinde *CYP27A1* geninde mutasyon saptanmadı.

Hastaların 2'sinde (%0.9) bilateral katarakt öyküsü mevcuttu. Kataraktı olan hastalar opere olmuşlardı. Bu hastalardan ilki başağrıları olan ve sarkoidoz ön tanısı ile tetkik edilen 53 yaşındaki kadın hasta idi. Hastanın Mignarri şüphe indeksi toplam puanı 75 idi. Hastanın 22 yaşında saptanmış kataraktı ve operasyon öyküsü, 50 yaşında ise bel ağrısına yönelik yapılan DEXA ile saptanmış osteoporoz bulguları mevcuttu. Beyin MRG tetkiki normaldi. İkinci hasta ise, sol kolda güçsüzlük nedeniyle tetkik edilen 63 yaşındaki kadın hasta idi. Hastanın Mignarri şüphe indeksi puanı 50 olup, çocukken ortaya çıkan ve opere edilen kataraktı dışında tanısız ipucu oluşturacak bulgusu yoktu. Beyin MRG incelemesinde kronik iskemik ve atrofik değişiklikler ve sağ pons yarımında akut enfarktla uyumlu görünüm saptanmıştı. Her iki hastadan da gönderilen *CYP27A1* gen incelemesinde mutasyon saptanmadı.

Fizik incelemede bir hastanın (%0.5) Achilles tendonunda ksantom saptandı. 47 yaş kadın hasta, nöroloji kliniğinde sol tarafta güçsüzlük ve diplopi bulguları ve miyastenia gravis öntanısıyla izlenmekteydi. Anne ve baba arasında akrabalık, polinöropati, ataksi, psikiyatrik bozukluk ve bilateral Achilles tendonlarında ksantom saptanan hastanın Mignarri şüphe indeksi puanı 275, plazma kolestanol düzeyi 2.98 µg/mL idi. Gönderilen *CYP27A1* gen incelemesinde mutasyon saptanmadı. Hastanın ailesinde kolesterol yüksekliği olan bireyler olduğu öğrenildi. Fakat bu bireylerde nörolojik hastalık öyküsü yoktu. Hasta statin ve diyet tedavisi almakta idi ve tedavi altında son bakılan lipit değerleri HDL-K 59 mg/dL, LDL-K 106 mg/dL, trigliserit

113 mg/dL idi. Hastanın beyin MRG incelemesinde kronik iskemik değişiklikler saptandı.

Toplamda 13 hastada erken osteoporoz (<55 yaş) saptandı. Bu hastaların 5'inde hastanemizde yapılmış DEXA incelemesi, diğer 8 hastanın ise Dış Merkezde yapılmış DEXA incelemesi mevcuttu. Hiçbir hastada kırık öyküsü saptanmadı.

Olguların Mignarri indeksi ortalaması 53.9 ± 37.9 (minimum-maksimum: 0-225) olarak bulundu. 202 olgunun (%91.8) Mignarri şüphe indeksi değeri 100'ün altında, 15 olgunun (%6.8) Mignarri şüphe indeksi 100-175 aralığında ve 3 olgunun (%1.4) değerleri 200 ve üzerinde idi. Farklı yaş gruplarında Mignarri indeksi değerlerinin dağılımını incelemek amacıyla hastalar, 18-29 yaş, 30-49 yaş, 50 yaş ve üzeri olarak üç gruba ayrıldı. 18-29 yaş grubunda Mignarri değeri 200 veya üzerinde olan hasta saptanmadığından istatistik analiz yapılamadı (**Tablo 3**). Mignarri indeksi ile hastaların yaşı arasında korelasyon saptanmadı ($r = -.036$, $p = 0.60$)

Tablo 3. Yaş gruplarına göre Mignarri indeksi değerleri

Yaş grupları	Mignarri indeks değeri		
	0-75	100-175	≥ 200
18-29 yaş (%)	20 (95.2)	1 (4.8)	0 (0.0)
30-49 yaş (%)	43 (82.7)	7 (13.5)	2 (3.8)
50 yaş ve üzeri (%)	139 (94.6)	7 (4.8)	1 (0.7)

Mignarri indeksi 100 puanın üzerinde olan 18 hastadan plazma kolestanol düzeyi ölçümü yapıldı. Bu hastaların ortalama kolestanol düzeyi 2.40 ± 0.71 $\mu\text{g/mL}$ (minimum: 1.07, maksimum: 3.96) saptandı. Tüm hastaların kolestanol düzeyi normal sınırlarda idi. Hastaların Mignarri indeksi ve kolestanol değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r = -0.02$, $p = 0.94$). Mignarri değeri 50-175 arasında olan grup ile (217 hasta), 200 ve üzeri olan grup (3 hasta) arasında plazma kolestanol düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla ortalama plazma kolestanol düzeyleri 2.41 ve 2.81 $\mu\text{g/mL}$, $p = 0.859$).

Mignarri indeksi 200 puanın üzerinde olan 3 hasta (bunlardan biri Achilles tendon ksantomu olan 1 hasta ve ishali olan 1 hasta idi), juvenil katarakt öyküsü olan 2 hasta, çocukluk dönemi ishali öyküsü olan 1 hasta ve kardeşinde kas güçsüzlüğü ve akrabalarında spastik paraparezi olan ancak tanı konulamamış olan 1 hastadan

(toplam 7 hasta) genetik çalışma gönderildi. Bir hastada heterozigot mutasyon saptandı. Heterozigot mutasyon saptanan hasta, Parkinsonizm bulguları ile nöroloji kliniğinde tetkik edilmekte olan 55 yaşındaki erkek hasta idi. Anne-baba arasında akrabalığı olmayan, Parkinsonizm, ataksi ve psikiyatrik bulguları saptanan, MRG incelemesinde beyinde atrofik bulguları olan hastanın Mignarri indeksi skoru 125 ve plazma kolestanol düzeyi 1.84 µg/mL bulundu. Hasta kolestaz ve ishal öyküsünü hatırlamıyor idi. Bu nedenle, bu parametrelerden puan alamadı. Dentat nucleus hiperintensitesi veya ksantomu tespit edilmedi. Aile sorgulaması yapıldığında hastanın 48 yaşındaki erkek kardeşinde kas güçsüzlüğü olduğu, ancak herhangi bir tanı almadığı öğrenildi. Bu hastanın *CYP27A1* geninin ekzon 1-9 arasındaki tüm ekzonları ve ekzon-intron bağlantı bölgeleri tarandı ve bir allelede c.1151C>T (p.P384L) patojenik değişim saptandı (ClinVar ve Varsome veritabanlarının ikisine göre). Aile taramasının yapılması ve kardeşinin de incelenmesi için aileye bilgi verildi, ancak şehir dışında yaşadıklarından ve COVID-19 pandemisi olduğundan aile tarama için başvurmadı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, farklı klinik nörolojik bulguları (epilepsi, hareket bozuklukları, Parkinsonizm, piramidal ve ekstrapiramidal bulgular, erken demans, kognitif yıkım, polinöropati gibi) olan hastalarda CTX taramasının yapıldığı ülkemizdeki ilk klinik çalışmadır. Dünya literatüründe de CTX vakalarının sunulduğu makaleler, tanı almış hastaların prezente edildiği makalelerdir ve bu şekilde bir hasta grubunun tarandığı çalışma, bilğimiz dahilinde, bulunamamıştır. Bu çalışmada küresel pandemi nedeniyle hastanede yatan hasta sayısında belirgin azalma olmasına rağmen nöroloji servisinde yatan 220 olguya Mignarri şüphe indeksi anketi uygulanmış, 18 hastadan plazma kolestanol düzeyi gönderilmiş, 7 hastadan genetik analiz yapılmış ve bir hastada heterozigot taşıyıcılık tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen olgularda CTX hastalığında da sıklıkla görülen nörolojik bulgular farklı kombinasyonlarda tespit edilmiştir. Hastaların %74.1'inde polinöropati, %25.0'inde ataksi, %8.2'sinde epilepsi, %7.3'ünde spastik paraparezi, %5.5'inde Parkinsonizm ve %0.9'unda entelektüel disabilite saptanmıştır. %16 olguda ise farklı psikiyatrik bozuklukların bu nörolojik bulgulara eşlik ettiği görülmüştür. Rutin pratikte sıkça karşılaşılan bu bulguların bir hastada farklı kombinasyonlarda ortaya çıkması CTX hastalığının akla gelmesi açısından oldukça önemlidir. Bu bulguların yatan hastalarda yüksek oranda karşımıza çıkması bu çalışma nedeniyle nöroloji hekimlerinin de hastalık bulguları hakkında farkındalığının artmasını sağlamıştır. Hastalığın rutin pratikte hiçbir tanısal belirtici yoktur. Tam kan sayımı veya biyokimyasal analizler yol gösterici değildir. Tendon ksantomları hastalık için çok önemli bir bulgu olmakla beraber her hastada ortaya çıkmamakta veya muayene sırasında atlanmaktadır. Bu nedenle, hastaları gören nöroloji hekiminin bu bulgularla karşılaştığında anne-baba akrabalığı, kardeşlerde hastalık öyküsü, katarakt, ishal, kolestanaz gibi bulguların varlığını sorgulaması ve fizik muayenede de ksantom açısından hastayı çok ayrıntılı olarak değerlendirmesi tanı sürecinin kısalması açısından hayati önem taşımaktadır. Gerçekten de 2019 yılında "Neurology" dergisinde yayınlanan bir makalede CTX'in nörologların ayırıcı tanıda hiçbir zaman düşünmedikleri "tedavi edilebilir" nadir bir hastalık olduğu belirtilmiştir (45). Tüm bu tanı güçlüklerine ek olarak, tedavinin kolay olması (ağız yoluyla) ve erken tedavinin yüz güldürücü olması nedeniyle hem daha küçük yaş gruplarındaki hastaların atlanmaması hem de bazı ülkelerde yenidoğan taramalarının

başlatılması için çalışmalar yapılmaktadır. Ancak, halen rutin hasta yükünün çok yoğun olduğu nöroloji, göz, psikiyatri gibi kliniklerde hastalık farkındalığının artırılması gereklidir.

Hastalarımızın iki tanesinde genç yaşlarda ortaya çıkan katarakt öyküsü mevcuttu. Her iki hastanın tanısal testleri de normal saptandı. Bir tanesi ülkemizde gerçekleştirilmiş olan son yıllarda yapılmış tarama çalışmalarında, erken başlangıçlı bilateral kataraktı olan hastalarda CTX tanısı konulma oranının %1.4-2 arasında değiştiği saptanmış ve kataraktın CTX taraması için uygun bir hasta grubu olacağı sonucuna varılmıştır (46,47). Bu nedenle, erken başlangıçlı katarakt öyküsü olan iki hastamızın Mignarri şüphe indeksi puanı 50 ve 75 olmasına rağmen bu hastalar genetik olarak incelenmiş, ancak mutasyon saptanmamıştır.

Tarama yaptığımız hastalarımızın iki tanesinde çocukluk döneminde ortaya çıkan ishal mevcuttu. CTX hastalığında bebeklikten beri olan, kan-mukus içermeyen, kilo kaybına neden olmayan sulu dışkılama ortaya çıkmaktadır (1,3). Sıklıkla hastalar bu dışkılama paternini ishal olarak nitelendirmemekte, ısrarla sorulmasına rağmen normal dışkıladıklarını belirtmektedirler. Ayrıca, çocukluk yaş grubunda sulu dışkılama fazla meyve suyu içilmesi, laktoz intoleransı, çölyak hastalığı gibi çok daha sık görülen nedenlerle ortaya çıktığından, başka hastalıkların araştırılması gerektiği sıklıkla hekimlerin dikkatinden de kaçmaktadır. Bazı çalışmalarda, CDCA tedavisi başladıktan sonraki ilk bir ay içinde dışkılama paterninin normale dönmesi ile hastaların tedavi öncesi durumlarının ishal olduğunun farkına vardıkları gösterilmiştir (3). Tüm bu nedenlerden dolayı, çocukluk çağındaki ishali olan hastalarda henüz CTX taraması önerilmemektedir (1).

Bu çalışmada bir hastada *CYP27A1* geninde bir allelde c.1151C>T (p.P384L) patojenik değişim saptanmıştır. Anne-baba arasında akrabalığı olmayan, Parkinsonizm, ataksi ve psikiyatrik bulguları saptanan, MRG incelemesinde serebral atrofisi olan 55 yaşındaki hastanın Mignarri indeksi skoru 125 ve plazma kolestanol düzeyi 1.84 µg/mL bulunmuştur. Hastanın 48 yaşındaki erkek kardeşinde tanı konulamamış kas hastalığı olduğu öğrenilmiş, ancak tarama pandemi koşulları nedeniyle gerçekleştirilememiştir.

Çalışmamızın kısıtlı yönleri

Çalışmamız kesitsel bir tarama çalışması olduğundan, hastaların varolan verileri kullanılarak yapılmıştır. Bu nedenle, verilerin elde edilmesinde pekçok

kısıtlılık bulunmaktadır. Öncelikle, hastaların çok önemli bir kısmının DEXA incelemesi ve bir kısmının da yeni MRG veya EMG incelemesi bulunmamaktadır. Hastaların çok büyük bir kısmı yenidoğan kolestazı ve çocukluk çağında başlayan ishal öyküsünün olup olmadığını bilmemektedir. Ayrıca, çok sayıda hastanın psikiyatrik değerlendirmesi yapılmamış olup, bu hastalarda psikiyatrik bozukluk olup olmadığı da bilinmemektedir. Tüm bu veri eksiklikleri hastaların bu parametrelerden puan almasını önlemiştir. Bu nedenle bu hastalardan ileri biyokimyasal incelemeler yapılmamıştır.

Çalışmamızın diğer bir kısıtlı yönü hedeflenen hasta sayısına ulaşamamış olmasıdır. COVID-19 pandemisinden hemen önce hasta alımına başlanmış, ancak pandeminin başlaması ile beraber bir yıldan uzun bir süre, acil hastalar dışında nöroloji servisine hasta yatışı yapılmamıştır. Bu da hedeflenen 500 hastaya Mignarri puanlaması yapılması ve bu hastalardan 50 tanesinin puanının 100'ün üzerinde saptanması ve plazma kolestanol düzeyi gönderilmesi hedefine ulaşamamasına neden olmuştur.

Bir başka kısıtlılık, spinal tutulumu olan hastaların bu çalışmada taranmamış olmasıdır. İzole spinal tutulumu olan hastaların diğer tanısal bulgularının klasik tutulumu olanlara göre daha az sıklıkla görüldüğü ve bu nedenle de hem şüphe indeksi puanının düşük olacağı hem de tanısının kolaylıkla atlanabileceği bilinmektedir (32,36,37). Daha hafif formda görülen bu hastaların sıklıkla hastaneye yatmadıkları ve daha çok poliklinik takiplerine geldikleri ve bu nedenle de çalışmamız kapsamında değerlendirme olasılığının az olduğu öngörülmüştür.

Son kısıtlılık *CYP27A1* geninde heterozigot mutasyon saptanan hastanın aile taramasının yapılamamış olmasıdır. Bu durum da yine pandemi nedeniyle ailenin hastaneye gelmek istememesinden kaynaklanmıştır.

Sonuç olarak, CTX özellikle farklı nörolojik bulguları olan, ayrıca katarakt, ishal, yenidoğan kolestazı gibi sistemik öyküleri olan hastalarda taranmalıdır. Özellikle nörolojik bulguların henüz ortaya çıktığı erken yaşlarda hastaya tanı konulması hastanın bulgularının gerilemesi ve yeni bulguların ortaya çıkmasının engellenmesi şeklindeki tedavi şansını artıracaktır. Bu nedenle, nöroloji polikliniklerine farklı prezentasyonlarla başvuran hastalarda sistemik bulgular ve tendon ksantomları açısından ipucu oluşturabilecek bulgular dikkatle aranmalı, hastalıktan şüphelenilen hastalardan plazma kolestanol analizi gönderilmelidir.

SONUÇLAR:

1. Nörolojik bulgulara ek olarak erken yaşta ortaya çıkan katarakt, yenidoğan kolestazı ve çocukluk yaş grubunda başlayan ishal yakınması olan hastalarda CTX akla gelmeli ve hastalar bu açıdan değerlendirilmelidir.
2. Farklı nörolojik bulgularla başvuran yetişkin hastalarda tendon ksantomları açısından ayrıntılı muayene yapılmalıdır.
3. Nörolojik bulguları olan erişkin hastalar sıklıkla yenidoğan kolestazı ve ishal öyküsünü bilmediklerini belirtmektedir. Bu durum bu hastaların bu belirtilerden puan almasını engellemektedir.
4. Özellikle aile bireylerinde tanısı konulmamış nörolojik bulguları olan bir hastanın varlığı, indeks hastada da genetik bir metabolik hastalık olabileceğini mutlaka akla getirmelidir.
5. Rutin pratikte hasta yükünün çok fazla olduğu nöroloji departmanlarında hastalık farkındalığı çok düşük düzeydedir ve farkındalığın artırılması için ortak çalışmalar yapması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Koyama S, Sekijima Y, Ogura M, Hori M, Matsuki K, Miida T, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: Molecular pathogenesis, clinical spectrum, diagnosis, and disease-modifying treatments. *J Atheroscler Thromb* 2021 (basımda) doi: 10.5551/jat.RV17055
2. Yudith P, Santos JL, Smalley SV, Maiz A. Cerebrotendinous xanthomatosis: physiopathology, clinical manifestations and genetics. *Revista Medica de Chile* 2014;142:616-622.
3. Kısa PT, Yildirim GK, Hismi BO, Dorum S, Kusbeci OY, Topak A, et al. Patients with cerebrotendinous xanthomatosis diagnosed with diverse multisystem involvement. *Metab Brain Dis* 2021;36:1201-1211.
4. Keren Z, Falik-Zaccai TC. Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX): a treatable lipid storage disease. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009;7:6-11.
5. Amador MDM, Masingue M, Debs R, Lamari F, Perlberg V, Roze E, et al. Treatment with chenodeoxycholic acid in cerebrotendinous xanthomatosis: clinical, neurophysiological, and quantitative brain structural outcomes. *J Inherit Metab Dis* 2018;41:799-807.
6. Duell PB, Salen G, Eichler FS, DeBarber AE, Connor SL, Casaday L, et al. Diagnosis, treatment, and clinical outcomes in 43 cases with cerebrotendinous xanthomatosis. *J Clin Lipid* 2018;12:1169-1178.
7. Cali JJ, Hsieh CL, Francke U, Russell DW. Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. *J Biol Chem* 1991;266:7779-7783.
8. Leitersdorf EA, Reshef A, Meiner V, Levitzki R, Schwartz SP, Dann E, et al. "Frameshift and splice-junction mutations in the sterol 27-hydroxylase gene cause cerebrotendinous xanthomatosis in Jews of Moroccan origin. *J Clin Invest* 1993;91:2488-2496.
9. Andersson S, Davis DL, Dahlbäck H, Jörnvall H, Russell DW. Cloning, structure, and expression of the mitochondrial cytochrome P-450 sterol 26-hydroxylase, a bile acid biosynthetic enzyme. *J Biol Chem* 1989;264:8222-8229.
10. Björkhem I, Hansson M. Cerebrotendinous xanthomatosis: An inborn error in bile acid synthesis with defined mutations but still a challenge. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;396:46-49.
11. Inoue K, Kubota S, Seyama Y. Cholesterol induces apoptosis of cerebellar neuronal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;256:198-203.
12. Zacai F, Tzipora C, Nechama K, Pnina F, Cohen C, Tanus M, et al. Population screening in a Druze community: The challenge and the reward. *Gen Med*

2008;10:903-909.

13. Salen G, Steiner RD. Epidemiology, diagnosis, and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis* 2017;40:771-781.
14. DeBarber AE, Kalfon L, Fedida A, Sheffer VF, Haroush SB, Chasnyk N, et al. Newborn screening for cerebrotendinous xanthomatosis is the solution for early identification and treatment. *J Lipid Res* 2018;59:2214-2222.
15. Hong X, Daiker J, Sadilek M, DeBarber AE, Chiang J, Duan J, et al. Toward newborn screening of cerebrotendinous xanthomatosis: results of a biomarker research study using 32,000 newborn dried blood spots. *Genet Med* 2020;22:1606-1612.
16. Degos B, Nadjar Y, Amador MM, Lamari F, Sedel F, Roze E, et al. Natural history of cerebrotendinous xanthomatosis: A paediatric disease diagnosed in adulthood. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:41. doi:10.1186/s13023-016-0419-x.
17. Mignarri A, Gallus GN, Dotti MT, Federico A. A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:421-429.
18. Sekijima Y, Koyama S, Yoshinaga T, Koinuma M, Inaba Y. Nationwide survey on cerebrotendinous xanthomatosis in Japan. *J Hum Gen* 2018;63:271-280.
19. Clayton PT, Verrips A, Sijtermans E, Mann A, Mieli-Vergani G, Wevers R. Mutations in the sterol 27-hydroxylase gene (*CYP27A*) cause hepatitis of infancy as well as cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:501-513.
20. Gong JY, Setchell KDR, Zhao J, Zhang W, Wolfe B, Lu Y, et al. Severe neonatal cholestasis in cerebrotendinous xanthomatosis: Genetics, immunostaining, mass spectrometry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:561-568.
21. Cruysberg JRM. Cerebrotendinous xanthomatosis: Juvenile cataract and chronic diarrhea before the onset of neurologic disease. *Arch Neurol* 2002;59:1975. PMID: 12470193
22. Wong JC, Walsh K, Hayden D, Eichler FS. Natural history of neurological abnormalities in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis* 2018;41:647-656.
23. Khan AO, Aldahmesh MA, Mohamed JY, Alkuraya F. Juvenile cataract morphology in 3 siblings not yet diagnosed with cerebrotendinous xanthomatosis. *Ophthalmology* 2013;120:956-960.
24. Moghadasian MH. Cerebrotendinous xanthomatosis: Clinical course, genotypes and metabolic backgrounds. *Clin Invest Med Exp* 2004;27:42-50.
25. Sasamura A, Akazawa S, Haraguchi A, Horie I, Ando T, Abiru N, et al. Late-onset cerebrotendinous xanthomatosis with a novel mutation in the *CYP27A1* gene. *Intern*

Med 2018;57:1611-1616.

26. Chen C, Zhang Y, Wu H, Sun YM, Cai YH, Wu JJ, et al. Clinical and molecular genetic features of cerebrotendinous xanthomatosis patients in Chinese families. *Metab Brain Dis* 2017;32:1609-1618.
27. Zübarioğlu T, Bilen IP, Kırıkım E, Doğan BB, Enver EÖ, Cansever MŞ, et al. Evaluation of the effect of chenodeoxycholic acid treatment on skeletal system findings in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Turk Pediatri Ars* 2019;54:113-118.
28. Fujiyama J, Kuriyama M, Arima S, Shibata Y, Nagata K, Takenaga S, et al. Atherogenic risk factors in cerebrotendinous xanthomatosis. *Clin Chim Acta* 1991;200:1–11. doi: 10.1016/0009-8981(91)90328-a.
29. Valdivielso P, Calandra S, Durán JC, Garuti R, Herrera E, González P. Coronary heart disease in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis. *J Int Med* 2004;255:680-683.
30. Verrips A, van Engelen BG, Laak H, Gabreëls-Festen A, Janssen A, Zwarts M, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis. Controversies about nerve and muscle: Observations in ten patients. *Neuromuscul Disord* 2000;10:407-414.
31. Mignarri A, Rossi S, Ballerini M, Gallus GN, Del Puppo M, Galluzzi P, et al. Clinical relevance and neurophysiological correlates of spasticity in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Neurol* 2011;258:783-790.
32. Atallah I, Millán DS, Benoît W, Campos-Xavier B, Superti-Furga A, Tran C. Spinal cerebrotendinous xanthomatosis: A case report and literature review. *Mol Genet Metab Rep* 2021;26:100719. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100719
33. Grandas F, Martín-Moro M, Garcia-Muñozguren S, Anaya F. Early-onset Parkinsonism in cerebrotendinous xanthomatosis. *Mov Disord* 2002;17:1396-1397.
34. Posada IJ, Ramos A. Botulinum toxin-responsive oromandibular dystonia in cerebrotendinous xanthomatosis. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:570-572.
35. Vega J, Solervicens PR, Maiz AG, Preiss CY, Mellado TP, Santos MJL. Determination and hierarchy of clinical signs for early detection of cerebrotendinous xanthomatosis. *Rev Med Chil* 2018;146:745-752.
36. Mutlu D, Tuncer A, Gocmen R, Cakmaklı GY, Saygı S, Elibol B. Diagnostic challenge: A case of late-onset spinal form cerebrotendinous xanthomatosis. *Neurology* 2019;92:438-439.
37. Yanagihashi M, Kano O, Terashima T, Kawase Y, Hanashiro S, Sawada M, et al. Late-onset spinal form xanthomatosis without brain lesion: a case report. *BMC Neurol* 2016;16:2. doi: 10.1186/s12883-016-0542-2.
38. De Stefano N, Dotti MT, Mortilla M, Federico A. Magnetic resonance imaging and

- spectroscopic changes in brains of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 2001;124:121-131.
39. Schiffmann R, van der Knaap MS. An MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology* 2009;72:750-759.
 40. Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: A comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:179. doi: 10.1186/s13023-014-0179-4.
 41. Tsouli SG, Kiortsis DN, Argyropoulou MI, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Pathogenesis, detection and treatment of Achilles tendon xanthomas. *Euro J Clin Invest* 2005;35:236-244.
 42. Stelten BML, van der Knaap MS, Wevers RA, Verrips A. Cerebellar disease mimicking cerebrotendinous xanthomatosis: Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Neurol* 2017;73:98-100.
 43. Stelten BML, Huidekoper HH, van de Warrenburg BPC, Brilstra EH, Hollak CEM, Haak HR, et al. Long-term treatment effect in cerebrotendinous xanthomatosis depends on age at treatment start. *Neurology* 2019;92:e83-e95
 44. Yahalom G, Tsabari R, Molshatzki N, Ephraty L, Cohen H, Hassin-Baer S. Neurological outcome in cerebrotendinous xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid: early versus late diagnosis. *Clin Neuropharmacol* 2013;36:78-83.
 45. Raymond GV, Schiffmann R. Cerebrotendinous xanthomatosis: The rare treatable disease you never consider. *Neurology* 2019;92:1-2.
 46. Freedman SF, Brennand C, Chiang J, DeBarber A, Del Monte MA, Duell PB, et al. Prevalence of cerebrotendinous xanthomatosis among patients diagnosed with acquired juvenile-onset idiopathic bilateral cataracts. *JAMA Ophthalmol* 2019;137:1312-1316.
 47. Huban A, Coskun T, Elibol B, Altinel S, Ozdilsiz B, , GENEYE-1 Working Group. Prevalance of cerebrotendinous xanthomatosis in juvenile cataract cases in Turkey. 45th Annual Meeting of the European Pediatric Ophthalmological Society in Riga, Latvia (30th May -1st June 2019) (Poster sunumu)

EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı

Ek 2. VERİ DEĞERLENDİRME FORMU

1. Hasta adı, soyadı:
2. Cinsiyeti:
☐ Erkek ☐ Kadın
3. Protokol no:
4. Yaşı:
5. Mignarri indeksi (Tablo 1.)
6. Hastanın aldığı toplam skor:
7. Başvuru şikayeti:
8. Tanı:
9. Geçirdiği operasyon:
10. Hastalığın ilk bulgusu ve başladığı zaman ?
11. Alışkanlık:
12. Kullandığı ilaçlar:
13. Hastanın diğer hastalıkları:
14. Özgeçmiş:
 - Genç yaşta katarakt
 - Epilepsi / konvulziyon
 - Uzun neonatal sarılı
 - Çocuklukta kronik inatçı ishal
15. Soygeçmiş:
 - Anne yaşı, sağlık durumu
 - Baba yaşı, sağlık durumu
 - Kardeş/kardeşler:
 - Ailede benzer hastalık, epilepsi, intelektual disfonksiyon, yürüme bozukluğu
 - Akrabalık
16. Sistemik muayene:
 - Oküler sistem
 - Merkezi Sinir sistemi
 - Psikiyatrik bulgular
 - Kardiyovasküler sistem
 - Gastrointestinal sistem

- Pulmoner sistem
- Kas iskelet sistemi

17. Laboratuvar:

- Trigliserid
- HDL kolesterol
- LDL kolesterol
- Trigliserid
- Plazma Kolesterol düzeyi
- Serum kalsiyum
- Serum fosfor

20. Görüntüleme (Konvansiyonel, transkraniyel MRG, Difüzyon görüntü)

- Gri beyaz cevher hacminde azalma
- Supra/infratentoriyal atrofi
- Serebral pedinküllerde anormallik
- Dentat nukleusta simmetrik hiperintensite
- Serebellar beyaz maddede anormallik