



# Progresif Miyoklonik Epilepsi ve *NEU1* Mutasyonu: Farklı Bir Fenotipik Olgu

## *Progressive Myoclonic Epilepsy and NEU1 Mutation: A Different Phenotypic Case*

Ebru Nur Vanlı Yavuz<sup>1</sup>, Güneş Altıokka<sup>1</sup>, Zeliha Matur<sup>1</sup>, Mikko Muona<sup>2</sup>, Nerses Bebek<sup>1</sup>, Candan Gürses<sup>1</sup>, Anna Elina Lehesjoki<sup>2</sup>, Aysen Gökyiğit<sup>1</sup>, Betül Baykan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye  
<sup>2</sup>Helsinki Üniversitesi Tıp Fakültesi, Finlandiya Moleküler Biyoloji Enstitüsü, Helsinki, Finlandiya

### Öz

Siyalidozlar, *NEU1* geninde mutasyon sonucu gelişen otozomal resesif geçişli bir grup lizozomal depo hastalığıdır. Tip 1 siyalidozda tipik olarak fundus muayenesinde “cherry-red spot” görülür. Bu çalışmada “cherry-red spot” bulgusu olmadığı halde genetik incelemeler sonrasında *NEU1* mutasyonu saptanan 37 yaşında kadın olgu, siyalidoz tablolarındaki fenotipik çeşitliliğe dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur. Anne baba akrabalığı olan, ilerleyici ataksi, dirençli epilepsi ve miyoklonileri olan hastalarda progresif miyoklonik epilepsiler yönünden diğer etiyolojilerin yanı sıra fundus muayenesi normal olmasına rağmen siyalidoz da genetik açıdan araştırılmalıdır. Doğru tanı aileye danışmanlık verilmesi açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Progresif miyoklonik epilepsi, siyalidoz, *NEU1* gen mutasyonu, cherry-red spot

### Summary

Sialidosis are autosomal recessive inherited disorders caused by a mutation on the *NEU1* gene. In type 1 sialidosis, a “cherry-red spot” can be observed in fundoscopic examinations. In this study, a woman aged 37 years without “cherry-red spot” on ophthalmologic examination is reported to draw attention to a new phenotypic variation. Although an ophthalmologic examination was normal, for patients with consanguineous parents with progressive ataxia, drug-resistant epilepsy and myoclonus must be investigated for progressive myoclonic epilepsy and genetic analysis for sialidosis must be performed. The diagnosis is also crucial for genetic consultancy of the family.

**Keywords:** Progressive myoclonic epilepsy, sialidosis, *NEU1* gene mutation, cherry-red spot

### Giriş

Progresif miyoklonik epilepsilerin (PME) nadir sebepleri arasında yer alan siyalidozlar, lizozomal nöroaminidaz 1 enziminin aktivitesinde bozuklukla giden ve *NEU1* geninde mutasyon sonucu gelişen otozomal resesif geçişli bir lizozomal depo hastalığı tipidir. Başlangıç yaşına ve klinik bulgulara göre 2 alt gruba ayrılır. Tip 1 siyalidoz daha geç başlangıçlı, görece hafif seyirli, dismorfik bulguların olmadığı, ataksi, miyokloni ve nöbetlerin eşlik ettiği ve tipik olarak fundus muayenesinde “cherry-red spot” görülen formudur (1,2). İnfantil dönemde başlayan Tip 2’de ise dismorfik

bulgular, organomegali, ağır mental retardasyon görülür. Altıncı kromozomun 6p21.6 bölgesinde yerleşmiş olan *NEU1* geninde bugüne kadar siyalidoza yol açan 42 mutasyon bildirilmiştir ve bu mutasyonlar genetik heterojeniteye sebep olur (3,4).

Bu çalışmada dirençli epilepsi ve miyoklonilere yavaş progresif ataksinin eşlik ettiği, özgeçmişinde anne babası 3. dereceden akraba olan, PME tanısı ile izlenip uzun yıllar “cherry-red spot” olmadığından doğru etiyolojik tanısını konamamış ve genetik incelemeler sonrasında *NEU1* mutasyonu saptanan bir olgu, siyalidoz tablolarındaki fenotipik çeşitliliğe dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Ebru Nur Vanlı Yavuz, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 212 414 20 00 E-posta: ebruvanli@hotmail.com

**Geliş Tarihi/Received:** 15.10.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 18.01.2015

## Olgu Sunumu

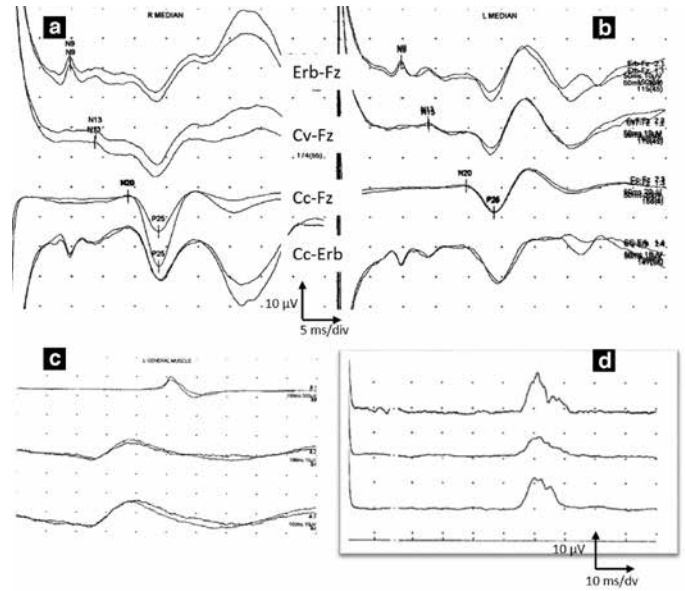
Otuz yedi yaşındaki Şanlıurfa Siverek'li kadın hasta, 17 yaşında başlayan sol elde belirgin, iki yanlı, özellikle sabahları olan tüm vücutta titreme, sıçrama ve dengesizlik yakınmalarına aynı yıl içinde eklenen jeneralize tonik klonik (JTK) nöbetler nedeni ile başvurdu. Heyecanlanınca nöbetleri tetikleniyor, titremeleri artıyordu. Valproik asit, klonazepam, primidon ve pirasetam tedavisi ile JTK nöbetleri ayda en az 1 kez tekrarlıyordu. Bu yakınmalarına 3-4 yıl sonra konuşma bozukluğu ve unutkanlık eklenmişti. Özgeçmişinde bilinç kaybının olmadığı iki düşme öyküsü dışında özellik yoktu. Soygeçmişinde anne babası 3. dereceden akrabaydı ve 6 yaşındaki amcaoğlundaki yüksekten düşme sonrası başlayan titreme ve sıçramaların eşlik etmediği JTK nöbet öyküsü mevcuttu. Nörolojik muayenesinde dizartrik konuşma, ataksi, ekstremitelerde jeneralize, senkron, aksiyonla artan pozitif ve negatif miyokloniler izlendi. Ayakta iki yandan destekle duruyor, adım attıkça miyoklonileri artıyor, birkaç adımda negatif miyoklonileri olup, düşme eğiliminde oluyordu. Mental durumu normal sınırlardaydı ve hasta üniversite sınavında başarılı oldu. Anamnez ve muayene bulgularıyla PME düşünülen hasta etiyojiye yönelik tetkik edildi. Ayırıcı tanıda Unverricht-Lundborg hastalığı, Lafora hastalığı, MERRF, siyalidoz, nöronal seroid lipofusinoz ve Çölyak hastalığı düşünüldü. İki kez tekrarlanan deri biyopsisi, kas biyopsisi, göz muayenesi, duodenal biyopsi geniş biyokimya analizleri, laktat değerleri normal, anti gliadin antikorları negatifti. Elektroensefalografi (EEG) incelemelerinde hemisfer ön yarılarında belirgin hafif ve yaygın organizasyon bozukluğu ile vertekste hipersenkroni eğilimi dikkati çekti. Nöropsikolojik incelemede enterferans süresinde uzama, kategori oluşturmama, değiştirememe, perseverasyonlar ve mental esneklikte azalma şeklinde yürütücü işlev bozukluğu (frontal bulgular) saptandı. Kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde serebral ve serebellar atrofi izlendi.

Nörofizyolojik incelemelerinde geri averajlama tekniği ile sol ön kol ekstansör grup kasları üzerine konulan yüzeyel elektrodlardan kayıtlanan potansiyellerin tetiklemesi ile karşı beyin hemisferi üzerinden miyoklonilere yaklaşık 20 ms'de öncülük eden boşalmalar kaydedildi. Median somatosensoryel uyarılmış potansiyel (SEP) incelemesinde iki yanlı dev kortikal yanıtlar (>20 µV) elde edildi. Sağ median sinir uyarımıyla sağ tenar kaslardan orta latanslı C refleksi kaydedildi. Çift uyarımlı transkranyal manyetik uyarım tekniği ile 100 ms interstimulus intervalde normalde beklenen 2. uyarana inhibisyon yanıtının olmadığı görüldü. Sinir iletim, görsel uyarılmış potansiyel ve tibial SEP incelemeleri normaldi. Hastanın elektrofizyolojik bulguları Şekil 1'de özetlenmiştir. Fotosensitivite ve tipik jeneralize epileptiform anomalilerin eşlik etmemesine rağmen klinik bulgularla ön planda düşünülen Unverricht-Lundborg hastalığı genetiği açısından incelenen sistatyonin B geni promotör bölge büyüklüğü normaldi, dodekamer tekrar artışı ve nokta mutasyonu saptanmadı. Ciddi gövde ataksisi olması nedeniyle otozomal resesif serebellar ataksi açısından yapılan incelemede *SCARB2* geni de negatif olarak saptandı. Deri biyopsisinde Lafora cisimler olmamasına ve görece iyi seyre, mental bulguların geri planda olmasına rağmen incelenen *Laforin* ve *Malin* genlerinde de mutasyon saptanmadı.

Oftalmolojik muayenesi normal olmasına rağmen Finlandiya'da yapılan genetik incelemesinde c.914G>A ve c625delG protein değişikliklerine neden olan *NEU1* mutasyonu saptandı (5). c625delG değişikliği daha önce aynı kodonda tanımlanıp patolojik olarak bildirilmişti (6). Ancak c.914G>A değişikliği aynı kodonda saptanmış ama patojen olarak daha önce rapor edilmemişti (7). Tekrarlanan oftalmolojik muayenede "cherry-red spot" olmadığı doğrulandı. On dört yıldır epilepsi polikliniğimizden takipli olan hasta ciddi ataksisi nedeniyle tekerlekli sandalyede hayatını idame ettirmektedir. Almakta olduğu valproik asit 1500 mg/gün, levetirasetam 2000 mg/gün ve klonazepam 4 mg/gün tedavisine zonisamid 200 mg/gün eklenmesi sonrasında JTK nöbetlerde son 1 yılda azalma gözlemlendi.

## Tartışma

PME genetik nedenli, semptomatik jeneralize epilepsilerin nadir görülen bir grubudur. PME'lerde miyoklonik nöbetler, JTK nöbetler, ilerleyici nörolojik bulgular, ataksi ve demans görülür. Başlangıç yaşı, ek semptomlar, serebellar bulgular ve demansın olmasına göre hastalar farklı hastalıklardan ayırt edilmeye çalışılır, ancak etiyojik nedenlerin çeşitliliği yanı sıra fenotipik değişiklikler nedeniyle sıklıkla kesin tanı konmasında sorunlar yaşanmaktadır (8). PME etiyojileri içerisinde yer alan siyalidozlar çok nadir görülen hastalıklar olup tanı genellikle idrarda siyalik asit artışının genetik analizle onaylanması ya da fibroblast kültürlerinde nöraminidaz enzim defektinin gösterilmesi ile koyulur (6,9). Tipik klinik bulguların ve "cherry-red spot"



**Şekil 1.** Elektrofizyolojik bulgular. Sağ (a) ve sol (b) median sinirinin el bileği düzeyinde uyarımıyla elde edilen somatosensoryel uyarılmış potansiyel yanıtları: Dev kortikal potansiyeller (>20 µV); geri averajlama tekniği ile sol ön kol ekstansör grup kasları üzerine konulan yüzeyel elektrodlardan kayıtlanan potansiyellerin tetiklemesi ile karşı beyin hemisferi üzerinden miyoklonilere yaklaşık 20 ms'de öncülük eden boşalmalar (c); sağ median sinir uyarımıyla sağ tenar kaslardan yaklaşık 55 ms latansla kaydedilen C refleksi (d)

bulgusunun olmadığı PME hastalarında akla gelmemektedir. Buna karşın hastamızda *NEU1* geninde mutasyon saptanmıştır.

Miyokloni bu hastalarda görülen ve hastalığın ilerlemesi ile günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayan bir bulgudur. Miyokloniler ayrıca hastaların düşmeye bağlı yaralanmalarına sebep olabilir (8). İnhibitor internöronlarda gama-aminobütirik asit disfonksiyonuna bağlı olduğu hipotezi ileri sürülmüş olsa da PME formlarında aksiyon miyoklonisine neden olan mekanizma net bilinmemektedir. Canafoglia ve ark.'nın (9) yaptığı çalışmada siyalidozlu hastalarda Unverricht-Lundborg hastalarına göre artmış kortikal düzensizlik gösterilmiştir. Hastamızda dev SEP dalgalarının görülmesi, geri averajlama tekniği ile miyoklonilere öncülük eden kortikal potansiyellerin gösterilmesi, C refleksinin varlığı, çift uyarımlı transkraniyal manyetik uyarmı incelemesinde azalmış kortikal inhibisyon, miyoklonilerin kortikal orijinli olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca ilk dönemlerde çekilen kranyal MRG normal olsa da tekrarlanan MRG'lerde hastamızda olduğu gibi diffüz kortikal atrofi görülür (10).

Erken dönemde PME'ler klinik ve EEG bulgusu olarak juvenil miyoklonik epilepsilere benzese de tedaviye yanıtızlık ilerleyici nörolojik ve EEG bulguları PME tanısını koydurur. EEG'de hızlı ritmlerden oluşan temel aktivite görülebilir. Ancak demanslı hastalarda daha belirgin olarak yavaşlama dikkati çeker (8). Bizim hastamızın da 14 yıllık takibi sırasında EEG tetkiklerinde hafif düzeyde yavaşlama ve yıllar sonraki nöropsikolojik incelemesinde hafif düzeyde demansı destekler bulgular mevcuttu.

Tedavi genellikle nöbetleri ve miyoklonileri durdurmaya yönelik yapılıdır. Miyoklonileri kontrol etmek için kullanılan antiepileptikler valproik asit, benzodiazepin, fenobarbital, pirasetam, zonisamid ve levetirasetam kombinasyonlarıdır. Bu ilaçların başlangıçta 12 ay boyunca etkisi artmakta ve daha sonra miyokloni üzerindeki etkileri sabit kalmaktadır. Ayrıca vigabatrin, karbamazepin, fenitoin ve gabapentin gibi miyoklonileri arttıran ilaçlardan uzak durmak gerekir. Gelecekte gen tedavisi, enzim replasmanı gibi tedavilerin geliştirilmesi hastalık için umut vaat eden tedavilerdir (11,12). Son 1 yılki takiplerinde eklenen zonisamid ile hastamızın da nöbetlerinin kontrol altında olması dikkat çekicidir.

Erken yaşta ataksi ortaya çıkan hastalarda fundoskopik muayene önem taşımaktadır. Fundoskopik muayenede klasik maküler "cherry-red spot" ya da perifoveal beyaz yama saptanabilir. Bu fenomen siyalidoz için klasik bir bulgu olsa da GM1 gangliosidoz, heksozaminidaz defekti, Nieman-Pick ve Gaucher hastalığı gibi hastalıklarda da görülebilir (13). Bu bulguların yanı sıra son yıllarda *NEU1* geninde mutasyon saptanmasına rağmen chery-red spot saptanmamış birkaç olgu da bildirilmiştir (6,9). Hastamızda da *NEU1* mutasyonu olmasına rağmen "cherry-red spot" saptanmamıştır ve bu farklı fenotipin yurdumuzda da görüldüğü belgelenmiştir.

## Sonuç

İlerleyici ataksisi, dirençli epilepsi ve miyoklonileri olan hastalarda PME'ler yönünden tüm incelemeler yapılmalıdır. Fundus muayenesi normal olmasına rağmen klinik ve elektrofizyolojik bulguları PME'yi destekleyen hastalarda siyalidoz da genetik olarak araştırılmalıdır. Genetik geçişli olan bu nadir siyalidoz formunda gelecekte gen tedavileri geliştirilmesi açısından tanının koyulması değerlidir.

## Etik

*Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.*

*Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.*

## Yazarlık Katkıları

*Medikal Uygulama: Betül Baykan, Mikko Muona, Anna Elina Lehesjoki, Nerses Bebek, Candan Gürses, Aysen Gökyiğit, Konsept: Ebru Nur Vanlı Yavuz, Betül Baykan, Dizayn: Ebru Nur Vanlı Yavuz, Betül Baykan, Güneş Altıokka, Veri Toplama veya İşleme: Ebru Nur Vanlı Yavuz, Betül Baykan, Zeliha Matur, Analiz veya Yorumlama: Ebru Nur Vanlı Yavuz, Betül Baykan, Zeliha Matur, Literatür Arama: Ebru Nur Vanlı Yavuz, Güneş Altıokka, Yazan: Ebru Nur Vanlı Yavuz, Betül Baykan, Zeliha Matur.*

*Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.*

## Kaynaklar

1. Ramachandran N, Girard JM, Turnbull J, Minassian BA. The autosomal recessively inherited progressive myoclonus epilepsies and their genes. *Epilepsia* 2009;50 (Suppl 5):29-36.
2. Lai SC, Chen RS, Wu Chou YH, Chang HC, Kao LY, Huang YZ, Weng YH, Chen JK, Hwu WL, Lu CS. A longitudinal study of Taiwanese sialidosis type I: An insight into the concept of cherry-red spot myoclonus syndrome. *Eur J Neurol* 2009;16:912-919.
3. Caciotti A, Di Rocco M, Filocamo M, Grossi S, Traverso F, d'Azzo A, Cavicchi C, Messeri A, Guerrini R, Zammarchi E, Donati MA, Morrone A. Type II sialidosis: Review of the clinical spectrum and identification of a new splicing defect with chitotriosidase assessment in two patients. *J Neurol* 2009;256:1911-1915.
4. Chen CM, Lai SC, Chen IC, Hsu KC, Lyu RK, Ro LS, Chang HS. First report of two Taiwanese siblings with sialidosis type I: A 10-year follow-up study. *J Neurol Sci* 2006;247:65-69.
5. Muona M, Berkovic SF, Dibbens LM, Oliver KL, Maljevic S, Bayly MA, Joensuu T, Canafoglia L, Franceschetti S, Michelucci R, Markkinen S, Heron SE, Hildebrand MS, Andermann E, Andermann E, Gambardella A, Tinuper P, Licchetta L, Scheffer IE, Criscuolo C, Filla A, Ferlazzo E, Ahmad J, Ahmad A, Baykan B, Said E, Topcu M, Riguzzi P, King MD, Ozkara C, Andrade DM, Engelsens BA, Crespel A, Lindenau M, Lohmann E, Saletti V, Massano J, Privitera M, Espay AJ, Kauffmann B, Duchowny M, Möller RS, Straussberg R, Afawi Z, Ben-Zeev B, Samocha KE, Daly MJ, Petrou S, Lerche H, Palotie A, Lehesjoki AE. A recurrent de novo mutation in *KCNC1* causes progressive myoclonus epilepsy. *Nat Genet* 2015;47:39-46.
6. Lukong KE, Elsliger MA, Chang Y, Richard C, Thomas G, Carey W, Tylki-Szymanska A, Czartoryska B, Buchholz T, Criado GR, Palmeri S, Pshezhetsky AV. Characterization of the sialidase molecular defects in sialidosis patients suggests the structural organization of the lysosomal multienzyme complex. *Hum Mol Genet* 2000;9:1075-1085.
7. Canafoglia L, Robbiano A, Pareyson D, Panzica F, Nanetti L, Giovagnoli AR, Venerando A, Gellera C, Franceschetti S, Zara F. Expanding sialidosis spectrum by genome-wide screening: *NEU1* mutations in adult-onset myoclonus. *Neurology* 2014;82:2003-2006.
8. Shahwan A, Farrell M, Delanty N. Progressive myoclonic epilepsies: A review of genetic and therapeutic aspects. *Lancet Neurol* 2005;4:239-248.
9. Canafoglia L, Franceschetti S, Uziel G, Ciano C, Scaiola V, Guerrini R, Visani E, Panzica F. Characterization of severe action myoclonus in sialidoses. *Epilepsy Res* 2011;94:86-93.
10. Sekijima Y, Nakamura K, Kishida D, Narita A, Adachi K, Ohno K, Nanba E, Ikeda S. Clinical and serial MRI findings of a sialidosis type I patient with a novel missense mutation in the *NEU1* gene. *Intern Med* 2013;52:119-124.

11. Roivainen R, Karvonen MK, Puumala T. Seizure control in Unverricht-Lundborg disease: A single-centre study. *Epileptic Disord* 2014;16:191-195.
12. Striano P, Belcastro V. Treatment of myoclonic seizures. *Expert Rev Neurother* 2012;12:1411-1417.
13. Vieira de Rezende Pinto WB, Sgobbi de Souza PV, Pedrosa JL, Barsottini OG. Variable phenotype and severity of sialidosis expressed in two siblings presenting with ataxia and macular cherry-red spots. *J Clin Neurosci* 2013;20:1327-1328.