

# Sakarya İlindeki Herediter Nöropati Hastalarının Demografik, Klinik ve Elektrofizyolojik Özellikleri

## Demographic, Clinical and Electrophysiological Characteristics of The Hereditary Neuropathy Patients in Sakarya

Dilcan Kotan<sup>1</sup>, Aslı Aksoy Gündoğdu<sup>2</sup>, Murat Alemdar<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup> Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

<sup>3</sup> Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Aslı Aksoy Gündoğdu**

Namık Kemal Mah, Kampüs Cad No:1, 59030 Süleymanpaşa/Tekirdağ

T: +90 544 378 62 55 E-mail: [asliaksoy\\_84@hotmail.com](mailto:asliaksoy_84@hotmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 09.01.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 01.03.2019

Çalışmamız 15. Ulusal Sinir Bilim Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur.

### Öz

<b>Amaç</b>	Herediter nöropatiler; periferik sinir sisteminde, demyelinizasyon ve/veya akson kaybına yol açan, ilerleyici bir hastalık grubudur. Herediter nöropatiler genellikle ailesele olmakla birlikte, sporadik olgular da nadiren görülebilir. Çalışmamızda Sakarya ilindeki herediter nöropatili olguların, demografik, klinik ve elektrofizyolojik özellikleri araştırılmıştır. ( <i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(1):120-124 )
<b>Gereç ve Yöntem</b>	Bu çalışmaya, merkezimize 2011-2016 yılları arasında başvuran, herediter sensorimotor nöropati (HSMN) tanısı alan 26 hasta dahil edildi. Bu hastalara ait veriler; yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, başvuru yakınmaları, akraba evliliği, klinik ve elektrofizyolojik bulgular, ailesele ve genetik özellikler açısından retrospektif olarak incelendi.
<b>Bulgular</b>	Kliniğimizde takip edilen 26 hastanın 13'ü (%50) erkekti. Yaş ortalaması 41±12,29 iken hastalık bulgularının başlangıç yaş ortalaması 23,26±13,7 idi. Elektrofizyolojik incelemeler, 9 hastada aksonal, 12 hastada demiyelinizan ve 5 hastada mikst formda bir hasarı göstermekteydi. Genetik incelemelerde, 5 hastada heterozigot PMP 22 delesyon ve 2 hastada PMP 22 duplikasyonu tespit edildi. Böylece, 5 hasta Charcot Marie Tooth (CMT)-1A, 2 hasta herediter basınca duyarlı polinöropati (HNPP) tanısı alırken, diğer 19 hasta ise tiplendirilemeyen herediter nöropati olarak değerlendirildi.
<b>Sonuç</b>	Son yıllarda moleküler biyoloji alanındaki yeni gelişmeler şimdiye kadar pek çok sınıflandırılmamış herediter nöropati tipinin tanınmasına yönelik önemli kazanımlar sağlamıştır. Çalışmamızda, Türkiye'de genotip değerlendirmesi yapılabilen demiyelinizan tip olguların Sakarya ilindeki fenotipik özellikleri değerlendirilmiş ve literatürle kıyaslanmıştır.
<b>Anahtar kelimeler</b>	Herediter duyuşal ve motor nöropati; Charcot Marrie Tooth hastalığı; klinik; genetik

### Abstract

<b>Objective</b>	Hereditary neuropathies are a group of progressive disease that leads to demyelination and / or loss of axons in the peripheral nervous system. Although hereditary neuropathies frequently occurs in familial form, sporadic cases are rarely seen. In our study, demographic, clinical, and electrophysiological characteristics of hereditary neuropathy patients in Sakarya province were investigated. ( <i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(1):120-124 )
<b>Materials and Methods</b>	Totally 26 registered patients who were diagnosed as hereditary sensorimotor neuropathy (HSMN) between 2011 and 2016 were recruited for this study. The data of these patients were analyzed retrospectively in terms of age, gender, age at symptoms onset, referral complaints, consanguineous marriage, clinical and electrophysiological findings, familial and genetic features.
<b>Results</b>	Of the 26 patients followed up in our clinic, 13 (50%) were male. The mean age of the patients was 41±12,29, while the mean age of the symptoms onset was 23,26±13,7. Electrophysiological examinations showed axonal neuropathy in 9, demyelinating neuropathy in 12, and mixed neuropathy in 5 cases. Genetic studies revealed heterozygous PMP 22 deletion in 5 cases and PMP 22 duplication in 2 cases. Therefore, 5 cases were diagnosed as Charcot Marie Tooth (CMT)-1A, 2 cases were diagnosed as hereditary pressure sensitive polyneuropathy (HNPP), while other 19 cases were evaluated as unclassified hereditary neuropathy.
<b>Conclusion</b>	Recent advances in the field of molecular biology have provided significant development in recognition of many unclassified types of hereditary neuropathies. In our study, the phenotypic characteristics of demyelinating type cases which can be genotyped in Turkey of Sakarya province was evaluated and compared with the literature.,
<b>Key words</b>	Hereditary sensory and motor neuropathy; Charcot Marrie Tooth disease; clinical; genetics

## GİRİŞ

En yaygın genetik geçişli nöromusküler hastalık olan herediter nöropatiler; periferik sinir sisteminde, motor ve duyuşal lifleri etkiler, progresif seyir gösterir ve mortalitesine kıyasla özürlülük oranı yüksek olan bir hastalık grubudur. Belirtileri genellikle ilk dekada başlayıp yavaş progresyon gösterir ve üçüncü dekada belirginleşir. Peroneal sinir inervasyonlu kasların ön planda etkilendiği, distal ve simetrik yerleşimli motor zaaf, duyuşal tutulum, azalmış derin tendon refleksleri, distal atrofi, pes cavus, bilateral düşük el-ayak gibi morfolojik deformiteler hastalığın başlıca fenotipik özellikleridir.<sup>1,2</sup>

Hastalık tanısı, klinik bulgular, aile öyküsü, elektrofizyolojik ve genotipik özellikler yardımıyla konulmaktadır. Henüz spesifik bir tedavisi olmayan bu hastalıkta aile bireylerinin de genetik yönden incelenmesi önerilir. Klinik özellikler açısından oldukça homojen bir yapı gösteren bu hastalık grubu için kalıtsal açıdan aynı durum söz konusu değildir. Birçok olgu ailesel geçiş gösterse de, de-novo mutasyon taşıyan sporadik olgularla da sıklıkla karşılaşmaktadır. Herediter sensorimotor nöropati (HSMN) veya Charcot Marie Tooth (CMT) olarak adlandırılan bu grup hastalığın, en sık rastlanan ve otozomal dominant (OD) olarak geçen, demiyelinizan özellikteki CMT 1A formuna Peripheral Myelin Protein 22 (PMP 22) geninin kodlandığı 17 p11.2-12 bölgesindeki duplikasyon yol açmaktadır. Diğer CMT formları (CMT2, CMTX, herediter basınca duyarlı polinöropati - HNPP) daha nadir görülmektedir. CMT; OD, otozomal resesif (OR) ve X'e bağlı geçiş paterni sergileyebilmektedir.<sup>3</sup> Bu yazıda, Sakarya ilindeki herediter sensorimotor nöropati hastalarının demografik, klinik ve kalıtsal özellikleri incelenmiş ve sonuçlar günümüz literatüründeki bilgiler ışığında tartışılmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Nöromusküler hastalıklar polikliniğimizde 2011-2016 yılları arasında HSMN tanısı ile takip etmekte olduğumuz hastalara ait dosyalar incelendi. Çalışma, tanımlayıcı bir araştırma olup elektrofizyolojik inceleme ile distal simet-

rik polinöropati tespit edilen, demiyelinizan/aksonal hasarı olan hastaların klinik bulguları ve genetik özellikleri analiz edildi. Bu çalışma, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve Helsinki Deklerasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Tüm hastaların kranial ve spinal görüntülemeler yardımıyla diskopati, siringomiyeli gibi olası tanıları ekarte edildi. Yaş, cinsiyet, sigara kullanım öyküsü, hastalık başlangıç yaşı, başvuru yakınmaları, hastalığın ilerleyiş paterni, ebeveynlerinde akraba evliliği varlığı, aile öyküsü, biyokimyasal laboratuvar değerleri, ayrıntılı sistemik ve nörolojik muayene bulguları, elektromiyografik (EMG) özellikleri kaydedildi. Ailelerin pedigri analizleri oluşturularak olası genetik geçiş özellikleri tespit edildi. Sporadik özellikteki hastalar arasında tanısı şüpheli olanlar için serolojik inceleme ile anti gangliozid panel antikorları çalışıldı. Hastalardan ve aile bireylerinden alınan periferik venöz kan örnekleri etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) içerikli tüpler ile Boğaziçi Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Nörodejenerasyon Araştırma Laboratuvarına yönlendirilerek, herediter nöropatlere ilişkin en sık rastlanan mutasyon olan PMP22 duplikasyon/delesyonu açısından araştırıldı. Elde edilen verilerin kaydedilmesi ve analizi SPSS 18.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) bilgisayar paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı özellikler sayı, yüzdelik ve ortalama değerler olarak gösterildi.

## BULGULAR

Çalışmaya herediter nöropati tanılı 26 (13 erkek, %50) hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları 41±12,29 (15-63) iken, hastalığın başlangıç yaşı ortalama 23,26±13,7 idi (Tablo 1). Başvuru şikayetleri açısından incelediğimizde; izole alt ekstremite güçsüzlüğü olan 5 hasta, üst ve alt ekstremite güçsüzlüğü olan 19 hasta, duyuşal yakınması olan 7 hasta ve belirgin yürüyüş bozukluğu olan 1 hasta mevcuttu. Bu klinik bulgulara ek olarak, 12 hastada ağrı, 10 hastada kramp, 6 hastada distal ekstremitelerde karıncalanma, 3 hastada idrar retansiyonu, 4 hastada ise tremor yakınması vardı. Dismorfik özellikler açısından incelendiğinde, 15 hastada pes-cavus, 3 hastada pes-planus, 12 has-

**Tablo 1: Herediter nöropatili hastaların cinsiyetlere göre demografik, elektrofizyolojik ve genetik geçiş özellikleri**

	ERKEK	KADIN	TOPLAM
Cinsiyet (%)	13 (%50)	13 (%50)	26
Yaş (ort± SS)	39,76±13,73	42,23±11,09	41±12,29
Semptom başlangıç yaşı (ort± SS)	20,46±14,28	26,07±13,04	23,26±13,7
Sigara kullananlar (%)	5 (%19,2)	2 (%0,7)	7 (%26,9)
Elektrofizyolojik bulguları olanlar (%)	13 (%50)	13 (%50)	26
Aksonal/Demiyelinizan/Mikst (%)	3 (%23) / 6 (%46.1) / 4 (%30.7)	6 (%46.1) / 6 (%46.1) / 1 (%7.6)	9 (%34.6) / 12 (%46.1) / 5 (%19.2)
Ailesel geçiş paterni gösterenler (%)	9 (%34,6)	10 (%38,4)	19 (%73)
OD/OR/X (%)	5 (%55.5) / 3(%33.3) / 1 (%11.1)	6(%60) / 4 (%40) / 0 (%0)	11 (%57.8) / 7 (%36.8) / 1(%5.2)
Ailelerde tespit edilen olgu sayısı (%)	26 (%59,1)	18 (%40,9)	44

Ort: ortalama, SS: standart sapma  
OD: Otozomal dominant, OR: Otozomal resesif, X: X'e bağlı geçiş

tada çekiç parmak, 4 hastada kubbe damak, üçünde skoloz, dördünde pençe el ve dokuzunda düşük ayak tespit edildi. Kas atrofisi; belirgin şekilde 17 hastada mevcuttu. Yürüyüş şekli 21 hastada belirgin stepaj tarzında iken, 1 hastada ataksi şeklinde idi.

Sporadik olarak 7 hasta tespit edildi. On dokuz hastada ise benzer aile öyküsü tespit edildi. Hastaların ailelerinde 34 erkek ve 25 kadın olmak üzere 59 birey değerlendirildi. Aile taramasında toplamda 44 (26 erkek, 18 kadın) herediter nöropatili olgu tespit edildi. Aile öyküsü olan hastaların pedigrisi incelendiğinde 11 hastada OD, 7 hastada OR ve 1 hastada mitokondriyal özellikte geçiş gözlemlendi (Tablo 1). Hastalarımız arasında anne-baba akrabalığı olan 14 hasta mevcuttu (1. Derece: 8 (%30,8), 2. Derece: 2 (%7,7), 3. Derece: 4 (%15,4)).

Elektrofizyolojik incelemeler; 9 hastada aksonal hasarı, 12 hastada demiyelinizan hasarı ve 5 hastada mikst formda bir hasarı göstermekteydi (Tablo 1). Genetik incelemelerde, 5 hastada PMP 22 heterozigot delesyon, 2 hastada PMP 22 duplikasyonu tespit edildi. Böylece, 5 hasta CMT-1A, 2 hasta HNPP ve diğer 19 hasta tiplendirilemeyen herediter nöropati olarak değerlendirildi. Yutma veya solunum güçlüğü yaşayan hasta saptanmadı. Hastaların demografik,

elektrofizyolojik ve genetik geçiş özellikleri tabloda özetlenmiştir.

## TARTIŞMA

Herediter nöropatilerin tanısı ve sınıflaması hastaların klinik, genetik ve elektrofizyolojik özelliklerinin etraflıca değerlendirilmesine bağlıdır. Bu nedenle hastalık şüphesi olan bireylerden ayrıntılı öz ve soygeçmiş bilgisi alınmalı; nörolojik muayene, EMG ve genetik incelemeleri titizlikle yapılmalıdır. Herediter nöropatiler içerisinde OD geçiş gösterip, demiyelinizan özellikli formu CMT1, aksonal özellikli formu CMT2, X'e bağlı geçiş gösteren demiyelinizan form CMTX, OR geçiş gösteren form CMT4, erken ve ağır başlangıçlı grup ise CMT3 olarak sınıflandırılmıştır.3 Bu ayırmda özellikle median sinir ileti incelemesi baz alınmış ve sinir ileti hızının <38m/sn olması demiyelinizan patern (OD geçişte CMT1, OR geçişte CMT4), >38m/sn olması aksonal patern (CMT2), iki değer arasında olması (25-45m/sn) ise ara form olarak kabul edilmiştir.<sup>4-6</sup> CMT ailesinin %70'i demiyelinizan karakterdedir ve bu grubun yaklaşık %70'ini CMT1A oluşturmaktadır.1 CMT 1A; OD geçiş sergileyen, 17p11.2 kromozomu üzerindeki PMP22'yi kodlayan genin duplikasyonu neticesinde ortaya çıkmakta, tüm demiyelinizan formların %60-90'ı ve tüm CMT'lerin %40-50'sini oluşturmaktadır. Aynı kromozom

üzerinde duplikasyon yerine delesyon oluşması halinde ise HNPP ortaya çıkmaktadır. OD geçiş gösteren bu hastalıkta tekrarlayan sinir basıları veya tekrarlayan travmalara yanıt olarak ağrısız, tekrarlayıcı kuvvet ve/veya duyu kayıpları oluşur.<sup>7-9</sup> Çalışmamızda 9 hasta aksonal hasarı, 12 hasta demiyelinizan hasarı, 5 hasta ise mikst formda bir hasarı göstermekteydi. Demiyelinizan özellikteki 2 hastada duplikasyon, 5 hastada ise delesyon tespit edildi.

Herediter nöropatiler, distal, simetrik motor ve duysal kayıplar ve çeşitli dismorfik bulgular ile karakterize bir hastalık grubudur.<sup>2</sup> Alt ekstremite tutulumu çok daha sık ve ağır düzeydedir bu nedenle çoğu zaman yürüme güçlüğü ilk semptom olarak görülmektedir.<sup>1</sup> Bu tablonun yol açtığı başlıca dismorfik bulgular; çekiç parmak, pes cavus, düşük ayak ve ince şampanya kadehi şeklini anımsatan ayak bilekleridir.<sup>3</sup> Fenotipik ve elektrofizyolojik özellikler hastalığın tanısı için yeterli olmasına rağmen, sınıflama yapabilmek için ailesel geçiş paternine uygun genetik testlere öncelik verilmelidir. Sporadik formlar için öncelikle edinsel nedenler dışlanmalı, sonrasında sıklık sırasına göre genetik testlere yönelinmelidir.<sup>10</sup> CMT 1a olarak sınıflanan 2 hastamızda pes kavus ve çekiç parmak deformitesi yanısıra alt ekstremiteelerde belirgin olan distal zaaf ve peroneal atrofi gözlemlendi. Duysal yakınmalar 7 olguda varken 1 olguda muayenede hipoestezi, vibrasyon duysusu bozuktu ve derin tendon refleksleri tüm olgularda kaybolmuştu. EMG ile distal simetrik, aksonal / demiyelinizan özellikte olan 7 sporadik hastanın 4'ünde edinsel nedenleri dışlamak amacıyla serolojik testlerden yararlandı.

Progresif distal simetrik güçsüzlüğe neden olan bu hastalık, bireylerin sosyal hayatları ve mesleki faaliyetlerini etkilemektedir. Bu nedenle genetik danışmanlık, semptomatik tedaviler ve sekonder komplikasyonları önlemeye yönelik çalışmalar (cerrahi işlemler, kontrendike ilaçlardan kaçınmak gibi) ile hayatı kolaylaştırıcı yaklaşımlar hastalar için önem taşımaktadır.<sup>3</sup> Dünyada ekzom analizi ile son yıllarda pek çok yeni mutasyon tanımlanmış, böy-

lelikle bu hastalığa moleküler biyologların ilgisi daha da artmıştır. Herediter nöropati ile ilişkili olduğu bilinen 80 gende 1000' den fazla mutasyon olduğu düşünülmektedir.<sup>11</sup> Özellikle son dönemde birçok farklı ülkede yapılan çalışmalarda, hastalığa en sık neden olan mutasyonlar PMP22, GJB1, MPZ, MFN2 olarak tespit edilmiştir.<sup>5,12</sup> Maliyetin yüksek olması nedeniyle çoğu hastanın genetik açıdan araştırılması mümkün olamamakta ve ülkemizde herediter nöropatiler arasında demiyelinizan formların genetik incelemesi yapılabilmektedir.

Sonuç olarak, Sakarya ili herediter nöropati tanılı olguların büyük çoğunluğunun aksonal yıkım ve demiyelinizasyonun birlikte gözlemlendiği mikst formda periferik sinir hasarına sahip olduğu tespit edildi. Literatürdeki bilgilerle uyumlu olarak çoğu ailesel geçiş göstermekteydi. Nörolojik muayene bulguları, dismorfik özellikleri ve elektrofizyolojik özellikleriyle herediter nöropati tanısı alan hastalarımızın tanıları %26,9 oranında genetik testlerle kesinleştirilebilmiş, geri kalan hastalarımız ise moleküler değerlendirme aşamasında beklemektedir. Bizim çalışmamızda, laboratuvar imkanlarımızın kısıtlılığı nedeniyle genetik inceleme PMP22 geniyle sınırlı kaldı. Hastalarımızın yaklaşık dörtte birinde PMP22 gen mutasyonu saptanmış olup, bu oran literatüre kıyasla düşüktü.<sup>13</sup> Genetik alanda çalışmaların artması ve teknolojik gelişmeler ile gün geçtikçe hastalık hakkında bilgimiz artmaktadır. Klinisyenin hastalığın spesifik fenotipik, klinik ve elektrofizyolojik bulgularına hakim olması, herediter nöropatilerin değerlendirilmesindeki yeri ve önemini korumaktadır.

#### Kaynaklar

1. Bertorini, Tullio E. *Neuromuscular disorders treatment and management. Part 13.* Lloyd T.E., Chaudhry V, *Treatment and management of hereditary neuropathies* 2011, p.195-196.
2. Dyck PJ, Chance PF, Lebo R, Carney AJ. *Hereditary Motor and Sensory Neuropathies.* In: Dyck PJ et al, editors. *Peripheral Neuropathy.* Philadelphia: WB Saunders 1993, p. 1116-1117.
3. Bird TD. *Charcot-Marie-Tooth Hereditary Neuropathy Overview.* In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, editors. *Gene Reviews TM [Internet].* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; Initial Posting: September 28, 1998; Last Revision: September 1, 2016.
4. Nicholson G, Myers S. *Intermediate forms of Charcot-Marie-Tooth neuropathy: a review.* *Neuromolecular Med* 2006; 8: 123-130.
5. Gess B, Schirmacher A, Boentert M, Young P. *Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes in a German neuromuscular center population.* *Neuromuscul Disord.* 2013; 23 :647-51.
6. Pareyson D, Scafoli V, Laura M. *Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease.* *Neuromolecular Med* 2006; 8: 3-22.
7. Matsunami N, Smith B, Ballard L, Lensch MW, Robertson M, Albertsen H, et al. *Peripheral myelin protein-22 gene maps in the duplication in chromosome 17p11.2 associated with Charcot-Marie-Tooth 1A.* *Nat Genet.* 1992;1(3):176-9.
8. Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, Pentao L, Guzzetta V, Trask BJ, et al. *DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A.* *Cell.* 1991;66:219-32.
9. *Inherited Peripheral Neuropathies Mutation Database.* <http://www.molgen.ua.ac.be/cmt.mutations/Mutations/Default.cfm>.
10. Rossor AM, Evans MR, Reilly MM. *A practical approach to the genetic neuropathies.* *Pract Neurol.* 2015; 15:187-198.
11. Reilly MM. *Sorting out the inherited neuropathies.* *Pract Neurol* 2006; 7: 93-105.
12. Siskind CE, Panchal S, Smith CO, Feely SM, Dalton JC, Schindler AB, et al. *A review of genetic counseling for Charcot Marie Tooth disease (CMT).* *J Genet Couns.* 2013; 22: 422-36.
13. Vallat JM, Mathis S, Funalot B. *The various Charcot-Marie-Tooth diseases.* *Curr Opin Neurol.* 2013; 26: 473-80.