

# Hereditör Nöropatiler

Yeşim GÜLŞEN PARMAN

*Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul*

## Giriş

Genetik defekt sonucu ortaya çıkan hereditör nöropatiler nadir görülen hastalıklardır. Bazılarına merkezi sinir sistemi tutulumu da eşlik edebilir. Fenotipik özellikler aileden aileye değişebilir veya aynı aile içinde de değişkenlikler görülebilir. Son yıllarda moleküler biyoloji alanında olan önemli gelişmeler hereditör nöropatilerin bir bölümüne tanı konmasını kolaylaştırmıştır. Böylelikle hem bu nöropatilerin tanısı için başvurulabilen sinir biyopsisine gerek kalmamakta, hem de daha önceleri klinik, elektrofizyolojik ve histopatolojik temellere dayandırılan sınıflamaların yerini artık genetik sınıflamalar almaktadır. Bulunan genetik defektler ayrıca hücre biyolojisinde rol oynayan proteinlerin işlevleri konusunda önemli ipuçlarına ulaşmamızı sağlamaktadır. Gelecekte büyük bir olasılıkla yeni mutasyonlardan çok bu proteinlerin hücre içinde üstlendikleri fonksiyonlar ve birbirlerini nasıl etkiledikleri konusunda daha çok bilgi edineceğiz. Son birkaç yıldır araştırmalar ağırlıklı bu yönde ilerlemektedir. Böylece hücre içindeki proteinlerin işlevleriyle (protein trafficking) ilgili sis perdesi ortadan kalktıkça, yeni tedavi perspektifleri oluşması yönündeki çalışmalar da ivme kazanacaktır.<sup>1</sup> Bu bölümde hereditör nöropatiler (Tablo I) içinde en sık görülen Charcot-Marie-Tooth Hastalığından söz edilecektir (Tablo II). Tablo II incelendiğinde hem demiyelinizan hem de aksonal özellikteki nöropatilere aynı proteinlerin mutasyonunun yol açabildiği görülmektedir. Bu da mutasyonların tek başına belirleyiciliğinden çok proteinler arası etkileşimin nihai fenotipe yol açtığı anlaşılabilir. Tablo I'de ise diğer hereditör nöropatiler ve nöropatilerin eşlik ettiği hastalıklar yer almaktadır.

**Hereditör Motor-Duysal Nöropatiler (Charcot-Marie-Tooth Hastalığı):** Ondokuzuncu yüzyılın sonlarında Charcot, Marie ve Tooth tarafından tanımlanmasından bu yana, moleküler biyoloji alanındaki gelişmelerin en çok aydınlatılabildiği hereditör nöropati grubudur. Ayrıca hereditör nöropatiler içinde en sık rastlanılanıdır (prevalansı 1/2500). Genellikle ilk dekadlarda başlar ve yavaş progresyon gösterir. Klinik tablonun ağırlığı aynı aile içinde hasta bireyler arasında değişkenlik gösterebilir. Nadiren ciddi handikapa yol açar. Bu nöropatiler, 1968'de Dyck ve Lambert tarafından klinik, elektrofizyolojik ve histopatolojik verilere göre sınıflanarak doksanlı yılların başına kadar Hereditör Motor Duysal Nöropati (HMSN) adıyla anılmıştır. Moleküler biyoloji alanındaki gelişmelere bağlı olarak ilintili gen defektleri bulunmaya

başladıktan sonra, bu gruptaki nöropatilere ilk tanımlayanlara atfen yeniden Charcot-Marie-Tooth hastalığı (CMT) adı verildi. Harding ve Thomas'ın geniş bir hasta serisi üzerinde yaptıkları araştırmaya dayanarak, elektrofizyolojik incelemede median sinirin motor ileti hızının 38 m/s'den düşük saptandığı hastalarda demiyelinizasyonun, yüksek olanlar da ise ön planda akson kaybının olduğunu kabul etmek gelenek olmuştur. Buna göre düşük sinir ileti hızlarıyla seyreden, sinir biyopsisinde demiyelinizasyon, remiyelinizasyon ve "soğan zarı" görünümünün hakim olduğu tipine CMT tip 1 (HMSN-1),

## Tablo 1: Hereditör polinöropatiler

- 1- Hereditör motor-duysal nöropatiler (HMSN veya CMT) (Bakınız: Tablo II)
- 2- Hereditör motor sendromlar
  - a) Hereditör ALS -dominant, resesif, X'e bağlı, çocukluk çağında başlayanlar
  - b) Bulber sendromlar
  - c) Spinal müsküler atrofi (SMA) \*başka bir bölümde ele alındı.
  - d) Distal SMA -Hereditör motor nöropati (HMN). Dominant, resesif, X'e bağlı
- 3- Hereditör duysal nöropatiler ve familial disotonomi
  - a) Otozomal dominant duysal nöropatiler Hereditör duysal nöropati tip 1 (HSN-1)
  - b) Otozomal resesif duysal nöropatiler Konjenital duysal otonomik nöropati tip 2 (HSAN-2) Familial disotonomi (HSAN-3 veya Riley-Day Sendromu) Konjenital duysal nöropati ve anhidrozis (HSAN-4)
- 4- Metabolik defektlere bağlı nöropatiler
  - a) Lipid
  - b) Lipoprotein
  - c) Fitnik asid
  - d) Alfa-galaktozidaz
  - e) Amiloidoz
  - f) Porfiri
- 5- Merkez sinir sistemi tutulumuyla birlikte giden hereditör nöropatiler
  - a) Dev aksonal nöropati
  - b) Friedreich Hastalığı
  - c) Nöroakantositoz

ileti hızlarının normal ya da hafif düşük olup, biyopsi- de akson kaybının ön planda olduğu tipine CMT tip 2 (HMSN-2) denmiştir. Her iki tipte de genetik geçiş genellikle otozomal dominant olup, otozomal resesif geçiş de rastlanmaktadır.<sup>2-4</sup>

Çocukluk çağında başlayıp demiyelinizan özellikler gösteren ve otozomal resesif geçtiği düşünülen tipe de HMSN-3 (Dejerine-Sottas Hastalığı) adı verilmiştir. Genetik alanında yapılan çalışmalar bu hastalıktaki geçişin otozomal resesiften çok dominant olduğunu göstermiştir. CMT hastalığının mutant genlere göre yeniden yapılan sınıflamasında genetik olarak heterojen bir hastalık grubuyla karşı karşıya olduğu anlaşılmıştır (Tablo II). Bu sınıflamada diğerlerine göre daha nadir görülen

HMSN-4, HMSN-5, HMSN-6, HMSN-7 de yer almakta, bunlardan 4. tip Refsum hastalığı olarak anılmakta, diğer nöropatlere ise sırasıyla piramidal belirtiler, optik atrofi ve retinitis pigmentosa eşlik etmektedir.

### CMT-1 (HMSN-1)

Otozomal dominant olarak geçen bu hastalık genellikle ilk ya da ikinci dekatta başlar. Ayaklarda pes kavus ve çekiç parmak deformitesi görülür. Alt ekstremitelerde belirgin olan distal zaaf ve atrofi klinik tabloya hakimdir. Atrofi daha çok peroneal kasları tutar. Bu nedenle ince bilekli ve yukarıda adı geçen ayak deformiteleri olan hastalarda ilk tanı olasılığı CMT Hastalığıdır. Subjektif duyu- sal yakınmalar geri plandadır. Buna karşılık muayenede daha çok uçları tutan hipoestezi bulunabilir, vibrasyon

**Tablo 2:** Herediter motor duysal nöropatiler (D Pareyson ve Washington University Home Page, değiştirilerek)

#### CMT & HMSN: Demiyelinizan

##### Dominant

CMT 1A: PMP-22; 17p11  
CMT 1B: P0 protein; 1q22  
CMT 1C: LITAF; 16p13  
CMT 1D: EGR2; 10q21  
CMT 1E: P0 protein; 1q22  
CMT 1F: Neurofilament light chain; 8p21  
HNPP: PMP-22 deletion; 17p11  
HMSN 3 (Dejerine-Sottas)  
PMP-22; P0; 8q23; EGR2

##### Resesif

CMT 4A: GDA P1; 8q21  
CMT 4B: MTMR2; 11q23  
CMT 4B2: SBF2; 11p15  
CMT 4C: SH3TC2 (KIAA1985); 5q32  
CMT 4D (Lom): NDRG1; 8q24  
CMT 4E: EGR2; 10q21  
CMT 4F: Periaxin; 19q13  
HMSN-Russe (4G): 10q23  
CMT 4H: FGD4; 12q12  
CMT 4J: FIG4; 6q21  
HMSN 3 (Dejerine-Sottas)  
P0; PMP-22; EGR2; Periaxin  
Konjenital hipomyelinizan  
P0, PMP-22 & EGR-2

##### X'e bağlı

Connexin-32 (GJB1): Xq13

#### CMT & HMSN: Aksonal

##### Dominant

CMT 2A1: KIF1B; 1p36  
CMT 2A2: MFN2; 1p36  
CMT 2B: RAB7; 3q13-q22  
CMT 2C: 12q23-q24  
CMT 2D: GARS; 7p15  
CMT 2E: Neurofilament light chain; 8p21  
CMT 2F/Distal HMN: HSPB1; 7q11-q21  
CMT 2G: 12q12  
CMT 2I: P0; 1q22  
CMT 2J: P0; 1q22  
CMT 2K: GDAP1; 8q21  
CMT 2L: HSPB8; 12q24  
HMSN-Proksimal: 3q13  
HMSN 5: Piramidal bulgular  
HMSN + Optik atrofi  
HMSN + Sağırılık  
Connexin-31 (GJB3)  
HMSN 6 (+ görme kaybı): MFN2; 1p36  
HSMN + Ulsero-mutilasyon  
HSAN I  
HSMN + Ataksi: 7q22  
HMN 5B: BSCL2; 11q13

##### Resesif

AR-CMT2A: Lamin A/C; 1q21  
AR-CMT2B: 19q13.3  
AR-CMT+piramidal belirtiler (CMT2H): 8q21.3  
AR-CMT + seste kalınlaşma (CMT 2K): GDAP1; 8q21  
AR-CMT/distal HMN: HSPB1; 7q11-q21

##### X'e bağlı

Connexin-32 (kadınlar): Xq13  
2: Xp22.2  
3: Xq26  
4 (Cowchock): Xq24  
5: PRPS1; Xq22

DSH: Dejerine-Sottas Hastalığı,

HNPP: (Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies= Ailesel Basınca Duyarlılık Nöropatisi) Genlerle ilgili kısaltmalar için ilgili bölümlere bakınız.

duyusu bozuktur. Kemik veter refleksleri hastalığın hafif formlarında ya da başlangıcında alınabilir fakat hastaların yarısından fazlasında tamamiyle kayıptır. Elektrofizyolojik ve histopatolojik incelemeler demiyelinizan özellikler taşır, buna akson kaybı eşlik eder<sup>5</sup> (Şekil 1).

#### Günümüze kadar saptanan gen defektlerine göre 4 formu tanımlanmıştır:

**CMT-1A:** Tüm CMT-1 olgularının %70-90'ını oluşturur. Onyedinci kromozomda, kompakt miyelin proteinlerinden Peripheral Myelin Protein 22 (PMP22) ile ilgili olan bölgenin (17p11.2) duplikasyonu sonucu ortaya çıkar. Çok az sayıda hastada (CMT-1 olgularının %1'i) PMP22 genine ait nokta mutasyonu saptanmıştır.

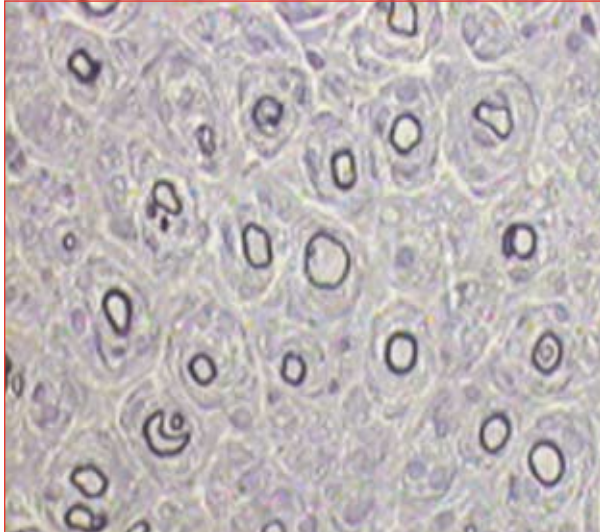
**CMT-1B:** Birinci kromozomda yine bir kompakt miyelin proteini olan Protein Zero (P0) geninin nokta mutasyonu sonucu oluşur (1q22-23). Tüm CMT-1 olgularının %4'ü bu mutasyona bağlıdır.

**CMT-1C:** Bu form CMT-1A ve CMT-1B dışında, az sayıda hastada 16. kromozomda (16p13.3-p12) yer alan, protein degradasyonunda rol oynadığı düşünülen LITAF (lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor) genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkar.

**CMT-1D:** Bu grupta, DNA'ya bağlanarak gen ekspresyonunda düzenleyici rol üstlenen ve Schwann hücre gelişimini etkileyen Early Growth Response 2 (EGR2) proteinine ait mutasyonu olan hastalar yer almaktadır.

#### CMT 4

Otozomal resesif geçen demiyelinizan CMT hastalığına CMT 4 adı verilir. Klinik özellikler açısından otozomal dominant forma benzer, fakat semptomların başlangıcı genellikle daha küçük yaşta ve daha ağır seyreder. Yaptığımız çalışmalarda, ülkemizde akraba evliliklerinin sıklığından dolayı literatüre göre daha yüksek oranda



**Şekil 1:** Charcot Marie Tooth Tip IA. Yüzeysel peroneal sinir biyopsisinde miyelinli aksonların büyük ölçüde yok olduğu, tüm alana Schwann hücre proliferasyonuna bağlı olarak soğan zarı görünümünün hakim olduğu izlenmektedir (Thioninle boyanmış enine yarı ince kesit. X40).

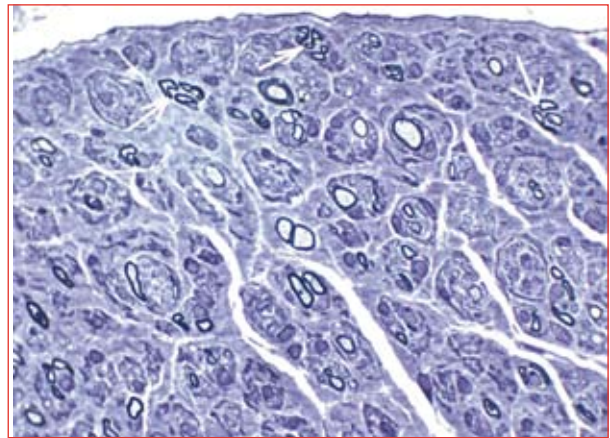
otozomal resesif geçiş olduğunu saptadık.<sup>6</sup> En sık görülen genotipler ve bunlara yol açan mutasyonlara ait proteinler şunlardır: CMT 4A: Ganglioside-induced differentiation-associated protein (GDAP1-kromozom 8q21.1), CMT 4B; Myotubularin-related protein-2 (MTMR2-kromozom 11q22.1), CMT 4C; özellikle skol-yoz eşlik eder, KIAA1985 (kromozom-5q23-q33), CMT 4D Lom; Çingene ırkında görülür, N-myc Downstream-Regulated Gene 1 (NDRG1-kromozom 8q24), CMT 4F; Periaxin-kromozom 19q13.

#### CMT X

X kromozomunun uzun kolundaki (Xq13-22) *Connexin 32* geninin mutasyonuna bağlı gelişir. Bu gen miyelinin kompakt olmadığı, Ranvier boğumuna yakın bölgelerdeki iyon alış-verişini düzenleyen proteinleri (gap-junction proteins) kodlar. Tüm CMT-1A'dan sonra en sık görülen genotiptir, tüm demiyelinizan olguların %10-16'sını oluşturur. Erkeklerde klinik tablo daha ağırdır. Elektrofizyolojik ve histopatolojik çalışmalar demiyelinizasyonla birlikte aksonal tutulumun da olabileceğini göstermiştir. Aksonal tutulum genellikle taşıyıcı kadınlarda görülür. Son yıllarda yapılan çalışmalar CMT'nin bu formunda ayrıca merkezi sinir sistemi tutulumuna ait bulgular da olabileceğini göstermektedir. Bu hastaların kranyal manyetik rezonans (MR) incelemelerinde ak maddeyi tutan, tıpkı multipl skleroz hastalığındaki gibi lezyonlara benzer lezyonlar görülebileceği bildirilmiştir. Bunun da oligodendrositlerin *Connexin 32* proteinini barındırması-na bağlı olduğu anlaşılmıştır.<sup>7</sup>

#### CMT-2 (HMSN-2)

CMT-1'e göre daha nadir görülür. Başlangıç yaşı da daha geçtir. Otozomal dominant geçer. Klinik özellikler CMT-1'deki gibidir. Daha önce de belirtildiği gibi akson kay-



**Şekil 2:** Charcot Marie Tooth Tip II. Sural sinir biyopsisinde miyelinli akson yoğunluğunda önemli ölçüde azalmayla birlikte, geriye kalan aksonların miyelin kılıflarının genellikle ince olduğu görülmektedir (Literatürde bunun CMT II'ye ait histopatolojik özelliklerden biri olduğu vurgulanır). Ayrıca yine bu nöropatiye ait özelliklerden rejenerasyon odaklarının varlığı gözlenmektedir (Thioninle boyanmış enine yarı ince kesit. X40).

bının elektrofizyolojik ve histopatolojik özelliklerini taşıyor (Şekil II). Moleküler biyoloji alanındaki son yıllardaki çalışmalar bu fenotipe neden olan birçok gen defekti ortaya koymuştur. Bulunan genlerden biri CMT 2A1 fenotipine yol açan sinaptik vesiküllerin anterograd transportundan sorumlu bir kinezin olan KIF 1B, diğeri (CMT2A2) mitokondrilerde füzyon işlevini üstlenen Mitofusin 2 (MFN2) mutasyonu sonucu ortaya çıkar. CMT2B ve CMT2D ise sırasıyla GTP bağlayan ve veziküler transportta rol üstlenen RAB7, protein sentezinde etkin olan Glycyl tRNA Sentetazın (GARS) mutasyonlarına bağlı olarak gelişir. CMT2B' de ağır duyu kaybına bağlı, özellikle ayaklarda ülserlere rastlanır. CMT2D ise herediter distal motor nöropati tip V'le aleliktir. CMT2E fenotipindeki hastalarda mutasyonu bulunan, akson transportunda rol alan nörofilamentlerle ilgili neurofilament light chain (NF-L) genidir. "Heat shock" proteinlerinden olan HSPB1'in mutasyonu ise CMT2F'ye yol açar. Otozomal dominant geçişli diğeri CMT2'ler için ayrıntılı bilgi Tablo II'de yer almaktadır.

## OR-CMT 2

Otozomal resesif geçişli, OR-CMT 2A fenotipindeki hastalarda, ayrıca Emery-Dreifus Müsküler Distrofi ve Kavşak tipi Müsküler Distrofi gibi hastalıklara da yol açan Lamin A/C genine ait mutasyon bulunmuştur. Laminler nükleer laminada yer alan proteinlerdir. OR-CMT+Ses kısıklığı grubunda yer alan hastalarda ise, yine resesif geçişli, demiyelinizan CMT'lerden CMT 4A'ya da neden olan Ganglioside-induced differentiation associated protein 1 (GDAP 1) geninde mutasyon saptanmıştır. GDAP 1 hem merkezi sinir sisteminde hem de Schwann hücrelerinde bulunan bir proteindir. Anlaşıldığı gibi CMT-2 de CMT-1 gibi genetik olarak heterojendir.

## Dejerine-Sottas Hastalığı (HMSN-3)

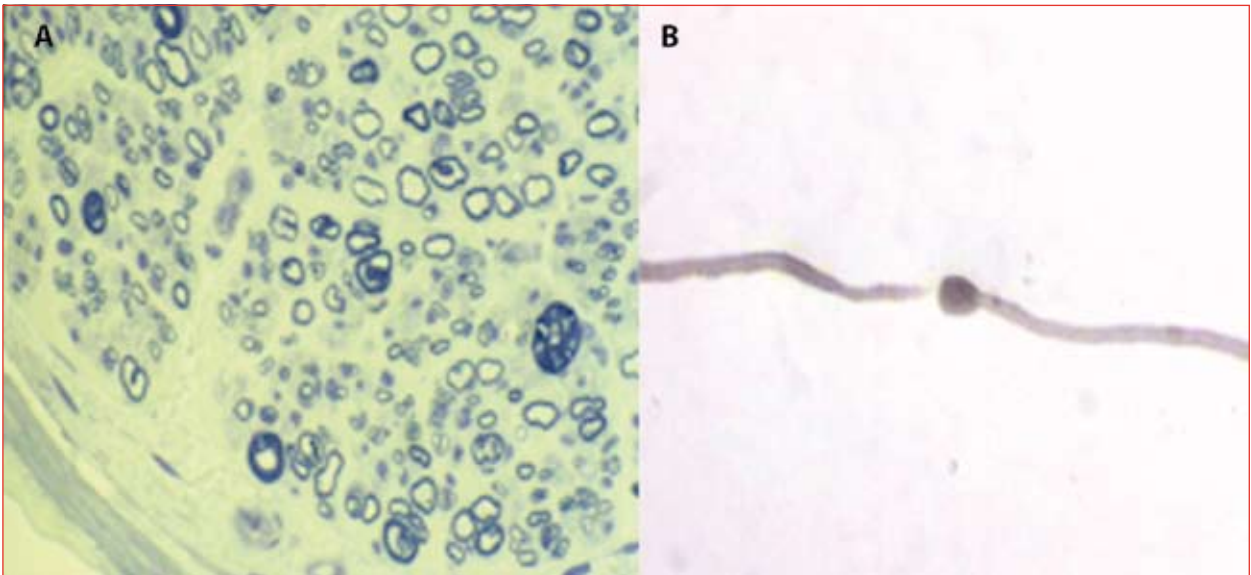
Bu hastalık çocukluk çağının, motor gelişme geriliği, çok düşük ileti hızları (<10m/s), histopatolojik olarak

hipo/demiyelinizasyonla karakterize ağır duysal-motor nöropatisidir. Tabloya genellikle pes kavus, çekiç parmak, skolyoz gibi kemik deformiteleri eşlik eder. Palpe edilebilen hipertrofik sinirler bulunur. İlk tarif edildiğinde otozomal resesif olarak geçtiği düşünülse de, son yıllarda yapılan genetik çalışmalar geçişin daha çok otozomal dominant olduğunu göstermiş, hastalıktan sorumlu olan genlerin CMT-1'e neden olan PMP-22, P0 ve EGR2 genlerindeki nokta mutasyonlarına bağlı olduğunu kanıtlamıştır. Daha sonra Dejerine ve Sottas'ın tarif ettiği gibi otozomal resesif geçiş gösteren az sayıda aile de tarif edilmiştir. Ayrıca yine son yayınlara göre, otozomal resesif geçiş gösteren ailelerde, Schwann hücresinde demiyelinizasyonda rol oynadığı, hücre dışı ile içi arasındaki sinyal iletiminde önemli görevler üstlendiği anlaşılan *Periaxin* geninde mutasyonu olan hasta sayısı da giderek artmaktadır. DSH ile ilgili olan gen defektlerinin CMT tip 1'de gösterilenlerle aynı olması ve ailelerin çoğunda dominant geçişin saptanması, Dejerine-Sottas Hastalığı'nın CMT-1'in bir varyantı olduğunu düşündürmektedir. Buna karşılık son yıllarda literatürde ilk tarifine uygun bir şekilde otozomal resesif geçiş görülen ailelerin varlığının da gösterilmesi bu hastalığın sınıflamadaki yeri hakkında birçok tartışmaya yol açmıştır.

## CMT ile ilintili diğeri nöropatiler

*Ailesel basınca duyarlılık nöropatisi (Tomaküler Nöropati)*

Otozomal dominant geçer. Gelip geçici, ağrısız duysal-motor defisitlerle karakterizedir. Elektrofizyolojik olarak, özellikle sinirlerin sık tuzaklandığı yerlerde ileti bloklarının hakim olduğu demiyelinizan bir nöropatidir. En çok etkilenen sinirler, peroneal, ulnar, radyal sinirlerdir. Bra-kiyal pleksus da tutulabilir. Bazı hastalarda tekrarlayıcı defisitler kronik progressif bir seyre de yol açabilir. Sinir biyopsisindeki tipik görünüm fokal miyelin kalınlaşmasıdır, buna Latince'de sosis anlamına gelen "tomaküla" adı verilir (Şekil III). Genetik çalışmalar bu nöropatinin 17. kromozomda, PMP22'yi kodlayan bölgenin (17p11.2)



**Şekil 3:** A: Ailesel basınca duyarlılık nöropatisi. Thioninle boyanmış enine yarı ince kesitte hipermyelinize lif (tomaküla) (X40). B: Ailesel basınca duyarlılık nöropatisi. Tek tek sinir liflerini izole etme yöntemi uygulamasında (teasing) paranodal tomaküla ve komşuluğunda demiyelinizasyon izlenmekte (Osmium tetroksid).

delesyonu sonucu ortaya çıktığını kanıtlamıştır. Yukarıda da söz edildiği gibi aynı bölgenin duplikasyonu CMT 1A fenotipine neden olmaktadır.

## Tedavi

Bu grup hastalıkların bilinen tedavisi olmamakla birlikte, son yıllarda demiyelinizan form için hayvan deneyleri bazında bazı yüz güldürücü sonuçlar alınmıştır. Bu tedavi denemelerinin başında progesteron antagonistleri, nörotrofin ve C-vitamini ile olanlar dikkati çekmektedir. Bu ajanlardan nörotrofinle ilgili yayınlanan kontrollü çalışma yüz güldürücü sonuçlar vermiş, demiyelinizan CMT'nin tedavisi için gelecek vaat etmektedir.<sup>8</sup>

## Kaynaklar

1. Parman Y. Hereditary neuropathies. *Curr Opin Neurol.* 2007; 20(5): 542-547.
2. Dyck PJ, Thomas PK (Eds). *Peripheral Neuropathy.* Cilt I ve II. 4. Baskı. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 1623-1658.
3. Thomas PK, Harding AE. Inherited Neuropathies: The interface between molecular genetics and pathology. *Brain Pathology* 1993; 3: 129-133.
4. Planté-Bordeneuve V, Said G. Neuropathies héréditaires. *EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale.* 1996; 17-112-A-50.
5. Pareyson D. Hereditary Neuropathies: Molecular basis for distinction and diagnosis. *European Neurological Society (ENS) Peripheral Neuropathy teaching course 1. Ninth Meeting ENS.* June 5-9 1999; 20-32.
6. Poyraz M. Otozomal dominant ve resesif demiyelinizan CMT hastalığının klinik, genetik ve histopatolojik incelenmesi (Uzmanlık Tezi). İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, 2004.
7. Parman Y, Ciftci F, Poyraz M., et al. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease and multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254: 953-955.
8. Sahenk Z. Neurotrophins and peripheral neuropathies. *Brain Pathol* 2006; 16: 311-319.