

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**OTOZOMAL DOMİNANT VE RESESİF
CMT 2 (CHARCOT-MARIE-TOOTH)
HASTALIĞININ
KLİNİKOPATOLOJİK İNCELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Araştırmacı:
Dr. Erkingul SHUGAİV**

**Danışman:
Prof.Dr. Yeşim GÜLŞEN PARMAN**

İSTANBUL – 2009

**İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu
tarafından desteklenmiştir
(Proje No:T-992/06102006)**

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**OTOZOMAL DOMİNANT VE RESESİF
CMT 2 (CHARCOT-MARİE-TOOTH)
HASTALIĞININ
KLİNİKOPATOLOJİK İNCELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Araştırmacı:
Dr. Erkingul SHUGAİV**

**Danışman:
Prof.Dr. Yeşim GÜLŞEN PARMAN**

İSTANBUL – 2009

**İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu
tarafından desteklenmiştir
(Proje No:T-992/06102006)**

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimine başladığımdan itibaren bilgi, deneyimlerini bizlerle paylaşan ve gerçek bilim adamı olduklarına yürekten inandığım, kendileri ile çalışmaktan zevk aldığım Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Oğuzhan Çoban başta olmak üzere tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Tezin her aşamasında büyük emeği olan, eğitimim boyunca, yardımı, bilgisi, her türlü desteğini esirgemeyen sevgili tez hocam Prof. Dr. Yeşim Gülşen Parman'a,

Tezin yazımı aşamasında beni destekleyen, çalışmaya hasta almamda katkıda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Feza Deymeer, Prof. Dr. Piraye Oflazer'e,

Çalışmanın genetik incelemelerinin yapılmasında destek gösteren Boğaziçi Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Esra Battaloğlu ve doktora öğrencileri Başak Şenergin ve İrem Akat'a,

Çalışma vakalarının EMG ve diğer incelemelerinde, yardımlarını esirgemeyen sevgili hocam Prof. Dr. Feza Deymeer, Uzm Dr. Zeliha Matur, Uzm Dr. Mürüvvet Poyraz'a,

Çalışmanın histopatolojik incelemesi aşamasındaki yardımları için ''Coşkun Özdemir Nöromüsküler Hastalıklar İnceleme ve Nörolojik Bilimler Nöropatoloji Laboratuvarı'' çalışanları, sevgili Hatice Taşlı, Sevil Kabadayı ve Sema İçöz'e,

Olguların EMG incelemelerinde emeği geçen Prof.Dr. Mehmet Barış Baslo, tüm EMG laboratuvarı çalışanları M.Ali Şenbüyük, Filiz Dursun ve Sevil Kaya'ya,

Hasta ve hasta yakınlarından DNA örneği alınmasında yardımları için sevgili Şaheser Ataş'a,

Tüm hasta dosyalarının düzenli olmasında titizlikle yardımını esirgemeyen sevgili Aynur Çiçekçi'ye

Asistanlık dönemimde her zaman birlikte çalışmaktan mutlu olduğum sevgili asistan arkadaşlarıma ve tüm nöroloji çalışanlarına

Çalışmaya katılan tüm hasta ve yakınlarına,

Eğitim süresince hep yanımda olan, sabır gösteren değerli eşim Erbol'a ve kızlarıma,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Erkingul SHUGAİV

İstanbul- 2009

İÇİNDEKİLER

Birinci Bölüm

I.	Şekil Listesi.....	III
II.	Tablo Listesi.....	III
III.	Kısaltmalar.....	IV
IV.	Özetler (Türkçe ve İngilizce).....	V-VII

İkinci Bölüm

I.	GİRİŞ VE ÇALIŞMANIN AMACI.....	1
II.	GENEL BİLGİLER	
	A. Tanım ve tarihçe.....	2
	B. Klinik, Histopatolojik ve Elektrofizyolojik Özellikleri.....	3-5
	C. Genetik özellikleri.....	5-6
	D. Sınıflama	7-14
	E. Aksonal CMT (CMT 2) formları	
	1. Otozomal Dominant Geçişli Aksonal CMT (CMT 2)	15-18
	2. Otozomal Resesif Geçişli Aksonal CMT (CMT 2).....	19-20

Üçüncü Bölüm

OLGULAR VE YÖNTEM

I.	Olguların Seçimi.....	21
II	Klinik Değerlendirme	21-22
III	Olguların Elektrofizyolojik İncelemelerinin Değerlendirilmesi.....	22
IV	Olguların Histopatolojik İncelemelerinin Değerlendirilmesi.....	22-23
V	Genetik Yöntem.....	23

Dördüncü Bölüm

BULGULAR VE SONUÇLAR.....	24-26
I. OD geçiş gösteren grubun klinik, elektrofizyolojik, histopatolojik özellikleri.....	27-33
II. OR geçiş gösteren grubun klinik, elektrofizyolojik, histopatolojik özellikleri....	34-39
III. Sporadik grubun klinik, elektrofizyolojik, histopatolojik özellikleri.....	40-41

Beşinci Bölüm

TARTIŞMA

I. Klinik, Elektrofizyolojik, Histopatolojik ve Genetik Bulgular.....	42-48
---	-------

Altıncı Bölüm

SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
------------------------	----

Yedinci Bölüm

KAYNAKLAR.....	50-56
EKLER.....	57-63
ARAŞTIRICININ ÖZGEÇMİŞİ.....	64-65

BİRİNCİ BÖLÜM

I. Şekil Listesi

1. Mitofusin 2
2. Lamin A/C
3. GDAP1
4. Aile ağacı (P 166)
5. Aile ağacı (P 127)
6. Aile ağacı (P 134)
7. Olgunun iğne EMG'si (sağ biceps)
8. Olgunun ayağındaki derin ülser
9. Aile ağacı
10. Aile ağacı
11. Olgunun iğne EMG'sinde sağ biceps kasında istirahat sırasında yüksek frekanslı MUP boşalımaları

II. Tablo Listesi

1. Aksonal CMT hastalığının genetik özelliklerine göre sınıflanması
2. Aksonal CMT hastalığının genetik özelliklerine göre sınıflanması
3. Aksonal CMT'nin alt gruplarının bazılarına eşlik edebilen klinik özellikler
4. CMT 2'li 40 olgunun klinik özellikleri, n (%)
5. Tüm hasta gruplarının genel özellikleri
6. OD olguların klinik, elektrofizyolojik ve histopatolojik özellikleri
7. OR olguların klinik, elektrofizyolojik ve histopatolojik özellikleri
8. Sporadik olguların klinik, elektrofizyolojik ve histopatolojik özellikleri

III.	Kısaltmalar (Alfabetik sıraya göre)
ALS :	Amiyotropik lateral skleroz
BKAP:	Bileşik kas aksiyon potansiyeli
BOS:	Beyin omirilik sıvısı
BSCL2:	Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2
CMT:	Charcot- Marie- Tooth
ÇP:	Çekiç parmak
dSMA:	Distal spinal muskuler atrofi
EHL:	Ekstansör hallusis longus
EMG :	Elektromiyografi
GARS:	Glycyl-tRNA synthetase
GDAP1:	Ganglioside-induced Differentiation-Associated Protein-1
HMSN :	Hereditör motor sensoryal nöropati
HSPB1:	Heat-shock protein 27
HSPB8:	Heat-shock protein 8
KIF1B:	Kinesin superfamily motor protein
LGMD :	Limb-Girdle musküler distrofi
LMNA :	Lamin A/C
MED25 :	Subunit 25 homolog
MFN2:	Mitofusin 2
MİH:	Motor ileti hızı
MPZ :	Myelin protein zero
NEFL:	Neurofilament light
PC:	Pes kavus
PMA :	Peroneal Müsküler Atrofi
PMP22:	Periferik miyelin zero
PSS:	Periferik sinir sistemi
RAB7:	RAS - associated protein 7
RNA:	Ribonukleik asit
OD:	Otozomal dominant
OR:	Otozomal resesif
SCA:	Spinocerebellar atrofi
SSS:	Santral sinir sistemi

IV. Özetler

A. ÖZET (TÜRKÇE)

OTOZOMAL DOMİNANT VE RESESİF CMT 2 (CHARCOT-MARIE-TOOTH) HASTALIĞININ KLİNİKOPATOLOJİK İNCELENMESİ

GİRİŞ: Charcot- Marie- Tooth (CMT) hastalığı, Herediter Motor Duysal Nöropati (HMSN) periferik sinir sisteminin en sık görülen kalıtsal hastalığıdır. Klinik olarak ekstremite distallerinde kas zaafı ve atrofi, duysal bozukluk, iskelet deformiteleri (pes kavus, çekiç parmak), derin tendon reflekslerinin azalması veya alınmaması gibi bulgular görülür. Elektrofizyolojik ve patolojik özelliklerine göre demiyelinizan ve aksonal olarak iki gruba ayrılır. OD aksonal CMT için bildirilen genler: *MFN2*, *KIF1B*, (CMT2A), *RAB7*(CMT2B), *GARS* (CMT2D), *NEFL* (CMT2E), *HSPB1* (CMT2F) ve *HSBP8* (CMT2L) , *MPZ*, *BSCL2*, *IFRD1*, OR aksonal CMT için; *LMNA*, *GDAP1*, *MED25*, *HSPB1*, Nöropati+ ataksi (*TDPI*), *KCC3* (Andermann), Giant aksonal (*Gigaxonin*)'dir.

AMAÇ: Bu çalışma ile Türk toplumunda aksonal CMT 2 ve ailevi özellik gösteren mutasyon bulunmayan bir grup hastanın klinik, genetik ve histopatolojik özelliklerinin incelenmesi de amaçlanmıştır. Mutasyon saptanan hastalar ve aileler arasındaki klinik fenotipik heterojenitenin gösterilmesi, ilginç fenotipli CMT 2 olgularının ayrıntılı incelenmesi ve bazı yeni gen bölgelerinin araştırılması da amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Öykü, özgeçmiş, soygeçmiş, nörolojik muayene, EMG özelliklerine göre aksonal nöropatisi olan kırk hasta çalışmaya alındı.

SONUÇ: Kırk olgunun %30'unda OD, %60'ında OR geçiş saptandı, %10 olgu ise sporadik olarak değerlendirildi. Hastalık başlangıç yaş ortalaması 16±12 yıl olarak saptandı. Olguların EMG incelemelerinde median sinir ileti hızı (MİH) ortalaması 49,3±8,5 m/sn'idi. Olguların birinde *MFN2*, ikisinde *NEFL*, birinde *HSPB1*, ikisinde *GDAP1* olmak üzere 6 (%15) mutasyon saptandı. Ayrıca dokuz olguya sural sinir biyopsisi yapıldı ve biyopsi bulguları değişkendi.

TARTIŞMA: Çalışmamızdaki olguların hastalık başlangıç yaşı, klinik özellikleri, EMG bulguları literatür ile uyumluydu. Bazı alt gruplarda ilginç klinik bulguları olan hastalar bulunmaktaydı.

Olgularımızdaki OR geçişin daha fazla olması Türk toplumunda akraba evliliğinin sık olmasıyla bağlantılıdır. Çalışma sonucu CMT 2 hastalığının klinik, elektrofizyolojik özellikleri daha homojendi, ancak genetik olarak oldukça heterojen olduğu görülmüştür. Mutasyon saptanma oranının artması için moleküler incelemeye alınan hasta popülasyonunun genişletilmesi, farklı mutasyonların belirlenebilmesi için ilişkili tüm genlerin taranması önem taşımaktadır. Ayrıca olguların sadece %15’inde mutasyon saptanması henüz daha bilinmeyen birçok gen ve lokusun olduğunu düşündürmektedir.

B.SUMMARY (ENGLISH)

CLINICOPATHOLOGICAL EVALUATION OF AUTOSOMAL DOMINANT AND RECESSIVE CMT 2 (CHARCOT-MARIE-TOOTH) DISEASE

INTRODUCTION: Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease, Hereditary Motor and Sensory Neuropathy, is the most frequent hereditary disorder of the peripheral nervous system. The clinical findings include muscle weakness and atrophy of distal extremity muscles, sensory disturbances, skeletal deformities (pes cavus, hammer toe) and reduced or lost deep tendon reflexes. It is classified in two groups as demyelinating and axonal according to electrophysiological and pathological features. The genes reported for autosomal dominant (AD) axonal CMT are *MFN2*, *KIF1B*, (*CMT2A*), *RAB7*(*CMT2B*), *GARS* (*CMT2D*), *NEFL* (*CMT2E*), *HSPB1* (*CMT2F*) ve *HSBP8* (*CMT2L*) , *MPZ*, *BSCL2*, *IFRD1* and for autosomal recessive (AR) axonal CMT are *LMNA*, *GDAP1*, *MED25*, *HSPB1*, neuropathy + ataxia (*TDPI*), *KCC3* (Andermann), giant axonal (*Gigaxonin*).

AIM: The purpose of this study was to evaluate the clinical, genetic and histopathological features of a group of axonal CMT 2 patients in the Turkish population with familial features but no mutations. We also aimed at demonstration of clinical phenotypic heterogeneity between patients and families with determined mutations, detailed examination of CMT 2 cases with interesting phenotypes and investigation of some of the new gene regions.

METHOD: Forty patients with axonal neuropathy were included in the study depending on their medical history, family history, neurological examination and EMG features.

RESULTS: AD and AR inheritance patterns were detected in 30 and 60% of the patients, respectively, whereas 10% of the patients were accepted as sporadic. The mean age at onset of the disease was 16±12 years. EMG examinations revealed an average median nerve conduction velocity (MCV) of 49,3±8,5 m/s. Six (%15) patients had mutations (two *NEFL*,

two *GDAP1*, one *MFN2* and one *HSPB1*). Sural nerve biopsy findings of nine patients showed varied features.

DISCUSSION: Disease onset ages, clinical phenotypes and EMG features of our patients matched those of the cases reported in the medical literature. The features of the patients with mutations were also similar to those reported before. Some of the subgroups had interesting phenotypes. The increased occurrence of AR inheritance is associated with the high frequency of consanguinity in the Turkish population. The results of our study have shown that while the clinical and electrophysiological features of the CMT 2 disease were comparably homogenous, the genetic features exhibited a remarkable heterogeneity. To increase the number of defined mutations, it is recommended to expand the investigated patient population and to screen all associated genes for determination of different mutations. Detection of a mutation in only 15% of the patients indicates the presence of various yet unknown genes and loci.

İKİNCİ BÖLÜM

I. GİRİŞ VE ÇALIŞMANIN AMACI:

Charcot- Marie- Tooth (CMT) hastalığı, Herediter Motor Duysal Nöropati (HMSN) olarak da bilinir. Periferik sinir sisteminin en sık görülen kalıtsal hastalığıdır (2). Son yıllarda moleküler biyoloji ve genetik alanındaki gelişmeler kalıtsal nöropatilerin tanısını kolaylaştırmıştır. Bu konuda en çok ilerleme kaydedilen polinöropatilerin başında CMT hastalığı gelmektedir. Daha önce klinik, elektrofizyoloji ve histopatolojisine göre sınıflandırılan CMT hastalığı artık genetik geçiş paternine göre sınıflandırılmaktadır. Moleküler biyoloji ve genetik alanındaki gelişmeler nedeniyle kalıtsal nöropatilerin tanısı için sinir biyopsisine artık daha nadir başvurulmaktadır.

Klinik ve genetik olarak oldukça heterojen olan, nadir görülen CMT 2 hastalığı OD, OR ve X'e bağlı geçiş gösterir. Literatürdeki çalışmalara göre OD geçiş gösteren formlar OR'e göre daha sıktır. Türk toplumunda gerek akraba evliliğinin yaygın olması, ayrıca çok çocuklu aile yapısı nedeniyle OR geçiş gösteren formunun literatürden farklı olarak daha yüksek oranda olabileceği tahmin edilmektedir.

Bu çalışma ile Türk toplumunda aksonal CMT 2 ve ailevi özellik gösteren fakat mutasyon saptanmayan bir grup hastanın klinik, genetik ve histopatolojik özelliklerinin incelenmesi de amaçlanmıştır. Böylece Türk toplumundaki kalıtsal geçiş farklılığının daha iyi anlaşılmasını sağlamak ve fenotip-genotip- histopatoloji korelasyonunu değerlendirerek, hastalığın etyopatogenezine katkıda bulunabilecek yaklaşımların elde edilmesi ön görülmüştür.

Ayrıca ilginç fenotipli CMT 2 olgularını ayrıntılı inceleyerek mutasyon bulunmayanlarda bazı yeni gen bölgelerinin araştırılmasına katkıda bulunmak da hedeflenmiştir.

II. GENEL BİLGİLER

Polinöropati, periferik sinirlerin aynı nedene ve fizyopatolojik süreçlere bağlı olarak hep birlikte, yaygın şekilde hastalanması ile ortaya çıkan bir klinik tablodur. Polinöropatileri oluşturan hastalık süreçleri ön planda hücre gövdesini etkiliyorsa bir nöronopati, başlıca akson hasarına neden oluyorsa bir aksonopati ve sinir liflerinin miyelin kılıfı hasara uğruyorsa bir miyelinopati söz konusudur (1). En sık rastlanan tanı grupları herediter, inflamatuvar demiyelinizan ve diğer hastalıklara bağlı polinöropatilerdir (diyabet, metabolik hastalıklar, nutrisyonel yetersizlik, toksin ve kanser). Polinöropatiler edinsel ve herediter olmak üzere ayrılır (1). Herediter nöropatiler arasında en sık görüleni Charcot-Marie-Tooth hastalığıdır.

A. TANIM VE TARİHÇE:

Charcot- Marie- Tooth (CMT) hastalığı, Herediter Motor Duysal Nöropati (HMSN) olarak da bilinir. Periferik sinir sisteminin en sık görülen kalıtsal hastalığıdır. Toplumda 2500 kişide 1 bireyin bu hastalıktan etkilendiği tahmin edilmektedir (2).

Klinik olarak ekstremitelerde yavaş ilerleyici simetrik kas zaafı ve atrofi, duysal bozukluk, iskelet deformiteleri (pes kavus, çekiç parmak), derin tendon reflekslerinin azalması veya alınmaması gibi bulgular görülür. Klinik tablonun ağırlığı, fenotipik özellikleri aileden aileye değişebilir hatta aynı aile içindeki etkilenen bireyler arasında da değişkenlik gösterebilir (3, 4, 5, 6, 7).

Charcot-Marie-Tooth hastalığı ilk kez 1886 yılında Charcot ve Marie tarafından Fransa’da, birbirlerinden bağımsız olarak Tooth tarafından İngiltere’de tanımlanmıştır. Fakat daha önceleri Friedreich ve Virchow tarafından benzer klinik bulguları olan hastalar bildirilmiş ve bu hastalık o dönemde ‘‘Peroneal Müsküler Atrofi (PMA)’’ adıyla anılmıştır (4, 5).

Dejerine ve Sottas 1893’te yakınması, klinik belirtisi olmayan anne ve babanın iki çocuğunda, hastalığın ‘‘interstisyel hipertrofik nevrit’’ olarak adlandırdıkları erken başlangıçlı bir klinik formunu tanımlamışlardır. Sonraları Dejerine Sottas Hastalığı (DSH) olarak anılan, erken başlangıçlı, bu tablo başlıca nöropati yanında ataksi, palpe edilebilir hipertrofik sinir, ayak deformitesi ve kifoskolyoz bulgularını içerir (4, 5).

Ayrıca 1926'da Roussy ve Levy, ilk kez büyük bir ailede, tremor, ataksi ve arefleksinin ön planda olduğu, otozomal dominant geçişli bir herediter nöropati sendromu tanımlamışlardır. Roussy-Levy Sendromu (RLS) olarak adlandırılan bu form CMT hastalığının bir varyantı olarak bilinir (4, 5, 8).

Bell 1935'te literatürdeki vakaları gözden geçirerek, hastalığın hem otozomal dominant (OD) ve otozomal resesif (OR), hem de X'e bağlı geçiş gösterebildiğini, bazı vakalarda ise sporadik olarak ortaya çıktığını saptamıştır (4, 5).

1968'de Dyck ve Lambert klinik, elektrofizyolojik ve histopatolojik özelliklerine göre hastalığı demiyelinizan ve aksonal form olarak iki gruba ayırmışlardır. Buna göre sinir ileti hızları düşük olan (median sinir, motor ileti hızı $<38\text{m/sn}$), sinir biyopsilerinde demiyelinizasyon, remiyelinizasyon ve Schwann hücre proliferasyonunun oluşturduğu "soğan zarı (onion bulb)" görünümü hakim olan tipine Herediter Motor Duysal Nöropati I (HMSN I, CMT 1), ileti hızları normal ya da hafif düşük olan (median sinir, motor ileti hızı $>38\text{m/sn}$), sinir biyopsisinde akson kaybı ön planda olan tipine HMSN II (CMT 2) denmiştir (4, 5). Bunun dışında bazı yazarlar bir intermediate (ara) form olduğunu bildirmişlerdir (9). Senderek ve arkadaşları 2003'de intermediate (ara) form olan (median sinir, motor ileti hızı $25\text{-}35\text{m/sn}$), sural sinir biyopsisinde aksonal ve demiyelinizan özellik gösteren 2 aile tanımlamıştır (10).

1990'ların başında hız kazanan genetik çalışmalarla CMT formlarının oldukça heterojen olduğu saptanmış ve genetik sınıflama geçerlilik kazanmıştır. Son 15 yıl süresince CMT'ye yol açan otuzdan fazla gen saptanmıştır (11). Otozomal dominant CMT 2'ye neden olan genlerin sayısı son 4 yılda belirgin bir şekilde artış göstermiştir (11).

B. CMT2'nin Klinik, Histopatolojik ve Elektrofizyolojik Özellikleri

Klinik özellikler:

Hastalık, ilk dekatlarda başlar, genellikle yavaş seyirlidir. En sık peroneal kompartmanı tutan simetrik distal zaaf ve atrofi görülür. Zamanla bacak ve kol distal kasları etkilenir ve ayak kaslarındaki zaaf, düşük ayak ve stepaj yaparak yürümeye neden olur. Subjektif duysal yakınmalar geri plandadır. Duyu muayenesinde yüzeyel duyu kusuru ve vibrasyon azalması gibi bozukluklar saptanır.

Derin tendon refleksleri azalmış veya kayıptır. Erken dönemde aşı, daha geç dönemde patella ve üst ekstremité refleksleri kaybolur. Pes kavus, çekiç parmak, skolyoz gibi skeletal deformitelere sık rastlanır. Daha az sıklıkta kranyal sinir tutulumu, vokal kord paralizi ve glokom görüldüğü bildirilmiştir. Bunlara ek olarak optik sinir atrofi, pupil anomalileri, nistagmus, sağır, ses kısıklığı, ellerde postural tremor, piramidal tutulum, diafram zaafı, alt ekstremité uçlarında ülserasyon gibi nadir bulgular da eşlik edebilir. CMT 2’de başlangıç yaşı genellikle 10-30 arasındadır (11). Bienfait ve arkadaşlarının yaptığı geniş kapsamlı CMT 2 olgularını incelediği çalışmalarında pes kavus görölme sıklığı %59 olarak bildirilmiştir (7).

Klinik tablonun ağırlığı kişiden kişiye değişebilir hatta monozygot ikizler arasında bile değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (12,13).

Birçok hasta ileri yaşlara kadar hayatını bağımsız olarak sürdürebilirken bazıları bir süre sonra tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelebilir (3,14). Bazı mutasyonlar kifoskolyozun yanı sıra 2. dekada ses kısıklığı, tekerlekli sandalyeye bağımlılık gibi durumlara yol açtığı bildirilmiştir (15). Genel olarak CMT hastaları %90 oranında yardımsız ve yardımla (baston, ayak bileği ortezi) yürüyebildiği belirtilmiştir (7).

Histopatolojik Özellikler:

Charcot-Marie-Tooth hastalığında, otopsi çalışmalarında; periferik sinirlerde miyelinli lif sayısında azalma ve endonöryumda kalınlaşma, ön boynuz hücre sayısında azalma ve kısmen arka kordon dejenerasyonu saptanmıştır (3). Histopatolojik olarak en çok sural ve büyük auriküler sinir incelenmiştir (4, 5).

Demiyelinizan CMT’lerde, periferik sinir biyopsisinde makroskopik olarak fasikül hipertrofisi, mikroskopik olarak miyelinli lif sayısında azalma ve miyelin kılıflarında incelme görölür (16,17). Soğan zarı (onion bulb) oluşumları Schwann hücre proliferasyonu sonucu ortaya çıkar. Soğan zarı görünümü hereditör nöropatilerin belli bir grubunun belirleyici patolojik bulgusu değildir, demiyelinizasyonla giden dominant ve resesif geçişli her iki grupta da bulunabilir (17,18).

Aksonal formlardaki patolojik değişiklikler, demiyelinizan formlardaki kadar iyi incelenmemiştir. Ön planda miyelinli akson sayısında azalma ve rejenerasyon, miyelin kılıflarında incelme, soğan zarı görünümü de nadiren görölür. Son yıllarda genetik alanındaki ilerlemelere bağılı olarak CMT hastalığının tanısında sinir biyopsisinin önemi azalmıştır.

Elektrofizyolojik Özellikler:

İlk olarak Lambert 1956'da hereditör nöropatilerde periferik sinirlerin ileti hızının yavaş olduğunu bildirmiştir (19). Daha sonra benzer gözlemler Gilliat, Thomas ve diğer araştırmacılar tarafından da söylenmiştir (20).

Dyck ve arkadaşlarının 103 kişiden oluşan HMSN tip I hastalığı olan büyük bir ailede yaptıkları çalışmada, tanısı kesin olan bütün olgularda ileti hızı düşük bulunmuştur (3). Harding ve Thomas'ın yaptıkları çalışmaya göre median motor sinir ileti hızı 38m/sn altında ise HMSN I, üstünde ise HMSN II olarak sınıflandırılır (6).

CMT 2'nin birçok formlarının motor ileti incelemesinde primer aksonal periferik nöropati bulguları görülür. Sinir ileti hızı normal veya hafif yavaştır. Motor ve duysal cevap amplitüdü genellikle alt ekstremitelerde düşük veya kayıptır. İğne EMG incelemesinde hafif derecede aktif denervasyonun (pozitif diken fibrilasyon potansiyelleri) yanı sıra kronik reinnervasyon bulguları (girişim paterninde azalma, yüksek amplitüdlü uzun süreli polifazik MÜP'ler) görülebilir.

Levis ve arkadaşları Tepe-Tetiklemeli averajlama tekniği (spike-triggered) ile motor ünit sayısı tahmini yapmıştır. Kantitatif duysal ölçümler yapıldığında CMT 2 hastalarında vibrasyon ve ısı eşliğinin çok etkilendiği gösterilmiştir (8).

Manyetik stimülasyon çalışmalarında merkezi motor ileti süreleri CMT 2 hastalarında normal bulunmuştur (66).

CMT 2 hastalarından oluşan küçük bir gruptaki çalışmada otonom testlerinden kalp hızı ve kan basıncı kontrolü normal olup, ancak ekstremitelerde terleme fonksiyonu bozuk saptanmıştır. Bu da periferik sinirlerde sempatik sinir liflerinin etkilenebildiğinin göstergesidir (67).

C. Genetik özellikler:

Charcot-Marie-Tooth hastalığı genetik temeli en çok aydınlatılabilen hastalıklar arasındadır. Son yıllarda moleküler biyoloji ve genetik alanındaki gelişmeler, artık bu hastalık için genetik bir sınıflama yapılması gerekliliğini ortaya koymuştur. Genetik geçiş paterni otozomal dominant (OD) ve otozomal resesif (OR), X'e bağlı olabilir, ayrıca sporadik vakalar da bildirilmiştir. CMT hastalığının diğer formları gibi aksonal CMT 2 genetik olarak heterojendir, demiyelinizan formlara göre daha nadir görülür. Aksonal CMT ile ilişkili birçok

gen mutasyonu bulunmuştur, bu mutasyonların bazıları tek veya sadece birkaç ailede gösterilmiştir (11).

Son 15 yılda 30'dan fazla CMT geni saptanmıştır. **Tablo 1, 2**'de Aksonal CMT'nin genetik sınıflaması görülmektedir.

Otozomal dominant aksonal CMT'den sorumlu genler: Kinesin superfamily motor protein (*KIF1B*; CMT2A), mitofusin 2 (*MFN2*; CMT2A), RAS associated protein 7 (*RAB7*; CMT2B), glycyl-tRNA synthetase (*GARS*; CMT2D), neurofilament light (*NEFL*; CMT2E), heat-shock protein B1 (*HSPB1*;CMT2F) ve heat-shock protein B8 (*HSBP8*;CMT2L) (11), myelin protein zero (*MPZ*), Interferon-related developmental regulator gene 1 (*IFRD1*), Connexin 31 (*GJB3*), Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2 (*BSCL2*)'dir (21, 22).

Otozomal resesif aksonal CMT'den sorumlu genler ise: Lamin A/C (*LMNA*), Ganglioside-induced Differentiation-Associated Protein-1 (*GDAP1*), *MED25* (subunit 25 homolog), heat-shock protein B1 (*HSPB1*), Nöropati+ ataksi (*TDPI*), *KCC3* (Andermann) Giant aksonal (*Gigaxonin*)'dir (22).

Tablo1: Aksonal CMT hastalığının genetik özelliklerine göre sınıflandırılması (lokus ve ilgili genleri, kalıtım paternleri) ([http:// www. neuro.wustl.edu/neuromuscular](http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular)).

	Hastalık	Lokus	Gen
Otozomal dominant	CMT2A1	1p36.2	<i>KIF1B</i>
	CMT2A2	1p36.2	<i>MFN2</i>
	CMT2B	3q21	<i>RAB7</i>
	CMT2C	12q23	?
	CMT2D	7p15	<i>GARS</i>
	CMT2E	8p21	<i>NEFL</i>
	CMT2F	7q11-21.1	<i>HSPB1/dHMN</i>
	CMT2G	12q12-13.3	?
	CMT2H	8q13-q21.1	<i>GDAP1</i>
	CMT2I	1q22	<i>MPZ</i>
	CMT2J	1q22	<i>MPZ</i>
	CMT2K	8q13-q21.1	<i>GDAP1</i>
	CMT2L	12q	<i>HSPB8</i>
	HMSN-proksimal	3q13	?
	HMSN 5-piramidal	1p36	?
	HMSN+optik. sin	1p36	?
	HMSN+sağırlık	1p36	?
	HMSN 6+görme. k	1p36	<i>MFN2</i>
	CMT2+ katarakt	19p12	<i>DNM2</i>
	HMSN+Ataksi	7q22	<i>IFRD1</i>
	HMN 5	11q13	<i>BSCL 2</i>

Tablo 2: Aksonal CMT hastalığının genetik özelliklerine göre sınıflandırılması (lokus ve ilgili genleri, kalıtım paternleri) Devamı ([http:// www. neuro.wustl.edu/neuromuscular](http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular)).

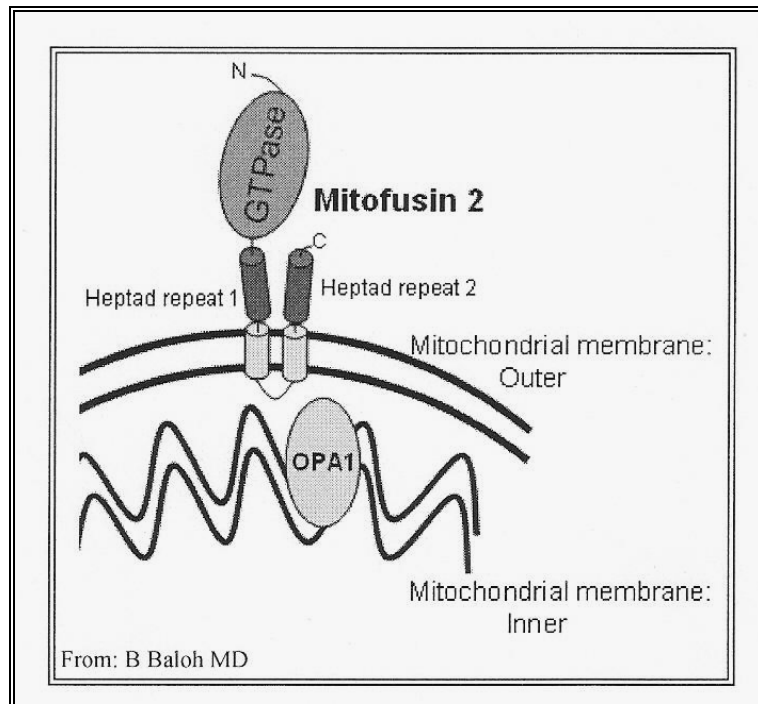
	Hastalık	Lokus	Gen
Otozomal resesif	AR CMT2A	12q23	<i>LMNA A/C</i>
	AR CMT2B	19q13.3	<i>MED25</i>
	ARCMT+ses. kalın	8q21	<i>GDAP1</i>
	ARCMT+piramidal belirtiler	8q21.3	<i>GDAP1</i>
	ARCMT/distal HMN	7q11-q21	<i>HSPB1</i>
	Andermann	15q13	<i>KCC3</i>
	Nöropati+ ataksi	14q31	<i>TDP1</i>
	Giant aksonal	16q24	<i>Gigaxonin</i>
X'e bağlı	1:	Xq13	<i>Connexin 32</i>
	2:	Xp22.2	?
	3:	Xq26	?
	4:	Xq24	<i>Cowchock</i>
	5:	Xq22	<i>PRPS1</i>

Otozomal dominant aksonal CMT 'ye (CMT2) yol açan genler;

Mitofusin 2 (MFN 2) :

MFN2, periferik sinirler dahil bir çok dokuda bulunan mitokondride füzyon işlevini üstlenen bir proteindir (1). Birkaç araştırma, *MFN2*'nin özellikle mitokondrinin dış zarını çevrelediğini, mitokondrial metabolizmada önemli rol oynayarak, hücre morfolojisinin düzenlenmesinde yardımcı olduğunu ortaya koymuştur (24). *MFN2* eksikliğinde mitokondri yapısının bozulması ve hareketinde azalma görülür (25). Bu protein aynı zamanda damarların düz kas hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde de rol aldığı ve genç inme ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Son yıllarda aksonal CMT'ye neden olan birkaç genin (*MFN2*, *HSP22*, *HSP27*, *GDAP1*) mitokondride biyolojik rol üstlendiği ve nükleer genomu etkilediği belirtilmiştir (11).

Şekil 1: Mitofusin 2



[http:// www. neuro.wustl.edu/neuromuscular](http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular)

Kinesin superfamily motor protein (*KIF1B*)

KIF1B sinaptik veziküllerin transportundan sorumlu bir kinezindir (1). Aynı zamanda hücrenin bölünmesinde de rol aldığı bildirilmiştir. *KIF1B* mutasyonu ilk olarak bir Japon ailesinde bildirilmiştir. *KIF1B*'nin, *KIF1B*-alfa ve *KIF1B*-beta olmak üzere iki izoformu vardır. *KIF1B*-alfa mitokondrial motor prekürsörü iken, *KIF1B*-beta ise sinaptik veziküler transportun prekürsörüdür (26).

RAS-associated protein 7 (*RAB7*; *CMT2B*)

RAB7, GTP'yi bağlayan ve veziküler transportta rol alan bir proteindir (27). *RAB7* proteinleri endozom ve lizozom arasında yerleşmiş olup, hücre içi ve membran alışverişinin düzenlenmesinde rol almaktadır (28, 29). Memeli hücresinde *RAB7* proteini lizozomun bozulmasını engellediği öne sürülmüştür. CMT 2B hastalarındaki *RAB7* proteininin fonksiyon bozukluğunun nedeni bilinmemektedir.

Glycyl-tRNA synthetase (*GARS*; *CMT2D*)

Protein sentezinde etkin olan Glycyl tRNA sentetazın mutasyonu bu genotipe yol açar. *GARS* genindeki mutasyon distal HMN V'te de görülür (31).

Neurofilament light (*NEFL*; *CMT2E*)

NEFL akson transportunda rol alan nörofilamentlerle ilgili gendir. Nörofilament proteini hafif, orta, ağır zincir olmak üzere 3 birimden oluşmaktadır. Mikrotübül, nörofilament, aktin filament aksonun yapısını oluşturmaktadır. Nörofilament olgun miyelinli aksonlarda daha çok bulunur.

Nörofilament birikimi Dev hücreli nöropati, ALS, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı gibi diğer nörolojik hastalıkların patogenezinde de rol oynadığı söylenmektedir(32). Nörofilament birikimi bu patolojik süreçleri tetikliyor olmasına rağmen direkt kanıtı yoktur. Bazı araştırmacılar *NEFL* eksikliği sonucu farelerde sinir hasarı rejenerasyonunun geciktiğini bildirmişlerdir. Vogel ve arkadaşları (1985) nörofilament birikimi ile ortaya çıkan aksonal herediter motor-duysal nöropati formunun olabileceğini bildirmişlerdir. *NEFL* aksonal herediter nöropatide ilk tanımlanan genlerdendir (32).

Heat-Shock Protein 27 (*HSPB1*;CMT2F) ve

Heat-Shock Protein 22 (*HSPB8*;CMT2L)

“Heat shock” proteinleri olan *HSPB1* ve *HSPB8* aynı protein ailesinin üyeleridir. *HSPB1* sitoprotektif özelliği olan apoptozu önleyen bir proteindir (11).*HSPB1* mitokondrial membranın stabilizasyonundan sorumludur. Aksonal CMT ve distal HMN’nin farklı formlarına neden olduğu bildirilmiş, ancak sadece birkaç ailede gösterilmiştir (33, 34). *HSPB8* mutasyonu saptanan hastalarda skolyozun sık görüldüğü bildirilmiştir (11).

Myelin protein zero (*MPZ*; CMT2I, CMT2J)

Periferik sinir sistemin miyelininin ana yapı taşıdır. Kompakt miyelinde bulunur, miyelinizasyonda düzenleyici rol oynar ve miyelinin devamlılığını sağlar. Periferik sinir sisteminin miyelin proteinlerinin %60’ını oluşturur. Ekstraselüler kısmı immunglobülin benzeri özellik gösterir (35). *MPZ* genindeki mutasyonlar primer olarak demiyelinizasyondan sorumludur. Bununla birlikte birkaç ailede aksonal özellikli CMT’ye neden olduğu gösterilmiştir.

Senderek ve arkadaşları *MPZ* mutasyonu olan geç başlangıçlı iki OD CMT 2 ailesini tanımlamıştır.(36). Auer-G ve arkadaşları çok geç başlangıçlı aksonal CMT fenotipi gösteren Avusturyalı bir aile bildirmiştir (37). Aksonal fenotip gösteren *MPZ*’li CMT 2 hastalarında pupil anomalileri eşlik edebildiği söylenmektedir (38).

Berardinelli- Seip congenital lipodystrophy 2 (*BSCL2*)

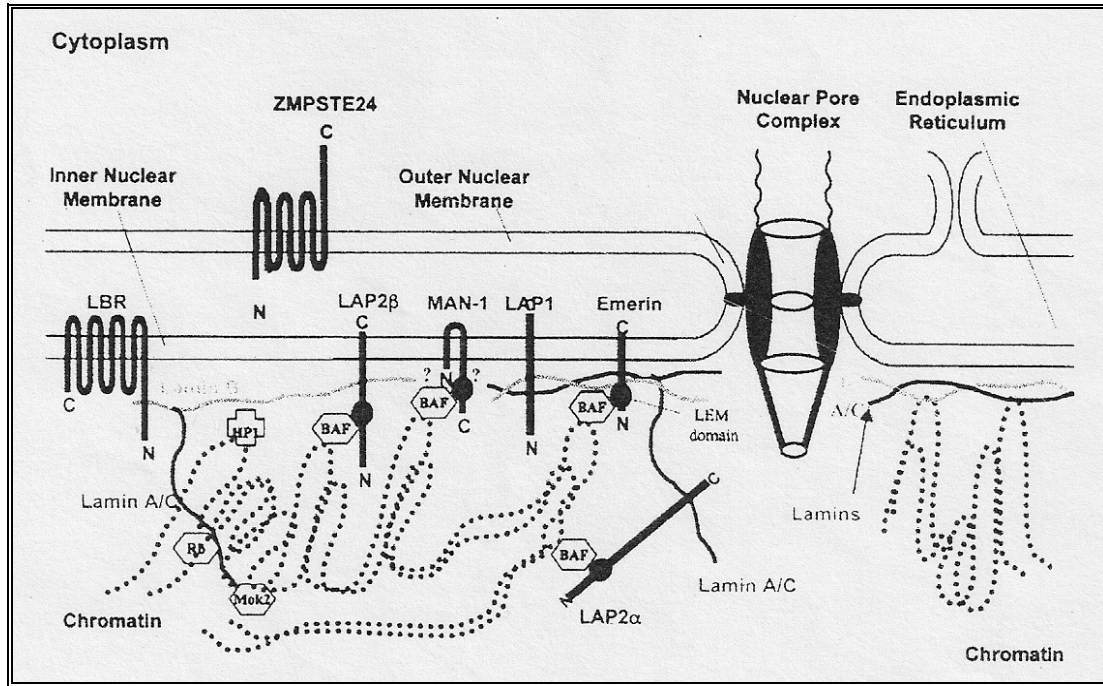
Bienfait ve arkadaşlarının (2007) geniş kapsamlı CMT 2’li ailelerden oluşan çalışmasında derin tendon refleksleri canlı bulunan hastalarda *BSCL2* gen mutasyonu saptamıştır. *BSCL2* mutasyonu esas olarak distal herediter motor nöropati V fenotipini içeren motor nöron sendromlarından olan Silver sendromu, CMT ve herediter spastik paraparezi de görülür. *BSCL2* gen mutasyonuna sahip asemptomatik kişilerin olabileceği ve bazılarında klinik daha hafif seyirli olduğu bilinmektedir (39).

Otozomal resesif aksonal CMT'ye yol açan genler;

Lamin A/C (LMNA)

Laminler nükleer laminada yer alan proteinlerdir (22). Lamin A/C olmak üzere iki lamin vardır. Her ikisi de DNA çoğaltma, kromatin organizasyonu, nükleer büyümede rol almaktadır. *LMNA* ile ilgili bozukluklar klinik olarak heterojendir ve “laminopatiler” olarak adlandırılmaktadır (40). *LMNA*'nın belirli bir mutasyon sonucunda Emery Dreifuss musküler distrofi, Limb-Girdle musküler distrofi 1A, Mandibuloakral displazi, Neonatal Restriktif dermopati görülür (22).

Şekil 2: Lamin A/C

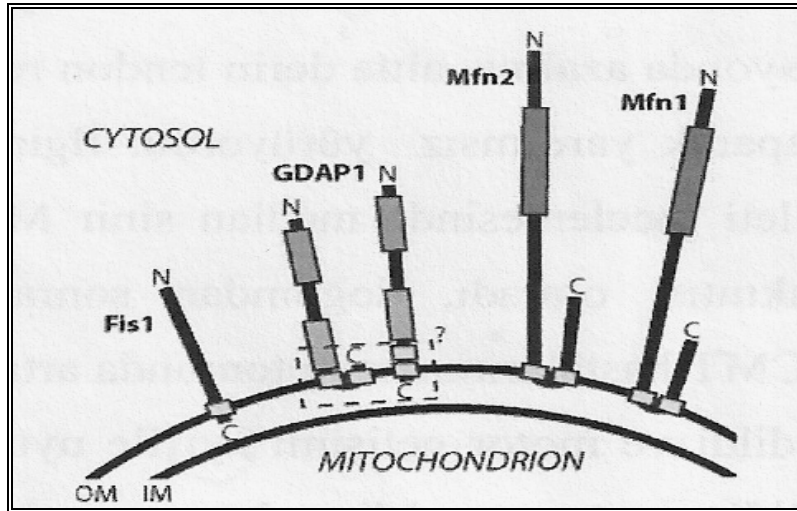


NeuroMolecular Medicine. 2006 (8)

Ganglioside-induced Differentiation-Associated Protein-1 (*GDAP1*)

GDAP1 hem merkezi sinir sisteminde, hem de schwann hücresinde bulunan bir proteindir (41). *GDAP1* mutasyonu sonucu mitokondrial transportta yavaşlama, akson için gerekli enerji kaynağında azalma ve bunun sonucunda periferik nöropati gelişebileceği öne sürülmüştür (41, 42). Bugüne kadar 23 *GDAP1* gen mutasyonu yayınlanmıştır. Farklı araştırmacılar tarafından *GDAP1* bağlantılı OR intermediate (ara) CMT RIA, OR CMT2K bildirildi.

Şekil 3: *GDAP1*



Niemann et al., 2005

MED 25

MED25 proteini RNA polimeraz II ile ortak kompleks mediatör subunitini kodlayan gendir ve transkripsiyon regulasyonunda rol alır. *MED25* ve *PMP22* ekspresyonu düzeyleri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir.

D. Aksonal CMT (CMT 2) formları

Otozomal dominant ve resesif formlarının bazılarında klasik CMT fenotipine ek olarak spesifik klinik özellikler bildirilmiştir.

Tablo 3: Aksonal CMT'nin alt gruplarının bazılarında eşlik edebilen klinik özellikler

	Hastalık	Gen	Spesifik Özellikleri
Otozomal dominant	CMT2A1	<i>KIF1B</i>	Optik sinir tutulumu
	CMTA2	<i>MFN2</i>	Ağır fenotip, tremor
	CMT2B	<i>RAB7</i>	Ağır duysal bozukluk, ayak ülser
	CMT2C	?	Vokal kord ve diafram tutulumu
	CMT2D	<i>GARS</i>	El baskın güçsüzlük
	CMT2E	<i>NEFL</i>	Sağırılık, tremor, hiperkeratoz
	CMT2F	<i>HSPB1</i>	Ayak ve dizde trofik değişiklik
	CMT2G	?	Erken başlangıç, ağır tablo
	CMT2H	<i>GDAP1</i>	Piramidal tutulum
	CMT2I	<i>MPZ</i>	Bazen pupil anomalisi
	CMT2J	<i>MPZ</i>	Geç başlangıç, Adie pupili
	CMT2K	<i>GDAP1</i>	Erken başlangıç, ağır tablo, ses/k
	CMT2L	<i>HSPB8</i>	Alt ekstremitte baskın proksimal zaaf, skolyoz
Otozomal resesif	AR CMT2A	<i>LMNA</i>	Alt ekstremitte proksimalinde güçsüzlük
	ARCMT2B	<i>GDAP1</i>	Seste kalınlaşma, çatallaşma
	ARCMT2B	<i>MED25</i>	Geç başlangıç

1. Otozomal Dominant Geçişli Aksonal CMT (CMT 2) :

Hastalığın en sık rastlanan formu olup; genellikle ikinci dekadda görülmektedir, CMT 1'e göre daha geç başlar, genellikle yavaş seyirlidir. Prevalans yaklaşık 100.000'de 4-12 olarak bildirilmiştir. Klinik olarak CMT'nin tipik klinik özellikleri görülür: alt ekstremitelerde simetrik distal zaaf ve tibialis anterior, peroneal kaslarda atrofi, ekstremit uçlarında hipoestezi bulunabilir, vibrasyon duyusu bozuktur, derin tendon refleksleri azalmış veya kayıptır (1). Pes kavus, çekiç parmak, skolyoz gibi deformitelere sık rastlanır. Nadir olarak kranyal sinir tutulumu, vokal kord paralizi, glokom gibi belirtiler de bildirilmiştir (11). Elektrofizyolojik incelemelerde CMT 2'de median sinir motor ileti hızı genel olarak normal veya hafif düşüktür, buna karşılık amplitüd düşük bulunur (11). CMT 2 oldukça heterojen bir hastalıktır. Bugüne kadar tanımlanmış formları:

CMT 2A: *KIF 1B*, *MFN 2*

CMT 2A'da Kinesin family member (*KIF 1B*-kromozom 1p36) ve Mitofusin 2 (*MFN 2*-kromozom 1p36.2) olmak üzere 2 gen belirlenmiştir. CMT 2A lokusu, kromozomda ilk haritalanan aksonal nöropati lokusu olup, kromozomun 1p36 bölgesinde yer alır (44).

CMT 2A2 (*MFN 2*) CMT 2'nin en sık görülen formudur, daha erken başlangıçlı ve daha ağır seyirlidir. 10 yaşından önce başlayanlarda optik sinir atrofisi, ses kısıklığı, proksimal kas zaafı gibi ağır fenotipik özellikler görülebilmektedir. *MFN2* mutasyonu taşıyan bireyler kompleks fenotiplidir, piramidal bulgular ve optik sinir atrofisi, kognitif bozukluk eşlik edebilmektedir. Bir tür primer mitokondrial bozukluktur (45). *MFN2* mutasyonu ile ilişkili piramidal belirtilerle seyreden aksonal forma HMSN 5 denmektedir (11). Bienfait ve arkadaşları 18 aile, 61 hastadan oluşan en geniş CMT 2 ailesini araştırmıştır (21). Yeni bir *MFN2* mutasyonu saptanan Avusturalya'lı bir ailede üst motor nöron tutulumu ile giden klinik tablo bildirilmiştir.

Bir çalışmada CMT 2A hastalarının kranyal MR incelemelerinde periventriküler, subkortikal ak madde lezyonu görüldüğü belirtilmiştir. Klinik olarak CMT 2A'da CMT 2'de görülen fenotipe ek olarak en sık tremor (%88) görülür. CMT 2A1 (*KIF1B*) fenotip olarak ön planda alt ekstremitelerde distal zaaf ile giden CMT2E, CMT2F'e benzerlik gösterir. *MFN2* gen mutasyonuna sahip asemptomatik kişilerin olabileceği ve bunlarda klinik daha hafif olduğu belirtilmiştir (46).

CMT 2B: RAB 7

Üçüncü kromozomda bulunan *RAB 7* genindeki mutasyon bu fenotipe neden olmaktadır. CMT 2B ağır duysal tutulumla seyreder. Bazı araştırmacılar CMT 2B'nin CMT'den daha çok hereditör duysal ve otonomik nöropati (HSAN) sınıflaması altında yer alması gerektiğini savunmuşlar, fakat yine de sınıflandırma değişmemiştir (47). Birkaç farklı ırkta bu mutasyon saptanmıştır. Belçikalı bir ailede sporadik bir olgu bildirilmiştir.

Klinik olarak 2-3. dekada başlayabilir. Alt ekstremitelerde distal simetrik zaaf gibi klasik CMT fenotipine ek olarak ağır duysal tutulum, amputasyona kadar gidebilen ayak ülseri ve tekrarlayan enfeksiyonlar görülebilir. Bir vakada serebellar atrofi, nistagmus bildirilmiştir. Fakat duysal tutulum ön planda olmasına rağmen yakınma olarak ağrı belirtilmemiştir.

CMT 2C

On ikinci kromozomun kısa kolunun 23-24.bölgesindeki mutasyon sonucu nadir görülen motor- duysal nöropatidir (11). Klasik fenotip dışında diafram, vokal kord, interkostal kas tutulumu olabilir (48). Çocukluk çağında başlarsa hastalık ağır seyirli olup, solunum yetmezliği gelişmektedir. Dyck ve arkadaşları bu formda frenik sinirin motor cevap amplitüdünün düşük veya kayıp olduğunu tespit etmiştir. Dray ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bir CMT 2C olgusunun larengeal EMG incelemesinde fibrilasyon potansiyelleri, girişim paterninde azalma, polifazik MÜP saptanmıştır.

CMT 2D: GARS

GARS geni 7.kromozomda lokalizedir. Klinik başlangıç yaşı 16-30 olup, özellikle ellerde güçsüzlükle başlar. Son zamanlarda bazı araştırmalar CMT 2D'de el kaslarında güçsüzlük yanında soğuk ve egzersizle sık tetiklenen ağrı, geçici krampların olabileceğini ortaya koymuştur (49). Ellerde tenar ve 1.dorsal interosseus tutulumu ön planda olup, bazen de bu kaslarda atrofi görülebilmektedir. CMT 2D ve distal SMA ile aleliktir (11).

CMT 2E : NEFL

Sekizinci kromozomdaki mutasyon sonucu CMT 2E/ CMT 1F görülür. Bir Rus ailesinde tanımlanan bu formda başlangıç yaşı 1.ve 3.dekaddadır. Yürüme güçlüğü yakınması ön plandadır. Alt ekstremitelerde baskın distal zaaf, hastalarda klasik CMT fenotipine ek olarak tremor, sağırılık bulunabilir.

Yavaş seyir göstermektedir. Jordanova ve arkadaşları 2003 yılında 323 CMT hastasında CMT 2E prevalansını %1.9 (6 mutasyon) olarak belirlemiştir. *NEFL* mutasyonu saptanan hastaların EMG incelemesinde median motor ileti hızı bazen 38 m/sn'nin altında olabileceği ve bu olguların diğer *NEFL* mutasyonu sonucu görülen CMT 1F'den klinik olarak ayrılacaklarını bildirmişler. Belçikalı bir CMT 2E ailesinde median motor ileti hızı 25-42m/sn arasında olmak üzere hem aksonal, hem demiyelinizan özelliklerin örtüştüğü görülmüştür. Jordanova ve arkadaşları CMT 2E hastalarının sural sinir biyopsisinde aksonal ve demiyelinizan özelliğin bir arada görülebildiğini saptamıştır.

CMT 2F : *HSPB1*

Yedinci kromozomda mutasyon sonucu görülen aksonal CMT'dir. "Heat shock" proteinlerinden olan *HSPB1* ve *HSPB8*, CMT 2F, CMT 2L ve distal HMN formlarına neden olmaktadır (33, 34). Bugüne kadar bildirilen iki CMT 2F ailesinin ikisinde de klasik aksonal CMT 2 fenotipi görülmüştür (11). Klinik başlangıç 15-25 yaş arasındadır, yavaş seyirlidir (51). Alt ekstremitelerde simetrik zaaf, düşük ayak, duysal bozukluk, ayak deformitesi görülmektedir.

CMT 2G:

Büyük bir İspanyol CMT 2 ailesinde yapılan bağlantı analizi sonucu 12q12-13.3 yeni bir lokus saptanmıştır, CMT 4H ile genetik lokus açısından benzerlik gösterir. Başlangıç yaş bu ailede 9-76 arasındaydı (52). Yürüme zorluğu, ayak deformitesi görülür ve yavaş seyirlidir.

CMT 2H ve CMT 2K: *GDAP1*

CMT 2H ve CMT 2K alt tipi *GDAP1* gen mutasyonu sonucu görülür. Tunuslu bir ailede 2001 yılında Barhoumi ve arkadaşları tarafından piramidal sendrom bulguları olan otozomal resesif aksonal CMT bildirilmiştir. Bu kromozomal bölgenin Ben Othmane ve arkadaşları tarafından demiyelinizan CMT4A ile ilişkili olduğu bulunmuştur (8q13-q21.1). Senderek ve arkadaşları (2003) ileti hızı "intermediate" özellikte olan, sural sinir biyopsisinde aksonal ve demiyelinizan özelliklerin bir arada görüldüğü iki ailede *GDAP1* mutasyonu bulmuşlardır (10). *GDAP1* mutasyonu hem aksonal, hem de demiyelinizan forma neden olabilir. Klasik CMT fenotipine ek olarak CMT 2K'da seste kalınlaşma, CMT 2H'da piramidal bulgular görülebilir.

CMT 2I ve CMT 2 J: MPZ

Birinci kromozomdaki mutasyon sonucu görülen formdur. Bu hastalarda yalnızca hafif düzeyde sinir iletim yavaşlaması gözlenmiş (53). CMT 2J geç başlangıçlıdır, belirgin duyu kaybı, anormal pupil (Adie pupili) ve işitme kaybı gibi bulgular görülebilir.

CMT 2L: HSPB8

On ikinci kromozomda mutasyon sonucu görülür. Aynı zamanda dHMN II'de bu mutasyon saptanmıştır. Klinik olarak 15-33 yaş arasında özellikle alt ekstremitelerde güçsüzlük ile başlar.

2. Otozomal Resesif Geçişli Aksonal CMT (CMT 2)

CMT'li ailelerin %10'dan daha azında otozomal resesif geçiş görülmektedir (21). Otozomal resesif CMT 2'de klasik CMT fenotipi yanı sıra daha ağır klinik tabloların olabileceği bildirilmiştir (55). Otozomal resesif CMT 2'ye özgü 8q, 1q, 19q gibi 3 ayrı lokus tanımlanmıştır (21), bunlarda *LMNA*, *GDAP1*, yakın zamanda bildirilen *MED25* proteinleri lokalizedir (**Tablo1**).

Otozomal Resesif CMT 2A/CMT2B1 : *Lamin A/C*

Birinci kromozomdaki mutasyonla ortaya çıkan formdur. İkinci dekada başlamakta olup, literatürde 4-24 yaş arasında vakalar bildirilmiştir. Simetrik altta baskın distal zaaf, alt ekstremitelerde derin tendon reflekslerinde azalma, duysal bozukluk, pes kavus, kifoskolyoz gibi klinik bulgular görülebilir. Hastalar ve aileler arasında da büyük farklılık görülür. Hastalığın başlangıcından 10-15 yıl sonra ağır CMT fenotipi gelişebilmektedir. Alt ve bazen üst ekstremitelerde proksimal kaslarda da güçsüzlük görülebilmektedir (21). Otozomal resesif CMT 2A'da histopatolojik olarak saf aksonal özellik görülmektedir. 1999 yılında Bouhouche ve arkadaşları akrabalığı olan büyük bir Faslı ailede 1q21.2-q21.3 kromozom bölgesine bağlantı gösterdi. Otozomal resesif CMT 2A'nın üst ekstremitelerde proksimal kasları da tutulduğunda bu form laminopatiler içinde de yer alabilmektedir (21). *LMNA*'nın belirli bir mutasyonu sonucu ağır musküler fenotipli Emery Dreifuss musküler distrofi, LGMD 1A, mandibuloakral displazi, neonatal restriktif dermopati görülür (21).

Otozomal Resesif CMT2 : *GDAP1*

Sekizinci kromozomdaki *GDAP1* mutasyonu sonucu görülen demiyelinizan CMT (CMT4) önceden bildirilmiştir (44). Daha sonra hafif piramidal bulguların eşlik ettiği, *GDAP1* mutasyonunun aksonal OR CMT'ye de yol açtığı görülmüştür. *GDAP1* mutasyonu saptanan vakalarda çok farklı fenotipler görülebilmektedir. Doğumdan itibaren hipotoni, güçsüzlük olabilir. Genellikle bu hastalar 2-3. dekada tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelmektedir. Bazen ses kısıklığı, vokal kord paralizisi gibi bulgular da eşlik edebilmektedir (15, 57).

Cuesta ve arkadaşları çocukluk çağında el ve ayakta güçsüzlükle başlayan, 1.dekadda ileri sakatlığı olan, pes kavus, pençe el, kifoskolyoz gibi deformiteler görülen, otozomal resesif geçişli üç İspanyol aile yayınlamıştır. *GDAP1* mutasyonunda klinik tablo, histopatolojik özellikler aile içinde bile değişkenlik gösterebilmektedir (58).

Otozomal Resesif CMT2B2 :

On dokuzuncu kromozomda lokalize formudur. Leal ve arkadaşları akraba evliliği olan büyük bir Kosta Rikalı ailede 19q13.3 kromozomla bağlantılı aksonal resesif CMT formunu bildirmiş olup, daha sonra bu ailenin etkilenmiş 8 üyesini Berghoff ve arkadaşları (2004) klinik olarak izlemiştir. Bu bireylerde distal simetrik zaaf, atrofi ve alt ekstremitelerde refleks azalması, eldiven- çorap tarzı duyu kusuru vardı. Klinik başlangıç daha geç ve skeletal deformite hafifti. Histopatolojik incelemede primer aksonal dejenerasyon ve sekonder demiyelinizasyon saptadılar (59). Klinik olarak bu formun *LMNA* ve *GDAP1* mutasyonlu formlardan farklı olduğu vurgulanmıştır. Daha sonra Ratenstrauss ve arkadaşları Kosta-Rikalı bu ailede *MED25* mutasyonunu saptadılar. *MED25* mutasyonunu saptadılar. CMT 2B2 (*MED25*) formunda belirtiler ortalama 32 yaşlarında (yaş aralığı 28-42) başlamaktadır, klinik olarak klasik CMT fenotipi görülmektedir ve yavaş seyirlidir. Duysal ataksi ve parestezi gibi semptomlar, kramp eşlik edebilmektedir. Kranyal sinir tutulumu bildirilmemiştir (70).

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

OLGULAR VE YÖNTEM

I. OLGULARIN SEÇİMİ:

İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Nöromüsküler Hastalıklar Polikliniğine kayıtlı yaklaşık 50 CMT 2 olgusunun dosyaları tarandı ve 2009 yılı içerisinde başvuran yeni olgular da değerlendirilmeye alındı. Öykü, aile ağacı, nörolojik muayene ve EMG bulgularına göre aksonal özellikte CMT hastalığı olduğu düşünülen, yaşları 9 ile 61 arasında değişen 23 erkek, 17 kadın olmak üzere toplam 40 hasta ve onların aileleri çalışmaya alındı. Çalışmanın içeriği ve amacı, çalışma için uygun görülen hastalara ve aile bireylerine, sözlü ve bu amaçla hazırlanan rıza formu ile yazılı olarak açıklandı. Ayrıca İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Hastaların tümüne ve ulaşılabilen aile bireylerine nörolojik muayene, elektrofizyolojik inceleme (elektromiyografi) ve genetik inceleme yapıldı. Ayrıca yazılı olarak hazırlanan “Biyopsi Hasta İzin Belgesi” imzalatıldıktan sonra 9 hastaya sural sinir biyopsisi yapıldı. Genetik inceleme için hastalardan ve ulaşılabilen yakınlarından alınan kan örnekleri, Boğaziçi Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'ne çalışılmak üzere uygun şartlarda gönderildi (Bu inceleme üniversitemiz bünyesinde bulunan ve bazı hastalıkların genetik analizini yapan DETAE' de yapılmamakta, sadece Boğaziçi Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nde yapılmaktadır).

II. KLİNİK DEĞERLENDİRME:

Çalışmaya alınan hastaların ve aile bireylerinin ayrıntılı klinik ve laboratuvar bilgileri çalışma kapsamınca hazırlanan formlara kaydedildi. Her olgu en az iki nörolog tarafından muayene edildi. Aralıklı olarak kontrole gelen hastaların bilgileri, yeni muayene bulguları da not edildi. Her ailenin farklı bireylerinden ayrı ayrı alınan bilgiler sonucu ayrıntılı aile ağacı hazırlandı, akraba evliliği ve kalıtım şekli belirlenmeye çalışıldı. Hastalar şu şekilde gruplandırıldı:

- A. Otozomal dominant (OD):** Hastalığın anne veya babadan çocuğa kalıtıldığı durumlar.
- B. Otozomal Resesif (OR) :** Akraba evliliğinin olması halinde ailede bir veya birden fazla hasta, akraba evliliğinin olmaması halinde ailede birden fazla hastanın bulunduğu durumlar.
- C. Sporadik:** Akraba evliliğinin olmaması ve ailede tek hastanın olduğu durumlar.

Klinik değerlendirmede; hastalığın başlangıç yaşı ve belirtisi, hastanın yürüme yaşı hastalık süresi, seyri, proksimal ve distal kas zaafı (üst, alt ekstremitte), duysal bulgular (yüzeyel, derin duyu), refleks kaybı, CMT tipi kas atrofisi (diz altı tüm kaslarda atrofi, leylek bacak görünümü), el distal (intrensek, tenar, hipotenar ve interosseus kaslar) ve ayak distal kasları (ayak intrensek kasları), iskelet deformiteleri, pes cavus (PC), çekiç parmak (ÇP), pençe el, skolyoz, kifoskolyoz ve bunlara eşlik eden diğer bulgular- ilginç fenotip (tremor, sağırılık, ses kısıklığı, sensoryal ataksi, nistagmus, kranyal sinir tutulumu) ve ayrıca hastaların fonksiyonel durumları (otonom, ayak aletiyle ve yardımla yürüme, tekerlekli sandalyeye bağımlılık) incelendi. Kas zaafı günümüzde en sık kullanılan Medical Research Council (MRC) ölçeğine göre değerlendirildi (60).

III. ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELEME

Her hastaya, ayrıca kalıtım paternini belirlemek amacıyla ulaşılabilen aile bireylerine de EMG incelemesi yapıldı. İncelemede Medtronic Keypoint Versyon 5.09 cihazı kullanıldı. Duysal ve motor cevaplar yüzeyel bar elektrodla kaydedildi. Üst ekstremitte median ve ulnar duysal- motor, alt ekstremitte tibial ve fibüler motor, superfisyal peroneal ve sural duysal ileti incelemeleri yapıldı. İğne EMG'sinde konsantrik iğne elektrodu kullanıldı. Olguların yirmidördüne iğne EMG incelemesi yapıldı. İğne EMG ile başlıca tibialis anterior, medial gastrocnemius ve ekstansör digitorum komunis, 1.dorsal interosseus kasları incelendi.

IV. HİSTOPATOLOJİK ÇALIŞMA

Çalışmaya alınan 40 hastanın dokuzuna lokal anestezi ile ayak bileğinden sural sinir biyopsisi yapıldı. Alınan materyal kliniğimizde bulunan “Coşkun Özdemir Nöromusküler Hastalıklar İnceleme ve Nörolojik Bilimler Nöropatoloji Laboratuvarı”nda değerlendirildi. Bu materyalden parafin, yarı ince kesitler çalışıldı ve teasing (sinirlerin tek tek izole edilmesi)

yöntemi uygulandı. Sinirin 1/3'ü AFA (50 ml Asetik asit, 200 ml Formaldehit, 750 ml %96 alkol) solüsyonu, kalan bölümü gluteraldehit ile fikse edilerek, parafin kesitleri hematoksileneosin ve modifiye Gomori Trichrome ile boyandı. Yarı ince kesitler ise epona gömüldü ve thioninle boyandı. Teasing yöntemi içinse osmium tetroksitle boyanan sinir materyali %66'lık gliserolde yumuşatılarak büyüteç altında incelendi.

V. GENETİK YÖNTEM

Boğaziçi Üniversitesinde Genetik ve Moleküler Biyoloji bölümünde genetik incelemeler yapıldı ve bazı hastaların genetik incelemeleri halen devam etmektedir.

OD CMT 2'den sorumlu olduğu bilinen *NFL* geni ve daha ender mutasyon görülen *HSPB1* ve *HSPB8*, mutasyonlar için incelendi. *NFL* geni 24 hastada, *HSPB1* ve *HSPB8* genleri 10 hastada, SSCP (Single-strand conformation polimorfizm) ve takiben DNA dizi analizi yöntemleri kullanılarak analiz edildi.

OR CMT2'den sorumlu olduğu bilinen *GDAP1* ve *LMNA* genleri SSCP yöntemi ile mutasyonlar için tarandı. SSC polimorfizmi gösteren eksonlar DNA dizi analizi ile incelenerek nükleotid dizi farklılıkları belirlendi. 19q13.1 kromozom bölgesi gen taraması yerine öncelikle homozigotluk haritalanması kullanılarak incelendi. Hastaların 19q13.1 bölgesi için homozigot bulunmamaları nedeniyle mutasyon taramasına gerek duyulmadı.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

BULGULAR VE SONUÇLAR

1. Hastaların Klinik, Elektrofizyolojik, Histopatolojik Özellikleri

Çalışmaya katılan toplam 40 hastanın 23'i erkek, 17'i kadındı. Klinik bulguların başlangıç yaşı 1-47 arasındaydı. Son kontrol muayeneleri sırasındaki yaşları 9-61 (ortalama 35 ± 15) arasında değişmekteydi.

Hastalar, kalıtım paternlerine göre OD, OR geçiş gösteren veya sporadik vakalar olmak üzere 3 ayrı grupta değerlendirildi. Bu grupların içinde mutasyon saptanan ve saptanmayan olmak üzere alt grup oluşturuldu. Her gruptaki olgular kendi aralarında kıyaslandı, yaş ortalaması, başlangıç yaşı, hastalık süresi, ortalama median sinir ileti hızı belirlendi.

Tablo 4'te tüm olguların klinik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo: 4 CMT 2'li 40 olgunun klinik özellikleri, n (%)

Güçsüzlük

Bacak

Distal 37(92)

Proksimal 7 (17)

Kol

Distal 11(27)

Proksimal 2 (5)

Atrofi

Ayak 20 (50)

El 10 (25)

Duyu bozukluğu

Yüzeyel 24 (60)

Vibrasyon 33 (82)

Refleks kaybı

Üst 6 (15)

Alt (Aşıl) 37 (92)

Refleks alınan

2 (5)

Pes Kavus	30 (72)
Çekiç parmak	16 (40)
Pençe el	1 (2)
Skolyoz	3 (7)
Kontraktür	8 (20)
Tremor	6 (15)
Baldır hipertrofisi	2 (5)

2. Genetik Özellikleri

Olguların birinde *MFN2*, ikisinde *NEFL*, birinde *HSPB1*, ikisinde *GDAP1* mutasyonu saptandı.

I. Otozomal dominant geçiş gösteren grup (n= 12)

1. Mutasyon saptanan hastalar (n= 4)

a) *MFN2* mutasyonu (n= 1)

b) *NEFL* mutasyonu (n= 2)

c) *HSPB1* mutasyonu (n= 1)

2. Mutasyon saptanmayan hastalar (n= 8)

II. Otozomal resesif geçiş gösteren grup (n=24)

1. Mutasyon saptanan hastalar (n= 2)

a) *GDAP1* mutasyonu (n= 2)

2. Mutasyon saptanmayan hastalar (n=22)

III. Sporadik (ailede akraba evliliği olmayan izole hastalar) (n= 4)

Tablo 5. Tüm hasta gruplarının genel özellikleri

Gruplar			Cins*	Yaş (yıl)	Başlangıç yaşı (yıl)	Hastalık süresi(yıl)
OD geçiş gösteren (n= 12)	Mutasyon saptanan (n=4)	<i>MFN2</i> mutasyonu (n= 1)	K:1	58	12	46
		<i>NEFL</i> mutasyonu (n= 2)	E:1 K:1	28±1 (27-28)	13±7 (8-18)	(15±6) (19-10)
		<i>HSPB1</i> mutasyonu (n= 1)	K:1	30	1	29
	Mutasyon saptanmayan (n= 8)		E: 4 K: 4	46±15 (20-61)	30±18 (12-47)	18±12 (4-40)
OR geçiş gösteren (n= 24)	Mutasyon saptanan (n= 2)	<i>GDAP1</i> mutasyonu (n= 2)	E:1 K:1	40±1 (39-40)	10±6 (5-14)	30±7 (25-35)
	Mutasyon saptanmayan (n= 22)		E: 13 K: 9	32±14 (9-59)	15±11 (2-38)	18±8 (7-28)
Sporadik olgular (n = 4)			E: 4	28±12 (12-39)	13±6 (4-17)	13±7 (7-22)

• E:erkek

• K:kadın

n: olgu sayısı

I. OTOZOMAL DOMİNANT GEÇİŞLİ OLGULAR

Çalışma grubumuzda 12 hastada (%30) otozomal dominant geçiş vardı. Otozomal dominant olguların 7'si kadın, 5'i erkekti. On iki olgunun EMG incelemesinde median sinir motor ileti hız ortalaması $47,4 \pm 8,5$ m/sn 'idi. Olguların birinde *MFN2*, ikisinde *NEFL*, birinde *HSPB1* mutasyonu olmak üzere 4 mutasyon saptandı, 8 olguda mutasyon saptanmadı.

Bu gruptaki olguların klinik, elektrofizyolojik ve histopatolojik özellikleri **tablo 6'**da gösterilmiştir.

Tablo 6: OD olguların klinik, elektrofizyolojik ve histopatolojik özellikleri

Gruplar		Klinik (olgu sayısı)	Median sinir motor ileti hızı (m/sn)	Sinir biyopsisi yapılan (olgu sayısı)	Klinik seyir (olgu sayısı)
Mutasyon saptanan (n=4)	<i>MFN2</i> mutasyonu (n= 1)	1	59	-	YY 1
	<i>NEFL</i> mutasyonu (n= 2)	2	47 ± 7 (45-50)	-	YY 2
	<i>HSPB1</i> mutasyonu (n= 1)	1	44	-	YY 1
Mutasyon saptanmayan (n=8)		8	46 ± 9 (34-63)	2	YY 7 DY 1 TSB 0

YY: Yardımsız yürüyor.

DY: Destekle yürüyor.

TSB: Tekerlekli sandalyeye bağımlı.

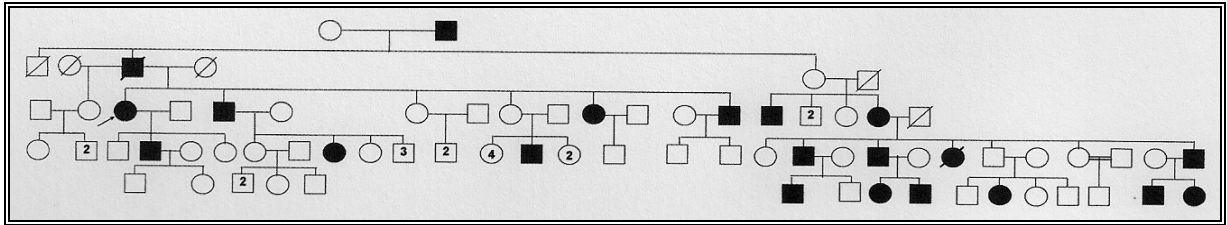
1. MUTASYON SAPTANAN HASTALAR (OTOZOMAL DOMİNANT)

Otozomal dominant geçişli olgularımızın birinde *MFN2*, ikisinde *NEFL*, birinde *HSPB1* mutasyonu olmak üzere %33’de (4 olgu) mutasyon saptandı.

A) *MFN2* MUTASYONU SAPTANANLAR (OD CMT2A)

Bu grupta bir olguda *MFN2* mutasyonu saptandı. Mutasyon saptanan ilk olgu 58 yaşında kadındı. Büyük bir ailede çok sayıda hasta birey vardı.

Şekil 4: Aile ağacı (P:166)



Yürüme yaşı: Özellik yok.

Başlangıç yakınması: On iki yaşında alt ekstremitelerde güçsüzlük

Kas zaafı: Üst ekstremitelerde interosseus, altta parmak ekstansörleri ve EHL kaslarında zaaf vardı.

Duysal bozukluk: Ekstremit distallerinde çorap tarzı hipoestezi görüldü.

Kas atrofi ve iskelet deformitesi: Ayak intrinsek kaslarında atrofi ve pes kavus

Eşlik eden diğer bulgular: Ellerde tremor

Hastaların son klinik durumu: Hasta mobildi.

EMG incelemesi:

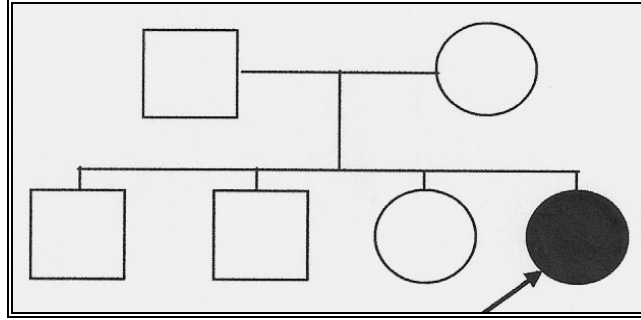
Median sinir MİH: 59 m/sn

Histopatolojik inceleme: Yapılmadı.

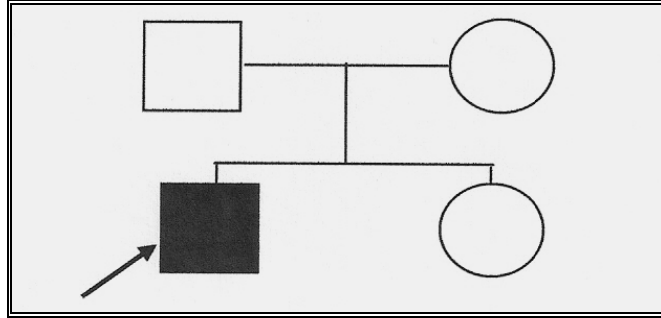
B) *NEFL* MUTASYONU SAPTANANLAR (OD CMT2E)

Bu grupta 2 olguda *NEFL* mutasyonu saptandı. Biri erkek, biri kadındı. Bu grupta ortalama yaş 28 ± 1 yıl, **başlangıç yaşı;** 13 ± 7 yıl, **hastalık süresi;** 15 ± 6 yıl olarak tespit edildi. Olguların birinin anne- baba muayenesi yapıldı ve EMG incelemesinde babada sekel sağ ulnar nöropati dışında normaldi.

Şekil 5: Aile ağacı (P 127)



Şekil 6: Aile ağacı (P 134)



Yürüme yaşı: Özellik yok.

Başlangıç yakınması: İki olguda da alt ekstremitelerde güçsüzlük, yürüme bozukluğu

Kas zaafı: Her iki olguda da üst ve alt ekstremitelerde parmak ekstansörleri, EHL kaslarında zaaf vardı.

Duysal bozukluk: Eldiven-çorap tarzı duyu kusuru, vibrasyon duyusu altta azalmıştı.

Refleks kaybı: İki olguda da sadece aşıl refleksi kayıptı.

Kas atrofi ve iskelet deformitesi: Olguların birinde alt ekstremitelerde atrofi, birinde el kaslarında atrofi ve pes kavus

Hastaların son klinik durumu: Hastalar yardımsız stepaj yaparak yürüyordu.

EMG incelemesi:

Median sinir MİH: 47 ± 7 (45-50m/sn)

Histopatolojik inceleme: Yapılmadı.

C) *HSPB1* veya *HSP27* MUTASYONU SAPTANANLAR (OD CMT2F)

Bu grupta bir olguda *HSPB1* mutasyonu saptandı. Bu olgu 30 yaşında kadın hastaydı. Anne- babanın muayenesi ve EMG incelemesi yapıldı. Hemifasyal spazmı olan babanın EMG incelemesinde bununla uyumlu bulgular saptandı.

Yürüme yaşı: İki yaşında olmak üzere geç yürümüştü.

Başlangıç yakınması: Yürümeye başladığından beri yürüme bozukluğu, düşmeler

Kas zaafı: Üst ekstremitelerde interosseus, altta parmak ekstansörleri ve EHL kaslarında zaaf vardı.

Duysal bozukluk: Yüzeysel duyu kusuru yok, vibrasyon duyusu altta azalmıştı.

Refleks kaybı; Sadece aşıl refleksi kayıptı, diğer refleksleri alınıyordu.

Kas atrofisi ve iskelet deformitesi: Alt ekstremitelerde CMT tipi atrofi ve pes kavus, çekiç parmak deformitesi

Hastaların son klinik durumu: Yardımsız stepaj yaparak yürüyordu.

EMG incelemesi:

Median sinir MİH: 44 m/sn

Histopatolojik inceleme: Yapılmadı.

2. MUTASYON SAPTANMAYAN HASTALAR (OTOZOMAL DOMİNANT)

Otozomal dominant geçiş gösteren 12 hastanın 8'i bu grup içerisinde yer aldı. Hastaların yaşı 20 ile 61 arası değişmekteydi. **Başlangıç yaşı;** 30 ± 18 (yaş aralığı: 12-47 yıl) , **hastalık süresi;** 18 ± 12 (aralık:4-40) yıl olarak tespit edildi. Olgularımızın ikisi ailede tek hastaydı. Diğer 6 olgumuzdan üçünde ailede çok hasta vardı, üçünde anne-baba veya kardeşlerinden birinde hasta birey vardı. Dört olgunun 2'nin anne babanın hayatta olmaması nedeniyle muayene ve EMG incelemeleri yapılamadı, 2'nin yakınlarına ulaşılamadı. Diğer 4 olgunun anne-babası veya çocuklarına ileti incelemesi yapıldı ve bazılarında aksonal polinöropati saptandı.

Yürüme yaşı: Dördünde normaldi, 4'de bilinmiyordu.

Başlangıç yakınması: Beş olguda alt ekstremitede güçsüzlük ve yürüme bozukluğu, bir olguda ayakta üşüme ve ağrı, bir olguda yürüme bozukluğu ve hareketi başlatmada zorluk, kasılma, bir olguda ayakta duyu bozukluğu ve iyileşmeyen derin ülser

Kas zaafı: İki olguda kas zaafı yoktu. Diğer üç olguda el interosseus, altta parmak ekstansörleri kaslarında zaaf vardı.

Duysal bozukluk: Dört olgunun yüzeysel duyu muayenesi normal, 3 olguda eldiven çorap tarzı yüzeysel duyu kusuru, beş olguda vibrasyon duyusu ekstremitte distallerinde azalmış, 2 olguda i malleola kadar vibrasyon duyusu kayıp

Refleks kaybı; Bir olguda altta derin tendon refleksleri hipoaktif, diğer 7 olguda sadece aşıl refleksi kayıp

Kas atrofi ve iskelet deformitesi: Olguların 3'de CMT tipi atrofi saptanırken, 5'de atrofi yoktu. Dört olguda pes kavus ve eki parmak deformitesi vardı.

Eşlik eden diğer bulgular: Bir olguda geçirilmiş aşiloplasti, bir olguda bel fıtığı operasyonu, iki olguda tremor, bir olguda miyotoni, bir olguda ayakta derin ülser

Hastaların son klinik durumu: Hastaların 7'si yardımsız stepaj yaparak yürüyordu. Bir olgu baston ve AFO yardımıyla yürüyordu.

EMG incelemesi:

Median sinir MİH: 46 ± 9 (34-63 m/sn)

Histopatolojik inceleme: İki olguya sinir biyopsisi yapıldı, aksonal PNP ile uyumluydu.

BOS proteini: İki olguda BOS incelemesi normal saptandı.

A) MUTASYON SAPTANMAYAN İLGİNÇ FENOTİPLİ HASTALAR (OD)

İki olgumuzun ilginç klinik bulguları vardı.

Olgu 1:

Otuz yaşında kadın hasta, ilk yakınması 12 yaşında parmak uçlarına ve dışa basarak yürüme, 13 yaşında ortaya çıkan bacaklarda harekete başlarken kasılma, 14 yaşından beri olan ellerde kasılma ve güçsüzlük, bacaklarda seyirme, kramp şeklindeydi. Harekete başlarken tutukluk oluyor, sonra giderek açılıyor, soğukta yakınmaları artıyordu. Ağabeyinde de yürüme güçlüğü, ayak deformitesi vardı. İlginç olarak klasik CMT fenotipine ek olarak ellerde aksyon miyotonisi tespit edildi. EMG incelemesinde motor lifleri ön planda etkilemiş polinöropati ile uyumlu bulgular ve nöromiyotonik deşarjlar görüldü.

Olgumuzdaki klinik ve elektrofizyolojik bulgular CMT 2 hastalarında nöromiyotonin görülebileceğini gösterdi, kas katılığı, kramp yakınmasına yönelik başlanan karbamazepin tedavisinden faydalandı.

Şekil 7: (P:599) Olgunun iğne EMG'si. Sağ biceps kasından istirahat sırasında kaydedilen 75-80 Hz, genellikle ani başlayıp ani sonlanan psödomiyotonik deşarjlar.



Olgu 2:

Kırk altı yaşında kadın hasta, çocukluktan beri olan içe basma şeklinde yürüme bozukluğu yakınması, 4 yıldır olan ayak tabanında iyileşmeyen derin ülseri vardı. Nörolojik muayenesinde kas zaafı yoktu. Ağır duysal bozukluk ön plandaydı. Vibrasyon duyusu iç malleolda 3-4 saniye olarak saptandı. Alt ekstremitelerde patella refleksi hipoaktif, aşıl refleksi alınamıyordu. Ayak tabanında derin enfekte ülseröz yara vardı. Bu iyileşmeyen yaranın etyolojisine yönelik yapılan ileri incelemede özellik saptanmamıştı. Hastanın bu kliniği literatürde bildirilen olgulara göre *RAB7* mutasyonu ile uyumlu olabileceği düşünüldü ve genetik incelemesi devam etmektedir.

Şekil 8:(P:740) Ağır derecede duysal tutulumu olan olgunun ayağındaki derin ülser



II. OTOZOMAL RESESİF GEÇİŞLİ OLGULAR

Çalışma grubumuzda 24 hastada (%60) otozomal resesif geçiş vardı. Olguların 2’de *GDAP1* mutasyonu saptandı. Otozomal resesif geçişli hasta sayımız fazlaydı, bunun nedeninin diğer genetik hastalıklarda olduğu gibi ülkemizdeki yaygın akraba evliliği olduğu düşünüldü. Bu grupta 22 olguda mutasyon saptanmadı. Otozomal resesif geçişli olguların 14’ü erkek, 10’u kadındı. Yirmi bir olgunun EMG incelemesinde median sinir motor ileti hızı ortalaması $49,4 \pm 8,8$ m/sn (31,0- 64,5)’idi. Üç olgunun motor ileti incelemesinde motor yanıt alınamamıştır. Bu gruptaki olguların klinik, elektrofizyolojik ve histopatolojik özellikleri **tablo 7**’de gösterilmiştir.

Tablo 7: OR olguların klinik, elektrofizyolojik ve histopatolojik özellikleri

Gruplar	Klinik (olgu sayısı)	Median sinir motor ileti hızı (m/sn)	Sinir biyopsisi yapılan (olgu sayısı)	Klinik seyir (olgu sayısı)
Mutasyon saptanan (n=2)	2	56,0 bir olguda cevap alınamamış	1	YY 1 DY 0 TSB 1
Mutasyon saptanmayan (n=22)	22	$49,1 \pm 8,8$ (31,0-64,5) 2 olguda cevap alınamamış	4	YY 19 DY 3 TSB 0

DY: Destekle yürüyor,

YY: Yardımsız yürüyor

TSB: Tekerlekli sandalyeye bağımlı.

1. MUTASYON SAPTANAN HASTALAR (OTOZOMAL RESESİF)

Otozomal resesif geçişli olgularımızın 2’de **GDAP1** mutasyonu olmak üzere % 8’de (2 olgu) mutasyon bulundu.

A) **GDAP1** MUTASYONU SAPTANANLAR (OR CMT2A)

Bu grupta 2 olguda **GDAP1** mutasyonu saptandı. Biri erkek, diğeri kadındı. Yaş ortalaması 40 ± 1 (39-40), **başlangıç yaşı**; 10 ± 6 (5-14) yıl’idi.

Hastalık süresi; 15 ± 6 (25-35) yıl olarak tespit edildi. Anne –babaları akrabaydı.

Her iki olgunun hasta kardeşlerinin muayenesinde distal zaaf vardı, altta derin tendon refleksleri alınamadı. EMG incelemelerinde bir olguda eşlik eden ağır denervasyon, diğesinde ise median sinir motor ileti hızı 42,0 m/sn olarak saptandı.

Yürüme yaşı: Normal.

Başlangıç yakınması: İkisinde de alt ekstremitede güçsüzlük, yürüme bozukluğu, bir olguda bunlara ek olarak sağırılık ve ses kısıklığı

Kas zaafı: Üstte parmak ekstansörleri ve el interosseus kasında, alt ekstremitte distalinde 2 olguda ağır düzeyde kas zaafı saptandı.

Duysal bozukluk: Olguların 2’de de uzun çorap tarzı yüzeysel duyu kusuru, vibrasyon duyusu altta azalmış

Refleks kaybı; Birinde sadece aşıl refleksi, diğesinde ise tüm derin tendon refleksleri kayıptı.

Kas atrofisi ve iskelet deformitesi: Olguların 2’de de el ve ayak distal kaslarda atrofi, birinde deltoid ve ön kolda da atrofi, pes kavus, bir olguda ek olarak skolyoz

Eşlik eden diğer bulgular: Bir olguda tremor, sağırılık, ses kısıklığı vardı.

Hastaların son klinik durumu: Olguların biri tekerlekli sandalyeye bağımlı, diğeri ise yardımsız, stepaj yaparak yürüyordu.

EMG incelemesi:

Birinde motor yanıt alınamamış, diğesinde ise median sinir MİH: 56,0 m/sn

Histopatolojik inceleme: Bir olguda yapılan sural sinir biyopsisinde ağır akson kaybına eşlik eden demiyelinizan özellikler saptandı.

BOS proteini: BOS incelemesi yapılmadı.

2. MUTASYON SAPTANMAYAN HASTALAR (OTOZOMAL RESESİF)

Otozomal resesif geçiş gösteren 24 hastanın 22'si bu grupta yer aldı. Hastaların yaşı 9 ile 59 arasında değişmekteydi. **Başlangıç yaşı;** 15 ± 11 (2-38) , **hastalık süresi;** 18 ± 8 (7-28) yıl olarak tespit edildi. Bu gruptaki tüm hastaların anne- baba akrabalığı vardı. Olguların 14'ü ailede tek hastaydı. Diğer 8 olgumuzda ailede birden fazla hasta birey bulunuyordu. Dört olgunun anne babası hayatta olmadığından değerlendirilemedi. Altısının yakınlarına ulaşılamadı. On iki olgunun anne- baba muayenesi yapıldı. Yedi olgunun anne-baba veya kardeşlerinin muayenesi ve ileti incelemeleri yapıldı.

Yürüme yaşı: Sekizinde normal, 9'da bilinmiyordu, 5 olguda gecikmiş

Başlangıç yakınması: Olguların 22'inde alt ekstremite güçsüzlüğü ve yürüme bozukluğu, 5'de ellerde güçsüzlük, 4'de kas krampı, 2'de ayakta ağrı, bir olguda ellerini açmada zorluk, kasılma, 2'de ses kısıklığı, bir olguda görme azalması, bir olguda işitme kaybı, 2'de sık düşme

Kas zaafı: Parmak ekstansörleri ve el interosseos, altta parmak ekstansörleri, 7 olguda iliopsoas kasında zaaf vardı.

Duysal bozukluk: Beş olgunun yüzeysel duyu muayenesi normal, 6'da ekstremite distallerinde hipoestezi, 3'de eldiven çorap, 5'de uzun çorap tarzı yüzeysel duyu kusuru, 20 olguda vibrasyon duyusu ekstremite distallerinde azalmış

Refleks kaybı; On olguda altta derin tendon reflekslerinin tümü, 9 olguda sadece aşıll refleksi alınamıyordu. Üç olguda üst ve alt ekstremitelerin tümünde derin tendon refleksi kayıptı.

Kas atrofi ve iskelet deformitesi; Olguların 8'de CMT tipi atrofi, 5 olguda üst ekstremite kaslarından tenar, interosseus, parmak ekstansörlerinde atrofi, 11'de pes kavus, 7'de pes kavus ve eki parmak, bir olguda pes kavus ve pençe el, 2 olguda skolyoz

Eşlik eden diğer bulgular: Dört olguda tremor, bir olguda ses kısıklığı, sağırılık, bir olguda optik sinir atrofi, bir olguda nistagmus, bir olguda vokal kord paralizisi, bir olguda baldır hipertrofisi, 2 olguda ellerde kramp, bir olguda miyotoni, 4 olguda ayak bileğinde kontraktür vardı.

Hastaların son klinik durumu: Hastaların 2'si normal, 16'sı yardımsız stepaj yaparak yürüyordu. Dört olgu AFO aleti yardımıyla yürüyordu.

EMG incelemesi:

Median sinir MİH: $49,1 \pm 8,8$ (31,0-64,5 m/sn) saptandı. İki olguda motor cevap alınamamıştır.

Histopatolojik inceleme: İki olgunun sinir biyopsisi yapıldı ve aksonal PNP ile uyumluydu.

A) MUTASYON SAPTANMAYAN İLGİNÇ FENOTİPLİ HASTALAR (OR)

Burada birbirinden farklı ilginç fenotipli otozomal resesif CMT 2 hastalarından söz edilecektir.

Olgu 1:

On dört yaşında kadın hasta, geç yürümüş, 20 aylıkken yürüme bozukluğu başlamış. Daha sonraki yıllarda ses kısıklığı ve görme kaybı eklenmiş. Anne-baba akrabaydı. Anne-baba muayene ve EMG incelemesi normaldi. Nörolojik muayenesinde vizyon kaybı (1/10, 2/10), ses kısıklığı, üst ekstremitte proksimalinde 4/5, ekstremitte distallerinde 0-3/5 düzeyinde kas zaafı, vibrasyonda azalma, refleksi kaybı, skolyoz saptandı. Klinik seyri ağırdı, cihaz yardımıyla yürüyordu. Göz muayenesinde optik atrofi, VEP incelemesinde P100 latansı uzamış bulundu. EMG incelemesinde motor yanıt alınamayan hastaya sural sinir biyopsisi yapıldı ve ağır akson kaybı saptandı. Bu bulgularla olgunun, otozomal resesif CMT 2 grubunda yer alan, henüz gen lokusu belirlenmemiş olan HMSN + Optik nöropati ± Sağırılık alt grubuna dahil olabileceği düşünüldü (70).

Olgu 2:

Yirmi üç yaşında erkek hasta, 1.5 yaşında yürüme güçlüğü yakınması başlamış. Anne-baba akrabaydı, nörolojik muayeneleri normaldi, EMG incelemesinde ikisinde de bilek kanal sendromu saptandı. İlginc olarak klasik CMT fenotipine ek olarak baldır hipertrofisi saptandı. CMT hastalarında baldır hipertrofisi nadir de olsa görülebileceği literatürde bildirilmiştir.

Olgu 3:

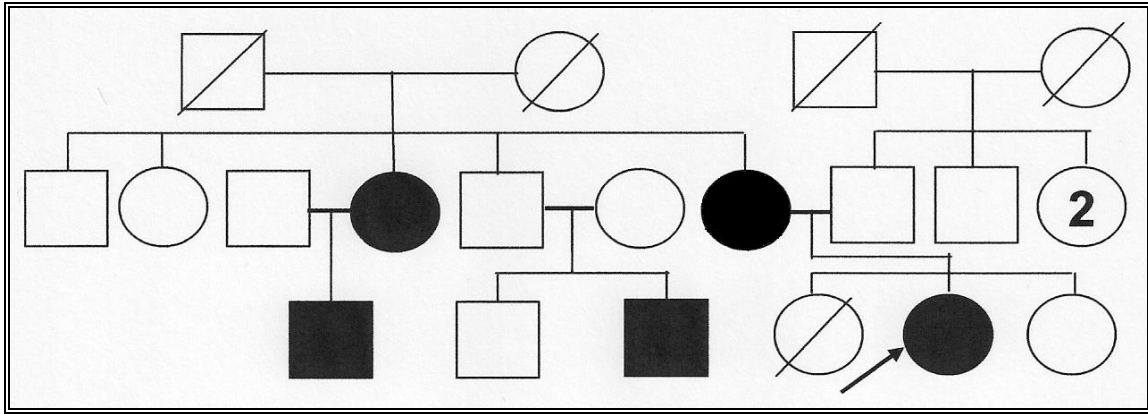
Yirmi yedi yaşında erkek hasta, 10 yaşında yürüme güçlüğü yakınması başlamış. Öyküsünde küçük yaşlardan beri olan iki yanlı işitme kaybı mevcuttu. Anne-baba akrabaydı. Anne babanın muayene ve EMG incelemeleri normaldi. Olgumuzda klasik CMT fenotipine ek olarak iki yanlı işitme kaybı saptandı. Bu bulgularla olgunun, erken çocukluk döneminde başlayan otozomal resesif geçişli CMT 2 sendromlarından, henüz genetik bölgesi tanımlanmamış olan Sağırılık + HMSN alt grubunda yer alabileceği düşünüldü (70).

Olgu 4:

Yirmi sekiz yaşında kadın hasta, 14 yaşında nöbet geçirme, yürüme güçlüğü, ellerde kramp, ses kısıklığı, yakınmaları ile başlamış. Anne-baba akrabaydı, ailede çok hasta vardı. Annede pes kavus dışında muayene normaldi, EMG incelemesinde median sinir MİH 52,5 m/sn'idi ve motor lifleri etkilemiş hafif şiddette PNP saptandı.

Olgumuzda klasik CMT fenotipine ek olarak ses kısıklığı, vokal kord paralizisi saptandı. EMG incelemesinde median sinir ileti hızı 37,5 m/sn'idi. Otozomal resesif CMT 2'de ses kısıklığı *GDAP1* mutasyonunda görülmektedir. Hastanın genetik incelemesi devam etmektedir.

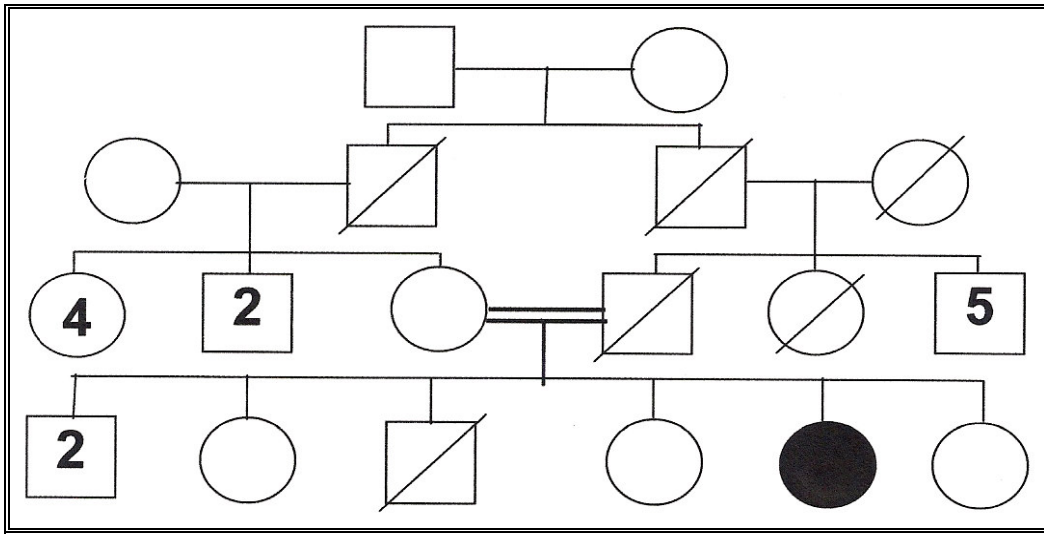
Şekil 9: Aile ağacı



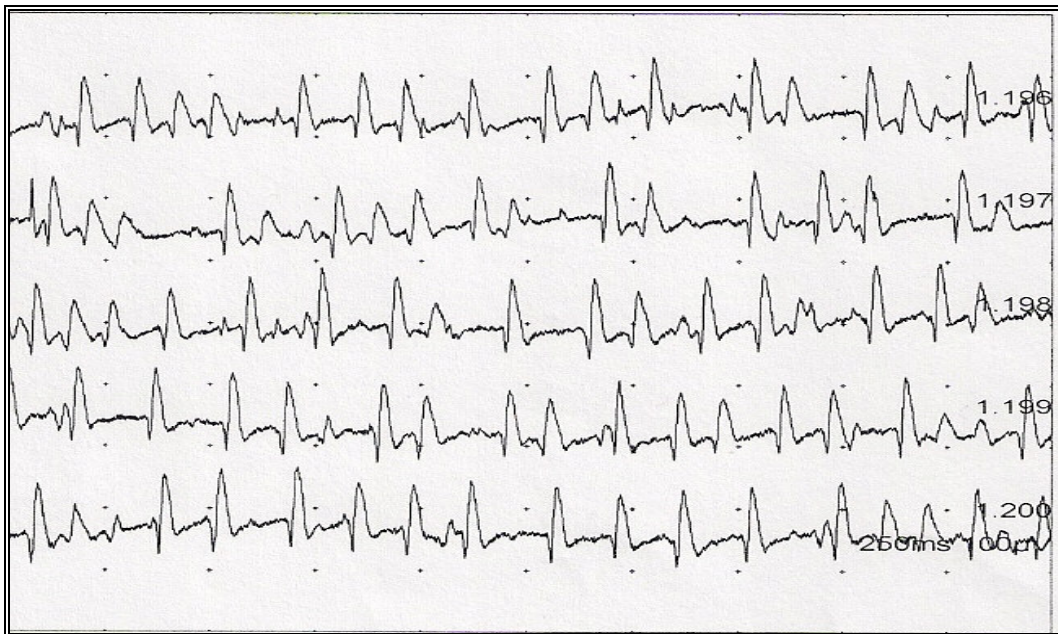
Olgu 5:

Yirmi üç yaşında kadın hasta, 12 yaşında yürüme bozukluğu, ellerini sıkıldığında açamama, ilk harekete başladığı zaman kasılma, bacaklarda kramp. Anne-baba akrabaydı. Olgumuzda klasik CMT fenotipine ek olarak miyotoni vardı. EMG ileti incelemesinde median sinir motor ileti hızı 51,4 m/sn'idi. İğne EMG'de 1.dorsal interosseus, tibialis anteriorda seyrelme gösteren uzun süreli MÜP, sağ biceps ve 1.dorsal interosseusta nöromiyotonik deşarjlar görüldü.

Şekil 10: Aile ağacı



Şekil 11: Olgunun İğne EMG'sinde sağ biceps kasında istirahat sırasında yüksek frekanslı MUP boşalımları



III. SPORADİK OLGULAR (AKRABA EVLİLİĞİ YOK VE AİLEDE TEK HASTA)

Çalışma grubumuzdaki 40 hastanın 4'ü bu grupta yer aldı (%10). Bu grupta akraba evliliği yoktu ve ailede tek hasta birey vardı. Ailede asemptomatik anne veya baba olabileceği düşünülerek ulaşılabilen yakınlarına nörolojik muayene ve EMG incelemesi yapıldı. İki olgunun anne babası hayatta değildi, birinin yakınlarına ulaşamadı, onların hastalık belirtisi göstermediği öğrenildi. Bir olgumuzun anne- baba muayenesi ve EMG incelemesi normaldi. Bu gruptaki olguların klinik, elektrofizyolojik ve histopatolojik özellikleri **tablo 8**'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Sporadik olguların klinik, elektrofizyolojik ve histopatolojik özellikleri

Grup	Klinik (olgu sayısı)	Median motor ileti hızı (m/sn)	Sinir biyopsisi yapılan (olgu sayısı)	Klinik seyir (olgu sayısı)
Sporadik olabilecek (n=4)	4	54,8±5,5 (60,0- 50,0)	2	YY : 4 DY : 0 TSB :0

YY: Yardımsız yürüyor

DY: Destekle yürüyor,

TSB: Tekerlekli sandalyeye bağımlı.

Bu gruptaki olgularda ortalama yaş 28 ± 12 (39-12) yıl, Kadın-erkek oranı 0/4 'idi. Hastalığın **başlangıç yaşı**; 13 ± 6 (4-17), **hastalık süresi**; 13 ± 6 (8-22) yıl olarak tespit edildi. Anne-baba akrabalığı yoktu.

Yürüme yaşı: Normaldi.

Başlangıç yakınması: Dört olguda da alt ekstremitelerde güçsüzlük, yürüme bozukluğu, ayakta şekil bozukluğu

Kas zaafı: Alt ekstremitte parmak ekstansörleri, EHL kaslarında zaaf vardı.

Duysal bozukluk: Olguların 2’de distalde hipoestezi tarzı yüzeysel duyu kusuru vardı. Olguların tümünde vibrasyon duyusu altta azalmış.

Refleks kaybı; Üç olguda sadece aşıl refleksi kayıptı, bir olguda tüm derin tendon refleksler kayıptı.

Kas atrofisi ve iskelet deformitesi; Üçünde ayakta distal kaslarda atrofi, pes kavus ve çekiç parmak defromitesi

Eşlik eden diğer bulgular: Bir olguda tremor ve ayak bileği kontraktürü gözlendi.

Hastaların son klinik durumu: Olgular stepaj yaparak yürüyordu.

EMG incelemesi:

Median sinir MİH: $54,8 \pm 5,5$ (60,0- 50,0) m/sn’idi.

Histopatolojik inceleme: İki olguda yapılan sural sinir biyopsisinde ağır akson kaybı saptandı.

BOS proteini: Üç olguda BOS incelemesi normaldi.

BEŞİNCİ BÖLÜM

TARTIŞMA

CMT'nin klinik özelliklerini taşıyan kırk hastanın incelendiği (klinik, elektrofizyolojik, genetik) bu çalışmada, 9 hastaya ayrıca histopatolojik inceleme de yapılmıştır. Literatür incelendiğinde Türkiye'de olgu bildirileri dışında CMT 2 hastalarını içeren geniş çaplı bir incelemeye rastlanmamıştır.

Çalışmamızda hastalık başlangıç yaşı ortalaması 16 ± 12 (yaş aralığı: 1-47 yıl) saptandı. Ortalama hastalık süresi 19 ± 10 yıldır (aralık: 4-46 yıl). Başlangıç yaşı 40'ın üstünde olan 3 olgu vardı. En geç klinik başlangıcı olan olgunun yaşı 47'ydi. Bienfait ve arkadaşlarının (2007) çalışmalarında ortalama hastalık başlangıç yaşı 20 olmakla birlikte 5 hastada klinik 50 yaşından sonra başlamıştır; ortalama hastalık süresi ise 24 yıl olarak saptanmıştır (7). Bennet CL ve arkadaşları geç başlangıçlı hereditör aksonal nöropatisi olan 6 aileyi incelemiştir ve bu çalışmada ortalama hastalık başlama yaşı 57'dir (yaş aralığı: 35-85 yıl) (61). CMT hastalığının 40 yaşından sonra başlaması olağan dışıdır ve 50 yaşından sonra başlaması ise oldukça atipiktir. Literatürdekine benzer şekilde çalışmamızda da genellikle klinik başlangıcın 2.dekadda olduğu ve CMT 1'e göre hastalığın daha geç ortaya çıktığı belirlenmiştir.

Tüm olguların klinik özellikleri incelendiğinde alt ekstremitelerde distalde güçsüzlük %92, alt ekstremitelerde distal atrofi %50, el distalinde atrofi %25, yüzeysel duyu kusuru %60, vibrasyonun azalması %82, altta derin tendon refleksi kaybı %92, pes kavus %72, çekiç parmak %40, ayak kontraktürü %20, tremor %15 olarak saptandı. Bienfait ve arkadaşlarının (2007) 61 CMT 2 hastalarından oluşan çalışmalarında; alt ekstremitelerde distalde güçsüzlük %97'iken proksimalde %17, alt ekstremitelerde distal atrofi %59, vibrasyon kaybı %70, aşıl refleksi kaybı %67, pes kavus %59, çekiç parmak %49 olarak bildirilmiştir (7). En sık distal zaaf görülmekle birlikte bazı çalışmalarda %25-%50 oranında üst ekstremitelerde güçsüzlüğünün eşlik edebileceği belirtilmiştir (5, 6). Benzer şekilde bizim çalışmamızda olguların %32'sinde üst ekstremitelerde distal veya proksimal hafif zaaf bulunmuştur. Buna göre olgularımızın klinik özellikleri literatürle uyumluydu.

Literatürde hereditör nöropatide piramidal bulguların eşlik ettiği olgular bildirilmiş olup, OD CMT 2 sınıflanmasında HMSN V olarak tanımlanmıştır ve *MFN2*, *BSCL2* mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir. HMSN V ve CMT 2 arasındaki ilişki iyi aydınlatılamamıştır (7). Harding ve Thomas da taban derisi refleksi ekstansör olan, bununla birlikte derin tendon refleksleri artmış olarak saptanan birçok aile tanımlamış olup, %20’de spastik yürüyüş görülebildiğini belirtmiştir. Bienfait ve arkadaşları CMT 2’li 8 olguda taban derisi refleksini ekstansör olarak bulmuştur (7). Ancak olgularımızda bu bulguya rastlanmamıştır.

Bienfait ve arkadaşlarının yaptığı (2007) çalışmada 3 olguda derin tendon refleksleri (DTR) artmış veya canlı olarak bulunmuş ve bu olgularda *BSCL2* gen mutasyonu saptanmıştır. Çalışma grubumuzdaki derin tendon refleksleri artmış olarak saptanan 2 olgunun genetik incelemesi devam etmektedir.

Bazı çalışmalarda baldır hipertrofisi, nöromiyotoni ile birlikte kas krampları, optik sinir atrofisi, ses kısıklığı, sağırılık, nistagmus, ekstremitelerde distallerinde distrofik değişiklikler gibi ek klinik bulguların tipik CMT fenotipine eşlik edebileceği bildirilmiştir (11). Bienfait ve arkadaşlarının çalışmasında 7 aileden 10 olguda baldır hipertrofisi saptanmıştır (7). Çalışmamızda bir olguda optik sinir atrofisi, iki olguda ses kısıklığı, bir olguda sağırılık, bir olguda nistagmus, bir olguda ayakta derin ülser, iki olguda nöromiyotoni, iki olguda ise baldır hipertrofisi görülmüştür. Bu bulguların CMT 2’nin bazı alt tiplerinde nadir de olsa görülebileceği bildirilmektedir (11). CMT hastalarında gebelik sonrası semptomlarda artış olabileceği bildirilmiştir. Bir olgumuzun postpartum dönemde güçsüzlüğünde artış gözlenmiştir.

Kırk olgunun 35’i (%87) mobildi, stepaj yaparak yürüyordu. Dört olgu baston ve ayak bilek ortezi (AFO) kullanıyordu. Biri ise tekerlekli sandalyeye bağımlıydı. Bienfait ve arkadaşlarının çalışmasında da özürüllük oranı düşüktü, %90 oranında yardımsız yürüyebildiği belirtilmiştir. Çalışmadaki bulgularımız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda otozomal dominant geçişli grupta yer alan bir olguda ağır duysal bozukluk ve ayakta derin ülser saptanmıştır. Klinik ve genetik geçiş özelliği OD CMT 2B’yi düşündürmektaydı. Literatürde *RAB7* mutasyonu saptanan OD CMT 2B olgularında ayakta derin ülser, amputasyon bildirilmiştir (21). Olgunun genetik incelemesi devam etmektedir.

Literatürde aksonal CMT 2 ve nöromiyotoni beraberliği olan nadir olgular bildirilmiştir (68). Nöromiyotoni klinik sendromdur, spontan devamlı kas lif aktivitesi ile karakterizedir. Elektrofizyolojik karşılığı nöromiyotonik boşalımlardır. MÜP boşalımları 150-300 Hz frekansında ateşlenmektedir, aniden başlayıp, aniden durur. Nöromiyotoni edinsel ve kalıtsal olabilir. Bir çalışmada 39 HMSN II hastaların %20'inde psödomiyotonik boşalım ve 11 olguda nöromiyotoni klinik olarak bildirilmiştir (68). Maurelli ve arkadaşları klasik CMT fenotipine ek olarak kas katılığı, kramp, nöromiyotoni saptanan, elektrofizyolojik incelemelerinde miyotonik deşarjlar görülen, karbamazepin tedavisinden faydalanan 17 ve 23 yaşlarında iki olguyu yayınlamıştır (68). Çalışmamızdaki nöromiyotoni saptanan iki olgunun elektrofizyolojik bulguları literatürle uyumluydu, klinik olarak kramp, kas katılığı yakınmasına yönelik başlanan karbamazepin tedavisinden yarar gördüler. Nöromiyotoni saptanan olguların biri OD, diğeri OR geçiş gösteriyordu. CMT hastalığı fenotip ve genotip olarak oldukça heterojendir. İlginç fenotipli olgularda mutasyon saptanmaması henüz daha bilinmeyen birçok gen ve lokus olduğunu düşündürmektedir.

Tüm olgularımıza EMG incelemesi yapılmıştır. Kırk olgunun 3'ünün ileti incelemesinde motor cevap alınamamıştır. Motor yanıt elde edilemeyen olguların 3'ünde OR geçişli grupta yer almaktaydı. Bu olguların biri *GDAP1* mutasyonu saptanan, ağır fenotipli vakaydı. Diğer 37 olgunun EMG incelemelerinde median sinir motor ileti hızı ortalaması $49,3 \pm 8,5$ m/sn olarak saptanmıştır. Median sinir ileti hızının 38 m/sn'nin altında olduğunu gösteren yayınlar vardır (10). Senderek ve arkadaşları 2003'de ileti hızı "intermediate" olan, sural sinir biyopsisinde aksonal ve demiyelinizan özellik gösteren 2 aile tanımlamışlar ve bunlarda *GDAP1* mutasyonu saptamışlar (11). Bizim çalışmamızda da 4 olguda median sinir MİH 37.5 m/sn saptanmıştır. Olgularımızın elektrofizyolojik incelemesinde sinir ileti hızı normal veya hafif yavaş iken, motor ve duysal cevap amplitüdüleri genellikle alt ekstremitelerde düşüktü, aksonal polinöropatiyi destekleyen bu bulgular literatürle uyumluydu.

Olguların yirmidördüne iğne EMG incelemesi yapıldı. İğne EMG ile incelenen tibialis anterior, medial gastroknemius ve ekstansör digitorum komunis, 1.dorsal interosseus kaslarında seyrelme, uzun süreli MÜP saptandı. Bunlara ek olarak bir olguda incelenen kaslarda bol patolojik spontan aktivite, 2 olguda ise miyotonik deşarjlar görüldü. Bienfait ve arkadaşları elektrofizyolojik inceleme yapılan olguların ¼'de alt ekstremitte kaslarında reinnervasyon bulguları ve spontan kas aktiviteleri saptamıştır (7).

Çalışmamızdaki hastalardan dokuzuna sural sinir biyopsisi yapılmıştır. Biyopsi bulguları değişkendir. Yedi olguda ağır akson kaybı, 2 olguda ağır akson kaybına eşlik eden demiyelinizan özellikler saptanmıştır. *GDAP1* mutasyonu saptanan İspanyol bir ailenin sural sinir biyopsisinde aksonal ve demiyelinizan özelliklerin birlikte görüldüğü mikst patoloji bulunmuştur (57). Literatürle uyumlu olarak OR geçişli *GDAP1* mutasyonu saptanan olgumuzun sural sinir biyopsisinde aksonal ve demiyelinizan bulgular beraber görülmüştür. (Şekil: ek P:35) Böylece bazı genetik alt gruplarda nadir de olsa fenotip, genotip, histopatolojik korelasyon olabileceği söylenebilir.

Aksonal özellikli kırk CMT hastasını içeren çalışma grubumuzda olguların %30'da OD, %60'da OR geçiş saptandı, %10'u ise sporadik (ailede akraba evliliği yok ve tek hasta) olgular olarak değerlendirildi. Literatürde otozomal resesif geçişli CMT formunun nadir olarak görüldüğü bildirilmektedir. CMT'li ailelerin %10'dan daha azında otozomal resesif CMT görülmektedir (21). Bazı çalışmalarda otozomal dominant CMT 2 prevalansı yaklaşık 100.000'de 4-12 olarak saptanmıştır. Ancak Akdeniz ülkelerindeki ailelerde akraba evliliğinin sık olması nedeniyle Avrupa ülkeleriyle karşılaştırıldığında OR geçişli CMT hastalığının daha fazla olduğu bilinmektedir (63, 64). Avrupa CMT Konsorsiyumu akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkelerde bu oran yaklaşık olarak %30-50 olduğunu belirtmiştir (10). Geniş bir hasta grubumuz olmamasına rağmen, sonuçlarımıza göre CMT 2'de Türk toplumunda OR geçiş oranının daha yüksek olduğu söylenebilir.

Genetik inceleme sonucu 40 olgunun **birinde *MFN2*, ikisinde *NEFL*, birinde *HSPB1*, ikisinde *GDAP1*** olmak üzere 6'da (%15) mutasyon bulunmuştur. Otozomal resesif geçişli 22 olguda *LMNA* tanınmıştır ve ancak ilgili mutasyon saptanmamıştır. Literatürde belirtildiği gibi otozomal dominant geçişli olgularda mutasyon saptanma oranı daha yüksekti ve 12 otozomal dominant geçişli olguların 4'de mutasyon bulunmuştur. Bu hastaların kadın-erkek oranı 3/1 'di.

OD CMT 2'nin en sık görülen formu CMT 2A olup, *MFN2* mutasyonu ile ilişkilidir. Bienfait ve arkadaşlarının (2007) yaptığı 18 ailenin incelendiği en kapsamlı CMT 2 araştırmasında *MFN2* mutasyon oranı %33 olarak saptanmıştır (7). Jordano ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı çalışmada 323 CMT hastasında CMT 2E prevalansını %1.9 (6 mutasyon) olarak belirlemiştir. Oysa literatürlerde CMT 1 hastalarını içeren çalışmalarda duplikasyon oranının %70'lere kadar çıktığı görülmektedir (64). Daha önceden

bildirildiği gibi mutasyon saptanma oranının düşük olması, yeni gen ve lokusların olabileceğini düşündürmektedir.

Farklı yayınlarda *MFN2* gen mutasyonunun görülme oranları % 10-33 arasında değişmektedir (7,). Delbo R ve arkadaşları (2008) *MFN 2* mutasyonu saptanan olgularda kognitif bozukluk, optik atrofi, spastik paraparezi gibi karmaşık fenotip görülebileceğini yayınlamıştır (45). Bir çalışmada *MFN2* mutasyonlu olgularda klinik erken başladığı, ağır özürllülük ve tekerlekli sandalyeye bağımlı kalma oranının % 28 olduğu bildirilmiştir (45). *MFN2* mutasyonu saptanan bireylerin % 25'i asemptomatik olabilmektedir.

MFN2 (CMT2A,OD) mutasyonu saptanan çalışmamızdaki olgunun başlangıç yaşı 2.dekaddaydı, klasik CMT fenotipine ek olarak tremor vardı. Ailede birçok hasta birey bulunmaktaydı. Literatürde bildirilen ek klinik özellikler olan piramidal bulgular ve optik sinir atrofisi, kognitif bozukluk hastalarımızda saptanmadı. Literatürde %88 oranında bildirilen tremor bu ailede de görüldü. Daha ağır seyirli olduğu bildirilmiş olsa da hastamız halen mobil ve stepaj yaparak yürüyordu. Daha önceden yayınlanmış olan *MFN2* mutasyonu bulunan bu olgunun ailesi detaylı olarak incelendiğinde saptanan ilginç durum ise ikinci ve üçüncü jenerasyondaki hastaların klinik tablosunun daha erken başlaması ve daha ağır olmasıydı (genetik antisipasyon).

NEFL (CMT2E,OD) mutasyonu saptanan 2 olgunun başlangıç yaşı literatür ile uyumluydu (1 ve 3.dekat). Hastaların birinde başlangıç yaşı 8'iken diğerinde ise 18'idi. Hastalık süresi 15±6 yıl olmasına rağmen yavaş seyirliydi, progresyon yoktu. Literatürde bildirilen klasik CMT fenotipine ek olarak görülebilen sağrlık ise olgularımızda saptanmadı. Jordanova ve arkadaşlarının (2003) yaptığı araştırmada 323 CMT hastasında CMT 2E prevalansı %1.9 (6 mutasyon) olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada erken başlangıç ve ağır klinik tablodan bahsedilmiştir. Fakat *NEFL* mutasyonu saptanan olgularımız mobil ve çalışabilir durumdaydı. *NEFL* mutasyonlu olguların incelendiği bir çalışmada yapılan elektrofizyolojik incelemelerde ilginç olarak median sinir motor ileti hızı 13- 38 m/sn olmak üzere ılımlı ve ileri yavaş bulunmuştur (50). Bazı yazarlar bunun bir "intermediate" (ara) form olduğunu bildirmişlerdir. Ara grupta *NEFL*, *YARS*, *DNM2* olmak üzere sınırlı sayıda gen mutasyonu saptanmıştır. İki olgunun median sinir MİH; 47±7 (45-50m/sn)'idi.

Genetik olarak *NEFL* mutasyonu taşıyan hastalardaki amino asid substitüsyonu bir hastada amino terminalini, diğer hastada ise karboksil terminalini etkilemesine rağmen her iki hastanın klinik özellikleri genel olarak benzerdi. Çalışma grubumuzda CMT 2E prevalansı %5 olarak bulunmuştur. Türk toplumunda *NEFL* mutasyonu saptanan olguların klinik fenotipinin daha hafif olması ilgi çekiciydi.

HSPB1 (CMT2F, OD) mutasyonu saptanan olgunun öyküsünden geç yürüdüğü, yürümesi bebeklik döneminden beri bozuk olduğu öğrenildi. Klinik başlangıç çok erkendi. Fenotip, elektrofizyolojik incelemesi klasik CMT 2 ile uyumluydu. Bugüne kadar bildirilen iki CMT 2F ailesinin ikisinde de klasik aksonal CMT 2 fenotipi görülmüştür (11). Bu araştırmalarda klinik başlangıç 15-25 arasındaydı, klinik seyrin yavaş olduğu bildirilmiştir (51). İlginç olarak olgumuzun başlangıç yaşı çok erken olmasına rağmen yavaş seyirliydi, hasta halen mobildi. (Hastalık süresi 30 yıl)

Çalışmamızda OR geçiş oranı % 60' idi. OR geçişin daha fazla olması Türk toplumunda akraba evliliğinin sık olmasıyla bağlantılıdır.

Otozomal resesif 24 olgunun 2' de **GDAP1 (OR)** mutasyonu saptanmıştır. Kadın- erkek oranı 1:1, başlangıç yaşları 5-14' idi. Her iki olgunun kardeşlerinde de aynı mutasyon belirlendi. Klinik başlangıç yaşları literatürdeki gibiydi. İki olguda klasik CMT fenotipine ek olarak tremor, sağırılık, ses kısıklığı, ağır kifoskolyoz vardı. Biri stepaj yaparak yürüyordu, diğeri ise tekerlekli sandalyeye bağımlıydı. EMG incelemelerinde olguların birinde motor cevap amplitüd alınamazken, diğesinde ise median sinir motor ileti hızı 56,0 m/sn' idi. Klinik seyri ağır olan olguya yapılan sural sinir biyopsisinde ağır akson kaybına demiyelinizan özellikler eşlik ediyordu. *GDAP1* mutasyonu olan hastaların sinir biyopsisinde aksonal ve demiyelinizan mikst bulguların varlığı daha önce de bildirilmiştir (57, 65).

Cuesta ve arkadaşları (2002) *GDAP1* mutasyonlu olanlarda ileri sakatlık, pes kavus, kifoskolyoz, 2.dekadda ses kısıklığı, tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelebildiği bildirilmiştir (57). Senderek ve arkadaşları (2003) ileti hızı "intermediate" özellikler taşıyan, sural sinir biyopsisinde aksonal ve demiyelinizan özelliklerin bir arada görüldüğü iki ailede *GDAP1* mutasyonu bulmuşlardır (10). *GDAP1* mutasyonu çok farklı fenotiplere sebep olabilmektedir, genel olarak ağır seyirlidir (65). Literatürde klinik ve histopatolojik özellik aile içinde bile değişkenlik gösterebildiği bildirilmiştir. Çalışmamızdaki olguların kliniği farklı yayınlarda belirtildiği gibi ağırdı. Bu sonuçlar CMT hastalığının oldukça heterojen

olduğunu göstermektedir. *GDAP1* mutasyonu CMT4A, OD CMT2H, CMT2K, OR CMT 'ye neden olduğu günümüzde bilinmektedir.

Çalışma grubumuzdaki 40 hastanın 4'ünde (%10) sporadik özellik (akraba evliliği olmadığı ve ailede tek hasta olduğu) vardı. Edinsel herediter polinöropati olasılıkları nedeniyle yapılan ileri tetkikte özellik saptanmamıştır. Olguların öykü, klinik, elektrofizyolojik, histopatolojik özellikleri CMT hastalığı ile uyumluydu. Literatürde sporadik CMT 2 vakalarının görülebileceği bildirilmiştir (11).

Bizim hastalarımızda *KIF1B* gen mutasyonu saptanmaması CMT 2 geninde başka bir bağlantı bölgesinin olabileceğini düşündürüyordu (69). Son 4 yıl içinde OD CMT 2'ye neden olan genlerin sayısı belirgin olarak artmıştır (11). *MPZ* mutasyonları aksonal fenotipe yol açtığı ve bazı *Cx32* mutasyonları özellikle etkilenmiş kadınlarda CMT 1 ve CMT 2 ayrımını zorlaştırabileceği bildirilmiştir (7).

Çalışma grubumuzdaki kırk olgudan 6'da *MFN2*, *NEFL*, *HSPB1*, *GDAP1* olmak üzere farklı mutasyonlar saptanmıştır. Mutasyon saptanmayan bazı olgularda bulunan ilginç klinik özellikler yeni gen ve lokusların olabileceğini düşündürmektedir. Bunların tanımlanması genetik danışmanlık açısından ve daha ileride tedavi seçeneklerinin belirlenebilmesinde yardımcı olacaktır.

Sonuç olarak kısıtlı sayıda hastadan oluşan grubumuzun klinik, elektrofizyolojik özellikleri homojen olup, CMT 2'nin genetik özellikleri ise oldukça heterojen olduğu görülmüştür.

Türkiyede daha önceden yapılmış CMT 2 ile ilgili sadece olgu bildirileri bulunmaktadır. Türk toplumunda ilk defa yapılan, nadir görülen CMT 2 hastalığının klinik, histopatolojik ve genetik özelliklerinin daha kapsamlı incelendiği bu çalışmanın literatüre önemli katkıda bulunmasını beklemekteyiz.

ALTINCI BÖLÜM

SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda nadir görülen CMT 2’li 40 olgunun birinde *MFN2*, ikisinde *NEFL*, birinde *HSPB1*, ikisinde *GDAP1* olmak üzere 6’ında (%15) mutasyon saptanmıştır.

Mutasyon saptanma oranının artması için moleküler incelemeye alınan hasta popülasyonunun genişletilmesi, farklı mutasyonların belirlenebilmesi için ilişkili tüm genlerin taranması önem taşımaktadır.

Sonuç olarak kısıtlı sayıda hastadan oluşan grubumuzun klinik, elektrofizyolojik özellikleri homojen olup, CMT 2’nin genetik özellikleri ise oldukça heterojen olduğu görülmüştür.

OR geçişin daha fazla olması Türk toplumunda akraba evliliğinin sık olmasıyla bağlantılıdır.

İlginç klinik özellikleri olan olguların daha ayrıntılı incelenmesi ile yeni gen ve lokusların belirlenmesine katkıda bulunulacaktır.

Bu çalışmada kazanılan bilgi ve deneyim daha sonraki herediter nöropati hastalığının araştırılmasında kullanmak üzere önemli kaynak oluşturacaktır.

YEDİNCİ BÖLÜM

KAYNAKLAR:

1. Öge AE, Parman Y. Polinöropatiler. In: Öge AE (eds). Nöroloji İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2004: 591-625.
2. Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. Clin Genet 1974;6(2):98-118.
3. Dyck PJ, Lambert EH, Mulder DW. Charcot- Marie- Tooth disease: nerve conduction and clinical studies of large kinship. Neurol 1963;13;1.
4. Dyck PJ and Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron disease with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polineuropathies. Arch Neurol 1968;(18):603-618.
5. Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron disease with peroneal muscular atrophy. II. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in various neuronal degenerations. Arch Neurol 1968;(18):619-625.
6. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. Brain 1980;103(2):259-280.
7. Bienfait H, Baas F, Koelman J.,Timmerman V et al. Phenotype of Charcot-Marie-Tooth disease Type 2 Neurology 2007;68:1658-1667
8. Dyck PJ, Litchy WJ, Minnerath S, Bird TD, Chance PF, Schaid DJ, et al. Hereditary motor and sensory neuropathy with diaphragm and vocal cord paresis. Ann Neurol 1994;35(5):608-615.
9. Davis CJ, Bradley WG, Madrid R. The peroneal muscular atrophy syndrome; clinical, genetic, electrophysiological and nerve biopsy studies: I. Clinical, genetic, electrophysiological findings and classification. J Genet Hum 1978;26(4):311-349.
10. Senderek J, Bergmann C, Ramaekers VT, Nelis E, Bernert G, Makowski A, et al. Mutations in the ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 (GDAP1) gene in intermediate type autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth neuropathy. Brain 2003;126(Pt 3):642-649.
11. Züchner S, Vance JM. Molecular Genetics of autosomal-dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease. Neuromolecular Med 2006;8(1-2):63-74.

12. Lupski JR, Garcia CA, Parry G and Patel PI. Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy syndrome: Clinical, Electrophysiological and Genetic Aspects, in S.Appel (Ed.)Current Neurology 1991a; 1-25.
13. Garcia CA, Malamut RE, England JD, Parry GS, Liu P, Lupski JR. Clinical variability in two pairs of identical twins with the Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication. Neurology 1995;45(11):2090-2093.
14. De Jonghe P, Timmerman V, Nelis E. Hereditary Peripheral Neuropathies. In: Karger Feza Deymeer F (eds) Neuromuscular Diseases: From Basic Mechanisms To Clinical Management. Basel: 2000:128-146.
15. Cuesta A, Pedrola L, Sevilla T, Garcia-Planells J, Chumillas MJ, Mayordomo F, et al. The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot-Marie-Tooth type 4A disease. Nat Genet 2002;30(1):22-25.
16. Dyck PJ, Beahrs OH and Miller RH. Peripheral nerves in hereditary neural atrophies: Number and diameters of myelinated fibers. Communications from the Sixth International of Electroencephalography and clinical Neurophysiology, Vienna, Sept 5-10, 1965; 673-677.
17. Dyck PJ, Lambert EH. Numbers and diameters of myelinated fibers and compound action potential of sural nerve: Control and hereditary neuromuscular disorders. Trans Amer Neurol Assoc 1966; 91:214-217.
18. Webster HD, Schröder JM, Asbury AK, Adams RD. The role of Schwann cells in formation of ‘‘onion bulbs’’ found in chronic neuropathies, J Neuropath Exp Neurol. 1967;26: 276-299.
19. Lambert EH. Electromyography and electric stimulation of peripheral nerve and muscle. In: Clinical Examination in Neurology. Philadelphia, W.B: saunders Co,1956; 287
20. Gilliat RW, Thomas PK. Extreme slowing of nerve conduction in peroneal muscular atrophy. Ann Phys 1957;4:104-106.
21. Pareyson D. Axonal Charcot-Marie-Tooth disease: the fog is only slowly lifting. Neurology 2007;68(20):1649-1650.
22. Bernard R, De Sandre-Giovannoli A, Delague V, Levy N. Molecular genetics of autosomal-recessive axonal Charcot-Marie-Tooth neuropathies. Neuromolecular Med 2006;8(1-2):87-106.

23. Rojo M, Legros F, Chateau D, Lombes A. Membrane topology and mitochondrial targeting of mitofusins, ubiquitous mammalian homologs of the transmembrane GTPase Fzo. *J Cell Sci* 2002;115(Pt 8):1663-1674.
24. Chen H, Chan DC. Mitochondrial dynamics in mammals. *Curr Top Dev Biol* 2004;59:119-144.
25. Santel A, Fuller MT. Control of mitochondrial morphology by a human mitofusin. *J Cell Sci* 2001;114(Pt 5):867-874.
26. Zhao C, Takita J, Tanaka Y, Setou M, Nakagawa T, Takeda S, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 2A caused by mutation in a microtubule motor KIF1Bbeta. *Cell* 2001;105(5):587-597.
27. Verhoeven K, De Jonghe P, Coen K, Verpoorten N, Auer-Grumbach M, Kwon JM, et al. Mutations in the small GTP-ase late endosomal protein RAB7 cause Charcot-Marie-Tooth type 2B neuropathy. *Am J Hum Genet* 2003;72(3):722-727.
28. Bottger G, Nagelkerken B, van der Sluijs P. Rab4 and Rab7 define distinct nonoverlapping endosomal compartments. *J Biol Chem* 1996;271(46):29191-29197.
29. Feng Y, Pres B, Wandinger-Ness A. Rab7: an important regulator of late endocytic membrane traffic. *J Cell Biol* 1995;131(6 Pt 1):1435-1452.
30. Shiba K, Schimmel P, Motegi H, Noda T. Human glycyl-tRNA synthetase. Wide divergence of primary structure from bacterial counterpart and species-specific aminoacylation. *J Biol Chem* 1994;269(47):30049-30055.
31. Antonellis A, Ellsworth RE, Sambuughin N, Puls I, Abel A, Lee-Lin SQ, et al. Glycyl tRNA synthetase mutations in Charcot-Marie-Tooth disease type 2D and distal spinal muscular atrophy type V. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1293-1299.
32. Mersiyanova IV, Perepelov AV, Polyakov AV, Sitnikov VF, Dadali EL, Oparin RB, et al. A new variant of Charcot-Marie-Tooth disease type 2 is probably the result of a mutation in the neurofilament-light gene. *Am J Hum Genet* 2000;67(1):37-46.
33. Evgrafov OV, Mersiyanova I, Irobi J, Van Den Bosch L, Dierick I, Leung CL, et al. Mutant small heat-shock protein 27 causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease and distal hereditary motor neuropathy. *Nat Genet* 2004;36(6):602-606.
34. Tang BS, Luo W, Xia K, Xiao JF, Jiang H, Shen L, et al. A new locus for autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2 (CMT2L) maps to chromosome 12q24. *Hum Genet* 2004;114(6):527-533.

35. Shapiro L, Doyle JP, Hensley P, Colman DR, Hendrickson WA. Crystal structure of the extracellular domain from P0, the major structural protein of peripheral nerve myelin. *Neuron* 1996;17(3):435-449.
36. Senderek J, Hermanns B, Hartmann C, Schröder J.M. Point mutations in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2: two novel amino acid substitutions (Tyr119Cys; Asp61Gly) and a possible "hot spot" on Thr124. European Charcot-Marie-Tooth Consortium 8th Annual Symposium, Belgium. 1999
37. Auer-Grumbach M, De Jonghe P, Wagner K, Verhoeven K, Hartung HP, Timmerman V. Phenotype-genotype correlations in a CMT2B family with refined 3q13-q22 locus. *Neurology* 2000;55(10):1552-1557.
38. De Jonghe P, Timmerman V, Ceuterick C, Nelis E, De Vriendt E, Lofgren A, et al. The Thr124Met mutation in the peripheral myelin protein zero (MPZ) gene is associated with a clinically distinct Charcot-Marie-Tooth phenotype. *Brain* 1999;122 (Pt 2):281-290.
39. Auer-Grumbach M, Schlotter-Weigel B, Lochmüller H, Strobl-Wildemann G, Auer-Grumbach P, Fischer R, et al. Phenotypes of the N88S Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2 mutation. *Ann Neurol* 2005;57(3):415-424.
40. Somech R, Shaklai S, Amariglio N, Rechavi G, Simon AJ. Nuclear envelopathies--raising the nuclear veil. *Pediatr Res* 2005;57(5 Pt 2):8R-15R.(2)
41. Pedrola L, Espert A, Wu X, Claramunt R, Shy ME, Palau F. GDAP1, the protein causing Charcot-Marie-Tooth disease type 4A, is expressed in neurons and is associated with mitochondria. *Hum Mol Genet* 2005;14(8):1087-1094.
42. Sue CM, Schon EA. Mitochondrial respiratory chain diseases and mutations in nuclear DNA: a promising start? *Brain Pathol* 2000;10(3):442-450.
43. Plante-Bordeneuve V, Said G. Dejerine- Sottas Disease and Hereditary Demyelinating Polyneuropathy of Infancy. *Muscle Nerve* 2002;26(5):608-621.
44. Ben Othmane K, Middleton LT, Loprest LJ, Wilkinson KM, Lennon F, Rozear MP, et al. Localization of a gene (CMT2A) for autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2 to chromosome 1p and evidence of genetic heterogeneity. *Genomics* 1993;17(2):370-375.
45. Del Bo R, Moggio M, Rango M, Bonato S, D'Angelo MG, Ghezzi S, et al. Mutated mitofusin 2 presents with intrafamilial variability and brain mitochondrial dysfunction. *Neurology* 2008;71(24):1959-1966.

46. Lawson VH, Graham BV, Flanigan KM. Clinical and electrophysiologic features of CMT2A with mutations in the mitofusin 2 gene. *Neurology* 2005;65(2):197-204.
47. Vance JM, Speer MC, Stajich JM, West S, Wolpert C, Gaskell P, et al. Misclassification and linkage of hereditary sensory and autonomic neuropathy type 1 as Charcot-Marie-Tooth disease, type 2B. *Am J Hum Genet* 1996;59(1):258-262.
48. Dyck PJ, Litchy WJ, Minnerath S, Bird TD, Chance PF, Schaid DJ, et al. Hereditary motor and sensory neuropathy with diaphragm and vocal cord paresis. *Ann Neurol* 1994;35(5):608-615.
49. Sivakumar K, Kyriakides T, Puls I, Nicholson GA, Funalot B, Antonellis A, et al. Phenotypic spectrum of disorders associated with glycyl-tRNA synthetase mutations. *Brain* 2005;128(Pt 10):2304-2314.
50. Jordanova A, De Jonghe P, Boerkoel CF, Takashima H, De Vriendt E, Ceuterick C, et al. Mutations in the neurofilament light chain gene (NEFL) cause early onset severe Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain* 2003;126(Pt 3):590-597.
51. Ismailov SM, Fedotov VP, Dadali EL, Polyakov AV, Van Broeckhoven C, Ivanov VI, et al. A new locus for autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2 (CMT2F) maps to chromosome 7q11-q21. *Eur J Hum Genet* 2001;9(8):646-650.
52. Nelis E, Berciano J, Verpoorten N, Coen K, Dierick I, Van Gerwen V, et al. Autosomal dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease type 2 (CMT2G) maps to chromosome 12q12-q13.3. *J Med Genet* 2004;41(3):193-197.
53. Marrosu MG, Vaccargiu S, Marrosu G, Vannelli A, Cianchetti C, Muntoni F. Charcot-Marie-Tooth disease type 2 associated with mutation of the myelin protein zero gene. *Neurology* 1998;50(5):1397-1401.
54. Vallat JM, Grid D, Magdelaine C, Sturtz F, Levy N, Tazir M. [Autosomal recessive forms of Charcot-Marie-Tooth disease]. *Bull Acad Natl Med* 2005;189(1):55-68; discussion 68-59.
55. Vallat JM, Tazir M, Magdelaine C, Sturtz F, Grid D. Autosomal-recessive Charcot-Marie-Tooth diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64(5):363-370.
56. Baxter RV, Ben Othmane K, Rochelle JM, Stajich JE, Hulette C, Dew-Knight S et al. Ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 is mutant in Charcot-Marie-Tooth disease type 4A/8q21. *Nat Genet* 2002; 30(1): 21-22.

57. Sevilla T, Cuesta A, Chumillas MJ, Mayordomo F, Pedrola L, Palau F, et al. Clinical, electrophysiological and morphological findings of Charcot-Marie-Tooth neuropathy with vocal cord palsy and mutations in the GDAP1 gene. *Brain* 2003;126(Pt 9):2023-2033.
58. Ammar N, Nelis E, Merlini L, Barisic N, Amouri R, Ceuterick C, et al. Identification of novel GDAP1 mutations causing autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscul Disord* 2003;13(9):720-728.
59. Berghoff C, Berghoff M, Leal A, Morera B, Barrantes R, Reis A, et al. Clinical and electrophysiological characteristics of autosomal recessive axonal Charcot-Marie-Tooth disease (ARCMT2B) that maps to chromosome 19q13.3. *Neuromuscul Disord* 2004;14(5):301-306.
60. Daniels L, Worthington C. *Muscle testing: Techniques of manual Examination* (6 .ed). In Hislop H.J, Montgomery J (eds). Philadelphia, WB Saunders. 1995.
61. Bennett CL, Lawson VH, Brickell KL, Isaacs K, Seltzer W, Lipe HP, et al. Late-onset hereditary axonal neuropathies. *Neurology* 2008;71(1):14-20.
62. Gambardella A, Bolino A, Muglia M, Valentino P, Bono F, Oliveri RL, et al. Genetic heterogeneity in autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy with focally folded myelin sheaths (CMT4B). *Neurology* 1998;50(3):799-801.
63. Vance JM. The many faces Charcot-MarieTooth disease. *Arch Neurol* 2000; 57(5): 669-672.
64. Nelis E, Van Broeckhoven C, De Jonghe P, Lofgren A, Vandenberghe A, Latour P, et al. Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a European collaborative study. *Eur J Hum Genet* 1996;4(1):25-33.
65. Birouk N, Gouider R, Le Guern E, Gugenheim M, Tardieu S, Maissonobe T, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p11.2 duplication. Clinical and electrophysiological phenotype study and factors influencing disease severity in 119 cases. *Brain* 1997;120 (Pt 5):813-823.
66. Claus D, Waddy HM, Harding AE, Murray NM, Thomas PK. Hereditary motor and sensory neuropathies and hereditary spastic paraplegia: a magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1990;28(1):43-49.
67. Ingall TJ, McLeod JG. Autonomic function in hereditary motor and sensory neuropathy (Charcot-Marie-Tooth disease) *Muscle Nerve* 1991;14(11):1080-1083.

- 68.** Maurelli M, Candeloro E, Egitto MT, Alfonsi E. Hereditary motor and sensory neuropathy type II (HMSN-II) and neurogenic muscle hypertrophy: a case report and literature review. *Ital J Neurol Sci* 1998;19(3):184-188.
- 69.** Bissar-Tadmouri N, Nelis E, Zuchner S, Parman Y, Deymeer F, Serdaroglu P, et al. Absence of KIF1B mutation in a large Turkish CMT2A family suggests involvement of a second gene. *Neurology* 2004;62(9):1522-1525

EK 1: CMT HASTALARININ TAKİP FORMU

Adı; Soyadı;

Yaşı, cinsiyeti;

Doğum yeri;

Adres;

P;

Başlangıç yaşı;

Son mua yaşı;

Hastalık süresi;

Soy geçmişi; Akrabalık var;

Akrabalık yok;

Nörolojik mua;

Kranyal alan;

Kas zaafı; Proksimal;

Distal;

Duyu boz; Yüzeyel;

Derin;

Refleks; Üst ekstremité; DTR

Alt ekstremité; DTR

TDR;

Ayak deformite;

Spinal deformite;

Yürüyüş ; Normal

Yardımla

Yürüyemiyor.

Diğer bulgular;

Sistemik hastalık;

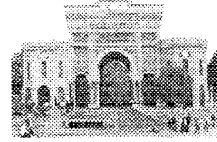
EMG incelemesi;

Genetik incelemesi;

EK 2: YEREL ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞI
Yerel Etik Kurulu



Sayı : 2377

Tarih : 12/12/2006

Konu : Prof.Dr.Yeşim Gülşen Parman hk.

Sayın Prof.Dr.Yeşim Gülşen Parman
Nöroloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

İlgi : 27.11.2006 tarihli ve 6294 sayılı yazınıza cevaben.

Sorumlu Araştırmacılığını üstlendiğiniz Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr.Erkingül SHUGAİV'in yürüteceği 2006/1460 dosya no.lu "OD ve OR aksonal Charcot-Marie-Tooth (CMT-2) hastalığının klinikopatolojik incelenmesi" başlıklı tez çalışması kurulumuzun 28.08.2006 tarihli,08 sayılı toplantısında onaylandığına ilişkin tutanağımız ekte sunulmuştur.
Bilgilerinize saygılarımla rica ederim.

Prof.Dr. Zafer ARI
İstanbul Tıp Fakültesi
Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak

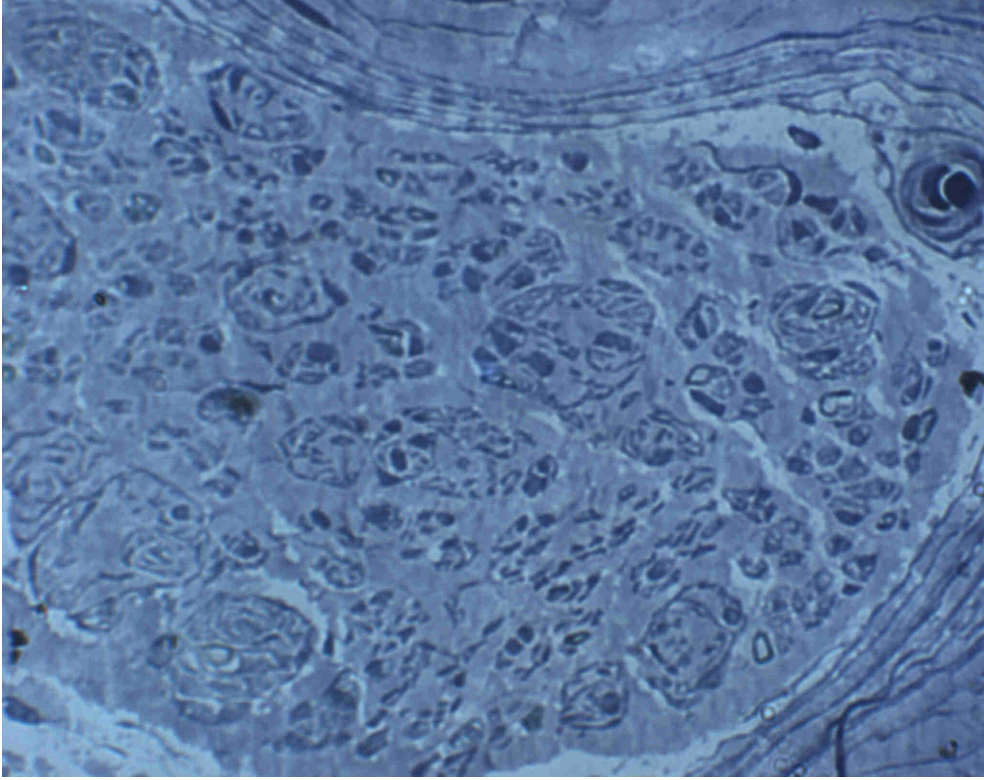
EK 3: GÖNÜLLÜ HASTALARI ARAŞTIRMA KONUSUNDA BİLGİLENDİRME FORMU:

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAY FORMU

Aşağıda yazılı bilgileri okudum. CMT hastalığının genetiğine yönelik “araştırmalar için kan vermeyi kendi rızamla kabul ediyorum.	
Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih: İmzası:
Ebeveynin Adı, Soyadı:	İmzası:
Aileden Sorumlu Kişinin Adı, Soyadı:	İmzası:
Çalışmanın Kapsamı	

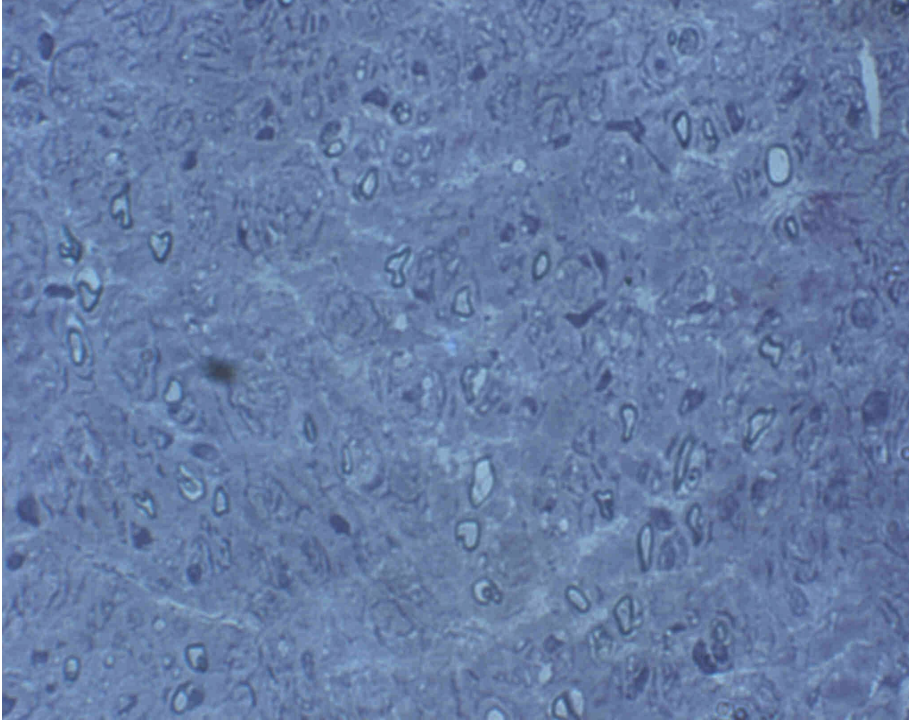
1. Yapılması planlanan genetik incelemeler için sizden öncelikle 10ml periferik kan örneği alınacaktır.
2. Alınan kan örneğinde DNA ve RNA materyaliniz izole edilerek +4C ve –20C’de saklanacaktır. Oluşturulan bu bankada kişi isimleri kullanılmayacak, örnekler numaralı olarak korunacaktır.
3. Hastalığınıza neden olduğu düşünülen genlerde mutasyon taraması yapılacaktır.
4. Hastalığa neden olan yeni genlerin bulunması için DNA ve RNA örneğinizde genetik haritalama çalışmaları yapılacaktır.
5. Araştırma kapsamında yapılan çalışmaların süresi kesin değildir ve sonucunda tedaviye yönelik bir cevap elde edilmeyebilir.
6. Araştırma sırasında genetik test sonuçlarının sizi ve ailenizi psikolojik veya diğer bir yönden etkileyeceğini düşünmeniz durumunda, araştırmadan isteğiniz üzere ayrılabilirsiniz.

EK 4: BİYOPSİ -1 (P: 35)



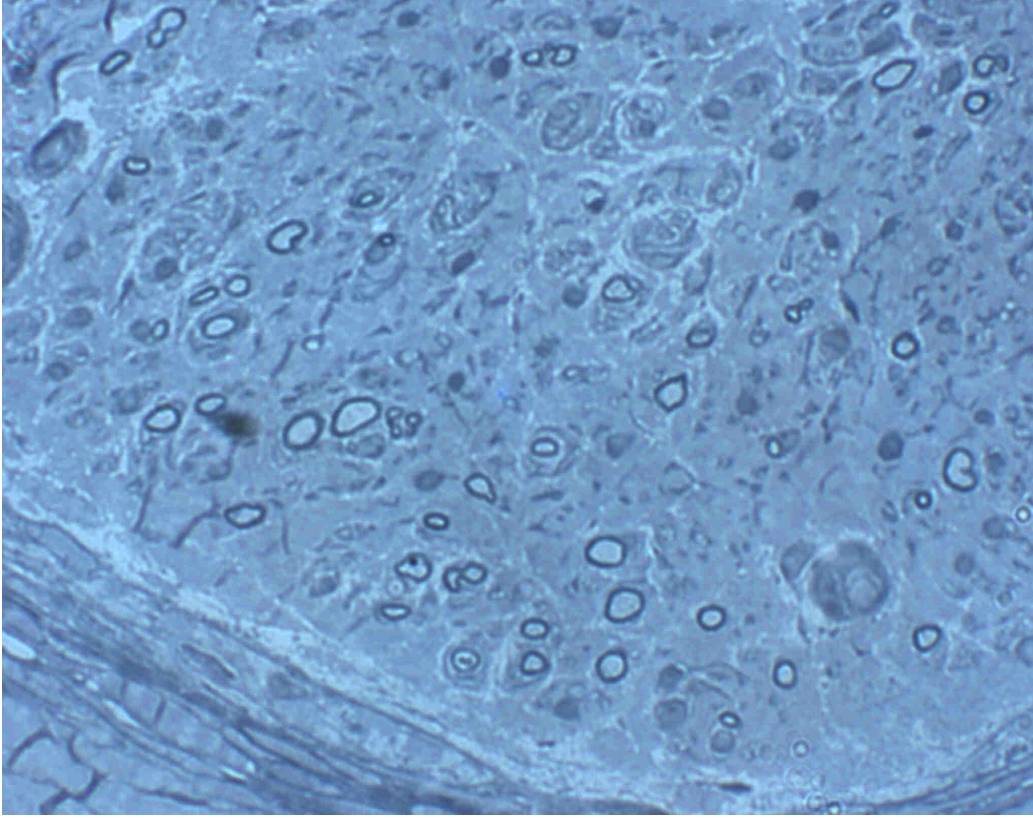
**GDAP1 mutasyonu saptanan thioninle boyanan yarı ince kesitleri.
Ağır akson kaybı +demyelinizan bulgular (soğan zarı) görünümü**

EK 5: BİYOPSİ -2 (P: 287)



**Mutasyon saptanmayan hastanın thioninle boyanan yarı ince kesitleri.
Ağır akson kaybı görünümü**

EK 6: BİYOPSİ -3 (P: 187)



**Mutasyon saptanmayan OR hastanın thioninle boyanan yarı ince kesitleri.
Ağır akson kaybı + demiyelinizan bulgular (soğan zarı) görünümü**

EK 7: BİYOPSİ -4 (P:170)



Mutasyon saptanmayan hastanın elektron mikroskopi incelemesi.

(Uranil asetat boyası)

İnce miyelinli lifler ve soğan zarı (onion bulb) görünümü

II. ARAŞTIRICININ ÖZGEÇMİŞİ

Adı Soyadı: Erkingul Shugaiv

Doğum Yeri ve Tarihi: Kazakistan - 27.09.1972

E- mail: erkingul_sh@hotmail.com

Eğitilmeldığı kurumlar:

No: 2 orta- lise (Kazakistan)
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (1993-1999)
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi (2003-2009)

Sözel bildiri ve sunumlar:

1. **Erkingul Shugaiv**, Başak Şenergin, Piraye Oflazer, Feza Deymeer, M.Ali Akalın, Esra Battaloğlu, Yeşim Parman Otozomal Dominant ve Resesif Aksonal Charcot-Marie-Tooth Hastalığının Klinikopatolojik ve Genetik İncelenmesi. 44. Ulusal Nöroloji Kongresi- Antalya 2008

Poster bildirileri:

1. **Erkingul Shugaiv**, Ferda İlğen, Nerses Bebek, Oğuzhan Çoban, Rezzan Tuncay, Sara Bahar. HELLP sendromu tanısı konulan olguda iki yanlı geniş bazal ganglia, üst beyin sapı tutulumu ile giden hiperperfüzyon sendromu. 41. Ulusal Nöroloji Kongresi, İstanbul 2005
2. **Erkingul Shugaiv**, Haşmet Hanağası, Hakan Gürvit, Jale Yazıcı, Murat Emre. L-DOPA cevaplı distoni: İki olgu sunumu. 41. Ulusal Nöroloji Kongresi, İstanbul 2005
3. **Erkingul Shugaiv**, F.İnci Genç, Nerses Bebek, Candan Gürses, Betül Baykan, Ayşen Gökyiğit. Acil Nöroloji servisine epilepsi nöbetleriyle başvuran olguların incelenmesi. 5. Ulusal epilepsi kongresi. Bursa 2006.
4. **Erkingul Shugaiv**, Basak Senergin, Piraye Serdaroglu, Feza Deymeer, M.Ali Akalın, Esra Battaloglu, **Yesim Parman**. Clinicopathological and genetic study of CMT 2 . 16-20 june 2008 LONDON, UK
5. **Erkingül Shugaiv**, **Zeliha Matur**, Mürüvvet Poyraz, Feza Deymeer, Piraye Serdaroğlu, Yeşim Parman. Charcot Marie Tooth Hastalığı ve Nöromiyotoni Birlikteliği. Elektrofizyoloji kongresi.2008

- 6. Erkingul Shugaiv**, Basak Senergin, Piraye Serdaroglu, Feza Deymeer, M.Ali Akalın, Esra Battaloglu, Yesim Parman. Clinicopathological and genetic study of CMT 2. ENS 20-24 June 2009, MILAN, ITALY
- 7. Akat İ, Shugaiv E**, Kennerson M, Parman Y, Battaloglu E, Nicholson G. X-linked Charcot-Marie-Tooth Neuropathy: Mutation and Linkage Analysis in Turkish Families

Araştırmacının katıldığı bazı çok merkezli ilaç çalışmaları

1. Migren Atak Tedavisinde Etodolak Etkinliğinin Değerlendirilmesi: Çapraz, Randomize, Çift Kör, Karşılaştırmalı, faz IV Çalışma
2. FTY 720/2301-Faz III (Novartis): Yardımcı araştırmacı
3. EFC 6260 –Faz III (Sanofi- Aventis): Yardımcı araştırmacı.
4. EFC 10531- Faz III (Sanofi- Aventis): Yardımcı araştırmacı.
5. FTY 720/2306-Faz III (Novartis): Yardımcı araştırmacı
6. FTY 720/2309-Faz III (Novartis): Yardımcı araştırmacı
7. BAF 312- Faz II (Novartis): Yardımcı araştırmacı

Kurslar ve Sertifikalar:

- 40.Ulusal Nöroloji kongresi (Antalya 2004)
- 41.Ulusal Nöroloji kongresi (İstanbul 2005)
- 3. Baş ağrısı kış okulu 2005 (Bodrum 2005)
- 5. Epilepsi Ulusal kongresi. (Bursa 2006)
- 21.İnternational Conference of Alzheimer's Disease (İstanbul 2006)
- 20. 21. 22. 23. Mezuniyet sonrası eğitim kursu (İstanbul)
- Kognitif III uluslararası Nörobilim sempozyumu (Marmaris, 17-21 Mayıs 2006)
- EMG ve EEG kursu (İstanbul)
- EMG ve EEG kursu 2008
- European Headache and Migraine Trust İnternational Congress 2008 (London UK)
- 3.Nöroloji Yeterlik kursu (Ankara, 15-19 Ekim 2008)
- 44. Ulusal Nöroloji kongresi (Antalya, 11-16 Kasım 2008)
- 1. MS Bahar Sempozyumu (Antalya, 26-28 Mart 2009)