

HEREDİTER BASINCA DUYARLI NÖROPATİLİ OLGU SUNUMU

A CASE REPORT OF HEREDITARY NEUROPATHY WITH LIABILITY TO PRESSURE PALSIES

Aslı SUBAŞIOĞLU¹, Tülay KURT İNCESU²

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, İzmir, Türkiye
²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Anahtar Sözcükler: Hereditör Basınca Duyarlı Nöropati, Hereditör Nöropati, *Periferel Miyelin Protein 22*

Keywords: Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsy, Hereditary Neuropathy, *Peripheral Myelin Protein 22*

Yazının alınma tarihi: 25.04.2016 Kabul tarihi: 25.08.2016 Online basım: 30.09.2016

ÖZ

Giriş: Hereditör basınca duyarlı nöropati (HBDN) minör bir travma veya bası sonrası ortaya çıkan akut ve tekrarlayıcı duysal ve motor disfonksiyon ile seyreden mononöropati atakları ile karakterize otozomal dominant geçişli ailevi bir hastalıktır. Bazı hastalarda karpal tünel sendromu, düşük ayak ile seyredebilen peroneal palsi, ayrıca periferel nöropati gözlenebilmektedir.

Olgu: On beş yıldır değişken kuvvet kaybı ve uyuşma yakınmaları olan, polinöropati açısından son altı yıl içerisinde iki kez tekrarlanan elektronöromiyografik (ENMG) incelemesinde değişken bulgular ve çok sayıda sinirde tuzak nöropatisi saptanan hasta, moleküler genetik analiz için nöroloji polikliniğinden bölümümüze yönlendirilmiş ve hastaya HBDN tanısı konulmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada hereditör nöropatilerin tanısında anamnez, nörolojik muayene, elektrofizyolojik bulgular önemli olmakla birlikte, genetik analizlerin de tanıdaki önemi vurgulanmıştır.

SUMMARY

Introduction: Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) is an autosomal dominant disorder characterized by recurrent sensory or motor dysfunction and usually affects areas where nerves are liable to entrapment often following minor trauma or compression. Some affected individuals also have signs of carpal tunnel syndrome, peroneal palsy with foot drop and a mild to moderate peripheral neuropathy.

Case: A man at the age of fifty applied to our clinic with complaints of variable muscle weakness, pins and needles which he had been suffering for fifteen years from neurology clinic. Electroneuromyographic evaluations (ENMG) were performed twice in during last six years and revealed variable findings and entrapment neuropathies of the both upper and lower extremities. Based on the combination of clinical and ENMG findings, the patient underwent the molecular genetics analyses and he diagnosed with HNPP.

Conclusion: In this report we mentioned that; besides the clinical evaluation and electromyography findings, molecular analyses are also helpful for differential diagnosis of neuropathies besides genetic counseling, prediction of prognosis, follow-up and therapy strategies.

GİRİŞ

Hereditör basınca duyarlı nöropati (HBDN) minör bir travma veya bası sonrası ortaya çıkan akut ve tekrarlayıcı, ağrısız, duysal ve motor disfonksiyon ile seyreden mononöropati atakları ile karakterize otozomal dominant geçişli ailevi bir hastalıktır (1). Motor ve duysal sinirlerde miyelinin kılıfında fokal kalınlaşma ve remiyelinizasyon gözlenir (2). Uyuşmalar, kas güçsüzlüğü ve atrofinin yanı sıra bazı hastalarda; düşük ayak ile seyredilen peronealpalsi, karpal tünel sendromu, ayrıca periferik nöropati gözlenebilmektedir (1). Sık hasarlanabilen sinirler olmaları nedeniyle ulnar ve radial sinirler ile ayrıca barakial pleksus zedelenmeleriyle de karşılaşılabilir (3-5). Hastalığın prevalansı 100,000'de 7,3 ile 16 arasında bildirilmiştir (6-8). Çoğu hastada başlangıç atağı ikinci ile dördüncü dekadlardadır (9). Hastalığın tanısının atlandığı durumlarda, hastalar gereksiz medikal ve cerrahi girişimlere maruz kalabilmektedir. Hastaların %85-90'ında *periferik myelin protein 22 (PMP22)* genini de içeren 17p11.2 kromozomal bölgesinde delesyon tespit edilmiştir. Hastaların bir kısmında ise söz konusu gende nokta mutasyonlara rastlanılmaktadır (7). Hastaların %80'i söz konusu mutant alleli ebeveynlerinden almaktadır. Kalan %20'lik hasta grubunda ise *de nova* mutasyon söz konusudur (10). Hereditör nöropatilerin tanısında anamnez, nörolojik muayene, elektrofizyolojik bulgular önemli olmakla birlikte, bu çalışma ile genetik analizlerin de tanıdaki önemini vurgulamak istedik.

OLGU

Polinöropati tanısı ile izlenen 50 yaşında erkek hasta üç yıl ara ile yapılan iki elektronöromiyografik (ENMG) incelemesi karşılaştırıldığında bazı sinirlerde düzelme gözlenirken bazılarında yeni bulguların eklenmesi ve çok sayıda sinirde tuzak nöropatisi olması nedeniyle nöroloji polikliniğinden bölümümüze yönlendirilmiş. Özgeçmişinden hastanın 15 yıldır değişken kuvvet kaybı ve uyuşma yakınmalarının olduğu ayrıca ailesinde benzer hastalık olmadığı öğrenildi. Hastanın nörolojik bakışında; sağ omuz abdüksiyonu ve sağ önkol ekstansiyonunun 4/5 olduğu, duyu muayenesinde kısa eldiven-çorap tarzı duyu kusuru, vibrasyon duysusunda altta belirgin 4 yanlı azalma, derin tendon reflekslerinin dört tarafı

alınmadığı saptanmış. Gilbert hastası olması nedeniyle kanda indirekt bilirubini yüksek (1,9 – normal aralık: 0-1) olan hastanın diğer rutin biyokimyasal testleri ve polinöropati etyolojisi açısından yapılan ileri incelemeleri (protein ve immünelektroforez, tiroid fonksiyon testleri, serolojik ve paraneoplastik incelemeler, Vitamin B12 ve folikasid düzeyleri) normal sınırlardaydı.

Moleküler genetik analizleri için periferik kan örneğinden DNA izolasyonu yapılmıştır. *PMP22* gen duplikasyon ve delesyonunun değerlendirilebilmesi için 4 kısa bitişik tekrar (STR) (AC005703, AC0013248, AC0013248, D17S2220) bölgesine özgü floresan işaretli primerler ile polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yapılmıştır. PCR ürünlerinin fragman analizi ABI Prism 3130xl DNA Sequencer (Applied Biosystems, USA) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 4 polimorfik STR bölgesinde homoallelik olarak değerlendirilerek, tanıyı doğrulamak amacıyla periferik kandan elde edilen DNA örneği; Agilent Oligonükleotit Mikroarray 8*60K mikroarray sistemi kullanılarak çalışılmış ve sonuçlar, Agilent CytoGenomic Edition 2.5.8.1/GRCh 37/hg19) analiz programında analiz edilmiştir. Sonuç olarak 17p12 kromozomal bölgesinde *PMP22* genini de içeren bölgede 1412 kb 'lık delesyon tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Tetikleyici bir aktivite yada minör bir travma sonrası gelişen akut, ağrısız felçlerin varlığında ayırıcı tanıda mutlaka HBDN düşünülmelidir. Hastalığın sıklıkla iyi bilinen tuzaklanma bölgelerinde; peroneal, ulnar, median ve radial sinirlerde tutulumla seyrettiği, asimetric ve multifokal nöropati şeklinde ortaya çıktığı unutulmamalıdır. Bazı hastalarda tekrarlayıcı hasarlara bağlı olarak kronik ilerleyici bir seyre yol açabilir. Fizik muayenede hipo/arefleksi, pes kavus, skolyoz, kas güçsüzlüğüne eşlik eden atrofi görülebilir. Bunların yanı sıra vokal kord paralizi de bildirilmiştir (2, 11). Ayrıntılı bir klinik değerlendirme sonrasında elektrofizyolojik incelemeler yapılmalı, sonrasında genetik analizler planlanmalıdır. HBDN'desural sinir biyopsisinde fokalmiyelin kalınlaşmasının diğer adıyla tomaküllerin saptanması diğer kalıtsal nöropatilerin ayırıcı tanısında önemlidir (12). Fakat sinir biyopsisinin ağrılı, girişimsel bir işlem olması ve kalıcı sekel bırakması nedeniyle, moleküler genetik incelemeler dahil

diğer laboratuvar incelemeleri sonrasında nöropatiye neden olan bir nedene ulaşılamazsa biyopsinin planlanması uygundur.

İlk kez Chance ve ark. 1993 yılında HBDN tanısı ile izlenen üç ailede 17. kromozomda, 17p11.2 bölgesinde geniş delesyon tespit etmişlerdir. Daha sonraki çalışmalarda söz konusu bölgede yer alan *PMP22* geni klinik ile ilişkilendirilmiştir. Kompakt miyelin proteinlerinden olan *PMP22*'nin özellikle N bağlı glikozilasyon sekansları ile membran ilişkili bölgeleri, türler arasında korunmuştur. Üç transkripti spinal kord ve periferel sinirlerde yüksek miktarlarda saptanmıştır (13, 14). Daha baskın olarak schwann hücreleri tarafından üretilmektedir ve nöral hasar durumunda schwann hücrelerinin büyüme ve diferansiyasyonundan sorumlu olabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur. *PMP22* gelişim sırasında kranial sinirlerde de eksprese edilmekte ve 8. kafa çiftinin demiyelinizasyonu sonucu oluşan sensörinöral işitme kaybına yola açabileceği düşünülmektedir. Genlerin fonksiyonlarını, gelişim basamaklarında etkili oldukları yapıları anlamak, hastalıklarda genotip fenotip ilişkisini kurmak açısından önemlidir.

Hereditör nöropatiler başlığı altında yer alan hereditör motor-duyusal nöropati (Charcot-Marie-Tooth hastalığı, CMT); HBDN ile benzer özellikleri bulunsa da klinik, elektrofizyolojik ve patolojik bulgularla ve genetik analizlerle birbirinden ayrılabilen hastalıklardır (7). CMT çeşitli alt tiplere

ayrılmıştır, en sık görülen CMT-1 olgularının %70-90'nı oluşturan CMT 1a tipi *PMP22* geninin duplikasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır ki; CMT ile HBDN allelik hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Bu grup hastalıkların bilinen spesifik bir tedavisi olmamakla birlikte, özellikle CMT1A'da son yıllarda transgenik hayvan modeli çalışmalarda; progesteron antagonistleri ve C-vitamini araştırılmaktadır. Ayrıca nörotrofin 3 ile ilgili çalışmalar da gelecek vaat etmektedir (10). Spesifik tedavisi olmaması dolayısı ile hasarın önlenmesi öncelikli yaklaşım olmalıdır. Periferel sinirler için koruyucu pedler, duruş ve oturuş bozuklarını önlemek için hastaların bilgilendirilmesi önemlidir. Bulguların hızlı kilo kaybı ile arttığı ayrıca kemoterapotik ajanlardan sıklıkla kullanılan vinkristinin de bulguları arttırdığı bildirilmiştir (15, 16).

Hastamızda on beş yıldır söz konusu şikayetler mevcut olmasına rağmen, bir çok HBDN hastasında olduğu gibi, tanının konmasında gecikme yaşanmıştır. Erken dönemdeki tanı ile hastaların bilinçlendirilmesini ve tekrarlayıcı travma ve basılardan korunması, sonuç olarak aksonal hasarın önlenmesi amaçlanmalıdır. Genetik analizler hastalığın ayırıcı tanısında, tanı ile birlikte, hastaların takip ve tedavisinin planlanmasında, ayrıca hastaların gereksiz cerrahi ve medikal tedavi almasının engellenmesinin yanı sıra ailelere verilecek genetik danışmanlık hizmetinde de önemli rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Luigetti M, Del Grande A, Conte A, Lo Monaco M, Bisogni G, Romano A, et al. Clinical, neurophysiological and pathological findings of HNPP patients with 17p12 deletion: a single-centre experience. *J Neurol Sci* 2014;341(1-2): 46-50.
2. Dağ E, İnal E, Türkel Y, Gökçe N, Orkun S. Hereditary Nerve Palsy of Pressure. *Liability J Clin Anal Med* 2013;4(suppl 1): 10-2.
3. Mouton P, Tardieu S, Gouider R, Birouk N, Maisonobe T, Dubourg O, et al. Spectrum of clinical and electrophysiologic features in HNPP patients with the 17p11.2 deletion. *Neurology* 1999; 52(7):1440-6.
4. Gouider R, LeGuern E, Gugenheim M, Tardieu S, Maisonobe T, Leger JM, et al. Clinical, electrophysiologic, and molecular correlations in 13 families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and a chromosome 17p11.2 deletion. *Neurology* 1995; 45(11): 2018-23.
5. Lenssen PP, Gabreels-Festen AA, Valentijn LJ, Jongen PJ, Van Beersum SE, Van Engelen BG, et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Phenotypic differences between patients with the common deletion and a *PMP22* frameshift mutation. *Brain* 1998; 121(8):1451-8.
6. Meretoja P, Silander K, Kalimo H, Aula P, Meretoja A, Savontaus ML. Epidemiology of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) in south western Finland. *Neuromuscul Disord* 1997;7(8):529-32.
7. Van Paassen BW, Van der Kooij AJ, Van Spaendonck-Zwarts KY, Verhamme C, Baas F, de Visser M. *PMP22* related neuropathies: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9:38.

8. Foley C, Schofield I, Eglon G, Bailey G, Chinnery PF, Horvath R: CharcotMarie-Tooth disease in Northern England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(5):572-3.
9. Glass H, Srour M, Pari G, Progressive Limb Weakness and Sensory Loss in Young Woman. *MJM* 2000;5:85-9.
10. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth Hereditary Neuropathy Overview. 1998 Sep 28 [Updated 2015 May 7]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
11. Ohkoshi N, Kohno Y, Hayashi A, Wada T, Shoji S. Acute vocal cord paralysis in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurology* 2001;56(10):1415.
12. Bulusu S, McMillan HJ. A report of hereditary neuropathy with liability to pressure palsy (HNPP) presenting with brachial plexopathy: the value of complete electrodiagnostic testing. *Am J Electroneurodiagnostic Technol* 2011;51(3):183-90.
13. Patel PI, Roa BB, Welcher AA, Schoener-Scott R, Trask BJ, Pentao L, et al. The gene for the peripheral myelin protein PMP-22 is a candidate for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Nature Genet* 1992;1(3): 159-65.
14. Chance PF, Alderson MK, Leppig KA, Lensch MW, Matsunami N, Smith B, et al. DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Cell* 1993;72(1): 143-51.
15. Marriott M, Macdonell R, McCrory P. Flailarms in a parachutist: an unusual presentation of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Br J Sports Med* 2002;36(6):465-6.
16. Kalfakis N, Panas M, Karadima G, Floroskufi P, Kokolakis N, Vassilopoulos D. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies emerging during vincristine treatment. *Neurology* 2002;59(9):1470-1.

Sorumlu yazar

Uz. Dr. Aslı Subaşıoğlu
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, İzmir
e- posta: asuzak78@yahoo.com