

# Kalıtsal (Hereditör) Nöropatiler

## Hereditary Neuropathies

Yeşim PARMAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Neurology,  
Istanbul University,  
Istanbul Faculty of Medicine,  
ISTANBUL, TURKEY

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Yeşim PARMAN  
Istanbul University,  
Istanbul Faculty of Medicine,  
Department of Neurology,  
Millet Cad., Çapa-34390,  
ISTANBUL, TURKEY  
parmany@istanbul.edu.tr

Current Opinion in Neurology 2007, 20:542–547

### Kısaltmalar

AD-CMT	otozomal dominant CMT
AR-CMT	otozomal resesif CMT
CMT	Charcot-Marie-Tooth hastalığı
CMTX	X e geçişli CMT
dHMN	distal hereditör motor nöronopati
EGR2	erkek- büyüme-yantı 2
GDAP1	gangliosidle indüklenen diferansiyasyon-asosiyasyon protein-1
GJB1	gap-bağlantı B1
MFN2	mitofuzin 2
MPZ	myelin protein zero
MTMR13/SBF2	myotubularin ilişkili protein- 13/ SET bağlayıcı faktör 2
MTMR2	myotubularin ilişkili protein-2
NDRG1	N-myc-aşağı akım regüle gen-1
NEFL	nörofilaman hafif zinciri
PMP22	periferik myelin protein-22
PRX	periaksin
RAB7	küçük GTPaz geç endozomal protein RAB7
SIH	Sinir ileti hızı

© 2007 Lippincott Williams & Wilkins  
1350-7540

Copyright © 2008 by Türkiye Klinikleri

**ÖZET Derlemenin amacı:** Bu derlemenin amacı, periferik sinir biyolojisi ile ilgili bilgi patlamasının yaşandığı bu moleküler çağda, klinisyen bakış açısıyla, nörologların, kalıtsal nöropatilerle ilgili yeni kavramları anlamasına yardımcı olmaktır. **Son bulgular:** Son çalışmalar kalıtsal nöropatilere neden olan patomekanizmaların anlaşılması üzerinde odaklanmaktadır. Geçen yıl, bilim adamları Charcot - Marie - Tooth hastalığına neden olan genlerin fonksiyonları yanı sıra hastalığın moleküler hücre biyolojisini ortaya çıkaracak Schwann hücre-akson etkileşimleri üzerinde yoğunlaştıklarından yeni genlerin tanımlanması duraksamaya uğradı. Artık insan Charcot - Marie - Tooth hastalığının en sık rastlanan tiplerinin hayvan modelleri geliştirilmiş bulunmaktadır. **Özet:** Kalıtsal nöropatilerin moleküler genetiği ve hücre biyolojisi ile ilgili hızlı ilerlemeler Charcot - Marie - Tooth hastalığının genetik karmaşasını aydınlatmaya başlamıştır. Ancak basit klinik sınıflandırmadan karmaşık moleküler olanına evrilmek hastalığı anlamamızı kolaylaştırmamaktadır. Üstelik, aynı genin farklı mutasyonları oldukça farklı fenotipler ortaya çıkardığından, yeni moleküler sınıflandırmayı pratikte kullanmak da kolay değildir. Klinisyenler spesifik klinik ve elektrofizyolojik ipuçlarını araştırarak hastayı uygun genetik testlere yönlendirmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Askorbik asit, akson, Charcot-Marie-Tooth, nörotrofin3, progesteron antagonisti, Schwann hücresi

**ABSTRACT Purpose of review:** The purpose of this review is to help neurologists understand new concepts in hereditary neuropathies, from the clinician's point of view, in the molecular era after the burst of information regarding peripheral nerve biology. **Recent findings:** Recent studies have focused on understanding the pathomechanisms involved in hereditary neuropathies. In the past year identification of new genes has slowed down since scientists have concentrated more on the function of genes causing Charcot-Marie-Tooth disease and Schwann cell-axon interactions to reveal the molecular cell biology of the disease. Animal models for the most common subtypes of human Charcot-Marie-Tooth disease are now available. **Summary:** Rapid advances in the molecular genetics and cell biology of hereditary neuropathies have highlighted the great genetic complexity of Charcot-Marie-Tooth disease. The evolution from a simple clinical classification to a complex molecular one has not facilitated our understanding of the disease. Moreover, the new molecular classification is not simple to use as different mutations of the same gene produce a range of phenotypes. The clinicians have to look for specific clinical and electrophysiological clues to direct the patient to appropriate genetic testing.

**Key Words:** Ascorbic acid, axon, Charcot-Marie-Tooth, neurotrophin 3, progesterone antagonist, Schwann cell

Türkiye Klinikleri J Neur 2008, 3:21-28

**H**ereditör periferik nöropatiler sinir sisteminin en sık rastlanan kalıtsal hastalıklarıdır. Charcot-Marie-Tooth (CMT) hastalığının ilk tanımlanmasından bu yana bir asırdan fazla süre geçmiştir. Gene-

tik olarak heterojen bir hastalık olmakla beraber klinik fenotip oldukça homojendir. Distal kas zayıflığı ve özellikle alt ekstremitelerde belirgin atrofi, azalmış veya abolik derin tendon refleksleri, distal duyu kaybı ve pes cavus gibi iskelet deformiteleri hastalığın tipik belirtileridir.<sup>1,2</sup> 1982'den bu yana, genetik haritalama ve nedensel genetik defektlerin ayrıntılı tanımlanması sonucu CMT nin farklı formlarından sorumlu 20 den fazla gen tespit edilmiştir.<sup>3</sup> Kalıtsal nöropatilerin en belli başlı formlarına yol açan genetik defektler artık bilinmektedir. Genetik çalışmalarla aşağıdaki gen mutasyonları kalıtsal nöropatilerin nedeni olarak belirlenmiştir: CMT1 (otozomal dominant demyelinizan form) için periferik miyelin protein-22 (*PMP22*), miyelin protein zero (*MPZ*), lizozom-geç endozomun küçük integral membran proteini / liposakkaridle indüklenen tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (*SIMPLE/LITAF*), erken büyüme yanıtı-2 (*EGR2*), nörofilaman hafif zinciri (*NEFL*), transkripsiyon faktörü SOX-10 (*SOX10*); CMT4 (otozomal resesif demyelinizan form) için gangliosidle indüklenen-differansiasyon asosiyat protein-1 (*GDAP1*), miyotubularin ilişkili protein-2 (*MTMR2*), miyotubularin ilişkili protein-13/SET bağlayan faktör 2 (*MTMR13/SBF2*), SH3 bölgesi ve tetratrikopeptid tekrarları içeren protein 2 (*KIAA1985*), N-myc aşağı akım regüle gen-1 (*NDRG1*), *EGR2*, periaksin (*PRX*), aktin filamanı bağlayan protein frabin (*FDG4*); CMT2 (otozomal dominant aksonal form) için mitofusin 2 (*MFN2*), kinezin familya üyesi 1B $\beta$  (*KIF1B*), GTPaz geç endozomal protein RAB7 (*RAB7*), glisil-RNA sentetaz (*GARS*), *NEFL*, 151 şoku 27 kDa protein1 (*HSPB1*), *MPZ*, 151 şoku 22 kDa protein 8 (*HSPB8*); AR-CMT2 (otozomal resesif aksonal form) için lamin A/C nükleer zarf proteini (*LMNA*), *GDAP1*; CMTX (X-e bağlı CMT) için gap-junction B1 (*GJB1*); dominant geçişli (DI)-CMT (ılımlı sinir ileti hızlı otozomal dominant CMT) için dinamin 2 (*DNM2*), tirozil-tRNA sentetaz (*YARS*), *MPZ*. Bu genlerin büyük çoğunluğu çok yakın zamanlarda tanımlanmış olup oldukça farklı işlevleri yürütürler. Yukarıda bahsedilen genler tarafından kodlanan proteinlerin olası fonksiyon ve malfonksiyonları ile CMT patomekanizmasındaki muhtemel katkıları

Niemann ve ark.<sup>4\*\*</sup> ile Berger ve ark.<sup>5\*\*</sup> tarafından iki mükemmel derlemede açıklanmıştır. Bu proteinler ortak bazı yollarda birbirleriyle etkileşirler. Hastalığa yol açan mutasyonlardan etkilenen ilk grup proteinler miyelin yapısından sorumlu olan *PMP22* (CMT1A), *MPZ* (CMT1B), *GJB1B* (CMTX), *PRX* (CMT4F)'i içerir. *EGR2* (CMT1D/CMT4E) ve *SOX10* [periferik ve santral sinir sistemi (SSS) hipomiyelinizasyonu] miyelin gen transkripsiyonunun düzenleyicileridir. Biçimlendirme ve degradasyon şeklinde farklılaşmış protein sentezine bağlı CMT, muhtemelen *MTMR2* (CMT4B1), *SBF2/MTMR13* (CMT4B2), *RAB7*, *DNM2* (DI-CMTB) ve *SIMPLE/LITAF* (CMT1C) mutasyonlarına bağlıdır. Transport işlemleri ve sitoskeletal elemanlar *NEFL* (CMT2E), *HSPB1* [CMT2F/distal herediter motor nöronopati (dHMN)], *HSPB8* (CMT2L/dHMN2) ve *KIF1B* (CMT2A) mutasyonlarından etkilenir. Mitokondri dinamiklerindeki değişiklikler de CMT ye neden olur. *MFN2* (CMTA2) ve *GDAP1* (CMT4A/AR-CMT2), mitokondri disfonksiyonu ile ilgili mutasyonların en bilinenleridir.<sup>4\*\*5\*\*</sup>

Bu yeni moleküler çağda nedensel genetik defektlerden sağlanan bilgiye bağlı olarak periferik sinir biyolojisinin anlaşılması daha fazla önem taşımaktadır. Halen daha fazla gen keşfedilmekte fakat bu yine de, periferik sinir hastalığına yol açan patojenik mekanizmaların açığa çıkması ve etkili tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi ile ilgili artan talep yanında yavaş kalmaktadır.

## ■ HÜCRE BİYOLOJİSİ İLE İLGİLİ SON GELİŞMELERDEN NELER ÖĞRENDİK?

Hastalığın elektrofizyolojik ve histopatolojik özelliklerine göre yapılan ilk sınıflamadan bu yana bu bozuklukların demiyelinizan [CMT1, CMT4, Dejerine-Sottas sendromu (DSS)] ve aksonal (CMT2; AR-CMT2) formları arasında moleküler genetik öncesinde de net bir ayrım vardı. Elektrofizyolojik bulgulara dayanarak tanımlanan, 'spinal muskuler atrofi' veya dHMN denilen saf motor bir form da mevcuttur. Yukarıda da bahsedildiği gibi, kalıtsal periferik nöropatilerin biyolojisi, moleküler genetikteki ilerlemelere bağlı olarak son zamanların

hızla gelişen alanlarından birisidir. Artık, pek çok hereditör nöropatide periferik sinirin her iki komponentinin, yani Schwann hücresi ve aksonun birlikte etkilendiklerini biliyoruz. Ayrıca özellikle sinirin gelişim evresinde yine bu kompartmanlar arasında yakın etkileşim ve bağımlılık ilişkisi olduğunu da biliyoruz. Bu evre süresince karşılıklı sinyallerle birbirlerinin düzenlenme (regülasyon) ve farklılaşmasına katkıda bulunurlar. Bugüne kadar ki bilgilerimize göre, aynı gendeki farklı genetik defektler Schwann hücresini veya aksonu etkiler, sonuçta da ya demiyelinizan ya da aksonal fenotipin baskınlığı gözlenir. Bu durum muhtemelen, protein her iki kompartmanda birden eksprese oluyorsa mutasyonun spesifik etkisi ile veya bu ortamlar arasındaki bozulmuş etkileşim ile ilişkilidir. Aksonal atrofinin başlaması ister Schwann hücresi-akson etkileşiminin bozulmasına, isterse de aksonal iletideki defekte bağlı olsun, hastanın rahatsızlığı giderek artar. Nörolojik fonksiyonel bozulmanın nedeni büyük motor veya duysal aksonların kaybıdır.<sup>6</sup> Aynı genlerin mutasyonları hem demiyelinizan CMT, hem de aksonal CMT'ye yol açtığından demiyelinizan ve aksonal CMT ayrımı kuşku olabilir, yine de elektrofizyolojiye dayalı sınıflandırma halen geçerlidir. Gayet iyi bilindiği gibi, CMT1 ile CMT2, mediyan sinirden ölçülen motor sinir ileti hızının (SİH) 38 m/s üzerinde veya altında olmasına göre ayırt edilir. Bu genel kuralın istisnaları giderek çoğalmaktadır. SİH değerleri CMT1 ile CMT2 arasında olan ayrı bir CMT alt tipinin varlığı bilinen bir gerçektir. Dominant geçişli, birbirinden genetik olarak farklı, ara formda 3 değişik CMT tanımlanmıştır. Dominant geçişli DI-CMT ailelerinde hem CMT1 hem de CMT2 değerleri ile kesişen geniş SİH değerleri tespit edilir.<sup>7-10</sup> Yeni keşfedilen genlerin miyelin ve aksonda eşit miktarda eksprese olması veya bunları birlikte etkilemesi, klinik sınıflandırmanın yerine gelen moleküler genetik sınıflandırmada sorun yaratmaktadır. Tablo 1'de CMT'a neden olan belli başlı genler gösterilmiştir. Demiyelinizan ya da aksonal CMT'ye neden olabilen bazı genler de bu tabloda bulunmaktadır. *MPZ* CMT1B, DSS, konjenital hipomiyelinizasyon ve AD-CMT2 ile, *NFL* hem CMT2F hem de CMT1E ile, benzer biçimde

**TABLO 1:** Charcot-Marie-Tooth (CMT) ve distal hereditör motor nöronopati (dHMN)'ye neden olan temel genler

Demyelinizan		Aksonal	
<i>CMT1</i>	<i>CMT4</i>	<i>AD-CMT2</i>	<i>AR-CMT2</i>
<i>PMP22dup</i>	<i>PMP22<sup>a</sup></i>	<i>MFN2</i>	<i>LMNA</i>
<i>PMP22<sup>a</sup></i>	<i>MPZ<sup>a</sup></i>	<i>KIF1B</i>	<i>GDAP1<sup>a</sup></i>
<i>MPZ<sup>a</sup></i>	<i>EGR2</i>	<i>RAB7</i>	
<i>LITAF</i>	<i>PRX</i>	<i>GARS<sup>a</sup></i>	
<i>EGR2</i>	<i>GDAP1<sup>a</sup></i>	<i>NEFL<sup>a</sup></i>	
<i>NFL<sup>a</sup></i>	<i>MTMR2</i>	<i>HSPB1<sup>a</sup></i>	
<i>SOX</i>	<i>MTMR13/SBF2</i>	<i>MPZ<sup>a</sup></i>	
	<i>KIAA1985</i>	<i>HSPB8<sup>a</sup></i>	
	<i>NDRG1</i>		
	<i>FGD4</i>		
Demyelinizan/aksonal		Motor Nöronopati	
	<i>CMTX</i>		<i>AD-dHMN</i>
	<i>GJB1</i>		<i>HSPB1<sup>a</sup></i>
			<i>HSPB8<sup>a</sup></i>
			<i>GARS<sup>a</sup></i>
	<i>DO-CMT</i>		
	<i>DMN2</i>		
	<i>MPZ<sup>a</sup></i>		
	<i>YARS</i>		

AD-CMT, otozomal dominant Charcot-Marie-Tooth; AR-CMT, otozomal resesif Charcot-Marie-Tooth; *PMP22*, periferik myelin protein- 22; *MFN2*, mitofusin 2; *LMNA*, lamin A/C nükleer zarf proteini; *MPZ*, myelin protein zero; *KIF1B*, kinezin familya üyesi 1B; *GDAP1*, gangliosid ile indüklenen diferensiyasyon asosiyasyon protein-1; *EGR2*, erken büyüme yanıtı 2; *RAB7*, küçük GTPaz geç endozomal protein RAB 7; *LITAF*, lipopolisakkarid ile indüklenen tümör nekroz faktörü- $\alpha$ ; *PRX*, periaksin; *GARS*, glisil-tRNA sentetaz; *NEFL*, nörofilaman hafif zinciri; *MTMR2*, myotubularin ilişkili protein-2; *HSPB1*, ısı şoku 27 kDa protein 1; *SOX*, transkripsiyon faktörü SOX-10; *KIAA 1985*, SH3 bölge ve tetrapeptid tekrarları içeren protein 2; *NDRG1*, N-myc aşağı akış regüle gen-1; *FGD4*, aktin filamanı bağlayan protein frabin; *CMTX*, X e bağlı Charcot-Marie-Tooth; AD-dHMN, otozomal dominant distal hereditör motor nöronopati; *GJB1*, gap-junction B1; *DMN2*, dinamin 2; *YARS*, tirozil-tRNA sentetaz. <sup>a</sup> Demyelinizan veya aksonal bir CMT veya dHMN ile ilişkili olabilen genler.

*GDAP1* de hem CMT4A hem de AR-CMT2 ile ilişkilidir. *CMTX* (*GJB1*)'de ya aksonal ya da demiyelinizan özellikler gösterir. Sonuçta Schwann hücreleri ve aksonlar birbiriyle sıkı ilişki içinde dinamik kısımlar (kompartmanlar) olarak değerlendirilmelidir. Bu karmaşık sistemde bir çöküş olduğunda periferik nöropatiler ortaya çıkar.

## TANISAL YAKLAŞIM: KLİNİSYENİN ROLÜ NEDİR?

Yukarıda da bahsedildiği gibi CMT ve benzer kalıtsal nöropatilerle ilişkili 20'den fazla gen ve 12 lokus bulunmuştur. Sonuçta klinisyen hastayı uygun

genetik teste yönlendirmede zorluk yaşayacaktır. Moleküler genetik sınıflandırma, ayrıntılı fenotip tanımlamanın önemini azaltmamalıdır. Aynı gen defektine sahip olsalar bile klinik belirtilerin şiddeti hastalar arasında farklılık gösterebilir. Bu nedenle hastalar ve ailelerinin özenli bir klinik yaklaşımla değerlendirilmeleri halâ önemlidir. Genellikle, demiyelinizan grupta, hastaların yaklaşık %70 inde CMT1A duplikasyonu bulunur. Bunu %8-10 oranı ile *GJB1* mutasyonları izler. MPZ ve PMP22 mutasyonları daha seyrek olup, sırasıyla hastaların %3 ve %1.5'inde saptanırlar. Hastalık popülasyonunu ilgilendiren diğer genler %1'den az orandadır. CMT2'de, popülasyon temelli çalışma henüz mevcut değilse de *MFN2* mutasyonlarına en sık rastlanır. Tek başına CMT1A mutasyonunun araştırılması, tüm hastaların yaklaşık yarısında doğru moleküler tanının konulmasını sağlayabilir.<sup>11</sup> Bununla birlikte akraba evliliklerinin yüksek oranda olduğu toplumlarda, otozomal resesif kalıtım da sık olarak gözlenmekte ve bu popülasyonlarda AR-CMT insidansının tüm CMT formlarının %30-50'sini oluşturduğu tahmin edilmektedir.<sup>12</sup> Demiyelinizan CMT'lu 70 hastayı kapsayan bir Türk hasta kohortunda CMT1A duplikasyon oranı %30 iken, AR-CMT mutasyon oranı %36 olarak saptanmıştır (yayınlanmamış veri, Y. Parman, E. Battaloğlu). Bu hususlar da dikkate alındığında, klinisyen için CMT alt tiplerinin belirlenmesine yönelik tanısallık yaklaşımın oldukça karmaşık olacağı belirgin bir şekilde ortaya çıkar. Yukarıda bahsedilen, iyi bilinen klasik fenotip ve sinir hipertrofisi harici diğer klinik ipuçları yararlı olabilir. Ek olarak, elektrofizyolojik özellikler ile sinir biyopsisi (eğer uygulanmışsa) bulguları ve kalıtım paterni yardımcı olabilir.<sup>13\*</sup>

### EŞLİK EDEN KLİNİK BELİRTİLER

Birlikte görülen bazı klinik özellikler hastanın uygun genetik inceleme için yönlendirilmesinde klinisyene yardımcı olur. Bunların bazılarından aşağıda bahsedilmiştir.

### KRANİYAL SİNİR TUTULUMU

Kraniyal sinir disfonksiyonu genotipe karar vermede yardımcı olabilir. CMT2A2'ye neden olan *MFN2*

genini taşıyan hastalarda optik atrofi de görülmektedir. Bu gen, mitokondriyal füzyonu ile ilişkilidir; sonuçta mitokondri disfonksiyonu hem optik siniri hem de periferik sinir sistemini etkiliyor olabilir.<sup>14</sup> Bir başka nadir bulgu da, *EGR2* mutasyonlu birkaç hastada tanımlanmış olan okulomotor sinir tutulumudur.<sup>15</sup> Enteresan olan, faredeki benzeri *Krox20*'nin de arka-beyin tutulumundan sorumlu olmasıdır. İşitme kaybı çeşitli CMT alt tiplerine eşlik edebilir; çingenelerde tanımlanmış CMT4D hereditör motor ve sensoriyal nöropati- Lom (*NDRG1*)'da en belirgin bulgulardandır.<sup>16</sup> Bu yakınlarında *KIAA1985* mutasyonu (CMT4C) olan iki çingene çocuğunda işitme kaybı tespit ettik.<sup>17</sup> Akustik sinir tutulumu *PMP22*, *MPZ* ve *GJB1* mutasyonlarında da gözlenir.<sup>18-20</sup> Vokal kord paralizi CMT2C (12q23-24), erken başlangıçlı AR-CMT2 veya CMT4A (*GDAP1*) ve dHMN tip VII (*DCTN1*) gibi farklı tipler de CMT lara eşlik edebilir.<sup>21-23</sup>

### DiĞER SPESİFİK ÖZELLİKLER

CMT'da motor bulgu ve belirtiler ön plandadır; subjektif duysal semptomlar nadirdir. CMT4F (*PRX*) gibi bazı alt tiplerde duysal ataksi ve duysal semptomlar ön plandadır.<sup>24,25</sup> Nadiren *MPZ* ve *RAB7* (CMT2B) mutasyonunu taşıyan aksonal CMT'lu hastalar da duysal semptomlar sergilerler. Ek olarak, hereditör sensoriyal otonom nöropati tip I ile örtüşen CMT2B, ağrısız ülserler ve akromutilasyonlara neden olur.<sup>26,27</sup>

CMT2D'de dHMN tip V'de olduğu gibi üst ekstremitelerde tutulumu daha belirgindir; klinisyenin bu hastaları *GARS* ve Berardinelli-Seip konjenital lipodistrofi tip 2 (*BSCL2*) için moleküler incelemeye yönlendirmesi daha uygun olur.<sup>28</sup> *GJB1* mutasyonlu (CMTX) bazı hastalarda SSS tutulumu belirti ve bulguları ile birlikte MR'da ak madde lezyonları saptanabilir. Bu ilişki *GJB1*'in hem periferik sinir hem de beyinde ekspresyonu ile açıklanır. Yakınlarda serebral-serebellar, beyin sapı ve spinal MR lezyonları olan bir hasta rapor ettik. Bu hastada, tüm klinik ve radyolojik özelliklerle birlikte beyin omurilik sıvısında intratekal immünglobulin G sentezi bulgularının bulunması relapsing-remittan multiple skleroz tanı kriterlerini karşılıyordu. Muhtemelen, *GJB1* mutasyonu, progresif-relapsing

demyelinizan hastalığın seyrini belirlemede rol oynamaktadır.<sup>29</sup> Son zamanlardaki çalışmalarda *GJB1* dışındaki mutasyonların da SSS tutulumuna neden olabileceği gösterilmiştir (*PMP22del* ve *NDRG1*, *MFN2* mutasyonları gibi).<sup>30-32</sup>

Postural ve aksiyon tremoru CMT1A, CMT1B, CMTX ve CMT2'de gözlenebilen nadir bir eşlikçi bulgudur. CMTX hastalarımızın tamamında tremorun erken başlangıçlı ve belirgin bir semptom olduğunu belirledik.

Piramidal bulgular, özellikle spastik paraplejinin eşlik ettiği CMT; CMT2 (*MFN2*) ve dHMN tipV (*BSCL2*)<sup>33,34</sup> mutasyonlarında ortaya çıkar. Piramidal semptomlar dHMN alt tiplerinde daha sıktır (dHMN tip Vb-Silver sendromu, erken başlangıçlı dHMN/ALS4 gibi).<sup>35</sup>

Pes cavus, çekiç parmak ve skolyoz gibi iskelet deformiteleri pek çok CMT tipinde gözlenebilmektedir. Ancak erken başlangıçlı ağır skolyoz genellikle *KIAA1985* mutasyonu ile ilişkili CMT4C'yi akla getirir.<sup>36</sup> CMT4C ile ilgili yakın zamanlı bir çalışmada, omurga deformiteleri, skolyoz ve kifoskolyozun CMT4C'nin açık bir işareti olduğu gösterilmiştir.<sup>37</sup> Kendi CMT kohortumuzda *KIAA1985* mutasyonu taşıyan 4 hastanın tümü de erken başlangıçlı ağır skolyozla başvurmuştu.

Diğer istisnai belirtiler glokom ve nötropenidir. CMT4B2 ile ilişkili *MTMR13* mutasyonu taşıyan bazı hastalarda erken başlangıçlı glokom bildirilmiştir.<sup>38,39</sup> Dinamin2 gen mutasyonu taşıyan DI-CMT olgularında nötropeni gözlenmiştir.<sup>10</sup>

## ELEKTROFİZYOLOJİ VE HİSTOPATOLOJİ

CMT'un ilk kısa-öz tanımlanmasından bu yana elektrofizyolojik ve histopatolojik özelliklere göre hastalığın makul bir sınıflaması yapılabilmektedir. Demyelinizan olanlarda tekdüze (uniform) olarak tüm formlarda yaygın SİH yavaşlaması vardır. İleti blokları ile birlikte tek tip olmayan ileti bozuklukları saptanan CMTX olguları ayrıcalık teşkil eder; genellikle erkeklerde yavaşlamış SİH'ları ölçülürken, kadınlarda normal ya da hafif yavaşlamış SİH'ları gözlenir.<sup>40</sup> *MPZ* mutasyonu olan hastalarda da ileti blokları nadiren bildirilmiştir.<sup>41</sup>

Moleküler dönem öncesinde sinir biyopsisi önemli bir tanısal tetkik idi. Şimdilerde seçilmiş olgularda uygulanmaktadır. CMT'un kimi alt tiplerinde bazı histopatolojik özellikler daha sık görülmekle beraber, sinir biyopsi bulgularına dayanarak özgül fenotip – genotip ilişkisini belirlemek mümkün değildir. Demyelinizan formlar daha stereotipik bulgular sergilerler. İnce miyelinli veya normale yakın miyelinli aksonların konsantrik Schwann hücre sitoplazması tabakaları tarafından sarmalanması ile birlikte özellikle geniş liflerde daha belirgin olmak üzere miyelinli aksonlarda seyrelme mevcuttur. Spesifik olmamakla birlikte miyelin kılıfında fokal kalınlaşma özellikle bazı mutasyonlarda (*MPZ*, *MTMR2*, *MTMR13*, *PRX*) daha sık görülebilmektedir. *PRX* mutasyonlarında, paranodal bölgedeki septa benzeri bağlantıların yokluğu, Ranvier düğümünde Schwann hücresi-akson adezyonu için uygun ortamın yaratılmasında *PRX*'in önemli rolü olduğunu gösterir.<sup>24,25</sup> Aksonal alt tiplerde rejenerasyon olan kümelerle birlikte akson kaybı ve bazen de küçük soğan zarı (onion bulb) formasyonları görülebilir. Bazı mutasyonlar histopatolojik olarak aksonalden demiyelinizan fenotipe kadar değişen bulgular gösterebilir. Bu özellik, *GJB1*, *GDAP1* ve *NFL* mutasyonlarında tanımlanmıştır. Önceden de bahsedildiği gibi bu hastalarda elektrofizyolojik olarak demiyelinizan ve aksonal özellikler bir arada görüldüğünden durum pek de şaşırtıcı değildir.

## TEDAVİ

CMT için hala etkin bir tedavi bulunmamaktadır. Hastalarımıza sunabildiğimiz yegane imkanlar fizyoterapi, ambulasyon desteği ve iskelet deformiteleri için cerrahi gibi geleneksel yaklaşımlardır. Moleküler genetik ve moleküler biyoloji alanındaki son gelişmeler, CMT hastalarının tedavisi ile ilgili terapötik stratejileri daha gerçekçi planlamamızın yolunu açmıştır. Günümüzde sık rastlanan insan CMT hastalığı alt tipleri için hayvan modelleri geliştirilmiş durumdadır. Bu modeller, CMT patogenezinin anlaşılmasının yanı sıra, kalıtsal nöropatilerin olası tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde de yararlıdır.<sup>42\*</sup> Aşağıda anlatılan iki tedavi yaklaşımı non-spesifik olup miyelinizasyonun genel programının düzenlenmesine yöneliktir.

## PROGESTERON ANTAGONİSTİ

CMTun en sık rastlanan formu olan CMT1A'nın, 17. kromozomun *PMP 22* genini kodlayan bölgesinin duplikasyonuna bağlı olduğunu biliyoruz. *PMP22* geninin ekstra transjenik kopyalarını taşıyan fare ve kobaylarda da benzer biçimde demiyelinizan nöropati ortaya çıkmaktadır. *PMP22*'nin artmış ekspresyonu hastalığın nedeni olup *PMP22* mRNA ekspresyonunun regüle edilmesi uygun bir tedavi yaklaşımı olabilir. Progesteronun *PMP22* ve *MPZ* mRNA'sının ekspresyonunu artırdığı bilinmektedir. CMT1A'nın bir hayvan modelinde, Sereda,<sup>43</sup> selektif bir progesteron reseptör antagonisti olan onapriston kullanarak aşırı ekspresyonu azaltmaya çalışmıştır. Tedavi alan kobaylarda, onapristonun CMT fenotipini düzelttiğini gözlemişlerdir. İlave olarak çok yeni bir çalışmada, aynı hayvan modelini kullanarak plasebo kontrollü progesteron antagonisti tedavisini araştırdılar. Histopatolojik sonuçlar tedavi edilen kobaylarda miyelin kalınlığında değişiklik olmaksızın akson kaybının engellendiğini gösterdi. Değerlendirmelerine göre, progesteron antagonisti tedavisi ile Schwann hücrelerinin aksonal destek fonksiyonu miyelinizasyonun sağladığından daha etkilidir; bu da CMT1A'da akson kaybının, demiyelinizasyondan değil, Schwann hücresi defektinden kaynaklandığını gösterir.<sup>44</sup> Ne yazık ki onapriston insanlarda toksiktir ve insan araştırmalarında kullanılamaz.

## ASKORBİK ASİT

Askorbik asit bir miyelinizasyon uyarıcısı olup, Schwann hücreleri ile arka kök ganglion hücrelerinin ortak kültüründe miyelinizasyonu başlatır. Passage ve ark.<sup>45</sup> farelerde askorbik asit kullanarak, *PMP22* mRNA seviyesinin azaldığını göster-

mişlerdir. Aynı zamanda bu etkinin cAMP ile indüklenen *PMP22* transkripsiyonunun, askorbik asit kaynaklı inhibisyonu yoluyla gerçekleştiğini de gösterdiler.<sup>45</sup> Yine çok yeni bir çalışmada, Kaya ve ark. *PMP22* ekspresyonu inhibisyonunun doza bağımlı olduğunu, insanlardaki etkin dozun günde 3 gramdan az olmaması gerektiğini gösterdiler. Askorbik asit insanlarda zararsız olduğundan klinik çalışmalar artık planlanma aşamasındadır.<sup>47</sup>

## NÖROTROFIN-3

CMT1A'da umut veren bir diğer terapötik yaklaşım nörotrofin-3 ileidir. Schwann hücreleri, aksonal rejenerasyonu uyaran, nörotrofin-3 ün de aralarında bulunduğu büyüme faktörlerini salgılar. Sahenk ve ark.<sup>48</sup> CMT1A ksenograftlarını barındıran Titreyici J (Trembler J) ve çıplak fareleri subkütan nörotrofin-3 enjeksiyonları ile tedavi etmişlerdir. Aynı çalışmada, 6 ay boyunca, dört CMT1A hastası nörotrofin-3 ile, dördü de plasebo ile tedavi edilmiştir. Sonuçta nörotrofin her 2 hayvan modelinde de aksonal rejenerasyonu artırmıştır. İnsanlarda sinir rejenerasyon kümeleri içinde ve tekil miyelinli liflerde ortalama ince miyelinli lif sayısının arttığını gözlemlemişlerdir. Hastalar duysal modalitelerde düzelme göstermiştir.

## SONUÇ

Geçen yıl daha az gen tanımlanmıştır. Hücre proteinlerinin patomekanizması ve fonksiyonları üzerinde daha fazla durulması, yeni tedavi seçeneklerinin artık tartışılabilir hale gelmesini sağlamıştır. İnsan çalışmaları planlanmaktadır.

### Teşekkür

Metni eleştirel bir gözle okuyan Prof. Dr. Feza Deymeer ve Doç. Dr. Esra Battaloğlu'na teşekkür ederim.

## KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

Bu derlemenin yayım döneminde konuyla özellikle ilgili olan yayınlara aşağıdaki şekilde dikkat çekilmiştir:

\* özel ilgi

\*\* dikkat çekici

1. Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron disease with peroneal muscular atrophy. I: Neurologic, genetic electrophysiologic findings in various neuronal generations. Arch Neurol (Chic) 1968; 18:603-618.
2. Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron disease with peroneal muscular atrophy. II: Neurologic, genetic electrophysiologic findings in various neuronal generations. Arch Neurol (Chic) 1968; 18:619-625.

3. Bird TD, Giblett ER. Evidence for linkage of Charcot-Marie-Tooth neuropathy to the Duffy locus on chromosome 1. *Am J Hum Genet* 1982; 34:388–394.
4. Niemann A, Berger P, Suter U. Pathomechanisms of mutant proteins in Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med* 2006; 8:217–242.
- \*\* CMT'da mutasyona uğrayan genler tarafından kodlanan proteinlerin bilinen fonksiyon ve mal-fonksiyonlarının özetlendiği mükemmel bir derleme.
5. Berger P, Niemann A, Suter U. Schwann cells and the pathogenesis of inherited motor and sensory neuropathies (Charcot-Marie-Tooth disease). *Glia* 2006; 54:243–257.
- \*\* CMT'un demyelinizan ve dismyelinizan formlarında gözlenen Schwann hücre patolojilerine yol açan moleküler ve hücre mekanizmalara odaklanmış mükemmel bir derleme.
6. Suter U, Scherer SS. Disease mechanisms in inherited neuropathies. *Nature* 2003; 4:714–726.
7. Villanova M, Timmerman V, DeJonghe P. Charcot-Marie-Tooth disease: an intermediate form. *Neuromusc Disord* 1998; 8:392–393.
8. Verhoeven K, Villanova M, Rossi A, et al. Localization of the gene for the intermediate form of Charcot-Marie-Tooth to chromosome 10q24.1–q25.1. *Am J Hum Genet* 2001; 69:889–894.
9. Jordanova A, Thomas FP, Guergueltcheva V, et al. Dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth type C maps to chromosome 1p34–35. *Am J Hum Genet* 2003; 73:1423–1430.
10. Zuchner S, Nouredine M, Kennerson M, et al. Mutations in the pleckstrin homology domain of dynamin 2 cause dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Genet* 2005; 37:289–294.
11. Szigeti K, Garcia C, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies: molecular diagnostics determine aspects of medical management. *Genetics Med* 2006; 8:86–92.
12. Martin JJ, Brice A, Van broeckhoven C. Workshop of the European CMT-Consortium-62nd ENMC International Workshop: rare forms of Charcot-Marie-Tooth disease and related disorders, 16–18 October 1998, Soestduinen, The Netherlands. *Neuromusc Disord* 1999; 9:279–287.
13. Pareyson D, Scaiola V, Laura M. Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med* 2006; 8:3–22.
- \* Klinisyen için CMT'un klinik ve elektrofizyolojik özellikleri ile ilgili bir rehber.
14. Zuchner S, De Jonghe P, Jordanova A, et al. Axonal neuropathy with optic atrophy is caused by mutations in mitofusin 2. *Ann Neurol* 2006; 59:276–281.
15. Timmerman V, DeJonghe P, Ceuterick C, et al. Novel missense mutation in the early growth response 2 gene associated with Dejerine-Sottas syndrome phenotype. *Neurology* 1999; 52:1827–1832.
16. Kalaydjieva L, Nikolova A, Turnev I, et al. Hereditary motor and sensory neuropathy-Lom, a novel demyelinating neuropathy associated with deafness in gypsies: clinical, electrophysiological and nerve biopsy findings. *Brain* 1998; 121:399–408.
17. Colomer J, Gooding R, Angelicheva D, et al. Clinical spectrum of CMT4C disease in patients homozygous for the p.Arg1109X mutation in SH3TC2. *Neuromuscul Disord* 2006; 16:449–453.
18. Sambuughin N, de Bantel A, McWilliams S, et al. Deafness and CMT disease associated with a novel four aminoacid deletion in the PMP22 gene. *Neurology* 2003; 60:506–508.
19. Seman P, Mazanec R, Huehne K, et al. Hearing loss as the first feature of late-onset CMT disease due to a novel P0 mutation. *Neurology* 2004; 63:733–735.
20. Stojkovic T, Latour P, Vandenberghe A, et al. Sensorineural deafness in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with connexin32 mutation. *Neurology* 1999; 52:1010–1014.
21. Klein CJ, Cunningham JM, Atkinson EJ, et al. The gene for HMSN2C maps to 12q23–24: a region of neuromuscular disorders. *Neurology* 2003; 60:1151–1156.
22. Sevilla T, Cuesta A, Chumillas MJ, et al. Clinical, electrophysiological and morphological findings of Charcot-Marie-Tooth neuropathy with mutations in GDAP1 gene. *Brain* 2003; 126:2023–2033.
23. Puls I, Oh SJ, Sumner CJ, et al. Distal spinal and bulbar muscular atrophy caused by dynactin mutation. *Ann Neurol* 2005; 52:429–434.
24. Takashima H, Boerkoel CF, De Jonghe P, et al. Periaxin mutations cause a broad spectrum of demyelinating neuropathies. *Ann Neurol* 2002; 51:709–715.
25. Parman Y, Battaloglu E, Baris I, et al. Clinicopathological and genetic study of early-onset demyelinating neuropathy. *Brain* 2004; 127:2540–2550.
26. De Jonghe P, Timmerman V, Ceuterick C, et al. The Thr124Met mutation in the peripheral protein zero (MPZ) gene is associated with a clinically distinct Charcot-Marie-Tooth phenotype. *Brain* 1999; 122:281–290.
27. Houlden H, King RHM, Muddle JR, et al. A novel RAB7 mutation associated with ulceromutilating neuropathy. *Ann Neurol* 2004; 56:586–590.
28. Antonellis A, Ellsworth RE, Sambuughin N, 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; 72:1293–1299.
29. Parman Y, Ciftci F, Poyraz M, et al. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease and multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 30 April [Epub ahead of print].
30. Amato AA, Barohn RJ. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: association with central nervous system demyelination. *Muscle Nerve* 1996; 6:770–773.
31. Echaniz-Laguna A, Degos B, Bonnet C, et al. NDRG1-linked Charcot-Marie-Tooth disease (CMT4D) with central nervous system involvement. *Neuromuscul Disord* 2007; 17:163–168.
32. Chung KW, Kim SB, Park KD, et al. Early onset severe and late-onset mild Charcot-Marie-Tooth disease with mitofusin 2 (MFN2) mutations. *Brain* 2006; 129:2103–2118.
33. Zhu D, Kennerson ML, Walizada G, et al. Charcot-Marie-Tooth with pyramidal signs is genetically heterogeneous: families with and without MFN2 mutations. *Neurology* 2005; 65:496–497.
34. Auer-Grumbach M, Schlotter-Weigel B, Lochmuller H, et al. Phenotypes of the N88S Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2 mutation. *Ann Neurol* 2005; 57:415–424.
35. Chen YZ, Bennet CL, Huynh HM, et al. DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). *Am J Hum Genet* 2004; 74:1128–1135.
36. Senderek J, Bergmann C, Stendel C, et al. Mutations in a gene encoding a novel SH3/TPR domain protein cause autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth type 4C neuropathy. *Am J Hum Genet* 2003; 73:1106–1119.
37. Azzedine H, Ravise N, Verny C, Gabreels-Festen A, et al. Spine deformities in Charcot-Marie-Tooth 4C caused by SH3TC2 gene mutations. *Neurology* 2006; 67:602–606.
38. Azzedine H, Bolino A, Taieb T, et al. Mutations in MTMR13, a new pseudophosphatase homologue of MTMR2 and Sbf1, in two families with an autosomal recessive demyelinating form of Charcot-Marie-Tooth disease associated with early-onset glaucoma. *Am J Hum Genet* 2003; 72:1141–1153.
39. Hirano R, Takashima H, Umehara F, et al. SET binding factor 2 (SBF2) mutation causes CMT4B with juvenile onset glaucoma. *Neurology* 2004; 63:577–580.

40. Dubourg O, Tardieu S, Birouk N, et al. Clinical, electrophysiological and molecular genetic characteristics of 93 patients with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain* 2001; 124:1958–1967.
41. De Angelis MV, Di Muzio A, Capasso M, et al. Segmental conduction abnormalities and myelin thickenings in Val102/fs null mutation of MPZ gene. *Neurology* 2004; 63:2180–2183.
42. Meyer zu Horste G, Suter U, Uzma N, Nave KA. Animal models of inherited neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2006; 19:464–473.
  - Kalitsal nöropatilerin patomekanizmaları ve olası tedavi stratejilerine yeni bakış açıları getiren hayvan modelleri üzerine odaklanmış bir makale.
43. Sereda MW. Therapeutic administration of progesterone antagonist in a model of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT-1A). *Nat Med* 2003; 9:1533–1537.
44. Meyer zu Horste G, Prukop T, Liebetanz D, et al. Antiprogestosterone therapy uncouples axonal loss from demyelination in a transgenic rat model of CMT1A neuropathy. *Ann Neurol* 2007; 61:61–72.
  - CMT1A'nın transjenik kobay modeli kullanılarak uzun süreli antiprogesteron tedavinin klinik ve histopatolojik sonuçları ele alınmıştır.
45. Passage E, Norreel JC, Noack-Fraissignes P, et al. Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med* 2004; 10:396–401.
46. Kaya F, Belin S, Bourgeois P, et al. Ascorbic acid inhibits PMP22 expression by reducing cAMP levels. *Neuromuscul Disord* 2007; 17:248–253.
  - Askorbik asidin özellikleri ile ilgili çalışma.
47. Reilly MM, de Jonghe P, Pareyson D. 136th ENMC International Workshop: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT1A), 8–10 April 2005, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2006; 16:396402.
  - CMT1A'da askorbik asitle ilgili ilk çok merkezli araştırmanın çalışmayı.
48. Sahenk Z, Nagaraja HN, McCracken BS, et al. NT-3 promotes nerve regeneration and sensory improvement in CMT1A mouse models and in patients. *Neurology* 2005; 65:681–689.