

Charcot-Marie-Tooth Hastalığı Tip 2B

Charcot-Marie-Tooth Disease Type 2B

Şenay Durdu, Kadriye Koç, Deniz Balaban, Aynur Karaoğlu

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Charcot-Marie-Tooth (CMT); peroneal muskuler atrofi, herediter motor ve duyuşal nöropati (HMSN) diye de bilinir. Genetik geçişli periferik nöropatilerin en yaygın olanıdır. CMT aslında tek bir hastalık olmayıp klinik belirtileri kabaca birbirine benzer bir hastalık grubudur. Bu grup içinde CMT tip 1 den sonra görülme sıklığı en yüksek olan CMT tip 2 dir. Belirtiler sıklıkla çocukluk ve gençlik çağında başlar. En sık alt ekstremitelerin periferik sinirleri etkilenmekle birlikte üst ekstremiteler de etkilenebilir. Alt ekstremitelerde kaslarında güç kaybı ve atrofi nedeni ile düşük ayak, pes kavus, pes planus, çekiç parmak gibi çeşitli ayak deformiteleri görülür. Bunun yanısıra duyuşal sinirlerin dejenerasyonuna bağlı olarak kallus tarzında oluşumlar, tekrarlayan ayak ülserleri, osteonekroz, osteoliz ve spontan amputasyonlar tabloya eşlik edebilir. EMG de sinir ileti hızının değişmediği, ancak amplitütte azalmaya yol açan aksonal tip sensorimotor nöropati bulguları saptanır. Biz burada 55 yaşında, yaklaşık 33 yıldır tekrarlayıcı ayak ülserleri ve self amputasyonları olan, EMG bulgusu aksonal nöropatiye uyan, 20 yaşındaki oğlunda da benzer şikayetler bulunan bir olguyu sunmaktayız. (*Türkderm 2009; 43: 65-7*)

Anahtar Kelimeler: Herediter nöropati, Charcot-Marie-Tooth

Summary

Charcot-Marie-Tooth (CMT) is also known as peroneal muscular atrophy and hereditary motor-sensory neuropathy (HMSN). It is the most commonly encountered inherited peripheral neuropathy. Actually, CMT is not a single disease, but is a group of disorders with similar symptoms. CMT type 2 is the second most common form after CMT type 1. Symptoms usually begin in childhood or early adulthood. Mostly the peripheral nerves of the lower extremities and occasionally upper extremities may be affected. Motor nerve involvement induces distal muscle weakness and atrophy in the lower extremities that may result in foot deformities known as foot drop, pes cavus, pes planus, hammer toe etc. As a result of sensorial nerve degeneration, callus, recurrent foot ulcers, osteonecrosis, osteolysis and spontaneous amputation may accompany the disease. The speed of nerve conduction is not changed in the EMG, but axonal type sensorymotor symptoms that lead to a decrease of amplitude. We report here a 55 year old man with recurrent foot ulcers for 33 years and self amputations, whose EMG findings suggest axonal neuropathy and who also has a 20 year - old son with similar complaints. (*Turkderm 2009; 43: 65-7*)

Key Words: Hereditary neuropathy, Charcot-Marie-Tooth

Giriş

CMT, ilk kez 1800 li yılların son yarısında; Paris'te Charcot ve Marie, Londra'da Tooth tarafından tanımlanmış yaygın, kalıtsal bir polinöropatidir¹. Diğer ismi olan herediter motor ve duyuşal nöropati, aslında bu tabloyu daha iyi tanımlamaktadır. Genel popülasyondaki görülme sıklığı 30/100000 olup, ırk ve cinsiyet ayırımı yapmaz. CMT nin ilk klinik belirtileri motor tutulumu

bağlı olarak ayak ve bacak distallerinde görülür. Bilateral ve simetrik olarak baldır bölgesindeki kasların atrofi, düşük ayakla yürüme, pes kavus, nadiren pes planus, ayak başparmakta çekiç parmak deformitesi ve muayenede refleks kaybı saptanır³. Bunun yanısıra duyuşal tutulumun şiddetine bağlı olarak ağrısız kallus ve ayak ülserleri, lenfanjit, erizipel, bazı tiplerinde osteonekroz ve self amputasyonlar tabloya eşlik eder. Benzer bulgular hastalığın daha geç döneminde el ve ön kollarda da görülebilir^{2,4}.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Şenay Durdu, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: senaydurdu@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 10.04.2007 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.06.2007

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.*



CMT'nin birçok formu vardır. En yaygın formları CMT1, CMT2, CMT3, CMT4 ve CMTX'tir¹. Biz burada 55 yaşında, yaklaşık 33 yıldır tekrarlayıcı ayak ülserleri ve self amputasyonları olan, EMG bulgusu aksonal nöropatiye uyan, 20 yaşındaki oğlunda da benzer şikayetler bulunan bir CMT tip 2 olgusu sunmaktayız.

Olgu

Kliniğimize ayakta yara, kızarıklık ve nasır şikayeti ile başvuran 55 yaşında erkek hasta, şikayetlerinin yaklaşık 22 yaşından beri gelişmeye başladığını, kış aylarında daha sık olmak üzere dönem dönem nasırların bazılarının ortasında ülser, akıntı, ağrı ve etraflarında kızarıklık oluştuğunu ifade etti. Sistemik antibiyotik, topikal antibiyotikli kremler ve istirahat ile bu ağrı, kızarıklık ve ülserlerin iyileştiğini ancak nasırların değişmeden kaldığını belirtti. Sekiz yıl önce medikal tedavi ile kapanmayan ülseri yüzünden sağ ayak başparmak metatarsofalangeal (MTF) eklem hizasından ampute edilmiş. 1986 yılında tüberküloz geçiren hastanın, sağ gözünde de çocukken geçirdiği trafik kazası nedeniyle görme kaybı mevcuttu. Alkol veya herhangi bir ilaç kullanımı yoktu. Soy geçmişinde özellik tariflemeli. Dermatolojik muayenesinde; sağ ayak 1. parmak, MTF eklem hizasından itibaren ampute, sağ ayak 3. parmak distalinin plantar yüzünde net sınırlı, zemininde granülasyon dokusu görülen, etrafı kallus ile çevrili 4 mm çapında ülser ve aynı ayak 2, 3, 4. parmak distali plantar yüzlerinde ise kallozite mevcut olup benzer kallus görüntüsü sol ayak parmaklarının tümünde distal falankların plantar yüzeylerinde de bulunmaktaydı. Ayrıca sağ ayak 3. parmakta tam tırnak kaybı, 5. tırnaklarda ve sol ayak 1, 3, 4. parmak tırnaklarında sarımtırak diskolarasyon ve subungual keratoz mevcut idi (Resim 1,2). Mukozalar ve saçlı deri doğaldı. Her iki ayakta arteria dorsalis pedis ve arteria tibialis posteriora ait nabızlar palpabl idi, ısı farkı yoktu ancak his kaybı mevcuttu. Tansiyon arteryel tekrarlayan ölçümlerde 140/90 mmHg civarında idi. Laboratuvar bulguları; tam kan sayımı, sedimentasyon ve CRP normal sınırlarda idi. Hepatit B ve C markırları negatifti. Açlık kan şekeri ve HbA1c, tam idrar tahlili normaldi. Lipid profilinde; kolesterol 263 mg/dl, LDL 184 mg/dl olarak saptandı ve tedavi başlandı. B12, folik asit ve vitamin E seviyeleri normaldi.



Resim 1.

VDRL, TPHA negatif, ANA hafif benekli pozitif, anti ds-DNA, anti kardiyolipin Ig G ve Ig M, anti SS-A, anti SS-B, lupus anti-koagulan, kriyoglobulin, kriyofibrinojen, RF, p-ANCA, c-ANCA negatif, C3,C4 normaldi. Tümör markerleri, tiroid fonksiyon testleri, protein elektroforezi normal, Brusella aglütinasyonu, "Lyme" antikoru IgG ve Ig M negatif, idrar immunoelektroforezi normal, idrarda porfiri negatifti. EKG normal olarak değerlendirildi. Batın USG normal, PA akciğer grafisinde kardiyotorasik indeks artmıştı, toraks BT incelemesinde, çıkan aorta ektazik görünümde idi. Göz muayenesinde Grade 2 hipertansif retinopati bulguları tespit edildi. Antihipertansif tedavi başlandı. Kulak burun boğaz muayenesinde özellik saptanmadı. Her iki alt ve üst ekstremitte arteryel dopleri normaldi. Her iki ayak AP/lateral kemik grafilerinde; sağ ayak 1. parmak metatarstan itibaren, 3. parmak proksimal falankstan itibaren ampute idi, 2. parmak MTF eklemden, sol ayak 1. parmak MTF ve interfalangeal eklemlerde dejeneratif değişiklikler mevcuttu. Hastanın yapılan EMG sinde alt ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere üst ekstremitelerde de tespit edilen kronik seyirli, sensorimotor aksonal ağır polinöropati saptandı.

Tartışma

Ayaklarda asemptomatik kallus ve/veya ortası ülserle etrafı hiperkeratozik tarzda yani mal perforan tarzındaki ülserler altta yatan duyuşal nöropatinin sonucu gelişirler. Nöropatiler tek bir sinirin tutulduğu mononöropati veya genellikle bilateral ve simetrik olan polinöropati şeklinde olabilir. Polinöropatilerde; motor, duyuşal ve otonom sinir tutulumları tek başına veya değişik derecelerde bir arada bulunabilir. Akiz veya edinsel olabilirler. Akiz polinöropatilere yol açan nedenler arasında; diyabet, B6, B12, E vitamini yetersizlikleri, enfeksiyonlar (herpes zoster, HIV,tüberküloz,sifiliz v.b), sarkodiyoz, vaskülitler (SLE,PAN v.b), ilaçlar (INH, kolşisin, pridoksin, vin-



Resim 2.

kristin v.b), çeşitli toksik maddeler, paraproteinemiler, lösemi, lenfoma, solid organ maliniteleri ve amiloidoz sayılabilir¹. Bazı vakalar idyopatik de olabilir. Buna karşılık polinöropatilerin herediter olanları da vardır. Herediter nöropatiler akiz nöropatilere göre daha erken yaşta başlar, nörolojik muayenelerinde motor, duyuşsal ve/veya otonom sistem ile ilgili kayıplar saptanmasına karşılık, klinik bulgular çok yavaş ve progresif bir seyir gösterir. Hastalarda genellikle subjektif bir yakınma bulunmaz. Bizim hastamıza yapılan laboratuvar incelemelerinde akiz nöropati sebeplerine ilişkin hiçbir bulgu saptanmadı. Şikayetlerinin 20'li yaşlarda başlayıp, bilateral, yavaş ve progresif bir seyir izlemesi, genelde akut ve subakut nöropatilerde görülen karıncalanma, uyuşma, ağrı gibi şikayetlerinin olmaması, nörolojik muayenede alt ekstremitelerde daha yoğun olmak üzere üst ekstremitelerde de dokunma, ağrı, ısı duyuşunun alınmaması, EMG bulgusunda alt ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere kronik seyirli, sensori-motor aksonal tip ağır polinöropati saptanması nedeni ile hastamız herediter nöropati olarak değerlendirildi. Bunun üzerine yapılan aile taramasında; oğlunun her iki ayak tabanında MTF eklem hizasında bir adet kallus ve bir adet ülser saptandı. Nörolojik muayenesi ve EMG ile de polinöropati doğrulandı. Herediter nöropatiler arasında CMT, basınca duyarlı herediter nöropatiler, herediter duyuşsal ve otonom nöropati, spinoserebellar polinöropati, ailesel amiloid nöropatisi, porfirik nöropatiler, refsum hastalığı vb. bulunur¹. Bunların ayırıcı tanısında gereğinde sinir biyopsisi ve gen analiz yöntemleri kullanılabilir, tanıda esas olan klinik muayene bulguları ve EMG'dir. Herediter polinöropatilerde ayak deformiteleri, mal perforan tarzı ülserler ve kallusların yanısıra ekstremitelerde osteonekroz, osteolizis ve akromutilasyonlar yapan yalnızca iki grup hastalık vardır. Bunlardan birisi CMT tip2B, diğeri dermatoloji literatüründe 1942'den beri Thevenard sendromu diye de bilinen herediter duyuşsal ve otonom nöropati tip 1 (HSN1)'dir^{6,7}. CMT2 genellikle 20 li yaşlarda ortaya çıkar. Ancak çocukluk ve geç erişkinlik döneminde de başlayabilir. Bunda diğeri tip CMT lerde de görülen ayak ve alt ekstremitelerde deformitelerinin yanısıra asıl bariz olan klinik bulgular; bilateral duyuşsal nöropati sonucu gelişen ağrısız kalluslar, ülserler, enfeksiyon, osteonekroz ve self amputas-

yonlardır. CMT2 otozomal dominant geçer. Kendi içinde onun da alt grupları vardır. Özellikle ciddi ülserasyon problemi ile karakterize tip2B de, defektin; kromozom 3 deki RAB7 proteininde olduğu ve duyuşsal nöropatinin motor nöropatiye nazaran çok daha ön planda bulunduğu gösterilmiştir⁵. CMT2 lerin tümünde EMG bulguları aksonal sensori-motor nöropati biçiminde olup ileti hızı normal ancak amplitüdü azalmıştır. Buna karşılık CMT1,3,4 ve CMTX demiyelinizan tipte nöropati bulguları gösterirler ve EMG de sinir ileti hızları uzamıştır. Adından da anlaşılacağı gibi HSN1 ise duyuşsal ve otonom nöropati özelliklerini taşır, motor tutulum yoktur. Oysa CMT tip2B de hem motor, hem duyuşsal polinöropati vardır². Bu aksonal tipte olup diğeri CMT lere nazaran duyuşsal tutulum daha ön plandadır. Otonom tutulum genellikle bulunmaz. Biz dermatolojik ve nörolojik muayeneleri ve EMG bulgusuna dayanarak hastamızı CMT (HMSN) tip 2B olarak kabul ettik. Buradan yola çıkarak osteonekroz ve akromutilasyonların eşlik ettiği nöropatik ülserli olguların ayırıcı tanısında, sadece Thevenard Sendromunu (HSN1) değil CMT tip 2B yi de göz önünde bulundurmak gerektiği görüşündeyiz.

Kaynaklar

1. Shy Michale E: Peripheral neuropathies. Merrit's Neurology. Ed.Lewis P. Rowland. 12. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005;733-47.
2. Gemignani F, Melli G, Alfieri S et al: Sensory manifestations in Charcot-Marie-Tooth. J Peripher Nerv Syst 2004;9:7-14.
3. Garba C, Vogel HP, Tebbe B et al: Ulcero-mutilating acro-osteopathy in hereditary neuropathies. Differential diagnosis and pathogenesis. Dtsch Med Wochenschr, 1989;114:628-32.
4. Ekmekci TR, Koslu A, Celik M et al: A case of hereditary sensory and autonomic neuropathy type II with plantar ulceration. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20:753-4.
5. Houlden H, King RHM, Muddle JR et al: A novel RAB7 mutation associated with ulcero-mutilating neuropathy. Ann Neurol 2004;56:586-90.
6. Owlia MB, Soleimani H, Haddad HR et al: Hereditary sensory neuropathy type 1. Aplr Journal of Rheumatology. 2006;3:302-4.
7. Elliot JL, Known JM, Goodfellow PJ et al: Hereditary motor and sensory neuropathy 2B: Clinical and electrodiagnostic characteristics. Neurology 1997;48:23-8.