

DERLEME REVIEW**Kalıtsal Polinöröpatilerde Optik Nöropati****Optic Neuropathy in Hereditary Polyneuropathies**

*Nurgül ÖRNEK / ORCID No: 0000-0003-3068-1831, **Salih KOÇ / ORCID No: 0000-0001-8700-2938

* Doçent Doktor, Oftalmoloji Bölümü, Tıp Fakültesi, Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale

** Asistan Doktor, Oftalmoloji Bölümü, Tıp Fakültesi, Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale

Geliş Tarihi/Received: 28.05.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.11.2021

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Nurgül ÖRNEK, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, 71450, Yahşıhan, Kırıkkale **Tel./Phone:** +90 318 4444071-5127, **E-posta/E-mail:** nurgul_ornek@hotmail.com

ÖZ

Kalıtsal polinöröpatiler en tipik olarak yavaş ilerleyen distal ve simetrik kas güçsüzlüğü, atrofi ve duyu kaybı olmak üzere değişik şekillerde kendini gösterebilir. Optik nöropati ve/veya optik atrofinin kalıtsal polinöröpatilerle ilişkisi farklı vaka raporlarında ve vaka serilerinde tanımlanmıştır. Bu makale kalıtsal polinöröpatideki optik nöropatiyi özellikle üç hastalığa (progresif sağırılık ve polinöröpati ile birlikte kalıtsal optik atrofi, optik atrofi ile kalıtsal motor ve duysal nöropati VI, kalıtsal duysal ve otonom nöropati tip III veya ailevi disotonomi) vurgu yaparak ana hatlarıyla açıklamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Polinöröpati, Optik Nöropati, Optik Atrofi, Charcot Marie Tooth Hastalığı, Ailevi Disotonomi

ABSTRACT

Hereditary polyneuropathies can represent in a variety of ways-most typically, with slowly progressive distal and symmetric muscle weakness, atrophy, and sensory loss. Association of optic neuropathy and/or optic atrophy with hereditary polyneuropathies have also been described in different case reports and case series. This article outlines optic neuropathy in hereditary polyneuropathies especially stressing on three diseases (hereditary optic atrophy with progressive deafness and polyneuropathy, hereditary motor and sensory neuropathy VI with optic atrophy, hereditary sensory and autonomic neuropathy type III or familial dysautonomia).

Keywords: Polyneuropathy, Optic Neuropathy, Optic Atrophy, Charcot Marie Tooth Disease, Familial Dysautonomia

GİRİŞ

Polinöröpatiler (PNP) olarak da bilinen periferik nöropatiler, periferik motor, duyu ve otonom sinirlerin etkilendiği hastalık grubudur.^[1] Etiyolojisi heterojen olup enfeksiyöz, immün aracılı, metabolik, toksik, vasküler, genetik ve idyopatik formları vardır. Kalıtsal polinöröpatiler ise prevalansı 1:2500 olan oldukça geniş bir genetik hastalık grubunu oluşturmaktadır ve birkaç istisna dışında genetik incelemeyle tanı almaktadır.^[1,2]

Görme bozukluğu ile başvuran ve optik nöropati tespit edilen bireylerde etyoloji kalıtsal olabileceği gibi toksik/nutrisyonel, kompresif veya enfeksiyöz de olabilir. Özellikle ailede optik nöropati ve/veya optik atrofi öyküsü varsa kalıtsal nedenler öncelikli akla gelmelidir.^[3]

Periferik nöropatilerin kalıtsal formları arasında Charcot Marie Tooth Hastalığı, diğer kalıtsal motor duysal nöropatiler (KMDN), kalıtsal duysal ve otonom nöropatiler (KDON, kalıtsal duysal nöropatiler olarak da bilinir, KDN), kalıtsal motor nöropatiler (KMN) ve küçük lif nöropatileri (KLN) bulunur.^[1-2] Kalıtım otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı olabilmektedir. Kalıtsal mitokondriopatiler de periferik nöropatiler şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Herediter nöropatilerin ve ayırıcı

tanısındaki bozuklukların nedeni olarak 100'den fazla gende mutasyon tanımlanmıştır.^[1] Nöropatilerin araştırılmasında yeni nesil dizileme kullanılmaya başlandığından beri, tespit edilen genetik kusurların sayısı giderek artmaktadır.^[1,4] Bu durum genetik varyasyonların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Klinik belirti ve bulguların iyi tanımlanması ise genotip-fenotip eşleştirmesi açısından önemli olmaktadır.^[2]

Kalıtsal nöropatiler için etyolojiye yönelik etkili bir tedavi yoktur ancak hastalığın sebebinin bilmek ailelerin tanı almak için harcadıkları eforu ortadan kaldırmaktadır. Ayrıca çocuklar ve diğer aile üyeleriyle ilgili hastalık riski somut olarak ele alınabilmekte ve etkili aile planlaması yapılarak hastalıklardan korunulması mümkün olabilmektedir.^[1]

Progresif görme bozukluğu olan optik atrofi bireylerde kalıtsal nörolojik hastalıkların görülmesi muhtemeldir. Bu hastalıklardan biri de Charcot Marie Tooth (CMT) hastalığıdır.^[3] CMT, en yaygın görülen kalıtsal periferik nöropatidir.^[2-4] Kalıtım şekli otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı olabileceği gibi sporadik de olabilir.^[3,4] CMT hastalığı klinikte progresif kas güçsüzlüğü, kas atrofi ve duysal bozukluklarla karşımıza çıkmaktadır. Derin refleks kaybı, peroneal sinir felci, çukur taban deformitesi ve pençe ayak parmakları gibi motor kayıplarla karakterizedir.^[1,2]

Nöropatik ağrı, skolyoz, görme kaybı, sağırılık, kognitif bozukluklar, tremor, konuşma bozukluğu, disfaji, dispne veya merkezi sinir sisteminin yapısal değişiklikleri de eşlik edebilmektedir.^[1-3]

CMT ve optik atrofi birlikteliği ilk kez 1889 yılında tanımlanmıştır.^[5] Optik atrofi, yüze yakın genetik mutasyonun dışlanmasıyla sağlayarak moleküler tanıya rehberlik eden spesifik bir klinik bulgudur.^[2] Diğer taraftan kalıtsal optik atrofi veya Leber'in Herediter Optik Nöropatisi de (LHON) çeşitli nörolojik bulgularla birlikte görülebilir. Bunlar: çukur taban deformitesi, epilepsi, herediter ataksi, spastik paralizi, musküler atrofi, hipertrofik nörit ve sağırılıktır.^[5]

Genç yaş ve aile öyküsünün mevcut olması, kalıtsal polinöropati şüphesi uyandırmalıdır. Ancak tanı metabolik, toksik/nutrisyonel, enfektif, inflamatuvar ve otoimmün nedenler dışlandıktan sonra koyulabilmektedir. Eritrosit sedimentasyon hızı ve serum kreatinin, HbA1c, transferrin, antinükleer antikor (ANA), anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA), vitamin B12 düzeylerine bakılmalıdır. Gerekli durumlarda beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi, protein elektroforezi, sinir sonografisi ve MR görüntüleme yapılabilir.^[1]

PROGRESİF SAĞIRLIK VE POLİNÖROPATİ İLE BİRLİKTE KALITSAL OPTİK ATROFİ

İlk kez 1967 yılında tanımlanan optik atrofi, polinöropati ve nörojenik sağırılık triadı otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı kalıtlılabilmektedir.^[5]

a. Hagemoser Sendromu

1989 yılında yayınlanan ve birbirinden bağımsız iki ailenin incelendiği bir makalede hastalığın otozomal dominant kalıtsal formu olan Hagemoser Weinstein Bresnick Sendromu (Hagemoser Sendromu) tanımlanmıştır. İlk ailede 32 yaşında görme kaybı ve sağırılıkla başvuran erkek hastanın okul çağında optik atrofi tanısı aldığı, ilerleyen yıllarda gürültülü ortamlarda işitme güçlüğü yaşadığı bildirilmiştir. Hastada ek nörolojik bulgu tanımlanmamıştır. 7 yıllık takipte hastanın görme keskinliğinin azaldığı, görme alanında santral ve perisantral skotomla birlikte periferik daralma olduğu bildirilmiştir. Fundus muayenesinde ise ciddi optik atrofi, makula ışık reflesinde bozukluk ve dağınık druzenler kaydedilmiştir. VEP kesin bir P100 yanıtı olmadan bilateral anormal raporlanmıştır. Skotopik ve fotopik ERG'nin normal olduğu bildirilmiştir. Odyometride saptanan akustik refleks bozukluğu ve arka plan maskeleme ile konuşma ayırımındaki anormallikler 8. sinir tutulumunu göstermiştir. Nörolojik semptom olmaksızın alt ekstremitte titreme duyusu ve derin tendon refleksleri alınmamıştır. Sinir iletim hızları alt ekstremitde daha belirgin olmak üzere duysal ve motor nöropati ile uyumlu bulunmuştur. Aileye ait soyağacında otozomal dominant kalıtım paterni gözlenmiş ve dört nesil boyunca 13 bireyin etkilendiği bildirilmiştir. Bu 13 bireyin 5'inde muayenede optik atrofi saptanmış ve ikisinde prospektif takiplerde (1 ve 3 yaşında) optik atrofi geliştiği gözlemlenmiştir. İkinci ailede ise 48 yaşındaki erkek hastada okul çağında görme kaybı geliştiği ve 13 yaşında işitme kaybı tanısı aldığı belirtilmiştir. Görme keskinliği sağ gözde el hareketi, sol gözde 15 cm/s düzeyinde saptanmıştır. Hastada alternan ekzotropya ve optik atrofi saptanmış ve ERG sonuçları normal bulunmuştur. Odyometride giderek artan işitme kaybı gösterilmiştir. Hastada 3. dekattan sonra gelişen periferik nöropati ile uyumlu alt ekstremitte derin tendon refleksi ve titreme duyusu kaybı kaydedilmiştir. İkinci ailede etkilenen birey sayısı 3 olup, kalıtım paterni ilk ailede olduğu gibi otozomal dominant olarak saptanmıştır.^[6]

Optik atrofi, sağırılık ve periferik nöropati triadından herhangi ikisinin birlikteliği sıklıkla. Örneğin optik atrofi ve işitme kaybının birlikte görüldüğü Wolfram Sendromu (DİDMOAD), Sylvester Sendromu, Jensen Sendromu gibi birçok hastalık vardır. Bunların ayrımı kalıtım paternine ve klinik bulguların ortaya çıkış zamanına bakılarak yapılabilmektedir.^[6]

Hagemoser Sendromu'nda optik atrofi ilk bulgudur. Periferik nöropati subklinik düzeyde ve geç başlangıçlıdır. Tıbbi bakım ve genetik danışmanlık için bu üç özelliğinden birinin görüldüğü bireyler, diğer bulgular açısından muayene edilmeli, aile öyküsü alınmalıdır. Farkındalığın artmasıyla triadın daha yaygın olduğu görülebilecektir.^[6]

b. İwashita Sendromu

Otozomal resesif kalıtsal optik atrofi, sağırılık ve periferik nöropati triadı ilk olarak 1969 yılında Koreli iki kardeşle tanımlanmıştır.^[5] Büyük olan 25 yaşındaki erkek kardeşin 8 yaşındayken bilateral el bileğinde ulnar deviasyon ve el parmaklarında fleksiyon postürü geliştiği bildirilmiştir. 13 yaşında ise progresif optik atrofi ve işitme kaybı gelişmiştir, yürüme güçlüğü başlamıştır. Görme keskinliği her iki gözde 20/100 seviyesinde olup, görme alanı normal bulunmuştur. Bilateral temporal tarafta daha belirgin olmak üzere orta derecede optik atrofi tarif edilmiştir. Üst ve alt ekstremitde belirgin distal musküler atrofi, ellerde tenar, hipotenar ve interosseal kas atrofisi ve bilateral ciddi nörojenik işitme kaybı saptanmıştır. Yürüyüş ataksik olup derin tendon refleksleri alınmamıştır. Üst ekstremitde duyu kaybı olmamasına rağmen alt ekstremitde titreme, dokunma, ağrı, sıcaklık ve pozisyon duyusu orta derecede azalmıştır. 15 yaşındaki kız kardeşin semptomları 8 yaşındayken el ve parmaklarda aynı deformitelerle başlamış ve işitme kaybı gelişmiştir. Üst ekstremitde distal kas güçsüzlüğü olmasına rağmen alt ekstremitde gözlenmemiştir ve duyu kaybı saptanmamıştır. Görme keskinliği bilateral 20/20 seviyesinde olup, görme alanı testi normal saptanmış. Bilateral temporal optik sinirde belirgin optik atrofi tespit edilmiş ve semptomlar yavaş progresyon göstermiş. Anne-baba ve diğer üç kardeşle hastalık bulgusu görülmemiştir. Hastalarda ve aile üyelerinde retinitis pigmentosa ve nistagmus saptanmamıştır.^[5]

Serum fitanik asit ve BOS protein seviyelerinin normal olması; anozmi, retinitis pigmentosa, kardiyak ve kutanöz anormalliklerin olmaması İwashita Sendromu'nu Refsum Hastalığı'ndan ayırmaktadır. İwashita Sendromu'nda önce kas zafiyeti ve postürel deformite, sonra görme bozukluğu ve sağırılık ortaya çıkarken; daha sonra anlatılacak olan Rosenberg Chutorian Sendromu'nda işitme kaybı önce görülmektedir.^[5]

Düşük penetrans nedeniyle klinik bulgular bireyler arasında farklılık gösterebilmektedir.^[5]

c. Rosenberg Chutorian Sendromu

İlk kez 1967 yılında tanımlanan Rosenberg Chutorian Sendromu (Charcot Marie Tooth Nöropati X Tip 5 veya CMTX5), X'e bağlı resesif kalıtlıdır.^[7] Fosforibozil pirofosfat sentetaz 1 (PRPS1) ilişkili bozukluklar spektrumunun bir parçasıdır.^[8] Mutasyonun genetik lokasyonu Xq22-q24 tür.^[2] Periferik nöropati, erken başlangıçlı sensörinöral işitme kaybı ve optik nöropati ile karakterizedir. Klinik bulgular, ailede X'e bağlı kalıtım paterninin saptanması ve PRPS1 genindeki patolojik varyantın gösterilmesiyle tanı koyulmaktadır.^[8]

Hastalık nadir görülür ve prevalansı bilinmemektedir. Farkındalığın az olması, yeterince tanınmaması prevalansın düşük olmasını açıklayabilir. Fenotip erkeklerde ortaya çıkarken kadın-

lar asemptomatik taşıyıcıdır. Erkekler patojenik geni kız çocuklarının hepsine aktarırken, erkek çocuklarına geçiş olmaz. Kadınlar her gebelikte mutasyonlu geni % 50 ihtimalle çocuklarına aktarır. Riskli aile üyeleri için taşıyıcılık testi mevcut olup tanı prenatal ve implantasyon öncesi koyulabilmektedir.^[8]

5 ila 12 yaş arasında başlayan periferik nöropati, alt ekstremitayı daha erken ve daha şiddetli etkileyerek yürüme bozukluğu yapar. Progresif periferik nöropati nedeniyle koltuk değneği ve tekerlekli sandalye ihtiyacı olmaktadır. Görme bozukluğu 7 ila 20 yaş arasında başlamaktadır. Zeka ve yaşam süresi normaldir.^[8]

Fundus muayenesinde bilateral optik diskler soluk ve atrofiktir. Optik nöropati progresiftir. VEP'te latansta uzama, P100 amplitüdünde azalma görülür. ERG normaldir. Motor sinir iletim hızları aksonal nöropati ile uyumludur. Sural sinir biyopsisinde demiyelinizasyon ve akson kaybı görülür. Saf ton odyogramlarında bilateral derin sensörinöral işitme kaybı görülür. Fibroblast, lenfoblast ve eritrositlerde ölçülebilen PRPS enzim aktivitesi azalmıştır.^[7,9] Serum ürik asit seviyesi normaldir.^[8]

Yeni semptomların varlığı ve hastalığın progresyonunun takibi için düzenli nörolojik ve oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Genetik, psikiyatri ve fizik tedavi ve rehabilitasyon konsultasyonu istenmelidir.^[8] Etambutol gibi ilaçların var olan klinik bulguları arttırdığı gösterilmiştir.^[10] Bu yüzden akkiz optik nöropati ve periferik nöropati yapan ajanlardan kaçınılmalıdır. İşitme kaybının erken teşhis ve tedavisi için aile öyküsü olan erkek bebekler neonatal dönemde odyometri ile değerlendirilmelidir.^[8]

Ayrıca tanıda değerlendirilmesi gereken hastalıklardan biri Arts Sendromu'dur. PRPS1 ilişkili bozukluklar spektrumunda incelenen Arts Sendromu'nda optik atrofi ve sağırlık görülürken, periferik nöropati yoktur. Hafif-orta derecede entellektüel bozukluk ve hipotoni vardır. Artmış enfeksiyon riski nedeniyle çocukluk çağında ölüm sıklığıdır.^[8]

X'e bağlı Charcot Marie Tooth Hastalığı'nın diğer 5 tipinde (CMTX1, CMTX2, CMTX3, CMTX4, CMTX6) çeşitli derecelerde sağırlık ve periferik nöropati görülür ve ayrıca tanıda akla gelmez. CMTX5, optik atrofi ve PRPS1 gen mutasyonu görülmesiyle diğerlerinden ayrılır.^[8]

Tedavide optik atrofinin sebep olduğu görme kaybı için rutin az görme yardımcıları kullanılmalıdır. Diyetle S-adenozil metiyo-nin (SAM) takviyesi Arts Sendromu'nda denenmiş ve nörolojik açıdan düzelme sağlamıştır. CMTX5 için fayda sağlayıp sağlamayacağı ise araştırılmayı beklemektedir.^[8] Askorbik asitin fareler üzerinde etkili olduğu gösterilmiş ancak CMT1A tanısı olan 700'den fazla hastada denenmiş, fayda sağladığı gösterilememiştir.^[2] Progesteron antagonistleri onapriston ve lonaprisan, farelerde nörolojik semptomları azaltmıştır. Zerdeçalın, CMT1B hastalığına sahip farelerde aksonal dejenerasyonu tetikleyen schwann hücre apoptozisini indüklediği gösterilmiştir. Histon deasetilaz 6'nın farmakolojik inhibisyonu, fareler üzerinde aksonal kaybı tersine çevirip, fonksiyonel iyileşme sağlamıştır. Zerdeçal ve histon deasetilaz 6 inhibitörleri, terapötik potansiyelleri nedeniyle insanlar üzerinde çalışılmayı beklemektedir.^[2]

Erken başlangıçlı sensörinöral işitme kaybı olan çocuklarda yürüme bozukluğu ve optik atrofi görüldüğünde CMTX5'ten (Rosenberg Chutorian Sendromu) şüphelenmek önemlidir.^[8]

OPTİK ATROFİ İLE KALITSAL MOTOR VE DUYUSAL NÖROPATİ VI

Kalitsal motor ve duyuşal nöropatiler 7 ayrı alt türe (Tip I-VII) ayrılır.^[3] CMT hastalığının en yaygın formu olan ve vakaların % 40'ını oluşturan, aksonal tipteki CMT 2A hastalığı, optik atrofi

ile birlikte görüldüğünde kalitsal motor ve duyuşal nöropati VI (KMDN VI) olarak adlandırılır.^[4,11,12] Bu birliktelik ilk kez 1889 yılında tanımlanmıştır.^[5,13] Hastalık mitokondriyal dış membran GTPaz proteinini kodlayan mitofusin gen (MFN2) mutasyonundan kaynaklanır. Nükleer DNA'da 1p36.2 genetik lokasyonunda bulunur ve otozomal dominant kalıttır.^[2,12,14,15] CMT2A'ya ek olarak Alzheimer, Parkinson, Huntington gibi nörodejeneratif hastalıklar da anormal MFN2 ekspresyonu ve aksonal dejenerasyonla ilişkilidir.^[11] Mitokondri iç membranında bulunan ve en yaygın saf otozomal dominant optik atrofi (Kjer) nedeni olan OPA-1 (optik atrofi-1) geni, MFN2 ile birlikte mitokondri dinamiğinden sorumludur. KMDN VI hastalarında OPA-1 mutasyonu olmamasına rağmen optik atrofi görülmesi bu şekilde açıklanabilir.^[2,3,11,12,14,15] LHON'de görülen mitokondriyal DNA mutasyonu bu hastalıkta yoktur.^[12]

KMDN VI hastalığında zeka düzeyi normaldir. Genellikle ilk dekada başlayan alt ekstremita kas atrofisi ve yürüme güçlüğü 2. dekada başlayan el kaslarında zayıflık ve atrofi takip etmektedir.^[12] Alt ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere titreşim ve ağrı duyusu kaybı görülür.^[13] İlerleyen yıllarda hastalarda görme keskinliğinde azalma olur ve ışık persepsiyonu düzeyine kadar düşebilir. Optik atrofinin başlangıç zamanı çocukluk çağından 6. dekada kadar değişebilmektedir. İşitme kaybı nadir de (% 4.6) olsa görülebilir.^[2,13-15] Temporalde daha belirgin olmak üzere optik diskte solukluk ve görme alanında santral skotom görülür. Renkli görme bozulabilir.^[13] Işık refleksleri, göz içi basıncı, ön segment yapıları, maküla, periferik retina ve vasküler yapılar çoğunlukla normaldir.^[3,12,16] Ekstraoküler kas fonksiyonları normal olmakla birlikte bazı vakalarda nistagmus görülebilir.^[3,12,13] Hemogram, elektrolitler, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, anti-nükleer antikor, eritrosit sedimentasyon hızı, FTA-ABS, B12, folat ve E vitamini seviyeleri normaldir.^[3] VEP'te amplitüde azalma görülür. Bazı hastalarda görme keskinliği, renkli görme ve görme alanındaki skotomlarda spontan düzelme gözlenir ancak optik disk solukluğu ve VEP'te görülen anormallikler kalıcıdır.^[16]

Her ikisi de otozomal dominant kalıtılan KMDN VI hastalığı ve Kjer tipi optik atrofi ayrıca tanısında renk körlüğünün tipi, son görme keskinliği ve eşlik eden sistemik hastalıklar incelenmelidir. Kalitsal optik atrofinin en yaygın formu olan ve 50.000'de 1 görülen Kjer'in dominant optik atrofinde mavi-sarı renk ayrımı bozulur ve 20/40 ile 20/400 arasında değişen orta derecede görme kaybı olur. Sistemik hastalık çoğunlukla eşlik etmez. KMDN VI'da ise son görme keskinliği ışık algısına kadar düşebilmekte ve kırmızı-yeşil renk körlüğü görülmektedir.^[3,13]

Yaygın görülen herediter optik nöropatilerden Leber'de kalıtım mitokondriyal olup, genelde sistemik hastalık eşlik etmez. Bozulmuş ATP üretimi ve oksidatif strese duyarlı olan retina gangliyon hücreleri primer olarak etkilenmektedir. Tipik olarak erkeklerde, daha az sıklıkla kadınlarda görülmektedir. Subakut, unilateral, ağrısız görme kaybıyla başlar ortalama 6-8 hafta sonra diğer göz tutulumu takip eder. Akut dönemde optik disk hipere-misi, peripapiller telenjektatik damarlar, vasküler kıvrımlanma ve retina sinir lifi tabakasında şişme meydana gelir. OCT' de önce temporal ve inferior kadrantlarda, daha sonra nazal ve süperior kadrantlarda RNFL kalınlık artışı olur. Kronik dönemde ciddi optik atrofi ve görme kaybına paralel diskromatopsi gelişir. KMDN VI, kalıtım paterni ve klinik özellikleri sayesinde LHON'den ayrılır.^[17,18] Bununla birlikte, iki hastalıkta da görme keskinliğinde spontan artış olabilmektedir.^[16]

KMDN VI tanısını koymak için oftalmolojik muayeneyi takiben, nörolojik muayene, elektrofizyolojik test ve sural sinir biyop-

sisi açısından bir nöroloğa sevk etmek uygundur.^[3] Sinir iletimi ve EMG'de aksonal sensörimotor nöropati bulguları görülür.^[13] Bu hastalara tanı sonrası genetik danışmanlık sunulabilir.^[3]

KMDN VI'nın etkili bir tedavi yöntemi yoktur. Ancak deneysel olarak fibroblast ve nöron kültüründe MFN2 aktivitesini yönlendirmek için minipeptidler tasarlanmış ve CMT2A hücre modellerinde mitokondriyal kusurları tersine çevirdiği gösterilmiştir.^[11,19] Elektron taşıma zincirinde yer alan ve antioksidan bir molekül olan koenzim Q10 (CoQ10) bir KMDN VI hastasında subakut görme kaybı için yüksek doz (200mg/gün) kullanılmış ve kısmi düzelleme sağlamıştır.^[4,20]

KMDN VI fenotipindeki bireylerin tüberküloz tedavisinde kullanılan etambutole karşı duyarlı oldukları bilinmektedir. Bu yüzden KMDN VI fenotipindeki bireylerde mevcut klinik bulguları kötüleştirebilecek optik nöropati yapan ajanlardan kaçınılmalıdır.^[10]

Hastalık fark edildiğinde aile üyelerinin de öyküsü alınıp muayene edilmelidir. Yavaş progresyon göstermesi sebebiyle henüz etkilenmemiş aile üyeleri olabileceği unutulmamalıdır.^[3]

KALITSAL DUYUSAL VE OTONOM NÖROPATİ TİP III (AİLEVİ DİSOTONOMİ)

Kalıtsal duyuşal ve otonom nöropati tip III (KDON tip III), ilk kez 1949 yılında Avrupa Yahudi kökenli çocuklarda tanımlanan, otozomal resesif kalıtıma sahip nadir görülen bir hastalıktır.^[21-23] Ailevi disotonomi (AD) veya Riley-Day Sendromu olarak da bilinir.^[24] Hastaların neredeyse tamamında (>%99) I-k B kinaz ilişkili proteini (IKAP veya Elongasyon-1 proteini, ELP-1) kodlayan gende homozigot nokta mutasyon vardır.^[21-23] IKAP, santral sinir sistemindeki nöronlar dahil tüm vücutta eksprese edilir.^[21] Embriyogenez ve erken gelişim döneminde, nöron göçünde ve miyelinizasyonda rol alır. Hasta bireylerin nöron ve retina dokusunda anormal IKAP gözlenirken, fibroblast gibi diğer hücrelerde normal protein ekspresyonu görülmektedir.^[21,24] Dokular arasındaki ekspresyon farkının sebebi henüz bilinmemektedir. AD infantil başlangıçlı, tam penetrasyona ve değişken fenotipe sahip bir hastalıktır.^[21,24]

Kusurlu IKAP, medulla spinaliste ve SSS'de bulunan primer duyu nöronlarını (afferent) ve afferent otonomik duyu sinirlerini etkilerken motor (efferent) nöronlar korunur.^[21,24] Beyin sapı, medulla spinalis dorsal kök ve sempatik gangliyonlarda nöron yıkımını takiben spinal atrofi ve periferik duyu aksonlarında azalma olur.^[24] Dengesizlik ve ataksik yürüyüş gelişir.^[21] Dilde fungiform papillalar yoktur.^[25] Disfajinin sebep olduğu siyalore ve rekürren aspirasyon pnömonisi, kronik akciğer hastalığıyla sonuçlanabilir.^[21,24] Ağrı ve sıcaklık hissi kaybına bağlı termal yaralanmalar, kesi yaralanmaları, kemik kırıkları ve dekübit ülserleri sık görülür.^[1,22] Derin tendon refleksleri alınmaz.^[24] Afferent baroreflaks yetersizliği ve plazma katekolamin düzeylerindeki artışa bağlı ortostatik hipotansiyon, paroksizmal hipertansiyon, taşikardi ve aşırı

terleme gibi disotonomik krizler bu hastalık için karakteristiktir.^[22,24,26] Kan basıncındaki bu düzensizlikler kronik böbrek hastalığı için zemin oluşturur.^[21] Bu klinik özellikler morbidite ve mortaliteden sorumludur. Uyku sırasında gelişen apne ve hipoventilasyon en sık ölüm nedenidir. Zeka düzeyi değişkendir. Hastaların bir kısmı mesane ve bağırsak kontrolü yapamazken bazı hastalar üniversiteden mezun olup normal çalışma hayatını sürdürebilir.^[21,23,24]

Hastaların oftalmolojik muayenesinde düşük görme keskinliği, kırmızı-yeşil diskromatopsi, korneal hipoestezi, alakrimi, rekürren korneal ülserler, nörotrofik keratopati, korneal opasite ve optik nöropati saptanabilir.^[21,25,27-29] Miyopi ve strabismus (% 93) eşlik edebilir.^[21,28] Fiksasyon ve takip, sakkadik göz hareketleri ile bozulur.^[28] Santral retinanın P gangliyon hücrelerinin etkilenmesiyle ortaya çıkan optik nöropati 7 yaşlarında başlar, progresiftir ve 30'lu yaşlarda yasal körlüğe ilerleyebilir.^[21,22] Optik nöropati %100 görülen bir bulgudur. Fundus muayenesinde temporalde daha fazla olmak üzere optik disk solukluğu belirgindir.^[24] OCT'de makuladaki gangliyon hücre tabakası ve makulopapiller RNFL de azalma olup periferik gangliyon hücreleri nispeten korunmuştur.^[24,28] Görme alanında santroçekal skotom ve jeneralize depresyon mevcuttur.^[24]

KDON tip III'de iyileştiren tedavi yoktur. Etkilenen organlara yönelik semptomatik tedavi (beta blokör, antiemetik, proton pompa inhibitörü, gastrostomi, PEG tüpü, skolyoz cerrahileri, antiviral vb.) yaşam kalitesini artırır. Kuru göz komplikasyonlarına yönelik 2-3 saate bir prezervan içermeyen suni gözyaşı damlaları, jeli, merhemleri ve gerektiğinde punktum tıkaçı uygulanmalıdır.^[21] Nörotrofik keratopatinin ciddi komplikasyonları için skleral destekli kontak lens ve tarsorafı denenebilir.^[21,27,29,30] Bulber konjonktiva ve korneayı örten gaz geçirgen lens (PROSE: Prosthetic Replacement of Ocular Surface Ecosystem) içerisine günde 2 kez %1'lik bevacizumab damla uygulaması kornea neovaskülarizasyonunu önlemede etkili bulunmuştur.^[31,32] İyileşmenin zayıf olması nedeniyle keratoplasti genellikle başarısızdır. Hastalarda sık görülen blefarit tedavi edilmeli ancak kornea hasarı durumunda prezervan içeren ilaçların kullanımı kısıtlanmalıdır.^[21]

Deneysel çalışmalarda 6-furfurylaminopurine (kinetin) 1000-1500mg/gün dozunda kullanılmış, kanda IKAP seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Hücre zarı komponenti olan fosfatidilserin, AD hücre ve hayvan modellerinde IKAP miktarını arttırmıştır. Ancak IKAP seviyelerini arttırmanın nörolojik semptomları ve optik atrofiyi geciktireceği veya önleyeceği henüz bilinmemektedir.^[21] Retina gangliyon hücrelerine intravitreal enjeksiyonla erişim şansı, gelecekteki tedavi yöntemlerini şekillendirebilecektir.^[21,33]

SONUÇ

Yukarıda anlatılan hastalıkların klinik özellikleri, optik atrofinin yaklaşık olarak ortaya çıkma zamanı ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar tablo-1 'de özetlenmiştir.

Tablo-1: Tabloda yer alan hastalıkların kliniğinde değişik düzeylerde optik atrofi, sağırılık ve periferik nöropati vardır. Semptom ve bulguların ortaya çıkış zamanı, eşlik eden diğer oftalmolojik ve sistemik hastalıklar ve kalıtım şekli ayırıcı tanıda yol göstericidir

Hastalık	İlk bulgu	Optik atrofi görülme yaşı	Kalıtım	Genetik bozukluk	Ayırıcı tanıda düşünülecek diğer hastalıklar:
Hagemoser Sendromu	Optik atrofi	Erken çocukluk ve okul çağı	OD		Wolfram(DIDMOAD) Sendromu*
İwashita Sendromu	Kas zafiyeti, postural bozukluk	10'lu yaşlar	OR		Sylvester Sendromu Jensen Sendromu
Rosenberg Chutorian Sendromu	Sağırılık, periferik nöropati, kas zaafiyeti	7-20 yaş	X'e bağlı resesif	PRPS1	Refsum Hastalığı Arts Sendromu
KDMN VI	Alt ekstremitelerde kas atrofi, yürüme güçlüğü	1.- 6. Dekad	OD	MFN2	Diğer CMT alt tipleri Kjer Optik Atrofi
Ailevi Disotonomi	Dengesizlik ve ataksik yürüyüş	7 yaş	OR	IKAP/ELP1	LHON Usher Sendromu CAPOS**

* DIDMOAD(Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi, sağırılık)

** CAPOS (serebellar ataksi, arefleksi, pes cavus, optik atrofi, sensörinoral iştme kaybı)

Periferik nöropatiler, yüksek morbidite ve mortaliteyle seyreden hastalıklardır. Motor ve duyu fonksiyonları azalmış, iştme kaybı gelişmiş hastalarda eşlik eden optik nöropati ve/veya optik atrofi varlığı yaşam kalitesinin daha da düşmesine neden olmaktadır. Hastalığın etyolojisinde yüzlerce farklı genin rol alması ve klinik spektrumun çok çeşitli olması, ayırıcı tanı ve tedavi aşamasında optik nöropatinin önemini artırmaktadır. Optik atrofi ile gelen hastalarda yürüme bozukluğu, ekstremitelerde kas atrofi ve sağırılığa dikkat edilmelidir. Kalıtım paterni açısından soygeçmiş sorgulanmalı, sporadik vakaların olabileceği akıldan tutulmalıdır. Hastalara az görme yardımları sunulmalı, sigara ve alkol tüketimi başta olmak üzere görmeyi azaltan diğer çevresel risk faktörlerini optimize etmeleri konusunda tavsiyede bulunulmalıdır. LHON'de olduğu gibi hedefe yönelik moleküller, kök hücre tedavileri ve gen terapileri gelecekte diğer kalıtsal optik nöropati nedenleri için de umut olabilecek gibi görünmektedir.

Kaynaklar

1. Eggermann K, Gess B, Hausler M, Weis J, Hahn A, Kurth I. Hereditary neuropathies. Dtsch Arztebl Int. 2018;115(6):91-97.
2. Baets J, De Jonghe P, Timmerman V. Recent advances in Charcot – Marie – Tooth disease. Curr Opin Neurol. 2014;27(5):532-540.
3. Voo I, Allf BE, Udar N, Silva-Garcia R, Vance J, Small KW. Hereditary motor and sensory neuropathy type VI with optic atrophy. Am J Ophthalmol. 2003;136(4):670-677.
4. Morena J, Gupta A, Hoyle JC. Charcot-Marie-Tooth: From molecules to therapy. Int J Mol Sci. 2019;20(14):3419.
5. Iwashita H, Inoue N, Araki S, Kuroiwa Y, City F. Optic atrophy, neural deafness, and distal neurogenic amyotrophy; report of a family with two affected siblings. Arch Neurol. 1970;22(4):357-364.
6. Hagemoser K, Weinstein J, Bresnick G, Nellis R, Kirkpatrick S, Pauli RM. Optic atrophy, hearing loss, and peripheral neuropathy. Am J Med Genet. 1989;33(1):61-65.
7. Kim HJ, Sohn KM, Shy ME, Krajewski KM, Hwanget M, Park JH et al. Mutations in PRPS1, which encodes the phosphoribosyl pyrophosphate synthetase enzyme critical for nucleotide biosynthesis, cause hereditary peripheral neuropathy with hearing loss and optic neuropathy (cmtx5). Am J Hum Genet. 2007;81(3):552-558.
8. Kim JW, Kim HJ, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE et al. Charcot-Marie-Tooth Neuropathy X Type 5. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
9. Torres RJ, Mateos FA, Puig JG, Becker MA. Determination of phosphoribosylpyrophosphate synthetase activity in human cells by a non-isotopic, one step method. Clin Chim Acta.1996;245(1):105-112.
10. Fonkem E, Skordilis MA, Binkley EM, Raymer DS, Epstein A, Arnold WD et al. Ethambutol toxicity exacerbating the phenotype of CMT2A2. Muscle Nerve. 2013;48(1):140-144.
11. Chandhok G, Lazarou M, Neumann B. Structure, function, and regulation of mitofusin-2 in health and disease. Biol Rev Camb Philos Soc. 2018;93(2):933-949.
12. Oh JH, Lee HS, Cha DM, Kang SY. Hereditary motor and sensory neuropathy type VI with bilateral middle cerebellar peduncle involvement. Exp Neurobiol. 2014;23(3):266-269.
13. Chalmers RM, Bird AC, Harding AE. Autosomal dominant optic atrophy with asymptomatic peripheral neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry.1996;60(2):195-196.
14. Züchner S, Mersyanova IV, Muglia M, Bissar-Tadmouri N, Rochelle J, Dadali EL et al. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. Nat Genet. 2004;36(5):449-451.
15. Bombelli F, Stojkovic T, Dubourg O, Echaniz-Laguna A, Tardieu S, Larcker K et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 2A: from typical to rare phenotypic and genotypic features. JAMA Neurol. 2014;71(8):1036-1042.
16. Züchner S, Jonghe PD, Jordanova A, Claeys KG, Guergueltcheva V, Cherninkova S et al. Axonal neuropathy with optic atrophy is caused by mutations in mitofusin 2. Ann Neurol. 2006;59(2):276-281.
17. Meyerson C, Stavern GV, McClelland C. Leber hereditary optic neuropathy : current perspectives. Clin Ophthalmol. 2015;9:1165-1176.
18. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Chinnery PF. Mitochondrial optic neuropathies - disease mechanisms and therapeutic strategies. Prog Retin Eye Res. 2011;30(2):81-114.
19. Franco A, Kitsis RN, Fleischer JA, Gavathiotis E, Kornfeld OS, Gong G et al. Correcting mitochondrial fusion by manipulating mitofusin conformations. Nature. 2016;540(7631):74-79.
20. Takahashi R, Ikeda T, Hamaguchi A, Iwasa K, Yamada M. Coenzyme Q10 Therapy in Hereditary Motor Sensory Neuropathy Type VI with Novel Mitofusin 2 Mutation. Intern Med. 2012;51:791-793.
21. Palma JA, Kaufmann L, Fuente C, Percival L, Mendoza C, Kaufmann H. Current treatments in familial dysautonomia. Expert Opin Pharmacother. 2014;15(18):2653-2671.

22. Kfir J, Wu M, Liu M, Raju L, Schuman JS, Ishikawa H et al. Longitudinal changes in the macula and optic nerve in familial dysautonomia. *J Neurol*. 2021;268(4):1402-1409.
23. Lefcort F, Mergy M, Ohlen SB, Ueki Y, George L. Animal and cellular models of familial dysautonomia. *Clin Auton Res*. 2017;27(4):235-243.
24. Mendoza-Santiesteban CE, Palma JA, Hedges TR, Laver NV, Farhat N, Norcliffe-Kaufmann L et al. Pathological confirmation of optic neuropathy in familial dysautonomia. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2017;76(3):238-244.
25. Estudillo AR, Saldivar GG, Soto IE, Cortez JG, Montenegro AS, Riley-Day syndrome in a hispanic infant of non-jewish Ashkenazi descent. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(7): ND01-ND02.
26. Kaufmann JN, Axelrod F, Kaufmann H. Cyclic vomiting associated with excessive dopamine. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(2):136-138.
27. Scanzera AC, Shorter E. Case series: management of neurotrophic keratitis from familial dysautonomia. *Optom Vis Sci*. 2018;95(8):678-681.
28. Mendoza CE, Hedges TR, Kaufmann LN, Warren F, Reddy S, Axelrod FB et al. Clinical neuro-ophthalmic findings in familial dysautonomia. *J Neuroophthalmol*. 2012;32(1):23-26.
29. Goldberg MF, Payne JW, Brunt PW. Ophthalmologic Studies of Familial Dysautonomia. *Arch Ophthalmol*. 1968;80:732-743.
30. Michaud L, Carrasquillo K. Piggyback cosmetic contact lens as an occlusion therapy in a patient with familial dysautonomia. *Eye Contact Lens*. 2010;36(6):367-370.
31. Yin J, Jacobs DS. Long-term outcome of using Prosthetic Replacement of Ocular Surface Ecosystem (PROSE) as a drug delivery system for bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization. *Ocul Surf*. 2019;17(1):134-141.
32. Cressey A, Jacobs DS, Remington C, Carrasquillo KG. Improvement of chronic corneal opacity in ocular surface disease with prosthetic replacement of the ocular surface ecosystem (PROSE) treatment. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2018;10:108-113.
33. Ueki Y, Shchepetkina V, Lefcort F. Retina-specific loss of Ikbkap/Elp1 causes mitochondrial dysfunction that leads to selective retinal ganglion cell degeneration in a mouse model of familial dysautonomia. *Dis Model Mech*. 2018;11(7):dmm033746.



Doç. Dr. Nurgül Örnek

1998 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. Aynı yıl Ankara Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında Uzmanlık eğitimine başlayıp 2003 yılında Uzmanlığını tamamladı. 2003-2007 yılları arasında Ankara Üniversitesi Sağlık Kültür ve Spor Dairesi Başkanlığında, 2007—2012 arasında özel göz hastalıkları merkezlerinde çalıştı. 2012 yılından bu yana Kırıkkale Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışmakta olup, 2015 yılında Doçentlik ve FEBO (Fellow of the European Board of Ophthalmology) ünvanını aldı. 100 den fazla Ulusal ve Uluslararası makalesi bulunmaktadır. Türk Oftalmoloji Derneği Kornea ve Oküler Yüzey ve Nörooftalmoloji birimi aktif üyesidir. Evli ve iki çocuk annesidir.