

İŞIK VE ELEKTRON MİKROSKOBİK BULGULARIYLA İKİ HEREDİTER SENSORİMOTOR NÖROPATİ VAKASI (TİP II)

Esra Tan** Ersin Tan* Kubilay Varlı* Abdurrahman Çiğer* Cengiz Güven**
Gülay Nurlu* Turgut Zileli*

Hereditör sensorimotor nöropati (HSMN), genellikle hereditör geçişli, yavaş progresyon gösteren ve simetrik motor tutulumla ortaya çıkan kronik seyirli bir hastalıktır (1). Histopatolojik ve klinik çalışmalarında çeşitli tiplere ayrılmıştır. Tip I, segmental demyelinizasyon, soğan-zarı formasyonu ve % 50 vakada iletim hızında azalma ile karakterize dominant geçişli bir bozukluktur. Tip II de ise aksonal dejenerasyon, hafif demyelinizasyon ile normal veya hafif azalmış iletim hızı mevcut olup genellikle dominant geçişlidir. En nadir görülen form olan ve erken bebeklik döneminde görülen resessif geçişli tip III de ise soğan-zarı oluşumu, ağır segmental demyelinizasyon mevcut olup iletim hızı oldukça yavaşlamıştır ve hızlı progresyon gösterir (1,4-5). Ayrıca tip IV (Refsum hastalığı), spastik paraplejiyle seyreden tip V, optik atrofiyle birlikte görülen tip VI ile retinitis pigmentosa'nın olduğu tip VII HSMN'nin diğer nadir formlarıdır (1).

Bu çalışmamızda HSMN tip II olarak kabul ettiğimiz anne ve babası birinci dereceden akraba olan iki erkek kardeşi klinik, elektrofizyolojik ve histopatolojik bulguları ile takdim etmekteyiz.

Vaka 1 : 18 yaşında erkek hasta bacaklarında 6 yıldır olan güçsüzlük ve uyuşma şikayetleriyle Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji departmanına başvurdu. Yapılan nörolojik muayenesinde her 2 alt ekstremitenin distallerinde % 20 - 30 kuvvet kaybı ile çorap tarzında hipoestezi, aşıl reflekslerinin alınmaması ile alt ekstremitelerde distallerinde pozisyon ve vibrasyon hissiyetinde kayıp tesbit edildi. Ru-

** A.Ü.T.F. Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı

* H.Ü.T.F. Nöroloji Anabilim Dalı

II. Milli Nöroloji Kongresinde Poster olarak sunulmuş ve özeti yayınlanmıştır (22 - 25 Ekim 1989).

tin idrar ve kan tetkikleri, serum kreatin fosfokinaz değeri normal olarak bulundu. EMG'de, alt ekstremitelerin distal kaslarında kronik parsiyel denervasyon mevcuttu. (Tablo I). Sural sinir aksiyon potansiyeli normal bulunmuştu. Hastadan sural sinir biyopsisi alınarak histopatolojik olarak incelenmiştir.

Tablo I : Birinci vakanın elektromyografi sonuçları.

Ön	R	L	İncelenen Kaslar	Tam Kası		Spontan Aktivite			M.U.A.P.	
				Amplitüd mV	Şekil	Fibri- lasyon	PKD	Fasikü- lasyon	Süre	Poli- fazi
x			Ext. Dig. Br.	3	T.O.	++	++	—	Nİ	Nİ
x			Tib. Ant.	2	Mixt	—	—	—	Nİ	N
x			Per. Longus	2	Mixt	—	—	—	Nİ	N
x			Gastrok.	2	Mixt	+	—	—	Nİ	N

Vaka 2 : Vaka 1'in erkek kardeşi olan 14 yaşındaki hastamız da ağabeyi gibi bacaklarında 1 yıldır ortaya çıkan güçsüzlük ve uyusukluk şikayetleriyle başvurdu. Nörolojik muayenesinde her 2 alt ekstremitede distallinde ve özellikle ayak dorsifleksiyonunda belirgin % 30-40 kuvvet kaybı ile çorap tarzında hipoestezi ile vibrasyon ve pozisyon hislerinde kayıp, patella ve aşıl reflekslerinde azalma tesbit edildi. Rutin idrar ve kan değerleri ile kreatin fosfokinaz seviyesi normal bulundu. EMG'de alt ekstremitelerin distal kaslarında belirgin olmak üzere ağır kronik parsiyel dejenerasyon ve motor ünit kaybı bulundu. Peroneal sinir distalde uyartılamadı, sural sinir duyu potansiyel amplitüdü normalden düşük kaydedildi (Tablo II). Sural sinir biyopsisi alınarak histopatolojik olarak incelendi.

Tablo II : İkinci vakanın elektromyografi sonuçları.

Ön	R	L	İncelenen Kaslar	Tam Kası		Spontan Aktivite			M.U.A.P.	
				Amplitüd mV	Şekil	Fibri- lasyon	PKD	Fasikü- lasyon	Süre	Poli- fazi
x			Tib. Ant.	3	T.O.	+	+	—	Nİ	Nİ
x			Peroneal Long	3	T.O.	+	—	—	Nİ	Nİ
x			Gastrok.	2.5	Mixt	+	—	—	Nİ	N
x			Ext. Dig. Br.		İstemli Kasılma Yok	++	++	—	—	—

Her iki hastada alt ekstremitelerde distal kaslarındaki denervasyon mevcudiyeti ve sinir iletim hızlarının normal veya hafif düşük bulunması, aksonal kayıplı seyreden tip II HSMN ile uyumlu olarak değerlendirildi.

MATERYAL VE METOD

Her iki vakanın sural sinirinden alınan biyopsi örnekleri +4 C'de 0.2 M (pH = 7.4) fosfat tampon içindeki % 3 gluteraldehitte 4 saat süreyle tesbit edildi. Daha sonra 0.1 M fosfat tamponla yıkanarak oda ısısında 90 dakika % 1 OsO₄'le ikinci tesbit yapıldı. Doku blok halinde uranil asetatla boyandı ve dereceli etanollerde dehidrate edildi ve araldite CY 212 (Glavert, 1974) materyaline gömüldü.

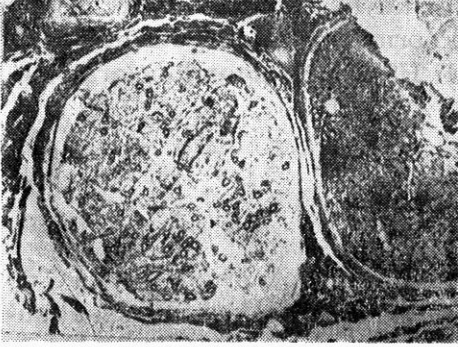
LKB ultratome III'da cam bıçakla 1 µm'lik yarı ince ve 0.5-0.6 µm'lik ince kesitler alındı. Yarı ince kesitler toluidin mavisiyle boyanıp, Carl-Zeiss fotomikroskopunda çekilen resimlerle incelendi. İnce kesitler ise, uranil asetat ve kurşun sitratla boyanıp Zeiss EM 9S elektron mikroskobu altında alınan fotoğraflarla değerlendirildi.

HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Işık mikroskobik incelemede; transvers kesitlerde myelinli liflerde azalma (Resim 1), akson çapına uymayacak oranda myelin kılıfının ince olması (remyelinizasyon) (Resim 1,4), rejenerasyon kümeleri (Resim 4,5) ve belirgin endoneural kalınlaşma gözlemlendi.

Elektron mikroskobik incelemelerde de ışık mikroskobik verileri destekler şekilde myelinli liflerde azalma, kollagen demetlerde artış ve endoneural kalınlaşma (Resim 2,5) izlendi.

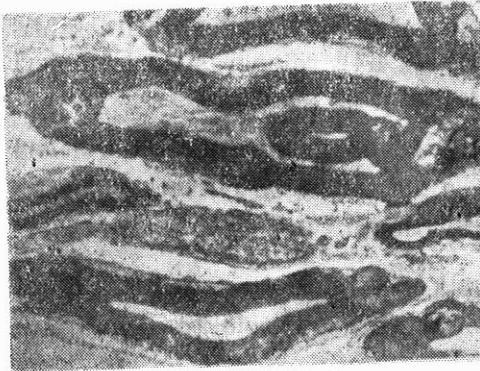
Işık mikroskobik ve elektron mikroskobik fotoğraflarda dikkat çekecek ölçüde demyelinizasyon, remyelinizasyon, elektron yoğunluğunda değişiklik ve konfigürasyon bozukluğu vardı (Resim 3-5). Normal görünümde myelinli liflerin yanında hatalı myelin yapımına ve yıkımına bağlı olarak (dismyelinizasyon) dejenere lifler ve myelin kılıfta yer yer ayrılmalar gözlemlendi (Resim 3,5). Myelinsiz lifler morfolojik olarak normal görünümde ancak sayıca azalmıştı (Resim 3-4).



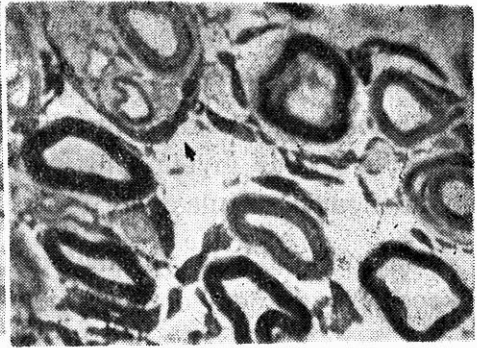
Resim 1 : 1. vakanın sural sinir biyopsi materyalinde, ışık mikroskop altında transvers kesitte myelinli liflerde azalma görülüyor.



Resim 2 : 2. vakaya ait bir elektronmikrograf; myelinli ve myelinsiz lifler görülüyor. Miyelinsiz lifler normal görünümde, sol alt köşede myelinli lifde dejenerasyon görülüyor. Endoneural bağ dokusunu yapan kollen liflerde artış izlenmektedir.



Resim 3 : 1. vakaya ait x1900 büyütme de bir elektronmikrograf. Myelinli liflerde kontur bozukluğu hatalı myelin sentezine bağlı, kılıfta yer yer ayrılmalar görülmekte.



Resim 4 : 2. vakaya ait ışık mikroskopik fotoğrafta etrafı bağ dokusu ve Schwann hücre uzatılarıyla çevrelenmiş, 3-4 ince myelinli lif içeren rejenerasyon demetleri görülüyor (okla işaretli).



Resim 5 : 1. vakaya ait x1600 büyütmede bir elektronmikrograf rejenerasyon demeti (ok); hatalı myelin yapımına bağlı, kılıfta ayrılmalar, endoneural kalınlaşma ve para-aksonal myelin yapımı (dismyelinizasyon) (ok başı) görülüyor.

TARTIŞMA

Hereditör sensorimotor nöropati tip II'de semptomlar genellikle 2 ile 5. dekatlar arasında ortaya çıkmaktadır. Otozomal resessif vakalar bildirilmişse de genellikle otozomal dominant olarak geçiş göstermektedir. Kas güçsüzlüğü ve/veya atrofi daha çok alt ekstremitelerin distalinde ortaya çıkar, patella ve aşil reflekslerinde azalma veya kayıp mevcuttur. Hastalık sinsi seyirli olup semptomlar ortaya çıktıktan sonra yavaş gidiş gösterir ve prognozu iyidir, motor kaybın yanında sensoriyel tutulum da görülür (7). HSMN tip II'nin bu klinik bulguları her 2 vakamızdaki bulgular ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca bu vakalarda sinir iletim hızları normal veya azalmış olabilir ve sural sinir biyopsilerinde soğan-zarı formasyonu yoktur (1,5).

Sural sinir biyopsilerinin incelenmesinde HSMN'lerin tüm tiplerinde myelinli ve myelinsiz sinir liflerinde değişik oranlarda azalma görülmektedir (demyelinizasyon). HSMN tip I'de özellikle 8 μ m'nin

üstündeki büyük myelinli liflerde olmak üzere myelinli liflerde azalma, segmental demyelinizasyon-remyelinizasyon vardır. Myelinsiz lifler normal görünümündedir (1-2,4-6). Tip II'de özellikle distalde myelinli lifler azalmıştır. Küçük myelinli lifler rejenerasyon demetlerini yaparlar (1-5). Myelinsiz lifler bir miktar azalır. En ağır kayıp tip III de gözlenir. Çapı en fazla 5 μm olan küçük myelinli aksonlar kalmıştır (1,4-5) ve myelin kılıfı çok incedir.

HSMN'de, demyelinizasyon ve onu takiben remyelinizasyon aynı anda olmaktadır. Remyelinizasyonu gösteren iki kriterden biri, akson çapına göre myelin kılıfının ince olmasıdır. İkincisi ise, akson çapının kalınlığına oranla internodal mesafelerin normalden kısa olmasıdır. Ancak bunu tesbit etmek güçtür. Liflerin tek tek uzunlamasına kesitlerle incelemesi gerekir. İki vakamızda da myelinli liflerde ileri derecede azalma yani demyelinizasyonun yanında yeniden yapımı gösteren, akson çapına uymayan incelikte myelin kılıfı içeren, remyelinize lifler görüldü. Rejenerasyon kümelerini oluşturan ince myelinli 3-4 lifin Schwann hücre uzantıları ve kollagen demetlerle çevrelenmesi (3-5) resim 4,5 de gösterilmiştir.

Aynı aksondaki tekrarlayan demyelinizasyon ve remyelinizasyon atakları soğan-zarı formasyonuna neden olur. Soğan-zarı formasyonu, birden fazla Schwann hücresi uzantısının basal lamia (eksternal lamina) ve kollagen demetleriyle birlikte aksonu çevrelemesidir. HSMN tip I'de fazla olmak üzere tip III'de de soğan-zarı formasyonu gözlenir. Tip II'de ise genellikle görülmez. Yaşla birlikte soğan-zarı formasyonu artar (1,3-7). Takdim ettiğimiz 2 vakada da soğan-zarı formasyonuna rastlamadık.

Endoneurium ve perineuriumu yapan bağ dokusunda HSMN'de kalınlaşma vardır ve bu artış en çok tip I'de vardır (1-2,4-6). Myelin yıkımından artakalanları temizleme fonksiyonu olduğu düşünülen vakuollü fibroblastlar ve makrofajlar görülebilir (4-5). Her iki vakanın elektron mikroskopik incelemelerinde, iri eukromatin nükleuslu, kromatin ağı nükleus membranı etrafında yoğunlaşmış, sitoplazmasında vakuoller bulunan fagozom içermeyen hücreler gördük (Resim 6) ve bunların vakuollü fibroblast olduğunu düşündük.

Sonuç olarak takdim ettiğimiz bu iki vaka klinik, elektrofizyolojik ve histopatolojik bulgular eşliğinde HSMN tip II olarak kabul edilmiştir. HSMN'li vakaların tedavisinde kortikosteroidler ve diğer immunosüpresif ajanlar kullanılmasına rağmen yüz güldürücü sonuç-



Resim 6 : Vakuoller içeren fibroblast olduğunu düşündüğümüz iri eukromatin nukleuslu hücre okla gösterilmiştir.

lar alınmaması nedeniyle (1) her iki vakamıza ve ailelerine genetik danışma verilmiş ve hastalar rehabilitasyon programına alınmıştır.

ÖZET

Bu çalışmada alt ekstremitelerde distal adelerde kuvvet kaybı ve çorap tarzında hipoestezi, derin duyu kaybı ile alt ekstremitelerde azalma tesbit edilen ve histopatolojik tetkiklerle Tip II herediter sensorimotor nöropati teşhisi konan 2 erkek kardeş, elektron mikroskopik bulguları ile birlikte takdim edilmektedir.

SUMMARY

Hereditary Sensory And Motor Neuropathy - Electron Microscopy A report of two cases with electron microscopic findings

In this paper, we present two brothers with distal weakness of lower extremities. They had also a marked decrease in pin sensation with a marked diminution in perception of joint position and vibration in a stocking distribution. Electrophysiologic and electron microscopic findings were compatible with hereditary sensory and motor neuropathy (type II).

KAYNAKLAR

1. Dyck PJ : Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory, and autonomic neurones. In *Peripheral Neuropathy, Volume 2. Second edition.* Edited by P.J. Dyck, P.K. Thomas, E.H. Lambert and R. Bunge, Philadelphia and London : W.B. Saunders p : 1600.
2. Hughes JT Brownell B : Pathology of peroneal muscular atrophy (Charcot-Marie-Tooth disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 35 : 648, 1972.
3. Ludwin SK : Remyelination in the central nervous system and the peripheral nervous system. *Adv Neurol* 47 : 215, 1987.
4. Ouvrier RA McLeod JG Conchin TE : The hypertrophic forms of hereditary motor and sensory neuropathy. *Brain* 110 : 121, 1987.
5. Rossi LN Lütschig J Meier C Vassella F : Hereditary motor sensory neuropathies in childhood. *Develop Med Child Neurol* 25 : 19, 1983.
6. Ruiz C Rivas F Ramirez-Casillas G Vazquez-Santana R Mendoza-Chalita B Feria-Velasco A Tapia-Arizmendi G Cantu JM : A distinct congenital motor and sensory neuropathy (neuronal type) with dysmorphic features in a father and two sons. A variant of Charcot Marie-Tooth disease. *Clin Genetics* 31 : 109, 1987.
7. Vogel P Gabriel M Goebel HH Dyck PJ : Hereditary motor sensory neuropathy type II with neurofilament accumulation : New finding or new disorder? *Ann Neurol* 17 : 455, 1985.