

## Distal Simetrik Polinöropati Şeklinde Prezente Olan Basınç Felçleri İle Beraber Olan Hereditör Nöropati Olgusu

*Hereditary Neuropathy With Liability To Pressure Palsies Case  
Which is Presenting as Distal Symmetric Polyneuropathy*

Tahir Kurtuluş YOLDAŞ<sup>1</sup>, Hava Dönmez KEKLİKOĞLU<sup>1</sup>,  
Yıldız ÇORUH<sup>1</sup>, Hayriye Gül POLAT<sup>1</sup>, Ersin TAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Y.B.E.A.H. 3. Nöroloji Kliniği, Ankara

<sup>2</sup> Hacettepe Ün. Tıp Fak. Nöroloji A.D., Ankara

**ÖZET:** Basınç felçleri ile beraber olan hereditör nöropati (HNPP), heterojen bir fenotipe sahiptir. HNPP’de karakteristik olarak minör travmaları takiben ortaya çıkan tekrar eden mononöropatiler oluşur. Klinik bulguların bir kısmının Charcot-Marie-Tooth (CMT) hastalığıyla çakışması nedeniyle, HNPP hastaları yanlışlıkla CMT tanısı alabilir. HNPP ve CMT hastalıklarının her ikisinde de demyelinizan nöropati izlenmekle beraber, elektrofizyolojik ve patolojik bulguları oldukça farklıdır. Biz bu bildiride, dört ekstremitayı etkileyen periferik nöropatisi olan ve CMT bulguları izlenen 22 yaşında bir HNPP olgusunu sunuyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** HNPP, polinöropati, CMT

**ABSTRACT:** Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) phenotypes are heterogeneous. HNPP is characterised by recurrent mononeuropathies following minor trauma. Mild overlap of clinical features with Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease may lead patients with HNPP to be misdiagnosed as having CMT. HNPP and CMT are both demyelinating neuropathies, however, their pathological, and electrophysiological features are quite distinct. We describe the HNPP case of a 22 year-old man who presented with peripheral polyneuropathy affecting the four limbs and overlap of features with CMT disease.

**Key Words:** HNPP, polyneuropathy, CMT

### GİRİŞ

Basınç felçleri ile birlikte olan hereditör nöropati (HNPP); otozomal dominant geçişli, yavaş ilerleyen, genellikle ağrısız olan ve sıklıkla minör travma veya bası sonucu ortaya çıkan, tekrar eden akut periferik mononöropatiler ile karakterizedir (1,2,3,4,5,6,7,8). Sıklıkla bilinen tuzaklanma bölgelerinde; peroneal, ulnar, median ve radial sinirleri tutar, asimetrik ve multifokal nöropati şeklinde ortaya çıkar (2,4,12). HNPP’nin ilk atağı sıklıkla adolesan ve genç erişkin döneminde görülür (1,3,9,10,11,12). HNPP patogenezi, sosis benzeri oluşum (tomakül) olarak bilinen myelin kılıfın fokal kalınlaşması ve remyelinizasyon ile karakterizedir (1,4,5,10,11). Tomaküller hem motor hem de duysal sinirlerde görülür (7). Bu nedenle bu hastalığa tomaküler nöropati adı da verilir (4,11,12). Sinir biopsisinde tomoküllerin saptanması Charcot-Marie-Tooth

(CMT) tip 1A’dan ayırımını sağlar (1,5). CMT’de sinir biopsisinde soğan zarı formasyonu ile birlikte segmental demyelinizasyon gözlenir (1,4,5,10,11)

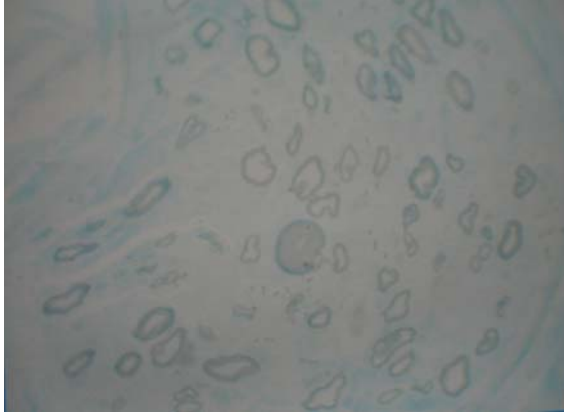
EMG’de bası bölgelerinde ve distal sinir segmentlerinde multifokal veya segmental iletim hızı yavaşlaması, uzamış distal latans, motor sinir iletim hızında hafif yavaşlama, duysal sinir iletim hızında diffüz yavaşlama ve aksiyon potansiyeli amplitüdlerinde azalma gözlenir (2,3,4,5,7,8).

Atakların semptom spektrumu çok geniştir; tekrarlayıcı akut atak tek ekstremitede olabileceği gibi bazen birden çok periferik siniri tutarak multipl mononöropati veya ileri yaştaki olgularda hafif jeneralize nöropati gelişebilir (13,14). Etkilenen sinirde ani başlayan, ağrısız ve sıklıkla tam düzelme gösteren felçler gelişir (15).

### OLGU

22 yaşında, düzenli spor yapan üniversite öğrencisi hasta, son 3 aydır ayaklardan başlayıp son 1 aydır ellerde devam eden, aralıklı olarak ortaya çıkan yanıcı tarzda ağrı yakınması ile kliniğimize baş-

vardı. Çocukluğundan itibaren zaman zaman tüm vücudunda yanıcı şekilde ağrı, dengesizlik, düşme öyküsü olduğu belirtildi. Aile öyküsünden benzer yakınmaları olan başka bir hastanın olmadığı öğrendi. Fizik muayene bulguları normal sınırlar içinde bulundu. Nörolojik muayenede eldiven-çorap tarzı yüzeysel duyu kusuru ve yürüyüş ataksisi saptandı. Hemogram ve biyokimya değerlerinin, troid fonksiyon testlerinin normal olduğu görüldü. Beyin omurilik sıvısında (BOS) hücre saptanmadı, protein normal sınırlar içindeydi. Hastamızın elektromyografi (EMG)'sinde; sağ median, ulnar sinirde parmak bilek segmentinde duyu iletim hızı yavaş bulundu, ayrıca sağ median, ulnar, peroneal ve tibial sinirde distal motor latans uzun ve motor iletim hızı yavaştı. Peroneal ve tibial F yanıt latansı uzun bulundu. Bu elektrofizyolojik bulguların sensorimotor demyelinizan polinöropati ile uyumlu olduğu düşünüldü. Sural sinir biyopsisinde sinir lifi sayısında hafif derecede kayıp izlendi. Bağ dokusu ve vasküler yapılar normal olup inflamatuvar reaksiyon saptanmadı. Bütün fasiküllerde miyelinli sinir lifi sayısında hafif derecede kayıp mevcuttu. İnce miyelinli lifler mevcut olup bir kısmına schwan hücre proliferasyonu eşlik etmekteydi. Her fasikülde birkaç adet tomakül izlendi (Resim 1). Demiyelizan özelliklere tomaküllerin eşlik ettiği sural sinir biopsisi HNPP ile uyumlu bulundu.



Resim 1.

## TARTIŞMA

HNPP tekrar eden akut uyuşma, mononöropati ve pleksopati atakları ile karakterize olan otozomal dominant geçişli bir sendromdur (4,16,17). Başlangıcı ikinci veya dördüncü dekadlarda olabilir (18,19). Semptomların genellikle yetişkin yaşta or-

taya çıkmasına rağmen çocuk yaşta başlayan olgularda bildirilmiştir(3). Bizim olgumuzda da çocukluk yaşlarından itibaren ortaya çıkan yanıcı tarzda ağrı, düşme ve dengesizlik yakınmaları tanımlanmaktadır. Başlangıç yaşı göz önüne alınırsa çok daha nadir görülen çocukluk yaşında başlayan tiple uyumludur. HNPP nadir görülen bir sendrom olmakla beraber literatürde CMT prevalansına yakın sıklıkta görüldüğü ileri sürülmektedir. Finlandiya'da yapılan bir araştırmada HNPP prevalansı 16/100000 iken CMT prevalansı 20/100.000 bulunmuştur (10). Otozomal dominant bir sendrom olduğu kabul edilmekle beraber aile öyküsü olan hastaların oranı %20-78 arasında değişmektedir, bu farklılık asemptomatik taşıyıcıların varlığı ya da yeni mutasyonlarla açıklanmaktadır (8). Mauren Horton'un 2006 yılında yayınladığı literatürde beş ayrı fenotip tanımlanmıştır; Klasik HNPP, akut kol paralizisi, CMT benzeri polinöropati, Konfluen mononöropati multipleks ve oligosemptomatik fenotip. Klasik HNPP asimmetrik, ağrısız, önemsiz bir travmayı takiben ortaya çıkan tuzak nöropatilerle gider, yaygın değildir (12). Avrupa literatüründe ilk kez De Jong ve İngiliz literatüründe Davies tanımlamıştır (12,16). Earl ve arkadaşları (1964), hastalığın elektrofizyolojik olarak, klinik olarak etkilenen ve etkilenmeyen sinirlerde özellikle tuzaklanma bölgelerinde daha belirgin olan duysal ve motor iletim hızlarında yavaşlamaya yol açtığını bildirmişlerdir (12,17).

CMT benzeri polinöropatide bulgular bilateral ve genellikle simetrik olup, yavaş progresyon gösterir. Eldiven çorap tarzı duyu kusuru, özellikle ayaklarda olan ilerleyici güçsüzlük ve atrofi HNPP'nin bu fenotipini düşündürür. HNPP genellikle yavaş ilerleyen, ağrısız ve fokal tutulum gösteren nadir bir herediter hastalık olmasına rağmen yaygın polinöropati ve ataksi ile başvuran hastada ayırıcı tanıda düşünülebilir. Bizim hastamızda fokal tutulum gösterip, yavaş ilerleyen ancak ağırlı jeneralize nöropati mevcuttu. Bacaklarda ve kollarda yaygın tutulum vardı, nörolojik muayenede eldiven çorap tarzı duyu kusuru ise polinöropati lehineydi. Anamnez, EMG ve sinir biopsisiyle tomaküler nöropati (HNPP) tanısı düşünüldü. Polinöropati bulgularının yaygın ve simetrik olması CMT benzeri polinöropati alt tipine uygun bulundu. Bizim olgumuz gibi simetrik polinöropati bulguları olan hastalarda yanlışlıkla CMT tanısı düşünülebilir (10). Bu nedenle CMT ile ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. CMT 1A ve HNPP aynı kromozomal bölgenin etkilenmesine bağlı meydana gelmesine rağmen de-

ğişik klinik fenotipler gösterirler (6). CMT1A hastalarında yavaş sinir iletim hızıyla karakterize progresif sensorimotor nöropati gelişir. Buna karşın HNPP hastalarında sadece mekanik bası bölgelerinde iletim yavaşlaması, geçici fokal motor ve duysal defisitler gözlenir (6). En sık fokal nöropati gelişen bölgeler fibula başında peroneal sinir, dirsekten dirsek, bilekte karpal tünel sendromuna neden olan median sinir tutulumudur, bazen brakial pleksus ve radial sinir de etkilenebilir(9).

CMT (Charcot-Marrie-Tooth) ile HNPP'nin ayırıcı tanısında; EMG bulguları da önemlidir. CMT'de yaygın ileti yavaşlaması olmasına rağmen HNPP'de sadece tuzak bölgelerde (diz, dirsek, bilek) ileti yavaşlaması gözlenir (9,11,14). Bu bölgelerdeki tekrarlayan minör travmalar HNPP'deki özgün iletim yavaşlamasına neden olur(8). Elektrofizyolojik incelemede HNPP tanısını destekleyen tuzaklanma bölgelerinde demiyelinizasyon bulguları saptanır(10). Ayrıca hemen hemen tüm HNPP olgularında tuzak nöropatilerden ayrı olarak arka planda bir polinöropati bulunur. Bazı yazarlar bu polinöropatinin multipl fokal defisitler nedeniyle gelişmiş olabileceğini düşünmektedir (10). Anderson ve arkadaşları ise HNPP'li hastalardaki bu polinöropatinin tuzak nöropatilerle ilgili olmadığını ileri sürmektedir.

HNPP'li hastaların kas biyopsisi tipik olarak motor sinirlerin denervasyon sürecini düşündüren reinervasyon bulguları gösterir (9). Sinir biyopsisinde sinir iletim hızında yavaşlama saptanmış olan sinir liflerinde incelmeye gözlenir. Ayrıca klinik olarak etkilenmiş veya etkilenmemiş olan tüm sinirlerde tomakül olarak isimlendirilen, myelin tabakasında sosis şeklinde kalınlaşma gözlenir. Nöropatolojik olarak miyelin kılıfında sosis şeklindeki kalınlaşma ilk kez 1972'de Behse ve arkadaşları tarafından tanımlanırken daha sonra Madrid ve Bradley (1975) hastalığa tomaküler nöropati adını vermiştir (12,17). Bizim olgumuzun sinir biyopsisinde demiyelinizan özelliklere eşlik eden ve her fasikülde birkaç adet görülen tomaküler oluşumlar izlendi.

Özetle bizim olgumuzda yaygın, simetrik, tekrarlayan ağır mononöropatilerin varlığı ve sural sinir biopsisinde tomaküllerin saptanması HNPP tanısını düşündürdü. Tutulumun jeneralize olması EMG'de sensorimotor polinöropati saptanması; tanımlanan beş fenotipten HNPP'nin CMT benzeri polinöropati alt tipine uymaktaydı. Nadir görülen bir HNPP tipi olması nedeniyle sunuma değer bulundu.

## KAYNAKLAR

1. Ichikawa K, Nezu A, Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in childhood. *Brain and Development* 27(2005)152-154.
2. Horowitz SH, Spollen LE, Yu W, Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1629-1631.
3. Lönnqvist T, Pihko H. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) in a toddler presenting with toe walking, pain and stiffness. *Neuromuskuler Disorders* 13(2003) 827-829
4. Koç F, Güzel R, Benlidayı C, Yerdelen D. A rare genetic disorder in the differential diagnosis of the entrapment neuropathies. *Journal of Clinical Rheumatology* 2006;12(2);78-82.
5. Chua Y, Lim YW, Lam KS, Low CO. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Singapore Med J* 2006;47(7):625.
6. Shy M, Scavina M, Clark A, Krajewski K, Li J, et al. T118 M PMP 22 Mutation Causes Partial Loss of Function and HNPP-like Neuropathy. *Ann Neurol* 2006;59:358-364.
7. Koike H, Hirayama M, Yamamoto M, to H, Hattori N, et al. Age associated axonal features in HNPP with 17p11.2 deletion in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76;1109-1114.
8. Hong YH, Kim HJ, Sung JJ, Kim SH, Lee KW. Clinical and electrophysiologic features of HNPP patients with 17p11.2 deletion. *Acta Neurol Scand* 2003;108:352-358.
9. Glass H, Srour M, Pari G, Progressive Limb Weakness and Sensory Loss in Young Woman. *MJM* 2000;5:85-89.
10. Kumar N, Cole J, Parry J. Variability of Presentation in Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsy Results in Underrecognition. *Annals Newyork Academy of Sciences* 2006; 344-349.
11. Horowitz SH, Spollen LE, Yu W. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1629-1631.
12. Soysal A, Arpacı B, Altıntaş H, Clinical Electrophysiological, pathologic and genetic findings in a family with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Journal of Neurological Sciences*
13. Chang I. "Diagnosis of Peripheral Neuropathies". <http://www.thecni.org/reviews/13-2-p11-chang.htm/01.08.2007>
14. Li j, Krajewski K, Lewis RA. Loss of function phenotype of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Muscle and Nerve* 2004;29:205-210.
15. Giambonini G, Buchstaller J, Sommer L. Distinct disease mechanisms in peripheral neuropathies. *Neurobiology of Disease* 2005;18:656-668.

16. Goudier R, LeGuern E, Gugenheim M, Tardieu S, Maisonobe T, et al. Clinical electrophysiologic and molecular correlations in 13 families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and a chromosome 17 p.11.2 deletion. *Neurology* 1995; 45: 2018-2023.
17. Windebank AJ. Inherited recurrent focal neuropathies. In: *Peripheral Neuropathy Third Edition*, Eds, Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1993, pp. 1137-1148.
18. Sander S, Ouvrier RA, McLeod JG, Nicholson GA, Pollard JD. Clinical syndromes associated with tomacula or myelin swellings in sural nerve biopsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;689:483-488.
19. Pareyson D, Solari A, Taroni F, Botti S, Fallica E, et al. Detection of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies among patients with acute painless mononeuropathy or plexopathy. *Muscle nerve* 1998; 21: 1686-1691.