

Optik Atrofi, İşitme Kaybı ve Periferik Nöropati Olgusu

Bülent Kara*, Aytaç Yaman**, Banu Küçükemre**, Meral Özmen***, Yeşim Parman****

Hızlı ilerleyen optik atrofi, işitme kaybı ve periferik nöropatisi olan, başka sistem tutulumu bulgusu saptanmayan, anne babası arasında akrabalık tanımlanmayan 5 yaşındaki kız çocuğu sunulmuştur. Ailede benzer hastalık öyküsü yoktu. Dört yaşına kadar mental ve motor gelişimi normal seyretmişti. Dört yaşından sonra önce görme fonksiyonu kaybolmaya başlamış, bunu işitme kaybı, yürüme güçlüğü ve ellerini kullanamama izlemiştir. Metabolik hastalık tarama testlerinde özellik yoktu. Sural sinir biyopsisinde ağır akson kaybının eşlik ettiği dismiyelizan nöropati bulgusu saptandı. Kas biyopsisinde denervasyon bulguları gözlemlendi. Olgunun optik atrofi, işitme kaybı ve periferik nöropati birlikteliğinin otozomal resesif ya da dominant formlarının ağır bir varyantı olduğu veya farklı yeni bir herediter nöropati tipi olabileceği düşünüldü.

Anahtar sözcükler: herediter nöropati, optik atrofi, işitme kaybı, periferik nöropati

Optic Atrophy, Hearing Loss, And Peripheral Neuropathy- A Case Report

We report on a 5-year-old girl of non-consanguineous Turkish parents, with rapidly progressive optic atrophy, sensorineural hearing loss, and peripheral neuropathy, without any other system involvement. There was any other family members with similar clinical findings. She had normal mental-motor developmental milestones until the age of four, then she started to lose her vision which was followed by deafness, difficulty in walking and using her hands. Metabolic disease screening tests were normal. Sural nerve biopsy demonstrated dysmyelinating neuropathy with severe axonal loss. The patient's clinical picture may be compatible with a hereditary neuropathy associated with optic atrophy and hearing loss.

Key words: hereditary neuropathy, optic atrophy, hearing loss, peripheral neuropathy

* Yard. Doç. Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Derince, Kocaeli

** Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

** Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

*** Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul

**** Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

Yazışma Adresi: Yard. Doç. Dr. Bülent Kara

Ömerpaşa Caddesi Güvenç Sokak No 17 Burç Ap No 3, 34730, Göztepe, Kadıköy, İstanbul

Tel: (ev) 0216 369 2466 (iş) 0 212 414 2000 (dahili hatlar; 31879 - 32836) (GSM) 0 544 – 361 7150 e-posta: bulentkara@excite.com

Giriş

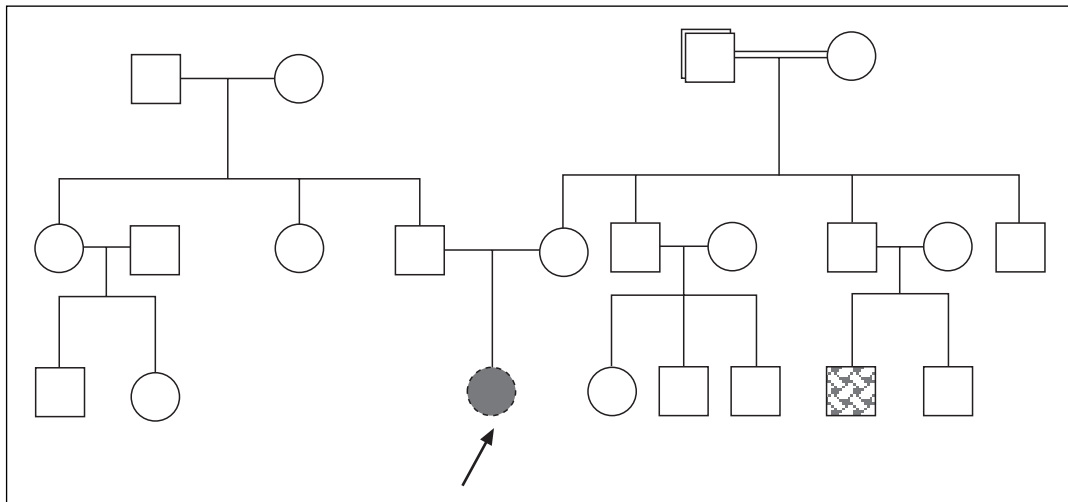
Hereditör nöropatiler periferik sinirlerin ilerleyici seyirli bir grup hastalığıdır. Klinik tabloda motor bulgular daha hakimdir, bunu duysal ve otonomik bulgular izler. Optik atrofi ve/veya işitme kaybı hereditör nöropatilerin bazı formlarına eşlik edebilir. Optik atrofi, işitme kaybı ve periferik nöropati üç farklı genetik formda tanımlanmıştır; otozomal dominant (OMIM No. 165199), otozomal resesif (OMIM No. 258650) ve X'e bağlı resesif (OMIM No. 311070). X'e bağlı resesif tipte erken başlangıçlı işitme kaybı, görme kaybı ve motor gerilik; otozomal resesif tipte ilk dekada başlayabilen optik atrofi, işitme kaybı, ulnar deviasyon, el parmaklarında fleksiyon deformitesi, üst ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere distal kaslarda atrofi, ataksi; otozomal dominant tipte okul yıllarında başlayan işitme ve görme kaybına erişkin yaşlarında eklenen diğer nörolojik bulgular tanımlanmıştır. Bu klinik bulgular aynı zamanda mitokondriyal hastalıklar ve peroksizomal hastalıklar gibi çoklu sistem tutulumuyla seyreden hastalıkların seyrinde de görülebilir.

Ailesinde benzer hastalık öyküsü olmayan, hızlı ilerleyen optik atrofi, sensöri-nöral işitme kaybı ve periferik nöropatisi olan 5 yaşındaki kız çocuk tartışılacaktır.

Olgu

Beş yaşındaki kız çocuk yürüme bozukluğu, görme ve işitme kaybı nedeniyle getirildi. Aralarında akraba evliliği olmayan, Türk anne babanın tek çocuklarıydı

(Şekil 1). Ailede benzer hastalık öyküsü yoktu. Annenin amcasının bir erkek çocuğunda konuşma gecikmesi olduğu öğrenildi. Olguda prenatal, natal ve postnatal döneme ait özellik yoktu. Desteksiz yürümeye 10 aylık, anlamlı tek kelimeler konuşmaya 12 aylık başlamıştı. Önemli hastalık ve konvülziyon öyküsü yoktu. Aileye göre 4 yaşına kadar tamamen sağlıklı olduğu, dört yaşından itibaren görmesinin giderek azaldığı, bunu işitme kaybı, yürüme güçlüğü ve ellerini kullanma güçlüğü izlediği öğrenildi. Tartısı 17 kg (25-50 p), boyu 117 cm (25-50 p), baş çevresi 51 cm (50 p) ölçüldü. Dismorfik özellikleri yoktu (Resim 1). Her iki elinde ulnar deviasyon, el parmaklarında fleksiyon deformitesi gözleniyordu (Resim 2). Elleri daha belirgin olmak üzere, distal kaslarda belirgin atrofi ve hafif pes kavus deformitesi mevcuttu (Resim 3). Desteksiz oturabiliyordu, ancak yardımsız yürüyemiyordu. Derin tendon refleksleri alınamıyordu, patolojik refleks yoktu. Olguyla iletişim kurulamadığından ekstremitelerin somatosensöryel fonksiyonu değerlendirilemedi. İşitme kaybı vardı, ancak yüksek sesle konuşulduğunda ailesiyle kısıtlı da olsa iletişim kurabiliyor, tek kelimeler ve kısa cümleler konuşabiliyordu. Göz teması kurulamıyordu, ancak çok yakınındaki kişileri, güneşigını, yanmakta olan lambayı algılayabiliyordu. Işık refleksi iki yanlı hiporeaktifti. Oftalmoskopik muayenede iki yanlı optik atrofi saptandı. Ailesine göre mental fonksiyonları etkilenmemişti. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı, eritosit sedimentasyon hızı, serum biyokimyası, tam idrar incelemesi, serum CK, amonyak ve laktat,



Şekil 1. Optik atrofi, işitme kaybı ve periferik nöropatisi olan olgunun aile ağacı.



Resim 1. Optik atrofi, işitme kaybı ve periferik nöropatisi olan olgunun aile ağacı.

Tandem MS-MS metabolik hastalık tarama testi, idrarda organik asid incelemesi, serum A, E ve B12 vitamini ile folik asid düzeyi normaldi. Elektroensefalografik incelemede özellik yoktu. BOS incelemesinde hücre saptanmadı, protein 23 mg/dl bulundu. Kranial MR incelemesinde iki yanlı optik sinir kalibrasyonunda inceleme dışında özellik yoktu. Beyinsapı işitsel uyarılmış yanıtı (BERA) incelemesinde 90 desibellik uyarının altında retrokoklear patoloji saptandı ve bu bulgu iki yanlı ağır sensöryo-nöral işitme kaybı lehine yorumlandı.

Flaş görsel uyarılmış potansiyel (VEP) incelemesinde iki yanlı amplitüd düşüklüğü ve N2, P2 latanslarında uzama saptandı. Motor sinir ileti hızları alt ve üst ekstremitelerde iki yanlı normal ölçüldü. Motor sinirlerden yapılan kayıtlarda amplitüdü üst ekstremitelerde düşük, alt ekstremitelerde normal bulundu. Sensöryel sinir uyarısıyla elde edilen amplitüdü hem üst hem alt ekstremitelerde düşüktü. F yanıtları normaldi. Sural sinir biyopsisinde ağır akson kaybının eşlik ettiği dismiyelizan nöropati bulguları saptandı. Kas biyopsisi bulgu-



Resim 2. Optik atrofi, işitme kaybı ve periferik nöropatisi olan olgunun yüz görünümü.

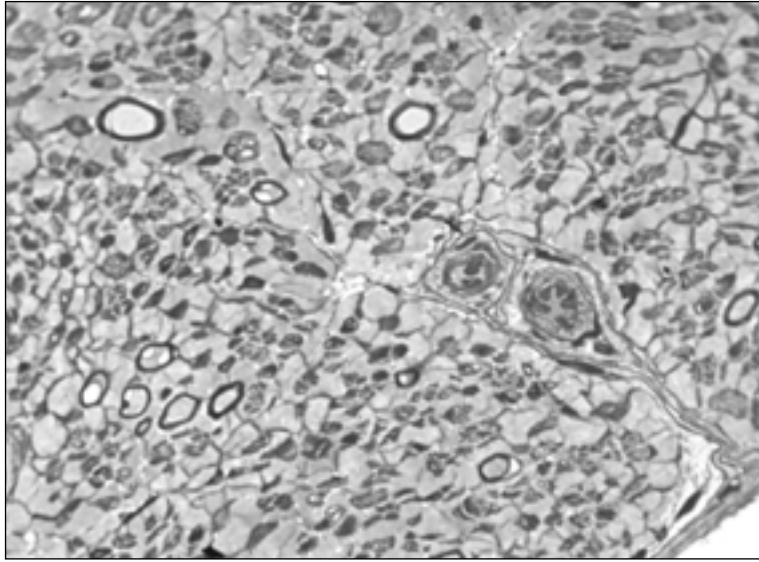


Resim 3. Optik atrofi, işitme kaybı ve periferik nöropatisi olan olgunun hafif pes kavus deformitesi.

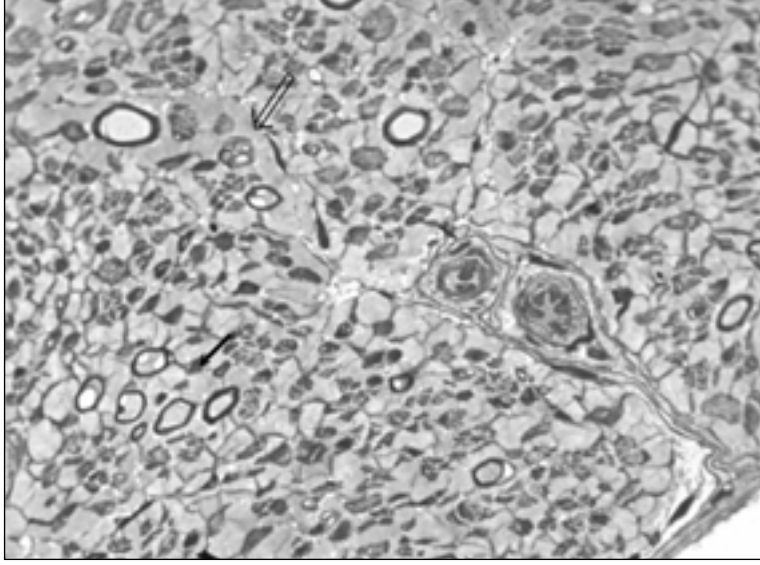
ları denervasyonla uyumluydu. Herediter nöropatilerden Charcot-Marie-Tooth (CMT) hastalığına ait mutasyonları dışlamak için sadece 17p11.2-12 kromozom bölgesi incelendi, duplikasyon yoktu. CMT hastalığının diğer genotiplerinin ayırımı için genetik çalışmalar halen sürmektedir.

BOS proteini normal olmasına karşın sinir biyopsisinde dismiyelinizan bulgular saptandığı için, kronik

inflamatuvar demiyelinizan polinöropatiyi (CIDP) dışlamak amacıyla, 2 mg/kg/gün oral prednizolon başlandı. Altı haftalık tedavi sonrası klinik yanıt olmadığı düşünüldüğünden prednizolon tedavisi kesildi, başka immünolojik tedavi düşünülmeydi. Özgül bir tedavi uygulanmayan olgu bir yıldır izlenmekte olup, bu dönemde klinik bulgularında anlamlı bir değişiklik olmadığı gözlemlendi.



Resim 4a. Plastik kesitlerde miyelinli liflerde ileri derecede azalma, geri kalan liflerin çoğunun miyelin kılıfı çaplarına oranla ince görünümde (x 20; thionin ile boyanan yarı ince plastik kesit;p<0.001).



Resim 4b. İnce miyelin kılıflı aksonlar (içi dolu okla işaretli) ve rejenerasyon odağı (içi boş okla işaretli) (x 40; thionin ile boyanan yarı ince plastik kesit).

Tartışma

Periferik nöropatiler herediter ve edinsel olarak incelenebilir.¹ Edinsel nedenlerin daha az sayıda olması ve bazılarında medikal tedavi olasılığı bulunması nedeniyle öncelikli olarak tanınması gerekir. Edinsel periferik nöropatiler arasında Guillain-Barre sendromu ve kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati en büyük grubu oluşturur. Nutrisyonel eksiklikler (B1, B6, B12, E vitamini ve folat eksikliği vs), toksik ajanlara maruziyet (ağır metaller, alkol, hegzakarbon, antineoplastikler vs), enfeksiyöz ve granüloamatöz hastalıklar (lepra, Lyme hastalığı, HIV, sarkoidoz vs), endokrinolojik sorunlar (diyabet, hipotiroidi, hipertiroidi, hipoparatiroidi vs), kanserler, amiloidoz, paraproteinemiler ve romatolojik hastalıklar da edinsel periferik nöropati nedeni olabilir. Olgumuzun ailesinde benzer olgu öyküsü olmaması edinsel periferik nöropatileri akla getirmekle birlikte, klinik ve laboratuvar bulguların edinsel periferik nöropati tipleriyle uyumsuz olduğu, ancak sinir biyopsisinde demiyelinizan bulguların varlığı nedeniyle kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatinin dışlanması gerektiği düşünüldü. Olgumuzun en tipik özellikleri olan optik atrofi ve sensöryo-nöral işitme kaybının kronik inflamatuvar polinöropatide beklenen klinik bulgular arasında yer almaması ve altı haftalık prednizolon tedavisine hiç klinik yanıt alınmamasıyla bu tanıdan uzaklaşıldı.

Rosenberg ve Chutorian² 1967 yılında çocukluk çağında erken başlangıçlı işitme kaybı, bacaklarda güçsüzlük ve atrofiyle seyreden, ilerleyici görme kaybıyla 20 yaşlarında optik atrofi gelişen iki erkek kardeş bildirmiştir. Daha sonra üç buçuk yaşındaki erkek yeğenlerinde aynı özellikleri göstermişlerdir. İncelemeler bu çocuğun annesinde, anneannesinde ve onun annesinde de yavaş ilerleyen işitme kaybı olduğunu, dolayısıyla sorunun X'e bağlı semidominant kalıtım özelliği gösteriyor olabileceğini desteklemiştir. Pauli ve ark.³ 1984 yılında bir aileden üç erkekte konjenital ya da infantil başlangıçlı iki yanlı sensöryonöral işitme kaybı ve çocukluk çağında başlayan, yavaş ilerleyen periferik nöropati bildirmiştir. Bu olgulardan ikisinde aynı zamanda görme kaybı da tanımlanmış ve birinde optik atrofi gelişmiştir. Kim ve ark.⁴ Kore'li bir aileden erken başlangıçlı işitme kaybı, görme keskinliğinde azalma ve motor geriliği olan 6 erkekte X kromozom bağlantı analiziyle 15.2-cM aday hastalık lokusunu tanımlamış (Xq21.32-q24) ve CMTX5 olarak adlandırmıştır (OMIM %311070, Charcot-Marie-Tooth hastalığı, X'e bağlı resesif, tip 5). Iwashita ve ark.⁵ 1970 yılında Kore'li bir erkek ve kız kardeşte optik atrofi, işitme kaybı ve distal nörojenik atrofi tanımlamıştır. Bu olguların ellerinde ulnar deviasyon, el parmaklarında fleksiyon deformitesi, üst ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere distal kaslarda atrofi, ataksik, geniş tabanlı yürüme gözlenmiştir. Erkek çocukta alt ekstremitelere lokalize

duyu kaybı mevcutken, kız çocukta duyu kusuru bildirilmemiştir. Iwashita ve ark. bu ailede kalıtım paterninin otozomal resesif olduğunu düşünmüştür (OMIM 258560; optik atrofi, işitme kaybı ve periferik nöropati, otozomal resesif). Hagemoser ve ark.⁶ 1989 yılında optik atrofi, işitme kaybı ve periferik nöropatiyle karakterize iki farklı aile tanımlamıştır. İlk ailede erkekte erkeğe geçiş özelliği gösteren 4 farklı kuşaktan 13 olgu; ikinci ailede 3 kuşaktan 3 olgu bildirilmiştir. Bu ailelerdeki çoğu olguda okul yıllarında başlayan işitme ve görme kaybına erişkin yaşlarında başka nörolojik bulguların eklendiği gösterilmiştir. Hagemoser ve ark. bu hastalığın otozomal dominant geçişli olduğu sonucuna varmıştır (OMIM 165199; optik atrofi, işitme kaybı ve periferik nöropati, otozomal dominant).

Olgumuzda kalıtım şeklinin otozomal resesif ya da dominant, her iki şekilde de olabileceği düşünüldü. Ellerin postürü, üst ekstremitelerde daha belirgin distal kas atrofisi, ataksik, geniş tabanlı yürüme, motor sinir ileti hızlarının normal olması Iwashita ve ark.'nın tanımladığı olgulara benzemektedir. Ancak, Iwashita ve ark.'nın olgularında olgumuzun aksine pes kavus bildirilmemişti ve sural sinir biyopsilerindeki tek bulgu hafif demiyelinizasyonun varlığıydı. Iwashita ve ark.'nın iki olgusunda sağ el baş parmağında kısıklık tanımlanmıştı, olgumuzda bu özellik yoktu. Olgumuzda görme ve işitme kaybıyla yürüme bozukluğu Iwashita ve ark. ile Hagemoser ve ark.'nın tanımladığından çok daha erken başlamıştı (sırasıyla 4 yaş, 13 yaş ve okul çağı). Hagemoser ve ark. 13 ve 3 olgunun etkilendiği iki aile tanımlamıştır, ancak olgumuzun ailesinde benzer olgu yoktu. Annenin amcasının bir erkek çocuğunda konuşma geriliği olduğu öğrenildi, ancak görme sorunu ve yürüme güçlüğü yoktu, bu olguya ulaşamadı. Olgumuz optik atrofi, sağırılık ve periferik nöropati birlikteliğinin hem otozomal resesif hem otozomal dominant geçişli tiplerine uyan bulgulara sahipti. Bu formların genetik lokusları bildirilmemiştir ve klinik özellikler olgumuzun bu genetik paternlerden birine sokulması için yeterli değildir.

Optik atrofi, işitme kaybı ve periferik nöropati aynı zamanda mitokondriyal hastalıklar ve peroksizomal hastalıklar gibi çoklu sistem tutulumuyla seyreden hastalıkların seyrinde de görülebilir.^{7,8} Olgumuzda mitokondriyal ya da peroksizomal hastalık lehine başka sistemlerin tutulduğunu düşündüren klinik ve laboratuvar bulgusu yoktu. Dismorfik özelliklerin, mental geriliğin,

davranış değişikliklerinin, konvülsiyonun, hepatik tutulumun ve kranial MR incelemesinde derin ak madde tutulumunun olmamasıyla peroksizomal hastalıklar dışlandı, ancak mitokondriyal hastalıklarla uyumlu laboratuvar bulgusu olmamasına karşın enzimatik ve genetik çalışmalar yapılmadığından bu hastalık grubunun dışlanamayacağı düşünüldü. Son yıllarda Zuchner ve ark.⁹ tarafından CMT2A olgularında tanımlanan mitofusin 2 (MFN2) gen mutasyonunda optik atrofi ve sensöryonöral işitme kaybı bildirilmiştir. MFN2 mutasyonunda mitokondrilerde normal işlevler için iç ve dış mitokondriyal membranda sürdürülen bölünme ve füzyon reaksiyonlarının dengesinin bozulduğu, böylece mitokondrilerin enerji desteğinin kaybolduğu gösterilmiştir.¹⁰ Ayrıca, MFN2 proapoptotik protein BAX'a komşu yerleşimlidir ve apoptozisin düzenlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Olgumuzda MFN2 mutasyonuna bakılması planlandı.

Sonuç olarak, olgumuzun optik atrofi, işitme kaybı ve periferik nöropati birlikteliğinin otozomal resesif ya da dominant formlarının ağır bir formu veya yeni bir herediter nöropati formu olabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Bromberg MB, Smith AG. Handbook of peripheral neuropathy. Boca Raton: Taylor & Francis; 2005.
2. Rosenberg RN, Chutorian A. Familial opticoacoustic nerve degeneration and polyneuropathy. *Neurology* 1967; 17: 827-32.
3. Pauli RM. Sensorineural deafness and peripheral neuropathy. *Clin Genet* 1984; 26: 383-4.
4. Kim HJ, Hong SH, Ki CS, Kim BJ, Shim JS, Cho SH, Park JH, Kim JW. A novel focus for X-linked recessive CMT with deafness and optic neuropathy maps to Xq21.32-q24. *Neurology* 2005; 64: 1964-7.
5. Iwashita H, Inoue N, Araki S, Kuriowa Y. Optic atrophy, neural deafness, and distal neurogenic amyotrophy: report of a family with two affected siblings. *Arch Neurol* 1970; 22: 357-64.
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: 61-5.
7. Poll-The BT, Gootjes J, Duran M, et al. Peroxisome biogenesis disorders with prolonged survival. *Am J Med Genet* 2004; 126A: 333-8.
8. Vu TH, Hirano M, DiMauro S. Mitochondrial diseases. *Neurol Clin* 2002; 20: 809-39.
9. Zuchner S, Mersyanova IV, Muglia M, et al. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet* 2004; 36: 449-51.
10. Lawson VH, Graham BV, Flanigan KM. Clinical and electrophysiologic features of CMT2A with mutations in the mitofusin 2 gene. *Neurology* 2005; 65: 197-204.