

## Miyotoni ve Miyopatinin Eşlik Ettiği HSPB1 Mutasyonlu Distal Hereditör Motor Nöropati Olgusu

### A Case of Distal Hereditary Motor Neuropathy with HSPB1 Mutation in Coexistence with Myotonia and Myopathy

**Handan UZUNÇAKMAK-UYANIK<sup>1</sup>, Ersin TAN<sup>2</sup>, Çağrı Mesut TEMUÇİN<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi, Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

#### ÖZ

Distal spinal kaslar atrofi olarak da adlandırılan distal kalıtsal motor nöropatiler (dKMN'ler), motor sinirlerin dejenerasyonuna neden olan bir grup hastalıktır. Hâlihazırda dKMN'li hastaların yalnızca %15 ila %32,5'i genetik olarak tanımlanmıştır. dKMN gen mutasyonlarının en yaygın nedeni HSPB1 mutasyonudur. HSPB1 mutasyonu varlığında genel olarak dKMN, nöromusküler kavşak bozukluğu ve motor nöron hastalığı ile karşılaşılabilirken; uydu hücre disfonksiyonu yolu ile miyopatojenite ve

sonuç olarak miyopatik bulgular da görülebilir. Literatürde henüz HSPB1 mutasyonlu miyopati ve miyotoni olgusu bildirilmemiştir. Miyotonik deşarjların ve miyopatik bulguların altında yatan olası mekanizmaları tartışarak, HSPB1 mutasyonunda elektrofizyolojik bulguları olan bir olguyu sunuyoruz.

**Anahtar Sözcükler:** Distal hereditör motor nöropati, ısı şok proteini, HSPB1 mutasyonu, miyopati, miyotoni

#### ABSTRACT

Distal hereditary motor neuropathies (dHMNs), also named as distal spinal muscular atrophy, are a group of disorders that cause degeneration of motor nerves. Currently, only 15% to 32.5% of patients with dHMN have been genetically identified. The most common cause of dHMNs gene mutations is HSPB1 mutation. In HSPB1 mutation, which is also one of the myopathogens via satellite cell pathology, distal hereditary motor neuropathy may coexist with neuromuscular junction

disorder, motor neuron disease, satellite cell dysfunction and therefore myopathic findings. No case of myopathy and myotonia with HSPB1 mutation has been reported in the literature yet. We present a case with electrophysiologic findings in HSPB1 mutation by discussing the possible mechanisms underlying myotonic discharges and myopathic findings.

**Keywords:** distal hereditary motor neuropathy, heat shock protein, HSPB1 mutation, myopathy, myotonia

**Cite this article as:** Uzunçakmak-Uyanık H, Tan E, Temuçin ÇM. Miyotoni ve Miyopatinin Eşlik Ettiği HSPB1 Mutasyonlu Distal Hereditör Motor Nöropati Olgusu. Arch Neuropsychiatry 2025;62:205–206.

#### GİRİŞ

Distal hereditör motor nöropatiler (dHMN'ler), motor sinirlerin dejenerasyonuna neden olan bir hastalık grubudur. Genellikle simetrik ve uzunluğa bağlı motor polinöropati görülür. Hâlihazırda dHMN'li hastaların yalnızca %15 ila %32,5'i genetik olarak tanımlanmıştır (1). dHMN gen mutasyonlarının en sık nedenleri HSPB1 (heat shock protein B1=ısı şok proteini B1) (%10,4), GARS1 (%9,8) ve BICD2 (%8) mutasyonlarıdır (1). Uydu hücre disfonksiyonu yoluyla miyopatojeniteye de neden olabilen HSPB1 mutasyonu varlığında dHMN, nöromusküler kavşak bozukluğu ve motor nöron hastalığı ile birlikte bulunabilir. Burada, miyotoni ve miyopatinin eşlik ettiği HSPB1 missense mutasyonlu bir motor aksonal polinöropati olgusunu sunuyoruz.

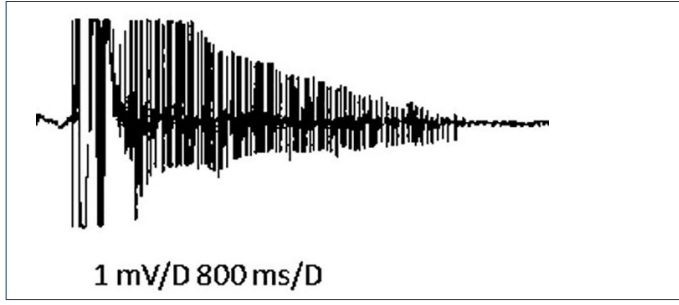
#### OLGU

Yetmiş dört yaşında erkek hasta, iki yıldır önce alt ekstremitelerde başlayıp daha sonra üst ekstremitelere yayılan güçsüzlük şikâyeti ile hastaneye başvurdu. Soygeçmiş sorgulamasında annesinin de onun yaşındayken

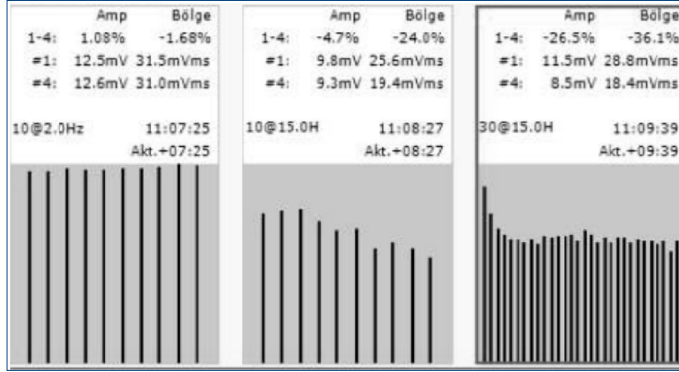
benzer şikâyetleri olduğu öğrenildi. Üst ekstremitte proksimalleri simetrik 5-/5, alt ekstremitte proksimalleri ve distalleri simetrik 4+/5 kas gücündeydi. Baldırlarda atrofi mevcuttu. Derin tendon refleksi yaygın

#### Öne Çıkan Noktalar

- HSPB1 mutasyonu uydu hücre disfonksiyonu ve dolayısıyla miyopatik bulgularla ilişkilidir.
- Miyopati ve miyotoni görülen HSPB1 mutasyonlu bir olgu daha önce bildirilmemiştir.
- HSPB1 mutasyonlu olgumuzun elektrofizyolojik bulgularını olası mekanizmalarla sunduk.



Şekil 1. Sağ tibialis anteriordan kayıtlanan miyotonik deşarj



Şekil 2. Sağ ulnar sinirin adduktor digiti minimi kas kayıtlı 2 ve 15 Hz ardışık uyarımları. Miyotonide gözlenebilen dekremental yanıt 2 Hz uyarım ile elde edilemeyip 15 Hz uyarım ile amplitütte %26,5 alanda %36,1 olarak elde edilmiştir.

olarak hipoaktif. Klinik olarak miyotoni veya fasikülasyon tespit edilmedi. Fasiyal kuvvetsizlik veya dismorfik yüz görünümü yoktu. Kreatin kinaz (CK): 440 U/L (normal aralık: 22–198 U/L) saptandı. Sinir iletim çalışmalarında alt ekstremitelerde bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdülerinin düşük olduğu tespit edildi. Üst ve alt ekstremitelerde duyu sinir iletim çalışma sonuçları hastanın yaşına göre normal sınırlardaydı. İncelenen tüm kaslarda yoğun miyotonik deşarjları (Şekil 1) ve denervasyon potansiyelleri mevcuttu. İstimli kasıda miyopatik motor ünite aksiyon potansiyelleri (MÜAP'lar) ve proksimal kaslarda erken katılım paterni gözlemlendi. Ayrıca sağ ulnar sinirin 15 Hz ardışık uyarımı ile amplitütte %26,5, alanda %36,1 oranında miyotonide gözlenebilen dekremental yanıt izlendi (Şekil 2). EMG, "Yaygın miyotoni ve hafif miyopatik tutuluşun eşlik ettiği motor lifler ve alt ekstremitelerde belirgin aksonal polinöropati" olarak rapor edildi. Sol biceps kas biyopsisi "nonspesifik miyopatik değişiklikler" rapor edildi. Miyotoni ile seyreden hastalıklara yönelik yapılan moleküler genetik analizde herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Tüm ekzom dizi analizi (whole exome sequencing=WES) raporu "HSPB1 geni c. 610G >A (p. A204T) (heterozigot) yanlış anlamlı (missense) mutasyonu varlığı" olarak sonuçlandı. Raporda miyopati ve/veya miyotoniye neden olabilecek bilinen başka bir mutasyonun tespit edilmediği belirtildi. Yayın için hastadan bilgilendirilmiş onam alındı.

## TARTIŞMA

dHMN minimum prevalansı 100,000'de 2,3'tür (1). Alt ekstremitelerde ortaya çıkan klasik motor veya motor dominant polinöropatinin yanı sıra dHMN'nin piramidal bulgular gibi bazı ek özellikleri de olabilir. Vakaların çoğunda semptomlar ilk olarak yaşamın dördüncü veya beşinci on yılında başlar ve yavaş ilerler. Nöronlar ve nöron dışı hücreler arasındaki etkileşimler ve yanlış katlanmış proteinlerin prion benzeri yayılma yoluyla tohumlanması (seeding) gibi çeşitli hücrel mekanizmalar, motor nöron dejenerasyonunda rol oynar. Moleküler bir şaperon olan HSPB1'in bazı proteomların onarım fonksiyonunda rolü vardır. 'HSPB1 varyantı', genellikle aile öyküsünün olmadığı ve CK'nın yüksek görüldüğü ALS benzeri bir antitedir.

Olgumuzda alt ekstremitelerde yaygın motor aksonal polinöropatinin yanı sıra hafif miyopatik bulgularla birlikte yaygın miyotoninin de görülmesi dikkat çekici ve sıra dışıydı. HSPB1 mutasyonunun eşlik ettiği motor aksonal polinöropati ve miyopati-miyotoni birlikteliği literatürde henüz bildirilmemiştir. HSPB1 bir şaperondur (2); kalp kası, iskelet kası, nöronlar ve lens, yüksek HSPB ekspresyonu gösterir. Kas kök hücresi görevi gören "uydu hücreleri", iskelet kasının büyümesine ve rejenerasyonuna katkıda bulunan önemli yapılardır. Uydu hücresi fonksiyonu ile ilgili genlerin fonksiyon kaybı, nöromusküler bozukluklara yol açabilir. Ganassi ve Zammit, "Uydu hücre aktivasyonunu etkileyen 34 miyopatojenik gen bulunduğunu ve bunların motor nöron hastalığına neden olabileceğini" belirtmişlerdir (3). Bu miyopatojenlerden biri olan HSPB1 mutasyonunda distal kalıtsal motor nöropatik; nöromusküler kavşak bozukluğu, motor nöron hastalığı ve uydu hücre disfonksiyonu ile birlikte bulunabilir (3). Uydu hücre disfonksiyonu nedeniyle HSPB1 mutasyonu da miyopatik bulgulardan sorumlu olabilir.

İskelet kasında repolarizasyonun çoğu CIC-1 kanal aracılı klor (Cl<sup>-</sup>) iletimi ile düzenlenir (4). Miyotoni, kas liflerinin gevşeyememesidir ve daha düşük Cl<sup>-</sup> iletimine yol açan CIC-1 kodlayan gendeki mutasyonlardan kaynaklanır. T tübül Cl<sup>-</sup> kanalları etkin bir şekilde çalışmazsa, Cl<sup>-</sup> iletimi bozulur. Yani depolarize edici yüksek potasyum (K<sup>+</sup>) değerleri, tekrarlayan aksiyon potansiyel ateşlenmelerine ve miyotoniye yol açar. HSPB1 ekspresyon seviyesi, fonksiyonel Kistik Fibrozis Transmembran İletim Düzenleyici Protein (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator=CFTR) seviyesi ile ilişkilidir (2). Kistik fibrozisten sorumlu CFTR geni, solunum yolları ve ter bezleri gibi yapılardaki Cl<sup>-</sup> kanal proteinini kodlar. HSPB1, mutant CFTR proteinlerinin degradasyonunu teşvik eder (2). Öte yandan bir diğer patojenik HSPB mutasyonu çeşidi olan HSPB8 gen mutasyonu da, miyotoni ile ilişkilidir (5).

Daha çok distal kalıtsal motor nöropati ve motor nöron hastalığının etiopatogenezinde rol oynadığı bilinen HSPB1 mutasyonunda görülebilen miyotoni ve miyopatinin altında yatan olası mekanizmaları tartıştık. Bu bilgilere dayanarak HSPB1 gen ekspresyonundaki bir defektin, uydu hücre patolojisi yoluyla miyopatiye ve iskelet kası T tübülleri ile sarkolemma Cl<sup>-</sup> kanallarını etkileyerek de miyotoniye neden olabileceği öne sürülebilir.

**Hasta Onamı:** Yayın için hastadan bilgilendirilmiş onam alındı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağlımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir- HUU, ÇMT; Tasarım- HUU, ÇMT, ET ; Denetleme- HUU, ÇMT; Kaynaklar- HUU, ÇMT, ET; Malzemeler- ÇMT, ET; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- HUU, ÇMT, ET; Analiz ve/veya Yorum- HUU, ÇMT; Literatür Taraması- HUU; Yazıyı Yazan- HUU, ÇMT, ET; Eleştirel İnceleme- HUU, ÇMT.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir

**Finansal Destek:** Yok.

## KAYNAKLAR

1. Frasquet M, Rojas-García R, Argente-Escrig H, Vázquez-Costa JF, Muelas N, Vilchez JJ, et al. Distal hereditary motor neuropathies: mutation spectrum and genotype-phenotype correlation. *Eur J Neurol.* 2021;28(4):1334–43. [Crossref]
2. Simon S, Aissat A, Degrugillier F, Simonneau B, Fanen P, Arrigo AP. Small HSPs as therapeutic targets of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4252. [Crossref]
3. Ganassi M, Zammit PS. Involvement of muscle satellite cell dysfunction in neuromuscular disorders: expanding the portfolio of satellite cell-opathies. *Eur J Transl Myol.* 2022;32(1):10064. [Crossref]
4. Bretag AH. Muscle chloride channels. *Physiol Rev.* 1987;67(2):618–724. [Crossref]
5. Ganassi M, Muntoni F, Zammit PS. Defining and identifying satellite cell-opathies within muscular dystrophies and myopathies. *Exp Cell Res.* 2022;411(1):112906. [Crossref]