



27. ULUSAL ÇOCUK NÖROLOJİSİ KONGRESİ

29 Nisan - 3 Mayıs 2026
Concorde Luxury Resort & Convention & Spa - KKTC



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ



HEREDİTER NÖROPATİLER: BİR KAS HASTALIKLARI MERKEZİ DENEYİMİ

Ömer ÇAPAR¹, Gizem DOĞAN¹, Tayfun ÇİNLETİ², Berk ÖZYILMAZ³, Figen BAYDAN¹, Gamze SARIKAYA UZAN¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Genetik Kliniği, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖMER ÇAPAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği

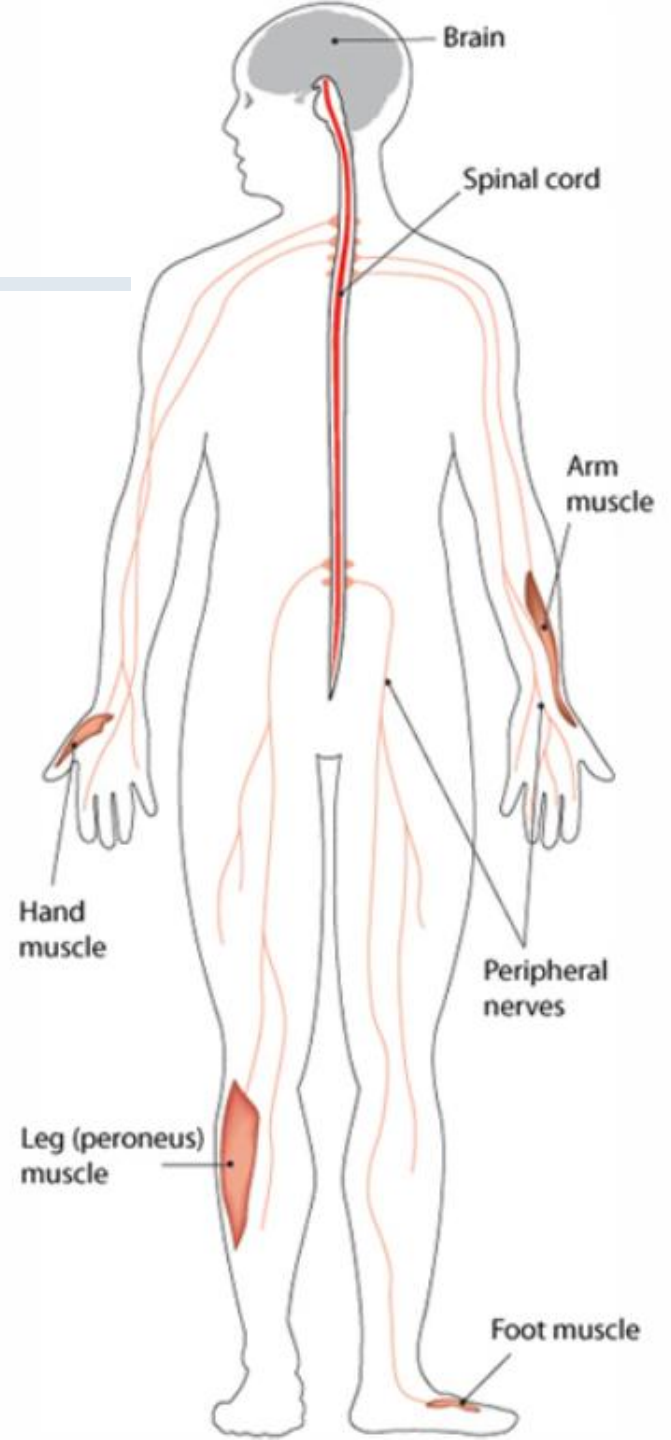
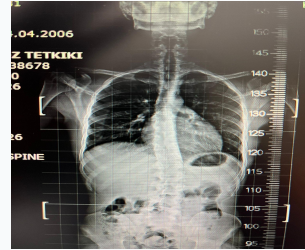
Charcot-Marie-Tooth Hastalığı

Kalıtsal Motor ve Duyusal Nöropati (HMSN) Spektrumu

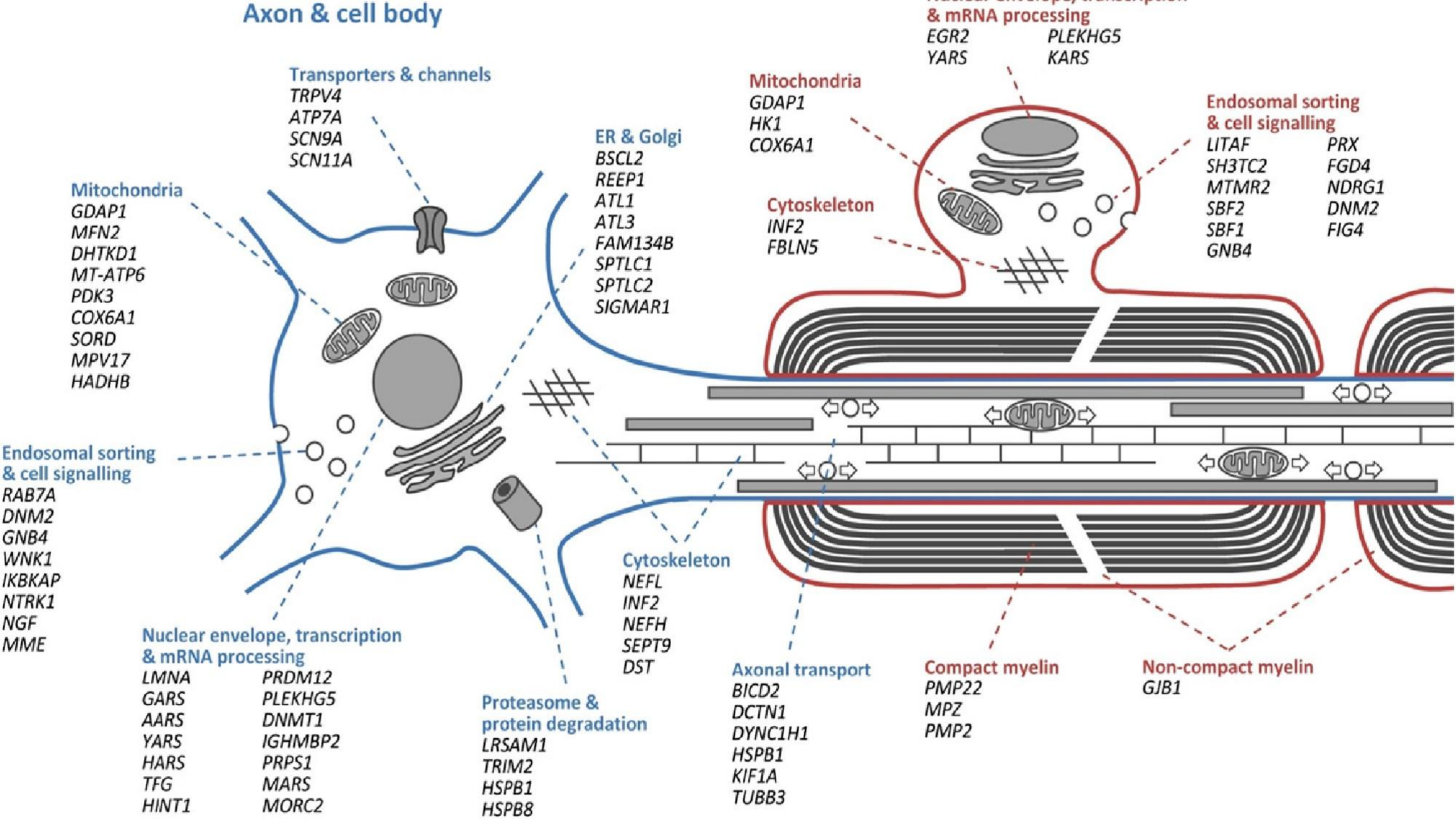
İlk tanımlama: Charcot, Marie (Fransa) & Tooth (İngiltere), 1886

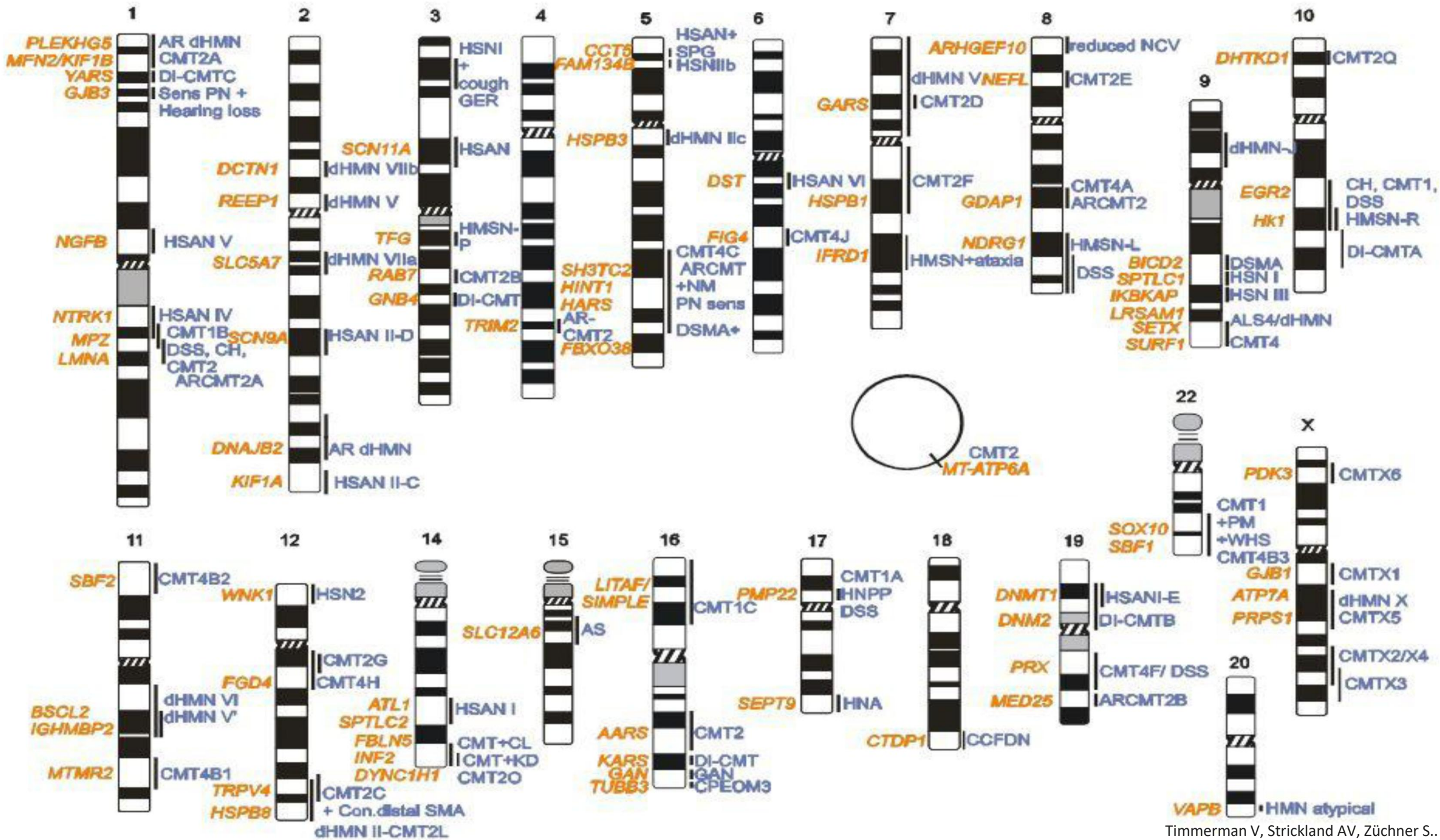
■ Epidemiyoloji & Patofizyoloji

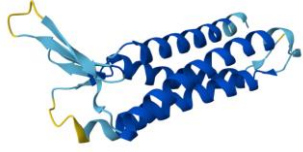
- **Prevalans:** 2500 bireyde ~1 vaka; popülasyonlar arası belirgin varyasyon gözlenmektedir.
- Periferik sinir sistemi etkilenir; MSS korunur.
- Motor ve duysal iletim yolları hasar görür.



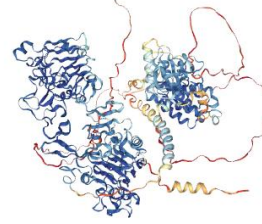
Axon & cell body



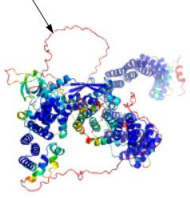




PMP22



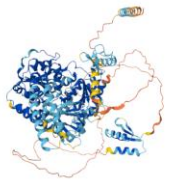
MFN2



SH3TC3



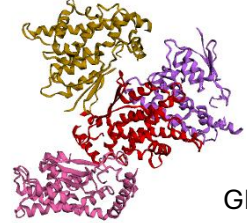
MPZ



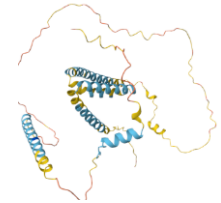
IGHMBP2



MTMR2



GDAP1

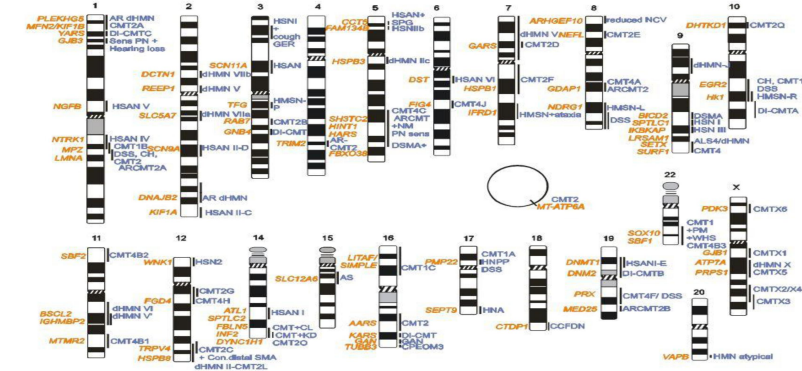


RETREG1



Genetik Heterojenite

- **CMT ve ilişkili hereditör nöropatilerde 100'ü aşkın nedensel gen tanımlanmıştır.** Bu durum hastalığın moleküler ve klinik açıdan geniş bir spektrum sergilemesini açıklamaktadır.





Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi – Kas merkezi pediatrik CMT kohortundaki fenotipik özellikleri ve genetik bulguları karakterize etmeyi amaçlamaktadır. Çalışmada alt tip dağılımı raporlanmakta, genetik varyantlar ile klinik sunum arasındaki korelasyonlar araştırılmaktadır.



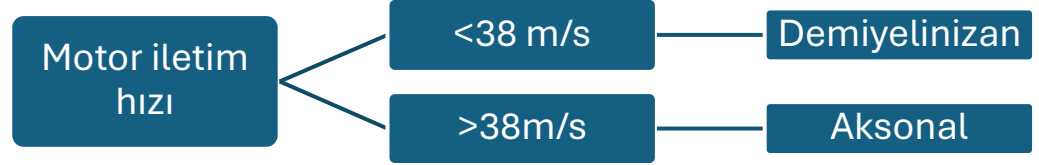
MATERYAL VE METOD

Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi

Çalışma tipi:	Retrospektif tek merkez kohort çalışması
Merkez:	Tepecik EAH Çocuk Nöroloji — Kas Hastalıkları Merkezi
Hasta sayısı:	n = 26 pediatrik olgu
Kapsam:	Hereditör nöropati tanılı tüm pediatrik olgular
Dahil etme:	Genetik onaylı HN tanısı, pediatrik yaş (<18 yıl)
Dışlama:	Kazanılmış nöropati, eksik genetik veri, yetişkin başlangıç

Toplanan Klinik ve Genetik Veriler

Demografik:	Yaş, cinsiyet, başvuru yaşı, tanı yaşı, akrabalık, aile öyküsü
Klinik:	Başvuru semptomu, DTR, el/ayak deformitesi, skolyoz, FAS skoru
Elektrofizyolojik:	EMG tipi (demyelinizan/aksonal/mikst), iletim hızı, amplitüd
Genetik:	Gen adı, varyant tipi, zigozite, AA değişimi, genetik test yöntemi
Görüntüleme:	Beyin MR (yapıldıysa), kardiyak EKO bulguları



Tanı Algoritması

1	Demyelinizan fenotip şüphesi	PMP22 Dup/Del (MLPA)
2	X'e bağlı kalıtım paterni	GJB1 analizi
3	Aksonal / diğer formlar	NGS Panel
4	Panel negatif / atipik	WES / Trio WES

İstatistiksel Analiz

- Tanımlayıcı istatistik: sayı, yüzde, ortalama $\pm$ SD, medyan (min-maks)
- Sürekli değişkenler için normal dağılım Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi
- Fenotip-genotip korelasyonları tanımlayıcı karşılaştırma ile analiz edildi
- İstatistiksel analizler IBM SPSS 25.0 ile gerçekleştirildi

BULGULAR: Demografik Özellikler

26

Toplam Hasta

18 erkek · 8 kız

Tanı alma yaşı

Ortalama: 10.1 yıl

Medyan: 10.5 yıl

Aralık: 2-18 yıl

Semptom başlama yaşı

Ortalama: 5.9 yıl

Medyan: 4.0 yıl

Aralık: 2-15 yıl

Tanı Gecikmesi 4.2 yıl

Aile Öyküsü → 3.9

Aile Öyküsü Olmayan → 4.7

Cinsiyet & Tanı Grubu Dağılımı

Erkek (E):	18 hasta	%69.2
Kız (K):	8 hasta	%30.8

Tanı Grubu Dağılımı

11	4	3	4	4
CMT1	CMT2	CMT4	HNPP	HSAN/HMN

9 farklı gen · 11 farklı tanı alt tipi · En sık: PMP22 (%54)

AİLE ÖYKÜSÜ

AKRABALIK

%35

9 HASTA AİLESİNDE

AİLE ÖYKÜSÜ

%61

13 FARKLI AİLE

Genetik Test Yöntemi

13	8	3	2
MLPA: 13	Panel NGS: 8	WES: 3	Array: 2

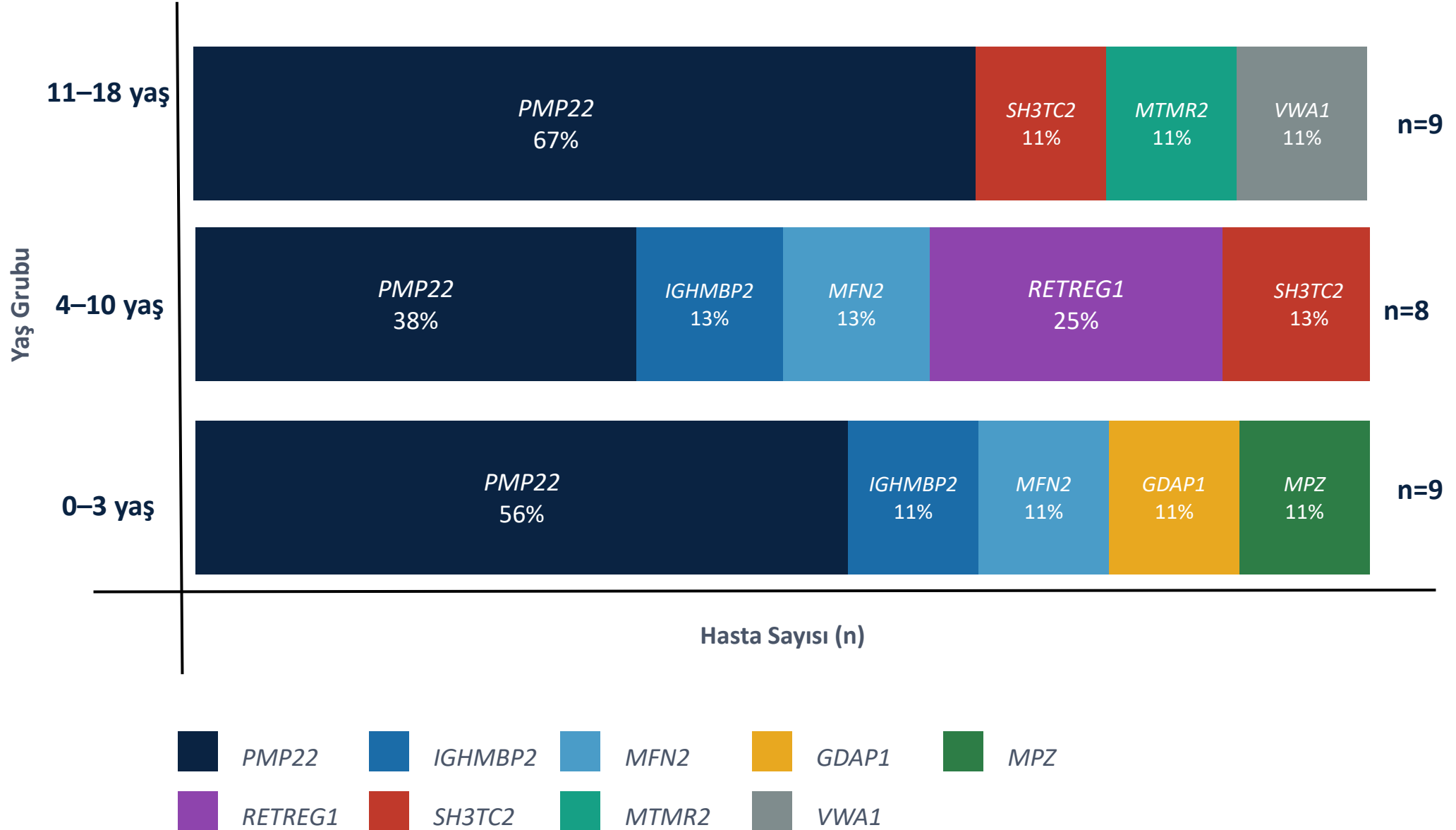
Homozigot: 8 hasta (%31)

Heterozigot: 18 hasta (%69)

Genetik Bulgular								Genler		
Olgu	Gen	Zigozite	Nükleotid Değişimi	Aminoasit Değişimi	Tanı	Test Yöntemi				
O1	PMP22	Het	Duplikasyon	—	CMT1A	MLPA	PMP22	AD	OMIM #601097	
O2	PMP22	Het	Duplikasyon	—	CMT1A	MLPA				
O3	PMP22	Het	Duplikasyon	—	CMT1A	MLPA				
O4	PMP22	Het	Duplikasyon	—	CMT1A	MLPA				
O5	PMP22	Het	Duplikasyon	—	CMT1A	MLPA	MPZ	AD	OMIM #159440	
O6	PMP22	Het	Duplikasyon	—	CMT1A	MLPA				
O7	PMP22	Het	Duplikasyon	—	CMT1A	MLPA				
O8	PMP22	Het	Duplikasyon	—	CMT1A	MLPA				
O9	PMP22	Het	Duplikasyon	—	CMT1A	MLPA	MFN2	AD/AR	OMIM #608507	
O10	PMP22	Het	Duplikasyon	—	CMT1A	MLPA				
O11	PMP22	Het	Delesyon	—	HNPP	MLPA				
O12	PMP22	Het	Delesyon	—	HNPP	MLPA				
O13	PMP22	Het	Delesyon	—	HNPP	MLPA	GDAP1	AD/AR	OMIM #606598	
O14	PMP22	Het	Delesyon	—	HNPP	Arrac CGH				
O15	MPZ	Het	c.275A>G	p.Tyr92Cys	CMT1B	Panel NGS				
O16	MFN2	Het	c.280C>T	p.Arg94Trp	CMT2A	Panel NGS				
O17	MFN2	Hom	c.404G>A	p.R135Q	CMT2A2B	Panel NGS	IGHMBP2	AR	OMIM #600502	
O18	GDAP1	Het	c.1006G>T	p.Ala336Ser	CMT2K	Panel NGS				
O19	IGHMBP2	Hom	c.1325A>G	p.Tyr442Cys	CMT2S	Panel NGS				
O20	IGHMBP2	Hom	c.638A>G	p.His213Arg	HMN	Panel NGS				
O21	MTMR2	Hom	c.1237_1255dup	p.Asp419GlyfsTer34	CMT4B1	Panel NGS	SH3TC2	AR	OMIM #603557	
O22	SH3TC2	Hom	c.3341del	p.Pro1114LeufsTer2	CMT4C	WES NGS				
O23	SH3TC2	Hom	c.3341del	p.Pro1114LeufsTer2	CMT4C	Panel NGS				
O24	RETREG1	Hom	c.637del	p.Tyr213ThrfsTer39	HSAN2B	WES NGS				
O25	RETREG1	Hom	c.637del	p.Tyr213ThrfsTer39	HSAN2B	WES NGS	VWA1	AR	OMIM #611901	
O26	VWA1	Het	c.592del	p.Leu198CysfsTer8	HMN	Array CGH				
		Het	c.1088_1091Dup	p.tyr364Ter	HMN	Array CGH				

Het = Heterozigot Hom = Homozigot

Tanı Yaşı Grubuna Göre Gen Dağılımı



BULGULAR: Nörofizyoloji ve Görüntüleme Bulguları

81%

21 hasta
EMG Yapıldı

EMG Yapılanlar

52%

11 hasta
Demyelinizan

Demyelinizan
Bulgular

29%

6 hasta
Aksonal

Aksonal Bulgular

19%

4 hasta
Mikst Tip

Mikst Tip Bulgular

⚠️ EMG Yapılmayan / Yok

5 hasta (%19)
sonuç alınamadı veya
çalışma yapılmadı

EMG Bulgusu Dağılımı

11

6

4

Demyelinizan
11 hasta (%52)

Aksonal
6 hasta (%29)

Mikst
4 hasta (%19)

EMG Tipi — Tanı Korelasyonu

CMT1A / HNPP: Demyelinizan / Tuzak nöropati

CMT2A, CMT2K, CMT2S: Aksonal

CMT4B1, CMT4C: Aksonal / Demyelinizan (mikst)

HSAN2B / HMN: Aksonal / Yok (saf motor)

EKO

18

Yapıldı
%69

16

Normal
%89

2

Hafif MY
%11

8 hastada (%31) EKO yapılmadı

Beyin MR

17

Yapıldı
%65

15

Normal
%88

2

Anormal
%12

Anormal bulgular:

- Araknoid kist (1 hasta — Olgu 4)
- Serebellar herniasyon 3mm (1 hasta — Olgu 7)

9 hastada (%35) MR yapılmadı

46%

Pes Cavus

12/26 olgu

42%

Skolyoz

11/26 olgu

65%

DTR Yok/Azalmış

17/26 olgu

3.8

FAS Ort. Skoru

(0-5 arası, n=18)

Başvuru Semptomu

Ağrı n=14 (%54)

Yürüme gecikmesi / bozukluğu n=10 (%38)

Düşme n=5 (%19)

Ayak/el şekil bozukluğu n=6 (%23)

Güçsüzlük n=4 (%15)

Kramp n=4 (%15)

Parmak ucu yürüyüşü n=3 (%12)

Gelişim gecikmesi n=1 (%4)

Motor Fonksiyon ve FAS Skoru

FAS Skoru Dağılımı (n=18)

FAS = 0 Tam immobil n=1

FAS = 3 Kısa mesafe yürüme n=6

FAS = 4 Yürüme sorunlu n=4

FAS = 5 Normal yürüme n=7

Kas Gücü (MRC — Üst/Alt)

Üst 5 / Alt 5 Normal n=5

Üst 4 / Alt 4 Hafif azalmış n=9

Üst 4 / Alt 3 Alt eks. belirgin n=3

Üst 4 / Alt 2 Alt eks. ağır n=1

Üst 3 / Alt 3 Orta azalmış n=2

DTR yok/azalmış: 17 hasta (%65)

Ortopedik ve Diğer Bulgular

%46

Pes Cavus / Pes Ekinovarus

En sık deformite — CMT1A ve CMT4 gruplarında belirgin

%42

Skolyoz

Erken ortopedik izlem

%8

Biyopsi yapıldı

2 CMT1A olgusunda sural sinir biyopsisi — normal

%0

Nobet

Hicbir olguda epileptik atak izlenmedi

TARTIŞMA

Tanı alma		Hoebeke ve ark.	Alawneh ve ark	Yan ma ve ark.
Ort. Semptom başlama yaşı	5.9 yıl	4.1 yıl	3.6 yıl	8.3 yıl
Ort. Tanı alma yaşı	10.1 yıl	8.5 yıl	7.7 yıl	14.3 yıl
Ort. Gecikme	~4.2 yıl	4.3 yıl	4.1 yıl	6 yıl
Aile öyküsü (+)	Erken tanı	Presemptomatik tanı mümkün		

Ailesel Kümelenme ve Pozitif Aile Öyküsün Erken Tanıya Katkısı

- Aile öyküsü pozitifliğinin %62, akraba evliliğinin %35 oranında saptandığı kohortumuzda, kardeş öyküsü bulunan vakalarda genetik farkındalığın tanı yaşını öne çektiği izlendi.
- Alawneh (2026), Aile temelli genetik tarama, klinik semptomlar ortaya çıkmadan presemptomatik tanı sağlayabildiğini
- Wilmshurst ve Ouvrier (2011) de pediatrik hereditör nöropatilerde aile içerisinde tarama yapılmasının erken tanıya çok büyük katkı sağladığını bildirmiştir.
- Türkiye'deki akraba evliliği prevalansı batı serilerine göre yüksek olup, bu durum OR formların göreceli sıklığını ve ailesel kümelenmenin önemini açıklamaktadır.

PMP22 Hakimiyeti: Kohortumuz Literatürle Uyumlu

- Kohortumuzda PMP22 ilişkili olgular (CMT1A + HNPP) toplam 14 hastaya (%54) karşılık gelmekte olup bu oran literatür %50-70 ile uyumludur.
- CMT1A tek başına en sık alt tipi oluşturmakta (n=10, %38) ve tüm olgularda MLPA ile tanı konulabilmiştir; ek genetik test gerekmemiştir.
- Bu bulgu, demiyelinizan fenotipte PMP22 duplikasyonu için MLPA'nin maliyet-etkin birinci basamak test olduğunu desteklemektedir.
- HNPP olgularımızda (n=4) PMP22 delesyonu saptandı. Hastalığın hafif ve sinsi seyri nedeniyle semptomlar uzun süre göz ardı edilmiş; tanı ileri yaşa (16.2 yıl) kadar gecikmiştir. Bu bulgu, hafif fenotipli olgularda HNPP'nin akılda tutulması gerektiğini vurgulamaktadır.

Kohort vs. Literatür: Temel Karşılaştırma

Parametre	Kohortumuz	Literatür	
PMP22 oranı	%54	%50-70	Uyumlu
CMT1A	%38	%36-55	Uyumlu
OR form oranı	%31	%10-20	Yüksek
Akrabalık	%35	%5-10	Çok yüksek
E/K oranı	18/8	E>K	Uyumlu

TARTIŞMA: Özellikli Genler ve Klinik Korelasyon

SH3TC2

CMT4C (OR)

2 olgu

İki kardeş olguda homozigot c.3341del (p.Pro1114LeufsTer2) Literaturde CMT4C **erken başlangıçlı** ve **spinal deformite** için en yüksek riskli alt tiplerden biri olarak bildirilmektedir. OR kalıtım ve akraba evliliği, bölgemizde bu formu kolaylaştırdığı düşünülmektedir.

Kontogeorgiou Z ve ark. 2019

IGHMBP2

CMT2S / HMN (OR)

2 olgu

Aynı gende farklı mutasyonlar CMT2S (c.1325A>G, p.Tyr442Cys) ve distal HMN (c.638A>G, p.His213Arg) fenotipine yol açtı. IGHMBP2 genindeki farklı varyantların — dHMN VI'ya, diğerlerinin ise daha hafif seyirli aksonal periferik nöropatiye (CMT2S) yol açması — aynı genin **allelilik heterojenitesinin** fenotipik spektrumdaki çarpıcı bir örneğini oluşturmaktadır.

Saylam ve ark. 2024

RETREG1

HSAN2B (OR)

2 olgu

İki kardeş olguda homozigot c.637del (p.Tyr213ThrfsTer39) varyantı saptandı. Erken yaşta başlayan yürüyüş bozukluğu, tenar atrofi ve skolyoz, aksonal duyusal-motor nöropati ile seyreden iki kardeş olgu mevcuttu. ER-phagy bozukluğu yoluyla nörodejenerasyona yol açar. **Duyusal** semptomların yanında **motor** bulgular da tabloya eşlik edebilir.

► Çakar ve ark. 2023

MTMR2

CMT4B1 (OR)

1 olgu

Kohortun **en ağır fenotipini** sergileyen olgu (FAS=0). Homozigot c.1237_1255dup (p.Asp419GlyfsTer34). Erken skolyoz ve tam immobilizasyon. CMT4B1 miyelin anormal katlanmalar ile karakterize erken başlangıçlı OR-CMT alt tipidir. Bu olgu pediatrik hereditör nöropati serisinde ağır ucu temsil etmektedir.

► Wilmschurst & Ouvrier 2011

VWA1

dHMN

1 olgu

Hastamızda VWA1 geninde birleşik heterozigot c.1088_1091dup (p.Tyr364Ter) ve c.592del (p.Leu198CysfsTer8) muhtemel patojenik varyantları saptanmıştır. VWA1-ilişkili hastalığın klasik distal motor nöropati tablosunun ötesinde proksimal tutulum, üst motor nöron bulguları ve CK yüksekliği ile seyreden geniş bir **nöromiyopatik** spektrum oluşturduğunu göstermiştir. Hastamız, hem bu varyant kombinasyonu hem de geniş genetik analizin tanındaki rolünü vurgulaması açısından literatüre katkı sağlamaktadır.

► Nagy ve arl. 2024, Pagnamenta ve ark. 2021

SONUÇ

Genetik Heterojenite

CMT ve ilişkili hereditör nöropatiler 100'ü aşkın genle birden fazla hücresel yolağı etkileyen son derece heterojen bir hastalık spektrumudur. Aynı gende farklı varyant tipleri birbirinden belirgin klinik tablolara yol açabilmektedir.

Genetik Tanı: Erken ve Kesin

NGS panel ve WES temelli genetik testler, klinik-elektrofizyolojik değerlendirmeyle entegre edildiğinde kesin tanıyı mümkün kılmaktadır. MLPA demiyelinizan formda maliyet-etkin birinci basamak test olmaya devam etmektedir.

Aile Öyküsü: Preseptomatik Tanı Kapısı

Pozitif aile öyküsü ve akraba evliliği varlığı, kardeş ve aile bireylerinin erken taranmasını olanaklı kılmaktadır. Kohortumuzda aile öyküsü pozitif olgularda tanı gecikmesi belirgin şekilde daha kısa saptanmıştır.

Hayat Kalitesini Artırmak

Erken tanı; fizik tedavi ve multidisipliner izlemi öne alarak fonksiyonel kaybı yavaşlatmaktadır. Gen-spesifik yenilikçi tedavilerin hızla geliştiği bu dönemde erken genetik tanı, gelecekteki terapötik müdahalelere kapı aralamaktadır.



TEŞEKKÜRLER



HEREDİTER NÖROPATİLER:
BİR KAS HASTALIKLARI MERKEZİ DENEYİMİ

Ömer Çapar | 2026

