



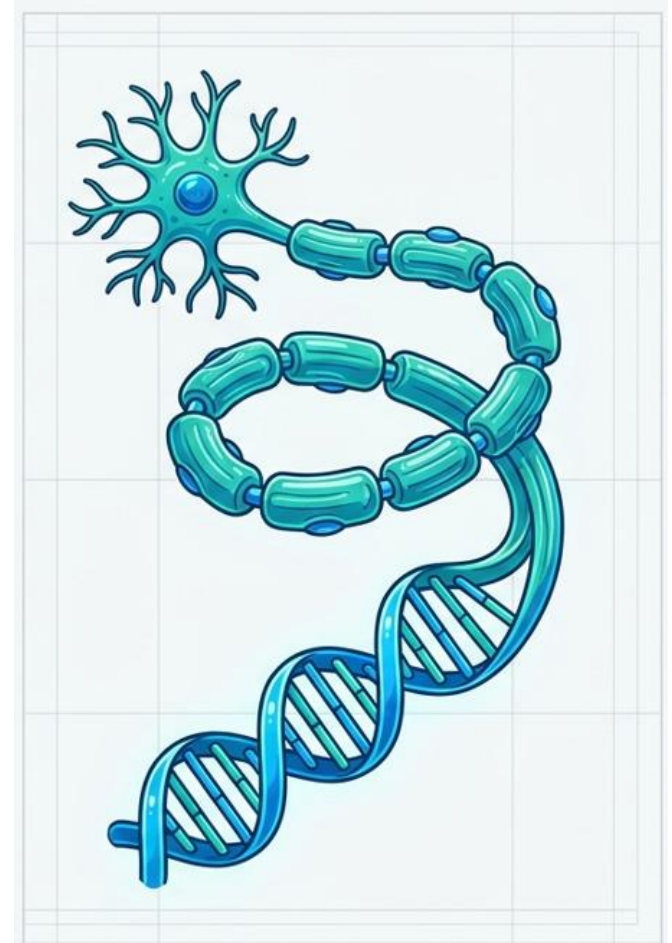
Genomik Dönemde Çocukluk Çağı Polinöropatilerinde Elektrodagnostik ve Etyoloji Özgül Tanımlamalar : Tek Merkez Deneyimi-Ege

Özlem Yılmaz¹, Yavuz Ataş¹, Erdem Şimşek¹, Seda Kanmaz¹, Esra Işık², Tahir Atik², Özgür Coğulu², Ferda Özkınay², Hepsen Mine Serin¹, Gül Aktan¹, Sarenur Gökben¹, Emin Karaca³, Sanem Yılmaz¹, Hasan Tekgül¹

¹ Ege Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

² Ege Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim Dalı

³ Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı



Polinöropatiler ve Klinik Bulgular

Polinöropati (PNP), periferik sinirlerin yaygın, simetrik ve distal tutulumu ile karakterize klinik bir sendromdur.



Motor Lifler

- Kas güçsüzlüğü ve atrofisi
- İnce motor hareketlerde bozulma
- DTR azalması



Duyusal Lifler

- Parestezi, yanma ve ağrı
- "Eldiven-çorap" tarzı duyu kusuru
- Vibrasyon ve pozisyon hissinde azalma



Otonom Lifler

- Ortostatik hipotansiyon
- Terleme ve kardiyovasküler bozukluklar
- Gastrointestinal motilite bozukluğu



Sınıflandırma

PATOFİZYOLOJİ

Aksonal

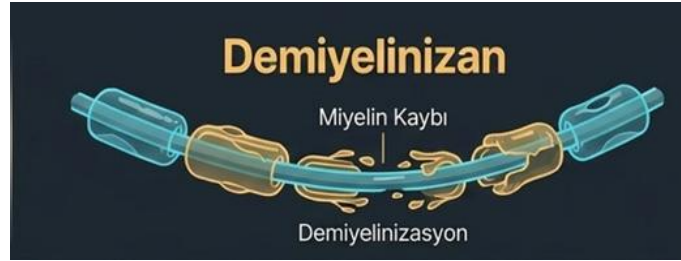
Akson dejenerasyonu

Demiyelinizan

Segmental miyelin kaybı, iletim bloğu

Mikst

Aksonal ve demiyelinizan etkilenim



KLİNİK BAŞLANGIÇ ZAMANI

Akut

Hızlı ilerleyen (örn. GBS)

Subakut

Toksik veya inflamatuvar nedenler

Kronik

Yavaş ilerleyen, kalıtsal veya diyabetik

TUTULAN LİF TİPİ

Motor

Duyusal

Otonom

Sensorimotor

Polinöropatilerde Etyoloji



METABOLİK

- Diyabetes mellitus (en sık)
- Üremi
- Hipotiroidi
- Vitamin eksiklikleri (B1, B6, B12, E)



ENFEKSİYÖZ

- Herpes zoster
- EBV, CMV
- Lyme
- Difteri



OTOİMMÜN / İNFLAMATUAR

- GBS
- CIDP
- Vaskülitler
- Sarkoidoz



TOKSİK

- Kemoterapötikler
- İsoniazid
- Ağır metaller
- Endüstriyel toksinler



GENETİK

- Charcot-Marie-Tooth (CMT)
- HNPP

Tanı Yöntemleri

1 Klinik Değerlendirme

Ayrıntılı öykü, duyu/motor/refleks muayenesi

2 Laboratuvar Yöntemleri

HbA1c, B12/B1/B6, Tiroid, Böbrek/Karaciğer, Enfeksiyon (HIV, HBV), BOS analizi

3 Elektrofizyoloji (EMG)

Aksonal-demiyelinizan ayrımı, sinir iletim hızları, distal latanslar ve ileti blokları



Genetik İncelemeler

NGS, WES, WGS

5 Doku incelemeleri

Sinir biyopsisi

Tedavi

Amaç: Altta yatan nedeni tedavi etmek, sinir hasarını sınırlandırmak, fonksiyonları desteklemek ve yaşam kalitesini artırmak.

1. NEDENE YÖNELİK TEDAVİ



- Altta yatan hastalığın tedavisi
- Örn: Genetik hastalıklar, metabolik bozukluklar, inflamatuvar veya bağışıklık sistemi hastalıkları, enfeksiyonlar

2. İMMÜNOTERAPİ



- Bağışıklık aracılı polinöropatilerde
- Seçilen olgularda IVIG, plazmaferez veya immünsüpresif tedaviler

3. DESTEKLEYİCİ TEDAVİ



- Ağrı ve semptom kontrolü
- Beslenme desteği
- Vitamin eksikliklerinin giderilmesi
- Ortopedik sorunların takibi

4. FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON



- Kas gücünü koruma ve artırma
- Denge, koordinasyon ve yürüme eğitimi
- Günlük yaşam aktivitelerinde destek

5. PSİKOSOSYAL DESTEK



- Çocuk ve aileye psikolojik destek
- Okul ve sosyal yaşam desteği
- Uzun dönem takip ve rehberlik

Çalışmanın Amacı ve Kapsamı

Güncel dönem:

- **2005-2025** yılları arasında kliniğimize başvuran ve PNP tanısı alan pediatrik olguların retrospektif analizi, biyokimyasal, histopatolojik, genetik ve serolojik testlerin tanıya katkısını değerlendirmeyi amaçladık

↔ Karşılaştırmalı Analiz

Tarihsel Dönem :

1998-2004 yılları arasında kliniğimizde yapılmış olan Çocukluk Çağı Polinöropatilerinde Elektroklinik Patern ve Etyoloji Çalışması ile karşılaştırılarak, demografik, etyolojik, elektrofizyolojik farklılıkları belirlemeyi, **özellikle genomik dönemde genetik çalışmaların tanıya katkısını değerlendirmeyi amaçladık**

Demografik Veriler ve Hasta Profili

 Toplam Örneklem

196 Hasta

2005 - 2025 Dönemi

 Yaş Dağılımı

7,93 Yıl

Ortalama Başvuru Yaşı (2 ay - 17,5 yaş)

 Cinsiyet Dağılımı



129

Erkek (%65,8)



67

Kız (%34,1)

Belirgin erkek cinsiyet baskınlığı !

Electrodiagnostic Pattern Approach for Childhood Polyneuropathies

Muzaffer Polat, MD, Hasan Tekgul, MD, Ahmet Kılincer, MD, Ayse Tosun, MD,
Semiha Terlemez, MD, Gul Serdaroglu, MD, Burhanettin Uludag, MD, and
Sarenur Gokben, MD

Toplam Örneklem

74 Hasta

1998-2004 Dönemi

Yaş Dağılımı

11,7 Yıl

Ortalama Başvuru Yaşı (2 yaş - 18 yaş)

Cinsiyet Dağılımı



43

Erkek (%58,1)

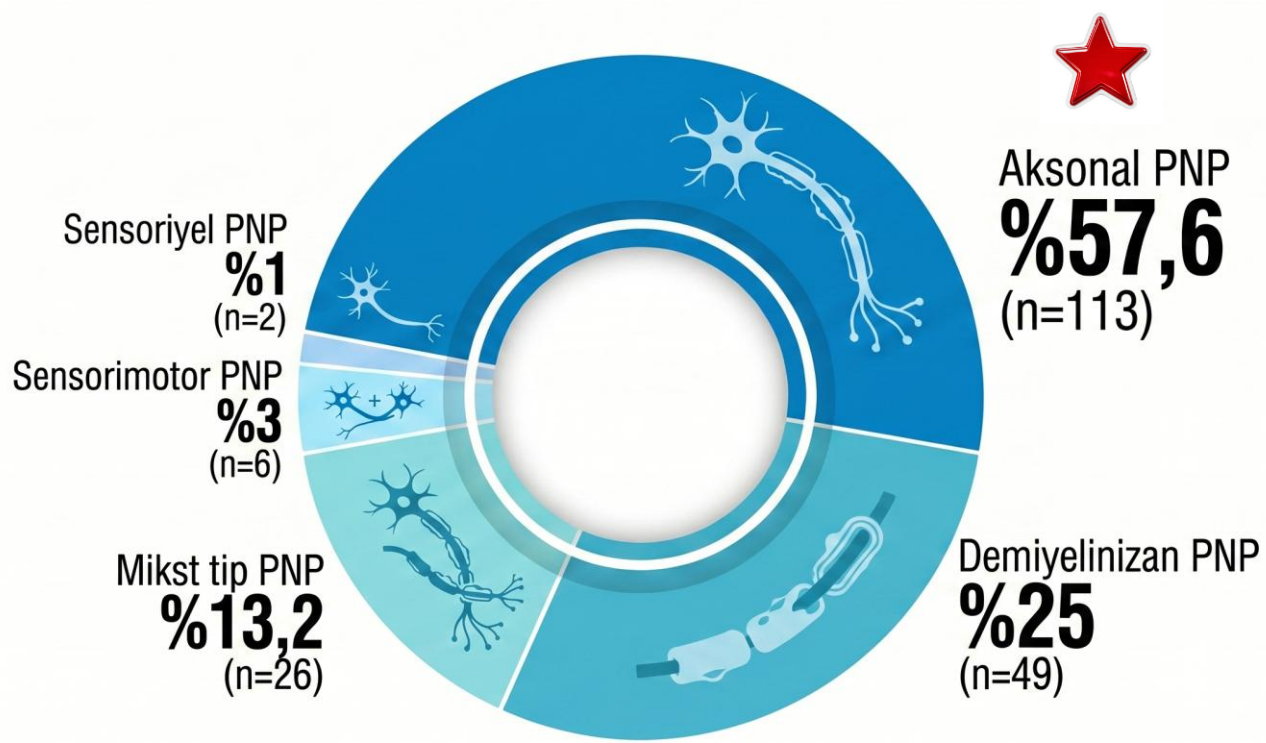


31

Kız (%41,8)

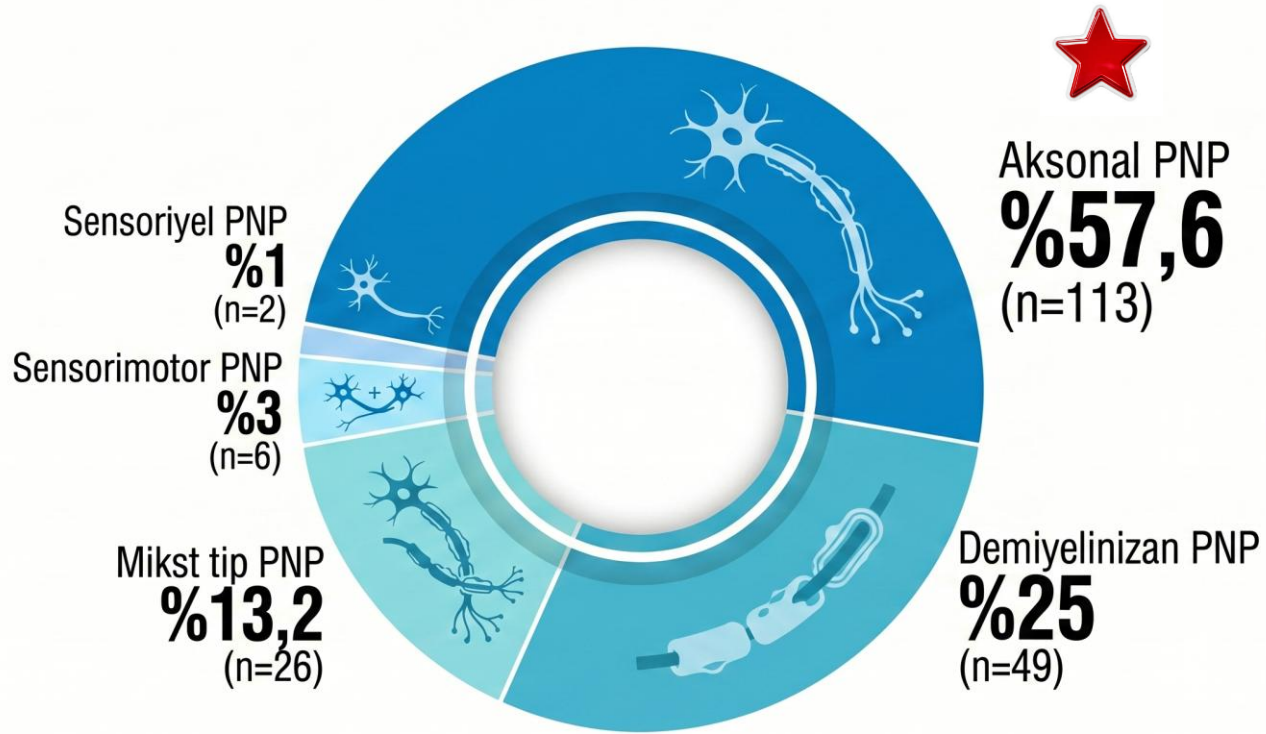
Elektrofizyolojik Değerlendirme

Güncel Dönem
(2005-2025)

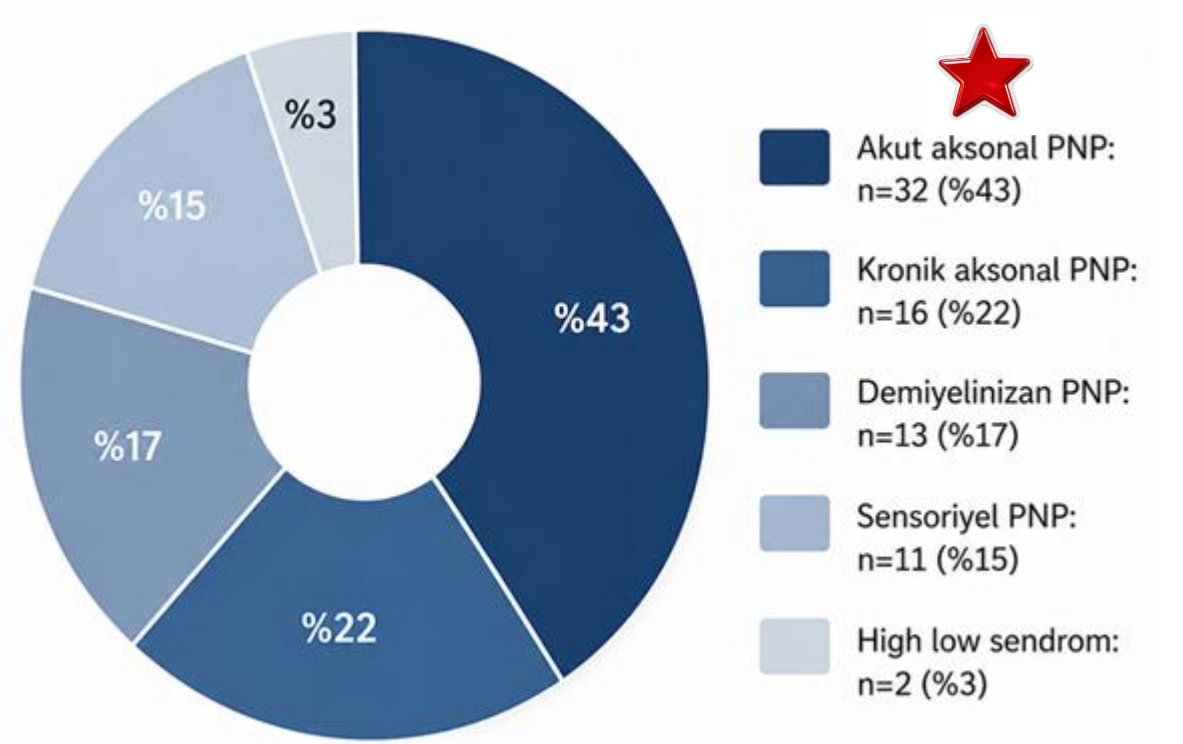


Elektrofizyolojik Değerlendirme

Güncel Dönem
(2005-2025)

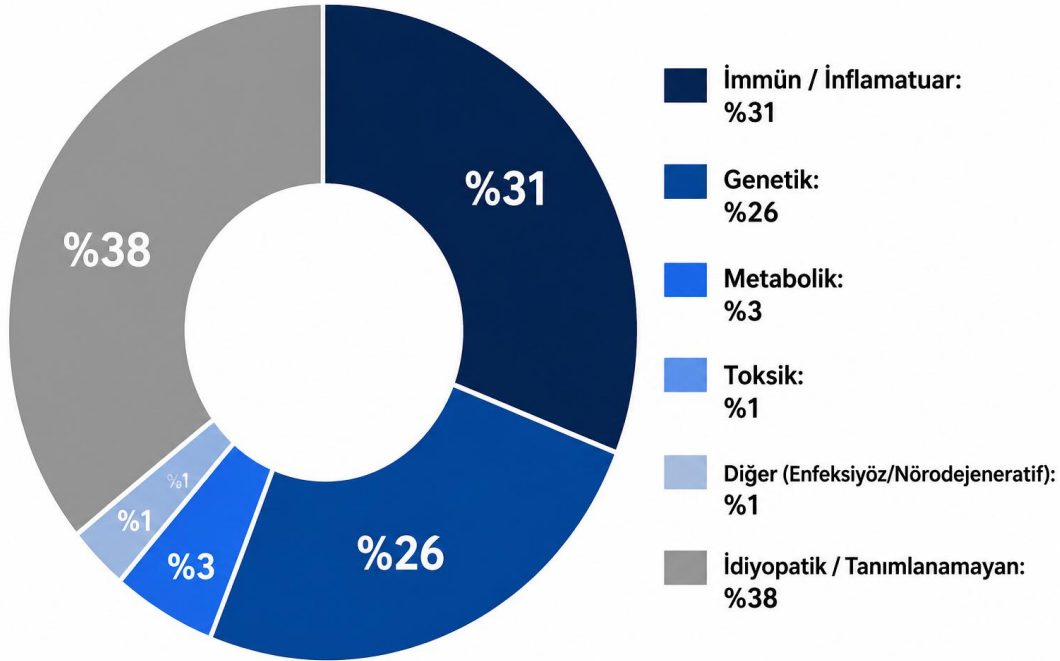


Tarihsel Dönem
(1998-2004)

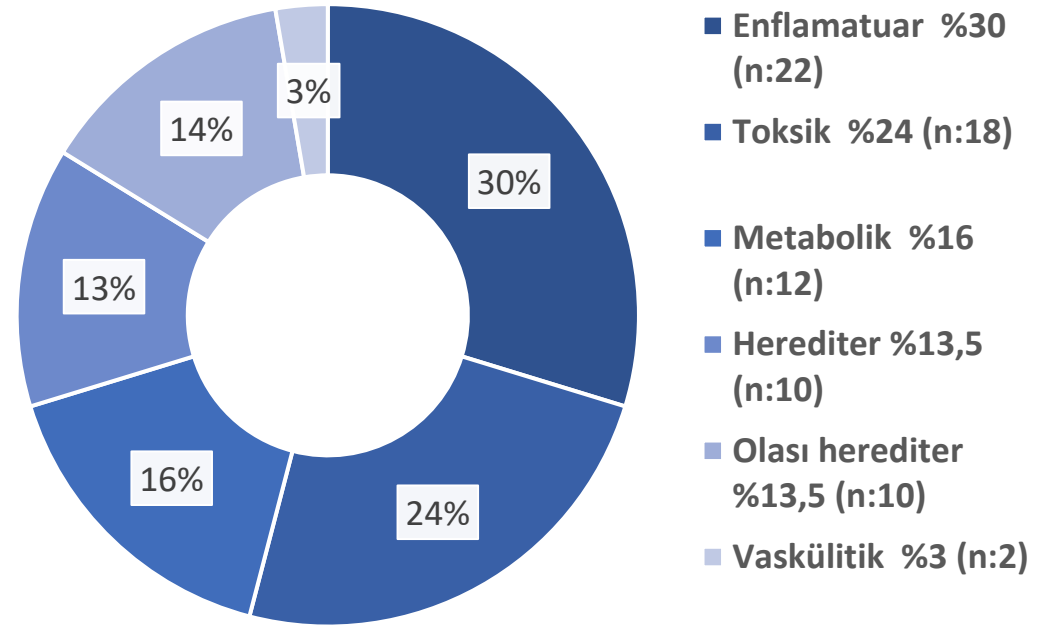


Etyolojik Dağılım

Güncel Dönem
(2005-2025)



Tarihsel Dönem
(1998-2004)



Genetik Tanı Oranlarında Dramatik Artış

	Tarihsel Dönem 1998-04	Güncel Dönem 2005-25
Hasta sayısı	74 olgu	196 olgu
Genetik Tanı	10 olgu	51 olgu
Genetik Tanı Oranı	%13,5	%26,0
Genetik Etyoloji spesifik tanı	%14,7	%41,8 

TEMEL BULGU

- ✦ Genomik teknolojilerin (WES/Panel) klinik kullanıma girmesiyle genetik tanı oranında

2,8 katlık 

- ✦ 71 hastaya genetik test yapıldı ve 51 hasta genetik tanı aldı. **Tanı oranı (%71,8)**

Güncel Dönem Etyolojik Veriler

İmmün/İnflamatuvar PNP n= 61 (%31)	Hasta Sayısı (n) /Oran (%)	Genetik Etyolojiye Bağlı PNP n=51 (%26)	Hasta Sayısı(n) /Oran (%)
GBS	48 (%78)	Charcot-Marie-Tooth (CMT)	17 (%33)
CIDP	8 (%13)	Hereditör Spastik Paraparezi	5 (%9)
Diğer	5 (%8)	Spinocerebellar ataksi	3 (%5,8)
Metabolik PNP N: 6 (%3)	Hasta Sayısı (n)	Hereditör basınca duyarlı PNP	3 (%5,8)
Pirüvat Karboksilaz eks.	1	Sensorimotor nöropati (FLVCR1, SLC25A46)	3 (%5,8)
Metilmalonik Asidemi	1	Dev aksonal nöropati (GAN)	2 (%3,9)
Krabbe	1	Mitokondriyal DNA deplesyon send. (DGUOK, HADHB)	2 (%3,9)
Glutarik Asidüri Tip 1C	1	Charlevoix Saguenay Send. (SACS)	2 (%3,9)
MLD	1	Diğer (FRDA, ATM, KIF5A, PLOD1, TTR, AAAS, PLA2G6...)	14 (%27)
Tanımlanamamış nörometabolik hast.	1		

Original article

Clinical, electrophysiological and genetic characteristics of childhood hereditary polyneuropathies

C. Paketci ^a  , M. Karakaya ^{b c e}, P. Edem ^a, E. Bayram ^a, N. Keller ^{b c e},
H.-S. Daimagüler ^{c d}, S. Cirak ^{c d e}, A. Jordanova ^{f g}, S. Hiz ^a, B. Wirth ^{b c e}, U. Yiş ^a

- 207 polinöropati tanılı hasta
- 69 hastada genetik test yapılmış; 49 hastada (~%71) genetik tanı konmuş
- Kalıtsal nöropatilerin çoğunluğu CMT nöropatileri
 - En çok PMP22 (%61,3)
 - 2. MFN2 (%14,7)

Hedefe Yönelik Tedavi Çalışmaları

<https://doi.org/10.1093/brain/awaf021>

BRAIN 2025; 148; 3737–3747 | 3737

BRAIN
ORIGINAL ARTICLE



Genotype and phenotype spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease due to mutations in SORD

Annals of the
Child Neurology Society

Open Access



TOPICAL REVIEW

Charcot-Marie-Tooth disease in children

Ezgi Saylam¹, Praveen Kumar Ramani², Ruthwik Duvuru², Brett Haley² & Aravindhan Veerapandiyan^{2,*}

¹Division of Neurology, Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio, USA

²Department of Pediatrics, Division of Neurology, University of Arkansas for Medical Sciences, Arkansas Children's Hospital, Little Rock, Arkansas, USA

- CMT' nin en sık resesif formu **CMT-SORD**
- CMT-SORD'un en yaygın O.R. aksonal nöropati olduğu bildirilmiş
- Bir aldoz redüktaz inhibitörü olan **govorestat**'ın etkinliğini test etmek için çok merkezli bir faz 2 çalışması devam etmektedir.

- Faz 3, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada
- CMT1A'lı hastalarda **PXT3003'ün (baklofen, naltrekson ve D-sorbitol)** etkinliği ve güvenliği
- İstatistiksel olarak **anlamli iyileşmeler** ve yüksek doz grubunda **olumlu bir güvenlik profili**
- **Nörotrofin 3'ün (NT-3)** hayvan modellerinde akson sinir rejenerasyonunu artırdığı gösterilmiştir.
- Çift kör, plasebo kontrollü bir pilot çalışmada sekiz **CMT1A** hastasına intradermal **NT-3** verilmiş ve duyuusal kayıpta iyileşmeler görülmüş.

Hedefe Yönelik Tedavi Çalışmaları

Journal of Neuromuscular Diseases 8 (2021) 383–400
DOI 10.3233/JND-200546
IOS Press

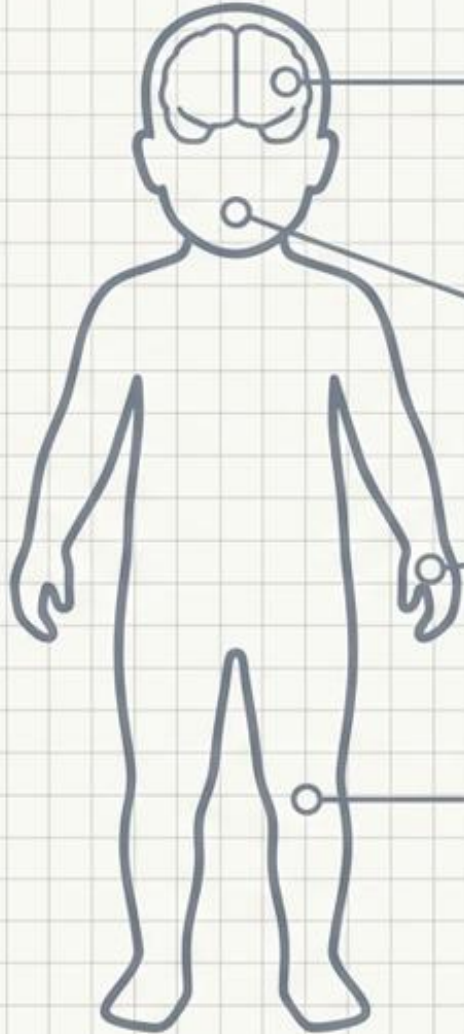
383

Systematic Review

Targeted Therapies for Hereditary Peripheral Neuropathies: Systematic Review and Steps Towards a ‘treatabolome’

- CMT1A’ lı hastalarda **baklofen, naltrekson ve sorbitol kombinasyonunun (PXT3003)** bir miktar etkinlik gösterdiği, ancak faz III verilerinin eksik olduğu belirtilmiştir.
- TTR ile ilişkili amiloid polinöropatide **tafamidis, patisiran, inotersen ve revusiran**, yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmalarda önemli fayda göstermiştir.
- SPTLC1 ile ilişkili kalıtsal duyuşal nöropati **için L-serinin**,
- Brown-Vialetto-Van Laere sendromu (SLC52A2/3) için **riboflavin**
- Refsum hastalığında (PHYH) **fitanik asit açısından fakir diyetin** etkinliğini göstermiştir.

Olgu Örneđi



Baş kontrolünde azalma, kelime çıkışı olmaması (konuşma geriliği), izleme ve odaklanma yetersizliği.

Oral yolla beslenmede zorluk.

Ellerde tremor.

Alt ekstremitelerde spastisite, desteksiz oturamama, DTR hipoaktif.

Hasta Profili

- 2.5 Yaş, Kız Hasta
- **Ağırlık:** 15 kg (25p)
- **Boy:** 97 cm (25p)
- **Not:** Belirgin fenotipik özellik yok.

Vaka İncelemesi

✓ NORMAL BULGULAR

Biyokimyasal Parametreler

Tüm rutin testler normal sınırlarda.

EEG

Normal uyku trasesi.

Kranial MR (2023)

Mega sisterna magna varyasyonu saptandı.

Mitokondrial Analiz

Hastalık analizi normal sonuçlandı.

⚠ ANORMAL BULGULAR

EMG

Kronik aksonal polinöropati paterni

VEP

Ön görsel yollarda ağır ileti gecikmesi

Sonraki adım: Tüm Ekzom Dizileme (WES)

WES Sonucu

PLA2G6 bileşik heterozigot mutasyon

(İnfanıl nöroaksonal distrofi 1)

EMG: Kronik aksonal hasar

EEG: Yüksek voltaj ve hızlı ritimler

Ortak bulgular

**Konuşma geriliği,
Yürüme güçlüğü,
Ataksi,
Hipotoni,
Spastisite,
Nöbet,
Serebral ve/veya serebellar atrofi**

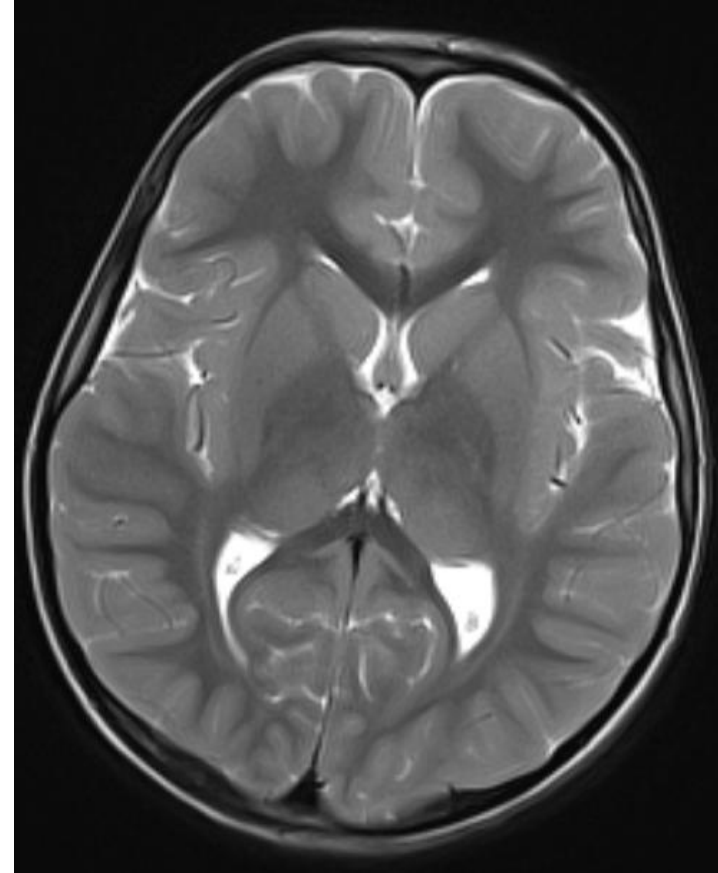
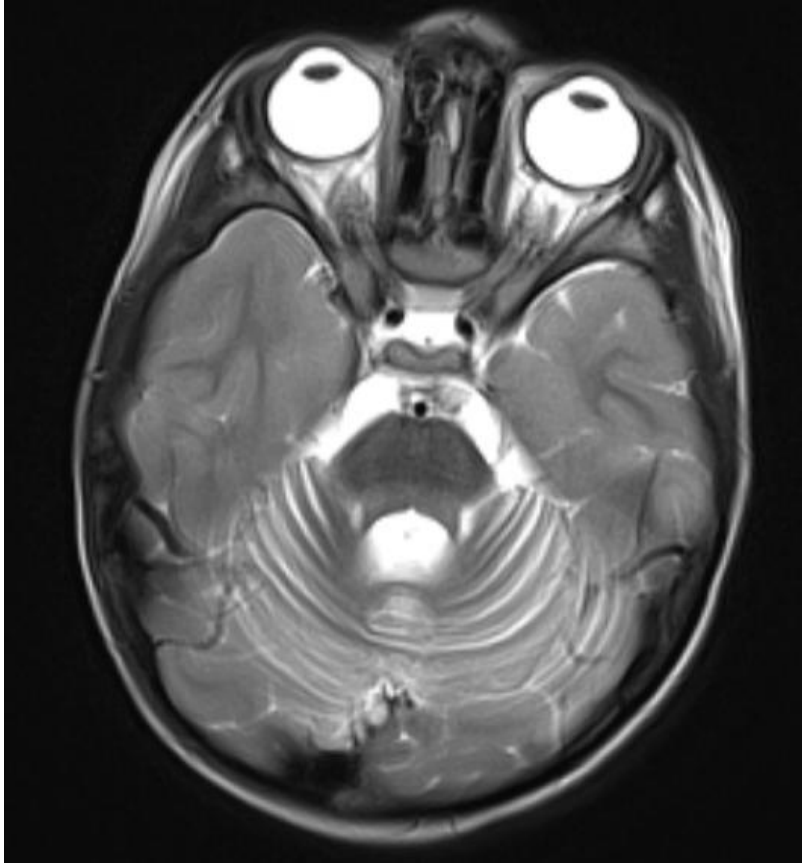
CLPB heterozigot mutasyon

(3-metilglutakonik asidüri, tip VIIB)

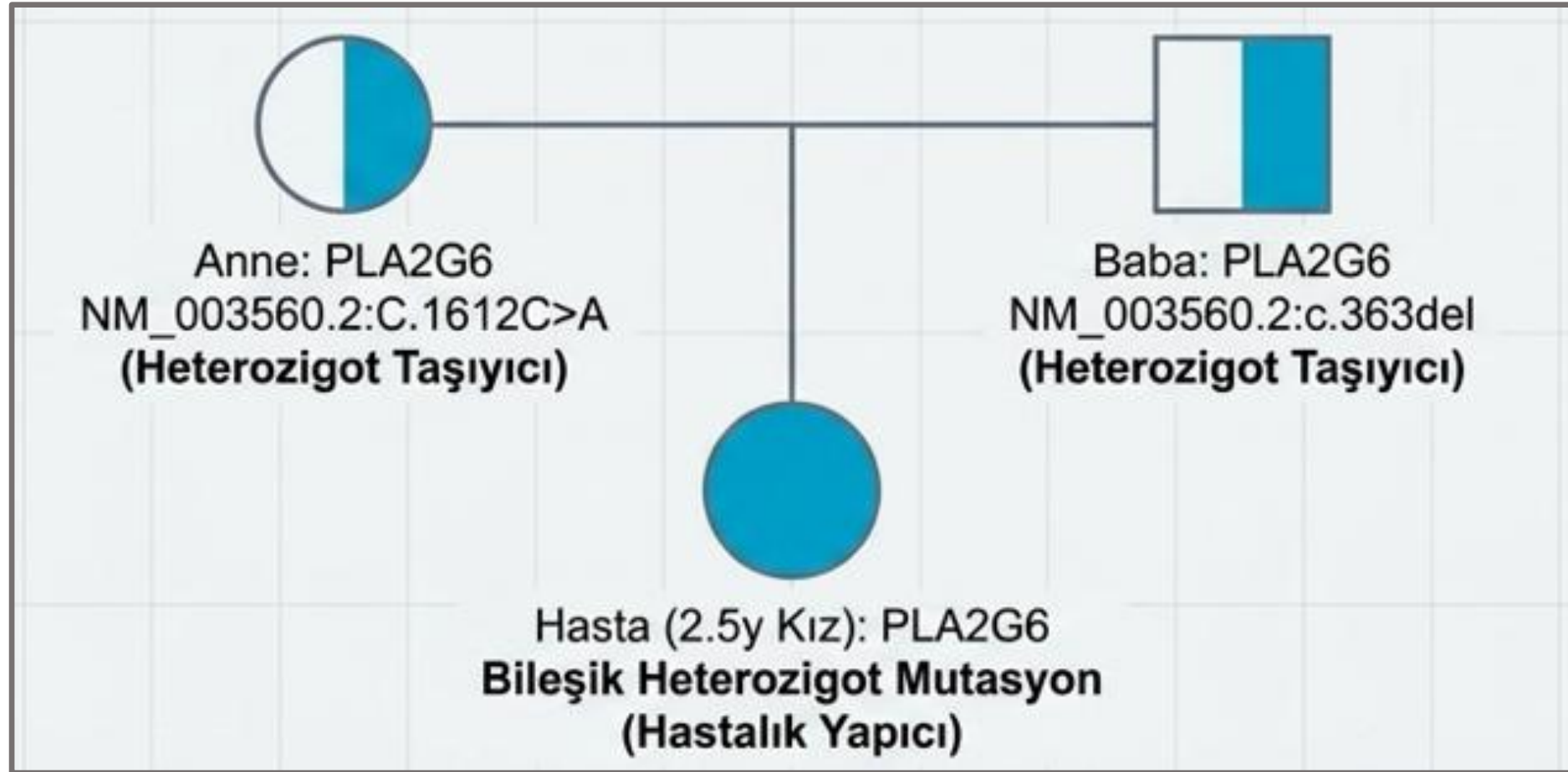
**Katarakt
Mikrosefali**

Kontrol Kranial MR

Serebellar atrofi, eksternal kapsül düzeyinde bilateral subkortikal beyaz cevherde periventriküler T2 sinyal artışı



Segregasyon Analizi



Sonuç

1. SİSTEMATİK KLİNİK DEĞERLENDİRME

Detaylı nörolojik ve elektrofizyolojik değerlendirme, doğru tanının temelini oluşturmaya devam etmektedir. Klinik fenotip, genetik testlerin yorumlanmasında vazgeçilmezdir.

2. GENOMİK ARAÇLARIN ENTEGRASYONU

Genetik testlerin tanıda sağladığı destek yadsınmaz bir gerçektir. Genetik tanı oranlarındaki **2.8 katlık artış**, NGS ve WES gibi araçların artık son çare değil, **daha öncelikli tanısal silahlar** olduğunu vurgulamaktadır.

3. HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

Hedefe yönelik tedaviler açısından, genetik tetkiklerin desteğinin önemli olduğunu düşünüyoruz.

