

# Hereditery Duyusal ve Otonomik Nöropati Tip I: Akral Nöropatik Ülserlerin Eşlik Ettiği Bir Olgu Sunumu

## Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy Type I: A Case Presenting with Acral Neuropathic Ulcers

Nursel DİLEK,<sup>a</sup>  
Pelin ÜSTÜNER,<sup>b</sup>  
Yunus SARAL,<sup>a</sup>  
Aziz Ramazan DİLEK,<sup>c</sup>  
Serkan KIRBAŞ<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Dermatoloji AD,  
<sup>b</sup>Mikrobiyoloji AD,  
<sup>c</sup>Nöroloji AD,  
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
<sup>d</sup>Dermatoloji Kliniği,  
Rize Devlet Hastanesi, Rize

Geliş Tarihi/Received: 02.01.2012  
Kabul Tarihi/Accepted: 17.04.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Pelin ÜSTÜNER  
Rize Devlet Hastanesi,  
Dermatoloji Kliniği, Rize,  
TÜRKİYE/TURKEY  
pelindogaustuner@gmail.com

**ÖZET** Hereditery ve duyusal otonomik nöropatiler; ağrı duyarsızlığı, normal kas gücü ve refleksler ile akral bölgelerde trofik ülserler, deformasyonlar ve osteomyelit gelişimi ile karakterize katımsal bir grup hastalıktır. Elektrofizyolojik çalışmalarda sensorimotor nöropati gözlenen bu hastalık klinik ve genetik olarak beş tipe sınıflandırılmıştır. Hereditery duyusal ve otonomik nöropati Tip I alt ekstremitelelerin distalinde duyusal kayıp, ayaklarda kronik perforan ülserler ve kemik dokularında progresif destrüksiyon ile karakterizedir. Çoğu hastada eşlik eden sensorial sağırılık, peroneal kaslarda atrofi ve terleme anormallikleri görülmektedir. Motor sinir uyarı hızları normal olmakla beraber duyusal sinir aksiyon potansiyelleri azalmıştır. Burada, 7 yıldır akral nöropatik ülserleri, baş dönmesi, bulantı ve anormal terleme şikâyetleri ile başvuran 43 yaşında bir kadın hasta sunulmuştur. Olgumuz nörolojik ve elektromiyelografik bulgular eşliğinde hereditery ve duyusal otonomik nöropati Tip I tanısı almıştır. Nadir görülmesi nedeniyle geç tanı almış olan hastanın ayırıcı tanısı tartışılmıştır. Ayrıca, deri bulgularının da nadir görülen bu hastalığın tanı aşamasında önem taşıdığı vurgulanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Deri ülseri; hereditery duyusal ve otonomik nöropatiler; otonomik disrefleksi

**ABSTRACT** Hereditary sensory and autonomic neuropathies; are a group of genetic disorders characterized by pain insensitivity, normal muscle capacity and reflexes with acral trophic ulcers, deformities and osteomyelitis. In the electrophysiological studies the disease in which sensory-motor neuropathies observed is classified in five groups clinically and genetically. Hereditary sensory and autonomic neuropathy Type I is characterized by sensorial loss in distal of the lower extremities, chronic perforating ulcers in feet and progressive destruction in bone structures. In most of the cases accompanying sensorial deafness, atrophy of the peroneal muscles and abnormalities of perspiration are seen. Motor nerve action potentials are normal, but the sensorial nerve action potentials are known to be decreased. Herein, a 43-year-old woman presented with acral neuropathic ulcers and complaints of vertigo, nausea and abnormal perspiration for seven years is represented. The case was diagnosed with hereditary and sensorial autonomic neuropathy type I with the all accompanying clinic, neurologic and electromyographic features. The differential diagnosis of the patient is discussed; who was diagnosed lately as the disease is rarely seen. Besides, the value of the dermatological findings was also emphasized here in the process of the diagnosis of this rare disease.

**Key Words:** Skin ulcer; hereditary sensory and autonomic neuropathies; autonomic dysreflexia

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2012;22(1):51-7

**H**ereditery duyusal nöropatiler kalımsal periferik nöropatilerden olup ağırlıklı olarak duyusal ya da motor periferik sinir sisteminin tutulumuna bağlı olarak üç grup altında sınıflandırılmaktadır.<sup>1</sup> Hereditery duyusal ve motor nöropatiler (Charcot-Marie-Tooth sendromu) oto-

nomik nöropatilere oranla daha sık görülmekle beraber 40/100,000 prevalansa sahiptir.<sup>2</sup> Nöropatiler tek başına periferik motor sinir sisteminin tutulumunda; distal herediter motor nöropati, ağırlıklı olarak duyusal kayıp varlığında herediter duyusal nöropati, duyusal nöropatiye eşlik eden değişken oranda otonom sinir sistemi tutulumunda ise herediter duyusal ve otonomik nöropati (HDON) olarak sınıflandırılmaktadır.<sup>1</sup>

Herediter duyusal ve otonomik nöropati; azalmış refleksler, ağrı ve dokunma duyusunda bozukluk gibi bazı duyusal fonksiyon kayıpları ve değişken derecelerde gastroözofageal reflü, postural hipotansiyon ve terleme anormallikleri gibi otonomik sistem patolojilerinin eşlik ettiği, nadir görülen kalıtsal bir grup hastalıktır.<sup>3,4</sup> Klinik ve genetik olarak heterojen bir grup nöropatik hastalıktan ibaret olup, motor tutulumun görülmemesi ya da daha nadir görülmesi tipiktir. Herediter duyusal ve otonomik nöropatilerde duyusal kayıp sonucunda travmadan korunamama, akral ülserasyonlar, doku kaybı, atrofi, deformite, sekonder enfeksiyon, osteomyelit ve kırıklar dolayısıyla akral mutilasyon gelişmektedir.<sup>3,5</sup>

Burada, 7 yıldır akral nöropatik ülserleri olan ve nadir görülmesi nedeniyle geç tanı almış HDON Tip I'li 43 yaşında bir kadın hasta sunulmuştur ve hastalığın ayırıcı tanısı tartışılmıştır. Olgumuz nörolojik ve elektromiyelografik bulgular eşliğinde HDON tanısı almıştır. Akral, rekürren, nöropatik ülserler ve ağırlıklı olarak duyusal kayıp varlığında HDON tanısı da diabetes mellitus, venöz ülserler, ateroskleroz, nörotoksik ilaç gibi daha sık görülen hastalıkların yanında ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

## OLGU SUNUMU

Kırk üç yaşında kadın hasta, yedi yıldır el ve ayak parmaklarında tekrarlayan şişlikler, şekil bozukluğu, ağrısız açık yaralar, baş dönmesi, bulantı ve anormal terleme şikâyetleri ile kliniğimize başvurdu. Öyküsünden bundan yedi yıl kadar önce sol ayağına çivi batması sonucu gelişen enfeksiyona bağlı olarak sol bacak diz hizasından itibaren ampute edildiği öğrenildi. Üç ay önce sol ayağının yan kısmında açık ve derin ağrısız bir yara geliştiğini, daha önce defalarca çeşitli antibiyotik tedavilerine

rağmen gerileme olmadığını ifade etti. Ev hanımı olan hastadan travma sonrası kolaylıkla el ve ayaklarında kötü kokulu iyileşmeyen, ancak ağrısız yaralar olduğu öğrenildi. Ayrıca son 1 aydır sağ el birinci parmakta şişlik gelişmiş. Doğumda tüm parmaklar ve eklemler normal olan hastanın ailesinde benzer şikâyeti olan yoktu. Öz geçmişinde eşlik eden sistemik bir hastalığı, ilaç ya da alkol kullanımını yoktu. Öyküsünden 10 paket-yıl sigara kullanımını olduğu, 10 yıl önce bıraktığı öğrenildi. Hastadan bilgilendirilmiş olur alındı. Genel durumu iyi, koopere ve mental durumu normal olan hastanın sistemik muayenesinde tansiyonu: 110/60 mmHg ve nabız: 84/dk idi. Ataklar halinde hastada bulantı, baş dönmesi ve eşlik eden ortostatik hipotansiyonu olduğu öğrenildi.

Dermatolojik muayenesinde; sağ elin 1. 2. ve 3. parmak, sol elin 1. ve 2. parmak distal falankslarında distal pulpa ve tırnak kaybı gözlemlendi. Sağ el 3. parmak distal falanksının cerrahi olarak ampute edilmiş olduğu görüldü. Sağ el 1. parmak proksimal falanksında belirgin olmak üzere tüm parmaklarının ödemli, kaba görümlü ve hipertrofik olması dikkati çekti (Resim 1). Sağ ayak 1. parmak distalinde onikoatrofi ve distal pulpa kaybı izlendi. Sağ ayak 3.ve 5. parmak interfalangeal eklemleri ağırlıklı olmak üzere tüm interfalangeal ve metokarpofalangeal (MKP) eklemler ödemli ve hipertrofik görümlü idi. Tüm ayak tırnaklarında belirgin subungal hiperkeratoz gözlemlendi. Sağ ayak plantar bölgenin lateralinde keskin sınırlı granülasyon do-



**RESİM 1:** Sağ elin 1. 2. ve 3. parmak, sol elin 1. ve 2. parmak distal falankslarında distal pulpa ve tırnak kaybı, sağ el 3. parmak distal falanksının cerrahi olarak ampute görünümü, sağ el 1. parmak proksimal falanksında belirgin olmak üzere tüm parmakları ödemli, kaba görümlü ve hipertrofik. (Renkli hali için Bkz. <http://dermatoloji.turkiyeklinikleri.com/>)



**RESİM 2:** Sağ ayak plantar bölgede lateralde keskin sınırlı granülasyon dokusuyla kaplı, etrafı hiperkeratotik, 1x1 cm çaplı ağrısız ülsere lezyon mevcut idi.

(Renkli hali için Bkz. <http://dermatoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

kusuyla kaplı, etrafı hiperkeratotik, 1x1 cm çaplı ağrısız ülsere lezyon mevcut idi (Resim 2). Sol bacak diz aşağısından ampute idi. Bilateral el ve ayaklarında belirgin duyu kaybı mevcuttu. Hastanın başta akral bölgeler olmak üzere tüm vücudunda belirgin kserozis, hiperkeratoz dikkati çekti. İyot nişasta testinde akral bölgelerde hiperhidroz alanlarına eşlik eden yama şeklinde anhidroz alanları gözlemlendi.

Yapılan rutin laboratuvar incelemelerinde; hb: 12,1 g/dL, hct: %35,7, beyaz küre sayımı: 9,94 K/UL, trombosit sayısı: 375 K/UL, ALT: 13U/L, AST:20 U/L, kan üre azotu: 20 mg/dL kreatinin: 0,69 mg/dL, sedimentasyon: 42 mm/saat, C reaktif protein: 3.12 mg/L, anti-streptolizin O:121 ünite ve açlık kan şekeri 70 mg idi. Vitamin B12, folik asit düzeyi ve TSH değerleri normal idi. Anti-nükleer antikor, anti-ds DNA, anti-scl, anti-sentromer, romatoid faktör, c-ANCA, p-ANCA, VDRL, TPHA, ve anti-HIV testleri negatif idi. Serum protein elektroforezi ve idrarda porfobilinojen düzeyi normal idi. İdrar örneğinin wood ışığı altında incelemesinde renk değişimi izlenmedi. Burun mukozasından alınan materyalin aside dirençli Ehrlich Ziehl Neelsen (EZN) yöntemi ile boyaması negatif idi. Plantar bölgedeki ülsere lezyondan alınan deri biyopsi materyalinin EZN boyamasında basil görülmedi. Auriküler, ulnar, radyal, peroneal ve sural sinir liflerinde klinik olarak kalınlaşma mevcut değildi. Yara yeri sürüntü kültürlerinde anlamlı bir üreme olmadı.

Doppler ultrasonografik incelemede bilateral brakial arter, ulnar ve radial arterlerde akım hızı ve trifazik paterni doğal idi. Bilateral arkus palmaris superfisiyalis ve profundus arterlerinde normal akım paterni gözlemlendi. Sağ el 1, 2. ve 3. dijital arterlerde, sol el 1. ve 2. dijital arterlerin distalinde ve bilateral sefalik ven distalinde ampütasyon nedeniyle arteriyel ve venöz akım paterninde kesilme izlendi. Sol bacak femoral arterin distalinde popliteal arter hizasında ampute görünümü olmakla beraber herhangi bir aterosklerotik plak ya da arter lümeninde oklüzyon saptanmadı. Sol popliteal ven hizasında ampütasyon izlendi. Sağ femoral ven, vena saphena magna ve popliteal venlerin distalinde arkus venöz dorsalis boyunca herhangi bir reflü akım ya da yetersizlik görülmedi. Lomber spinal manyetik rezonans incelemede ise herhangi bir patoloji görülmedi. El direkt radyografik incelemelerinde PIF eklemi oluşturan metakarp distali ve falanksların eklemi komşu kutuplarında osteoporoz dikkati çekti. Poroza sekonder sağ el birinci parmak orta falanksında fraktür ve açılanma, sağ el üçüncü parmak orta falanksı proksimalinde ampütasyon izlendi. Distal interfalangeal (DIP) eklemlerde daha ağır olmak üzere tüm DIP ve MKP eklem mesafelerinde daralma ve dejenerasyon saptandı. Distal falansklarda osteoporoz, dejeneratif değişiklikler ve her iki el ikinci ve üçüncü distal falanksında kortikal kayıp ve ampütasyon görüldü. (Resim 3).



**RESİM 3:** El direkt grafisinde distal interfalangeal (DIP) eklemlerde daha ağır olmak üzere tüm proksimal ve metakarpofalangeal eklem mesafelerinde daralma ve dejenerasyon saptandı.

Sistemik muayenesinde tansiyonu; 80/130 mmHg olan hastanın ekstremitelerinde tüm proksimal ve distal nabızları alınıyordu. Nörolojik muayenesinde bilinç açık, koopere, oryante ve pupiller normal idi. Direkt ve indirekt ışık refleksleri bilateral pozitif idi. Tüm taraflarda kas gücü kuvveti normal, derin tendon refleksleri hipoaktif idi. Tüm ekstremitelerde his kaybı mevcut idi. Sağ ayakta pes kavus deformitesi ve çekiç parmak belirtisi izlendi. Hastadan bilgilendirilmiş olur alınması sonrası yapılan elektrofizyolojik incelemede sağ üst ekstremitede median duyu elde edilemedi. Ulnar duyu ileti hızı yavaşlamıştı. Sağ median motor distal latans uzamış ve amplitüdü küçülmüştü. Sağ ulnar motor sinir ileti hızı yavaşlamıştı. Sol median duyu ileti hızı elde edilemedi, median motor distal latansı uzamış, amplitüdü küçülmüş ve ileti hızı yavaşlamıştı. Sağ alt ekstremitede bilateral peroneal motor bileşik kas aksiyon potansiyeli elde edilemedi. Bilateral sural duyu ileti hızı yavaşlamıştı. Bilateral tibial motor amplitüdü küçülmüş ve ileti hızı yavaşlamıştı. (Tablo 1). Yapılan elektrofizyolojik incelemeler ve eşlik eden klinik bulgularla hastada *sensorimotor mikst tip polinöropati* varlığı tespit edildi (Tablo 1). Ancak hastada motor kas gücü kaybına oranla duysal kaybın ağırlıklı olması ve eşlik eden otonomik bulgular varlığı nedeniyle “hereditör duysal ve otonomik nöropati” teşhisi konuldu. Sinir lifi ayırma yöntemi ile yapılan sural

sinir biyopsisi sonucu 3 mm’lik standart parafin kesitlerde epidermis içindeki miyelinsiz aksonlar PGP 9,5 ile boyandı. Işık ve elektron mikroskopisinde vaskülit, lepra ya da sinirde tümoral infiltrasyon lehine bir bulgu izlenmedi. Amiloid birikimi negatif idi. Hastadan “Bilgilendirilmiş Olur” alınmaması nedeniyle genetik analiz yapılamadı.

Lokal yara bakımı ve yara yerlerinden gerekli kültürler alınarak sistemik ve topikal antibiyotik tedavileri başlandı. Hastaya travma ve enfeksiyondan koruma önerileriyle psikiyatri konsültasyonu istendi. Hastanın 6 aylık takibinde herhangi bir komplikasyon gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Dyck ve Ohta tarafından ilk olarak tanımlanan HDON grubu hastalıklar “ülseromutilan familial akropati” olarak da adlandırılmaktadır.<sup>5</sup> Nadir görülmekle beraber, yeni antitelerin de literatürde eklenmesiyle halen HDON grubu hastalıkların adlandırma ve sınıflandırması değişkenlik göstermekte ve devam etmektedir.<sup>1,3,6</sup> Farklı tip HDON grubu hastalıklarda görülen değişken klinik ve fenotipik özelliklerin küçük, miyelinsiz C-tipi sinir liflerinin gelişimindeki farklı genetik bozukluklar dolayısıyla görüldüğü bilinmektedir. Hastalığın tanısında klinik özelliklere eşlik eden duysal ve otonomik disfonksiyonun derecesi önem taşımak-

**TABLO 1:** Yapılan elektrofizyolojik incelemelerde mikst tip sensorimotor polinöropati.

Sinir İleti Çalışması		Distal Latans (msn)	Amplitüd (µv/mv)	Mesafe (mm)	İleti hızı (m/sn)
Median duyu (2, pmk bilek)	SAĞ	Elde edilemedi			
Ulnar duyu (5, pmk bilek)	SAĞ	3,2	10	115	35,9
Median motor	SAĞ	5,2	2,8/2,1	220	51,2
Ulnar motor	SAĞ	2,6	4,8/4,7	240	47,1
Median F Yanıt		Latans:		Persistans:	
Sural duyu	SAĞ	2,3	1,3	90	39,1
Peroneal motor	SAĞ	Elde edilemedi			
Peroneal süperfisyal duyu	SAĞ	4,2	18	100	23,8
Tibial F Yanıt		Latans:		Persistans:	
Median duyu (2, pmk bilek)	SOL	Elde edilemedi			
Ulnar duyu (5, pmk bilek)	SOL	1,7	11	110	62,1
Median motor	SOL	6,2	2,8/2,3	200	37,7
Ulnar motor	SOL	3,1	7,0/7,2	255	51,0

pmk: Primer motor korteks.

tedir.<sup>7</sup> Ayrıca HDON grubu hastalıkların tiplendirilmesinde genetik ve biyokimyasal testler ve ayırıcı tanısı için patolojik inceleme gerekmektedir.<sup>3</sup> Hastalığa neden olan 6 farklı gen ve 8 gen lokusu temel alınarak sınıflandırma yapılmaktadır. Hastalık el ve ayak parmaklarında trofik ülserler, ağrısız paronişiler, selülit, osteomyelit gelişimi ile el ve ayaklarda deformasyon ve mutilasyonlara neden olmaktadır. Simetrik olarak kronik ve progresif seyirli duyu ve otonomik sinir kaybı HDON'lu hastaların hepsinde gözlenmektedir.<sup>5</sup> Sinir biyopsilerinde aksonal dejenerasyon ve segmental demyelinizasyon, elektromiyelografide ise duyu liflerinde sinir iletim amplitüdünde yavaşlama ve sensorimotor aksonopati görülmektedir. Sağlıklı bireylerde intradermal asetilkolin ya da adrenalin uygulaması sonrası gözlenen terleme yanıtı HDON'lu olgularda görülen post-sinaptik kayıp ya da kolinerjik reseptörlerde fonksiyon kaybı sonucunda görülmemektedir.<sup>5,7</sup>

Olgumuzda anamnez, klinik, nörolojik muayene, biyokimyasal incelemeler, radyolojik tetkikler ve sural sinir biyopsisi eşliğinde akkiz polinöropati nedenleri arasında olan diyabet, B6, B12, E vitamini yetersizlikleri, enfeksiyonlar (herpes zoster, HIV, tüberküloz, sifiliz), sarkodiyoz, vaskülitler (SLE, PAN), ilaçlara bağlı polinöropati (izoniazid, kolşisin, pridoksin, vinkristin), çeşitli toksik maddelere bağlı polinöropati, paraproteinemiler, lösemi, lenfoma, solid organ maligniteleri ve amiloidoz gibi tanılardan uzaklaşmıştır. Akral nöropatik ülseromütlan perforan ülserleri nedeniyle olgumuzun ayırıcı tanısında başta diabetes mellitus, alkol ve kemoterapötik bazı nörotoksik olan ilaçların kullanımı gibi durumlar göz önüne alınmalıdır.<sup>8</sup> Olgumuzda sis-platin, prokarbazin, etoposid, 5-florourasil, Ara-C, taksol, dosetaksel, oksaliplatin, talidomid gibi akkiz polinöropati nedeni olan nörotoksik ilaç kullanımı bulunmamaktadır.<sup>8</sup> Biz olgumuzda klinik bulgular ve eşlik eden nöropati nedeniyle ülkemizde de halen görülebilmekte olduğumuz lepra hastalığını öncelikle olarak düşünerek gerekli taramaları yaptırıldı. Mikroskopik inceleme için burun mukozasından ve deri lezyonlarından alınan biyopsi materyalinin EZN boyaması negatif idi. Leprada motor fonksi-

yon kaybı duyu kaybı belirginleşmeden önce ortaya çıkmamakla beraber, geliştiğinde ise asimetrik bir dağılım göstermektedir. Polinöropatilerin çoğunluğunda azalan ya da kaybolan tendon reflekslerinin leprada genellikle korunmuş olması ayırıcı tanıda önemlidir. Olgumuzda ise tüm taraflarda kas gücü kuvveti normal, ancak derin tendon refleksleri hipoaktif idi. Bu bulgular eşliğinde lepra tanısından uzaklaşıldı. Nörolojik açıdan tabes dorsalis, sringomiyeli ve diğer spinal kord yaralanmaları da mutlaka dışlanmalıdır. Olgumuzun spinal lomber manyetik rezonans incelemesinde herhangi bir patoloji görülmedi. Ayrıca HDON'lu olgular skleroderma, aterosklerozis, venöz ülserler, karsinoma, kunikulatım ve akral lentiginöz amelanotik melanom ile de karışabilmektedir.<sup>8</sup> Olgumuzun arteriyel ve venöz Doppler incelemeleri sonucunda ateroskleroz, tromboanjitis obliterans ve venöz ülser tanılarını dışlanmıştır. Olgumuzda anti-nükleer antikor, anti-ds DNA, anti-scl, anti-sentromer gibi otoantikörlerin negatifliği ve skleroderma ile uyumlu lezyonların yokluğu nedeniyle skleroderma düşünülmedi. Transtretin geninde, daha nadiren apolipoprotein A-1 geninde mutasyona bağlı gelişen kalıtsal amiloid nöropatide sinir liflerinde amiloid birikimi sonucu ayaklardan başlayan distal ısı ve ağrı duyusu kaybına eşlik eden otonomik disfonksiyon görülebilmektedir.<sup>9</sup> Ancak olgumuzda ısı duyusunun kaybının olmaması, motor duyu amplitüdülerinde azalma olması ve sinir biyopsisinde amiloid birikimi görülememesi nedeniyle bu tanıdan uzaklaşmıştır. Ayrıca nedeni bilinmeyen kronik seyirli polinöropatisi olan, özellikle 60 yaşın üzerindeki hastaların %10 kadarında monoklonal gamopatinin de araştırılması gerekmektedir.<sup>10</sup>

Metabolik bozukluğa bağlı olarak görülen en sık simetrik polinöropati nedeni olan diyabetik otonom nöropati, insülin nevrozi ve ketoasidoz sonrası görülen polinöropati gibi tanılar hastamızda yapılan biyokimyasal tetkikler ile dışlandı.<sup>8</sup> Olgumuzda diğer klinik bulguların uyumlu olmaması nedeniyle polinöropatinin görülebildiği Gaucher hastalığı, Fabry hastalığı, porfiria, beriberi, pellagra, B6 vitamini (pridoksin) ve B12 vitamini eksiklikleri gibi metabolik ve nutrisyonel hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmemiştir.<sup>11-13</sup>

Otozomal dominant olarak kalıtılan HDON Tip I dışındaki tüm tipler (Tip II-V) otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır.<sup>1,3</sup> Hereditör duyuşal ve otonomik nöropati Tip I; 9. kromozomun 9q22.1-q22.3 lokusunda serin palmitoiltransferaz, uzun zincir baz subunit 1 genindeki mutasyonla ilişkilidir. En sık görülen Tip I diğer tiplerden farklı olarak sıklıkla 2. dekatta özellikle alt ekstremitelerde görülen ağrısız akral trofik ülserler, terleme anormallikleri, osteomyelit ve stres kırıkları ile karakterize olmakla beraber progresif olarak nosiseptif ve termal duylularda kayıp görülmektedir.<sup>1</sup> Bu tipi erken duyuşal kayıp ve geç dönemde “pozitif duyuşal fenomen” olarak bilinen dizestezi ve tipik yıldırım çakması ya da atıcı tarzında ağrılar ile karakterizedir. Olgumuzda bu tip ağrıların görülmesi nörolojik tutulumun henüz erken dönemde olmasına bağlı olabilir. Duyuşal kayıp sonucu ağrısız yaralanmalar, gecikmiş yara iyileşmesi ve distal ampütasyonlar gerektiren osteomyelit görülmesi oldukça tipiktir. Ayrıca, Tip I HDON’da sıklıkla progresif sensörinöral sağırlık da görülebilmektedir. Yirmi yaşından sonra tüm ileri olgularda distal güç kaybı proksimal kasları da tutarak 60 yaşından sonra hastayı tekerlekli sandeyeye bağımlı hale getirebilmektedir. Olgumuzda da kas gücü kuvveti normal olmakla beraber akral bölgelerde motor sinir tutulumu ve mikst polinöropatinin varlığı dikkat çekmekteydi. Ancak olgumuzun motor sinir tutulumunun henüz erken dönemde olabileceği düşünöldü. Daha nadir olarak pupiller anormallikler de eşlik edebilmektedir. Ancak HDON Tip I’de diğer tiplerde beklenen apne, disfaji ya da gastroözofageal reflü gibi otonomik tutulumuna ait visseral bulgular izlenmez.<sup>1</sup>

Daha nadir görülen HDON Tip 2’de ise; infantil ya da erken çocukluk döneminde görülen ağrı, ısı, proprioepsiyon duyuşu kaybı, hipotoni, tonik pupiller, epizodik hiperhidroz, konstipasyon ve apne atakları görülmektedir ve 12p13 lokusunda gen mutasyonu ile ilişkilidir.<sup>1,3,7</sup> Riley Day sendromu ya da “famılyal disotonomi” olarak bilinen HDON Tip 3 ise en sık Askenazi Yahudilerinde görülmektedir.<sup>3,7</sup> Otonomik disfonksiyon, ağrı, ısı ve vibrasyon duyuşu kaybı, infantil dönemde derin tendon reflekslerinde azalma, hipotoni ve gelişme

geriliği ile karakterizedir. Epizodik hiperhidroz, postural hipotansiyon, hipertansif krizler, ve vazomotor bozukluklar tipiktir. Ayrıca, gözyaşı yokluğu, lingual fungiform papillaların yokluğu, özofageal reflü, kusma, aspirasyon görülebilmektedir. Defektli gen 9q31 lokusundadır.<sup>7</sup> İkinci sıklıkla görülen HDON Tip IV ya da “anhidrolik duyuşal nöropati” ise; otozomal resesif geçişli olmakla beraber nedeni bilinmeyen ateş atakları, anhidroz, ağrı duyuşu bozukluğu, mental retardasyon ile karakterizedir.<sup>3,7</sup> Ayrıca nedensiz kırıklar, Charcot eklemi, osteomyelit, korneal skarlar ve deride hiperkeratoz görülebilmektedir. Deri biyopsisinde epidermisdeki C ve A delta liflerinde kayıp ve dermal ter bezlerinde hipoplazi ve innervasyon kaybı vardır. NTRK1 (TRKA) geninde mutasyon vardır. İnfantlarda nadiren görülen HDON Tip V’te ise; ağrı duyuşunda kayıp, akral nöropatik ülserler ve trofik değışiklikler beklenir.<sup>3,7</sup>

Olgumuzda genetik analiz yapılamayışı nedeniyle tam olarak tiplendirme yapılamamıştır. Ancak olgumuzda aile öyküsünün olmaması ve hastalığın geç başlangıcı ve klinik özellikleri nedeniyle HDON Tip I ile uyumlu olabileceği düşünöldü. Ancak olgumuzda HDON Tip III’te görülmesi beklenen postural hipotansiyon, bulantı, kusma, baş dönmesi gibi vazomotor bozukluğu gösteren klinik özellikler göröldü. Parşömen benzeri kuru deri, hiperkeratoz gibi bulguların ve anhidrozun ve tama yakın miyelinsiz liflerde kayıp sonrası görülen ağrı ve ısı duyuşunda bozulmanın olgumuzda da görölmüş olması nedeniyle HDON Tip IV ile de kısmen benzerlikler göstermekteydi.<sup>14</sup> Ancak olgumuzda HDON Tip IV için tipik olan ateş ataklarının olmaması ve şikâyetlerin erken dönemde başlamamış olması nedeniyle HDON Tip I lehine değeriendirildi.

Akral yerleşimli, rekürren, iyileşmeyen nörotrofik ülserlerin varlığında nadir görülen bir hastalık olarak HDON’nun da ayırıcı tanıda düşünölmesi gerekmektedir. Akral nöropatik ülserli olguya yaklaşımda ayırıcı tanıda yer alan bazı hastalıklar doğrultusunda iyi bir ilaç anamnezi alınmalı ve lezyonlu deriden EZN boyama, serum protein elektroforezi, sinir biyopsisi, Doppler ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme başta olmak üzere

ayrıntılı bazı tetkikler istenmelidir. Hastalığın tiplendirilmesi ve prognozunu belirlemede ise genetik analiz oldukça önem taşımaktadır. Özellikle HDON Tip III ve IV'li olgular hiperpreksi, hipertansif krizler, apne gibi bazı otonomik ve vazom-

tor bozukluklar nedeniyle erken dönemde kaybedilmektedir. Son olarak, hastalığın kesin ve net bir tedavisi olmadığından travma ve enfeksiyondan korunmanın öneminin HDON'lu olgularda mutlaka vurgulanması gerektiği kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Verhoeven K, Timmerman V, Mauko B, Pieber TR, De Jonghe P, Auer-Grumbach M. Recent advances in hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2006;19(5):474-80.
2. Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* 2009;132(Pt 11):3175-86.
3. Axelrod FB, Gold-von Simson G. Hereditary sensory and autonomic neuropathies: types II, III, and IV. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:39.
4. Özkan S. [Peripheral neuropathies]. *Türkiye Klinikleri J Neurosurg* 2010;3(2):78-84.
5. Dyck P, Ohta M. Neuronal atrophy and degeneration predominantly affecting peripheral sensory neurons. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, eds. *Peripheral Neuropathy*. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 1975. p.791-824.
6. Barisic N, Claeys KG, Sirotković-Skerlev M, Löfgren A, Nelis E, De Jonghe P, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: a clinico-genetic confrontation. *Ann Hum Genet* 2008;72(Pt 3): 416-41.
7. Axelrod FB. Autonomic and sensory disorders. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, eds. *Principles and Practice of Medical Genetics, Volume 3*. 5<sup>th</sup> ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2007. p.2802-16.
8. Auer-Grumbach M, De Jonghe P, Verhoeven K, Timmerman V, Wagner K, Hartung HP, et al. Autosomal dominant inherited neuropathies with prominent sensory loss and mutilations: a review. *Arch Neurol* 2003;60(3): 329-34.
9. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011;10 (12):1086-97.
10. Akalın MA. [Neuropathies associated with gammopathies]. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009;2(4):60-6.
11. Sarkany RP. The management of porphyria cutanea tarda. *Clin Exp Dermatol* 2001;26(3): 225-32.
12. Bedi T, Bedi HK, Devpura JC, Bomb BS. A study of serum vitamin B12 in various peripheral neuropathies. *J Assoc Physicians India* 1973;21(6):473-9.
13. Banerjee TK. Fabry disease with special reference to neurological manifestations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004;8(6):275-81.
14. Haworth AE, Thomas NH, Cook LJ, Ellison DW, Walker J. Hereditary sensory and autonomic neuropathy with anhidrosis (type IV). *J R Soc Med* 1998;91(2):84-6.