

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI**

**HEREDİTER SPASTİK PARAPLEJİ ÖN TANILI HASTALARDA
ETİYOLOJİNİN TÜM EKZOM DİZİ ANALİZİ VERİLERİYLE
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. AYŞE SAVAŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET ALİ ERGÜN**

**ANKARA
TEMMUZ 2022**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, uzmanlık tez çalışmamda katkılarını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Mehmet Ali Ergün'e, yine tez izlemimde yer alan ve zaman ayırıp yapıcı eleştirilerde bulunan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Bülent Cengiz'e ve Prof. Dr. Mehmet Alikaşifoğlu'na, minnet ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimime değerli katkı ve desteklerinden ötürü, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nın değerli hocaları; Prof. Dr. Meral Yirmibeş Karaoguz, Prof. Dr. Ferda Perçin, Prof. Dr. Esra Tuğ ve Dr. Öğr. Üyesi Gülsüm Kayhan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Kıymetli araştırma görevlisi mesai arkadaşlarım Dr. Elvin, Dr. Özge, Dr. Lale, Dr. Ezgi, Dr. Burçe, Dr. Yusuf, Dr. Tilbe, Dr. Esra, Dr. Ekin, Dr. Tarık ve Dr. Esra Habiloğlu'na; birlikte çalışma fırsatı bulduğum Gazi Tıbbi Genetik mezunları; Uzm. Dr. Serdar Mermer, Uzm. Dr. Abdullah Sezer ve Uzm. Dr. Hakan Demirbaş'a uzmanlık tezime yapmış oldukları katkılardan dolayı teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Arş. Gör. Dr. Ayşe Savaş

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

KISALTMALAR

x

TABLolar DİZİNİ

xxiv

ŞEKİL DİZİNİ

xxvii

1. GİRİŞ

1

2. GENEL BİLGİLER

4

2.1. Klinik özellikler

4

2.1.1. Otozomal dominant HSP alt tipleri

5

2.1.2. Otozomal resesif HSP alt tipleri

7

2.2. Tanı

9

2.2.1. Ayırıcı tanı

11

2.2.2. Genetik epidemiyoloji

15

2.2.3. Nörogörüntüleme

21

2.2.4. Nöropatoloji

24

2.2.5. Ortak hücrel temalar	26
2.2.6. Nörofizyoloji	28
2.2.7. Genetik Test	29
2.3. Hastalık ilerleyişi ve prognoz	34
2.4. Hastalık Yönetimi	35
2.4.1 Semptomatik Tedavi	35
2.4.2. Genotip spesifik tedavi	38
2.4.2.1 Spastik parapleji 4	38
2.4.2.2. Spastik parapleji 5	41
2.4.2.3 Spastik Parapleji 3A ve Spastik Parapleji 31	41
2.4.2.4 Spastik Parapleji 7	42
2.4.2.5 Spastik Parapleji 11 ve Spastik Parapleji 15	43
3. GEREÇ ve YÖNTEM	44
3.1. Tüm ekzom dizileme (WES) yöntemi	44

3.1.1. Islak laboratuvar aşaması	44
3.1.1.1 Genomik DNA izolasyonu	45
3.1.1.2 Genomik DNA’da kalite-miktar tayinleri	46
3.1.1.3. Kütüphane hazırlanması	47
3.1.1.4. Sekans aşaması	47
3.1.2. Biyoinformatik Analizler	48
3.1.3. WES analizi	49
3.1.3.1. Anotasyon ve filtreleme	49
3.1.3.2. Varyant yorumlama ve sınıflandırma	50
4. BULGULAR	52
4.1. Genel Hasta Bilgileri	52
4.2 Hasta Bilgileri	52
4.2.1. Hasta 1	52
4.2.2. Hasta 2	54

4.2.3. Hasta 3	55
4.2.4. Hasta 4	56
4.2.5. Hasta 5	57
4.2.6. Hasta 6	58
4.2.7. Hasta 7 ve 8	59
4.2.8. Hasta 9	61
4.2.9. Hasta 10	62
4.2.10. Hasta 11	62
4.2.11. Hasta 12	63
4.2.12. Hasta 13	64
4.2.13. Hasta 14	65
4.2.14. Hasta 15	65
4.2.15. Hasta 16	66
4.2.16. Hasta 17	67

4.2.17. Hasta 18	68
4.2.18. Hasta 19	69
4.2.19. Hasta 20	70
4.2.20. Hasta 21	70
4.2.21. Hasta 22	71
4.2.22. Hasta 23	71
4.3. WES Analizi Sonuçları	74
4.3.1. Moleküler Tanı Alan Hastalar	78
4.3.2. WES analizi tüm hasta sonuçları	79
4.3.2.1. Hasta 1	79
4.3.2.2. Hasta 2	79
4.3.2.3. Hasta 3	79
4.3.2.4. Hasta 4	80
4.3.2.5. Hasta 5	81

4.3.2.6. Hasta 6	82
4.3.2.7. Hasta 7 ve 8	84
4.3.2.8. Hasta 9	86
4.3.2.9. Hasta 10	87
4.3.2.10. Hasta 11	88
4.3.2.11. Hasta 12	89
4.3.2.12. Hasta 13	90
4.3.2.13. Hasta 14, 15 ve 16	91
4.3.2.14. Hasta 17	91
4.3.2.15. Hasta 18	93
4.3.2.16. Hasta 19	94
4.3.2.17. Hasta 20	95
4.3.2.18. Hasta 21	97
4.3.2.19. Hasta 22	98

4.3.2.21. Hasta 23	100
5. TARTIŞMA	101
5.1. Genotip-fenotip korelasyonları	105
5.1.1. Hasta 1	105
5.1.2. Hasta 2	106
5.1.3. Hasta 3	107
5.1.4. Hasta 4	109
5.1.5. Hasta 5	110
5.1.6. Hasta 6	112
5.1.7. Hasta 7 ve 8	112
5.1.8. Hasta 9	114
5.1.9. Hasta 10	116
5.1.10. Hasta 11	117
5.1.11. Hasta 12	118

5.1.12. Hasta 13	119
5.1.13. Hasta 14 ve 15	121
5.1.14. Hasta 16	121
5.1.15. Hasta 17	122
5.1.16. Hasta 18	123
5.1.17. Hasta 19	124
5.1.18. Hasta 20	124
5.1.19. Hasta 21	125
5.1.20. Hasta 22	126
5.1.21. Hasta 23	129
5.2. WES testinin tanı başarısı ve tanı algoritmasındaki yeri	129
6. SONUÇLAR	134
7. KAYNAKLAR	136
8. ÖZET	147

9. SUMMARY	149
10. ÖZGEÇMİŞ	151
11. EKLER	152



KISALTMALAR

A:Absorbsiyon

ABCD1: ATP binding cassette subfamily D member1

ABCD4 : ATP binding cassette subfamily D member 4

ACGS:Association for Clinical Genomic Science

ACMG:American College of Medical Genetics and Genomics

ADAR: adenosine deaminase RNA specific

AFG3L2: AFG3 like matrix AAA peptidase subunit 2

ALS:Amiyotrofik lateral skleroz

ALS2: Alsin Rho guanine nucleotide exchange factor ALS2

AMN:Adrenomiyelonöropati

AMP:Association for MolecularPathology

AMPD2: Adenosine monophosphate deaminase 2

AP4B1: Adaptor related protein complex 4 subunit beta 1

AP4E1: Adaptor related protein complex 4 subunit epsilon 1

AP4M1: Adaptor related protein complex 4 subunit mu 1

AP4S1: Adaptor related protein complex 4 subunit sigma 1

AP5Z1: Adaptor related protein complex 5 subunit zeta 1

APP:Amiloid prekürsör protein

APTX: Aprataxin

ARG1: Arginase 1

ARSA: Arylsulfatase A

ARSI: Arylsulfatase family member I

ATL1: Atlantin GTPase 1

ATP13A2: ATPase cation transporting 13A2

ATXN1: Ataxin 1

ATXN3: Ataxin 3

BAM:Binary Alignment Map

BED:Browser Extensible Data

BMP: Kemik morfogenetik proteini

BP7: Benign supporting 7

BSCL2 : BSCL2 lipid droplet biogenesis associated, seipin

BTB: Biotinidase

BWA:Burrows-WheelerAligner

C19orf12: Chromosome 19 open reading frame 12

CANVAS:Serebellar ataksi, nöropati ve vestibüler arefleksi sendromu

CAPN1: Calpain 1

CES: Klinik ekzom dizileme

CMT:Charcot-Marie-Tooth

CNV:Kopya sayısı değişikliği, copy number variant

COQ2: Coenzyme Q2, polyprenyltransferase

COQ8A: Coenzyme Q8A

COQ9: Coenzyme Q9

COX: Sitokrom Coksidaz

CPT1C : Carnitine palmitoyltransferase 1C

CRASH: Korpuskallozum hipoplazisi, gerilik, başparmak addüksiyonu, spastik paraparezi ve hidrocefali

CYP7B1: Cytochrome P450 family 7 subfamily B member 1

CYP2U1: Cytochrome P450 family 2 subfamily U member 1

DARS1: Aspartyl-tRNA synthetase 1

DARS2: Aspartyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial

DDHD1: DDHD domain containing 1

DDHD2: DDHD domain containing 2

DHMN: Distal hereditör motor nöropati

DNB: D Nananoball

DNM2: Dynamin 2

dNTP: Deoksinükleotid

EMG: Elektromiyografi

ENTPD1: Ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1

ER: Endoplazmik retikulum

ERLIN1: ER lipid raft associated 1

ERLIN2: ER lipid raft associated 2

f: Frekans

FA2H: Fatty acid 2-hydroxylase

FLRT1: Fibronectin leucine rich transmembrane protein 1

FARS2: Phenylalanyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial

FXN: Frataxin

G5K: L-glutamat5-kinaz

G5PR: L-glutamil-5-fosfatredüktaz

GALC: Galactosylceramidase

GBA2: Glucosylceramidase beta 2

GBE1: 1,4-alpha-glucan branching enzyme 1

GCH: GTP cyclohydrolase II

GFAP: Glial fibrillary acidic protein

GJC2: Gap junction protein gamma 2

GM2A: Ganglioside GM2 activator

GO: Gene Ontology

GRN: Granulin precursor

GSK3B: Glycogen Synthase Kinase 3-Beta

GTE: Genotype-Tissue Expression

HEXA: Hexosaminidase subunit alpha

HEXB: Hexosaminidase subunit beta

HGMD: Human Gene Mutation Database

HGNC: HUGO Gen nomenklatur komitesi (Gene Nomenclature Committee)

HPO: Human Phenotype Ontology

HPRD: Human Protein Reference Database

HSAN: Herediter duyusal ve otonom nöropati

HSAN2: Herediter duyusal ve otonomik nöropati tip II

HSAN2B: Herediter duyusal ve otonomik nöropati tip IIB

HSP: Herediter spastik parapleji

HSPD1: Heat shock protein family D

IBA57: Iron-sulfur cluster assembly factor IBA57

IFIH1: Interferon induced with helicase C domain 1

IGV: Integrative Genomics Viewer

iPSC: Induced pluripotent stem cells

KIF1A: Kinesin family member 1A

KIF1C: Kinesin family member 1C

KIF5A: Kinesin family member 5A

KLC2: Kinesin light chain 2

KP: Kalıtım paterni

L1CAM: L1 cell adhesion molecule

LMBRD1: LMBR1 domain containing 1

LM-PCR: Ligation-mediated polymerase chain reaction

LOVD: Leiden Open Variant Database

MAG: Myelin-associated glycoprotein

MARS1: Methionyl-tRNA synthetase 1

MARS2: Methionyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial

MASA sendromu: Mental Retardation, Aphasia, Shuffling Gait, And Adducted

Thumbs sendromu

MEP: Motor uyarılmış potansiyeller

MIT: mikrotübül interacting and trafficking

MLPA: Multipleks ligasyona bağlı prob amplifikasyonu

MMACHC: Metabolism of cobalamin associated C

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MT-ATP6: Mitochondrially encoded ATP synthase 6

MT-CO3: Mitochondrially encoded cytochrome c oxidase III

MTHFR: Metilen tetrahidrofolat redüktaz

MTPAP: mitochondrial poly(A) polymerase

MTR: 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase

MTRFR: Mitochondrial translation release factor in rescue

MTRR: 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase reductase

MT-TI: mitochondrially encoded tRNA isoleucine

NBIA: Beyin demir birikimi ile nörodejenerasyon

NGS: Next-generation sequencing (Yeni nesil dizileme)

NIPA1: NIPA magnesium transporter 1

°C: Santigrad derece

OD: Otozomal dominant

OMIM: İnsan çevrimiçi mendelien kalıtımı

OR: Otozomal resesif

P5C:Pirolin-5-karboksilat

P5CS:Delta-1-pirolin-5-karboksilatsentetaz

PAH: Phenylalanine hydroxylase

PDSS1: Decaprenyl diphosphate synthase subunit 1

PDSS2: Decaprenyl diphosphate synthase subunit 2

PGAP1: Post-GPI attachment to proteins inositol deacylase 1

PLA2G6: Phospholipase A2 group VI

PLP1: Proteolipid protein 1

PLS: Primer lateral skleroz

PM1: Pathogenic moderate 1

PM2: Pathogenic moderate 2

PM3: Pathogenic moderate 3

PM3_P: Pathogenic moderate 3_supporting

PM5_P: Pathogenic moderate5_supporting

PNPLA6: Patatin like phospholipase domain containing 6

PP1:Pathogenic supporting 1

PP2:Pathogenic supporting 2

PP3:Pathogenic supporting 3

PP4:Pathogenic supporting 4

PS3: Pathogenic strong 3

PSEN1: Presenilin 1

PSEN2: Presenilin 2

PVS1: Pathogenic very strong 1

RAB3GAP2: RAB3 GTPase activating non-catalytic protein subunit 2

REEP1: Receptor accessory protein 1

REEP-1: Receptor Expression-Enhancing Protein 1

REEP2: Receptor accessory protein 2

RNASEH2B: Ribonuclease H2 subunit B

RTN2: Reticulon 2

SACS: Saccin molecular chaperone

SAM: Sequence alignment map

SEP: Somato sensoriyel uyarılmış potansiyel

SIGMAR1: Sigma non-opioid intracellular receptor 1

SLC16A2: Solute carrier family 16 member 2

SLC2A1: Solute carrier family 2 member 1

SLC33A1: Solute carrier family 33 member 1

SMİZ: Santral motor iletim zamanı

SOD1: Superoxide dismutase 1

SPAST: Spastin

SPG: Spastik parapleji

SPG11: SPG11 vesicle trafficking associated, spatacsin

SPG20: Spastic paraplegia 20, spartin

SPG21: SPG21 abhydrolase domain containing, maspardin

SPG7: SPG7 matrix AAA peptidase subunit, paraplegin

SPR: Sepiapterin reductase

TCC: İnce korpus kallozum

TECPR2: Tectonin beta-propeller repeat containing 2

TFG: Trafficking from ER to golgi regulator

TH: Tyrosine hydroxylase

TUBB4A: Tubulin beta 4A class IVa

USP8: Ubiquitin specific peptidase 8

UTR: Untranslated Region

VAMP1: Vesicle associated membrane protein 1

VarAft: Variant annotation and filter tool

VCF:Variant calling format

VIPN: Vinkristin ile indüklenen periferik nöropati

VLCFA: Çok uzun zincirli yağ asitleri

WDR45: WD repeat domain 45

WDR48: WD repeat domain 48

WES: Tüm ekzom dizileme

WGS: Tüm genom dizileme

WASHC5: WASH complex subunit 5

XLR: X’ebağı resesif

ZFR: Zinc finger RNA binding protein

ZFYVE26: Zinc finger FYVE-type containing 26

ZFYVE27: Zinc finger FYVE-type containing 27

µl: Mikrolitre

TABLolar DİZİNİ	Sayfa
Tablo 1: Yavaş ilerleyen spastik paraplejinin kazanılmış nedenleri ve temel tanı incelemeleri	10
Tablo 2: Herediter spastik parapleji genetik lokus ve önemli klinik özellikleri	16
Tablo 3: Fonksiyonel olarak gruplandırılmış, tanımlanmış kalıtsal spastik parapleji (HSP) gen ürünleri (SPG lokusları)	25
Tablo 4: Yavaş ilerleyen spastik paraplejinin diğer genetik nedenleri ve temel tanı incelemeleri	31
Tablo 5: Hastalara ait özet klinik bilgiler	73
Tablo 6: WES ile moleküler tanı alan hastalar	75
Tablo 7: Hasta 3'ün WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar	80
Tablo 8: Hasta 4'ün WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar	81
Tablo 9: Hasta 5'in WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar	82

Tablo 10: Hasta 6'nın WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar	84
Tablo 11: Hasta 7-8'in WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar	85
Tablo 12: Hasta 9'un WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar	86
Tablo 13: Hasta 10'un WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar	88
Tablo 14: Hasta 11'in WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar	89
Tablo 15: Hasta 12'nin WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar	90
Tablo 16: Hasta 13'ün WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar	91
Tablo 17: Hasta 17'nin WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar	92

Tablo 18: Hasta 18'in WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar	93
Tablo 19: Hasta 19'un WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar	95
Tablo 20: Hasta 20'nin WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar	97
Tablo 21: Hasta 21'in WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar	98
Tablo 22: Hasta 22'nin WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar	99

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfalar

Şekil 1: Multisinaptik merkezi sinir sistemi (CNS) yolu olan piramidal motor sistemi 5

Şekil 2: SPG7 ve SPG15'li hastalarda beyin görüntülemesi 23

Şekil 3: Herediter spastik paraplejilerde yaygın görülen patojenik temalar 28

1. GİRİŞ

İnsan istemli hareketi, serebral motor korteksten nöromüsküler kavşaklara uzanan, iskelet kaslarını innerve eden, uzun dolambaçlı, multisinaptik bir merkezi sinir sistemi (CNS) yolu olan piramidal motor sistemini kullanır (Şekil 1). Kortikospinal ve alt motor nöronların vücutta kat ettiği mesafeler oldukça uzundur ve 1 metreye kadar uzanan aksonlar alt ekstremité kaslarını innerve etmekten sorumludur. Bu uzunluk, aksiyon potansiyelinin hızlı bir şekilde aktarılmasını kolaylaştırır ve istemli hareketin zamanında olmasına olanak tanır. Bununla birlikte, proteinleri, hücre iskeleti elemanlarını, lipitleri, organelleri ve diğer molekülleri bu kadar uzun mesafelerde paketlemek ve dağıtmak için karmaşık hücresel düzeneklere ihtiyaç duyulur ve bu düzeneklerin bozulması motor işlev bozukluğu olarak ortaya çıkabilen hastalıklara neden olur (2).

Hereditör spastik parapleji (HSP), kortikospinal yolları tutan ve alt ekstremitelerde belirgin spastisite ve güçsüzlük ile kendini gösteren heterojen bir grup nörodejeneratif bozukluktur. HSP'nin tahmini prevalansı, hem otozomal dominant hem de otozomal resesif tipler için yaklaşık 1,8/100.000'dir. HSP'ler, otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı resesif ve mitokondriyal kalıtım şeklinde 80'den fazla lokus veya gen ile kalıtılır. Şimdiye kadar, HSP'ler için 80'den fazla gen tanımlanmasına rağmen HSP'nin genetik altyapısı tam olarak çözülebilmüş değildir. HSP'ler hem klinik hem de genetik heterojenite göstermektedir (3).

Tüm klinik sınıflandırmalarda olduğu gibi, belirli bir bozukluğun HSP kategorisine dahil edilip edilmeyeceğine karar vermek zorluk teşkil edebilir. Örneğin, spastik paraparezinin sıklıkla ataksi ile ilişkili olduğu paraplegin gen mutasyonu, bir HSP (Spastik parapleji 7, OMIM # 607259) formu olarak kabul edilirken, Friedreich ataksisi ve Charlevoix-Saguenay ataksisi (ataksinin sıklıkla kortikospinal yol kusurlarıyla ilişkili olduğu durumlar) HSP'nin değil spinoserebellar ataksilerin formları olarak kabul edilir. HSP'nin postmortem incelemesinde sıklıkla kortikospinal yolların distal aksonal dejenerasyonu bildirilse de, belirli bir genetik sendromun bir HSP formu olarak sınıflandırılması, nöropatolojik özelliklerden çok klinik ve genetik özelliklere dayanmaktadır. Genetik heterojenite gösteren diğer hastalık gruplarında olduğu gibi, ek nörolojik ve bazen sistemik anormalliklerin eşlik etmesi ve alt ekstremitte spastisitesi ve güçsüzlüğünün ciddiyetindeki farklılık, genetik tipler arasında geniş bir klinik varyasyona sebep olur.

Yeni nesil dizileme (NGS), birden fazla genin sırayla tek tek dizilenmesine kıyasla birçok genin aynı anda, daha düşük bir maliyetle hızlı bir şekilde dizilenmesine izin vererek tanıyı netleştirmeyi ve hasta yönetimini değiştirmeyi sağlar (4). WES (tüm ekzom dizileme) ise NGS teknolojisini kullanarak, mendelian hastalıklara neden olan genlerdeki varyantlar için genomun protein kodlayan kısmının incelenmesini sağlayan yöntemdir. WES analizi nöroloji alanında, hastaların uzun süredir devam eden semptomlarının nedenini açıklığa kavuşturmuş ve tanı konamamış birçok hastanın tanısının konmasını sağlamıştır (5). WES, klinik benzerlik gösteren farklı bozukluklar söz konusu olduğunda (genetik heterojenite)

çok sayıda geni aynı anda tarayabilmesi nedeniyle tanı amaçlı tercih edilen bir yöntemdir. Literatürde HSP ile çeşitli HSP genleri arasında genotip-fenotip ilişkisi kurulmaya çalışılmıştır (6). HSP'nin genetik alt yapısının çözümlenebilmesi için hala bu tür çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu araştırmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda tanı amaçlı WES analizi yapılmış HSP şüphesi bulunan hastalar ile ilgili kesitsel bir arşiv çalışması yapılması planlanmıştır. Bu çalışmada genotipler ve ilgili fenotipler arasında ilişki kurmak amaçlanmaktadır.

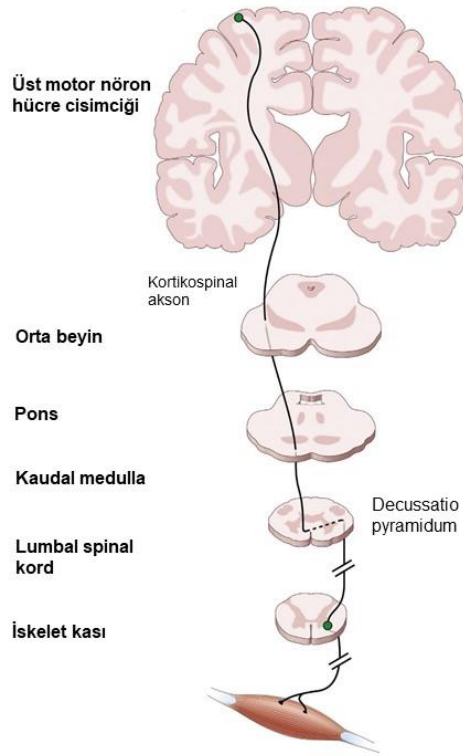
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Klinik özellikler

Hastaların çoğunluğu, sinsi başlangıçlı, yavaş ilerleyen yürüme bozukluğu ile başvurur. Bu yürüme bozukluğu erken çocukluk döneminde, gecikmiş motor gelişim ile kendini gösterebilir ve bu nedenle serebral palsy olarak yanlış teşhis edilebilir. Hafif asimetrik olabilen spastisite, ekstremitelerde kas güçsüzlüğü yoksa ortaya çıkar ve sadece yürüme ile gözlenebilir. Spastisite olmaksızın asemptomatik üst ekstremitte hiperrefleksisi sık görülür ve bazen hızlı çene jerk refleksi (çene tremoru) görülebilir (7). Detrusor instabilitesi veya detrusor sfinkter dissinerjisi ile ilgili üriner semptomlar sık görülen bulgulardandır ve genellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar. Dorsal kolon dejenerasyonunun neden olduğu vibrasyon duyusunun bozulması da sık görülen bulgulardandır, diğer duyuşsal modaliteleri taşıyan merkezi yollar daha az etkilenir (6).

Bilişsel bozulma, ataksi, dizatri, nöropati veya nöbetler gibi ek nörolojik özellikler hastaların yarısından fazlasında görülür ve başlangıç bulgusu olabilir (6). Harding tarafından önerilen klinik sınıflandırmada, HSP hastaları bu özelliklere göre pür ve kompleks olarak ikiye ayrılır, daha sonra bu sınıflama pür ve komplike olarak revize edilmiştir (8). Bu spesifik klinik özellikler bazen altta yatan nedeni ayırt etmede yardımcı olur. Aynı SPG (spastik parapleji) tipine veya spesifik mutasyona sahip bireyler arasında önemli fenotipik varyasyon meydana gelebilir

ve bazı özellikler gizli veya subklinik olabilir veya sadece hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilir (7).



Şekil 1: Multisinaptik merkezi sinir sistemi (CNS) yolu olan piramidal motor sistemi (Bu şekil Handbook of Clinical Neurology, Vol. 148 (3rd series) adlı kitaptan alınmıştır.)

2.1.1. Otozomal dominant HSP alt tipleri

SPG4 (Spastik parapleji 4) alt tipi en sık görülen HSP tipidir. *SPAST*-HSP olarak da bilinir. Bu alt tip, *SPAST* genindeki mutasyonlarla ilişkilidir ve otozomal

dominant olarak kalıtılır (9). Otozomal dominant hastaların %60'ı ve sporadik hastaların %15'i dahil olmak üzere tüm HSP hastalarının üçte birini oluşturur (6). Ortalama başlangıç yaşı 31,7 olmakla birlikte 70 yaşa kadar başlayan hastalar da bildirilmiştir. Genellikle izole alt ekstremitte spastisitesi ile kendini gösterir. Mesane disfonksiyonu veya duyuşal disfonksiyon eşlik edebilir (7). Çoğu Alman kökenli 196 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında, ataksi veya periferik motor tutulum hastaların %5-10'unda görülürken; bilişsel tutulum, ekstrapiramidal tutulum, dizartri veya disfaji hastaların %5'inden azında görülmüştür (10).

SPG3A (Spastik parapleji 3A) alt tipi ikinci sıklıkta görülen otozomal dominant HSP'dir. Bu alt tip, *ATL1* genindeki mutasyonlarla ilişkilidir ve *SPAST* mutasyonu negatif olan otozomal dominant HSP hastalarının yaklaşık %5-10'unu oluşturur (7). Benzer şekilde, genellikle izole alt ekstremitte spastisitesi ile kendini gösterir. Mesane disfonksiyonu veya duyuşal disfonksiyon olabilir. Bununla birlikte, hastaların %25'ine kadar aksonal motor nöropati görülebilmektedir (6). SPG3A'nın ortalama başlangıç yaşı 5,6 yıldır. Bu da SPG4'ün başlangıç yaşına göre oldukça erkendir (31,7 yıl). Buradan şu çıkarım yapılmıştır: *ATL1* ve *SPAST* mutasyonları, yaşamın ilk dekatında ortaya çıkan otozomal dominant HSP'de kabaca eşit sıklıkta meydana gelirken, dördüncü dekattan sonra ortaya çıkan otozomal dominant HSP'nin *ATL1*'den kaynaklanması olası değildir (6).

SPG31 (Spastik parapleji 31) alt tipi üçüncü sıklıkta görülen otozomal dominant HSP tipidir ve *REEP1* genindeki mutasyonlarla ilişkilidir (11). SPG3A gibi, genellikle mesane disfonksiyonu veya duyuşal disfonksiyon eşlik edebilen pür

bir fenotip olarak ortaya çıkar, ancak hastaların %50'sine kadar bir oranında aksonal nöropati görülür (12). Başlangıç yaşı birinci ve dördüncü dekatlarda pik yapan bimodal bir dağılım gösterir. Doksanlı yaşlarda başlangıç semptomu veren hastalar da bildirilmiştir. Başlangıç yaşı aynı ailede bile değişkenlik gösterir (11). SPG31'li bazı hastaların kas biyopsisinde liflerde COX (Sitokrom C oksidaz) eksikliği bildirilmiştir, bu durum mitokondriyal disfonksiyonu düşündürmektedir (12).

2.1.2. Otozomal resesif HSP alt tipleri

SPG11 alt tipi, en sık görülen otozomal resesif HSP tiplerinden biridir. *SPG11* (Spataksin)'deki mutasyonlarla ilişkilidir ve tüm HSP hastalarının %8'ine kadarından sorumludur. Akraba evliliği oranının yüksek olduğu toplumlarda daha yüksek prevalansta görülür (13). Başlangıç yaşı 4 - 36 yıldır. Fenotip, aile bireyleri arasında değişebilir, ancak her zaman komplike olarak görülür. Çoğu hasta, daha sonra ortaya çıkan (tipik olarak ikinci dekatta) alt ekstremitte spastisitesiyle birlikte bilişsel bozukluk veya öğrenme güçlüğü ile başvurur. Hastaların %50'sinden fazlasında dizatri, ataksi, aksonal motor nöropati veya üriner semptomlar gelişir (6). Üst ekstremitte tutulumuna progresyon sık görülür. Bunun dışında levodopa-cevaplı parkinsonizm, oromandibular distoni, nöbet ve optik atrofiye sekonder görme kaybı da bildirilmiştir (14). SPG11 hastalarının %90'ından fazlasında ince korpus kallozum bildirilmiştir (15).

SPG15 (Spastik parapleji 15) alt tipine, *ZFYVE26* genindeki mutasyonlar neden olur. Bu alt tip, SPG11'e benzer klinik tabloya neden olur. Ancak aksonal

nöropati daha belirgindir ve levodopa-cevaplı parkinsonizm daha sık görülür (9). Ayrıca, “entelektüel yetersizlik, afazi, shuffling (ayak sürüyerek) yürüme ve addükte başparmak (MASA) sendromu” olarak da bilinen X'e bağlı bir HSP tipi olan SPG1 hastalarında nadir bir bulgu olarak görülen addükte başparmağa da neden olabilir (14).

SPG7 alt tipine, *SPG7* (Paraplegin) genindeki mutasyonlar neden olur. *SPG7* diğer HSP'lerden daha geç ortaya çıkar ve ortalama başlangıç yaşı 41,7 yıldır (16). Erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda görülmektedir (17). Genellikle hafif alt ekstremitte spastisitesi ve serebellar ataksi ile birlikte ortaya çıkar. İngiltere'den 42, Hollanda'dan 49 hastadan oluşan iki kohortta, hastaların %57-90'ında serebellar belirtiler ve %37-76'sında dizatri görülmüştür (17). Proksimal miyopatik güçsüzlükle ilişkili waddling yürüyüş de sık görülür. Progresif eksternal oftalmopleji de tanı için faydalı bir ipucu olabilmektedir. Bu özellikler, kas biyopsisinde doğrulanabilen altta yatan mitokondriyal disfonksiyonu yansıtır (18). Optik nöropatiye bağlı görme kaybı, *SPG7*'nin nadir bir sunumudur (19). On hastadan oluşan bir Fransız kohortunda tüm hastalarda oküler koherens tomografide subklinik anomaliler tespit edilmiştir (16). Bu HSP tipinin daha önce nadir ve yalnızca otozomal resesif olduğu düşünülmüş ancak patojenik olduğu tahmin edilen Ala510Val varyantının taşıyıcı frekansının Birleşik Krallık popülasyonunda %3-4 kadar yüksek olduğu görülmüştür (20). Bu kadar yüksek taşıyıcı frekansı, bu mutasyon için homozigot olan bireylerde düşük penetrans olasılığını artırmakta ve bu allelin hipomorfik bir allel olduğunu düşündürmektedir. Bazı ailelerde otozomal dominant kalıtım da bildirilmiştir (16). En az bir hastada bu kalıtım, üçüncü bir allel

(psödodominansi) ile ilişkilidir. Buna rağmen tek bir heterozigot Ala5210Val mutasyonuna sahip bazı akrabalarda geç başlangıçlı ve göreceli olarak hafif bir serebellar ataksi semptomu vardır. Bununla birlikte, alternatif bir genetik tanının da mevcut olması mümkündür (16). Bu nedenle, genetik danışma verilirken dikkatli olunması önerilir ancak Ala510Val varyantının yüksek prevalansı göz önünde bulundurulduğunda, varyantın heterozigot taşıyıcılarının nörolojik bir durum açısından yüksek bir risk altında olması olası görünmemektedir (21).

SPG5, *CYP7B1*'deki mutasyonlarla ilişkilidir. Çoğu kohortta nispeten nadir görülen otozomal resesif bir HSP tipidir, ancak 531 hasta üzerinde Çin'de yapılan büyük bir çalışmada 101 otozomal resesif hastanın 28'ini oluşturmuştur (22). Schols ve meslektaşları tarafından ağırlıklı olarak Avrupalı hastalardan oluşan uluslararası bir kohort tanımlanmıştır (23). Ortalama başlangıç yaşı 13 olarak bulunmuştur (1–33 yaş arası). Ağır kliniğe sahip olan 32 hastada (%94) ve alt ekstremitelerde duyu ataksisi olan 16 hastada (%47) dorsal kolon disfonksiyonu görülmüştür. Üriner semptomlar da belirgin olarak gözlenmiş ve 5 hastada (%15) da ayrıca acil defekasyon isteği (rektal urgency) veya inkontinans bildirilmiştir. Bilişsel etkilenme SPG5 için belirgin bir özellik gibi görünmemektedir (6).

2.2. Tanı

HSP'nin moleküler tanısını doğrulamak için SPG ile ilişkili bir gende patojenik varyant(lar) tanımlanması gereklidir. Bununla birlikte, öncelik her zaman

progresif spastik paraparezi için kazanılmış nedenleri dışlamak olmalıdır. Bunlar, amiyotrofik veya primer lateral skleroz, arteriyovenöz fistüller, B12 vitamini eksikliği ve bakır eksikliğine ek olarak bir dizi yapısal, inflamatuvar ve enfeksiyöz nedenleri içerir (Tablo 1) (21). Adrenolökodistrofiyi dışlamak için, hastalığın erkekten erkeğe kalıtılmadığının belgelenmiş olması ve çok uzun zincirli yağ asitlerinin değerlendirilmesi düşünülmelidir. Ayrıntılı bir gelişimsel öykü ve aile öyküsü, HSP tanısı için önemli ipuçları sağlayabilirken, akut veya subakut bozulma, edinilmiş nedenleri düşündürmektedir.

Tablo 1: Yavaş ilerleyen spastik paraplejinin kazanılmış nedenleri ve temel tanı incelemeleri (Bu tablo Salinas ve ark.dan alınmıştır (24). HTLV1=human T-lenfositik virus 1.)

	İnceleme yöntemi
Yapısal	
Servikal spondilozis	MRG
Neoplazi (spinal veya parasagittal)	MRG
Chiari malformasyonu	MRG
Atlanto-aksiyal subluksasyon	MRG
Gergin kord (25)	MRG
Vasküler	
Dural ateriovenöz malformasyon	MRG, anjiyografi
İnflamatuvar	
Primer progresif multipl skleroz	MRG, BOS
Enfeksiyonlar	
HTLV1	MRG, BOS, HTLV1 seroloji
HIV	MRG, BOS, HIV seroloji
Nörosifiliz	BOS, MRG, sifiliz seroloji
Metabolik	
B12 vitamini eksikliği	MRG, B12 vitamini, metilmalonik asit ve homosistin konsantrasyonları

Bakır eksikliği	MKG, serum bakır düzeyi
Toksik	
Latirizm	Öykü
Nörodejeneratif	
Primer lateral sekleroz (26)	MKG, elektromiyogram
İatrojenik	
Radyasyon myelopati (27)	MKG, history

2.2.1. Ayırıcı tanı

Pür HSP'li hastalarda baskın klinik bulgu bacaklarda çoğunlukla simetrik, sıklıkla şiddetli, ilerleyici spastisitedir. Güçsüzlük tipik olarak hipertoniiden daha hafiftir. Alt ekstremitelerde derin tendon refleksleri artmış olup, ekstansör plantar yanıt, çapraz addüktör bulgular ve ayak bileği klonusu sık görülür. Hastaların önemli bir kısmında, özellikle ayak başparmağında vibrasyon duyusu olmak üzere bir dereceye kadar distal duyu kaybı vardır. Acil işeme isteği (urgency) ve idrara çıkış sıklığında artış gibi üriner semptomlar ve santral nörojenik mesanenin ürodinamik bulguları da sık görülen bulgulardandır. Üst ekstremiteler nispeten korunur, ancak refleksler canlı olabilir. Hastalar, parmak ucunda yürüme, sirkumdüksiyon ve makaslama gibi yürüyüşleri içeren spastik bir yürüyüş paterni sergilerler. Komplike klinik sunumları olanlar, geniş ölçüde değişebilen ek belirgin özelliklere sahiptir (1).

Ayırıcı tanıdaki diğer bozukluklar için ayırt edici klinik bulgular ve spesifik tanısal test seçenekleri vardır. Örneğin, kompresif miyelopatiler, siringomyeli, kitle lezyonları ve vasküler anomaliler gibi yapısal anomaliler, bilgisayarlı tomografi

veya MRG yöntemleri kullanılarak kolaylıkla tanınabilir. Multipl skleroz, MRG ve BOS incelemesinde tipik bulgulara sahiptir. İnsan T lenfotropik virüsü I/II, insan immün yetmezlik virüsü, sifiliz ve Lyme hastalığı dahil bulaşıcı etiyolojiler, serum veya BOS serolojileri veya viral çalışmalar kullanılarak teşhis edilebilir. Stiff-person sendromu, karakteristik serum otoantikörlerine sahiptir. Metakromatik lökodistrofi, doku histolojisinin yanı sıra MRG'deki beyaz cevher değişiklikleri ile ayırt edilebilir. Vitamin eksiklikleri (örneğin B12 ve E vitaminleri) ve abetalipoproteinemi içeren metabolik dengesizlikler, serumdan değerlendirilebilir ve Wilson hastalığı gibi beyin metal birikim bozuklukları, serum, idrar ve görüntüleme çalışmalarının bir kombinasyonu ile belirlenebilir. Toksinlere maruz kalma genellikle ilgili bir öykü ile öğrenilir ve uygun serum çalışmalarıyla doğrulanabilir. Özellikle açıklanamayan alt ekstremitte spastisitesi ve yürüme bozukluğu olan çocuklarda dopa-yanıtlı distoni, dışlanması gereken önemli bir bozukluktur çünkü semptomlar küçük dozlarda levodopaya güçlü bir şekilde yanıt verebilir. Tablo 2'de özetlendiği gibi, ek klinik bulgular ve nörogörüntüleme bulguları, spesifik komplike HSP'lerin teşhisinde benzer şekilde faydalı olabilir (1).

Dışlanan diğer olasılıklarla birlikte, HSP tanısı, belirgin tanımlayıcı bulgu ve semptomlarla desteklenir. Tanı için en kesin yol HSP ilişkili gende mutasyonunun belirlenmesidir. Geçmişte Sanger dizilimine dayalı HSP gen panellerine büyük ölçüde güvenilmiş olsa da, şüpheli genlerin hedeflenen analizi ile WES kullanımına yönelik bir eğilim vardır (28). Bunların çoğu ticari olarak mevcuttur ve Klinik Laboratuvar İyileştirme Değişiklikleri (Clinical Laboratory Improvement Amendments) sertifikalıdır (1).

Hereditör spastik paraplejinin ayırıcı tanısına giren diğör bozuklular (29) :

- Yavaş ilerleyen amiotrofik lateral skleroz (ALS) veya primer lateral skleroz (PLS) gibi diğör motor nöron bozuklukları

- Krabbe hastalığı, metakromatik lökodistrofi ve adrenomiyelonöropati gibi lökodistrofiler

- Machado-Joseph hastalığı, Friedreich ataksisi, Charlevoix-Saguenay spastik ataksisi veya diğör spastik ataksiler dahil olmak üzere spinoserebellar ataksiler

- Karşılık gelen MRG anomalileri ile birlikte diplejik serebral palsi

- Homosistein remetilasyon kusurları [metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) eksikliğine bağlı], kobalamin C hastalığı, üre döngüsü kusurları, biyotinidaz eksikliği, fenilketonüri, glisin ensefalopatisi, serebral folat eksikliği, homokarnosinoz, serebrototendinöz ksantomatozu içeren metabolik bozukluklar, yetişkin poliglukoza cisim hastalığı ve nükleozid fosforilaz eksikliği

- Frontotemporal demans-ALS ve *PSEN1* (Presenilin-1'i kodlayan), *PSEN2* (Presenilin-2'yi kodlayan) veya *APP*'deki (amiloid prekürsör proteini kodlayan) patojenik varyantların neden olduğu ailesel Alzheimer hastalığı dahil erken başlangıçlı demanslar

- Dopa-cevaplı distoni. Dopaya duyarlı distoniyi tüm bireylerde özellikle çocuklarda (ilerleyici yürüme bozukluğu olan hastalarda) düşünmek önemlidir.

Primer lateral skleroz (PLS) gibi kolayca tanınabilir monogenik bir nedeni olmayan bazı hastalıkları HSP'den ayırt etmek zor olabilir. PLS, esas olarak üst motor nöron tutulumunun özelliklerine sahip, dejeneratif, çoğunlukla sporadik bir nöronopatidir (30). PLS sıklıkla spastik parapleji ile kendini gösterir, daha yaşlı ve ağırlıklı olarak erkek hastaları etkiler ve her zaman servikal ve bulbar bölgeleri içerecek şekilde ilerler. Bununla birlikte, hastalık sıklıkla uzun yıllar izole bir spastik parapleji olarak kalır ve hastaların %20 kadarında 10 yıl sonra bulbar semptomlar ortaya çıkabilir. Sonuç olarak, aile öyküsünün yokluğunda, PLS ve HSP 10 yıldan daha uzun bir süre klinik olarak ayırt edilemez olabilir (30). Bununla birlikte, bu iki durumu ayırt etmek için kortikal uyarılabilirlik çalışmaları kullanılabilir ve HSP genleri için genetik testler de yardımcı olabilir (31).

HSP ve serebral palsi arasında ayırım yapmak da zor olabilir. HSP, beyin hasarı ve normal beyin görüntüleme için perinatal risk faktörlerinin olmaması veya korpus kallozumun ince olması gibi bir HSP sendromuna işaret eden spesifik bulguların olmamasıyla ve genetik testlerle spastik diplejik serebral palsiden ayırt edilebilir (32).

HSP'yi multipl sklerozdan ayırt etmede de zorluk teşkil edebilir. HSP genlerindeki mutasyonlar, daha önce multipl skleroz tanısı almış kişilerde tanımlanabilir. Örneğin, SPG2'nin multipl sklerozu taklit ettiği gösterilmiştir (33).

2.2.2. Genetik epidemiyoloji

HSP'ler, coğrafyaya göre büyük farklılıklar gösterse de, dünya genelindeki popülasyonlarda havuzlanmış küresel ortalama prevalansı 100.000'de yaklaşık 1,8'dir (34). Örneğin, güneydoğu Norveç'te yapılan geniş, nüfusa dayalı, kesitsel bir çalışma, toplam prevalansı 100.000'de 7,4 olarak bildirirken (35), Portekiz'de daha da geniş bir çalışma, prevalansı 100.000'de 4,1 olarak bildirmiştir (36). Bu ve çoğu Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika popülasyonunda otozomal dominant HSP formları hakimdir. Otozomal dominant hastaların yaklaşık %70-80'i pür HSP ile başvurur; bunların %40'ından fazlası *SPAST* geninde (SPG4) mutasyona sahiptir. Otozomal dominant HSP hastalarının yaklaşık %10'unda *ATL1* gen mutasyonları (SPG3A) saptanır ve genel olarak en yaygın ikinci HSP formudur (ancak en yaygın erken başlangıçlı form). *REEP1*'deki (SPG31) mutasyonlar yaklaşık %5–10 oranında meydana gelir.

Otozomal resesif HSP'ler genellikle komplikedir ve çoğunlukla Orta Doğu ve Kuzey Afrika gibi yüksek akrabalık derecesine sahip popülasyonlarda görülür. Örneğin, Norveç'te 100.000'de 0,6 otozomal resesif HSP prevalansı Tunus'ta yaklaşık 100,000'de 5,7 oranı ile tezat oluşturmaktadır, aralarında neredeyse 10 kat bir fark bulunmaktadır (35, 37). Buna rağmen, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'daki Eski Düzen Amish gibi bazı lokalize akraba popülasyonları, önemli bir otozomal resesif kalıtım yükü taşır.

Tablo 2: Herediter spastik parapleji genetik lokus ve önemli klinik özellikleri (Bu tablo Handbook of Clinical Neurology, Vol. 148 (3rd series) adlı kitaptan alınmıştır)

Tip (HUGO)	KP	Lokus/gen	Tip	Karakteristik klinik/görüntüleme özellikleri
SPG1	XLR	Xq28, <i>L1CAM</i>	Komplike	CRASH veya MASA sendromu, korpus kallozum agenezisi, hidrosefali, başparmak addüksiyonu, bilişsel defisitler
SPG2	XLR	Xq22.2, <i>PLP1</i>	Pür veya komplike	Optik atrofi, ataksi, beyaz cevher değişiklikleri, afazi, bilişsel bozukluk
SPG3A	OD	14q22.1, <i>ATL1</i>	Pür (çoğunlukla) veya komplike	Erken başlangıçlı, çoğunlukla pür, Silver sendromu gibi prezente olabilir
SPG4	OD	2p22.3, <i>SPAST</i>	Pür (çoğunlukla) veya komplike	Demans (nadir), epilepsi, ataksi, tremor, nöropati, motor nöron hastalığı
SPG5	OR	8q12.3, <i>CYP7B1</i>	Pür (çoğunlukla) veya komplike	Beyaz cevher değişiklikleri, hafif serebellar disfonksiyon, dorsal kolon tutulumu, distal amiyotrofi
SPG6	OD	15q11.2, <i>NIPA1</i>	Pür veya komplike	Nöropati, distoni, spinal kord atrofi, epilepsi
SPG7	OR	16q24.3, <i>SPG7</i>	Pür veya komplike	Optik atrofi, serebellar atrofi ve ataksi, eksternal oftalmopleji, disfaji, nöropati, pes kavus
SPG8	OD	8q24.13, <i>WASHC5</i>	Pür	Distal alt ekstremité amiyotrofi
SPG9	OD	10q23.3-24.2	Komplike	Motor nöropati, katarakt, ataksi, gastroözofageal reflü
SPG10	OD	12q13.3, <i>KIF5A</i>	Pür veya komplike	Bilişsel bozukluk, parkinsonizm, işitme kaybı, retinit, aksonal nöropati
SPG11	OR	15q21.1, <i>SPG11</i>	Komplike	TCC, parkinsonizm, makülopati, bilişsel gerileme, MRG'de "vaşak kulağı" işareti
SPG12	OD	19q13.32, <i>RTN2</i>	Pür (çoğunlukla) veya komplike	Üriner semptomlar, serebellar bulgular, ve bazı hastalarda ayak deformiteleri
SPG13	OD	2q33.1, <i>HSPD1</i>	Pür veya komplike	Distoni

SPG14	OR	3q27-q28	Pür veya komplike	Bilişsel bozukluk, distal motor nöropati
SPG15	OR	14q24.1, <i>ZFYVE26</i>	Komplike	Parkinsonizm, makülopati, bilişsel gerileme, MRG'de "vaşak kulağı" işareti
SPG16	XLR	Xq11.2	Pür veya komplike	İnfant başlangıçlı, afazi, bilişsel bozukluk, sfinkter bozuklukları
SPG17	OD	11q12.3, <i>BSCL2</i>		Silver sendromu, distal amiyotrofi
SPG18	OR	8p11.23, <i>ERLIN2</i>	Komplike	Bilişsel gerileme, nöbetler, konjenital kalça dislokasyonu
SPG19	OD	9q33-q34	Pür	Erken üriner semptomlar, hafif nöropati
SPG20	OR	13q13.3, <i>SPG20</i>	Komplike	Boy kısalığı, Bilişsel disfonksiyon, dizartri, distal amiyotrofi. Troyer sendromu
SPG21	OR	15q22.31, <i>SPG21</i>	Pür veya komplike	Mast sendromu. TCC, demans, distal amiyotrofi, geç ekstrapiramidal ve serebellar bulgular
SPG22	XLR	Xq13.2, <i>SLC16A2</i>	Pür veya komplike	Allan-Herndon-Dudley sendromu. Kas hipoplazisi ve hipotoni (limber neck), kontraktürler
SPG23	OR	1q32.1, <i>DSTYK</i>	Komplike	Lison sendromu. Pigmenter cilt lezyonları, lentijinler, yamalı vitiligo, periferik nöropati
SPG24	OR	13q14	Komplike	Spastik dizartri, psödobulbar bulgular
SPG25	OR	6q23-q24.1	Komplike	Disk hernileri
SPG26	OR	12q13.3, <i>B4GALNT1</i>	Komplike	Distal amiyotrofi, bilişsel bozukluk, dizartri
SPG27	OR	10q22.1-q24.1	Komplike	Nöropati, bilişsel bozukluk, dizartri
SPG28	OR	14q22.1, <i>DDHD1</i>	Pür veya komplike	Aksonal nöropati veya serebellar okülomotor bozukluk
SPG29	OD	1p31.1-p21.1	Komplike	İşitme kaybı, hiatal herni, pes kavus
SPG30	OR	2q37.3, <i>KIF1A</i>	Pür veya komplike	Duyusal nöropati, serebellar bulgular
SPG31	OD	2p11.2, <i>REEP1</i>	Pür veya komplike	Aksonal nöropati, serebellar ataksi, bilişsel gerileme
SPG32	OR	14q12-q21	Komplike	Bilişsel bozukluk, beyinsapı disrafisi, serebellar atrofi

SPG33	OD	10q24.2, <i>ZFYVE27</i>	Komplike	Ayak deformiteleri
SPG34	XLR	Xq24-q25	Pür	Stereotipi, shuffling yürüyüşü ile başlangıç
SPG35	OR	16q23.1, <i>FA2H</i>	Pür veya Komplike	Bilişsel gerileme, lökodistrofi, nöbetler
SPG36	OD	12q23-q24	Komplike	Nöropati
SPG37	OD	8p21.1-q13.3	Pür	Yavaş yavaş ilerleyen
SPG38	OD	4p16-p15	Komplike	Silver sendromu, pes kavus
SPG39	OR	19p13.2, <i>PNPLA6/</i> <i>NTE</i>	Komplike	Aksonal nöropati, spinal cord atrofi, distal muscle wasting in all limbs. Allelic to Oliver-McFarlane, Laurence-Moon, Gordon Holmes, ve Boucher-Neuhauser sendromu
SPG40	OD	Unknown	Pür veya komplike	Üst ekstremitte hiperrefleksi, amnezi
SPG41	OD	11p14.1-p11.2	Pür	Ellerde amiyotrofi
SPG42	OD	3q25.31, <i>SLC33A1</i>	Pür	Bazı hastalarda pes kavus
SPG43	OR	19q12, <i>C19orf12</i>	Komplike	Distal amiyotrofi, diz/ayak bileği kontraktürleri
SPG44	OR	1q42.13, <i>GJC2</i>	Komplike	Beyaz cevher değişiklikleri
SPG45	OR	10q24.32-q24.33, <i>NT5C2</i>	Komplike	Bilişsel bozukluk, oküler anomaliler, HGNC tarafından SPG65
SPG46	OR	9p13.3, <i>GBA2</i>	Komplike	TCC, aksonal nöropati, katarakt, ortabeyin atrofi, “sinek kuşu bulgusu”
SPG47	OR	1p13.2, <i>AP4B1</i>	Komplike	Foot deformity, microcephaly
SPG48	OR	7p22.1, <i>AP5Z1</i>	Pür veya komplike	İdrar kaçırma, yavaş ilerleme
SPG49 (OMIM SPG56)	OR	4q25, <i>CYP2U1</i>	Komplike	TCC, aksonal nöropati
SPG50	OR	7q22.1, <i>AP4M1</i>	Komplike	Bilişsel bozukluk, beyaz cevher değişiklikleri, TCC, serebellar atrofi
SPG51	OR	15q21.2, <i>AP4E1</i>	Komplike	Neonatal hipotoni, dismorfik yüz, bilişsel bozukluk, mikrosefali, nöbetler, stereotipik kahkaha
SPG52	OR	14q12, <i>AP4S1</i>	Komplike	Utangaç karakter, boy kısalığı, ayak deformitesi, nöbetler, bilişsel bozukluk
SPG53	OR	8p22	Komplike	Erken başlangıç, iskelet anomalileri, kognitif bozukluk, hipertrikoz
SPG54	OR	8p11.23, <i>DDHD2</i>	Komplike	TCC, idrar/dışkı inkontinansı, siringomyeli (%50), strabismus, optik sinir hipoplazisi

SPG55	OR	12q24.31, <i>MTRFR</i>	Komplike	Optik atrofi, nöropati
SPG56	OR	21q22.3	Komplike	Aksonal sensorimotor nöropati
SPG57	OR	3q12, <i>TFG</i>	Komplike	Optik atrofi, nöropati, kontraktürler
SPG58	OR, OD?	17p13.2, <i>KIF1C</i>	Pür veya komplike	Ataksi, kore, hipodonti, gelişimsel gecikme, boy kısalığı. Heterozigot olduğunda daha hafiftir
SPG59	OR	15q21.2, <i>USP8</i>	Komplike	Nistagmus, hafif bilişsel bozukluk, pes ekinovarus
SPG60	OR	3p22.2, <i>WDR48</i>	Komplike	Nistagmus, nöropati
SPG61	OR	16p12.3, <i>ARL6IP1</i>	Komplike	Motor ve duyu polinöropati, akropati mutilasyonu
SPG62	OR	10q24.31, <i>ERLIN1</i>	Pür	Erken başlangıçlı, ataksi, distal amiyotrofi
SPG63	OR	1p13.3, <i>AMPD2</i>	Komplike	Boy kısalığı, beyaz cevher değişiklikleri, TCC
SPG64	OR	10q24.1, <i>ENTPD1</i>	Komplike	Amiyotrofi, agresivite, mikrosefali, serebellar bulgular, bilişsel bozukluk
SPG65	OR	10q24.32-q24.33, <i>NT5C2</i>	Pür veya komplike	Amiyotrofi, öğrenme güçlüğü, pes ekinovarus (SPG45 ile örtüşür)
SPG66	OR	5q32, <i>ARSI</i>	Komplike	Amiyotrofi, pes ekinovarus, şiddetli sensorimotor nöropati, kolposefali, korpus kallozum hipoplazisi
SPG67	OR	2q33.1, <i>PGAP1</i>	Komplike	Amiyotrofi, dismiyelinizasyon, korpus kallozum agenezisi
SPG68	OR	11q13.1, <i>FLRT1</i>	Komplike	Optik atrofi, nistagmus, hafif amiyotrofi, periferik nöropati
SPG69	OR	1q31, <i>RAB3GAP2</i>	Komplike	Katarakt, işitme kaybı, bilişsel bozukluk
SPG70	OR	12q13.3, <i>MARS1</i>	Komplike	Amiyotrofi, kontraktürler
SPG71	OR	5p13.3, <i>ZFR</i>	Pür	Erken başlangıç
SPG72	OR, OD	5q31.2, <i>REEP2</i>	Pür	Çok erken başlangıç, hafif tremor, pes kavus
SPG73	OD	19q13.33, <i>CPT1C</i>	Pür	Erişkin başlangıç, hafif kas atrofisi ve ayak deformiteleri
SPG74	OR	1q42.13, <i>IBA57</i>	Komplike	Aksonal motor nöropati, pes kavus, optik atrofi
SPG75	OR	19q13.12, <i>MAG</i>	Komplike	Nistagmus, bilişsel bozukluk, duyu kaybı.
SPG76	OR	11q13.1, <i>CAPN1</i>	Komplike	Ayak deformiteleri, dizartri, ataksi. Yetişkin başlangıçlı
SPG77	OR	6p25.1, <i>FARS2</i>	Pür	Bir hastada alt ekstremitte amiyotrofisi.
SPG78	OR	1p36.13, <i>ATP13A2</i>	Komplike	Juvenil parkinsonizm, vertikal bakış felci, bilişsel bozukluk, ataksi

SPG tipi yok
(OMIM
tarafından
SPG49 olarak
adlandırılmıştır.)

OR

14q32, *TECPR2*

Komplike

TCC, aksonal nöropati, distoni, bazal ganglion kalsifikasyonları, ataksi, santral apne, gastroözofageal reflü

OD, otozomal dominant; ALS5, amiotrofik lateral skleroz tip 5; OR, otozomal resesif; CRASH, korpus kallozum hipoplazisi, gerilik, başparmak addüksiyonu, spastik paraparezi ve hidrosefali; HSAN, hereditör duyuşal ve otonom nöropati; MASA, mental retardasyon shuffling yürüme, addükte başparmak; KP, kalıtım paterni; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; NBIA, beyin demir birikimi ile nörodejenerasyon; OMIM, İnsan çevrimiçi mendelien kalıtımı; TCC, ince korpus kallozum; XLR, X'e bağlı resesif, HGNC: HUGO Gen nomenklatur komitesi (Gene Nomenclature Committee)

Birçok otozomal resesif form gibi, X'e bağılı resesif HSP'ler de genellikle komplike klinik sunumlara sahiptir. X'e bağılı kalıtılan bilinen beş HSP tipi olmakla birlikte bunların sadece üçünün [*L1CAM* (SPG1), *PLP1* (SPG2) ve *SLC16A2* (SPG22) (Tablo 2)] geni tanımlanmıştır. Bir grup olarak, bu bozukluklar toplam HSP vakalarının çok küçük bir bölümünü oluşturur. Ayrıca mitokondriyal DNA mutasyonları nedeniyle oluşan HSP'ler nadirdir. Tek bir ailede çok sayıda hastaya mitokondriyal bozulmanın biyokimyasal kanıtı ile ilişkili geç başlangıçlı spastik parapleji tanısı konmuştur (38). Bu aile, Leigh sendromu ve bilateral striatal nekroz gibi diğer bozukluklarda da tanımlanan tek bir *MT-ATP6* gen mutasyonu (m.9176T>C) taşır. HSP'li hastalarda *MT-CO3* ve *MT-TI* genlerinde de ek mutasyonlar tanımlanmıştır. Ek olarak, bazı mitokondriyal DNA polimorfizmleri de spastik parapleji gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (39). Bu nedenle, nadir de olsa, uygun klinik durumlarda X'e bağılı ve mitokondriyal kalıtlımlar düşünülmelidir (21).

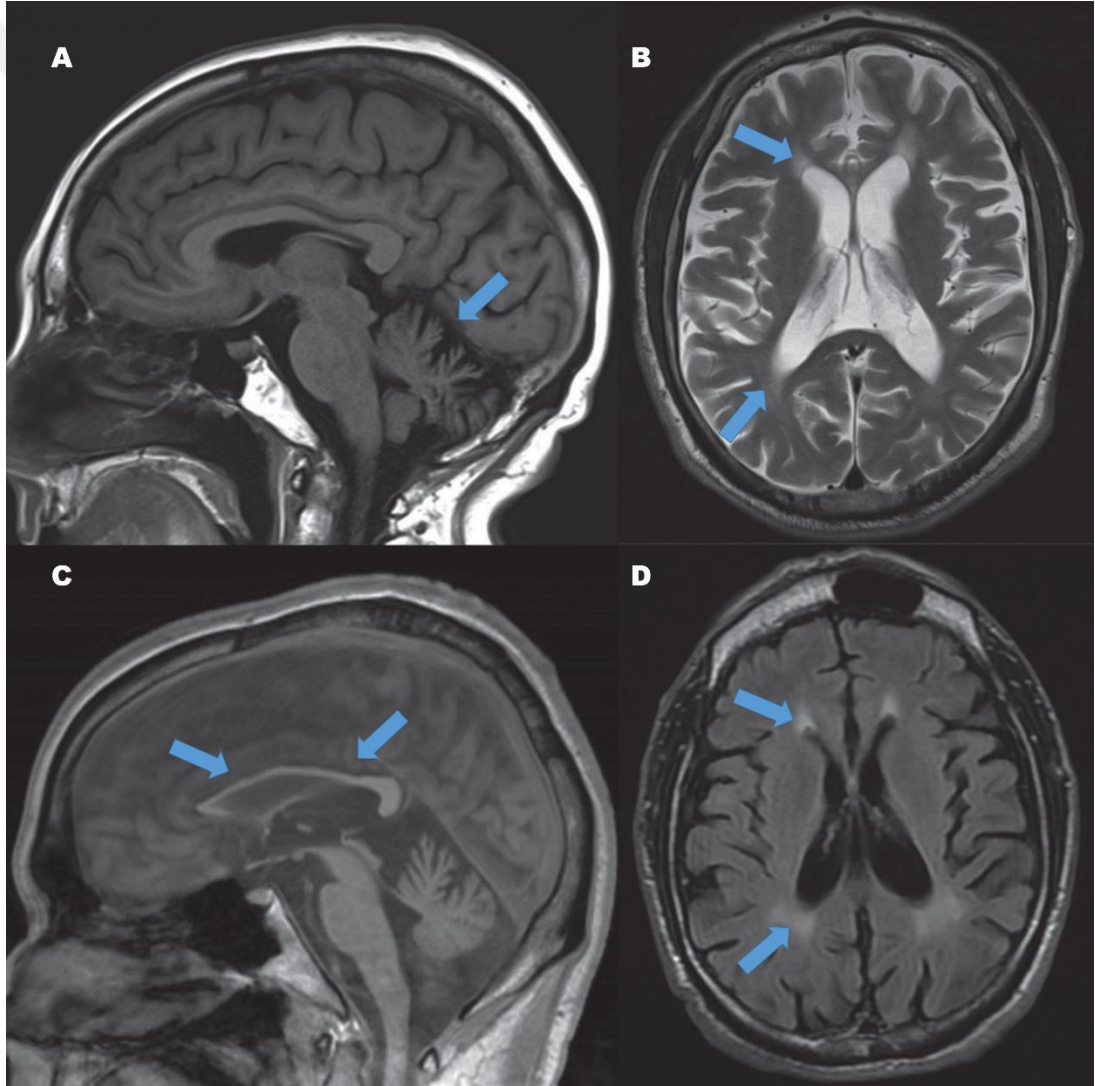
2.2.3. Nörogörüntüleme

Çoğu spinal kord MRG'si informatif değildir. Çoğu SPG tipinde spinal kord incelme gösterir, ancak, *PLP1* genindeki hastalık yapıcı mutasyonlarla oluşan SPG2 ve Pelizaeus-Merzbacher hastalığında diffüz hipomiyelinizasyon paterni ile yol gösterici olabilir (40). Omurilikteki T2 ağırlıklı hiperintensiteler, kazanılmış nedenlerin dikkatli bir şekilde yeniden değerlendirilmesini sağlamalıdır. Yetişkinlikte, T2 ağırlıklı hiperintensiteler ve atrofi gibi omurilik MRG anomalileri

genellikle çok çeşitli nedenlerle (inflamasyon, enfeksiyonlar, neoplazmalar, vasküler ve spondilolitik hastalıklar) ilişkilidir. Nadiren, omurilik tutulumunun belirgin veya sekonder bir özellik olabileceği nadir metabolik veya genetik hastalıklar olabilir. Omurilik sinyal değişikliklerine neden olabilen erişkin genetik ve metabolik hastalıkları tanımlanmıştır ve dört gruba ayrılmaktadır: Bu gruplar (1) lökodistrofiler; (2) eksikliğe bağlı metabolik hastalıklar; (3) genetik ve edinilmiş toksik/metabolik nedenler; ve (4) mitokondriyal hastalıklardır. Sinyal değişiklikleri olmaksızın omurilik atrofisine neden olan yetişkinlikteki bir dizi genetik ve metabolik hastalık da tanımlanmıştır. Bu hastalıkların bazıları özellikle hemen tanınırsa potansiyel olarak tedavi edilebilir. Bu nedenle, zamanında tedavi ve genetik danışmanlık için zamanında tanı önemlidir. Ek olarak, omurilik, bu hastalıkların çoğunda ana patoloji bölgesi olabilir, bu da omurilik anomalilerinin MRG biyobelirteçleri olarak önemli bir rolü olduğunu düşündürür (41).

Sadece birkaç patognomonik değişiklik bilinmesine rağmen, beynin MRG'si SPG tiplerini ayırt etmeye yardımcı olabilir. Serebellar atrofi SPG7 hastalarının %39-95'inde, çoğunlukla serebellar vermisin hafif atrofisi şeklinde görülür (Şekil 2); ancak bu atrofi daha nadir görülen diğer HSP'lerde de bildirilmiştir. T2 ağırlıklı görüntülemelerde genellikle hipointens olan dentat nükleus, SPG7'li 42 hastadan oluşan bir seride hastaların %86'sında pontin beyaz cevhere göre izointens veya hiperintens olarak görülmüştür ve daha spesifik bir bulgu olabilir (17). İnce korpus kallozum ve periventriküler beyaz cevher hiperintensiteleri, neredeyse tüm SPG11 ve SP15 hastalarında (Şekil 2) ve

komplike HSP'nin diğ er daha nadir alt tiplerinde görülür (15). Korpus kallozumun  n forsepslerinde T2 ağırlıklı hiperintensite spesifik paterni (vaşak kulağı işareti olarak isimlendirilen bulgu), SPG11 ve SPG15 ile ilişkilidir (42). Komplike SPG5 hastalarının %50'sine kadar spesifik olmayan beyaz cevher lezyonları da görülür (22).



şekil 2: SPG7 ve SPG15'li hastalarda beyin görüntülemesi (A) SPG7'li bir hastada serebellar atrofiyi gösteren T1 sagittal görüntü (B) T2 aksiyal görüntü ve (D) FLAIR olarak bilinen, sıvı atenüe inversiyon iyileşmesi olan bir T2 aksiyal görüntü, her ikisi de SPG15'li bir hastada beyaz cevher hiperintensiteleri

gösterir. (C) SPG15'li aynı hastada ince bir korpus kallozum gösteren T1 sagittal görüntüsü. SPG11 HSP'de beyaz cevher hiperintensiteleri ve ince bir korpus kallozum da görülür. HSP=Hereditær spastik parapleji. (Bu resim Samuel Shribman ve ark.dan alınmıştır (21).

2.2.4. Nöropatoloji

Temel olarak, HSP'ler uzun aksonların, özellikle kortikospinal nöronların uzunluğa bağlı bozukluklarıdır, ancak asendan dorsal kolon yollarındaki uzun duyu lifleri de sıklıkla etkilenir. Spinoserebellar yollar daha az etkilenmiş görünmektedir (43). HSP'li hastaların çoğu (özellikle pür formlar) normal bir ömre sahiptir ve birçok HSP geni nispeten yakın zamanda tanımlanmıştır, bu nedenle genetik olarak doğrulanmış, pür HSP'lerin sınırlı sayıda nöropatolojik değerlendirmesi yayınlanmıştır. Bu birkaç çalışma, distal aksonal dejenerasyonun kanıtlarını göstermiştir (distaldeki en uzun aksonlardan başlayarak geriye doğru nöron ölümü). (44). En uzun kortikospinal aksonlar, alt ekstremité kaslarını innerve eden alt motor nöronları kontrol ettiğinden, bu bulgular HSP'nin ana klinik özellikleri ile tutarlıdır. Ayrıca, SPG8 ve sıklıkla şiddetli SPG6 gibi bazı HSP'lerde, MRG'de omuriliğin incelendiği gözlemlenmiştir (45). Özellikle pür formlarda, hastalık seyrinin sonlarında bile tipik olarak çok az nöron ölümü vardır.

2.2.5 Ortak hücrel temalar

HSP'nin bu kadar çok genetik formundan beklenebilecek kafa karışıklığı, bu genler tarafından kodlanan proteinlerin hücrel düzeyde çok daha küçük ortak

patojenik gruplara oldukça güzel bir şekilde ayrılmasıyla önemli ölçüde giderilmiştir (2) (Tablo 3 ve Şekil 3).

Tablo 3: Fonksiyonel olarak gruplandırılmış, tanımlanmış HSP gen ürünleri (SPG lokusları) (Bu tablo Handbook of Clinical Neurology, Vol. 148 (3rd series) Neurogenetics, Part II adlı kitaptan alınmıştır (1))

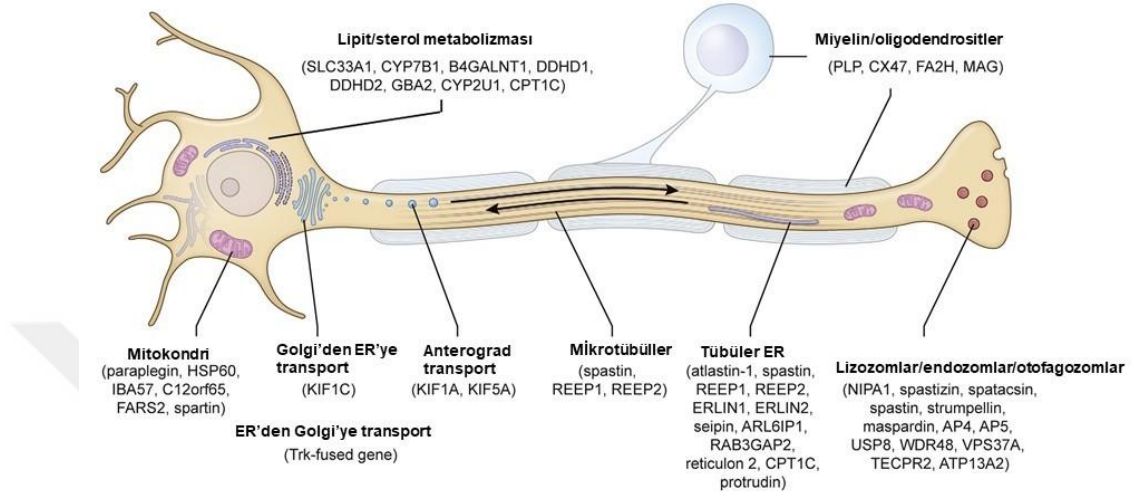
Hastalık/gen ^a (HUGO)	Protein ismi	Kalıtım	Hücresel fonksiyonlar
Membran trafiği, organel şekillendirme, ve biyogenez			
SPG3A/ <i>ATL1</i>	Atlastin-1	OD	ER morfogenez, BMP sinyali, LD regülasyonu
SPG4/ <i>SPAST</i>	Spastin (M1 and M87 isoforms)	OD	Mikrotübül ayırma, ER morfogenez, endozomal trafik, BMP sinyali, LD biyogenez, sitokinez
SPG6/ <i>NIPA1</i>	NIPA1	OD	Endozomal trafik, Mg ²⁺ transport, BMP sinyali
SPG8/ <i>WASHC5</i>	Strumpellin	OD	Endozomal trafik, hücre iskeleti (aktin) regülasyonu
SPG10/ <i>KIF5A</i>	Kinesin heavy-chain 5A	OD	Mikrotübül-temelli motor protein, anterograd akson transport
SPG11	Spatacsin	OR	Endozomal trafik, lizozomal biyogenez, otofaji
SPG12/ <i>RTN2</i>	Reticulon 2	OD	ER morfogenez
SPG15/ <i>ZFYVE26</i>	Spastizin/ ZFYVE26/ FYVE-CENT	OR	Endozomal trafik, lizozomal biyogenez, otofaji
SPG17/ <i>BSCL2</i>	Seipin/BSCL2	OD	ER de LD biyogenez
SPG18/ <i>ERLIN2</i>	Erlin2	OR	ER-ilişkili degradasyon, lipid raft-ilişkili
SPG20	Spartin	OR	Endozomal trafik, BMP sinyali, sitokinez, LD devri (turnover), ? mitokondrial regülasyon
SPG21	Maspardin	OR	Endozomal trafik (geç)
SPG30/ <i>KIF1A</i>	Kinesin family member 1A	OR	mikrotübül-temelli motor protein, aksonal transport
SPG31/ <i>REEP1</i>	REEP1	OD	ER morfogenez, mikrotübül etkileşimleri, LD regülasyonu
SPG33/ <i>ZFYVE27</i>	Protrudin	OD	ER morfogenez, endozom etkileşimleri
SPG47/ <i>AP4B1</i>	AP-4 b1 subunit	OR	Endositik adaptör protein kompleksi
SPG48/ <i>AP5Z1</i>	AP-5 z1 subunit	OR	Endositik adaptör protein kompleksi

SPG50/AP4M1	AP-4 m1 subunit	OR	Endositik adaptör protein kompleksi
SPG51/AP4E1	AP-4 E1 subunit	OR	Endositik adaptör protein kompleksi
SPG52/AP4S1	AP-4 s1 subunit	OR	Endositik adaptör protein kompleksi
SPG53/VPS37A	VPS37A	OR	Retromer komponent
SPG57/TFG	Trk-fused gene	OR	ER morfoloji, vezikül biyogenez
SPG58/KIF1C	Kinesin family member 1C	OR, OD	Motor protein, retrograd Golgi'den ER'ye transport
SPG59/USP8	Ubiquitin-specific peptidase 8	OR	Deubikitinasyon enzimi
SPG60/WDR48	WD repeat domain 48	OR	Deubikitinasyon regülasyonu
SPG61/ARL6IP1	ARL6IP1	OR	ER morfogenez
SPG62/ERLIN1	Erlin1	OR	ER-ilişkili degradasyon, lipid raft-ilişkili
SPG67/PGAP1	GPI inositol-deacylase	OR	GPI bağlantılı proteinlerin ER'den Golgi aparatına taşınması
SPG69/RAB3GAP2	RAB3 GTPase-activating protein 2	OR	ER morfogenez
SPG72/REEP2	REEP2	OR, OD	ER morfogenez, mikrotübül etkileşimleri
SPG78/ATP13A2	ATP13A2	OR	Endozomal ve lizozomal trafik
No SPG/TECPR2 (OMIM SPG49)	TECPR2	OR	Otofaji
Mitokondrial regülasyon			
SPG7	Paraplegin	OR	Mitokondrial m-AAA ATPaz
SPG13/HSPD1	HSP60	OD	Mitokondrial şaperonin
SPG55/ MTRFR	MTRFR	OR	Mitokondrial protein translasyon
SPG74/IBA57	IBA57	OR	Mitokondrial demir-kükürt kümesi düzeniği yolağı
SPG77/FARS2	Phenylalanine tRNA synthetase 2	OR	Mitokondrial protein translasyon
Miyelinizasyon ve lipid/sterol modifikasyonu			
SPG2/PLP1	Proteolipid protein	X-linked	Major myelin protein
SPG5/CYP7B1	CYP7B1/OAH1	OR	Kolesterol metabolizması
SPG26/B4GALNT1	b-1,4-N-acetyl-galactosaminyl transferase	OR	Gangliosid biyosentezi
SPG28/DDHD1	Phospholipase A1	OR	Fosfatidik asit metabolizması, membran trafiği
SPG35/FA2H	Fatty acid 2-hydroxylase	OR	Myelin lipid hidroksilasyonu
SPG39/PNPLA2	NTE/PNPLA6	OR	Fosfolipit homeostazi, BMP sinyali
SPG42/SLC33A1	Solute carrier family 33, acetyl-CoA transporter, member 1	OD	Asetil-koA taşıyıcısı, BMP sinyali
SPG44/GJC2	Connexin-47	OR	Interselüler gap junction kanalı
SPG46/GBA2	Glucocerebrosidase 2	OR	Lipid metabolizması
SPG54/DDHD2	Phospholipase A1	OR	Fosfatidik asit metabolizması, membran trafiği
SPG49/CYP2U1 (OMIM SPG56)	CYP2U1	OR	Uzun zincirli yağ asidi metabolizması
SPG73/CPT1C	Carnitine palmitoyltransferase 1C	OD	Lipid metabolizması, seramidler

SPG75/MAG	Myelin-associated glycoprotein	OR	Hücre membranı adhezyon molekülü
Akson yolbulma			
SPG1/L1CAM	L1CAM	X-linked	Hücre adhezyonu ve sinyali
Nükleotid metabolizması			
SPG63/AMPD2	Adenosine monophosphate deaminase 2	OR	AMP'nin IMP'ye deaminasyonu (purin metabolizması)
SPG64/ENTPD1	Ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1	OR	ATP ve diğer nükleotidlerin hidrolizi (purinerjik transmisyon)
SPG65/NT5C2	Cytosolic 5'-nucleotidase	OR	IMP hidrolizi, purin/pirimidin nükleotid metabolizması
Diğer/bilinmeyen			
SPG22/SLC16A2	Solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporter) member 2	X-linked	Tiroid hormon (T ₃) taşıyıcısı
SPG23/DSTYK	Dusty protein kinase	OR	Hücre ölümü regülasyonu
SPG43/C19orf12	C19orf12	OR	Bilinmiyor
SPG66/ARSI	Arilsülfataz I	OR	Sülfat ester hidrolizi, hormon biyosentezi
SPG68/FLRT1	Fibronectin leucine-rich transmembrane protein 1	OR	Hücre adhezyonu ve fibroblast büyüme faktörü regülasyonu
SPG70/MARS	Methionyl-tRNA synthetase	OR	Sitozolik metionil-tRNA sentezi
SPG71/ZFR	Zinc-finger RNA binding protein	OR	Bilinmiyor
SPG76/CAPN1	Calpain-1	OR	Kalsiyumla aktive olan, non-lizozomal, tiyol proteaz

^a Hastalık adı farklı olduğunda

OD, otozomal-dominant; AMP, adenosin monofosfat; OR, otozomal-resesif; ATP, adenosin trifosfat; BMP, kemik morfogenetik protein; CoA, koenzim A; ER, endoplazmik retikulum; GPI, glikozilfosfatidilinositol; IMP, inozin monofosfat; LD, lipid damlası.



Şekil 3: Herediter spastik paraplejilerde yaygın görülen patojenik temalar. Bir kortikospinal motor nöronun bu şematik temsili, HSP gen ürünlerinin nerede işlev gördüğünü vurgulamaktadır (Handbook of Clinical Neurology, Vol. 148 (3rd series) Neurogenetics, Part II, (1)). Tablo 3'de listelenenlerin bir kısmı gösterilememiştir, etki bölgelerine ilişkin daha ayrıntılı çalışmalar beklenir ve bazı proteinlerin birden fazla işlevi olabilir. ER, endoplazmik retikulum

2.2.6. Nörofizyoloji

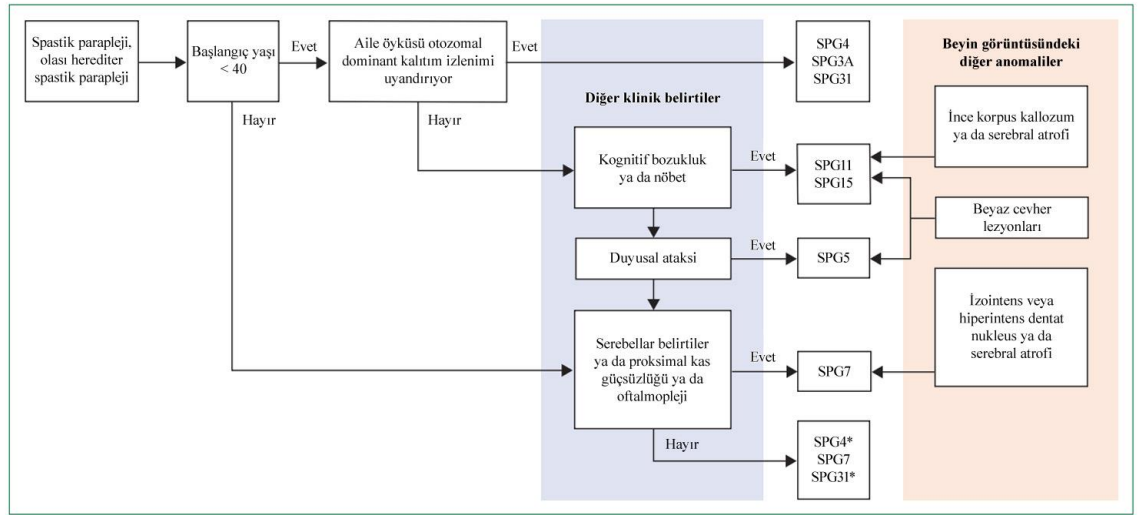
Nörofizyolojik bulgular, Martinuzzi ve ark.ları tarafından HSP'li (çoğunlukla SPG4 ve SPG11'li) 70 hastadan oluşan bir İtalyan kohortunda sistematik olarak incelenmiştir (45). Otuz iki hastanın 31'inde alt ekstremitelerde santral motor iletimin olmadığı veya santral motor iletim süresi geciktiği görülmüştür. Normal santral motor iletim süreleri olan, çok hafif fenotipli bir hastanın *SPAST* geninde varyant saptanmıştır. Anormal alt ekstremitte sinir iletimi olan 31 hastanın 14'ünde üst ekstremitelerde santral motor iletim süreleri de

anormal olarak bulunmuştur. Kırk dört hastanın 30'unda somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller anormal olarak gözlenmiştir. Elektromiyografi ve sinir iletim çalışmaları, HSP'li 49 hastanın 23'ünde distal aksonal motor nöropati ve ilişkili nörojenik değişiklikleri tanımlamıştır. Bunlar, çoğu SPG7, SPG11 ve SPG15 hastasını ve bazı SPG3A, SPG4 ve SPG5 hastalarını içermektedir. SPG31'e ilişkin bir nörofizyolojik çalışma, sekiz hastanın hepsinde en az bir fokal mononöropati tanımlamıştır. Bunların 7'sinde karpal tünel sendromu özellikleri, 1 hastada da multifokal kompresyon nöropatisi gözlenmiştir (46). Nörofizyolojik testlerdeki anormallikler bu nedenlerle HSP'de yaygındır, ancak SPG31 vakalarında yaygın gibi görünen özellikle üst ekstremitelerde fokal mononöropati dışında alt tiplere özgü görünmemektedir (21).

2.2.7. Genetik Test

HSP için genetik testlere yönelik birkaç farklı yaklaşım kullanılabilir. HSP için yeni nesil dizilemeye dayalı gen panelleri giderek daha maliyet uygun hale gelmekte ve bu panellerin kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bu paneller sık olarak HSP ile ilişkili çok sayıda genin ekzonlarını taramak için kullanılır ancak bu panellerin kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bu kısıtlılıklar genellikle kopya sayısı değişikliklerini (CNV), promoter veya derin intronik bölgelerdeki varyantları ve dinamik mutasyonları göstermemesidir (47). Bu teknik sınırlama, özellikle ekzon delesyonlarının göreceli olarak daha sık görüldüğü *SPAST* geni için önemlidir.

Dizileme yaklaşımları normal sonuç veriyorsa, bu gen için multipleks ligasyona bağlı prob amplifikasyonu (MLPA) önerilir (48). Bazı merkezler ilk basamakta genetik testler için az sayıda hedeflenen gende birinci nesil dizileme yöntemlerini kullanmakta ve sonuçlar ikna edici değilse yeni nesil dizileme tabanlı gen panellerini kullanmaktadır. Şekil 4'te Shribman ve ark. tarafından önerilen tanı algoritması sunulmaktadır (21). Bu algoritma aynı zamanda, araştırmanın ilk aşaması olarak panel tercih eden merkezlere de yardımcı olabilir; ya hiçbir patojenik mutasyon tanımlanmadığında ve klinisyenin MLPA ile hangi genlerin test edilmesi gerektiğine karar vermesi gerektiğinde ya da belirsiz öneme sahip bir varyant tanımlandığında ve fenotip ile korelasyon gerektiğinde de yardımcı olabilir.



Şekil 4: Yaygın kalıtsal spastik paraplejiler için Shribman ve ark. tarafından önerilen tanı algoritması (20). Önerilen bu algoritmanın amacı, potansiyel kalıtsal spastik parapleji hastaları için klinisyenlere rehberlik etmek ve kalıtım modelini, ek klinik özellikleri, ilişkili beyin görüntüleme anomalileri ile birleştirmektir. Hangi genotiplerin dikkate alınacağına rehberlik etmek için yalnızca sınırlı genetik testlerin mevcut olduğu durumlarda değerli olabilir. Bu algoritmanın ileriye dönük olarak test edilmediğine dikkat edilmelidir. *de novo mutasyon veya yetersiz aile bilgisi.

Klinisyenlerin ayrıca, diğer birkaç monogenik hastalık grubunun, spinal kord görüntüleme anomalileri olmaksızın yavaş ilerleyen alt ekstremitte spastisitesi ile ortaya çıkabileceğinin farkında olmaları gerekir. Bazı yeni nesil dizileme panelleri spinoserebellar ataksileri, otozomal resesif ataksileri, spastik ataksileri, demiyelinizan ve hipomiyelinizan lökodistrofileri ve diğer nadir metabolik ve nörodejeneratif bozuklukları kapsamayabilir (Tablo 2) (1). Spinoserebellar ataksi tip 1 ve tip 3 ve Friedreich'in ataksisi gibi hastalıkların birçoğu üçlü tekrar bozukluklarıdır. Gen panelleri spastisite ile ilişkili daha geniş monogenik hastalık grupları içerecek şekilde tasarlanmış olsa bile bu hastalık gruplarını kapsamayabilir.

Tablo 4: Yavaş ilerleyen spastik paraplejinin diğer genetik nedenleri ve temel tanı incelemeleri [Bu tablo Shribman ve ark.dan alınmıştır (21)]

	Gen	Genetik test dışındaki incelemeler
Adrenolökodistrofi*	<i>ABCD1</i>	Çok uzun zincirli yağ asitleri
Otozomal dominant erişkin başlangıçlı demiyelinizan lökodistrofi	<i>IFIH1, ADAR, KLC2, RNASEH2B</i>	-
Yetişkin poliglukoza cisim hastalıkları*	<i>GBE1</i>	-
Alexander hastalığı	<i>GFAP</i>	-
Serebrotendinöz ksantomatozis*	<i>CYP27A1</i>	Kolestanol
Bazal ganglion ve serebellum atrofi eşlik eden hipomiyelinizan lökodistrofi	<i>TUBB4A</i>	-
Beyin sapı tutulumu, spinal tutulum ve alt ekstremitte spastisitesi	<i>DARS1</i>	-

eşlik eden hipomiyelinizasyon		
Tay-Sachs hastalığı, Sandhoffs hastalığı, and GM2 aktivatör eksikliği	<i>HEXA, HEXB, GM2A</i>	Heksozaminadaz A, toplam beta-heksozaminadaz
Globoid hücre lökodistrofisi (Krabbe's hastalığı)	<i>GALC</i>	Galaktoserebrosidaz
Beyin sapı, omurilik tutulumu ve laktat yüksekliği eşlik eden lökoensefalopati	<i>DARS2</i>	-
Metakromatik lökodistrofi	<i>ARSA</i>	Arilsülfataz A
Pelizaeus-Merzbacher hastalığı	<i>PLP1</i>	-
Diğer metabolik hastalıklar		
Arginase eksikliği*	<i>ARG1</i>	Plazma amino asitleri
Biotinidase eksikliği*	<i>BTD</i>	Biotinidaz
Kobalamin-ilişkili remetilasyon hastalıkları (cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblH, cblJ, ve metilentetrahidrofolat redüktaz eksikliği)	<i>MMACHC, MMADHC, LMBRD1, ABCD4, MMADHC, MTRR, MTR, MTHFR</i>	Homosistein
Glukoz transport tip 1 eksikliği sendromu	<i>SLC2A1</i>	BOS glukoz
Dopa-yanıtlı distoni	<i>GCH, TH, SPR</i>	Levodopa denemesi, BOS pterinleri, ve BOS nörotransmitterleri
Fenilketonüri*	<i>PAH</i>	Plazma aminoasitleri
Primer koenzim Q10 eksiklikleri*	<i>COQ2, APTX, PDSS1, PDSS2, COQ8A, COQ9</i>	-
Spinocerebellar ataksiler		
Tip 1	<i>ATXN1</i>	-
Tip 3 (Machado-Joseph hastalığı)	<i>ATXN3</i>	-

Otozomal resesif ataksiler		
Charlevoix-Saguenay'ın otozomal resesif spastik ataksisi	<i>SACS</i>	Sinir ileti çalışmaları
Friedreich ataksisi	<i>FXN</i>	Sinir ileti çalışmaları
Spastik ataksiler		
Tip 1	<i>VAMP1</i>	-
Tip 2	<i>KIF1C</i>	-
Tip 3	<i>MARS2</i>	-
Tip 4	<i>MTPAP</i>	-
Tip 5	<i>AFG3L2</i>	-
Diğer		
Amiyotrofik lateral skleroz tip 2	<i>ALS2</i>	Elektromiyogram
Amiyotrofik lateral skleroz tip 16	<i>SIGMAR1</i>	Elektromiyogram
Ailesel Alzheimer hastalığı	<i>PSEN1</i>	-
<i>GRN</i> -ilişkili frontotemporal demans	<i>GRN</i>	-
Beta- pervane protein ilişkili nörodejenerasyon	<i>WDR45</i>	-
<i>PLA2G6</i> -ilişkili nörodejenerasyon	<i>PLA2G6</i>	-
Charcot-Marie-Tooth nöropati tip 2N, Dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth nöropati tip B, ve sentronükleer miyopati	<i>DNM2</i>	Sinir ileti çalışmaları

Tüm incelemeler, aksi belirtilmedikçe, serum düzeyinde gerçekleştirilir.

*Potansiyel olarak tedavi edilebilir bozukluklar.

Spinal kordda T2 ağırlıklı görüntüleme anomalileri olmadığında, alt ekstremitte spastisitesinin meydana geldiği tedavi edilebilir hastalıkların atipik prezentasyonlarına özellikle dikkat edilmelidir. Bu durumlar arasında, adrenolökodistrofi (*ABCD1* mutasyonlarının neden olduğu), arjinaz eksikliği

(*ARG1*), serebrotendinous ksantomatoz (*CYP27A1*), dopa-duyarlı distoni (*GCH1*, *TH* ve diğer genler), fenilketonüri (*PAH*), biyotinidaz eksikliği (*BTD*), kobalamin-ilişkili remetilasyon bozuklukları, metilentetrahidrofolat redüktaz (*MTHFR*) eksikliği ve primer koenzim Q10 eksiklikleri sayılabilir (21).

2.3. Hastalık ilerleyişi ve prognoz

Prognoz, SPG11 için spastik paraparezi derecelendirme ölçeği ile belirlenir ve diğer HSP'lere göre daha yüksek bir hastalık şiddeti ile ilişkilidir. Ancak bunun dışında SPG tipleri ve prognoz ilişkisi sınırlıdır (6). Genel olarak HSP'lerde hastalık yavaş ilerler, ancak geç başlangıç daha erken bağımsız yürüyüş kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Bir kohortta SPG3A'lı hastalar için ortalama hastalık ilerleyişinin SPG4'ten daha yavaş olduğu gözlenmiştir, ancak semptomları 20 yıldan önce başlayan bireyler karşılaştırılırken bir farklılık gözlenmemiştir (7). Büyük retrospektif bir kohortta, bağımsız yürüyüş kaybının ortalama 22 yıl aldığı gözlemlenmiştir (6). Bu 608 hastadan oluşan Alman kohortu, çok sayıda nadir SPG tipi arasında 198 (%33) SPG4, 28 (%5) SPG7 ve 15 (%2) SPG11 hastasını içermektedir. Hastalığın başlangıcından 20 yıl sonra hastaların %48'inin yürümek için yardım aldığı ve %12'sinin tekerlekli sandalye kullandığı gözlemlenmiştir. Hastalığın başlangıcından 40 yıl sonra ise, %72'sinin yürümek için yardım aldığı ve %29'unun tekerlekli sandalye kullandığı gözlemlenmiştir (6).

2.4. Hastalık Yönetimi

2.4.1 Semptomatik Tedavi

Semptomların yönetimi için ideal yaklaşım, sertlik, kramplar, spazmlar ve deformitelerin ele alınabileceği multidisipliner bir spastisite kliniğidir. Nörofizyoterapistler tarafından sürdürülen, başlangıçta esnemelere ve daha sonra dengeye odaklanan bir egzersiz programı optimaldir. Ayak bileği ortezleri ve topuk yükseltmeleri gibi ortezlerin kullanımı da hareketlilik için önemlidir.

Baklofen ve tizanidin dahil olmak üzere oral antispazmodikler, çoğu hastada önemli klinik fayda sağlamasa da yerleşik bir role sahiptir.

Gabapentin, multipl skleroz ve omurilik yaralanmasında spastisite için kullanılmıştır, ancak küçük bir SPG4 vakası kohortunda yapılan bir çift kör çapraz denemede, etkisinde plasebodan hiçbir fark bulunmamıştır (49). Bir HSP kohortunda (SPG4, SPG7, SPG11) 2 hafta boyunca açık etiketli bir fampridin (4-aminopiridin) denemesi, bazı faydalar göstermiştir ve daha ileri testlere gerek duyulmaktadır (50).

Daha şiddetli spastisitede intratekal baklofen, ağrı ve sakatlık ile ilişkili çok yüksek tonusu azaltmada etkili olabilir. Genellikle tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyan hastalar için kullanılır, ancak daha erken kullanıldığında yürüyüşü iyileştirdiği de gösterilmiştir (51).

Botulinum toksin enjeksiyonları, ayak bileği, diz ve kalça çevresindeki belirli kas gruplarının hedeflenmesinde yardımcı olabilir. SPG4, SPG3A ve SPG8 hastalarından oluşan bir deneme (trial) kalf enjeksiyonu ve germe egzersizlerinin kombinasyonunu incelemiştir ve bu kombine tedavinin, güç ve dengeyi korurken yürüyüş hızını iyileştirdiğini ve kas tonusunu azalttığı gösterilmiştir (52).

Bilateral common peroneal stimülasyon veya tercih edilen başka bir stimülasyon modeli (kalça abdüktörleri, lomber ekstansör kasları veya fleksör geri çekme refleksi) ile Birleşik Krallık'ta 11 hastada yapılan küçük bir çapraz çalışmada, salınım fazında ayak parmağı açıklığı ve dorsifleksiyonun düzeldiği ve yürüme hızının önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir (53). İtalya'dan HSP'li 11 hastayla yapılan çapraz bir çalışmada, stimülasyonun yürüme testini etkilememesine rağmen, transkutanöz doğru akım spinal stimülasyon kullanımının spastisite üzerinde olumlu bir etkisi olduğu da gösterilmiştir (54).

HSP'li hastalara multidisipliner yaklaşımın önemi, oral ilaç, botulinum toksini ve fizyoterapi ile kombine tedavilerle ilişkili ayrıntılı klinik bilgi ve profil oluşturmanın hastaların yürüyüşünü iyileştirdiği ve düşmeleri azalttığı gösterilmiştir (55).

Yürüyüşle ilgili sorunların karmaşıklığı, HSP'li 29 hasta (esas olarak SPG4, ama aynı zamanda SPG3A, SPG5, SPG7 ve SPG31) ve 30 kontrol üzerinde, yürürken 12 bacak kasının kinematik ve elektromiyografisi ile yapılan bir çalışma ile vurgulanmıştır. Bulgular, HSP'deki kortikospinal yolların dejenerasyonunun,

sakral bölgeden başlayarak kaudalden rostral segmentlere yayılan kaslara spinal lokomotor çıkışının genişlemesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (56). Bu sürecin, antispazmodik ilaçların HSP'li hastaların tedavisinde akut inflamatuvar veya travmatik spinal olayı olan hastalarda olduğu kadar etkili olmamasının bir nedeni olabileceği düşünülmüştür. HSP'li hastaları tedavi etmek, retikülospinal yol dahil olmak üzere diğer yolların yeniden eğitilmesi veya hem denge hem de yürümeye fayda sağladığı görülen robotik yürüyüş eğitimi gibi daha hedefe yönelik bir yaklaşım gerektirebilir (57).

Çoğunlukla spastisiteyi ve yürüyüşü yönetmeye odaklanılmış olsa da, özellikle üriner semptomlar olmak üzere diğer semptomların çok az dikkate alındığı görülmüştür (22). Otuz dördü SPG4 hastası olan HSP'li 71 hasta üzerinde Almanya'da yapılan bir araştırma, onaylanmış derecelendirme ölçeklerini kullanarak bu ihtiyacı vurgulamıştır. Elli üç hastada (%75) bir veya daha fazla üriner semptom görülmüş, kadınlarda inkontinans oranı daha yüksek olarak bulunmuş ve *SPAST* varyantlarında daha kötü semptomların eşlik ettiği görülmüştür (58). Hastaların üçte birinden fazlası üriner problemleri için tedavi almamıştır. Bu üriner problemler, üriner sistem enfeksiyonunun dışlanması ve miksiyon sonrası rezidüel idrar hacminin önemli ölçüde artmamasının sağlanmasından sonra, oksibutinin veya eşdeğer ilaçlarla sıklıkla önemli ölçüde iyileştirilebilir (21).

2.4.2. Genotip spesifik tedavi

Hereditör spastik paraplejinin genetik ve klinik heterojenliği, yavaş terminal aksonal dejenerasyonun altında yatan çeşitli patojenik mekanizmaların yansımasıdır. Bu süreçler nihayetinde birkaç patojenik yolla açıklanabilse de, şu anda aksonopatide yer alan hücresel süreçler, membran trafiği, mitokondriyal fonksiyon, organel biyogenezi ve şekillendirme, aksonal taşıma, lipid ve kolesterol metabolizmasını içerir (1).

Huntington hastalığı ve spinal müsküler atrofi gibi pek çok nörojenetik bozuklukta, genotip hedefli tedavide önemli ilerlemeler görülmüş olsa da, aynı şey HSP için geçerli değildir. Bu eksiklik, spesifik HSP genetik alt tiplerinin görece nadir olması, kapsamlı genetik heterojenite ve bunun sonucunda mekanik çeşitlilik ve çoğu hastanın yavaş ilerleyen klinik seyri ile ilişkilidir. Bununla birlikte, patofizyolojik mekanizmaları ve gen tedavisini ele almaya çalışan tedaviler de dahil olmak üzere, genetik HSP alt tipleri için spesifik tedaviler için yapılan araştırmalar artmaktadır. Aşağıdaki bölümler, yaygın HSP alt tipleri için moleküler patogenezi ve potansiyel terapötik hedefleri özetlemektedir.

2.4.2.1 Spastik parapleji 4

SPAST geni, çeşitli hücresel aktiviteler protein ailesi ile ilişkili ATPazların (ATPases associated with diverse cellular activities protein family) bir üyesi olan spastin'i kodlar. Spastin, mikrotübüllerin ayrılmasında ve mikrotübül

dinamiklerinin düzenlenmesinde rol oynar. Hücre modellerinde azalan spastin konsantrasyonları, daha düşük sayıda dinamik mikrotübül ve artan stabil asetillenmiş mikrotübüllerle ilişkilendirilmiştir (59). Spastin'in aksonal taşıma, endozomal geri dönüşüm, lizozomal fonksiyon, sitokinez ve endoplazmik retikulum şekillendirme dahil olmak üzere bir dizi mikrotübül bağımlı süreci kontrol ettiği düşünülmektedir. Komplike bir transkripsiyon mekanizması tarafından üretilen tam uzunluktaki M1 izoformu ve daha küçük M87 izoformu olmak üzere iki hücresel izoforma sahiptir. Spastin'in tüm formları, ubikuitin-kojuge proteinlerinin geç endozomun iç veziküllerine tanınmasında ve sınıflandırılmasında rol oynayan, taşıma proteinleri için gerekli endozomal ayırma komplekslerini bağlayan bir mikrotübül etkileşim ve trafik (MIT: mikrotübül interacting and trafficking) alanına sahiptir; bu, lizozomlarda reseptör bozunması için çok önemli bir süreçtir (60). MIT domaini ayrıca spastin'in endozomlara alınmasında ve hücre bölünmesi sırasında sitokinetik midcisimciklerde rol oynar. Ek olarak, spastin aksonal ve sinaptik büyümeyi, akson dallanmasını düzenler. Son zamanlarda spastin varyantları, kusurlu kemik morfogenetik proteini (BMP) ve motor akson yönelimini etkileyen nöropilin-1 sinyalizasyonu ile ilişkilendirilmiştir (61). Son olarak, spastinin, HSP'nin SPG4 alt tipi modellerinde aksonal şişmede rolü bulunan mitokondri de dahil olmak üzere organellerin, veziküllerin ve reseptörlerin aksonal taşınmasının düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (62).

Endoplazmik retikulum (ER) stresini modüle ettiği bilinen bileşiklerle HSP semptomlarını azalatabilecek ilaçları tanımlamak için *C. elegans*, *drosophila* ve zebra balığında null *SPAST* homologları ile tarafsız bir yaklaşım yapılmak istenmiştir (63). Her üç modeldeki lokomotor kusurları ve yaşam süresi kısmen fenazin, metilen mavisi, N-asetil-sistein, guanabenz ve salubrinal bileşikleriyle kısmen düzelmiştir. Endoplazmik retikulum stres belirteçlerinin seviyeleri, gelişmiş lokomotor aktivite ile ilişkilidir. Klinik uygunluğu değerlendirmek için memeli modellerinde çalışmalara ihtiyaç vardır.

Spastin'in mikrotübül stabilitesindeki rolü, *drosophila*'da ve insan kaynaklı pluripotent ve olfaktör kök hücrelerden türetilen nöronlarda da araştırılmıştır. Bu çalışma, vinblastin dahil olmak üzere mikrotübül stabilizasyonunu bozan ilaçların, mutant spastin ile ilişkili fenotipi zayıflattığını ve bu ilaçların hedefleme potansiyeli olduğunu göstermiştir (64). Ayrıca, vinblastin ve nokodazol kullanımı, spastin olmayan (knockout) farelerden kortikal nöronlarda bozulmuş aksonal taşınma ile ilişkili fokal aksonal şişlikleri düzeltmiştir (65).

Hereditör spastik paraplejinin SPG4 alt tipinde mikrotübül kopmasında, haploetersizlik ve kısmi fonksiyon kaybının aracılık ettiği düşünülmektedir. Böyle bir durumda fonksiyon kaybını hedef alan gen tedavisi olasılığından bahsedilebilir (21). *SPAST* anlamsız (nonsense) mutasyonlu bir hastadan alınan pluripotent kök hücrelerden üretilen nöronlarda yapılan bir çalışmada, M1 veya M87 spastin izoformlarının aşırı ekspresyonunun, akson uzunluğunu, dallanmasını ve primer

akson sayılarını düzelttiği ve nöron hücrelerinde şişmeleri azalttığı bulunmuştur (66). Ancak, daha sonra yapılan hayvan modelleri bu çalışmayı desteklememiştir. Bu yaklaşım, dominant-negatif etki veya daha az olası olan fonksiyon kazanımı mekanizmalarının patogeneze katkıda bulunabileceği bir *SPAST* yanlış anlamlı (missense) mutasyonu söz konusu olduğunda en iyi terapötik strateji olmayabilir.

2.4.2.2 Spastik parapleji 5

Hereditör spastik paraplejinin en tedavi edilebilir formlarından biri SPG5 alt tipidir. Hereditör spastik paraplejinin bu otozomal resesif formu, kolesterolün primer safra asitlerine parçalanmasında rol oynayan ve nörotoksik oksisterollerin birikmesine yol açan oksisterol-7 α -hidroksilazı kodlayan *CYP7B1* genindeki mutasyonlardan kaynaklanır (23). Metabolik kusur, plazma ve beyin omurilik sıvısında artan 25-hidroksikolesterol ve 27-hidroksikolesterol konsantrasyonları ile tespit edilebilir. Kolesterol düşürücü ilaçlarla (atorvastatin) tedavi, plazma 27-hidroksikolesterol konsantrasyonunu azaltmıştır (23). Başka bir çalışmada SPG5 hastalarında kenodeoksikolik asit ile düzeltilebilecek anormal safra asitleri profili saptanmış ve atorvastatin-kenodeoksikolik asit ile kombinasyon tedavisinin faydalı olabileceği öne sürülmüştür (67). Bu stratejilerin klinik sonuçları iyileştirip iyileştirmedigini belirlemek için uzun süreli deneme çalışmaları gereklidir.

2.4.2.3 Spastik Parapleji 3A ve Spastik Parapleji 31

ATL1 geni, poligonal ER ağı oluşturmak için ER tübüllerinin füzyonunda yer alan, merkezi sinir sisteminde fazlaca bulunan ER-lokalize GTPaz olan atlastin-1'i kodlar (68). Çok sayıda HSP proteini, tübüler ER'ye yerleşir ve M1 spastin, atlastin-1, REEP-1 (Receptor Expression-Enhancing Protein 1) ve diğerleri dahil olmak üzere tübüler ER ağının oluşturulmasına ve düzenlenmesine yardımcı olmak için birbirleriyle etkileşime girer. REEP-1 olmayan farelerde lipid damlacıklarında anomaliler rapor edilmiştir (69). Bu anomalilerin ER fenotipleriyle ilgili olabileceği düşünülmüştür (21). Son olarak, mikrotübül destabilize edici ilaçların (vinblastin ve taksol), *ATLASTIN* mutasyonlu hastanın pluripotent kök hücrelerinden (induced pluripotent stem cells-iPSC) üretilen nöronlardaki akson büyüme defektlerini düzelttiği gösterilmiş ve bu ilaçların potansiyel bir terapötik etkisi olduğu düşünülmüştür (70).

2.4.2.4 Spastik Parapleji 7

SPG7 (SPG7 matrix AAA peptidase subunit) geninin protein ürünü, iç mitokondriyal zarın bir metalloproteazı olan paraplegindir. Hastalardan alınan kaslarda oksidatif fosforilasyon defektleri gösterilmiştir ve *SPG7* olmayan (null) farelerde, mitokondri hasarıyla birlikte aksonal şişlikler gösterilmiştir. Bunlar transport ve mitokondriyal fonksiyon arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (71). Paraplegin aynı zamanda mitokondriyal permeabilite geçiş porunun temel bir bileşenidir ve *SPG7* mutasyonu normal süreci bozar, yüksek ATP ve reaktif oksijen ürünlerinin oluşmasına yol açar (72). *SPG7* geni varyantları

ayrıca tip 2 diyabet ve koroner arter hastalığı gibi nörolojik olmayan durumlar ve kemoterapötik ajanların toksisitesi ile ilişkilendirilmiştir (73). Bu fonksiyon kaybı yoluyla oluşan mitokondriyal hastalıklar, merkezi ve periferik nöronları etkileyebilir ve bir fare modelinde adeno-ilişkili virüs aracılı intramüsküler paraplegin verilmesiyle ilgili bir çalışmada, nöropatolojik progresyonun durduğu ve periferik sinirlerde mitokondriyal morfolojiyi düzelttiği gösterilmiştir (74).

2.4.2.5 Spastik Parapleji 11 ve Spastik Parapleji 15

HSP'nin SPG11 ve SPG15 alt tipleri arasındaki klinik benzerlik, altta yatan ortak bir patogenetik mekanizmayı yansıtır. İlişkili proteinlerin ikisi de, spataksin ve spastizin, AP5 vezikül adaptör kompleksi ile etkileşime girer (75). Her ikisi de hücrel otofajik süreçleri, özellikle hücrede yeni lizozomlar üreten bir yol olan otofajik lizozom reformasyonunu etkiler. Spataksin fonksiyon kaybının, lizozomal tübülasyonun başlamasını etkileyen anormal lizozomal lipid klirensi yoluyla lizozom depleksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir (76). Spastizin fonksiyon kaybının, endositoz ve otofajinin kesiştiği süreçleri etkilediği bulunmuştur (77).

Bir yayında, SPG11'in patogenezi anlamak için iPSC'den üretilen nöral prekürsör hücrelerle çalışılmıştır. Bu nöral prekürsör hücreler SPG11 hastalarından alınmıştır. Çalışmada bu hücrelerin proliferasyonunun azaldığı, buna da bozulmuş β -katenin sinyalizasyonuna yol açan artmış bir GSK3B (Glycogen synthase kinase 3-beta) aktivitesinin aracılık ettiği bulunmuştur (78).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmayı Nöroloji anabilim dalından HSP ön tanısı ile yönlendirilen 18-67 yaş arasındaki 22 aile (23 hasta) oluşturmaktadır. Dahil edilme kriterleri:

- Üst motor nöron bulgusu (hiperrefleksi ve ekstansör plantar yanıt) ya da
- Progresif alt ekstremitte spastisitesi ve güçsüzlüğüdür.

Eklüzyon kriteri ise diğer nörodejeneratif hastalıklar olarak kabul edilmiştir. Hastalar geriye doğru incelenmiş, klinik bilgiler, beyin ve spinal MRG, EMG ve WES sonuçları değerlendirilmiştir.

Çalışma için Etik Kurul onayı, 24.01.2022 tarihli Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 50 karar numarasıyla alınmıştır.

3.1. Tüm ekzom dizileme (WES) yöntemi

WES yöntemi, genomik DNA izolasyonunun ardından kütüphane oluşturulması ve dizi analizinden meydana gelen ıslak laboratuvar çalışmaları (wet-lab) sonrası yürütülen ileri biyoinformatik analizler ve WES analizinden ibarettir.

3.1.1. Islak laboratuvar aşaması

3.1.1.1 Genomik DNA izolasyonu

Spin kolon tekniği:

1,5 mL'lik mikrofűj tűpűne 500  L tampon AP1 eklenmiřtir.

Tampon  stűne yaklařık 250  L EDTA tařıyan kan  rneđi ilave edilmiřtir.

Mikrofűj tűpűnűn kapađının kapatılmasının ardından son hızda vorteks ile karıřtırılmıřtır.

Karışımın  stűne 100  L tampon AP2 eklenmesinin takibinde 10 saniye daha vorteks ile karıştırılmıştır. Sonrasında da karışım spin kolonlara (Axygen Scientific, ABD) nakledilmiştir.

12.000 rpm'de, ortam sıcaklıđında 10 dakika boyunca santrifűj edilerek hűcresel atıkların   ktűrűlmesi sađlanmıřtır.

2  L mikrofűj tűpű içerisine miniprep kolon koyulmuřtur.   ktűrűlme sonrası belirginleřen üst faz miniprep kolonlara nakledilmiřtir. 12000 rpm'de 1 dakika boyunca santrifűj edilmiřtir.

2  L mikrofűj tűpűnűn alt kısmında kalan sűzűntű uzaklařtırıldıktan sonra miniprep kolon 2  L mikrofűj tűpűne yeniden yerleřtirilmiřtir.  ncesinde etanol eklenmiř 700  L W1A miniprep, kolonların üzerine aktarılarak 2 dakika kadar oda sıcaklıđında bekletilmesi sađlanmıřtır. Ardından tekrar 12.000 rpm'de 1 dakika boyunca santrifűj edilmiřtir.

Mikrof j tüpünün altında kalan s z nt  uzaklaştırılmış ve miniprep kolon 2 mL mikrofüj tüpüne tekrardan koyulmuştur. 800  L tampon (tampon) W2 miniprep kolonn üstüne ilave edilerek 12.000 rpm’de santrifüj ekrar yapılmıştır.

Mikrof j tüpünün alt kısmındaki s z nt  uzaklaştırıldıktan sonra miniprep kolon 2  L mikrofüj tüpünün içine yerleştirilmiştir. 500  L tampon W2 miniprep kolonun üzerine aktararak 12.000 rpm’de 1 dakika süreyle santrifüj edilmiştir. Bu şekilde, tampon (tampon) W2 ile iki defa yıkanarak tuzlardan arındırılması sağlanmış ve enzimatik reaksiyonlar sırasında tuzların varlığı nedeniyle oluşabilecek sorunlar bertaraf edilmiştir.

Mikrof j tüpünün altına geçen s z nt  uzaklaştırılmıştır. Miniprep kolon 2 mL santrifüj tüpüne yerleştirildikten sonra yine 12.000 rpm’de santrifüj edilmiştir.

Miniprep kolon 1,5 mL’lik mikrofüj tüpüne yerleştirilmiştir. İşlem  ncesi 65  C derece sıcaklığa getirilmiş olan 80-200  L tampon TE tüpe aktarılmıştır. Oda sıcaklığında bir dakika boyunca bekletilmesine takiben 12.000 rpm’de bir dakika süre ile de santrifüj edilerek genomik DNA elde edilmiştir.

3.1.1.2. Genomik DNA’da kalite-miktar tayinleri

Dizi analizine başlamadan evvel genomik DNA’nın kalite parametreleri değerlendirilmeye tabi tutulmuştur. Bu aşamada seyreltilmiş/seyreltilmemiş sıvı (düşük iyon konsantrasyonlu sıvı tampon) solüsyonlar içindeki DNA numuneleri ultraviyole ışık altında sahip oldukları absorbsiyon (A) değerleri optik yoğunluktan

hareketle belirlenmiştir. Nükleik asit konsantrasyonu, 260 nm dalga boyundaki boş bir örnek (kör) karşısındaki A değeri ölçülerek belirlenmiştir. Nükleik asitlerin saflığını hesaplamak için A260/A280 ve A260/A230 oranlarından faydalanılmıştır.

3.1.1.3. Kütüphane hazırlanması

Genomik DNA örneği sonikasyon tekniği (ses dalgalarının enerjisinden yararlanarak biyolojik maddenin parçalanması), ya da enzimatik yöntemler aracılığıyla rastgele fragmanlara ayrılmıştır. Boyutları 250-450 baz çifti arasında değişen fragmanlar seçilerek her zincirin 3' ucuna "A" bazı eklenmiştir. Elde edilen DNA fragmanlarının her iki ucuna adaptör ve barkodlar yerleştirilerek ligasyon aracılı PCR (Ligation-mediated polymerase chain reaction, LM-PCR) ile amplifiye edilmiş, sonrasında bağlanmayanların uzaklaştırılması için saflaştırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Hastalar Twist Comprehensive Exome Panel (Twist Bioscience, ABD) kiti ile hibridizasyon yapılarak zenginleştirme işlemi yürütülmüştür. Sonrasında hibridize olmayan fragmanlar yıkanarak uzaklaştırılmıştır. Yakalanan ürünler sirkularizasyon denilen aşama ile yuvarlak bir zincir haline getirilmek suretiyle aynı zincir üzerinde yer alan DNA nanotopları (nanoball, DNB) oluşturmak için amplifiye edilmiştir.

3.1.1.4. Sekans aşaması

Her bir DNB, MGISEQ-2000 (MGI Tech Co. Ltd., Çin Halk Cumhuriyeti) dizileme platformundaki "flow cell" üzerinde bulunan alanlara yerleştirilerek sekanslama işlemi yapılmıştır. Farklı boyalar kullanılarak işaretlenmiş olan

modifiye deoksinükleotidler (dNTP) içeren reaksiyon solüsyonu flow cell içerisine aktarılmıştır. MGISEQ-2000 cihazı ile “combinatorial probeanchor synthesis (cPAS)” teknolojisi aracılığıyla her bir nanotop üzerinde yer alan bazların okuması yapılmıştır.

Bazı hastalarda da NovaSeq 6000 (Illumina) dizileme platformu kullanılmıştır.

3.1.2. Biyoinformatik Analizler

Ekzom dizileme ile sağlanan ham veride saptanan değişikliklerin listelenmesi için, ham verinin bir takım dosya çevirimi ve biyoinformatik analiz sürecinden geçirilmesini gerektirmektedir. Bu maksatla, standart ya da ileri düzey biyoinformatik veri analizleri aracılığıyla cihazdan elde edilen verilerden, WES analizinin gerçekleştirilebildiği “Variant Calling Format (VCF)” dosyası hazırlanana dek sırasıyla aşağıdaki işlemler yürütülmüştür: MGISEQ-2000 cihazından “clean data” niteliğindeki Fastq dosyaları elde edilmiştir. Bazı hastalarda da NovaSeq 6000 (Illumina) cihazı kullanılmıştır.

“Clean data”, “Burrows-Wheeler Aligner (BWA) v0.7.15” (123) aracılığıyla referans genom “Human Genome 19 (hg19)” (124) ile mukayese edilmiştir (alignment).

Referans genom verisine göre karşılaştırmalı dizi analiz bulgularını içeren “Sequence Alignment Map (SAM)” dosyası “PICARD TOOLS” (125) metoduyla koordinatlarına göre sıraya koyulmuş ve duplike okumalar işaretlenmiştir.

Analiz edilen genomik DNA’daki muhtemel insersiyon/delesyonlar (indel), “Genome Analysis Toolkit (GATK)” (126) ile lokalize edilerek “Binary Alignment Map (BAM)” dosyası meydana getirilmiştir.

Kütüphane oluşturulmasında kullanılan capture kiti ile uyumlu olan hedef “Browser Extensible Data (BED)” dosyası aracılığıyla “Haplotype Caller of GATK v3.7” (126) ile tek nükleotid değişiklikleri (single nucleotide polymorphism, SNP) ve indel VCF dosyalarının oluşumu sağlanmıştır.

Elde edilen genomik veride var olan SNP ve indel’ler bir araya getirilerek WES analizinin yapılabileceği bir VCF dosyası oluşturulmuştur.

3.1.3. WES analizi

3.1.3.1. Anotasyon ve filtreleme

Veriler VCF dosyası halinde alınmış ve alınan verilerin anotasyon ve filtreleme aşamaları için bazı hastalarda “Variant Annotation and Filter Tool (VarAft) v2.17.1” programından bazı hastalarda ise genomize-SEQ parogramından faydalanılmıştır. Elde edilen anote edilmiş veride, varyantlara yönelik olarak sırasıyla aşağıdaki filtreler gerçekleştirilmiştir:

1. RefSeq veri tabanında mevcut olan transkriptler temel alınarak gendeki yerleşim yerine göre (ekzonlarda ve kırılma bölgelerinde (ekzon-intron sınırı, +10, -10 bp) yerleşen varyantlar),

2. GnomAD veri tabanında mevcut olan sağlıklı toplum verilerine göre (heterozigotlarda $<0,5\%$; homozigotlarda $<1\%$),

3. Belirlenen varyantın kendi hasta popülasyonumuzdaki mevcut sıklık bilgilerine göre ($<3\%$),

“ClinVar”, “Leiden Open Variant Database (LOVD)” ve “Human Gene Mutation Database (HGMD) Public version” varyant veri tabanlarında (130-132) yer alan mevcut sınıflandırmalara göre,

OMIM ve “Human Phenotype Ontology (HPO)” veri tabanlarındaki morbid genlerde saptanan varyantlara göre,

3.1.3.2. Varyant yorumlama ve sınıflandırma

Filtrelerden geride kalan varyantların sınıflandırması “Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)” ve “Moleküler Patoloji Derneği (Association for Molecular Pathology, AMP)”nin 2015 senesinde yayımladığı NGS varyantlarını sınıflandırma kılavuzuna (79) ve “Klinik Genomik Bilim Derneği (Association for Clinical Genomic

Science, ACGS)”nin 2019 yılında yayımladığı varyant yorumlama kılavuzlarına göre yapılmıştır (80).

Varyant yorumlamakta kullanılacak verilerin veri tabanlarından çekilmesi için “VarSome” ve “Franklin Genoox” varyant yorumlama araçlarından faydalanılmıştır (81, 82). Yanlış anlamlı varyantların patojenite tahmininde, “VarSome” ve “Franklin Genoox” varyant yorumlama araçlarının türlü in silico araçlardan skorlarla ürettiği toplu tahmin skorları kullanılmıştır (81, 82). Genlerin alternatif transkriptlerine “RefSeq” ve “Ensembl” veri tabanlarından (83, 84), alternatif protein izoformlarına “UniProt” veri tabanından (85) erişim sağlanmıştır. Proteinlerin domain bilgilerine “UniProt” ve “Human Protein Reference Database (HPRD)” veri tabanlarından erişilmiştir (85, 86). Varyantların okuma değerlendirmeleri BAM dosyasından “Integrative Genomics Viewer (IGV) v2.8.0” yazılımı aracılığıyla yapılmıştır (87). Varyantlar “Human Genome Variation Society” tarafından hazırlanan sekans varyantlarını tanımlama kılavuzundan hareketle yazılmıştır (88). Saptanan varyantların doğrulanması ve aile çalışmaları için Sanger dizi analizi tekniği kullanılmıştır. Sanger dizi analizinde kullanılan primerlerin tasarımında “Primer-BLAST” aracı kullanılmıştır (89). Analizler ve aile çalışmaları sonunda yapılan yorumlamalar ile patojen, olası patojen ve klinik önemi belirsiz olarak yorumlanan varyantlar hastaların mevcut klinik bulguları ve aile hikayesine göre değerlendirilmeye tabi tutulmuş ve genotip-fenotip korelasyonu belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Genel Hasta Bilgileri

Bu çalışmaya 22 aile olmak üzere toplam 23 hasta dahil edilmiştir. Hasta grubundaki hastalık başlangıç yaşı 4-65 yaş arasındadır. Hastaların 14'ü erkek, 9'u kadındır. Çalışmaya dahil edilen hastaların hemen hepsi başlangıçta yürüme bozukluğu ile prezente olmuştur. Hastaların neredeyse tamamında alt ekstremitelerde spastisite ve hiperaktif DTR saptanmıştır. Hastaların ikisinin kranial MRG'si bulgu vermiştir (Hasta 8'de supratentorial düzeyde; bilateral periventriküler beyaz cevherde hipomiyelinizasyona bağlı simetrik sinyal artışı ve korpus kallozum özellikle korpus anterior ve genu kesiminde daha belirgin atrofik incelme ve hasta 18'de bilateral periventriküler derin beyaz cevher alanlarında yaygın gliotik patolojik sinyal değişiklikleri, sağ frontobazalde sekel değişiklikler ile uyumlu kistik ensefalomalazi alanı dikkat çekmiştir.). Sinir ileti çalışmaları ve EMG tanıya götürmede yetersiz olmuştur. Hastaların klinik özellikleri Tablo 5'te özetlenmiştir. Kardeş hastalardan sadece birine WES analizi yapılabilmıştır (Hasta 7). Hastaların 10'unun ebeveynleri arasında akrabalık ilişkisi bulunurken 13 hastanın ise ebeveynleri arasında akrabalık bulunmamaktadır. Yedi hastada ailede benzer şikayetleri olan en az bir birey tariflenmiştir.

4.2 Hasta Bilgileri

4.2.1. Hasta 1

Son 3 yıldır yürüme bozukluğu, dengesizlik, baş ağrısı, ajitasyon, aşırı sinirlilik hali başlayan 29 yaşında erkek hastanın yürürken ayak dorsal kısmını yere sürtmeye başlaması sonrasında diz eklemine kasarak ve öne eğilerek yürümeye başlaması şu anda özellikle de denge problemlerinden dolayı desteksiz yürüyememesi üzerine Nöroloji Anabilim Dalı'na başvurmuş. Hidrosefali tanısı konmuş. İntrakranial basıncın azaltılması amacıyla Burr hole açılmış. Aynı zamanda idrar inkontinansı tariflemiştir.

Hasta 10-15 yaşları arasında lösemi tedavisi görmüş.

Ailesinde benzer şikayetleri olmayan hastanın anne-babası arasında 5. derece akrabalık bulunuyordu.

Hastanın nörolojik muayenesinde sol üst ekstremitte deltoid 4/5, triseps 4/5, sol alt ekstremitte proksimal 4/5 kas gücünde saptanmıştır. Sol alt ekstremitte spastisite saptanmıştır. Duyu muayenesinde solda hemihipoestezi olduğu görülmüştür. Yürüyüş tandem olduğu bir kişinin desteği ile sol ayağını sürüyerek mobilize olduğu gözlenmiştir. Plantar yanıtın ekstensör olduğu, DTR'lerin üst ekstremitte bilateral canlı, alt ekstremitte bilateral hiperaktif olduğu saptanmıştır.

Hastanın kranial ve spinal MRG'sinde kliniği açıklayan bulgu saptanmamıştır. EMG'sinde periferik nöropati düşündürecek elektrofizyolojik bulgu tespit edilmemiştir. Somatosensoriyel uyarılmış potansiyel (SEP) testinde, her iki posterior tibial SEP sistemlerinde anormallik düşündüren elektrofizyolojik

bulgu gözlenmemiştir. Motor uyarılmış potansiyel testi C8 kaudalinde kortikospinal traktus tutulumuna işaret etmiştir.

4.2.2. Hasta 2

Elli beş yaşında kadın hasta 6 yıl önce zayıf etkenlerle (ayağının taşa takılması, halının kenarına takılması vb.) düşme ile dış merkez nöroloji bölümüne başvurmuş.

Hastanın ebeveynleri arasında 5.derece akrabalık bulunmaktadır. Büyük erkek kardeşinde ilerleyici yürümede dengesizlik ve zorluk, dizartikülasyon, kollarda güçsüzlük şikayetleri varmış ve 13 yaşında eks olmuş. Hastanın kız kardeşinde ilerleyici yürümede dengesizlik ve zorluk dizartikülasyon, kollarda güçsüzlük şikayetleri varmış 44 yaşında eks olmuş.

Hastanın muayenesinde geniş tabanlı yürüyüş ve dizartikülasyon gözlenmiştir.

Hastanın kranial MRG'si serebral beyaz cevherin nonspesifik periferik T2 hiperintens muhtemel gliotik multiple odakları şeklinde yorumlanmıştır. Bir yıl sonra çekilen kranial MRG'sinde bilateral presantral girusta hafif hacim kaybı ve jukstakortikal korona radyata düzeyine dek hafif T2 hiperintensitesi görülmüş ve motor nöron hastalığı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. EMG'si L5-S1 kök innervasyonlu kaslarda aktif denervasyon potansiyelleri ve kronik nörojenik MÜP değişiklikleri (L5-S1 de kök ön boynuz tutulumu) olarak değerlendirilmiştir.

4.2.3. Hasta 3

Elli dokuz yaşında kadın hasta dış merkezden HSP şüphesi ile birimize yönlendirilmiştir. Altı ay önce dengesizlik ve düşmeleri başlayan hasta nöroloji ve nöroşürji bölümlerine başvurmuş. Üst ekstremitelerinde herhangi bir nörolojik defisit bulunmayan hastanın alt ekstremitelerinde güçsüzlük ve dengesizlik bulgularının hakim olduğu görülmüştür. Dış merkezde paraneoplastik panel tetkiklerinin negatif olduğu görülmüştür. Hastaya dış merkezde ataksisi için benserazid başlanmış. Hastanın şikayetlerinde gerileme olmamıştır.

Ebeveyları arasında 3.derece akrabalık bulunan hastanın nörolojik açıdan bulgusu olmayan 53 ve 55 yaşlarında iki erkek kardeşinin mevcut olduğu öğrenilmiştir. Annesinin 3 kez serebrovasküler olay geçirdiği ve eks olduğu öğrenilmiştir.

Nörolojik muayenesinde kranial sinirler bilateral doğal olduğu, konuşmanın normal olduğu, kas gücü her iki ekstremitede özellikle proksimalde azalmış olduğu, duyu defisiti olmadığı, DTR'lerinin canlı olduğu, taban cildi refleksinde bilateral ekstensör yanıtı olduğu, klonus ve hoffman olmadığı, serebellar testlerin beceriklikli olduğu, ataksisi olduğu, romberg pozitif olduğu ve geniş tabanlı dengesi bozuk gözetimli ambule olduğu, ekstrapiramidal bulgu olmadığı gözlenmiştir. Hastanın yürüyüşü manyetik yürümeye benzetildiği için normal basınçlı hidrocefali düşünülmüş ve buna yönelik hasta sorgulanmış ve idrar inkontinansı ve demans bulgularının olmadığı ortaya çıkmıştır. Hastaya standardize

mini mental test uygulanmış olup genel bilişsel performansın hafifçe bozulduğu görülmüştür. Uygulanan geriatrik depresyon ölçeğinde hafif derecede depresif özellik saptanmış olmakla beraber bellek ve yürütücü işlevler normal olarak değerlendirilmiştir. Komplike dikkatinde hafif uzaysal-görsel becerilerinde orta-ağır derecede bozukluk görülmüştür.

Hastanın kranial MRG'sinde bulgu saptanmamış olup çekilen EMG'si motor nöron hastalığına ait bulgu saptanmamış olarak raporlanmıştır. Servikal ve lomber MRG'ler kliniği açıklayan bulgu saptanmamıştır.

4.2.4. Hasta 4

Yirmi yaşına kadar normal bir şekilde yürüyen kırk beş yaşında erkek hastanın, 20'li yaşlarda ayak sürüyerek yürüme ve topallama şikayeti başlamış. Hasta yavaş yavaş her iki ayakta, ayağı kaldıramama şikayeti olduğunu farketmiş. Hasta ayağını bilekten bükemiyormuş, bu şikayeti giderek ilerlemiş, yürürken zorlanmaya başlanmış ve düşük ayak gelişmiş. Hasta yaklaşık bir yıldır oturduğu yerden kalkmakta zorlanıyormuş, destek alarak kalkıyormuş. Yutma güçlüğü, nefes darlığı, çift görme ve konuşma zorluğu şikayetleri tariflememiştir. Duyu defisiti, his azalması, ayaklarda yanma karıncalanma, travma öyküsü, bel-bacak ağrısı tariflememiştir.

Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik bulunmayan hastanın ebeveynleri arasında akrabalık bulunmuyordu.

Hastanın nörolojik muayenesinde üst ekstremitelerde kas gücü defisiti saptanmamış olup bilateral iliopsoas 5/5, ayak bileği dorsofleksyonu 2/5, alt ekstremitelerde bilateral tonus artmış, atrofi tespit edilmemiştir. Alt ekstremitelerde derin tendon refleksleri bilateral artmış olarak bulunmuştur. Hoffman refleksi saptanmamış olmakla birlikte klonus bilateral pozitif olarak tespit edilmiştir. Plantar yanıt bilateral ekstensör olarak bulunmuştur. Karın cildi refleksi alınmış olup hastada spastik yürüyüş gözlenmiştir.

Hastanın sinir iletim çalışmasında sağ median, ulnar, peroneal, posterior tibial ve sural sinir motor ve duyu iletimleri normal olarak bulunmuştur. Yapılan iğne EMG’de sağ tibialis anterior kasında uzun süreli ve büyük amplitüdlü dev MÜP’ler izlenmiştir. Sağ orbicularis oris, abduktor pollicis brevis, biceps, vastus lateralis kasları iğne EMG’leri normal olarak saptanmıştır. Hasta tetkikin devamını kabul etmemiştir. Sonuç olarak motor nöron hastalığı düşündüren kesin elektrofizyolojik bulgu saptanmamıştır. EMG’sinde alt ekstremitelerde hakim simetrik tutulum gösteren periferik sinirlerin kronik dönemde ve miks tipte etkilenmesi ile giden nöropati sendromu ve bu zeminde gelişen sağda çok hafif karpal tünel sendromu ile uyumludur şeklinde raporlanmıştır.

4.2.5. Hasta 5

Otuz bir yaşında kadın hasta 7 yıl önce başlayan yürümede zorluk, bacaklarda güçsüzlük şikayetiye başvurmuştur. Son bir yıldır yürümede zorluk

şikayeti ciddi derecede artan hastanın ek şikayeti ve başka bir hastalığı olmadığı öğrenilmiştir.

Ebeveynleri arasında akrabalık bulunmayan hastanın ailesinde benzer şikayetleri bulunan başka bir birey olmadığı öğrenilmiştir.

Nörolojik muayenesinde bilateral pes kavus, bilateral alt ekstremitelerde spastisitesi olan hastada Nöroloji Anabilim Dalı tarafından hereditör spastik paraparezi düşünülmüştür.

Hastanın kranial MRG'sinde periventriküler, subkortikal beyaz cevher alanlarında milimetrik boyutlu nonspesifik sinyal değişiklikleri görülmüştür. Sinir iletim çalışması ve iğne EMG'sinde motor nöron hastalığı düşündürecek elektrofizyolojik bulgu saptanmamıştır.

4.2.6. Hasta 6

Altmış üç yaşında erkek hastanın 20 ay önce yürüyememe, özellikle sağ bacağına güç kaybı, merdiven inip çıkmada zorluk şikayetleri giderek artmış ve yeni başlayan denge kaybı şikayeti de eklenmiş. Hastaya 6 ay önce baklofen tedavisi başlanmış.

Ek şikayeti ve bilinen başka bir hastalığı olmayan hastanın ailesinde benzer öyküye sahip birey olmadığı öğrenilmiştir. Hastanın ebeveynleri arasında 3.derece akrabalık bulunduğu öğrenilmiştir.

Hastanın nörolojik muayenesinde dört ekstremitte kas gücü 5/5 olarak bulunmuştur, her iki alt ekstremitede tonus artışı, DTR'ler üst ekstremitede normoaktif alt ekstremitede hiperaktif olarak tespit edilmiştir. Hoffman refleksi ve klonus saptanmıştır. Yürüyüş spastik olarak gözlenmiştir.

Kranial MRG'sinde bilateral serebellar hemisferler, pons ve mezensefalon normal sinyal özelliği göstermiştir. Sisterna magna geniş saptanmıştır. Vermian folia belirginleşmiştir. Periventriküler beyaz cevher ve subkortikal beyaz cevher alanlarında milimetrik iskemik-gliotik sinyal değişiklikleri izlenmiştir. Servikal, torakal ve lomber MRG'lerde kliniği açıklayan bulguya rastlanılmamıştır. EMG'sinde motor nöron hastalığı düşündüren elektrofizyolojik bulguya rastlanılmamıştır.

4.2.7. Hasta 7 ve 8

Yirmi üç yaşında kadın (hasta 7) ve 18 yaş erkek (hasta 8) kardeşlerden, hasta 7 iki yıl önce başlayan kas güçsüzlüğü şikayeti ile dış merkez nörolojiye başvurmuş. Nörolojik muayene sonucu ile HSP ön tanısıyla birimize yönlendirilmiştir. Hasta ek şikayeti ve diğer bilinen hastalık tariflememiştir.

Hastanın EMG'sinde her iki taraf kök uyarımları ile tibialis anterior kaslarından düşük amplitüdlü, normal latanslı MEP (motor uyarılmış potansiyeller) cevapları elde edilmiştir. Ancak korteks uyarımları ile fasilitasyona rağmen güvenilir MEP cevapları elde edilememiştir. Bu nedenle SMİZ (santral motor iletim

zamanı) ölçülememiştir. Bu bulgular; her iki taraf spinal kord piramidal iletimin ağır derecede bozukluğuna işaret ettiği yönünde değerlendirilmiştir.

Hasta 8, 15 yaşında başlayan ve progresif olarak devam eden yürüme güçlüğü ve konuşma bozukluğu şikayeti ile nöroloji bölümüne başvurmuş.

Hastanın nörolojik muayenesinde yutkunmada ve konuşmada zorlanma olduğu görülmüştür. Tüm ekstremitelerinde kas gücü ve tonusu normal olarak bulunmuştur. Duyu muayenesinde sağ bacakta ağrı-acı hissinde azalma gözlenmiştir. DTR'ler her iki alt ekstremitede artmış olarak bulunan hastada babinski refleksi ekstansör yanıt ve klonus pozitifliği saptanmıştır. Yürümede zorluk olduğu, bağımsız ambule olduğu, yürürken sağ dizin rekurvatuma gittiği, eklem hareket açıklığının doğal olduğu, sağ gastroknemius kasında spastisite olduğu saptanmıştır.

Hastaya çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları bölümünce yapılan WAIS-R alt testlerine göre toplam IQ puanı 64-74 aralığında bulunmuştur. Alınan öykü, klinik değerlendirme ve psikometrik testler sonucunda bireyde sınırda mental kapasite olduğu tıbbi kanaatine varılmıştır.

Ailede benzer şikayeti olan başka bir birey olmadığı ve ebeveynler arasında akrabalık bulunmadığı öğrenilmiştir.

Hastanın Kranial MRG'sinde supratentorial düzeyde; bilateral periventriküler beyaz cevherde hipomiyelinizasyona bağlı simetrik sinyal artışı ve

korpus kallozum özellikle korpus anterior ve genu kesiminde daha belirgin atrofik incelme izlenmiştir. Servikal MRG'sinde incelenen düzeylerde HNP (herniye olmuş disk nukleus pulposus) bulgusuna rastlanmamıştır. Olası nöropati için çekilen EMG'de elde edilen elektrofizyolojik bulgular polinöropati düşündürmemiştir.

4.2.8. Hasta 9

Motor gelişim basamakları normal olan 30 yaşındaki hastanın ilk defa 4-5 yaşında parmak ucunda yürüdüğü fark edilmiş. Hasta 11 yaşındayken gastroknemius tendonlarına gevşetme-uzatma ameliyatı yapılmış. Bu sırada hastada hereditör spastik parapleji olabileceğinden şüphelenilmiş. Yapılan ameliyattan sonra hastanın kilosunun da artmasıyla uyluk kaslarında (hamstring ve addüktör grup kaslarında) spastisite gelişmiş ve diz eklemlerinin ekstansiyonu kısıtlanmaya başlamış. Hastaya daha sonra hamstring kaslarına gevşetme operasyonu ve ayak arkını destekleme ameliyatı uygulanmış. Son 5-6 senedir her iki bacakta ayak bileği hizasının altında sıcaklık ve dokunma-ağrı duyusu azalması şikayeti de eklenmiş. Hastanın 6-7 aydır bacak kaslarında geceleri olan ağrılı sıçrama şikayeti varmış. Hasta uykudan ağrı ile uyanıyormuş, bunun üzerine 2 hafta önce baklofen tedavisi başlanmış. Hastanın baklofenle şikayetleri azalmış. Alt ekstremitelerde dışımda üst ekstremitelerde tutulum-spastisite bulgusu tariflememiştir.

Hastanın ek şikayeti ve diğör bir bilinen hastalığı yokmuş. Ailede benzer şikayeti olmayan hastanın ebeveynleri arasında 3.derece akrabalık bulunuyordu.

Hastanın kraniyal ve spinal kord MRG'si normal olarak raporlanmıştır. Hastanın EMG'sinde yaygın sensorimotor periferik nöropati zemininde sağda ağır solda ise orta derecede karpal tünel sendromu olduğu görülmüştür.

4.2.9. Hasta 10

Yirmi üç yaşında erkek hastanın küçüklüğünden beri konuşma bozukluğu, 15-16 yaşlarında başlayan yürüme bozukluğu, dengede duramama şikayetleri olmuş. Merdiven inmede zorlanma, bacaklarda kasılma, idrar inkontinansı şikayetleri eklenmiş. Ayak tabanı medial kısımda karıncalanma hissi tarifleyen hasta üst ekstremitelerde güçsüzlük tariflememiştir.

Ek hastalığı olmayan hastanın ailesinde benzer öyküsü olan birey bulunmamaktadır. Ebeveynleri arasında akrabalık bulunmamaktadır.

Muayene dizartikülasyon ve pes kavus gözlenmiştir.

4.2.10. Hasta 11

Elli dokuz yaşında erkek hastanın 7 yıl önce başlayan bilateral bacak posteriorunda akşamları çok şiddetli ağrıları oluyormuş. Bu ağrılar için hastane başvurusu olmamış. Ağrılar kendiliğinden geçmiş. Daha sonra yalpalama ve düşme şikayetleri başlamış.

Anne babası arasında 3.derece akrabalık bulunan hastan ailesinde benzer öykü tariflememektedir.

Hastanın kranial MRG'sinde periventriküler ve subkortikal beyaz cevher alanlarında milimetrik nonspesifik nodüler sinyal değişiklikleri (kronik iskemik süreç?) olarak yorumlanmıştır. Servikal MRG'sinde torakal düzeyde myelit sekeli ile uyumlu düşünülmüştür. EMG'sinde motor nöron hastalığı düşündürecek bulgu saptanmamıştır.

4.2.11. Hasta 12

Kırk bir yaş kadın hastanın 7-8 senedir eğildiği yerden doğrulduğunda bel ağrısı son 3 yıldır belirginleşen bacaklarda ilerleyici güçsüzlük, dengesizlik, merdiven çıkmada zorluk şikayetleri olmuş. Yine son 3-4 senedir farkedilen sağ elde belirgin sol elde kısmi güçsüzlük, birşeyi kavrayınca ani katılık-kolayca açamama, yavaşca açılma (myotoni?) oluyormuş. Sol ayak baş parmakta yine 3 yıldır fleksiyon güçsüzlüğü varmış. İdrar-gaita kontinansının tam olduğu öğrenilmiştir.

Dayısının 30'lu yaşlarda dengesizlik sonucu gelişen bir araç dışı trafik kazası sonunu kafa travmasıyla ortaya çıkan, hastamızla benzer şekilde alt ve üst ekstremitelerde (önce alt sonra üst extemite tutulumu) güçsüzlüğü varmış. Yirmi yıl içinde ilerlemiş bu süreçte steroid ve intravenöz immunglobulin tedavileri denenmiş, fayda görüp görmediği hastanın kendisinden net olarak öğrenilememiştir. Hastanın anne-babası arasında üçüncü dereceden akrabalık bulunuyordu.

Hastanın muayenesinde patlayıcı tarzda konuşması mevcuttu. Alt ve üst ekstremitelerde kasları atrofik görünümdeydi. Üst ekstremitelerde kas güçsüzlüğü saptanmamıştır. Alt ekstremitelerde ayak bileği dorsofleksiyonunda ve abduktör hallusis longus kasında güçsüzlük farkedilmiştir. Alt ekstremitelerde DTR'leri, aşıl refleksi normal ve diğer refleksler canlı olarak bulunmuştur. Dilde fasikülasyon ve çene refleksi pozitif ve sağ alt ekstremitelerde tonus artışı gözlenmiştir. Hoffmann refleksi bilateral pozitif bulunmuştur.

Alt ekstremitelerde iğne EMG'sinde elektrofizyolojik bulgular sol L5-S1 radikülopati ile uyumlu bulunmuş olup ayrıca alt ekstremitelerde yaygın, distalde daha belirgin, motor nöropati ile uyumlu bulgular elde edilmiştir.

4.2.12. Hasta 13

Yirmi sekiz yaşında yaş erkek hastanın 20'li yaşlarda yürüme bozukluğu şikayeti başlamış. Günümüze kadar şikayetleri ilerlemiş. Üst ekstremitelerde sadece uyuşma şikayeti varmış. Ayrıca zaman içinde konuşmada peltekleşme de başlamış. Hastalıkla ilgili tanı için araştırmalar yapılırken retinopati tespit edilmiş. (küçük drusen birikimleri). Hasta maküler retinal distrofi açısından takibe alınmış.

Anne babası arasında 3.derece akrabalık bulunan hastanın serebral palsi şüpheli bir erkek kardeşi olduğu öğrenildi.

Hastanın kranial MRG'sinde hiperintens fokal sinyal değişiklikleri non spesifik olup demyelinizan patolojiler ve ince korpus kallozum görülmüştür.

4.2.13. Hasta 14

Altmış dokuz yaşında erkek hastanın 65 yaşında başlayan düşük ayak şikayeti ile nöroloji bölümüne başlamış.

Ek şikayeti ve ek hastalığı olmayan hastanın ebeveynleri arasında akrabalık bulunmadığı öğrenildi. Hastanın ablasının oğlunda da aynı şekilde yürüme bozukluğu mevcutmuş.

Hastanın nörolojik muayenesinde alt ekstremitelerde kas tonusunun hafif arttığı, DTR'lerin hiperaktif olduğu, plantar yanıtın ekstansör olduğu ve spastik yürüyüş gözlenmiştir.

Hastanın spinal MRG'sinde spondiloz dışında bulgu saptanmamıştır. EMG'sinde motor nöron hastalığı düşündüren kesin elektrofizyolojik bulguya rastlanmamıştır. Hastanın kranial MRG tetkikine ulaşılamamıştır.

4.2.14. Hasta 15

On dokuz yaş kadın hastanın 9 yıl önce yürüme bozukluğu şikayeti başlaması üzerine nöroloji bölümüne başvurmuş. Ayakları yürürken birbirine takılıyor, parmak ucunda yürüyormuş ve düşüyormuş. Hastanın alt ekstremitesinde kas güçsüzlüğü ve son 2-3 yıldır ellerinde tremor de mevcutmuş. Hastanın şikayetleri son 5 yılda gittikçe artmış.

Ek hastalığı olmayan hastanın ailesinde benzer şikayeti olan birey bulunmuyormuş.

Nörolojik muayenede bilateral alt ekstremitede spastisite olduğu, bilateral ayak bileği inversiyonda olduğu, plantar yanıtın ekstensör olduğu, Romberg pozitifliği gözlenmiştir.

Hastanın EMG'si ve kranial MRG'sinde kliniği açıklayan bulguya rastlanmamıştır. Sinir ileti çalışmasında periferik nöropati düşündüren elektrofizyolojik bulguya rastlanmamış.

4.2.15. Hasta 16

Otuz altı yaşında kadın hastanın, 2 yıl önce yürümede güçlük çekme, dengesizlik ve idrar inkontinansı şikayeti başlamış. Bu şikayetleri gittikçe ilerlemiş. Hasta 4 yıl önce diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı almış. Dokuz kür R-CHOP (ritüksimab, siklofosfamid, adriablastin, vinkristin, metilprednizolon) protokolü almış. Lenfoması kür olmuş. İntraserebral-leptomeningel yayılım saptanmamış. Hasta şikayetlerinin kemoterapi tamamlandıktan sonra başladığını belirtmiştir. Gözünü kapadığında dengesini sağlayamadığını söylemiştir.

Ailesinde benzer şikayeti bulunmayan hastanın anne-babası arasında akrabalık bulunmuyordu.

Hastanın nörolojik muayenesinde görme keskinliği sol 20/50, sağ 20/100 olarak gözlenmiştir. Kas gücü üst ekstremitelerde bilateral doğal, alt ekstremitelerde ise azalmış olarak bulunmuştur. Bilateral ayak eversiyonu ve inversiyonu 0/5 olarak saptanmıştır. Bilateral alt ekstremitelerde sağda daha belirgin olmak üzere spastisite gözlenmiştir. DTR'ler bilateral üst ekstremitelerde normoaktif, alt ekstremitelerde hiperaktif olarak gözlenmiştir. Taban cildi refleksi bilateral fleksör olarak saptanmıştır. Sağ diz altından itibaren seviye veren hipoestezi, romberg pozitif yürüme doğal gözlenmiştir.

Hastanın kranial MRG'sinde sentrum semiovale ve korona radiata düzeyinde bilateral subkortikal ve periventriküler beyaz cevherde belirgin korpus kallozum gövde ve spleniumunda, sol temporal lobta ventriküle dik yerleşimli T2A ve FLAİR sekanslarda hiper-T1A sekanslarda ise izo-hipodens görünümde demiyelinizan plak ile uyumlu olabilecek multipl lezyon gözlenmiştir. İntravenöz kontrast madde sonrası alınan görüntülerde aktif plak lehine belirgin kontraslanma saptanmamıştır. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde tariflenen lezyonlarda difüzyon artışı mevcuttur olarak değerlendirilmiştir.

4.2.16. Hasta 17

On dokuz yaşında erkek hasta 11-12 yaşlarında yürümede bozukluk, ayaklarını yere sürterek yürüme şikayeti başlamış. Ek hastalığı olmayan hastanın babasında da etiyolojisini bilinmeyen bir yürüme bozukluğu mevcutmuş.

Hastanın 14 yaşındaki kız ve 17 yaşındaki erkek kardeşinde de yürüme bozukluğu şikayeti mevcutmuş. Hastanın ebeveynleri arasında akrabalık bulunmuyordu.

Hastanın kranial MRG'sinde sağ supraventriküler beyaz cevherde venöz anjiom ile uyumlu görünüm saptanmıştır. Hastanın iğne EMG ve sinir ileti çalışması normal olarak yorumlanmıştır.

4.2.17. Hasta 18

Bilinen bir hastalığı olmayan 19 yaşında erkek hasta normal vajinal yol ile doğmuş. Doğum eyleminin uzaması üzerine vakumla müdahalede bulunulmuş. Asfiksi öyküsü, resüsitasyon ve yoğun bakım ihtiyacı olmamış. Motor gelişim basamakları normal olan hastanın konuşması geç olmuş. Bir yaşında basit emirleri algılayabiliyormuş. Tek kelimeleri 2 yaşında söylemeye başlamış. Basit cümleleri 3 yaşında söylemeye başlamış. Öğretim hayatında özel eğitim ihtiyacı olmuş. Hafif derecede mental retardasyon raporu mevcutmuş (IQ: 57). Altı aylıkken gözünde strabismus farkedilen hasta 8 yaşında bu nedenle opere edilmiş. Hastada 12-13 yaşlarında yürümede bozulma meydana gelmiş. Bu şikayeti gittikçe artmış ve 16 yaşında belirginleşmiş, parmak ucu ve makaslayarak yürümeye başlamış. Takılma hissi oluyormuş. Oturduğu yerden direkt kalkamıyormuş. Merdiven çıkarken zorlanıyormuş. Yürümede bozukluk meydana geldiği sıralarda hastanın konuşması da bozulmaya başlamış.

Hastanın bilinen başka bir hastalığı yokmuş. Ailede benzer şikayeti birey yokmuş. Ebeveynler arasında 5.derece akrabalık bulunuyordu.

Nörolojik muayenesinde alt ekstremitelerde daha belirgin olacak şekilde DTR'ler artmış, motor muayenesinde defisit saptanmamış. Bilateral kalçada addüktör ve dizde ekstensör kaslarda 1 derece spastisite saptanmıştır. Romberg pozitif, tandem yürüyüş başarısız olarak saptanmıştır.

Hastanın kranial MRG'sinde bilateral periventriküler derin beyaz cevher alanlarında yaygın gliotik patolojik sinyal değişiklikleri dikkat çekmiştir. Sağ frontobazalde sekel değişiklikler ile uyumlu kistik ensefalomalazi alanı dikkat çekmiştir. Tanımlanan değişiklikler zor doğum öyküsü ile uyumlu bulunmuştur. EMG'si motor nöron ve aksonlarına ait ağırlıklı kronik yaygın nörojenik tutulum lehine değerlendirilmiştir.

4.2.18. Hasta 19

Yirmi yedi yaşında erkek hasta çocukluğunda başlayan son 1 yıldır daha da ilerleyen yürüme bozukluğu şikayetiyle başvurmuştur. Sağ bacağına hareket ettirirken zorlanmaya başlamış. Oturduğu yerden kalkmakta zorluk yaşıyormuş. Hasta 15 yaşında kadar gaita inkontinansı için fizik tedavi almış. Ancak şu anda gaita inkontinansı yokmuş.

Bilinen ek hastalığı olmayan hastanın ailesinde benzer öykü yoktu ve ebeveynleri arasında akrabalık bulunmuyordu.

Hastanın nörolojik muayensinde bilateral alt ekstremitelerde spastisite saptanmıştır. Bilateral aşil ve patella refleksleri hiperaktif diğer refleksler ise canlı saptanmıştır. Plantar yanıt ekstensör gözlenmiştir. Hoffman ve klonus pozitif olarak gözlenmiştir. Sağ spastik ve ataksik yürüyüş gözlenmiştir.

Hastanın kranial MRG'si ve spinal MRG'si normal olarak değerlendirilmiştir. Hastanın sinir iletim çalışmasında sağ median, peronal ve sural motor ve duyu iletimleri normal olarak saptanmıştır. İğne EMG'sinde saptanan elektrofizyolojik bulgular motor nöron hastalığından ziyade sağ L4-5 radikülopati lehine değerlendirilmiştir.

4.2.19. Hasta 20

Kırk dokuz yaşında erkek hastanın 5 yıl önce hareket kısıtlılığı, denge bozukluğu, eğilme-kalkmada zorlanma, günlük işleri yapmakta güçlük çekme şikayetleri başlamış. Özellikle son 2 yıldır bu şikayetleri şiddetlenmiş. Emosyonel durumlardan etkilenip daha da kötüleştiği oluyormuş.

Hastanın bilinen başka bir hastalığı yokmuş. Benzer şikayetler hastanın erkek kardeşinde de mevcutmuş. Erkek kardeşinde de bu bulgular 5-6 yıldır varmış ve o çok daha şiddetliymiş. Ailede benzer şikayeti olan başka bir birey yokmuş.

4.2.20. Hasta 21

Kırk bir yaşında kadın hastanın 3 yıl önce bacaklarda ağrı ve yürüme bozukluğu şikayeti başlamış. Ek hastalığı olmayan hastanın ailesinde benzer öykü ve anne-babası arasında akrabalık bulunmuyordu.

4.2.21. Hasta 22

Elli altı yaşında erkek hasta, 25 yaşında başlayan giderek artan yürüme güçlüğü, dengesiz yürüme şikayeti ile nöroloji bölümüne başvurmuş. Ayaklarını yerden kaldırmakta güçlük çekiyormuş. Üst ekstremitelerde güçsüzlük tariflememiştir. Hastanın hipotiroidi dışında başka bir hastalığı yokmuş.

Babasının 60 yaşında başlayan kol ve bacaklarda güçsüzlük şikayeti olmuş. Hastanın ebeveynleri arasında akrabalık bulunmuyordu.

Nörolojik muayenesinde bilateral alt ekstremitelerde tonus artışı, vibrasyon duyusunda kayıp, plantar yanıtın ekstensör olduğu, hoffman refleksi pozitifliği, klonus pozitifliği, DTR'lerin global canlı olduğu gözlenmiştir.

Hastanın kranial, torakal ve lomber MRG'si normal olarak değerlendirilmiştir.

4.2.22. Hasta 23

Kırk dokuz yaşında kadın hasta 2 yıl önce başlayan, özellikle alt ekstremitelerde belirgin kas güçsüzlüğü şikayeti, giderek artan yürümede zorluk

şikayeti ile nöroloji bölümüne başvurmuştur. Duyu kaybı ve dengesizlik tariflememiştir.

Aileden bilinen öykü olmayan hastanın ebeveynleri arasında akrabalık bulunmuyordu.

Nörolojik muayenesinde kas tonusunun alt ekstremitelerde arttığı, patella refleksleri daha fazla olacak şekilde DTR'lerin arttığı gözlenmiştir.

Hastanın kranial MRG'si bilateral subkortikal beyaz cevher alanlarında frontalde daha belirgin olmak üzere multipl milimetrik patolojik sinyal değişikliği saptanmış olup vaskülitik süreçten şüphelenilmiştir. Hastanın iğne EMG'si, sinir ileti çalışmasında motor nöron hastalığı lehine yorumlanmamıştır

Tablo 5: Hastalara ait özet klinik bilgiler

Hasta	Yaş/Cinsiyet	Başlangıç yaşı	Alt ekstremitte spastisite	Alt ekstremitte kas güçsüzlüğü	Üst ekstremitte hiperrefleksi	Ataksi	Üriner semptom	Dizartri	Duyusal etkilenme	Periferik nöropati	Diğer
H1	29/E	26	+	+	+	+	+	-	-	-	Hidrosefali
H2	55/K	49	+	+	?	+	-	+	-	+	bilateral presantral girusta hafif hacim kaybı ve jukstakortikal korona radyata düzeyine dek hafif T2 hiperintensitesi
H3	59/K	59	+	+	+	+	-	-	-	-	Hafif kognitif disfonksiyon
H4	45/E	20	+	+	-	-	-	-	-	+	-
H5	31/K	24	+	+	?	-	-	-	?	?	Bilateral pes kavus
H6	63/E	62	+	-	-	+	-	-	-	-	-
H7	23/K	21	+	+	?	-	-	-	-	-	-
H8	18/E	15	+	-	-	-	-	+	+	-	Disfaji, Entelektüel yetersizlik, İnce korpus kallozum
H9	30/E	4	+	+	?	-	-	-	+	+	-
H10	23/E	15	+	+	?	+	+	+	+	?	Pes kavus
H11	59/E	52	+	+	?	+	-	-	+	-	-
H12	41/K	33	+	+	+	+	-	+	-	+	-
H13	28/E	20	+	+	?	?	-	+	+	+	Retinopati, İnce korpus kallozum
H14	69/E	65	+	+	-	-	-	-	-	-	-
H15	19/K	10	+	+	-	-	-	-	-	-	Ellerde tremor
H16	36/K	34	+	+	-	-	-	-	+	?	Görme keskinliğinde azalma
H17	19/E	11	+	+	?	-	-	-	-	-	-
H18	19/E	12	+	-	-	+	-	+	-	+	Entelektüel yetersizlik
H19	27/E	Çocukluk çağı	+	+	+	+	+	-	-	-	-
H20	49/E	44	?	+	?	?	?	?	?	?	-
H21	41/K	38	?	+	?	?	?	?	+	?	-
H22	56/E	25	+	+	+	-	-	-	+	?	-
H23	49/K	47	+	+	+	-	-	-	-	-	-

4.3. WES Analizi Sonuçları

Dahil edilme kriterlerini karşılayan 23 hastanın 13'ünde (12 ailede) patojen/olası patojen varyant tespit edilmiştir. Toplam 10 farklı gende mutasyon saptanmıştır (Tablo 6). En sık görülenler *SPAST* ve *SPG11* genleri olmuştur. Çalışmada toplam 4 yeni (novel) mutasyon bulunmuştur. Bu mutasyonlar genel toplum verilerinde (GnomAD) ve mutasyon veri tabanlarında (ClinVar, HGMD Public) bulunmamaktadır. Bir hastada ise öntanı ile uyumlu homozigot klinik önemi bilinmeyen varyant tespit edilmiştir. Toplam WES analizinin tanısal verimi yaklaşık olarak %54 olarak saptanmıştır.

Tablo 6: WES ile moleküler tanı alan hastalar

Hasta	Gen	Transkript	Varyant	Protein	Zigosite	Yorum	Moleküler analiz sonucu tanı, OMIM fenotip no	Kalıtım Modeli	Novel
H3	<i>SOD1</i>	NM_000454.4	c.272A>C	(p.Asp91Ala)	Homozigot	Olası patojen	Amiyotrofik lateral skleroz tip 1, (600118)	OR	H
H7-8	<i>ZFYVE26</i>	NM_015346	c.592C>T	(p.Arg198Ter)	Bileşik heterozigot	Patojen	Spastik parapleji 15 , (270700)	OR	H
			c.5941C>T	(p.Gln1981Ter)		Patojen			E
<u>H9</u>	<i>RETREG1</i> (<i>FAM134B</i>)	NM_001034850.2	c.433C>T	(p.Gln145Ter)	Homozigot	Patojen	Kalıtsal duyuşsal ve otonomik nöropati tip IIB (HSAN2B) (613115)	OR	H
H10	<i>FA2H</i>	NM_024306.5	c.379C>T	(p.Arg127Ter)	Bileşik heterozigot	Patojen	Olası <i>FA2H</i> ilişkili spastik parapleji (612319)	OR	H

			c.602C>T	(p.Ser201Leu)		Klinik önemi belirsiz			H
H12	<i>MME</i>	NM_000902.3	c.1408G>T	(p.Glu470Ter)	Homozigot	Patojen	Aksonal tip 2T Charcot-Marie-Tooth hastalığı, (617017)	OR	H
H13	<i>SPG11</i>	NM_025137.4	c.5122-3C>G	(p.?)	Homozigot	Klinik önemi belirsiz/ Olası patojen ?	Spastik parapleji 11, (604360)	OR	E
H17	<i>NIPA1</i>	NM_144599.5	c.316G>A	(p.Gly106Arg)	Heterozigot	Patojen	Spastik parapleji 6, (600363)	OD	H
H18	<i>SPG11</i>	NM_025137.4	c.733_734del AT	(p.Met245ValfsT er2)	Homozigot	Patojen	Spastic paraplegia 11, (604360)	OR	H
H19	<i>SPAST</i>	NM_014946.3	c.1156_1158d up	(p.Asn386dup)	Heterozigot	Olası Patojen	Spastik parapleji 4, (182601)	OD	E
H20	<i>SPG7</i>	NM_003119.4	c.618+1G>C	(p.?)	Heterozigot	Olası Patojen		OR	E

			c.2176C>T	p.(Gln726Ter)	Heterozigot	Olası Patojen	Olası Spastik parapleji 7, (607259)		H
H21	<i>SPAST</i>	NM_014946.4	c.1216A>G	(p.Ile406Val)	Heterozigot	Patojen	Spastik parapleji 4 (182601)	OD	H
H22	<i>ABCD1</i>	NM_000033	c.652C>A	(p.Pro218Thr)	Hemizigot	Olası Patojen	Adrenomiyelonöropati (300100)	XLR	H
			c.698C>T	(p.Ala233Val)	Hemizigot				H

E: Evet, H: Hayır

4.3.1. Moleküler Tanı Alan Hastalar

Ebeveynleri arasında akrabalık olan 10 hastadan (H 1, H2, H3, H6, H9, H11, H12, H13, H14, H18) 5'i moleküler tanı almıştır ve tanılabilir başarı oranı %50 olarak saptanmıştır. Bu hastaların tamamında otozomal resesif kalıtmımlı hastalıklar için homozigot patojen/olası patojen varyantlar gözlenmiştir.

Otozomal resesif kalıtmımlı hastalıklar için toplam 8 aile (9 hasta) moleküler tanı almıştır (Tablo 6). Bu hastalardan 5'inin ebeveynleri arasında akrabalık bulunurken 1 ailenin (H7-8, H10) ebeveynleri arasında bilinen bir akrabalık ilişkisi yoktur. Bu iki ailede bileşik heterozigot varyantlar saptanmıştır (Tablo 6). Bir hastada iki ayrı heterozigot olası patojen varyant saptanmıştır. Ancak allellerin birbirine göre cis-trans konumu belirlenememiştir.

Otozomal dominant kalıtmımlı hastalıklar için 3 hasta tanı almış olup bunlardan hiçbirinin ebeveynleri arasında akrabalık öyküsü bulunmamaktadır. Ebeveynleri akraba olmayan bir erkek hasta (H22) X'e bağılı resesif hastalık için moleküler tanı almıştır (Tablo 6).

Tanı alan toplam 12 ailenin (13 hastanın) 8'inde öntanı ile uyumlu olarak hereditör spastik parapleji genlerinde varyant saptanırken öntanıdan farklı olarak 1 hastada (H3) amiyotrofik lateral skleroz tip 1 (*SOD1*), 1 hastada (H9) kalıtsal duyuşal ve otonomik nöropati (*RETREG1*), 1 hastada (H12) aksonal tip 2T Charcot-Marie-Tooth hastalığı (*MME*), 1 hastada Adrenomiyelönöropati (*ABCD1*) genlerinde varyantlar tespit edilmiştir (Tablo 6).

4.3.2. WES analizi tüm hasta sonuçları

4.3.2.1. Hasta 1

Hastada biyoinformatik analizler sonucunda HSP ilişkili genlerde patojen/olası patojen/klinik önemi bilinmeyen varyant saptanmamıştır.

4.3.2.2. Hasta 2

Hastada biyoinformatik analizler sonucunda *PDE8B* (NM_003719.5) geninde heterozigot başlangıç kodonu kaybı (start loss) c.1A>G (p.Met1Val) varyantı saptanmıştır. Varyantı okuma derinliği 13, allel frekansı %23'tür. Bu varyant Sanger yöntemiyle doğrulanmaya muhtaç bir varyanttır. Teknik sebeplerden dolayı henüz doğrulanamamıştır. Bu varyant ACMG 2015, ACGS 2019 (79, 80) ve ClinGen'in PVS1 (Pathogenic very strong) kriteri için önerilerine (90) göre değerlendirilmiş ve klinik önemi belirsiz olarak yorumlanmıştır.

4.3.2.3. Hasta 3

Hastada biyoinformatik analizler sonucunda *SOD1* (NM_000454.4) geninde homozigot yanlış anlamlı c.272A>C (p.Asp91Ala) varyantı saptanmıştır. Varyantı okuma derinliği 98, allel frekansı %100'dür. *SOD1* geni ile ilişkili hastalıklar "Amiyotrofik lateral skleroz tip 1" ve "Progresif spastik tetrapleji ve aksiyel hipotoni" dir. *SOD1* geninde saptanan c.272A>C (p.Asp91Ala) varyantı, daha önce biallelik *SOD1* mutasyonu bulunan 'Amiyotrofik lateral skleroz' hastalarında patojen olarak bildirilmiştir [(91-93) ClinVar ID: 14766, HGMD:

CM951182]. Toplum veritabanlarında 425 bireyde heterozigot, 4 bireyde homozigot olarak bulunmaktadır (GnomAD, %0,1502). Proteinde patojen mutasyonların yoğunlaştığı bir bölgede bulunan p.Asp91 rezidüsünü etkileyen başka aminoasit değişimleri de patojen olarak sınıflandırılmaktadır (HGMD: CM124762, CM983681). Bu varyant, eldeki bilgilerle ACMG 2015 kılavuzuna göre değerlendirilmiş ve olası patojen olarak yorumlanmıştır.

Tablo 7: Hasta 3'ün WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar

Gen Transkript	Genle ilişkili hastalık (OMIM numarası #), Kalıtım paterni	Varyant	Zigosite Okuma (Yüzdesi)	Yorum*
<i>SOD1</i> NM_000454.4	-Amiyotrofik lateral skleroz tip 1 (105400), OD, OR -Progresif spastik tetrapleji ve aksiyel hipotoni (618598), OR	c.272A>C (p.Asp91Ala)	Homozigot 98 (%100)	Olası patojen (PM1, PM3_P, PM5, PP2, PP5)

*Belirlenen varyantların sınıflaması ACMG-AMP 2015 ve ACGS 2019 (79, 80) kılavuzlarına göre yapılmıştır. OR:

Otozomal resesif, PM2: Pathogenic moderate 2, PM3_P:Pathogenic modarate 3_supporting, PP2:Pathogenic supporting 2,

PP3: Pathogenic supporting 3, PP5: Pathogenic supporting 5

4.3.2.4. Hasta 4

Hastada biyoinformatik analizler sonucunda *PNPLA6* (NM_001166111.2) geninde homozigot yanlış anlamlı c.3884C>T (p.Ala1295Val) varyantı saptanmıştır. Varyantı okuma derinliği 126, allel frekansı %100'dür. *PNPLA6* genindeki biallelik mutasyonlar otozomal resesif kalıtımla “Laurence-Moon sendromu (OMIM #245800)”, “Boucher-Neuhauser sendromu (OMIM #215470)”, “Oliver-McFarlane sendromu (OMIM #275400)” veya “Otozomal resesif spastik

parapleji tip 39 (OMIM #612020)” kliniklerine neden olmaktadır. Hastada saptanan yanlış anlamlı c.3884C>T (p.Ala1295Val) varyantı daha önce literatürde (PubMed), varyant veritabanlarında (ClinVar, HGMD Public) ve toplum veritabanlarında (GnomAD) saptanmamıştır. In silico tahmin araçlarında hastalık yapıcı olarak değerlendirilmektedir (MutationTaster, SIFT, Polyphen2). Bu özellikler dikkate alındığında bu varyantın “Otozomal resesif spastik parapleji tip 39” ile ilişkili olma bulunmakla birlikte, ACMG 2015 kılavuzuna göre klinik önemi belirsiz olarak değerlendirilmektedir (PM2, PM3_P, PP2, PP3). Bu varyantın patojenitesinin netleşmesi için fonksiyon çalışması yapılması gerekmektedir. Varyantın altı ayda bir güncel verilerle tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir.

Tablo 8: Hasta 4’ün WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar

Gen Transkript	Genle ilişkili hastalık (OMIM numarası #), Kalıtım paterni	Varyant	Zigosite Okuma (Yüzdesi)	Yorum*
PNPLA6 NM_001166111.2	- Laurence-Moon sendromu (245800), OR	c.3884C>T (p.Ala1295Val)	Homozigot 126 (%100)	Klinik önemi belirsiz (PM2, PM3_P, PP2, PP3)
	- Boucher-Neuhauser sendromu (215470), OR			
	- Oliver-McFarlane sendromu (275400), OR			
	- Otozomal resesif spastik parapleji tip 39 (612020), OR			

*Belirlenen varyantların sınıflaması ACMG-AMP 2015 ve ACGS 2019 (79, 80) kılavuzlarına göre yapılmıştır. OR: Otozomal resesif,

PM2: Pathogenic moderate 2, PM3_P : Patojenik modarate 3_supporting, PP2: Pathogenic supporting 2, PP3: Pathogenic supporting 3

4.3.2.5. Hasta 5

Hastada biyoinformatik analizler sonucunda *ALDH18A1* (NM_002860.4) geninde iki ayrı heterozigot varyant saptanmıştır. Varyantlardan biri yanlış anlamalı c.1411G>A (p.Val471Ile) varyantı diğeri ise intronik c.88+8C>G varyantıdır. *ALDH18A1* geni ile ilişkili hastalıklar “otozomal dominant spastik parapleji 9A” ve “otozomal resesif spastik parapleji 9B” dir. Varyantlardan c.1411G>A varyantı genel toplum verilerinde (GnomAD) 1 bireyde heterozigot durumda bulunmakta olup homozigot bildirimi bulunmamaktadır. Varyantlardan diğeri olan c.88+8C>G intronik varyantı literatürde, varyant veri tabanlarında ve genel toplum verilerinde (GnomAD) bulunmamaktadır. Saptanan varyantlar bu bilgiler ışığında bu varyant ACMG 2015 ve ACGS 2019 kılavuzlarına (79, 80) göre değerlendirilmiş ve klinik önemi belirsiz olarak yorumlanmıştır.

Tablo 9: Hasta 5’in WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar

Gen Transkript	Genle ilişkili hastalık (OMIM numarası #)	Varyant	Zigosite Okuma (Yüzdesi)	Yorum*
<i>ALDH18A1</i> NM_002860.4	- Spastic paraplegia 9A, autosomal dominant (601162)	c.1411G>A (p.Val471Ile)	Heterozigot 69 (%39)	Klinik önemi belirsiz (PM2)
	- Spastic paraplegia 9B, autosomal recessive (616586)	c.88+8C>G	Heterozigot 88 (%47)	Klinik önemi belirsiz (PM2,BP7)

*Belirlenen varyantların sınıflaması ACMG-AMP 2015 ve ACGS 2019 (79, 80) kılavuzlarına göre yapılmıştır. OR: Otozomal resesif,

PM2: Pathogenic moderate 2, PP7: Pathogenic supporting 7

4.3.2.6. Hasta 6

Hastada biyoinformatik analizler sonucunda *ERBB4* (NM_005235.3) geninde heterozigot sinonim (aminoasit değişikliğine yol açmayan) c.654C>T (p.Asp218=) varyantı saptanmıştır. *ERBB4* genindeki heterozigot mutasyonlar “Amiyotrofik lateral skleroz 19” ile ilişkilendirilmiştir. Bu varyant genel toplum verilerinde (GnomAD) 1 kişide heterozigot olarak bulunmaktadır. Aminoasit değişikliğine neden olmayan bu varyantın splice bölgesine uzaklığı 32 bazdır. Saptanan varyant eldeki bilgiler doğrultusunda ACMG 2015 ve ACGS 2019 kılavuzlarına (79, 80) göre değerlendirilmiş ve klinik önemi belirsiz olarak yorumlanmıştır.

Hastada ek olarak *PNPLA6* (NM_001166114.1) geninde iki ayrı heterozigot varyant tespit edilmiştir. Varyantlardan biri yanlış anlamlı c.3296A>G (p.Tyr1099Cys) varyantı diğeri ise intronik c.715-84C>T varyantıdır. *PNPLA6* genindeki biallelik mutasyonlar otozomal resesif kalıtımla “Laurence-Moon sendromu (OMIM #245800)”, “Boucher-Neuhauser sendromu (OMIM #215470)”, “Oliver-McFarlane sendromu (OMIM #275400)” veya “Otozomal resesif spastik parapleji tip 39 (OMIM #612020)” kliniklerine neden olmaktadır. Varyantlardan c.3296A>G varyantı genel toplum verilerinde (GnomAD), literatürde ve mutasyon veritabanlarında (ClinVar) bulunmamaktadır. Varyantlardan diğeri olan c.715-84C>T intronik varyantı genel toplum verilerinde (GnomAD) 10 bireyde heterozigot durumda bulunmamakta olup homozigot durumda bildirilmemiştir. Saptanan varyantlar bu bilgiler doğrultusunda varyant ACMG 2015 ve ACGS 2019 kılavuzlarına (79, 80) göre değerlendirilmiş ve klinik önemi belirsiz olarak yorumlanmıştır.

Tablo 10: Hasta 6'nın WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar

Gen Transkript	Genle ilişkili hastalık (OMIM numarası #), Kalıtım paterni	Varyant	Zigosite Okuma (Yüzdesi)	Yorum*
<i>ERBB4</i> NM_005235.3	Amiyotrofik lateral skleroz 19 (615515), OD	c.654C>T (p.Asp218=)	Heterozigot 55 (%62)	Klinik önemi belirsiz (PM2, BP7)
<i>PNPLA6</i> NM_001166114.1	- Laurence-Moon sendromu (245800), OR - Boucher-Neuhauser sendromu (215470), OR - Oliver-McFarlane sendromu (275400), OR - Otozomal resesif spastik parapleji tip 39 (612020), OR	c.3296A>G (p.Tyr1099Cys)	Heterozigot 50 (%32)	Klinik önemi belirsiz (PM2, PM1_P, PP3)
		c.715-84C>T	Heterozigot 43 (%42)	Klinik önemi belirsiz (PM2, BP7)

*Belirlenen varyantların sınıflaması ACMG-AMP 2015 ve ACGS 2019 (79, 80) kılavuzlarına göre yapılmıştır. OR: Otozomal resesif, PM2: Pathogenic moderate 2, PM1_P: Pathogenic moderate 1_ supporting, PP7: Pathogenic supporting 7, PP3: Pathogenic supporting

3

4.3.2.7. Hasta 7 ve 8

Hastada *ZFYVE26* (NM_015346) geninde iki ayrı heterozigot anlamsız (nonsense) varyant tespit edilmiştir. Bu varyantlar c.592C>T (p.Arg198Ter) ve c.5941C>T (p.Gln1981Ter) varyantlarıdır. *ZFYVE26* genindeki biallelik mutasyonlar “Otozomal resesif Spastik parapleji, tip 15” kliniğine neden olmaktadır. Erken protein sonlanmasına neden olması beklenen c.592C>T varyantı genel toplum verilerinde (GnomAD) 3 bireyde (%0.0011) heterozigot olarak bulunmakta olup homozigot bildirimi bulunmamaktadır. ClinVar veritabanında daha önce bildirilmiş olan varyantın “olası patojen” olarak yorumlandığı görülmüştür (ID: 556397). Bu varyant ACMG 2015 ve ACGS 2019 kriterlerine

göre değerlendirildiğinde "patojen" olarak yorumlanmıştır (PVS1, PM2, PM3, PP5).

Hastada *ZFYVE26* geninde saptanan erken protein sonlanmasına neden olan ikinci varyant olan c.5941C>T varyantı genel toplum verilerinde (GnomAD), ClinVar ve HGMD-public veritabanlarında yer almamaktadır. ACMG 2015 ve ACGS 2019 kriterlerine göre değerlendirildiğinde "patojen" olarak yorumlanmıştır (PVS1, PM2, PM3).

Yukarıda bahsi geçen varyantlar hasta 7'nin WES analizinde saptanmış olup, erkek kardeş hasta 8'de de Sanger dizi analizi yöntemi ile doğrulanmıştır. *ZFYVE26* geninde saptanan heterozigot c.592C>T varyantının anneden, c.5941C>T varyantının ise babadan kalıtıldığı Sanger dizi analizi yöntemiyle gösterilmiştir. Bu şekilde varyantların karışık allellerde (trans) olduğu gösterilmiş ve bu varyantların kliniği açıkladığı düşünülmüştür.

Tablo 11: Hasta 7-8'in WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar

Gen Transkript	Genle ilişkili hastalık (OMIM numarası #)	Varyant	Zigosite	Ebeveyn kalıtımı	Yorum*
<i>ZFYVE26</i> NM_015346	Otozomal resesif spastik parapleji 15 (270700)	c.592C>T (p.Arg198Ter)	Heterozigot	Maternal	Patojen (PVS1, PM2, PM3, PP5)
		c.5941C>T (p.Gln1981Ter)	Heterozigot	Paternal	Patojen (PVS1, PM2, PM3)

*Belirlenen varyantların sınıflaması ACMG-AMP 2015 ve ACGS 2019 (79, 80) kılavuzlarına göre yapılmıştır. PVS1: Pathogenic very strong, PM2: Pathogenic moderate 2, PM3: Pathogenic moderate 3, PP5: Pathogenic supporting 5

4.3.2.8. Hasta 9

Hastada biyoinformatik analizler sonucunda *RETREG1* (NM_001034850.2) geninde homozigot anlamsız (nonsense) c.433C>T (p.Gln145Ter) varyantı saptanmıştır. Varyantın okuma derinliği 291, allel frekansı %100'dür. *RETREG1* genindeki biallelik mutasyonlar otozomal resesif kalıtımla “Kalıtsal duyuşal ve otonomik nöropati tip IIB (HSAN2B) (OMIM # 613115)” kliniğine neden olmaktadır. Hastada saptanan anlamsız c.433C>T (p.Gln145Ter) varyantı daha önce literatürde (94), varyant veritabanlarında (ClinVar ID: 330) patojen olarak bildirilmiştir. Varyant genel toplum verilerinde (GnomAD) bulunmamaktadır. Proteinde erken sonlanmaya neden olması beklenmektedir. Bu bilgiler ışığında ACMG 2015 kılavuzuna göre patojen olarak değerlendirilmektedir (PVS1, PM2, PP5).

Tablo 12: Hasta 9'un WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar

Gen Transkript	Genle ilişkili hastalık (OMIM numarası #), Kalıtım paterni	Varyant	Zigosite Okuma (Yüzdesi)	Yorum*
<i>RETREG1</i> NM_001034850.2	Kalıtsal duyuşal ve otonomik nöropati tip IIB (HSAN2B) (613115), OR	c.433C>T (p.Gln145Ter)	Homozigot 291 (%100)	Patojen (PVS1, PM2, PP5)

*Saptanan varyantların patojenite yorumlaması ACMG-AMP 2015 ve ACGS 2019 kılavuzları baz alınarak yapılmıştır.). OR: Otozomal resesif, PVS1: Pathogenic very strong, PM2: Pathogenic moderate 2, PM3_P : Patojenik modarate 3_supporting, PP5: Pathogenic supporting 5

4.3.2.9. Hasta 10

Hastada *FA2H* (NM_024306.5) geninde iki ayrı heterozigot varyant tespit edilmiştir. Bu varyantlar c.379C>T (p.Arg127Ter) ve c.602C>T (p.Ser201Leu) varyantlarıdır. *FA2H* genindeki biallelik mutasyonlar “Otozomal resesif Spastik parapleji 35” kliniğine neden olmaktadır.

Erken protein sonlanmasına neden olması beklenen c.379C>T (p.Arg127Ter) varyantı genel toplum verilerinde (GnomAD) 1 bireyde (%0,0003979) heterozigot olarak bulunmakta olup homozigot bildirimi bulunmamaktadır. ClinVar veritabanında daha önce “olası patojen” olarak bildirilmiştir (ID: 1012406). Proteinde erken sonlanmaya neden olması beklenen bu anlamsız (nonsense) varyant ACMG 2015 ve ACGS 2019 kriterlerine göre değerlendirildiğinde "patojen" olarak yorumlanmıştır (PVS1, PM2, PP5).

Hastada *FA2H* geninde saptanan bir diğer varyant olan c.602C>T varyantı genel toplum verilerinde (GnomAD) 2 kişide heterozigot olarak bildirilmiştir. ClinVar ve HGMD-public veritabanlarında yer almamaktadır. In silico tahmin araçlarınca ACMG 2015 ve ACGS 2019 kriterlerine göre değerlendirildiğinde "klinik önemi belirsiz" olarak yorumlanmıştır (PM2, PM3).

FA2H geninde saptanan heterozigot c.602C>T (p.Ser201Leu) varyantının anneden, c.379C>T (p.Arg127Ter) varyantının ise babadan kalıtıldığı Sanger dizi analizi yöntemiyle gösterilmiştir. Bu şekilde varyantların karşıt allellerde (trans) olduğu gösterilmiş ve bu varyantların kliniği açıkladığı düşünülmüştür.

Tablo 13: Hasta 10'un WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar

Gen Transkript	Genle ilişkili hastalık (OMIM numarası #)	Varyant	Zigosite Okuma (Yüzdesi)	Ebeveyn kalıtımı	Yorum*
<i>FA2H</i> NM_024306.5	Otozomal resesif spastik parapleji 35 (612319)	c.379C>T (p.Arg127Ter)	Heterozigot 31 (%48)	Paternal**	Patojen (PVS1, PM2, PM3, PP5)
		c.602C>T (p.Ser201Leu)	Heterozigot 36 (%53)	Maternal	Klinik önemi belirsiz (PM2, PM3)

*Saptanan varyantların patojenite yorumlaması ACMG-AMP 2015 ve ACGS 2019 kılavuzları baz alınarak yapılmıştır.).

**c.379C>T varyantına ait babadan düşük amplitüdümlü sinyal elde edilmiştir (iki kez tekrarlanmıştır). Bu sonuç babanın bu varyant için heterozigot ya da mozaik olduğu lehine yorumlanmıştır.

PVS1: Pathogenic very strong, PM2: Pathogenic moderate 2, PM3: Pathogenic moderate 3, PP5: Pathogenic supporting 5

4.3.2.10. Hasta 11

Hastada biyoinformatik analizler sonucunda *DYNC1H1* (NM_001376.5) geninde heterozigot yanlış anlamlı c.3845T>G (p.Ile1282Arg) varyantı saptanmıştır. *DYNC1H1* genindeki heterozigot mutasyonlar “Aksonal tip Charcot-Marie-Tooth hastalığı tip 20”, “Alt ekstremitte predominant spinal muskular atrofi 1”, “Otozomal dominant mental retardasyon 13” klinikleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu

varyant genel toplum verilerinde (GnomAD) bulunmamaktadır. ClinVar varyant veri tabanında CMT hastalığı açısından klinik önemi belirsiz şeklinde girdisi bulunmaktadır. Saptanan varyant eldeki bilgiler doğrultusunda ACMG 2015 ve ACGS 2019 kılavuzlarına (79, 80) göre değerlendirilmiş ve klinik önemi belirsiz olarak yorumlanmıştır.

Tablo 14: Hasta 11'in WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar

Gen Transkript	Genle ilişkili hastalık (OMIM numarası #), Kalıtım paterni	Varyant	Zigosite Okuma (Yüzdesi)	Yorum*
<i>DYNC1H1</i> NM_001376.5	- Aksonal tip Charcot-Marie-Tooth hastalığı tip 20 (614228), OD - Alt ekstremitte predominant spinal muskular atrofi 1 (158600), OD - Otozomal dominant mental retardasyon 13 (614563), OD	c.3845T>G (p.Ile1282Arg)	Heterozigot 107 (%48)	Klinik önemi belirsiz (PM2)

*Belirlenen varyantların sınıflaması ACMG-AMP 2015 ve ACGS 2019 (79, 80) kılavuzlarına göre yapılmıştır. OR: Otozomal resesif,

PM2: Pathogenic moderate 2

4.3.2.11. Hasta 12

Hastada biyoinformatik analizler sonucunda *MME* (NM_000902.3) geninde homozigot anlamsız (nonsense) c.1408G>T (p.Glu470Ter) varyantı saptanmıştır. *MME* genindeki monoallelilik mutasyonlar otozomal dominant kalıtımla “Spinocerebellar ataksi 43”, monoallelilik ve biallelik mutasyonlar mutasyonlar “Aksonal tip 2T Charcot-Marie-Tooth hastalığı” ile ilişkilendirilmiştir.

Hastada saptanan anlamsız (nonsense) c.1408G>T (p.Glu470Ter) varyantı daha önce literatürde (PubMed) ve varyant veritabanlarında (ClinVar, HGMD Public) bildirilmiştir. Varyant genel toplum verilerinde (GnomAD) 1 kişide heterozigot olarak bulunmaktadır. Proteinde erken sonlanmaya neden olması beklenmektedir. Bu bilgiler ışığında ACMG 2015 kılavuzuna göre patojen olarak değerlendirilmektedir (PVS1, PM2, PM3_P).

Tablo 15: Hasta 12'nin WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar

Gen Transkript	Genle ilişkili hastalık (OMIM numarası #), Kalıtım paterni	Varyant	Zigosite	Yorum*
<i>MME</i> NM_000902.3	- ?Spinocerebellar ataksi 43 (617018), OD - Aksonal tip 2T Charcot-Marie-Tooth hastalığı, OD, OR	c.1408G>T (p.Glu470Ter)	Homozigot	Patojen (PVS1, PM2, PM3_P)

*Belirlenen varyantların sınıflaması ACMG-AMP 2015 ve ACGS 2019 (79, 80) kılavuzlarına göre yapılmıştır. OR: Otozomal resesif,

PVS1: Pathogenic very strong, PM2: Pathogenic moderate 2, PM3_P : Patojenik modarate 3_supporting

4.3.2.12. Hasta 13

Hastada biyoinformatik analizler sonucunda *SPG11* (NM_025137.4) geninde homozigot c.5122-3C>G varyantı saptanmıştır. *SPG11* genindeki biallelik mutasyonlar otozomal resesif kalıtımla “Juvenil amiyotrofik lateral skleroz 5”, “Aksonal tip 2X Charcot-Marie-Tooth hastalığı” ve “Otozomal resesif spastik parapleji 11” klinikleri ile ilişkilendirilmiştir.

Hastada saptanan c.5122-3C>G varyantı daha önce literatürde (PubMed), varyant veritabanlarında (ClinVar, HGMD Public) ve genel toplum toplu verilerinde (GnomAD) bildirilmemiştir. In silico tahmin araçlarınca (dbSNV, Splice AI) kırılmayı (splicing) bozduğu öngörülmüştür. Bu bilgiler ışığında ve hastanın klinik bulguları göz önünde bulundurulduğunda bu varyant ACMG 2015 kılavuzuna göre değerlendirilmiş ve klinik önemi belirsiz/olası patojen olarak yorumlanmıştır (PM2, PP3, PM3_P, PP4_P). Bu sonucun “Spastik parapleji 11” kliniği ile uyumlu olabileceği düşünülmüştür.

Tablo 16: Hasta 13’ün WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar

Gen Transkript	Genle ilişkili hastalık (OMIM numarası #), Kalıtım paterni	Varyant	Zigosite	Yorum*
<i>SPG11</i> NM_025137.4	- Juvenil amiyotrofik lateral skleroz 5, OR - Aksonal tip 2X Charcot-Marie-Tooth hastalığı, OR - Otozomal resesif spastik parapleji 11, OR	c.5122-3C>G (p.?)	Homozigot	Klinik önemi belirsiz/ Olası patojen? (PM2, PP3, PM3_P, PP4)

*Belirlenen varyantların sınıflaması ACMG-AMP 2015 ve ACGS 2019 (79, 80) kılavuzlarına göre yapılmıştır. OR: Otozomal resesif,

PM2: Pathogenic moderate 2, PM3_P : Patojenik moderate 3_supporting, PP3: Patojenik supporting 4, PP4: Patojenik supporting 4

4.3.2.13. Hasta 14, 15 ve 16

Hastanın WES analizinde klinik ile uyumlu patojen/olası patojen/klinik önemi belirsiz varyant tespit edilmemiştir.

4.3.2.14. Hasta 17

Hastada *NIPA1* geninde heterozigot yanlış anlamalı c.316G>A (p.Gly106Arg) varyantı saptanmıştır. Bu değişiklik sonucu nötr ve nonpolar glisini, *NIPA1* proteininin kodon 106'da bazik ve polar olan arginin aminoasiti ile değiştirir. Bu varyant popülasyon veritabanlarında mevcut değildir (gnomAD). Bu yanlış anlamalı varyant, kalıtsal spastik paraplejili (HSP) birey(ler)de gözlenmiştir (33, 95). Bu çalışmalarda en az bir bireyde varyantın de novo olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca etkilenmiş bireylerde de segregasyon olmuştur (ClinVar ID: 2523). Yanlış anlamalı değişikliklerinin protein yapısı ve işlevi üzerindeki etkisini tahmin etmek için geliştirilen algoritmalar ya mevcut değildir ya da bu yanlış anlamalı varyantın potansiyel etkisinin zararlı olduğu yönündedir. (Polyphen2, dbSNP, SnpEff). Deneysel çalışmalar, bu yanlış anlamalı varyantın *NIPA1* işlevini etkilediğini göstermiştir (96). Bu bilgiler doğrultusunda bu varyant ACMG 2015 ve ACGS 2019 kılavuzlarına göre değerlendirilmiş ve patojen olarak sınıflandırılmıştır (PM2,PP3,PP5_S). Hastada saptanan sonuç “Otozomal dominant spastik parapleji tip 6” ile uyumlu bulunmuştur.

Tablo 17: Hasta 17’in WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar

Gen Transkript	Genle ilişkili hastalık (OMIM numarası #), Kalıtım paterni	Varyant	Zigosite Okuma (Yüzdesi)	Yorum*
<i>NIPA1</i> NM_144599.5	Otozomal dominant spastik parapleji tip 6	Heterozigot 46 (%37)	Heterozigot 32 (%34)	Patojen (PM2,PP3,PP5_S)

*Belirlenen varyantların sınıflaması ACMG-AMP 2015 ve ACGS 2019 (79, 80) kılavuzlarına göre yapılmıştır. PM2: Pathogenic moderate 2, PP5: Patojenik supporting 5, PP3: Patojenik supporting 3

4.3.2.15. Hasta 18

Hastada biyoinformatik analizler sonucunda *SPG11* geninde homozigot çerçeve kaydırıcı c.733_734delAT (p.Met245ValfsTer2) varyantı saptanmıştır. *SPG11* genindeki biallelik mutasyonlar “Otozomal resesif spastik parapleji 11 (OMIM # 604360)”, “Juvenil amiyotrofik lateral skleroz 5 (OMIM # 602099)” veya “Aksonal tip 2X Charcot-Marie-Tooth hastalığı (OMIM # 616668)” klinikleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu varyant, *SPG11* geninde erken bir translasyon durdurma kodonu (p.Met245Valfs*2) oluşturur. Eksik veya bozulmuş bir protein ürünü ile sonuçlanması beklenir. *SPG11*'deki fonksiyon kaybı varyantlarının patojenik olduğu bilinmektedir (97). Genel toplum verilerinde 18 bireyde heterozigot olarak bulunmakla birlikte homozigot bildirimi bulunmamaktadır (gnomAD % 0.006364). Bu erken translasyonel durdurma sinyali, ince korpus kallozumlu otozomal resesif kalıtsal spastik parapleji ve juvenil amiyotrofik lateral skleroz olan bireylerde gözlenmiştir (97). ClinVar mutasyon veritabanında birçok merkez tarafından patojen olarak girdisi bulunmaktadır (ClinVar ID: 1112).

Tablo 18: Hasta 18'in WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar

Gen Transkript	Genle ilişkili hastalık (OMIM numarası #), Kalıtım paterni	Varyant	Zigosite Okuma (Yüzdesi)	Yorum*
<i>SPG11</i> NM_025137.4	- Otozomal resesif spastik parapleji 11 (604360) - Juvenil amiyotrofik lateral skleroz 5 (602099), OR - Aksonal tip 2X Charcot-Marie-Tooth hastalığı, (616668), OR	c.733_734delAT (p.Met245ValfsTer2)	Homozigot 70 (%100)	Patojen (PVS1, PM2, PM3_P, PP5)

*Belirlenen varyantların sınıflaması ACMG-AMP 2015 ve ACGS 2019 (79, 80) kılavuzlarına göre yapılmıştır. OR: Otozomal resesif, PVS1: Pathogenic very strong, PM2: Pathogenic moderate 2, PM3_P : Patojenik modarate 3_supporting PM2: Pathogenic moderate 2, PP5: Patojenik supporting 5

4.3.2.16. Hasta 19

Hastada biyoinformatik analizler sonucunda *SPAST* (NM_014946.3) geninde heterozigot c.1156_1158dup (p.Asn386dup) varyantı saptanmıştır. *SPAST* genindeki heterozigot mutasyonlar “Otozomal dominant spastik parapleji 4 (OMIM # 182601)” ile ilişkilendirilmiştir. Bu varyantın asparajin aminoasidini kodlayan dizinin duplikasyonu ile sonuçlanması beklenir ve okuma çerçevesini kaydırmadan protein uzunluğunda bir artış meydana getirmesi beklenir. Bu artış tekrar bölgesinde yer almamaktadır. Bu varyant genel toplum verilerinde (GnomAD) yer almamaktadır. Bu varyant Beta strand (Uniprot), AAA (HPRD)

Hastanın anne ve babasına bu bölgeye yönelik Sanger dizi analizi çalışılmıştır ve bu bölge normal bulunmuş ve varyantın de novo olduğu görülmüştür. Eldeki bilgilerle *SPAST* (NM_014946.3) geninde heterozigot c.1156_1158dup (p.Asn386dup) varyantı ACMG 2015 ve ACGS 2019 kılavuzlarına göre değerlendirilmiş ve olası patojen olarak sınıflandırılmıştır (PM2, PM4, PM6).

Tablo 19: Hasta 19'in WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar

Gen Transkript	Genle ilişkili hastalık (OMIM numarası #)	Varyant	Zigosite Okuma (Yüzdesi)	Yorum*
SPAST NM_014946.3	Otozomal dominant spastik paraleji 4 (182601)	c.1156_1158dup (p.Asn386dup)	Heterozigot 82 (%46)	Olası Patojen (PM2, PM4, PM6)

*Belirlenen varyantların sınıflaması ACMG-AMP 2015 ve ACGS 2019 kılavuzlarına göre yapılmıştır. OR: Otozomal resesif, PM2: Pathogenic moderate 2, PM6: Patojenik modarate 6, PM2: Pathogenic moderate 2

4.3.2.17. Hasta 20

Hastada biyoinformatik analizler *SPG7* (NM_003119.4) geninde iki ayrı heterozigot varyant tespit edilmiştir. Bu varyantlar c.2176C>T (p.Gln726Ter) ve c.618+1G>C varyantlarıdır. *SPG7* genindeki biallelik mutasyonlar “Otozomal resesif Spastik paraleji 7” kliniğine neden olmaktadır.

SPG7 genindeki c.2176C>T (p.Gln726Ter) varyantı, *SPG7* geninde erken bir translasyon durdurma sinyali (p.Gln726Ter) oluşturur. Bu durumun kısa veya bozulmuş bir protein ürünü ile sonuçlanması beklenir. *SPG7*'deki fonksiyon kaybı varyantlarının patojenik olduğu bilinmektedir (19, 98) Anlamsız (nonsense) c.2176C>T varyantı genel toplum verilerinde (GnomAD) 1 bireyde (%0,0004087) heterozigot olarak bulunmakta olup homozigot bildirimi bulunmamaktadır. Literatürde (PubMed), mutasyon veritabanlarında (ClinVar, HGMD Public)

bildirilmemiştir. Bu varyant ACMG 2015 ve ACGS 2019 kriterlerine göre değerlendirildiğinde "olası patojen" olarak yorumlanmıştır (PVS1, PM2).

Hastada *SPG7* (NM_003119.4) geninde saptanan ikinci varyant olan c.618+1G>C varyantı genel toplum verilerinde (GnomAD), ClinVar veritabanlarında yer almamaktadır. Bu varyant, *SPG7* geninin 4.intronundaki bir donör bağlantı bölgesini etkiler. RNA kırılmasını (splicing) bozması beklenir ve muhtemelen protein ürününün yokluğuna veya bozulmasına neden olur. Bu varyant literatürde *SPG7* den etkilenmiş hastalarda rapor edilmemiştir (PubMed). Dizi değişikliklerinin RNA kırılması üzerindeki etkisini tahmin etmek için geliştirilen algoritmalar (SpliceAI, dbSNV Ada), bu varyantın ekleme bölgesini bozabileceğini öne sürüyor, ancak bu tahmin transkripsiyonel çalışmalarla doğrulanmış değildir. Verici ve alıcı ek yeri varyantları tipik olarak proteinin fonksiyonu kaybına yol açar ve *SPG7*'deki fonksiyon kaybı varyantlarının patojenik olduğu bilinmektedir (19, 98). Özetle, mevcut kanıtlar varyantın patojenik olduğunu göstermektedir, ancak bunu kesin olarak kanıtlamak için ek verilere ihtiyaç vardır. Bu nedenle bu varyant ACMG 2015 ve ACGS 2019 kriterlerine göre değerlendirildiğinde olası patojen olarak sınıflandırılmıştır (PVS1, PM2).

Yukarıda bahsi geçen varyantların hastalık yapabilmesi için karşıt allellerde bulunması gerekmektedir. Varyantların allel pozisyonlarının belirlenmesi için ebeveyn çalışması planlanmıştır, ancak aile gelemediğinden ebeveyn çalışması yapılamamıştır. Bu varyantların karşıt allellerde olmaları durumunda saptanan bu sonuç, “Spastik parapleji 7 (SPG7) hastalığı” ile uyumlu olacaktır.

Tablo 20: Hasta 20'in WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar

Gen Transkript	Genle ilişkili hastalık (OMIM numarası #), Kalıtım paterni	Varyant	Zigosite Okuma (Yüzdesi)	Yorum*
SPG7 NM_003119.4	Otozomal resesif spastik parapleji tip 7	c.2176C>T (p.Gln726Ter)	Heterozigot 72 (%58)	Olası patojen (PVS1, PM2)
		c.618+1G>C	Heterozigot 54 (%59)	Olası patojen (PVS1, PM2)

*Belirlenen varyantların sınıflaması ACMG-AMP 2015 ve ACGS 2019 kılavuzlarına göre yapılmıştır. PVS1: Pathogenic very strong, PM2: Pathogenic moderate 2

4.3.2.18. Hasta 21

Hastada biyoinformatik analizler sonucunda *SPAST* (NM_014946.4) geninde heterozigot c.1216A>G (p.Ile406Val) varyantı saptanmıştır. *SPAST* genindeki heterozigot mutasyonlar “Otozomal dominant spastik parapleji 4 (OMIM # 182601)” ile ilişkilendirilmiştir. Bu varyant, geniş, çok etnik gruptan oluşan genel popülasyonlarda rapor edilmemiştir (99). Tahmin araçları, bu varyantın, doğal kırılma bölgelerini etkilemeden yeni bir ekleme yeri kazanımıyla sonuçlanabileceğine dair bilgi vermiştir. Bu varyant, bu gen ile ilişkili klinik özelliklere sahip birden fazla farklı ailede tanımlanmıştır. Bu varyantın protein fonksiyonu üzerindeki etkisine ilişkin deneysel kanıtların değerlendirilmesi sonuçsuz kalmıştır. Bu varyant, bir hücre hattında ifade edildiğinde 30-bp'lik bir delesyon ile sonuçlanmıştır. Bununla birlikte, transkriptin sadece %20'si etkilenmiştir ve bunun hastalığa neden olmak için yeterli anormal transkript olup

olmadığı belirsizdir kalmıştır (95). Bu varyant yanlış anlamalı patojen varyantların çokça bulunduğu bir bölgede (ekzonik hot-spot) yer almaktadır. Eldeki bilgiler doğrultusunda bu varyant ACMG 2015 ve ACGS 2019 kriterlerine göre değerlendirildiğinde patojen olarak sınıflandırılmıştır (PM1, PM2, PP3, PP5_S).

Tablo 21: Hasta 21'in WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar

Gen Transkript	Genle ilişkili hastalık (OMIM numarası #)	Varyant	Zigosite Okuma (Yüzdesi)	Yorum*
<i>SPAST</i> NM_014946.4	Otozomal dominant spastik parapleji 4 (182601)	c.1216A>G (p.Ile406Val)	Heterozigot 83 (% 43)	Patojen (PM1, PM2, PP3, PP5_S)

*Belirlenen varyantların sınıflaması ACMG-AMP 2015 ve ACGS 2019 kılavuzlarına göre yapılmıştır. PM1: Patojenik moderate 1, PM2: Pathogenic moderate 2, PP3: Patojenik moderate 3, PP3: Pathogenic supporting 3, PP5_S: , Pathogenic supporting 5_Strong

4.3.2.19. Hasta 22

Hastada biyoinformatik analizler sonucunda hastada *ABCD1* geninde saptanan hemizigot c.652C>A yanlış anlamalı varyantı genel toplum verilerinde (GnomAD) bulunmamaktadır. Literatürde aynı mutasyonun tespit edildiği iki erkek hastada Addison kliniği bildirilmiştir (100). Tespit edilmiş olan varyant, gende daha önce bildirilmiş olan patojen varyantların yoğunlaştığı ‘ABC transmembrane type-1’ domaininde lokalize olup in silico tahmin araçlarında patojen olarak değerlendirilmektedir (MT, Polyphen2, SIFT). Bu varyant (c.652C>A) eldeki tüm

veriler göz önüne alınarak ACMG-2015 kriterlerine göre değerlendirildiğinde "olası patojen" olarak yorumlanmıştır (PM1, PM2, PP2, PP3, PP5).

Hastada *ABCD1* geninde saptanan hemizigot c.698C>T yanlış anlamlı varyantı genel toplum verilerinde (GnomAD) ve literatürde (Pubmed, Clinvar, HGMD) bulunmamaktadır. Tespit edilmiş olan varyant, gende daha önce bildirilmiş olan patojen varyantların yoğunlaştığı ‘ABC transmembrane type-1’ domaininde lokalize olup, in silico tahmin araçlarında patojen olarak değerlendirilmektedir. Bu varyant (c.698C>T) eldeki tüm veriler göz önüne alınarak ACMG-2015 kriterlerine göre değerlendirildiğinde "olası patojen" olarak yorumlanmıştır (PM1, PM2, PP2, PP3).

Hastada *ABCD1* geninin 1. ekzonunda saptanan hemizigot mutasyonlar “Erişkin Adrenomyeloneuropati” tanısı ile uyumludur.

Tablo 22: Hasta 22’in WES analizinde saptanan varyantlar ve ilişkili hastalıklar

Gen Transkript	Genle ilişkili hastalık (OMIM numarası #), Kalıtım paterni	Varyant	Zigosite	Yorum*
<i>ABCD1</i> (NM_000033.4)	Adrenolökodistrofi, Yetişkin başlangıçlı adrenomyeloneuropati (300100), XLR	c.652C>A (p.Pro218Thr)	Hemizigot	Olası patojen (PM1, PM2, PP2, PP3, PP5)
		c.698C>T (p.Ala233Val)	Hemizigot	Olası patojen (PM1, PM2, PP2, PP3)

*Belirlenen varyantların sınıflaması ACMG-AMP 2015 ve ACGS 2019 kılavuzlarına göre yapılmıştır. PM1: Patojenik moderate 1, PM2: Pathogenic moderate 2, PP2: Patojenik modarate 2, PP3: Patojenik modarate 3, PP5: Pathogenic supporting

4.3.2.21. Hasta 23

Hastanın WES analizinde klinik ile uyumlu patojen/olası patojen/klinik önemi belirsiz varyant tespit edilmemiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada hastaların %54 (12/22 aile)'ünde kliniği açıklayan genlerde mutasyon(lar) saptandı. Bu oran literatürdeki 53 hastayla ve 55 HSP ilişkili gen içeren panelle yapılan benzer bir retrospektif çalışmaya göre daha yüksek saptanmıştır (% 28.3) (101). Bu oranlar arasındaki fark aşağıdaki nedenlere bağlanabilir.

- Panellerin literatüre eklenen yeni aday genlere göre daha yavaş güncellenmesi ve içerilen gen sayısının görece WES testine göre az kalması
- Bahsi geçen çalışmada (101) 1 hastada homozigot varyant saptanırken bu çalışmada ise 5 hastada (% 23) homozigot varyant saptanmıştır. Toplumumuzda akraba evliliği oranının yüksek olmasının da tanı alma oranlarının yüksek olmasına katkısı bulunması.
- Bu çalışmadaki HSP hastalarını temsil eden evrenin daha küçük olması

HSP'ler klinik ve genetik olarak heterojendir. Daha önce yayınlanmış popülasyona dayalı çalışmalarda en sık görülen otozomal dominant HSP tipi SPG4 ve SPG3A olmuştur (7, 13) . Bu çalışmada önceki çalışmalarla uyumlu olarak otozomal dominant kalıtılan HSP'lerden en sık saptanan SPG4 (*SPAST*) olmuştur

(2/22). SPG3A ise hasta popülasyonumuzda hiç saptanmamıştır. Bu durum SPG3A rapor edilen hastaların %80'inin spastik yürüme bulgusunun ilk dekatta başlamasıyla (102) ve bizim hasta popülasyonumuzu 18 yaş ve üzeri erişkin bireylerin oluşturmasıyla açıklanabilir.

Genel popülasyonda en sık görülen otozomal resesif HSP tipleri sırasıyla SPG5A, SPG7 ve SPG11'dir (29). Çalışmamızda en sık saptanan OR HSP tipi SPG11 olmuştur (2/22). Aynı zamanda SPG4'le birlikte en sık saptanan HSP tipi olmuştur. Bu durum mevcut çalışmadaki HSP hastalarını temsil eden evrenin daha küçük olmasıyla açıklanabilir.

Saptanan diğer HSP'ler birer ailede (1/22) olacak şekilde SPG6, SPG7, SPG15 ve SPG35 olmuştur. Literatürdeki çalışmalarda bu çalışmaya göre mevcut hasta sayısı oldukça fazladır (7, 13). Bu çalışma HSP şüpheli hastaların küçük bir örneğini oluşturmaktadır.

Mevcut çalışmada ailelerin % 36'sında (8/22) HSP ile ilişkili mutasyon saptanmıştır (Hasta 7-8, 10, 13, 17, 18, 19, 20, 21). Hastaların klinik bilgileri gözden geçirildikten sonra ailelerin yaklaşık % 31'inin (7/22) ailesinde en az bir benzer şikayeti olan ancak klinik ya da moleküler tanısı bilinmeyen hasta olduğu öğrenilmiştir. Bunlardan 4 tanesine moleküler tanı konabilmiştir (Hasta 12, 13, 17, 20). Bu tanılardan biri CMT hastalığı iken diğer üçü HSP hastalığıdır. HSP açısından değerlendirildiğinde ailede benzer şikayeti olan hastaların % 42'sinde (3/7) HSP saptanmıştır. Ailesinde benzer öykü bulunmayan hastalarda ise bu oran

% 33 (5/15) olarak saptanmıştır. Bu sonuçlara göre ailede benzer öykü olan hastalarda saptanan mutasyon oranının sporadik hastalara göre daha yüksek gibi görünse de hasta sayısının az olması nedeniyle bu sonucun anlamlılığı tartışmalıdır. Bu oran Norveç'te yapılan bir epidemiyolojik çalışmada daha yüksek oranda bulunmuştur (%49.2 [32/65] ve %14.7 [5/34]) (35). Sporadik HSP tanısı bir dışlama tanısıdır, bu nedenle sporadik hastalarda yanlış tanı, sonraki genetik testlerde mutasyon saptama oranının azalmasına neden olur.

Çalışmadaki hastaların ebeveyları arasında akrabalık bulunma oranı yaklaşık % 45 (10/22) şeklindedir. Klinik bulguları açıklayan moleküler tanıyla saptanan hastalıkların; %66'sı (8/12) otozomal resesif, % 25'i (3/12) otozomal dominant, % 8'i (1/12) X'e bağlı resesif hastalıklardan olmuştur. Çalışmadaki hastalar için WES analizinin genel tanı başarısı %54 (12/22) bulunmuş olup ebeveynleri arasında akrabalık bulunan hastalarda tanı başarısı yaklaşık % 50 (5/10)'dir. Ebeveynleri arasında akrabalık olan hastalardan tanı alanların % 100 (5/5)'ü otozomal resesif kalıtmımlı hastalıklar için tanı almıştır. Otozomal resesif hastalıklar için tanı alan hastaların ise %55'inin (5/9) ebeveynleri arasında akrabalık bulunmaktadır. Akriba evliliğinin otozomal resesif kalıtmımlı hastalıklar için risk artışına neden olduğu bilinmemektedir ve bu çalışma da bu bilgiyi desteklemiştir. Akriba evliliği otozomal resesif hastalıklar için ekstra bir risk oluşturmaktadır ancak bu çalışmada akriba evliliği bulunanların tanı başarısı (%50) genel tanı başarısından (%54) düşük olarak tespit edilmiştir. Bu tespit, WES analizinin akriba evliliğine sahip ebeveynleri olan hastalar için moleküler tanı açısından yeterince ek fayda sağlamadığını göstermektedir. Otozomal resesif

kalıtımla hastalık yapan HSP ilişkili bazı genlerin henüz keşfedilmemiş olması da bu durumun sebeplerinden biri sayılabilir. Ancak genel olarak çalışmamızın evreni küçük (22 aile) olduğundan kesin çıkarımlar yapmak mümkün olamamaktadır.

Yirmi üç HSP hastasının 4'ünde (Hasta 8, 10, 13, 18) muayene esnasında komplike form düşünülmüştür. İki kardeş hastanın birinde pür HSP diğerinde komplike HSP düşünülmüş olup sonuçta iki hastada da aynı varyantlar saptanmıştır (Hasta 7-8). Bu durum HSP'nin klinik heterojenliğini, klinik bulguların aile içinde dahi değişkenlik gösterebildiğine işaret etmektedir. Diğer üç hastada da komplike formlarla uyumlu olabilecek genlerde varyantlar saptanmıştır.

HSP'ler çok erken başlangıçlı olabileceği gibi çok ileri yaşlarda da başlayabilir. Çalışmamıza 18 yaş ve üzeri erişkin bireyler dahil edilmiştir. Yedi hastanın (7/23) semptom gösterme yaşı 18'in altındadır. Çalışmadaki hastalık başlangıç yaşı 4-65 yaş aralığındadır. Semptomları 18 yaş altında (4, 10, 11, 12, 15, 15 yıl ve çocukluk çağı) başlayan 7 hasta bulunmaktadır. Bunlardan 5'i HSP (SPG4, SPG6, SPG11, SPG15, SPG35) tanısı almıştır. Bu HSP'lerden SPG4 ve SPG6 OD olarak kalıtılırken SPG11, SPG15, SPG35 OR olarak kalıtılmaktadır. Semptomları 18 yaş üzerinde (20, 21, 38, 44 yıl) başlayıp HSP saptanan 4 hasta bulunmaktadır. Bu hastalarda sırasıyla SPG11, SPG15, SPG4 ve SPG7 saptanmıştır. SPG7 OD kalıtılırken SPG7 dışındakiler OR olarak kalıtılır. SPG4'ün başlangıç yaşı çok geniş aralıklıdır (1-76 yıl). Bu çalışmayla da bu geniş yelpaze bir kez daha vurgulanmıştır (çocukluk çağı ve 41 yıl). SPG11 çoğunlukla infant veya adolesan dönemde başlamakla birlikte 1-31 yaş aralığında başlar. SPG11'li

hastalarımızın semptom başlangıç yaşları 12 ve 20 yıldır. Bu durum literatürle uyumludur. SPG15’li iki kardeş hastanın birinde hastalık 15 yaşında başlamışken öbüründe 21 yaşında başlamıştır. Sonuç olarak HSP’nin başlangıç yaşı kendi alt tipi içinde ve aynı ailede bile oldukça değişkendir ve bu bulgu hastanın HSP tipini belirlemede yardımcı olamamakta hatta kalıtım paternini tahmin etmede dahi tek başına yol gösterici olamamaktadır.

Bu çalışmada saptanan patojen/olası patojen varyantların ve mevcut klinik ile uyumu değerlendirilmişken, ek olarak klinik anlamı bilinmeyen varyantların hastaların fenotiplerindeki olası etkileri de gözden geçirilmiştir.

5.1. Genotip-fenotip korelasyonları

5.1.1. Hasta 1

Hastanın WES analizinde HSP ile ilişkili genlerde patojen/olası patojen/klinik önemi belirsiz varyant tespit edilmemiştir. Hastanın tanısı WES testinin kısıtlılıklarından dolayı veya henüz keşfedilmemiş bir HSP-gen ilişkisi de konamamış olabilir. WES testinin kısıtlılıkları arasında büyük delesyon ve duplikasyonlar, intronik bölge ve UTR (Untranslated Region) mutasyonları, uniparental dizomi ile meydana gelen hastalıklar, tekrar dizisi hastalıkları, metilasyon bozukluğu, dengeli kromozomal değişiklikler (translokasyon, inversiyon), mitokondriyal genoma bağlı hastalıkların saptanamaması sayılabilir.

5.1.2. Hasta 2

Hastada biyoinformatik analizler sonucunda *PDE8B* (NM_003719.5) geninde heterozigot başlangıç kodonu kaybı (start loss) c.1A>G (p.Met1Val) varyantı saptanmıştır. Varyantı okuma derinliği 13, allel frekansı % 23'dir. Bu varyant Sanger yöntemiyle doğrulanmaya muhtaç bir varyanttır. Teknik sebeplerden dolayı henüz doğrulanamamıştır. Bu varyant ACMG 2015, ACGS 2019 (79, 80) ve ClinGen'in PVS1 (Pathogenic very strong) kriteri için önerilerine (90) göre değerlendirilmiştir. Bu başlangıç kodonu kaybı (start loss) varyantı:

- Başlangıç kodonu kaybına neden olduğu için null varyant olarak değerlendirilmiştir.
- *PDE8B* geni ilişkili otozomal dominant striatal dejenerasyon (OMIM # 609161) hastalığının bilinen mekanizması fonksiyon kaybettirici mutasyonlardır. Üç patojenik null variant literatürde bildirilmiştir (64, 103, 104)
- Bu gende bildirilmiş patojenik varyantlar en yakın çerçeve içi potansiyel başlangıç kodonunun upstream bölgesinde yer almaktadır. (chr5:76645281:A>C, HG19, En yakın potansiyel çerçeve içi başlatma kodonu konumu: 76607851)

Bu bilgilerle bu varyant ClinGen'in PVS1 (Pathogenic very strong) kriteri için önerilerine (90) klinik önemi belirsiz olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca *PDE8B*

geni ilişkili “Otozomal dominant striatal dejenerasyon (OMIM # 609161)” hastalığı bir hareket bozukluğudur. Bu hareket bozukluğunda yavaş ilerleyen dizartikülasyon, yürüme güçlüğü, bradikinezi, rijidite, disdiadokinezi, canlı alt ekstremité refleksleri, bazal ganglionların, özellikle kaudat ve putamenlerin MRG'de görülen simetrik lezyonları, T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal artışı ve T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal azalması görülebilmektedir (105). Bazal gangliyon lezyonları klinik başladıktan sonra prezente olabilmektedir (105). Hastamızda ise yürüme güçlüğü, canlı alt ekstremité refleksleri bulunmakla birlikte hastalığın diğer bulguları henüz gözlenmemiştir. Bu nedenlerle hastanın bu hastalığa sahip olma ihtimali gözardı edilememiştir. Hastanın “Otozomal dominant striatal dejenerasyon (OMIM # 609161)” ve WES analizinin kısıtlılıklarında dolayı WES’te saptanamamış “olası HSP” açısından hastanın takibi planlanmıştır.

5.1.3. Hasta 3

Hastada *SOD1* geninde homozigot yanlış anlamlı (missense) bilinen patojen c.272A>C (p.Asp91Ala) varyantı saptanmıştır. *SOD1* geninde saptanan c.272A>C (p.Asp91Ala) varyantı, daha önce biallelik durumda *SOD1* mutasyonu bulunan ‘Amiyotrofik lateral skleroz’ hastalarında patojen olarak bildirilmiştir [(92) ClinVar ID: 14766, HGMD: CM951182]. Proteinde patojen mutasyonların yoğunlaştığı bir bölgede bulunan (ekzonik hot spot) p.Asp91 rezidüsünü etkileyen başka aminoasit değişimleri de patojen olarak sınıflandırılmaktadır (HGMD: CM124762, CM983681). Deneysel çalışmalar, bu yanlış anlamlı değişikliğin *SOD1* işlevini etkilediğini göstermiştir (106).

Hastanın klinik bulgularına bakıldığında 59 yaşında başlayan dengesizliği ve düşmeleri olması, üst ekstremitelerinde herhangi bir nörolojik defisit bulunmayan hastanın alt ekstremitelerinde güçsüzlük ve dengesiz bulgularının hakim olması, kas gücünün her iki ekstremitede özellikle proksimalde azalmış olması, DTR'lerinin canlı olması, taban cildi refleksinde bilateral ekstansör yanıtı olması, ataksisi olması HSP için çalışmanın dahil etme kriterleriyle [Üst motor nöron bulgusu (hiperrefleksi ve ekstansör plantar yanıt) ya da progresif alt ekstremitde spastisitesi ve güçsüzlüğü] uyumludur. Ancak ALS, HSP'nin ayırıcı tanısına girmektedir (29). HSP ve ALS bazen klinik olarak ayırt edilemez olsa da, altta yatan etiyolojiyi belirlemede yardımcı olduğu bildirilen birkaç faktör vardır. HSP hem inen kortikospinal yolları hem de çıkan dorsal kolonları etkileme eğilimindedir, bu nedenle muayenede azalmış vibrasyon hissi, klinik bir HSP hastasını üst motor nöron dominant ALS'den ayırt etmeye yardımcı olabilir (107). Vibrasyon duyusu kaybına ek olarak, bozukluğun uzun süredir devam eden doğası göz önüne alındığında, hastaların ALS hastalarına kıyasla belirgin ayak deformiteleri olması daha olasıdır. Komplike olmayan HSP'de üst ekstremitelerde refleksler canlı olabilirken, kas güçsüzlüğü veya el becerisi kaybı olma eğilimindedir ve bu yararlı bir ayırt edici özellik olarak yardımcı olabilir. Yukarıdaki klinik özelliklere rağmen, genetik testler, görünüşte sporadik erişkin ve alt ekstremitde başlangıçlı üst motor nöron sendromunun etiyolojisi olarak HSP'yi dışlamak için gerekli olmaya devam etmektedir. Hastamızda vibrasyon duyusunda kayıp bulunmamaktadır ve romberg pozitifdir. Ancak bu bulgular klinik ayırım için yeterli olmamaktadır. Bu nedenlerle, tüm bu bilgiler ışığında tespit edilen sonucun klinikle uyumlu olduğu sonucuna

varılmıştır. Bu durum fenotipik bulguların kesiştiği karmaşık nörolojik hastalıklarda genetik tanının önemini vurgulamaktadır.

5.1.4. Hasta 4

Hastada *PNPLA6* (NM_001166111.2) geninde homozigot yanlış anlamlı klinik önemi bilinmeyen c.3884C>T (p.Ala1295Val) varyantı saptanmıştır. *PNPLA6* genindeki biallelik mutasyonlar otozomal resesif kalıtımla “Laurence-Moon sendromu (OMIM #245800)”, “Boucher-Neuhauser sendromu (OMIM #215470)”, “Oliver-McFarlane sendromu (OMIM #275400)” veya “Otozomal resesif spastik parapleji tip 39 (OMIM #612020)” kliniklerine neden olmaktadır.

Hastanın klinik bulguları göz önünde bulundurulduğunda *PNPLA6* ilişkili diğer klinik tablolar spastisiteye ek olarak diğer sistem bulgularını da barındırdığından (108) hasta bu klinik tablolardan “Otozomal resesif spastik parapleji tip 39 (OMIM #612020)” ile daha uyumlu bulunmuştur.

PNPLA6 ilişkili HSP ile ilgili olarak iki ailede, etkilenen bireylerin çocuklukta başlayan sinsi ilerleyen alt ekstremitelerde spastik kas güçsüzlüğü, üst ve alt ekstremitelerde distal kaslarının ilerleyici kas güçsüzlüğü geliştirdiğini bildirmiştir (109). Elektrofizyolojik çalışmaları, üst ve alt ekstremiteleri etkileyen motor aksonopati ile uyumlu, MRG’lerinin özellikle torasik bölgede omurilik atrofisi gösterdiği bildirilmiştir (109).

Synofzik ve ark. tarafından 20 yaşında hiperrefleksi ve ekstansör plantar yanıt ile spastisite geliştiren SPG39’lu 56 yaşında bir kadın hasta bildirilmiştir (110). Başka bir anomali tanımlanmamıştır ve beyin görüntülemesi normal olarak

bildirilmiştir. Ayrıca 4 yaşında spastik ataksi geliştiren 48 yaşında bir erkek hasta bildirilmiştir. Beyin görüntülemesinde serebellar atrofi nörolojik muayenede hiperrefleksi, ekstansör plantar yanıt bildirilmiştir (110). Bu hastaların fenotipleri, SPG39 ile ilişkili klinik değişkenliği göstermektedir.

Hastamızda saptadığımız varyantın nadir olması, homozigot olması, in silico tahmin araçlarına göre (MutationTaster, SIFT, Polyphen2) hastalık yapıcı olarak değerlendirilmesi, klinik bulguların uyum teşkil etmesi nedeniyle bu varyantın hastanın HSP'si ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu varyant daha önce bildirilmemiştir (ClinVar, PubMed, HGMD Public) ve fonksiyon çalışması bulunmayan bir varyanttır. Bu varyantın patojenitesinin netleşmesi için fonksiyon çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

5.1.5. Hasta 5

Hastada *ALDH18A1* (1-pirolin-5-karboksilat sentetaz) geninde iki ayrı heterozigot klinik önemi bilinmeyen varyant saptanmıştır. Varyantlardan biri yanlış anlamlı (missense) c.1411G>A (p.Val471Ile) varyantı diğeri ise intronik c.88+8C>G varyantıdır. *ALDH18A1* geni ile ilişkili hastalıklar “Otozomal dominant spastik parapleji 9A” ve “Otozomal resesif spastik parapleji 9B” dir.

ALDH18A1 geni prolin, ornitin ve argininin de novo biyosentezinin ilk 2 adımını katalize eden delta-1-pirolin-5-karboksilat sentetaz (P5CS) enzimini kodlar. Bu enzim bifonksiyoneldir. Glutamatı 2 adımda pirolin-5-karboksilat (P5C)'a dönüştürür, L-glutamat 5-kinaz (G5K) ve L-glutamil-5-fosfat redüktaz (G5PR) domainleri tarafından sırayla katalize edilir (111). Otozomal dominant

spastik parapleji 9A hastalarında enzim aktivitesinin azalması bağı olarak plazma sitrülün, ornitin, prolin ve arginin seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir (111).

Saptanmış olan c.1411G>A (p.Val471Ile) varyantı genel toplum verilerinde 55-60 yaş aralığında erkek bir bireyde heterozigot olarak bulunmaktadır (99). Otozomal dominant spastik parapleji 9A’lı şimdiye kadar bildirilen hastalar ilk 30 yaş aralığında bildirilmiştir. Ancak yine de bildirilen hasta sayısının az olması, inkomplet penetrans gibi nedenlerden dolayı bu varyantın OD spastik parapleji 9A ilişkisi ihtimali dışlanamamaktadır.

Saptanmış olan c.88+8C>G varyantı genel toplum verilerinde bulunmamaktadır (99). In silico tahmin araçlarınca kırılmayı bozma ihtimali ile ilgili bir öngörü birliği bulunmamaktadır (MT: hastalık yapıcı, spliceAl: Nötr, dbSCNV Ada: Benign).

Otozomal resesif spastik parapleji 9B görece daha erken yaşta başlayan (32 yaşında bildirilen bir hasta da mevcuttur (112)), entelektüel yetersizliğin eşlik ettiği bir HSP tipidir. Bu nedenle bu hastada Otozomal resesif spastik parapleji 9B (OR-HSP-9B) düşünülmemiştir. Ayrıca hastada OR-HSP-9B hastalığının olabilmesi için varyantların birbirlerine göre karşıt allellerde olduğunun gösterilmesi ve her ikisinin de hastalık yapıcı etkisinin gösterilmesi gerekmektedir.

Bu varyantların tek başına “Otozomal dominant spastik parapleji 9A” kliniğine ya da bileşik heterozigot durumda “Otozomal resesif spastik parapleji 9B” kliniğine neden olma ihtimali bulunmakla birlikte bunun anlaşılabilmesi için fonksiyon çalışmasına gerek duyulmaktadır. Ayrıca hastanın kliniğinin bu varyantlarla ilişkili olmayıp WES testinin kısıtlılıkları nedeniyle saptanamayan

farklı bir varyant ile ilişkili olma ihtimali veya henüz keşfedilmemiş bir HSP geni ile de ilişkili olma ihtimali de bulunmaktadır.

5.1.6. Hasta 6

Hastada 2 farklı gende 3 ayrı heterozigot klinik önemi bilinmeyen varyant saptanmıştır.

“Amiyotrofik lateral skleroz 19” ile ilişkili *ERBB4* geninde saptanan c.654C>T (p.Asp218=) varyantı sinonim olup hastanın klinik bulgularıyla ilişkili olma ihtimali ekarte edilememiştir. Bu varyantın hastalık yapıcı etkisinin olup olmadığının belirlenmesi için fonksiyon çalışmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

“Otozomal resesif spastik parapleji tip 39” ile ilişkili *PNPLA6* geninde biri intronik (c.715-84C>T), biri yanlış anlamlı (c.3296A>G, p.Tyr1099Cys) varyantları saptanmıştır. Bu varyantların bileşik heterozigot durumda “Otozomal resesif spastik parapleji tip 39” kliniğine neden olma ihtimali bulunmakla birlikte bunun anlaşılabilmesi için fonksiyon çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca hastanın kliniğinin bu varyantlarla ilişkili olmayıp WES testinin kısıtlılıkları nedeniyle saptanamayan farklı bir varyant ile ilişkili olma ihtimali veya henüz keşfedilmemiş bir HSP geni ile de ilişkili olma ihtimali de bulunmaktadır.

5.1.7. Hasta 7 ve 8

Hasta 7 ve 8 de “Otozomal resesif spastik parapleji 15 (OMIM # 270700)” ile ilişkili *ZFYVE26* geninde iki ayrı heterozigot patojen varyant saptanmıştır. Sanger dizi analizi yöntemi ile bu varyantların karşıt allellerde oldukları gösterilmiştir. Bu sonuç hastaların klinik bulgularını açıklamaktadır.

“Otozomal resesif spastik parapleji 15, (OMIM # 270700)” tipik olarak erken başlangıçlı bir komplike herediter spastik parapleji tipidir. Alt ekstremitelerde başlayan ve merkezi ve periferik sinir sistemi işlev bozukluğundan kaynaklanan çeşitli belirtilerle ilişkili ilerleyici spastisite ile karakterizedir. Spastisitenin başlangıcı tipik olarak orta-geç çocukluk veya ergenlik döneminde (yani, 5 ila 18 yaş arasında) iken, gelişimsel gecikme veya öğrenme güçlüğü gibi diğer belirtiler, genellikle motor tutulumdan önce ortaya çıkabilir. Erişkin başlangıçlı bireyler de bildirilmiştir. Hastaların %50’sinden fazlasında periventriküler beyaz cevher değişiklikleri gözlenmekteyken, kognitif etkilenme hastaların %85’inden fazlasında görülmektedir (113). Hastaların fenotipleri değişkenlik göstermektedir.

Hasta 7’de pür HSP bulguları görülürken, hasta 7’nin erkek kardeşi hasta 8’de komplike HSP formuna ait bulgular bulunmaktaydı. Hasta 8’de HSP nörolojik bulgularına ek olarak entelektüel yetersizlik, bilateral periventriküler beyaz cevherde hipomiyelinizasyona bağlı simetrik sinyal artışı ve korpus kallozum özellikle korpus anterior ve genu kesiminde daha belirgin atrofik inceltme izlenmiştir.

Yukarıda bahsi geçen bulgular hastaların klinik bulgularıyla uyumlu bulunmuştur. Aynı aile içinde aynı varyantlara sahip iki kardeşte değişken klinik bulguların bulunması aynı HSP tipinin kendi içinde dahi farklı fenotiplere sebep olduğunu göstermektedir.

5.1.8. Hasta 9

Hastada *RETREG1* geninde homozigot patojen c.433C>T (p.Gln145Ter) varyantı saptanmıştır. Bu varyant literatürde herediter duysal ve otonomik nöropatili iki kardeş hastada bildirilmiştir (94).

RETREG1 genindeki biallelik mutasyonlar otozomal resesif kalıtımla “Kalıtsal duysal ve otonomik nöropati tip IIB (HSAN2B) (OMIM # 613115)” kliniğine neden olmaktadır. Kalıtsal duysal ve otonomik nöropati tip II (HSAN2), giderek azalan ağrı, sıcaklık ve dokunma hissi ile karakterizedir. Başlangıç doğumla birlikte olabilir, genellikle puberte öncedir. Duysal kayıp ağırlıklı olarak distaldedir ve alt ekstremiteler üst ekstremitelerden daha şiddetli etkilenir. Zamanla duysal işlev ciddi şekilde azalır. Fark edilmeyen yaralanmalar ve nöropatik cilt, parmakların spontan amputasyonuna veya cerrahi ampütasyon ihtiyacına neden olan ülserasyonlara ve enfeksiyonlara neden olur. Osteomyelit yaygın olarak görülür. Ağrısız kırıklar hastalığı komplike hale getirebilir. Otonomik bozukluklar değişkendir ve daha ileri hastalığı olanlarda hiperhidroz, tonik pupiller ve inkontinans görülebilir (114).

Hastamızdaki klinik bulgulara bakıldığında HSP dahil edilme kriterlerinden progresif alt ekstremitte spastisitesi ve kas güçsüzlüğü kriterini karşılamaktadır. Hastamızda ortaya çıkan ilk bulgu 4-5 yaşlarında alt ekstremitede ortaya çıkan ağır derecede spastisite ve yürüme güçlüğüdür. Ek olarak 25 yaşında iki bacakta ayak bileği hizasının altında sıcaklık ve dokunma-ağrı duyusu azalması şikayeti, bacak kaslarında geceleri olan ağrılı sıçrama şikayeti eklenmiştir. Dokunma-ağrı duyusu azalması ve ağrı şikayetini HSAN2B hastalığı açıklamaktadır. Spastisite ile ilişkili olarak *RETREG1* geninde homozigot patojen varyantı [c.826delA, (p.Ser276Valfs*8)] olan bir Türk ailede spastisite ve yürüme güçlüğü bildirilmiştir (114). Bu bildirim daha önce HSAN2B'de bildirilmemiş olan spastik güçsüzlüğün ilk kez bildirildiği yayın olma özelliğini taşımaktadır (114). Literatür taraması sonucunda bu özelliğe sahip başka bir hastanın varlığına rastlanmadığı için bu çalışma HSAN2B'de spastik güçsüzlüğün ikinci kez bildirildiği çalışma özelliğindedir. Hasta WES analizi sonucunda bilinen HSP genlerinde benign dışı varyant saptanmaması ve spastik güçsüzlük ile ilişkili iki aile bildirimi olması, *RETREG1* genindeki varyantların santral sinir sistemi tutulumu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca HSP'nin birçok formu, kalıtsal nöropatilerle benzer klinik özellikler gösterir (115). Kayda değer örnekler arasında, etkilenen bireylerin erken başlangıçlı el kası kaybı ve alt ekstremitte spastisitesi ile ortaya çıktığı komplike bir HSP formu olan Silver sendromuna neden olan *BSCL2*'deki mutasyonları yer alır (116). *BSCL2* mutasyonları ayrıca iletim bloklu multifokal motor nöropati, Charcot-Marie-Tooth nöropati tip 2 ve distal kalıtsal motor nöropati tip V dahil olmak üzere daha motor

nöron tutulumu olan bir dizi fenotipe neden olabilir (116). *SPG11* mutasyonları ince korpus kallozum eşlik eden otozomal resesif HSP'nin önemli bir nedenidir (117), ancak OR Charcot-Marie Tooth hastalığına da neden olabilir (118). *MARS1*'deki mutasyonlar, bilişsel bozulma ve nefrotik sendromla komplike olan OR HSP'ye ve ayrıca OD Charcot-Marie-Tooth Hastalığı tip 2U'ya neden olur (119, 120). *SPG31*'in nedeni olan *REEP1*'deki mutasyonların, distal kalıtsal motor nöropati tip V'e neden olduğu gösterilmiştir. Biallelik *RNF170* mutasyonlarının yakın zamanda HSP'nin bir nedeni olduğu doğrulanmıştır

5.1.9. Hasta 10

Hastada *FA2H* (NM_024306.5) geninde bileşik heterozigot iki varyant tespit edilmiştir. Bu varyantların karşıt allellerde oldukları gösterilmiştir. Bu varyantlar olası patojen c.379C>T (p.Arg127Ter) varyantı ve klinik önemi bilinmeyen c.602C>T (p.Ser201Leu) varyantıdır. *FA2H* genindeki biallelik mutasyonlar “Otozomal resesif Spastik parapleji 35” kliniğine neden olmaktadır.

Otozomal Resesif Spastik parapleji 35 (Yağ Asidi Hidroksilaz ilişkili Nörodejenerasyon), hastalık seyrinin erken dönemlerinde kortikospinal sistem tutulumu (spastisite), karma hareket bozukluğu (ataksi/distoni) ve göz bulguları (optik atrofi, okulomotor anormallikler) dahil olmak üzere merkezi sinir sistemi tutulumu ve sonrasında progresif entelektüel etkilenme ve nöbetler ile karakterizedir. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte distoni ve spastisite, ambulasyon yeteneğini kaybolmasına yol açar. Yaşam beklentisi değişkendir. Otozomal resesif spastik

parapleji 35, beyin demir birikimi ile nörodejenerasyonun [(NBIA: Neurodegeneration with brain iron accumulation)] bir alt tipi olarak kabul edilir (121).

Hastanın klinik bulguları göz önünde bulundurulduğunda (küçüklüğünden beri konuşma bozukluğu, 15-16 yaşlarında başlayan yürüme bozukluğu, dengede duramama, merdiven inmede zorlanma, bacaklarda kasılma, idrar inkontinansı şikayetleri) “Otozomal Resesif Spastik parapleji 35” ile uyumlu bulunmuştur. Bu varyantlarının hastanın klinik bulgularını açıklama ihtimali bulunmaktadır ve ancak özellikle klinik önemi bilinmeyen c.602C>T (p.Ser201Leu) varyantı için ileri fonksiyon çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

5.1.10. Hasta 11

Hastada *DYNC1H1* geninde heterozigot klinik önemi bilinmeyen c.3845T>G (p.Ile1282Arg) varyantı saptanmıştır. *DYNC1H1* genindeki heterozigot mutasyonlar “Aksonal tip Charcot-Marie-Tooth hastalığı tip 20”, “Alt ekstremitte predominant spinal musküler atrofi 1”, “Otozomal dominant mental retardasyon 13” fenotipleri ile ilişkilendirilmiştir.

Tespit edilen varyant HSP ilişkili bir gende bulunmamaktadır ve klinik önemi bilinmemektedir. Ancak etkilenen bireylerin çok çeşitli klinik varyasyona sahip olduğu bir ailede, *DYNC1H1* geninde heterozigot bir varyant (c.1826T > C; p.Ile609Thr) tanımlanmıştır. Bazı bireylerde tipik alt motor nöron fenotipini arefleksi ve denervasyon ile prezente olsa da, ailenin diğer etkilenmiş üyeleri kas

güçsüzlüğü ve atrofisi, hiperrefleksi ve baskın bir üst motor nöron hastalığını düşündüren denervasyonun olmaması ile başvurmuştur. Ek olarak, etkilenen bazı bireyler, hiperrefleksi ve denervasyon ile karakterize, alt ve üst motor nöron bulgularının bir kombinasyonu ile ara fenotip ile başvurmuştur (122). Bizim hastamızın bilateral bacak posteriorunda çok şiddetli ağrı olması mevcut hastalığın duyuşsal bir komponenti de olduğunu düşündürmektedir.

Bu bilgilerle bu varyantın hastanın klinik bulgularını açıklama ihtimali bulunmaktadır ve ileri fonksiyon çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Hastanın tanısı WES analizinin kısıtlılıklarından dolayı veya henüz keşfedilmemiş bir HSP-gen ilişkisi nedeniyle de konamamış olabilir.

5.1.11. Hasta 12

Hastada *MME* geninde homozigot patojen c.1408G>T (p.Glu470Ter) varyantı saptanmıştır. *MME* genindeki monoallelilik mutasyonlar otozomal dominant kalıtımla “Spinocerebellar ataksi 43 (OMIM # 617018)”, monoallelilik ve biallelik mutasyonlar mutasyonlar “Aksonal tip 2T Charcot-Marie-Tooth hastalığı (OMIM # 617017)” ile ilişkilendirilmiştir.

MME genindeki biallelik fonksiyon kaybettiren mutasyonlar Aksonal tip 2T Charcot-Marie-Tooth hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (123). Aksonal tip 2T Charcot-Marie-Tooth hastalığı orta yaşlarda başlayan, yavaş ilerleyen otozomal resesif bir sensorimotor periferik nöropatidir (123). Bu hastalıkta periferik

nöropatiye bağlı distal kas güçsüzlüğü ve atrofisi, aksonal sensorimotor nöropati, distal duyuusal etkilenme, düşük ayak, yürüme bozukluğu, hiporefleksi, arefleksi bildirilmiştir (124). Başlangıç yaşı 36-56 yaş aralığındadır (124).

Hastanın klinik bulguları incelendiğinde alt ve üst ekstremitte kasları atrofik görünümde olması ve alt ekstremitte iğne EMG'sinde distalde daha belirgin, motor nöropati ile uyumlu bulgular elde edilmesi Aksonal tip 2T Charcot-Marie-Tooth hastalığı ile uyumlu olduğunu düşündürmüştür. Ancak bu sonuç hastada bulunan patlayıcı tarzda konuşma ve hiperrefleksi bulgularını açıklamamaktadır. Bu durum *MME* geni ile henüz farkedilmemiş bir santral sinir sistemi tutulumu ilişkisine bağlı olabilmekle birlikte hastaya yapılan nörolojik muayenenin zamanlaması ve subjektif olması ile de ilişkili olabilir.

5.1.12. Hasta 13

Hastada *SPG11* geninde homozigot c.5122-3C>G varyantı saptanmıştır. *SPG11* genindeki biallelik mutasyonlar otozomal resesif kalıtımla “Juvenil amiyotrofik lateral skleroz 5 (OMIM # 602099)”, “Aksonal tip 2X Charcot-Marie-Tooth hastalığı (OMIM # 616668)” ve “Otozomal resesif spastik parapleji 11 (OMIM # 604360)” klinikleri ile ilişkilendirilmiştir.

Spastik parapleji 11 (SPG11), alt ekstremitelerde ilerleyici spastisite ve kas güçsüzlüğü, çocuklukta öğrenme güçlükleri ve/veya ilerleyici bilişsel gerileme ile birlikte hafif entelektüel yetersizlik, periferik nöropati, psödobulbar tutulum ve üst ekstremitelerde artmış refleksler ile karakterizedir. Daha az görülen bulguları şu

şekildedir: Serebellar belirtiler (ataksi, nistagmus), retinal dejenerasyon, pes kavus, skolyoz ve korpus kallozumun incelmesini içeren karakteristik beyin MRG özelliklerine sahip parkinsonizm. Başlangıç, esas olarak bebeklik veya puberte döneminde (1-31 yaş) ve nadir durumlarda 60 yaş kadar geç ortaya çıkar. Etkilenen bireylerin çoğu, hastalık başlangıcından bir veya yirmi yıl sonra tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir. Beyin MRG'sinde ince korpus kallozum, serebellum ve beyin sapının atrofisi ve beyaz cevher hiperintensiteleri görülebilmektedir (15).

Hasta 13'ün klinik bulguları incelendiğinde bu sonuç ilerleyici yürüme bozukluğunu, üst ekstremitelerde uyuşma şikayetini (nöropati), retinopati ve ince korpus kallozum bulgusunu açıklamaktadır. SPG11 hastalarının %90'ından fazlasında ince korpus kallozum bildirilmiştir (15) ve hastamızın kranial MRG'sinde gözlenen ince korpus kallozum bu bilgiyle uyumlu olarak gözlenmiştir.

Hastada saptanan c.5122-3C>G varyantı daha önce literatürde (PubMed), varyant veritabanlarında (ClinVar, HGMD Public) ve genel toplum toplu verilerinde (GnomAD) bildirilmemiştir. In silico tahmin araçlarınca (dbSNV, Splice AI) kırılmayı (splicing) bozduğu öngörülmüştür. Bu bilgiler ışığında ve hastanın klinik bulguları göz önünde bulundurulduğunda bu varyant ACMG 2015 kılavuzuna göre değerlendirilmiş ve klinik önemi belirsiz/olası patojen olarak yorumlanmıştır (PM2, PP3, PM3_P, PP4). Bu sonucun "Spastik parapleji 11" kliniği ile uyumlu olabileceği düşünülmüştür. Ancak yine de bu varyant için fonksiyon çalışması yapılması gerekmektedir.

5.1.13. Hasta 14 ve 15

Hastanın WES analizinde klinik ile uyumlu patojen/olası patojen/klinik önemi belirsiz varyant tespit edilmemiştir. Hastanın tanısı WES testinin kısıtlılıklarından dolayı veya henüz keşfedilmemiş bir HSP-gen ilişkisi nedeniyle de konamamış olabilir.

5.1.14. Hasta 16

Hastanın WES analizinde HSP ile ilişkili genlerde patojen/olası patojen/klinik önemi belirsiz varyant tespit edilmemiştir. Hastanın tanısı WES testinin kısıtlılıklarından dolayı veya henüz keşfedilmemiş bir HSP-gen ilişkisi nedeniyle de konamamış olabilir. Ayrıca hastaya uygulanan kemoterapi protokolüne (vinkristin, metilprednizolon) bağlı bir yan etki olarak periferik nöropatiye rastlanabilir. Hastanın nörolojik muayenesinde sağ diz altından itibaren seviye veren hipoestezi saptanmıştır. Hastanın kliniğinin duysal bir komponenti de bulunduğundan bu ihtimal göz ardı edilememektedir.

Periferik nöropati, vinkristin ile ilişkili sık görülen bir tedavi ile ilişkili yan etkidir. Vinkristin sıklıkla non-Hodgkin lenfomada kullanılan R-CHOP, R-CVP ve R-GCOP gibi tedavi rejimlerinde kullanılan bir antineoplastiktir (125). Vinkristin tübüline bağlanarak mitotik iğ iplikçilerindeki mikrotübül formasyonunu bozarak etkileyen bir vinka alkaloididir. Bu durum hücre ölümüne neden olur ve ayrıca sinirlere zarar verir. Bu sinir hasarı, nöropati, paresteziler, duysal bozukluklar, kas güçsüzlüğü ve nöbetler olarak ortaya çıkabilen ve uzun süreli etkileyen kümülatif

dozlarla ilişkilendirilen yaygın olarak görülen nörolojik doz sınırlayıcı yan etkilerle sonuçlanır. Önceki çalışmalar, vinkristin ile tedavi edilen hastaların %30-40'ında vinkristin ile indüklenen periferik nöropatinin (VIPN) meydana geldiğini ve sıklığının birden fazla ajanla tedavi edildiğinde ve spesifik kemoterapi rejimlerine ve maruz kalma süresine bağlı olarak arttığını göstermiştir (126, 127).

Ayrıca hastada WES yöntemi ile tanımlanamamış bir HSP olabilir. Bu altta yatan HSP, hastaya uygulanan kemoterapi ile progrese olmuş olabilir.

5.1.15. Hasta 17

Hastada *NIPA1* geninde heterozigot bilinen patojen c.316G>A (p.Gly106Arg) varyantı saptanmıştır. *NIPA1* “Otozomal dominant spastik parapleji 6 (OMIM # 600363)” ile ilişkilidir.

SPG6, tüm otozomal dominant SPG hastalarının yaklaşık %1'ini oluşturan çok nadir bir HSP şeklidir. Fenotipler genellikle pür polinöropatiyi içerir; bununla birlikte idiyopatik jeneralize epilepsiyi içeren komplike formlar da tanımlanmıştır (128). Hastamızdaki bulgular pür HSP ile uyumlu bulunmuştur. Ayrıca hastamızın babası ve iki kardeşinde yürüme bozukluğu olması otozomal dominant kalıtılan HSP düşündürmüştür. Bu bilgiler doğrultusundan saptanan sonuç hastanın kliniği ile uyumlu bulunmuştur.

5.1.16. Hasta 18

Hastada *SPG11* geninde homozigot çerçeve kaydırıcı bilinen patojen c.733_734delAT (p.Met245ValfsTer2) varyantı saptanmıştır. *SPG11* genindeki biallelik mutasyonlar “Otozomal resesif spastik parapleji 11 (OMIM # 604360)”, “Juvenil amiyotrofik lateral skleroz 5 (OMIM # 602099)” veya “Aksonal tip 2X Charcot-Marie-Tooth hastalığı (OMIM # 616668)” klinikleri ile ilişkilendirilmiştir.

Spastik parapleji 11 (SPG11) hastalığından hasta 13 te bahsedilmiştir (5.1.12 Hasta 13).

Hasta18 klinik bulgularıyla birlikte incelendiğinde konuşmasının ve motor gelişim basamaklarının geç olması, hafif derecede entelektüel yetersizliği, strabismusu olması, yürümede ilerleyici bozulma ve alt ekstremitelerde kas güçsüzlüğü olması ve disartikülasyon mevcudiyeti komplike bir HSP’ye işaret etmiştir ve bu sonuç SPG11 ile uyumlu bulunmuştur. Ayrıca EMG’si motor nöron ve aksonlarına ait ağırlıklı kronik yaygın nörojenik tutulum lehine değerlendirilmiştir. Periferik nöropati SPG11’in bulgularından bir tanesidir. Bu sonuç ilerleyici yürüme bozukluğunu, üst ekstremitelerde uyuşma şikayetini (nöropati), retinopatiyi açıklamaktadır. SPG11 hastalarının %90’ından fazlasında ince korpus kallozum bildirilmesine rağmen hastanın kranial MRG’sinde ince korpus kallozum gözlenmemiştir. Hastada beyin görüntülemesinde gözlenen hiperintens demyelinizan patolojiler düşündüren non spesifik fokal sinyal değişiklikleri SPG11’de görülen beyaz cevher hiperintensiteleri ile uyumludur (15).

5.1.17. Hasta 19

Hastada *SPAST* geninde heterozigot olası patojen c.1156_1158dup (p.Asn386dup) varyantı saptanmıştır. *SPAST* genindeki heterozigot mutasyonlar “Otozomal dominant spastik parapleji 4 (OMIM # 182601)” ile ilişkilendirilmiştir.

Otozomal dominant spastik parapleji 4, sinisi ilerleyen bilateral alt ekstremitte yürüyüş spastisitesi ile karakterizedir. Etkilenen bireylerin %50'sinden fazlasının bacaklarında bir miktar güçsüzlük ve ayak bileklerinde bozulmuş vibrasyon duyusu vardır. Sfinkter rahatsızlıkları çok yaygındır. Semptomlar bir yaş kadar erken ve 76 yaş kadar geç başlayabilmesine rağmen, çoğunlukla genç erişkinlik döneminde başlar. Aile içi klinik değişkenlik oldukça fazladır (129).

Hasta klinik bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde, ilerleyen yürüme bozukluğu ve kas güçsüzlüğü, gaita inkontinansı, alt ekstremitelerde spastisite, hiperrefleksi, spastik ve ataksik yürüyüş şikayetleri bu sonuçla açıklanmaktadır.

5.1.18. Hasta 20

Hastada *SPG7* geninde iki ayrı heterozigot olası patojen varyant tespit edilmiştir. Bu varyantlar c.2176C>T (p.Gln726Ter) ve c.618+1G>C varyantlarıdır. *SPG7* genindeki biallelik mutasyonlar “Otozomal resesif Spastik parapleji 7 (OMIM # 607259)” kliniğine neden olmaktadır.

Otozomal resesif Spastik parapleji 7, sinsi ilerleyen bilateral alt ekstremitte kas güçsüzlüğü ve spastisitesi ile karakterizedir. Etkilenen bireylerin çoğunda vibrasyon duyusu ve serebellar belirtiler azalmıştır. Semptomlar 11 yaş kadar erken ve 72 yaş kadar geç başlasa da, başlangıç çoğunlukla yetişkinlik dönemindedir. Ataksi (yürüyüş ve ekstremiteler), spastik dizatri, disfaji, soluk optik diskler, nistagmus, strabismus, ptozis, işitme kaybı, motor ve duyuşal nöropati, amiyotrofi, skolyoz, pes kavus ve üriner sfinkter rahatsızlıkları gibi ek özellikler görülebilir (130).

Hasta klinik bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde progresif denge bozukluğu, kas güçsüzlüğü şikayetleriyle bu sonuç uyumlu bulunmuştur. Benzer şikayetler hastanın erkek kardeşinde de mevcut olması otozomal resesif kalıtım paternini desteklemektedir.

Yukarıda bahsi geçen varyantların hastalık yapabilmesi için karşıt allellerde bulunması gerekmektedir. Varyantların allel pozisyonlarının belirlenmesi için ebeveyn çalışması planlanmıştır, ancak aile gelemediğinden ebeveyn çalışması ve etkilenmiş kardeşten doğrulama yapılamamıştır. Bu varyantların karşıt allellerde olmaları durumunda saptanan bu sonuç, “Spastik parapleji 7 (SPG7) hastalığı” ile uyumlu olacaktır.

5.1.19. Hasta 21

Hastada *SPAST* geninde heterozigot bilinen patojen c.1216A>G (p.Ile406Val) varyantı saptanmıştır. *SPAST* genindeki heterozigot mutasyonlar “Otozomal dominant spastik parapleji 4 (OMIM # 182601)” ile ilişkilendirilmiştir.

Otozomal dominant spastik parapleji 4, hasta 20’de tartışılmıştır (5.19 Hasta 20). Hasta 21, klinik bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde hastadaki yürüme bozukluğu şikayetini açıklamaktadır. Bu sonuç hastanın klinik bulguları ile uyumlu bulunmuştur.

5.1.20. Hasta 22

Hastada hastada *ABCD1* geninde 2 ayrı hemizigot olası patojen varyant saptanmıştır. *ABCD1* geni X kromozomu üzerinde yer almakta olup, Adrenolökodistrofi, Yetişkin başlangıçlı adrenomiyelonöropati kliniklerine neden olmaktadır.

X’e bağlı Adrenolökodistrofi, sinir sistemi beyaz cevherini ve adrenal korteksi etkiler (131). Etkilenen erkeklerde üç ana fenotip görülür:

- Çocukluk çağı serebral formu en sık olarak 4-8 yaş arasında ortaya çıkar. Başlangıçta dikkat eksikliği bozukluğuna veya hiperaktiviteye benzer; Bilişsel bozukluk, davranış bozukluğu, görme, işitme ve motor fonksiyonda progresif bozulma başlangıç semptomlarını takip eder ve genellikle 6 ay-2 yıl içinde tamamen engelliliğe yol açar. Çoğu birey,

nörolojik rahatsızlıkların ilk görüldüğü anda adrenokortikal fonksiyonda bozulmaya sahiptir (131).

- Adrenomiyelonöropati (AMN), en yaygın olarak yirmili yaşlarında veya orta yaşlarındaki bir bireyde, alt ekstremitelerde progresif katılık ve güçsüzlük, sfinkter rahatsızlıkları, cinsel işlev bozukluğu ve sıklıkla bozulmuş adrenokortikal fonksiyon olarak kendini gösterir; tüm semptomlar on yıllar boyunca progresiftir.
- "Yalnızca Addison hastalığı", nörolojik anormallik kanıtı olmaksızın, 2 yaş ile yetişkinlik arasında ve en yaygın olarak 7,5 yaşında primer adrenokortikal yetmezlik ile kendini gösterir; bununla birlikte, bir dereceye kadar nörolojik engellilik (en yaygın olarak AMN) genellikle orta yaşta gelişir (131).

Kadın heterozigot taşıyıcıların %20'sinden fazlası orta yaş veya sonrasında hafif-orta derecede spastik paraparezi geliştirir. Adrenal fonksiyon genellikle normaldir (131).

Hasta klinik bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde, 25 yaşında başlayan progresif yürüme güçlüğü, bilateral alt ekstremitelerde tonus artışı, plantar yanıtın ekstensör olması, DTR'lerin global canlı oluşu hastada HSP düşündürmüştür. Ancak HSP ve AMN klinik bulguları örtüşebilmektedir. Literatürdeki 53 hasta içeren benzer bir retrospektif çalışmada 3 erkek hastada HSP ilişkili genlerde varyant saptanmamış olup, *ABCD1* geninde mutasyonlar saptanmıştır (101).

AMN'nin ana şikayeti, HSP'ye benzer yavaş ilerleyen spastik yürüyüştür (132). AMN ve HSP oldukça farklı hastalıklardır ve çoğu durumda kolayca ayırt edilebilirler. Ancak, AMN bazen pür HSP olarak yanlış teşhis edildiği olmuştur (133, 134). Özellikle pür HSP olarak prezente olan bir hastada erkekten erkeğe geçiş olmadığında, AMN düşünülmeli ve *ABCD1* geni dizilenmeli veya VLCFA (Çok uzun zincirli yağ asitleri) plazma konsantrasyonu ölçülmelidir.

AMN ile komplike olmayan HSP'nin her ikisinde de spastik paraparezi oluşur ve alt ekstremitelerde üriner semptomlar ve hafif duyuşal semptom ve bulgularla ilişkili olabilir. HSP'de beyin ve omuriliğin MRG'si genellikle normaldir, ancak bazı kişilerde torasik omurilikte atrofi gözlemlenmiştir (135). Benzer şekilde, AMN'de beyin MRG anomalisi genellikle eşlik etmez. VLCFA'ların plazma konsantrasyonu, semptomlardan bağımsız olarak X-ALD'li erkeklerin %99'undan fazlasında yükselir; bu test, kadın taşıyıcılarda yaklaşık %85'lik bir duyarlılığa sahiptir (136). Nörofizyolojik çalışmalar da dikkatle yorumlanmalıdır. Pür HSP aileleri anormal sinir iletim hızlarına sahip olabilir (137). AMN'de periferik sinir fonksiyonu anormallikleri sık olmakla birlikte kural değildir (138).

Yüksek klinik heterojenite nedeniyle, HSP'lerin klinik belirtilerin spesifik değildir ve adrenomiyelonöropati ayırıcı olarak tanı konması zorluk teşkil etmektedir.

Bu bilgiler ışığında hastada saptanan bu sonucun Hastada *ABCD1* geninde hemizigot mutasyonlar “Erişkin Adrenomyelonöropati” tanısı ile uyumlu olduğu

düşünülmüştür. Hasta ayrıca Addison hastalığı için ilgili bölüm tarafından takibe alınmıştır.

HSP ve ALS'ye neden olabilen birçok ortak gen vardır. Örneğin, *ERLIN1*'deki mutasyonlar SPG62'ye neden olur ancak yavaş ilerleyen erken başlangıçlı ALS'nin nedeni de olabilir (139). SPG18'e neden olan *ERLIN2* mutasyonları, hızla ilerleyen ALS'ye dönüşebilir (140) veya juvenil primer lateral skleroza (141) neden olabilir. Özellikle, Erlin1 ve erlin2, halka şeklinde bir komplike halinde birleşen oldukça homoloji gösteren endoplazmik retikulum membran proteinleridir (142). ALS fenotiplerine neden olduğu düşünülen HSP genlerinin diğer örnekleri arasında *SPG11* ve *BSCL2* bulunur (143, 144).

5.1.21. Hasta 23

Hastanın WES analizinde HSP ile ilişkili genlerde patojen/olası patojen/klinik önemi belirsiz varyant tespit edilmemiştir. Hastanın tanısı WES testinin kısıtlılıklarından dolayı veya henüz keşfedilmemiş bir HSP-gen ilişkisi de konamamış olabilir.

5.2. WES testinin tanı başarısı ve tanı algoritmasındaki yeri

HSP'nin moleküler genetik tanısı, zaman zaman HSP dışı ataksik-spastik veya spastik-distonik sendromlardan güçlükle ayırt edilebilen durumların klinik ve genetik heterojenliği göz önüne alındığında oldukça zordur (145).

Derinlemesine araştırılmış HSP hastalarından oluşan büyük kohortlar üzerinde yapılan son çalışmalar, genetik olarak çözülmüş hastaların oranlarının %50'ye kadar ulaşabileceğini göstermiştir (6, 14).

Fenotipik karmaşıklık, aile içi ve aileler arası klinik ve genetik heterojenlik kural olduğundan HSP için kesin bir moleküler tanıya ulaşmak genellikle zor ve maliyetlidir. Yeni genomik analiz araçları – özellikle yeni nesil dizileme teknolojileri – bu tanı problemine bir yaklaşım getirmiştir. Birçok genin maliyet etkin ve eş zamanlı analizine izin veren yeni nesil dizileme yöntemi, oldukça değişken genetik heterojenliğe sahip hastalıkların moleküler genetik değerlendirmesine iyi bir seçenek olarak ortaya çıkmıştır. Son zamanlarda, bazı çalışmalarda NGS kullanılarak genetik olarak çözülmüş HSP vakalarının yüzdeleri %50'ye yakındır (6, 14) . İlginç bir şekilde, Schüle ve ark. çok büyük bir kohortta, tek gen testi, hedefli ve WES yoluyla çoklu bir yaklaşımın, ailesel OD veya OR hastalarının yaklaşık %60'ında, ancak sporadik hastaların yalnızca %28'inde tanı konmasını sağladığını göstermiştir (6). Bu çalışma %59 oranında tanı koyma oranı ile literatürdeki sonuçlarla uyumludur. Ancak sporadik hastalar ile ailede benzer öykü bulunan hastalarda saptanan mutasyon oranının arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

HSP ilişkili oldukça geniş ve hızla genişleyen bir gen listesi vardır, bu da gen panellerinin güncel tutulmasını zorlaştırır. Ayrıca HSP ve diğer nörolojik hastalıklar arasında yüksek derecede fenotipik örtüşme vardır ve bu da analiz için doğru paneli seçmede sorunlara yol açar. Hedeflenen gen panellerinin kullanımı, WES ve tüm genom dizileme (WGS) dahil olmak üzere tanı sürecindeki zorlukların üstesinden gelmek için genetik test stratejileri, HSP için kişiselleştirilmiş tedavilere erişimin ilk basamağı olabileceğinden oldukça önem arz etmektedir.

Yüksek oranda genetik heterojenliğe neden olan birçok HSP geni vardır. HSP araştırmasının hızlı ilerlemesi nedeniyle, düzenli olarak yeni genler tanımlanmaya devam etmektedir. Yakın zamanda tanımlanmış HSP genlerinin örnekleri arasında *UCHL1* (SPG79), *UBAP1* (SPG80), *SELENOI* (SPG81), *PCYT2* (SPG82), *HPDL* (SPG83) yer alır (115). Bu nedenlerle WES testinin, gen panellerine göre bir diğer avantajı olarak sayılabilir.

HSP, tipik olarak komplike fenotiplere neden olan SPG lokuslarının dışındaki başka birçok gendeki mutasyonlardan kaynaklanabilir. Örneğin, *OPA3*'teki patojenik varyantlar, optik atrofi ve alt ekstremitte spastisitesi ile karakterize bir optik atrofi ve katarakt sendromuna neden olabilir (146). *PEX16*'daki mutasyonların, serebellar ataksi ve distoni ile komplike HSP'ye neden olduğu gösterilmiştir (147, 148). *TUBB4A* mutasyonları başlangıçta DYT4 distoninin bir nedeni olarak tanımlanmıştır, ancak daha sonra HSP'nin bir nedeni olarak rapor edilmiştir (149). HSP'yi taklit edebilen bir diğer hastalık grubu da nörometabolik bozukluklardır (115). Bu bozuklukların kendine özgü klinik

özellikleri ve biyokimyasal bulguları olabilir. Erkeklerde ve taşıyıcı kadınlarda spastik paraplejiye neden olabilen adrenolökodistrofi ve adrenomiyelonöropati ile ilişkili gen olan *ABCD1*'deki mutasyonları buna örnek olarak verilebilir (150). DOPA-yanıtlı distoni, HSP olarak yanlış teşhis edilebilir ve tipik olarak, levodopaya yanıt verir (151). *MMACHC* genindeki patojenik biallelik varyantlara bağlı metilmalonik asidüri ile kombine homosisteinemi, HSP'nin tedavi edilebilir bir nedeni olarak vurgulanmıştır (152). Bu nadir hastalıktan şüphelenildiğinde idrar metilmalonik asit ve serum homosistein düzeylerinin test edilmesi ve *MMACHC* geninin dizilenmesi kritik öneme sahiptir (152). Ağır 5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz eksikliğinin de betain ve vitaminlerle tedaviye yanıt veren komplike HSP fenotipinin bir nedeni olduğu bildirilmiştir (153). Ek olarak, serebrotendinöz ksantomatozis de HSP'yi taklit edebilir ve kenodeoksikolik asit ile tedavi edilebilir (154). HSP ile kalıtsal ataksi formları, periferik nöropati, amiotrofik lateral skleroz (ALS) ve Parkinson hastalığı gibi diğer nörolojik hastalıklar arasında büyük bir örtüşme bulunmaktadır (115). Genetik testler genellikle belirli bir hastalık kategorisine uyarlanmış gen panelleri ile gerçekleştirilir ve bu nedenle doğru bir klinik sınıflandırma, tanısal başarıyı önemli ölçüde etkileyebilecek kritik bir adım haline getirir. Yine bu nedenlerle de WES testinin, gen panellerine göre seçilmesi daha avantajlı olabilir. Bu çalışmada HSP fenotipi gösteren 22 WES analizinden elde edilen sonuçlar aktarılmıştır. Hastaların 8'sinde HSP ilişkili patojen/olası patojen varyantlar belirlenirken, 1 hastada ALS, 1 hastada HSANIIIB, 1 hastada Aksonal tip 2T Charcot-Marie-Tooth hastalığı, 1 hastada AMN genlerinde

patojen/olası patojen varyantlar saptanmıştır. Bu nedenle HSP tanısı için HSP panel analizi yerine WES testi seçilmesi isabetli olmuştur.

HSP'nin genetik tanısı hala büyük bir zorluk teşkil etmektedir ve hangi yaklaşımın seçileceği konusunda net bir kılavuz bulunmamaktadır. Bununla birlikte, hedefe yönelik tedaviler kullanılabilir hale geldikçe, genetik tanının hızlı ve doğru bir şekilde belirlenmesi ihtiyacı giderek daha önemli hale gelecektir.

WES klasik bir nörolojik bozukluğun olağandışı bir sunumunu çözme ve klinik bir yanlış tanıyı düzeltme imkanı verir. Ancak WES analizi ile yapısal anomaliler, kopya sayısı değişiklikleri, kodlamayan bölge mutasyonları (intronik, düzenleyici bölge, intergenik bölge vb.), uniparental dizomi, metilasyon bozuklukları, dinamik mutasyonlar ve mitokondriyal DNA varyantları saptanamamaktadır (155). Çalışmamızda tanı almayan hastaların, HSP etiyolojisinde WES yöntemi ile saptanamayan belirtilen mekanizmaların bulunma olasılığının yanında, etiyolojinin ortaya konamamış kazanılmış bir durumla da ilgili olma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

HSP'de rutin moleküler tanı konusunda en büyük çalışma olan 1550 hasta üzerinde hedeflenen bir multigen panelinin kullanılması, yaklaşık %31 tanı konmasını sağlamıştır (156). Bu çalışmada kullanılan panel, çoğu mutasyon az sayıda gende yoğunlaşmış olsa bile (%77'si 10 gende) tek bir testte çok sayıda HSP ile ilişkili genin taranmasını sağlamıştır. WES ve hedeflenen gen panellerinin maliyeti artık benzer olsa bile, NGS paneli, mevcut ekzom veri setlerinde yapısal

yeniden düzenlemeleri de tespit edebilmiştir. Bu yapısal varyantlar, patojenik HSP varyantlarının önemli bir bölümünü temsil etmiştir (hastaların %6,1'i). Bu nedenle, tanı konamayan ailelerde, birlikte tanı oranını %50'ye kadar artıran, multigen paneli ve ardından WES veya WGS kullanan iki aşamalı bir yaklaşımı önerilmiştir (156). HSP ile ilişkili genlerde yeni varyantlar keşfetmeye devam etmek ve daha fazla hastayı tanımlamak, ilişkili geniş fenotipi kapsamak ve vakaların %50'sinin hala bilinen bir etiyolojisi olmadığı göz önüne alındığında, hastalara ve ailelerine tanı koymak için önemlidir.

6. SONUÇLAR

- Bu çalışmada hereditör spastik parapleji ön tanılı hastalarda etiyolojinin tüm ekzom dizi analizi verileriyle kesitsel olarak değerlendirilmesi ile elde edilen sonuçlar, genotip-fenotip korelasyonu yapılarak yorumlanmıştır.
- HSP klinik bulgularına sahip 12 farklı ailede büyük bir olasılıkla etiyolojiyi açıklayabilecek moleküler bir tanı elde edilmiştir.
- Toplam 10 farklı gende 4'ü ilk kez bu çalışmada olacak şekilde (novel) mutasyon (*ZFYVE26*, *SPG11*, *SPAST*, *SPG7*) saptanmıştır. En sık saptanan genler *SPAST* ve *SPG11* genleri olmuştur.

- Özellikle pür HSP olarak prezente olan bir hastada erkekten erkeğe geçiş olmadığında, AMN düşünölmeli ve *ABCD1* geni dizilenmeli veya VLCFA plazma konsantrasyonu ölçölmelidir.
- Bu alışma HSP ayırıcı tanısının geniş bir spektrumda değerlendirilmesi gerektiğini ve WES gibi kapsamlı analizlerin ayırıcı tanıdaki faydasını vurgulamaktadır.
- Bu çalışmanın bir kısıtlılığı olarak intragenik delesyon-duplikasyon analizi yapılamamıştır. Özellikle ekzon delesyonlarının göreceli olarak daha sık göröldüğü *SPAST* geni için önem arz etmektedir.
- Bu çalışmanın diğer bir kısıtlılığı olarak saptanan klinik önemi belirsiz varyantlara fonksiyon çalışması yapılamamıştır. Fonksiyon alışmaları sonucunda daha aydınlatıcı veriler elde edilebilir.
- Son olarak, HSP etiyolojisinin belirlenmesinde WES testinin katkısının değerlendirebilmesi adına daha geniş hasta gruplarında prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Blackstone C. Chapter 41 - Hereditary spastic paraplegia. In: Geschwind DH, Paulson HL, Klein C, editors. Handbook of Clinical Neurology. 148: Elsevier; 2018. p. 633-52.
2. Blackstone C. Cellular pathways of hereditary spastic paraplegia. *Annu Rev Neurosci.* 2012;35:25-47.
3. D'Amore A, Tessa A, Casali C, Dotti MT, Filla A, Silvestri G, et al. Next Generation Molecular Diagnosis of Hereditary Spastic Paraplegias: An Italian Cross-Sectional Study. *Front Neurol.* 2018;9:981.
4. Boycott K, Vanstone M, Bulman D, Mackenzie A. Rare-disease Genetics in the Era of Next-generation Sequencing: Discovery to Translation. *Nature reviews Genetics.* 2013;14.
5. Daud D, Griffin H, Douroudis K, Kleinle S, Eglon G, Pyle A, et al. Whole exome sequencing and the clinician: we need clinical skills and functional validation in variant filtering. *J Neurol.* 2015;262(7):1673-7.
6. Schüle R, Wiethoff S, Martus P, Karle KN, Otto S, Klebe S, et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinicogenetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol.* 2016;79(4):646-58.
7. Loureiro JL, Brandão E, Ruano L, Brandão AF, Lopes AM, Thieleke-Matos C, et al. Autosomal dominant spastic paraplegias: a review of 89 families resulting from a portuguese survey. *JAMA Neurol.* 2013;70(4):481-7.
8. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet.* 1983;1(8334):1151-5.
9. Balicza P, Grosz Z, Gonzalez MA, Bencsik R, Pentelenyi K, Gal A, et al. Genetic background of the hereditary spastic paraplegia phenotypes in Hungary - An analysis of 58 probands. *J Neurol Sci.* 2016;364:116-21.
10. Proukakis C, Auer-Grumbach M, Wagner K, Wilkinson PA, Reid E, Patton MA, et al. Screening of patients with hereditary spastic paraplegia reveals seven novel mutations in the SPG4 (Spastin) gene. *Hum Mutat.* 2003;21(2):170.
11. Beetz C, Schüle R, Deconinck T, Tran-Viet KN, Zhu H, Kremer BP, et al. REEP1 mutation spectrum and genotype/phenotype correlation in hereditary spastic paraplegia type 31. *Brain.* 2008;131(Pt 4):1078-86.
12. Goizet C, Depienne C, Benard G, Boukhris A, Mundwiller E, Solé G, et al. REEP1 mutations in SPG31: frequency, mutational spectrum, and potential association with mitochondrial morpho-functional dysfunction. *Hum Mutat.* 2011;32(10):1118-27.
13. Chrestian N, Dupré N, Gan-Or Z, Szuto A, Chen S, Venkitachalam A, et al. Clinical and genetic study of hereditary spastic paraplegia in Canada. *Neurol Genet.* 2017;3(1):e122.
14. Kara E, Tucci A, Manzoni C, Lynch DS, Elpidorou M, Bettencourt C, et al. Genetic and phenotypic characterization of complex hereditary spastic paraplegia. *Brain.* 2016;139(Pt 7):1904-18.
15. G. S. Spastic Paraplegia 11 March 27, 2008 [updated December 19, 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1210/>.

16. Klebe S, Depienne C, Gerber S, Challe G, Anheim M, Charles P, et al. Spastic paraplegia gene 7 in patients with spasticity and/or optic neuropathy. *Brain*. 2012;135(Pt 10):2980-93.
17. Hewamadduma CA, Hoggard N, O'Malley R, Robinson MK, Beauchamp NJ, Segamogaite R, et al. Novel genotype-phenotype and MRI correlations in a large cohort of patients with SPG7 mutations. *Neurol Genet*. 2018;4(6):e279.
18. McDermott CJ, Taylor RW, Hayes C, Johnson M, Bushby KM, Turnbull DM, et al. Investigation of mitochondrial function in hereditary spastic paraparesis. *Neuroreport*. 2003;14(3):485-8.
19. van Gassen KL, van der Heijden CD, de Bot ST, den Dunnen WF, van den Berg LH, Verschuuren-Bemelmans CC, et al. Genotype-phenotype correlations in spastic paraplegia type 7: a study in a large Dutch cohort. *Brain*. 2012;135(Pt 10):2994-3004.
20. Arnoldi A, Tonelli A, Crippa F, Villani G, Pacelli C, Sironi M, et al. A clinical, genetic, and biochemical characterization of SPG7 mutations in a large cohort of patients with hereditary spastic paraplegia. *Hum Mutat*. 2008;29(4):522-31.
21. Shribman S, Reid E, Crosby AH, Houlden H, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: from diagnosis to emerging therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2019;18(12):1136-46.
22. Dong EL, Wang C, Wu S, Lu YQ, Lin XH, Su HZ, et al. Clinical spectrum and genetic landscape for hereditary spastic paraplegias in China. *Mol Neurodegener*. 2018;13(1):36.
23. Schöls L, Rattay TW, Martus P, Meisner C, Baets J, Fischer I, et al. Hereditary spastic paraplegia type 5: natural history, biomarkers and a randomized controlled trial. *Brain*. 2017;140(12):3112-27.
24. Salinas S, Proukakis C, Crosby A, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. *The Lancet Neurology*. 2008;7(12):1127-38.
25. Copp AJ, Stanier P, Greene ND. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):799-810.
26. van Es MA, Hardiman O, Chio A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10107):2084-98.
27. Psimaras D, Tafani C, Ducray F, Leclercq D, Feuvret L, Delattre JY, et al. Bevacizumab in late-onset radiation-induced myelopathy. *Neurology*. 2016;86(5):454-7.
28. Klein CJ, Foroud TM. Neurology Individualized Medicine: When to Use Next-Generation Sequencing Panels. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(2):292-305.
29. Peter Hedera M, PhD, FACMG. Hereditary Spastic Paraplegia Overview: GeneReviews® [Internet]; February 11, 2021 [updated 11 February 2021. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1509/#hsp.Differential_Diagnosis_of_Hereditary.
30. Vázquez-Costa JF, Bataller L, Vilchez JJ. Primary lateral sclerosis and hereditary spastic paraplegia in sporadic patients. An important distinction in descriptive studies. *Ann Neurol*. 2016;80(1):169-70.

31. Geevasinga N, Menon P, Sue CM, Kumar KR, Ng K, Yiannikas C, et al. Cortical excitability changes distinguish the motor neuron disease phenotypes from hereditary spastic paraplegia. *Eur J Neurol*. 2015;22(5):826-31, e57-8.
32. Pearson TS, Pons R, Ghaoui R, Sue CM. Genetic mimics of cerebral palsy. *Mov Disord*. 2019;34(5):625-36.
33. Rubegni A, Battisti C, Tessa A, Cerase A, Doccini S, Malandrini A, et al. SPG2 mimicking multiple sclerosis in a family identified using next generation sequencing. *J Neurol Sci*. 2017;375:198-202.
34. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology*. 2014;42(3):174-83.
35. Erichsen AK, Koht J, Stray-Pedersen A, Abdelnoor M, Tallaksen CM. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. *Brain*. 2009;132(Pt 6):1577-88.
36. Coutinho P, Ruano L, Loureiro JL, Cruz VT, Barros J, Tuna A, et al. Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study. *JAMA Neurol*. 2013;70(6):746-55.
37. Boukhris A, Stevanin G, Feki I, Denora P, Elleuch N, Miladi MI, et al. Tunisian hereditary spastic paraplegias: clinical variability supported by genetic heterogeneity. *Clin Genet*. 2009;75(6):527-36.
38. VERNY C, GUEGEN N, DESQUIRET V, CHEVROLIER A, PRUNDEAN A, DUBAS F, et al. Hereditary spastic paraplegia-like disorder due to a mitochondrial ATP6 gene point mutation. *Mitochondrion*. 2011;11(1):70-5.
39. Sánchez-Ferrero E, Coto E, Corao AI, Díaz M, Gámez J, Esteban J, et al. Mitochondrial DNA polymorphisms/haplogroups in hereditary spastic paraplegia. *J Neurol*. 2012;259(2):246-50.
40. Hobson GM, Garbern JY. Pelizaeus-Merzbacher disease, Pelizaeus-Merzbacher-like disease 1, and related hypomyelinating disorders. *Semin Neurol*. 2012;32(1):62-7.
41. Marelli C, Salsano E, Politi LS, Labauge P. Spinal cord involvement in adult-onset metabolic and genetic diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(2):211-8.
42. Pascual B, de Bot ST, Daniels MR, França MC, Jr., Toro C, Riverol M, et al. "Ears of the Lynx" MRI Sign Is Associated with SPG11 and SPG15 Hereditary Spastic Paraplegia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019;40(1):199-203.
43. Behan WM, Maia M. Strümpell's familial spastic paraplegia: genetics and neuropathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974;37(1):8-20.
44. Deluca GC, Ebers GC, Esiri MM. The extent of axonal loss in the long tracts in hereditary spastic paraplegia. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2004;30(6):576-84.
45. Hedera P, Eldevik OP, Maly P, Rainier S, Fink JK. Spinal cord magnetic resonance imaging in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Neuroradiology*. 2005;47(10):730-4.
46. Toft A, Birk S, Ballegaard M, Dunø M, Hjermand LE, Nielsen JE, et al. Peripheral neuropathy in hereditary spastic paraplegia caused by REEP1 variants. *J Neurol*. 2019;266(3):735-44.

47. Hensiek A, Kirker S, Reid E. Diagnosis, investigation and management of hereditary spastic paraplegias in the era of next-generation sequencing. *J Neurol*. 2015;262(7):1601-12.
48. Boone PM, Liu P, Zhang F, Carvalho CM, Towne CF, Batish SD, et al. Alu-specific microhomology-mediated deletion of the final exon of SPAST in three unrelated subjects with hereditary spastic paraplegia. *Genet Med*. 2011;13(6):582-92.
49. Scheuer KH, Svenstrup K, Jennum P, Rogvi-Hansen B, Werdelin L, Fenger K, et al. Double-blind crossover trial of gabapentin in SPG4-linked hereditary spastic paraplegia. *Eur J Neurol*. 2007;14(6):663-6.
50. Béreau M, Anheim M, Chanson JB, Tio G, Echaniz-Laguna A, Depienne C, et al. Dalfampridine in hereditary spastic paraplegia: a prospective, open study. *J Neurol*. 2015;262(5):1285-8.
51. Tsang HT, Edwards TL, Wang X, Connell JW, Davies RJ, Durrington HJ, et al. The hereditary spastic paraplegia proteins NIPA1, spastin and spartin are inhibitors of mammalian BMP signalling. *Hum Mol Genet*. 2009;18(20):3805-21.
52. de Niet M, de Bot ST, van de Warrenburg BP, Weerdesteyn V, Geurts AC. Functional effects of botulinum toxin type-A treatment and subsequent stretching of spastic calf muscles: a study in patients with hereditary spastic paraplegia. *J Rehabil Med*. 2015;47(2):147-53.
53. Marsden J, Stevenson V, McFadden C, Swain I, Taylor P. The effects of functional electrical stimulation on walking in hereditary and spontaneous spastic paraparesis. *Neuromodulation*. 2013;16(3):256-60; discussion 60.
54. Ardolino G, Bocci T, Nigro M, Vergari M, Di Fonzo A, Bonato S, et al. Spinal direct current stimulation (tsDCS) in hereditary spastic paraplegias (HSP): A sham-controlled crossover study. *J Spinal Cord Med*. 2021;44(1):46-53.
55. Nonnekes J, van Lith B, van de Warrenburg BP, Weerdesteyn V, Geurts ACH. Pathophysiology, diagnostic work-up and management of balance impairments and falls in patients with hereditary spastic paraplegia. *J Rehabil Med*. 2017;49(5):369-77.
56. Martino G, Ivanenko Y, Serrao M, Ranavolo A, Draicchio F, Rinaldi M, et al. Differential changes in the spinal segmental locomotor output in Hereditary Spastic Paraplegia. *Clin Neurophysiol*. 2018;129(3):516-25.
57. Bertolucci F, Di Martino S, Orsucci D, Ienco EC, Siciliano G, Rossi B, et al. Robotic gait training improves motor skills and quality of life in hereditary spastic paraplegia. *NeuroRehabilitation*. 2015;36(1):93-9.
58. Schneider SA, Beckinger VE, Möller B, Knüpfer S, Hamann M, Deuschl G. Urinary symptoms, quality of life, and patient satisfaction in genetic and sporadic hereditary spastic paraplegia. *J Neurol*. 2019;266(1):207-11.
59. Denton KR, Lei L, Grenier J, Rodionov V, Blackstone C, Li XJ. Loss of spastin function results in disease-specific axonal defects in human pluripotent stem cell-based models of hereditary spastic paraplegia. *Stem Cells*. 2014;32(2):414-23.
60. Ciccarelli FD, Proukakis C, Patel H, Cross H, Azam S, Patton MA, et al. The identification of a conserved domain in both spartin and spastin, mutated in hereditary spastic paraplegia. *Genomics*. 2003;81(4):437-41.

61. Jardin N, Giudicelli F, Ten Martín D, Vitrac A, De Gois S, Allison R, et al. BMP- and neuropilin 1-mediated motor axon navigation relies on spastin alternative translation. *Development*. 2018;145(17).
62. Tarrade A, Fassier C, Courageot S, Charvin D, Vitte J, Peris L, et al. A mutation of spastin is responsible for swellings and impairment of transport in a region of axon characterized by changes in microtubule composition. *Hum Mol Genet*. 2006;15(24):3544-58.
63. Julien C, Lissouba A, Madabattula S, Fardghassemi Y, Rosenfelt C, Androschuk A, et al. Conserved pharmacological rescue of hereditary spastic paraplegia-related phenotypes across model organisms. *Hum Mol Genet*. 2016;25(6):1088-99.
64. Barsottini OG, Martins Pde M, Chien HF, Raskin S, Nunes RH, da Rocha AJ, et al. Familial striatal degeneration: New mutation and neuroimaging clues. *Neurology*. 2015;85(20):1816-8.
65. Fassier C, Tarrade A, Peris L, Courageot S, Mailly P, Dalard C, et al. Microtubule-targeting drugs rescue axonal swellings in cortical neurons from spastin knockout mice. *Dis Model Mech*. 2013;6(1):72-83.
66. Havlicek S, Kohl Z, Mishra HK, Prots I, Eberhardt E, Denguir N, et al. Gene dosage-dependent rescue of HSP neurite defects in SPG4 patients' neurons. *Hum Mol Genet*. 2014;23(10):2527-41.
67. Marelli C, Lamari F, Rainteau D, Lafourcade A, Banneau G, Humbert L, et al. Plasma oxysterols: biomarkers for diagnosis and treatment in spastic paraplegia type 5. *Brain*. 2018;141(1):72-84.
68. Rismanchi N, Soderblom C, Stadler J, Zhu PP, Blackstone C. Atlastin GTPases are required for Golgi apparatus and ER morphogenesis. *Hum Mol Genet*. 2008;17(11):1591-604.
69. Renvoisé B, Malone B, Falgairolle M, Munasinghe J, Stadler J, Sibilla C, et al. Reep1 null mice reveal a converging role for hereditary spastic paraplegia proteins in lipid droplet regulation. *Hum Mol Genet*. 2016;25(23):5111-25.
70. Zhu PP, Denton KR, Pierson TM, Li XJ, Blackstone C. Pharmacologic rescue of axon growth defects in a human iPSC model of hereditary spastic paraplegia SPG3A. *Hum Mol Genet*. 2014;23(21):5638-48.
71. Wilkinson PA, Crosby AH, Turner C, Bradley LJ, Ginsberg L, Wood NW, et al. A clinical, genetic and biochemical study of SPG7 mutations in hereditary spastic paraplegia. *Brain*. 2004;127(Pt 5):973-80.
72. Shanmughapriya S, Rajan S, Hoffman NE, Higgins AM, Tomar D, Nemani N, et al. SPG7 Is an Essential and Conserved Component of the Mitochondrial Permeability Transition Pore. *Mol Cell*. 2015;60(1):47-62.
73. Almontashiri NA, Chen HH, Mailloux RJ, Tatsuta T, Teng AC, Mahmoud AB, et al. SPG7 variant escapes phosphorylation-regulated processing by AFG3L2, elevates mitochondrial ROS, and is associated with multiple clinical phenotypes. *Cell Rep*. 2014;7(3):834-47.
74. Pirozzi M, Quattrini A, Andolfi G, Dina G, Malaguti MC, Auricchio A, et al. Intramuscular viral delivery of paraplegin rescues peripheral axonopathy in a model of hereditary spastic paraplegia. *J Clin Invest*. 2006;116(1):202-8.

75. Hirst J, Borner GH, Edgar J, Hein MY, Mann M, Buchholz F, et al. Interaction between AP-5 and the hereditary spastic paraplegia proteins SPG11 and SPG15. *Mol Biol Cell*. 2013;24(16):2558-69.
76. Varga RE, Khundadze M, Damme M, Nietzsche S, Hoffmann B, Stauber T, et al. In Vivo Evidence for Lysosome Depletion and Impaired Autophagic Clearance in Hereditary Spastic Paraplegia Type SPG11. *PLoS Genet*. 2015;11(8):e1005454.
77. Vantaggiato C, Panzeri E, Castelli M, Citterio A, Arnoldi A, Santorelli FM, et al. ZFYVE26/SPASTIZIN and SPG11/SPATACSIN mutations in hereditary spastic paraplegia types AR-SPG15 and AR-SPG11 have different effects on autophagy and endocytosis. *Autophagy*. 2019;15(1):34-57.
78. Mishra HK, Prots I, Havlicek S, Kohl Z, Perez-Branguli F, Boerstler T, et al. GSK3 β -dependent dysregulation of neurodevelopment in SPG11-patient induced pluripotent stem cell model. *Ann Neurol*. 2016;79(5):826-40.
79. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine*. 2015;17(5):405-23.
80. Ellard S, Baple EL, Owens M, Eccles DM, Abbs S, Deans ZC, et al. ACGS best practice guidelines for variant classification 2019. *ACGS Guidelines*. 2019.
81. Varsome Evt. 2022 [Available from: <https://varsome.com/>].
82. Genoox EvFb. 2022 [Available from: <https://franklin.genoox.com/clinical-db/home>].
83. Ensemble Ev. [Available from: <https://www.ensembl.org/index.html>].
84. Refseq Evt. [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/>].
85. Elektronik veritabanı U. [Available from: <https://www.uniprot.org/>].
86. Elektronik veritabanı H.
87. Robinson JT, Thorvaldsdóttir H, Winckler W, Guttman M, Lander ES, Getz G, et al. Integrative genomics viewer. *Nat Biotechnol*. 2011;29(1):24-6.
88. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, Hart RK, Greenblatt MS, McGowan-Jordan J, et al. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat*. 2016;37(6):564-9.
89. Elektronik veri tabanı Pb. [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>].
90. Abou Tayoun AN, Pesaran T, DiStefano MT, Oza A, Rehm HL, Biesecker LG, et al. Recommendations for interpreting the loss of function PVS1 ACMG/AMP variant criterion. *Hum Mutat*. 2018;39(11):1517-24.
91. Müller K, Brenner D, Weydt P, Meyer T, Grehl T, Petri S, et al. Comprehensive analysis of the mutation spectrum in 301 German ALS families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(8):817-27.
92. Luisa Conforti F, Sprovieri T, Mazzei R, Patitucci A, Ungaro C, Zoccolella S, et al. Further evidence that D90A-SOD1 mutation is recessively inherited in ALS patients in Italy. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10(1):58-60.
93. Parton MJ, Broom W, Andersen PM, Al-Chalabi A, Nigel Leigh P, Powell JF, et al. D90A-SOD1 mediated amyotrophic lateral sclerosis: a single founder for

all cases with evidence for a Cis-acting disease modifier in the recessive haplotype. *Hum Mutat.* 2002;20(6):473.

94. Kurth I, Pamminger T, Hennings JC, Soehendra D, Huebner AK, Rotthier A, et al. Mutations in FAM134B, encoding a newly identified Golgi protein, cause severe sensory and autonomic neuropathy. *Nat Genet.* 2009;41(11):1179-81.

95. Schickel J, Beetz C, Frömmel C, Heide G, Sasse A, Hemmerich P, et al. Unexpected pathogenic mechanism of a novel mutation in the coding sequence of SPG4 (spastin). *Neurology.* 2006;66(3):421-3.

96. Goytain A, Hines RM, El-Husseini A, Quamme GA. NIPA1(SPG6), the basis for autosomal dominant form of hereditary spastic paraplegia, encodes a functional Mg²⁺ transporter. *J Biol Chem.* 2007;282(11):8060-8.

97. Denora PS, Schlesinger D, Casali C, Kok F, Tessa A, Boukhris A, et al. Screening of ARHSP-TCC patients expands the spectrum of SPG11 mutations and includes a large scale gene deletion. *Hum Mutat.* 2009;30(3):E500-19.

98. Schlipf NA, Schüle R, Klimpe S, Karle KN, Synofzik M, Schicks J, et al. Amplicon-based high-throughput pooled sequencing identifies mutations in CYP7B1 and SPG7 in sporadic spastic paraplegia patients. *Clin Genet.* 2011;80(2):148-60.

99. GnomAD. GnomAD 2022 [Available from: <https://gnomad.broadinstitute.org/>].

100. Lachtermacher MB, Seuánez HN, Moser AB, Moser HW, Smith KD. Determination of 30 X-linked adrenoleukodystrophy mutations, including 15 not previously described. *Hum Mutat.* 2000;15(4):348-53.

101. Cui F, Sun L, Qiao J, Li J, Li M, Chen S, et al. Genetic mutation analysis of hereditary spastic paraplegia: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(23):e20193.

102. P H. Spastic Paraplegia 3A. 2010 Sep 21 [Updated 2020 Jun 18]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. [updated June 18, 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45978/>].

103. Appenzeller S, Schirmacher A, Halfter H, Bäumer S, Pendziwiat M, Timmerman V, et al. Autosomal-dominant striatal degeneration is caused by a mutation in the phosphodiesterase 8B gene. *Am J Hum Genet.* 2010;86(1):83-7.

104. Azuma R, Ishikawa K, Hirata K, Hashimoto Y, Takahashi M, Ishii K, et al. A novel mutation of PDE8B Gene in a Japanese family with autosomal-dominant striatal degeneration. *Mov Disord.* 2015;30(14):1964-7.

105. OMIM CLK-u. # 609161

STRIATAL DEGENERATION, AUTOSOMAL DOMINANT 1; ADSD1 2016 [Available from: <https://www.omim.org/entry/609161>].

106. An JJ, Lee YP, Kim SY, Lee SH, Kim DW, Lee MJ, et al. Transduction of familial amyotrophic lateral sclerosis-related mutant PEP-1-SOD proteins into neuronal cells. *Mol Cells.* 2008;25(1):55-63.

107. Fink JK. Progressive spastic paraparesis: hereditary spastic paraplegia and its relation to primary and amyotrophic lateral sclerosis. *Semin Neurol.* 2001;21(2):199-207.

108. Rebekah S. Rasooly CAB. * 603197

PATATIN-LIKE PHOSPHOLIPASE DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 6; PNPLA6: OMIM; 10/23/1998 [updated 06/11/2019. Available from: <https://www.omim.org/entry/603197?search=pnpla6&highlight=pnpla6>.

109. Rainier S, Bui M, Mark E, Thomas D, Tokarz D, Ming L, et al. Neuropathy target esterase gene mutations cause motor neuron disease. *Am J Hum Genet*. 2008;82(3):780-5.

110. Synofzik M, Gonzalez MA, Lourenco CM, Coutelier M, Haack TB, Rebelo A, et al. PNPLA6 mutations cause Boucher-Neuhauser and Gordon Holmes syndromes as part of a broad neurodegenerative spectrum. *Brain*. 2014;137(Pt 1):69-77.

111. Panza E, Escamilla-Honrubia JM, Marco-Marín C, Gougeard N, De Michele G, Morra VB, et al. ALDH18A1 gene mutations cause dominant spastic paraplegia SPG9: loss of function effect and plausibility of a dominant negative mechanism. *Brain*. 2016;139(Pt 1):e3.

112. Koh K, Ishiura H, Beppu M, Shimazaki H, Ichinose Y, Mitsui J, et al. Novel mutations in the ALDH18A1 gene in complicated hereditary spastic paraplegia with cerebellar ataxia and cognitive impairment. *J Hum Genet*. 2018;63(9):1009-13.

113. Ebrahimi-Fakhari D AJ, Blackstone C. Spastic Paraplegia 15. 2021 May 27. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. 2021, May [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570772/>.

114. Kurth I. Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy Type II. 2010 Nov 23 [Updated 2021 Apr 1]. In: Adam MP MG, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy Type II 2022 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK49247/>.

115. Saputra L, Kumar KR. Challenges and Controversies in the Genetic Diagnosis of Hereditary Spastic Paraplegia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021;21(4):15.

116. Ito D. BSCL2-Related Neurologic Disorders/Seipinopathy. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews(®)*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2022, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.

117. Stevanin G, Santorelli FM, Azzedine H, Coutinho P, Chomilier J, Denora PS, et al. Mutations in SPG11, encoding spatacsin, are a major cause of spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Nat Genet*. 2007;39(3):366-72.

118. Montecchiani C, Pedace L, Lo Giudice T, Casella A, Mearini M, Gaudiello F, et al. ALS5/SPG11/KIAA1840 mutations cause autosomal recessive axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain*. 2016;139(Pt 1):73-85.

119. Novarino G, Fenstermaker AG, Zaki MS, Hofree M, Silhavy JL, Heiberg AD, et al. Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders. *Science*. 2014;343(6170):506-11.

120. Gonzalez M, McLaughlin H, Houlden H, Guo M, Yo-Tsen L, Hadjivassiliou M, et al. Exome sequencing identifies a significant variant in methionyl-tRNA synthetase (MARS) in a family with late-onset CMT2. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(11):1247-9.
121. Gregory A VS, Hayflick SJ. Fatty Acid Hydroxylase-Associated Neurodegeneration. 2011 Jun 28 [Updated 2018 Sep 27]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. [updated September 27, 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56080/>.
122. Viollet LM, Swoboda KJ, Mao R, Best H, Ha Y, Toutain A, et al. A novel pathogenic variant in DYNC1H1 causes various upper and lower motor neuron anomalies. *Eur J Med Genet*. 2020;63(12):104063.
123. Higuchi Y, Hashiguchi A, Yuan J, Yoshimura A, Mitsui J, Ishiura H, et al. Mutations in MME cause an autosomal-recessive Charcot-Marie-Tooth disease type 2. *Ann Neurol*. 2016;79(4):659-72.
124. OMIM CLK. [updated 10/05/2016. Available from: <https://www.omim.org/entry/617017>.
125. Harnicar S, Adel N, Jurcic J. Modification of vincristine dosing during concomitant azole therapy in adult acute lymphoblastic leukemia patients. *J Oncol Pharm Pract*. 2009;15(3):175-82.
126. Okada N, Hanafusa T, Sakurada T, Teraoka K, Kujime T, Abe M, et al. Risk Factors for Early-Onset Peripheral Neuropathy Caused by Vincristine in Patients With a First Administration of R-CHOP or R-CHOP-Like Chemotherapy. *J Clin Med Res*. 2014;6(4):252-60.
127. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1941-67.
128. Svenstrup K, Møller RS, Christensen J, Budtz-Jørgensen E, Gilling M, Nielsen JE. NIPA1 mutation in complex hereditary spastic paraplegia with epilepsy. *Eur J Neurol*. 2011;18(9):1197-9.
129. Parodi L RS, Tallaksen C, et al. Spastic Paraplegia 4. 2003 Apr 17 [Updated 2019 Jun 13]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1160/>.
130. Casari G MRSPAUOIAM, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1107/>.
131. Raymond GV MA, Fatemi A. X-Linked Adrenoleukodystrophy. 1999 Mar 26 [Updated 2018 Feb 15]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1315/>.
132. Zhan ZX, Liao XX, Du J, Luo YY, Hu ZT, Wang JL, et al. Exome sequencing released a case of X-linked adrenoleukodystrophy mimicking recessive hereditary spastic paraplegia. *Eur J Med Genet*. 2013;56(7):375-8.

133. Maris T, Androulidakis EJ, Tzagournissakis M, Papavassiliou S, Moser H, Plaitakis A. X-linked adrenoleukodystrophy presenting as neurologically pure familial spastic paraparesis. *Neurology*. 1995;45(6):1101-4.
134. Shaw-Smith CJ, Lewis SJ, Reid E. X-linked adrenoleukodystrophy presenting as autosomal dominant pure hereditary spastic paraparesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(5):686-8.
135. Hedera P, DiMauro S, Bonilla E, Wald J, Eldevik OP, Fink JK. Phenotypic analysis of autosomal dominant hereditary spastic paraplegia linked to chromosome 8q. *Neurology*. 1999;53(1):44-50.
136. Corzo D, Gibson W, Johnson K, Mitchell G, LePage G, Cox GF, et al. Contiguous deletion of the X-linked adrenoleukodystrophy gene (ABCD1) and DXS1357E: a novel neonatal phenotype similar to peroxisomal biogenesis disorders. *Am J Hum Genet*. 2002;70(6):1520-31.
137. Schulte T, Mitterski B, Börnke C, Przuntek H, Epplen JT, Schöls L. Neurophysiological findings in SPG4 patients differ from other types of spastic paraplegia. *Neurology*. 2003;60(9):1529-32.
138. Chaudhry V, Moser HW, Cornblath DR. Nerve conduction studies in adrenomyeloneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(2):181-5.
139. Tunca C, Akçimen F, Coşkun C, Gündoğdu-Eken A, Kocoglu C, Çevik B, et al. ERLIN1 mutations cause teenage-onset slowly progressive ALS in a large Turkish pedigree. *Eur J Hum Genet*. 2018;26(5):745-8.
140. Amador MD, Muratet F, Teyssou E, Banneau G, Danel-Brunaud V, Allart E, et al. Spastic paraplegia due to recessive or dominant mutations in ERLIN2 can convert to ALS. *Neurol Genet*. 2019;5(6):e374.
141. Al-Saif A, Bohlega S, Al-Mohanna F. Loss of ERLIN2 function leads to juvenile primary lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2012;72(4):510-6.
142. Pednekar D, Wang Y, Fedotova TV, Wojcikiewicz RJ. Clustered hydrophobic amino acids in amphipathic helices mediate erlin1/2 complex assembly. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;415(1):135-40.
143. Daoud H, Zhou S, Noreau A, Sabbagh M, Belzil V, Dionne-Laporte A, et al. Exome sequencing reveals SPG11 mutations causing juvenile ALS. *Neurobiol Aging*. 2012;33(4):839.e5-9.
144. Musacchio T, Zaum AK, Üçeyler N, Sommer C, Pfeifroth N, Reiners K, et al. ALS and MMN mimics in patients with BSCL2 mutations: the expanding clinical spectrum of SPG17 hereditary spastic paraplegia. *J Neurol*. 2017;264(1):11-20.
145. Synofzik M, Schüle R. Overcoming the divide between ataxias and spastic paraplegias: Shared phenotypes, genes, and pathways. *Mov Disord*. 2017;32(3):332-45.
146. Arif B, Kumar KR, Seibler P, Vulinovic F, Fatima A, Winkler S, et al. A novel OPA3 mutation revealed by exome sequencing: an example of reverse phenotyping. *JAMA Neurol*. 2013;70(6):783-7.
147. Kumar KR, Wali G, Davis RL, Mallawaarachchi AC, Palmer EE, Gayevskiy V, et al. Expanding the spectrum of PEX16 mutations and novel insights into disease mechanisms. *Mol Genet Metab Rep*. 2018;16:46-51.

148. Kumar KR, Wali GM, Kamate M, Wali G, Minoche AE, Puttick C, et al. Defining the genetic basis of early onset hereditary spastic paraplegia using whole genome sequencing. *Neurogenetics*. 2016;17(4):265-70.
149. Kancheva D, Chamova T, Guergueltcheva V, Mitev V, Azmanov DN, Kalaydjieva L, et al. Mosaic dominant TUBB4A mutation in an inbred family with complicated hereditary spastic paraplegia. *Mov Disord*. 2015;30(6):854-8.
150. Kim A, Kumar KR, Davis RL, Mallawaarachchi AC, Gayevskiy V, Minoche AE, et al. Increased Diagnostic Yield of Spastic Paraplegia with or Without Cerebellar Ataxia Through Whole-Genome Sequencing. *The Cerebellum*. 2019;18(4):781-90.
151. Fan Z, Greenwood R, Felix AC, Shiloh-Malawsky Y, Tennison M, Roche M, et al. GCH1 heterozygous mutation identified by whole-exome sequencing as a treatable condition in a patient presenting with progressive spastic paraplegia. *J Neurol*. 2014;261(3):622-4.
152. Wei Y, Zhou Y, Yuan J, Ni J, Qian M, Cui L, et al. Treatable cause of hereditary spastic paraplegia: eight cases of combined homocysteinaemia with methylmalonic aciduria. *J Neurol*. 2019;266(10):2434-9.
153. Lossos A, Teltsh O, Milman T, Meiner V, Rozen R, Leclerc D, et al. Severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: clinical clues to a potentially treatable cause of adult-onset hereditary spastic paraplegia. *JAMA Neurol*. 2014;71(7):901-4.
154. Nicholls Z, Hobson E, Martindale J, Shaw PJ. Diagnosis of spinal xanthomatosis by next-generation sequencing: identifying a rare, treatable mimic of hereditary spastic paraparesis. *Pract Neurol*. 2015;15(4):280-3.
155. Wallace SE BL. Genetic Testing: Current Approaches. 2017 Mar 14 [Updated 2020 Jun 18]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. 2017 [updated June 18, 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279899/>.
156. Méreaux JL, Banneau G, Papin M, Coarelli G, Valter R, Raymond L, et al. Clinical and genetic spectra of 1550 index patients with hereditary spastic paraplegia. *Brain*. 2022;145(3):1029-37.

8. ÖZET

Hereditör Spastik Parapleji Ön Tanılı Hastalarda Etiyolojinin Tüm Ekzom Dizi Analizi Verileriyle Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Hereditör spastik parapleji (HSP), kortikospinal yolları tutan, alt ekstremitelerde belirgin spastisite ve güçsüzlük ile kendini gösteren heterojen bir grup nörodejeneratif bozukluktur. Şimdiye kadar, HSP'ler için 80'den fazla gen/lokus tanımlanmasına rağmen HSP'nin genetik altyapısı tam olarak çözülebilmemiş değildir. HSP'ler hem klinik hem de genetik heterojenite göstermektedir. Bu çalışmada tanı amaçlı WES analizi yapılmış HSP şüphesi bulunan hastalar ile ilgili kesitsel bir arşiv çalışması yapılarak genotipler ve ilgili fenotipler arasında ilişki kurmak amaçlanmaktadır. Dahil edilme kriterleri üst motor nöron bulgusu (hiperrefleksi ve ekstansör plantar yanıt) ya da progresif alt ekstremitte spastisitesi ve güçsüzlüğü olarak belirlenmiştir. Bu kriterleri karşılayan 22 ailenin 12'sinde toplam 10 farklı gende 6'sı HSP geni olacak şekilde (*FA2H*, *NIPA1*, *SPAST*, *SPG7*, *SPG11*, *ZFYVE26*) patojen/olası patojen varyant tespit edilmiştir. En sık görülenler *SPAST* ve *SPG11* genleri olmuştur. Dört hasta ise HSP-dışı diğer nörolojik hastalıklarla (Adrenolökodistrofi (ALD), Amiyotrofik lateral skleroz, Charcot-Marie-Tooth hastalığı ve Hereditör duyuşal ve otonomik nöropati) ilişkili tanı almıştır. Bu durum nörojenetik hastalıkların klinik prezentasyonlarının örtüşebileceğini ve bu örtüşmenin yanlış klinik tanı konmasına neden olabileceğini göstermektedir. Özellikle pür HSP olarak prezente olan bir hastada erkekten erkeğe geçiş olmadığında, ALD düşünölmeli ve *ABCD1* geninin dizilenmesi veya çok

uzun zincirli yağ asidi plazma konsantrasyonunun ölçülmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. WES analizinin tanısal verimi yaklaşık olarak %54 olarak saptanmıştır. Bu oran literatürdeki oranlarla uyumlu bulunmuştur. Bu çalışma HSP şüpheli hastaların küçük bir örneğini oluşturmaktadır. HSP'nin alt yapısının tamamen çözülebilmesi ve hedefe yönelik tedavilerin oluşturabilmesi için daha büyük hasta gruplarında daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Spastik parapleji, WES, piramidal yol hastalıkları, nörolojik hastalıklar, retrospektif değerlendirme

9. SUMMARY

Retrospective Evaluation of Etiology in Patients with Pre-diagnosed Clinically Hereditary Spastic Paraplegia via Whole Exome Sequence Analysis Data

Hereditary spastic paraplegias (HSPs) are a heterogeneous group of neurodegenerative disorders that involves the corticospinal tracts and attending with significant spasticity and weakness in the lower extremities. The genetic background of HSP has not been entirely enlightened, despite more than 80 genes/locus having been identified. HSPs demonstrate both clinical and genetic heterogeneity. This study aims to establish an association between genotypes and phenotypes through a retrospective cross-sectional archival study on patients with suspected HSP who performed the diagnostic WES analysis. Inclusion criteria were upper motor neuron finding or progressive lower extremity spasticity and weakness. Pathogenic/likely pathogenic variants were detected in 12 of 22 family, 6 of them HSP genes (*FA2H*, *NIPA1*, *SPAST*, *SPG7*, *SPG11*, *ZFYVE26*) in 10 different genes. *SPAST* and *SPG11* were the most frequently detected causative genes. Four patients were diagnosed with other non-HSP neurological diseases (Adrenoleukodystrophy (ALD), Amyotrophic lateral sclerosis, Charcot-Marie-Tooth disease, Hereditary sensory and autonomic neuropathy). The results indicate that the clinical expressions of neurogenetic diseases may overlap and lead to misdiagnosis. Especially when there is no male-to-male transmission in a patient presenting as pure HSP, ALD should be considered, and it was concluded that the *ABCD1* should

be sequenced or very-long-chain fatty acid plasma concentration should be measured. The diagnostic yield of WES analysis was found to be approximately 54%. Although this yield is consistent with the literature, this study includes a small group of patients. Therefore, larger patient groups are required for further analysis to comprehend the genetic background of HSP better and develop targeted treatment options.

Keywords: Spastic paraplegia, whole exome sequencing, pyramidal tract diseases, neurological diseases, retrospective evaluation

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Ayşe Savaş

Doğum Yeri ve Tarihi: Konak/09.06.1992

Eğitimi: 2017-2022 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD'de

Araş. Gör. Dr.

2010-2016 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

2006-210 İzmir Fen Lisesi

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Tıbbi Genetik Derneği

European Society of Human Genetics

11. EKLER

