



SOD1 (L144F) ve C9orf72 Gen Mutasyonları Saptanan İki Aile ve Amiyotrofik Lateral Skleroza Genel Bakış

Two Families with SOD1 (L144F) and C9orf72 Gene Mutations and an Overview of Amyotrophic Lateral Sclerosis

● Nazlı Gamze Bülbül¹, ● Yaprak Seçil², ● Nazlı Başak³, ● Yeşim Beckmann², ● Hatice Sabiha Türe², ● Ceren Tunca³, ● Aslıhan Özoğuz³

¹Muş Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Muş, Türkiye

²Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

³Boğaziçi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amiyotrofik lateral skleroz (ALS) üst ve alt motor nöronları etkileyen fatal seyirli nörodejeneratif bir hastalıktır ve etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Hastalık, dünyada her 100.000 kişinin 2 ila 3'ünde görülmektedir. ALS olgularının çoğu sporadik olsa da, yaklaşık %5-10'unda genetik kalıtım öyküsü vardır. En fazla rastlanan gen mutasyonları *C9orf72*, süperoksit dismutaz 1 (*SOD1*), *TDP43*, *FUS* ve ubikülin 2 olarak bilinmektedir. Çalışmamızda klinik, elektromiyografi ve genetik bulgularını kliniğimizde detaylı olarak gözlemleyebildiğimiz, *SOD1* ve *C9orf72* gen mutasyonu pozitif üç ailesel ALS olgusunu literatür eşliğinde sunmak istedik.

Anahtar Kelimeler: Ailesel amiyotrofik lateral skleroz, *SOD1*, *C9orf72*

Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease that affects both upper and lower motor neurons and its etiology is not fully understood. The incidence of ALS is 2-3/100,000 people in the world. Although ALS occurs sporadically in most patients, 5-10% of patients are thought to have genetic inheritance. The most common gene mutations are *C9orf72*, superoxide dismutase 1 (*SOD1*), *TDP43*, *FUS*, and ubiquilin 2. In our study, within the light of the literature, we wanted to represent three patients with familial ALS who had *SOD1* and *C9orf72* gene mutations, who were observed in detail in our clinic in terms of clinical, electromyographic, and genetic findings.

Keywords: Familial amyotrophic lateral sclerosis, *SOD1*, *C9orf72*

Giriş

Amiyotrofik lateral skleroz (ALS) diğer isimleri ile Charcot hastalığı ya da Lou Gehrig hastalığı, dünyada en yaygın görülen motor nöron hastalığıdır (1). ALS'nin sporadik formları (SALS) olduğu gibi ailesel formları da görülmektedir (AALS). Genetik alanındaki ilerlemelerle birlikte, ALS ile ilgili bildiklerimiz önemli ölçüde artmıştır. Genetik yatkınlığın ve çevresel faktörlerin nasıl birleştiği ve hastalığı oluşturduğu konusu ise halen tam olarak bilinmemektedir (2). AALS ve SALS arasında klinik açıdan belirgin bir farklılık yoktur. Sadece başlangıç zamanı olarak AALS hastalarının SALS hastalarından yaklaşık 10 yıl önce klinik bulgu

verdiklerini söyleyebiliriz. ALS patogenezinde; genlerden protein inklüzyonlarına, hücrel dishomeostazise kadar birçok mekanizma ortaya konulmuştur ve halen bu konudaki çalışmalar devam etmektedir (3). Tanı sırasında, tek bir tetkik ya da tanı aracının yeterli olmadığı, klinik prezentasyon, progresyon ve eldeki test sonuçlarının birlikte değerlendirilerek tanıya varıldığı bir hastalık grubu olarak ALS zaman zaman bizi zorlayabilmektedir (4). Burada ailesel özellikleri oldukça belirgin olan, klinik ve elektrofizyolojik bulguları ile erken dönemde AALS düşündürülen, tedavisi başlanan, klinik takiplerinde AALS bulguları daha net olarak gözlenen, uzun dönem takip şansı yakaladığımız üç olgu literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nazlı Gamze Bülbül, Muş Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Muş, Türkiye

Tel.: +90 505 310 48 40 E-posta: nzl.gmzb@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8560-0774

Geliş Tarihi/Received: 16.01.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07.08.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Nöroloji Derneği

Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

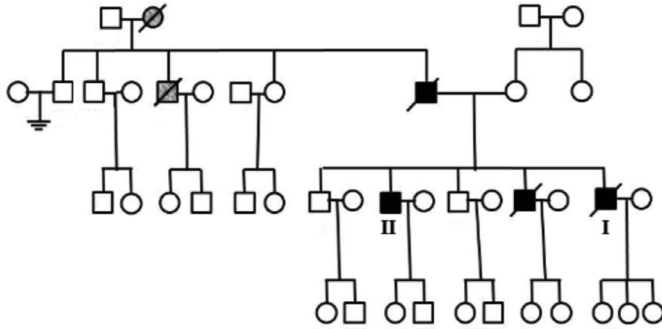
Olgu Sunumları

Olgu 1

Kırk altı yaşında erkek hasta, yaklaşık üç hafta önce başlayan konuşma bozukluğu şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Kelimeleri toparlayamıyor, kelime çıkışı sırasında zorlanıyordu. Dış merkezde yapılmış olan elektromiyografisinde (EMG) şüpheli motor nöron tutulumu mevcut olan hasta, ailesinde de ALS öyküsü olması sebebiyle ALS ön tanısı ile kliniğimize yatırıldı. Özgeçmişinde belirgin bir özellik yoktu.

Soygeçmiş incelendiğinde babaannesinde, amcasında, babasında ve bir ağabeyinde de benzer yakınmalar olduğu öğrenildi (Tablo 1) (Şekil 1). Anne-baba akrabalığı yoktu. İlk başvurusundaki nörolojik muayenesinde hafif dizartrik konuşma, öğürme refleksinde ılımlı artış, derin tendon reflekslerinde dört yönlü artış ve sağ üst ekstremitede fasikülasyonlar mevcuttu. Karın cildi refleksi alınmadı. Çene refleksi ve snout pozitif. Bilateral palmomenta, Hoffmann ve Babinski delili pozitif. Laboratuvar incelemeleri normal sınırlarda idi. Yutma güçlüğü açısından yapılan kulak-burun-boğaz bakışı normal olarak değerlendirildi. Kraniyal, servikal ve lomber manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) kliniği açıklayacak patoloji saptanmadı. EMG'sinde sinir iletimleri normaldi ve sol tibialis anterior (TA) ve biceps kaslarında fasikülasyon ve denervasyon potansiyelleri mevcuttu. Sağ TA kasında fasikülasyon, orbikularis oris kasında psödomiyotoni ve bazı kaslarda ılımlı nörojenik motor ünite potansiyelleri (MÜP) değişiklikleri gözlemlendi. Klinik, EMG bulguları ve yüklü aile öyküsü nedeni ile motor nöron hastalığı düşünülerek Riluzol 100 mg/gün başlandı. Depresif yakınmaları nedeniyle antidepressan tedavi eklendi. Bir ay sonraki kontrol EMG'sinde bir önceki EMG'ye göre ılımlı bir progresyon olduğu dikkati çekti. Üçüncü ayda yapılan EMG incelemesinde ise belirgin farklılık gözlenmedi. Yutma bozukluğuna yönelik elektrofizyolojik değerlendirmede, yutmanın tetikleme süresinde ılımlı uzama saptandı. Disfaji limiti 10 mL olarak bulundu (normali 20 mL'nin üzeri) (5,6) (Şekil 2, 3) ve nörojenik disfaji olarak değerlendirildi.

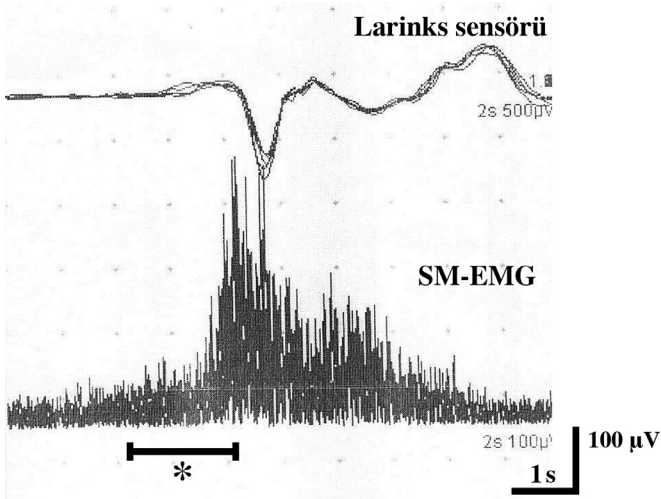
Beş yıl içinde immobil hale gelen hasta, tanı konulduktan 6 yıl sonra acil servisimize solunum sıkıntısı ve genel durum bozukluğu nedeniyle getirildi. Nörolojik muayenesinde bilinci açık, kooperasyon kısıtlı idi. Ağır dizartrikti ve birkaç kelime anlamlı verbal çıkışı mevcuttu. Uvula orta hatta idi, öğürme refleksi ılımlı artmıştı. Motor muayenesinde üst ekstremitelerde proksimal kas gücü 2/5, distal kas gücü 2-3/5 olarak saptanırken,



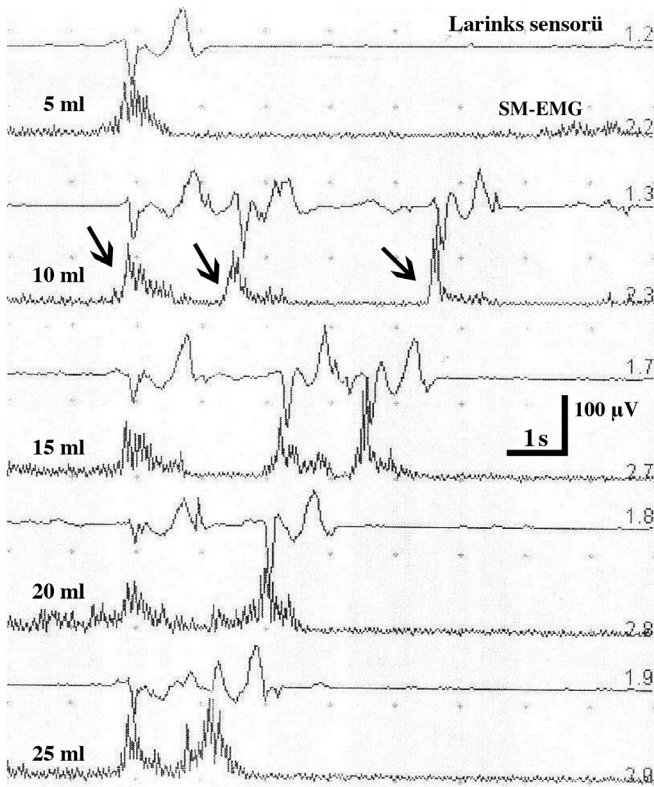
Şekil 1. Olgu 1ve 2'ye ait aile ağacı (I ve II olarak belirtilmiştir)

Olgu	Cinsiyet	Yaş	Başlangıç semptom	NM	Aile öyküsü	Serebral MRG		Servikal MRG		EMG			ALSFRS		
						MRG	MRG	Başvuru	1. ay	3. ay	1. yıl	Başvuru	1. ay	3. ay	1. yıl
1	Erkek	46	Konuşma bozukluğu + Üst ve alt motor nöron tutulumu	Bulber	Babaanne, baba, amca ve ağabeyinde benzer yakınmalar	Normal	Normal	Normal	Fasikülasyonlar ve denervasyon potansiyelleri ve ılımlı nörojenik MÜP değişiklikleri	İlimli progresyon yok	Farklılık	47	47	47	-
2	Erkek	64	Sol ayakta güçsüzlük, yürüme güçlüğü	Üst ve alt motor nöron tutulumu	Baba, amca ve ağabeyinde benzer yakınmalar; erkek kardeşinde ALS	Normal	Normal	Normal	Denervasyon ve kronik nörojenik MÜP değişiklikleri	-	-	37	-	-	-
3	Erkek	41	Bacaklarda kramp, seyimeler ve yürüme güçlüğü	Alt motor nöron tutulumu	Anne ve anneannede ALS	Normal	Normal	Normal	Sağda Karpal Tünel sendromu ve L5-S1 radiküler tutulum	-	-	38	-	-	37

MRG: Manyetik rezonans görüntülemesi, ALS: Amiyotrofik lateral skleroz, EMG: Elektromiyografi, MÜP: Motor ünite potansiyelleri



Şekil 2. 3 mL su yutma sırasında yutmanın tetikleme süresinin ılımlı uzamış olduğu, yıldız ile işaretli olarak gösterilmiştir
SM-EMG: Submental-elektromiyografi



Şekil 3. Disfaji limiti incelemesinde sırayla 5 mL, 10 mL, 15 mL, 20 mL ve 25 mL su içme sırasında hastanın larinks sensörü ve submental elektromiyografi kayıtları görülüyor (10 sn, 1 mV). Hastanın disfaji limiti 10 mL olarak değerlendirilmiştir. Hasta 10 mL'den itibaren bölerek yutmaktadır. Normali 20 mL'nin üzeridir. Bölerek yutmalar şekilde ok işaretleriyle gösterilmektedir

SM-EMG: Submental-elektromiyografi

alt ekstremitte proksimal kas gücü 1-2/5, distal kas gücü ise 2/5 düzeyinde idi. Derin tendon refleksleri altta canlı, üstte artmıştı. Sağ üst ekstremitede fasikülasyonlar mevcuttu. Bilateral klonus, bilateral palmomentel, Hoffmann ve Babinski delili pozitif. Genel durum bozukluğu ve solunum sıkıntısı olan hasta entübe edildi ve pnömoni tanısıyla bir ay süre ile nöroloji yoğun bakım ünitesinde izlendi. Tedavi sonrası ev tipi mekanik ventilatör desteği ve perkütan endoskopik gastrostomi ile taburcu edildi. AALS açısından genetik inceleme amacıyla hasta yakınlarından aydınlatılmış onam alınarak, kan örneği Boğaziçi Üniversitesi Genetik Bölümü'ne gönderildi. *C9orf72* geninde Flanking-polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve RP-PZR analizinin yapıldığı genetik inceleme sonucu, *C9orf72* geninde bulunan ekspansiyonun hastalık nedenini açıkladığı şekilde yorumlandı. Hastanın, üç yıl sonra solunum yetmezliği nedeniyle evinde öldüğü öğrenildi.

Olgu 2

Bir yıl sonra ise, hastanın ağabeyi sol ayakta güçsüzlük ve yürümede bozulma yakınmalarıyla polikliniğimize başvurdu. Altmış dört yaşında idi ve özgeçmişinde belirgin özellik yoktu. Yakınmaları on bir ay önce dizlerde ağrı, güçsüzlük, sol ayağını sürükleyerek yürüme şeklinde başlamış ve sonrasında yakınmalarına el parmaklarında şekil değişikliği, el kaslarında incelleme ve sağ kolda güçsüzlük eklenmişti. Bu yakınmalarla ortopedi polikliniğine başvuran hasta, solda düşük ayak nedeniyle EMG yapılması amacıyla polikliniğimize yönlendirilmişti. Nörolojik muayenesinde üst ekstremitelerde 4+/5 düzeyinde kas gücü, alt ekstremitelerde bilateral düşük ayak bulgusu mevcuttu. Sol elde tenar atrofi, sağ omuz kuşağında ve sol alt ekstremitede fasikülasyonlar saptandı. Derin tendon refleksleri üst ekstremitelerde artmıştı. Karın cildi refleksi alınamadı. Babinski delili solda pozitif, sağda cevapsızdı. Laboratuvar incelemelerinde anlamlı patoloji saptanmadı. EMG incelemesinde sol peroneal motor sinir bileşik kas aksiyon potansiyel amplitüdü düşük bulundu. İğne EMG'de solda daha belirgin olmak üzere sağ üst ve alt ekstremitede distalde denervasyon ile birlikte ılımlı kronik nörojenik MÜP değişiklikleri gözlemlendi. Kranial kaslarda normal bulgular saptandı.

Hastanın aile öyküsü, klinik ve EMG bulgularıyla birleştirildiğinde motor nöron hastalığı düşünülerek ayrıntılı aile öyküsü tekrar alındı ve laboratuvar incelemeleri yapıldı. Kranial, servikal ve lomber MRG'de kliniği açıklayacak patoloji saptanmadı (Tablo 1) (Şekil 1). Motor nöron hastalığı etiyojisi açısından bakılan serolojik belirteçleri ve olası maligniteler yönünden istenen tümör belirteçleri, abdominal ve torakal bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemelerinde herhangi bir

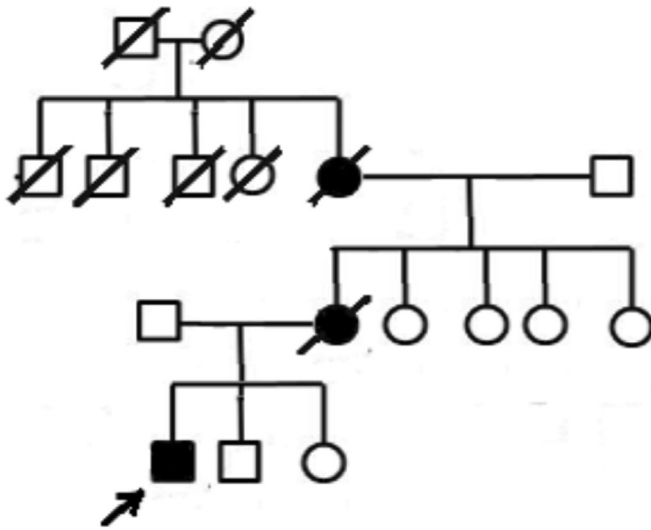
Tablo 2. Mutasyonların klinik özellikleri

Mutasyon	Klinik özellikler
<i>SOD1-A4V</i> mutasyonu	Agresif klinik seyir Hızlı progresyon
<i>SOD1-D90A</i> mutasyonu	Sinsi klinik seyir Belirgin kognitif etkilenme
<i>C9orf72</i> mutasyonu	Sıklıkla bulber tutulum Belirgin kognitif etkilenme

patoloji saptanmadı. AALS açısından genetik inceleme amacıyla aydınlatılmış onam alınarak kan örneği Boğaziçi Üniversitesi Genetik Bölümü'ne gönderildi. *C9orf72* geninde Flanking-PZR ve RP-PZR analizinin yapıldığı genetik inceleme sonucu, erkek kardeşinde olduğu gibi, *C9orf72* geninde bulunan ekspansiyonun hastalık nedenini açıkladığı şekilde yorumlandı. Hastanın, motor nöron hastalığı açısından klinik ve EMG takibine karar verildi.

Olgu 3

Kırk bir yaşında erkek hasta, bacaklarda yorgunluk hissi, seyirmeler, kramplar ve yürürken zorlanma yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu. Yakınmaları altı yıl önce başlamış ve bir yıl içinde belirginleşmişti. Özgeçmişinde belirgin özellik yoktu. Soygeçmişini sorgulandığında, anne ve anneannesinin de ALS tanısıyla takip edilmiş oldukları ve bu nedenle vefat ettikleri öğrenildi (Şekil 4). Nörolojik bakışında, üst ve alt ekstremitelerde kas seyirmeleri dikkat çekiciydi. Kranial, servikal ve lomber MRG incelemelerinde, kliniği açıklayacak patoloji saptanmadı. EMG incelemesinde yapılan sinir ileti çalışmalarında sağda Karpal Tünel sendromu ve iğne EMG'de bilateral L5-S1 kronik radiküler tutulum lehine bulgular saptandı. Bir yıl sonra yakınmaların ilerlemesi ve nörolojik bakıda distal güç kaybının belirginleşmesi üzerine EMG tetkiki tekrarlandı. Bir önceki incelemeden farklı olarak distalde belirgin atrofi, MÜP kaybı, solda L5 alanında akut denervasyon, progresif radikülopati olarak değerlendirildi. Takip eden bir yıl içinde yürüme güçlüğüne daha da belirginleşmesi üzerine ayrıntılı inceleme amacıyla kliniğimize yatırıldı. Nörolojik bakışında, bilateral üst ekstremitelerde kas gücü 4+/5, bilateral bacak fleksör ve ekstensörleri 4/5, bilateral Babinski ve Hoffmann refleksi pozitif saptandı. Tekrarlanan EMG tetkikinde üst ekstremitelerde hafif düzeyde Karpal Tünel sendromu saptandı ve alt ekstremitelerde incelemede sol peroneal sinir amplitüdü düşük bulundu. Kranial kaslarda bulgular normaldi. Üst ve alt ekstremitelerde kaslarında denervasyon ile birlikte nörojenik MÜP değişiklikleri ve MÜP kaybı gözlemlendi. Kranial, servikal, torakal



Şekil 4. Olgu 3'e ait aile ağacı

ve lomber MRG'sinde durumu açıklayacak patoloji saptanmadı. Ayrıntılı laboratuvar incelemeleri normal sınırlarda idi. Olası maligeniteler açısından istenilen abdominal ve toraks BT ve skrotal ultrasonografide patoloji saptanmadı (Tablo 1).

Hasta tüm klinik, laboratuvar, EMG bulguları ve yüklü aile öyküsü de göz önüne alındığında, motor nöron hastalığı düşünülerek Riluzol 100 mg/gün başlandı. Bacaklarda krampların artması üzerine tedavisine Lamotrijin 50 mg/gün eklendi. Takip eden bir yıl içinde yakınmalarında artış olması üzerine tekrar polikliniğimize başvurdu. Nörolojik bakışında üst ekstremitelerde ince beceri gerektiren hareketlerde zorluk olduğu dikkat çekiyordu. Alt ekstremitelerde 3-4/5 kas gücü kaybı, spastik yürüyüş, derin tendon reflekslerinde dört yönlü artış mevcuttu ve aşil klonusu bilateral pozitif. Vücutta yaygın fasikülasyonlar gözlemlendi, ancak dilde fasikülasyon ve atrofi yoktu. Kliniğimize yatırılarak motor nöron hastalığı etiyolojik araştırmaları tekrarlandı. Paraneoplastik sendromlar açısından bakılan anti-Hu, Yo, Ri, CV2.1, NMA2/TA, amphiphysin antikorları negatif sonuçlandı. Tekrarlanan EMG incelemesinde bilateral üst ekstremitelerde kaslarında ve sol TA kasında denervasyon potansiyelleri, aynı kaslarda ve alt ekstremitenin diğer kaslarında kronik nörojenik MÜP değişiklikleri ve MÜP kaybı saptandı. Kranial kaslarda normal bulgular saptandı. Motor nöron hastalığı açısından aile öyküsü de olması nedeniyle genetik inceleme yapılması planlandı ve ayrıntılı onam alınarak kan örneği Boğaziçi Üniversitesi Genetik Bölümü'ne gönderildi. İnceleme sonucunda *C9orf72* gen dizisinin normal olduğu ve mutasyon içermediği; süperoksit dismutaz 1 (*SOD1*) geninin 5. ekzonunda heterozigot *L144F* mutasyonu bulunduğu ve bu mutasyonun hastalık nedenini açıklamakta olduğu şeklinde yorumlandı.

Tartışma

ALS erişikilerde en sık görülen motor nöron hastalığıdır. Beyin ve spinal korddaki alt motor nöronların ve primer motor korteksteki üst motor nöronların dejenerasyonuna bağlı olarak görülmektedir (7). Hastalar semptomların başlangıcından ortalama 2-3 yıl içinde genellikle solunum yetmezliğine bağlı kaybedilmektedirler (8). SALS için ortalama başlangıç yaşı 58-63 iken AALS'de 40-60 yaş arası değişmektedir (7,9). Yapılan çalışmalarda, ALS'nin başlangıç semptomlarının %35 oranında alt ekstremitelerde, %30-35 oranında üst ekstremitelerde, %3-5 trunkal bölgede ve %18-33 oranında progresif bulber palsy şeklinde olduğu gösterilmiştir (10). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onayı olan glutamat antagonisti Riluzolün, hastalığın erken döneminde başladığında yaşam süresinde birkaç ay uzama sağladığı bilinmektedir (7).

ALS tanısı için tek bir tetkik ya da tanı aracı çoğu kez yeterli olmamaktadır ve bu nedenle klinik bulguların progresyonu eldeki test sonuçları ile birlikte titiz bir şekilde takip edilmelidir. Bizim olgularımızda da klinik bulgular başlangıçta siliik olmasına ve EMG'de tüm kriterler karşılanmamasına rağmen tanılar, aile bireylerinde benzer yakınmalar ve motor nöron hastalığı tanısı olmasına dayanarak konulmuştur.

ALS olgularının yaklaşık olarak %5-10'unun AALS ve geri kalanının SALS olduğu tahmin edilmektedir. AALS genellikle otozomal dominant geçişli olup, X'e bağlı ya da otozomal resesif geçiş nadiren görülmektedir (11,12). AALS ile ilgili en sık rastlanan gen mutasyonları *C9orf72*, *SOD1*, *TDP43*, *FUS* ve ubiquilin 2 (*UBQLN2*) olarak bilinmektedir. Görece daha nadir

görülen gen mutasyonları arasında ALS2, senataxin, dynactin, angiogenin, optineurin ve spatacsin bulunmaktadır (12,13,14).

ALS'de tanımlanan ilk mutasyon *SOD1* gen mutasyonudur. *SOD1* enzimi, normalde sitoplazmada ve mitokondriyal membranda bulunan, homodimer yapıda, 153 aminoasitten oluşan bir enzimdir. Süperoksit radikallerinin oksijen ve hidrojen peroksit molekülüne dönüşümünü sağlamaktadır. *SOD1* geninde bugüne kadar ALS'ye neden olan 170'den fazla mutasyon tanımlanmıştır ve tüm AALS'lerin yaklaşık %20'sini ve SALS'lerin %1-5'ini oluşturmaktadır (7,13,14). *SOD1* mutasyonu sıklığı İskandinav ülkelerinde %23,5, Amerika Birleşik Devletleri'nde %23,4, İngiltere'de %21, Fransa'da %14,3, ülkemizde ise %12,2 olarak tespit edilmiştir (12,15). En sık görülen mutasyonlar *D90A*, *A4V*, *G93A*'dır (13). *SOD1* mutasyonu olan olgular içinde fenotipik farklılıklar da görülmektedir. Örneğin, Kuzey Amerika'da en sık görülen *SOD1* mutasyonu olan *A4V* mutasyonu taşıyan olguların, agresif klinik seyir gösterdiği ve semptomların başlamasından sonraki bir yıl içerisinde kaybedildikleri gözlenmiştir. Başka bir mutasyon olan *D90A* mutasyonu taşıyan olguların klinik bulgularının ise daha sinsi seyirli olduğu, kognitif etkilenmelerinin daha fazla olduğu ve hastaların on yıl içinde genellikle solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildiği görülmüştür (Tablo 2) (8). *SOD1* mRNA'sına yönelik olarak geliştirilen *SOD1* antikoları ve antisens oligonükleotidler, gen ekspresyonunu azaltarak patojenik mutant proteini ortadan kaldırmaya yönelik yeni tedavi stratejileridir ve bu konudaki klinik çalışmalar halen sürmektedir (8,11).

Diğer bir gen olan *C9orf72* geni, 9. kromozomda yer almakta ve kesin işlevi hala bilinmemektedir (7). Gen içinde protein kodlamayan bölümlerden biri olan GGGGCC heksanükleotidin tekrarı sonucu mutasyon meydana gelmektedir (7). Bu mutasyon şu an için ALS ve frontotemporal lobar dejenerasyonun (FTLD) en sık genetik nedeni olarak bilinmektedir. ALS ve FTLD semptomlarının birçok ailede aynı anda ortaya çıktığı ve bu iki hastalığın temelde örtüşen semptomları olduğu ve dahası aynı genetik mutasyonun sonucu olduğu yapılan çalışmalarda ortaya çıkmıştır (8,14,16). Sağlıklı bireylerde GGGGCC tekrar dizini uzunluğu 25 üniteden kısa iken, ALS ve FTLD hastalarında 800-4400 üniteye ulaşmaktadır. *C9orf72* heksanükleotid tekrarı, AALS'lerin yaklaşık %40'ını ve FTLD olgularının ise %25'ini oluşturmaktadır. ALS ve FTLD birlikteliği görülen ailelerde ise bu oran %90'a ulaşmaktadır. Avrupa ve Kuzey Amerika'da mutasyonun görülme sıklığı, Asya ülkelerine göre daha fazladır (14,17). FTLD ve ALS'ye ek olarak, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, progresif supranükleer palsi, kortikobazal dejenerasyon gibi hastalıklarda da *C9orf72* tekrarı olduğu yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (8,18). *C9orf72* mutasyonu pozitif ALS olgularının klinik olarak genellikle bulber başlangıçlı ve kognitif tutulumlarının belirgin olduğu bazı klinik çalışmalarda gözlenmiştir (Tablo 2) (8,17). Olgularımızdan *C9orf72* mutasyonu pozitif olan Olgu 1'de de başlangıç semptomu dizartri şeklinde ortaya çıkmıştır. Tıpkı *SOD1* geninde olduğu gibi *C9orf72* genine yönelik antisens oligonükleotidler de ALS'de yeni tedavi modaliteleri açısından günümüzde devam eden klinik araştırma konusudur (11).

Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada, 116'sı AALS olan toplam 477 ALS hastasında genetik mutasyonlar incelenmiş ve oranları *C9orf72* (%18), *SOD1* (%12,2), *FUS* (%5), *TARDBP*

(%3,7) ve *UBQLN2* (%2,4) olarak sonuçlanmıştır. Türkiye etnik açıdan oldukça heterojen bir yapıya sahiptir. Özellikle akraba evlilikleri ve büyük ailelerin olması aile içi ve aileler arası fenotipik heterojeniteyi artırmaktadır. Bu nedenle ülkemizdeki genomik çeşitliliğin incelenmesi, hastalığın moleküler mekanizmasını anlamak ve yeni tedavi yöntemlerine yol gösterici olması bakımından önemlidir (12).

ALS için genetik danışmanlık, hastalık penetransının tam olarak bilinmesi durumunda daha sağlıklı olacaktır. Bu açıdan, etkilenmemiş ancak genetik olarak taşıyıcı olan aile bireylerinde yapılacak araştırmalar önem taşımaktadır. Gen mutasyonunun önceden tespit edilmesi hastalığın tedavi edilebilir komplikasyonlarını yakalamamıza, sadece hastanın değil risk altındaki yakınlarının da erken tanı ve tedavisine yardımcı olmaktadır (18).

Sonuç olarak ilk ALS geninin 20 yıl önce tanımlanmasından bu yana bilgi düzeyimiz önemli ölçüde artmıştır ve şüphesiz hızla artmaya devam edecektir. Geniş çapta genetik araştırmalar, nörodejenerasyonu anlamamıza yardımcı olması bakımından önem taşımaktadır. Nadir varyantların bilinmesi de tüm genomik yapının çözümlenerek motor nöron dejenerasyonun patogenezi aydınlatmamıza olanak sağlayacak ve belki de bundan 20 yıl sonrasında ALS ile ilgili gen tedavileri mümkün olacaktır.

Teşekkür

Suna ve İnan Kıraç Vakfı'na ve teknik destekleri için Güneş Birdal'a yazıya katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Etik

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: N.G.B., Y.S., Dizayn: N.G.B., Y.S., Y.B., Veri Toplama veya İşleme: N.G.B., Y.S., Y.B., N.B., A.Ö., C.T., H.S.T., Analiz veya Yorumlama: N.G.B., Y.S., N.B., Literatür Arama: N.G.B., Y.S., Yazan: N.G.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Pratt AJ, Getzoff ED, Perry JJ. Amyotrophic lateral sclerosis: update and new developments. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 2012;2012:1-14.
2. Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nat Rev Neurol* 2013;9:617-628.
3. Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:3.
4. Hardiman O, van den Berg LH, Kiernan MC. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2011;7:639-649.
5. Ertekin C, Aydogdu I, Yüceyar N, Kiyiöglu N, Tarlaci S, Uludag B. Pathophysiological mechanisms of oropharyngeal dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2000;123:125-140.
6. Ertekin C, Aydogdu I, Yüceyar N. Piecemeal deglutition and dysphagia limit in normal subjects and in patients with swallowing disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:491-496.
7. Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F, Fang F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Epidemiol* 2015;7:181-193.

8. Renton AE, Chiò A, Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat Neurosci* 2014;17:17-23
9. Chiò A, Calvo A, Mazzini L, Cantello R, Mora G, Moglia C, Corrado L, D'Alfonso S, Majounie E, Renton A, Pisano F, Ossola I, Brunetti M, Traynor BJ, Restagno G; PARALS. Extensive genetics of ALS: a population-based study in Italy. *Neurology* 2012;79:1983-1989.
10. Andersen PM, Nilsson P, Keränen ML, Forsgren L, Hägglund J, Karlsborg M, Ronnevi LO, Gredal O, Marklund SL. Phenotypic heterogeneity in motor neuron disease patients with CuZn-superoxide dismutase mutations in Scandinavia. *Brain* 1997;120:1723-1737.
11. Robberecht W, Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:248-264.
12. Özoğuz A, Uyan Ö, Birdal G, Iskender C, Kartal E, Lahut S, Ömür Ö, Agim ZS, Eken AG, Sen NE, Kavak P, Saygı C, Sapp PC, Keagle P, Parman Y, Tan E, Koç F, Deymeer F, Oflazer P, Hanağası H, Gürvit H, Bilgiç B, Durmuş H, Ertaş M, Kotan D, Akalın MA, Güllüoğlu H, Zarifoğlu M, Aysal F, Döşoğlu N, Bilguvar K, Günel M, Keskin Ö, Akgün T, Özçelik H, Landers JE, Brown RH, Başak AN. The distinct genetic pattern of ALS in Turkey and novel mutations. *Neurobiol Aging* 2015;36:1764.e9-18.
13. Kaur SJ, McKeown S R, Rashid S. Mutant SOD1 mediated pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Gene* 2016;577:109-118.
14. Laferriere F, Polymenidou M. Advances and challenges in understanding the multifaceted pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14054.
15. Andersen PM, Sims KB, Xin WW, Kiely R, O'Neill G, Ravits J, Pioro E, Harati Y, Brower RD, Levine JS, Heinicke HU, Seltzer W, Boss M, Brown RH Jr. Sixteen novel mutations in the Cu/Zn superoxide dismutase gene in amyotrophic lateral sclerosis: a decade of discoveries, defects and disputes. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2003;4:62-73.
16. Mackenzie IR, Frick P, Neumann M. The neuropathology associated with repeat expansions in the C9ORF72 gene. *Acta Neuropathol* 2014;127:347-357.
17. Iguchi Y, Katsuno M, Ikenaka K, Ishigaki S, Sobue G. Amyotrophic lateral sclerosis: an update on recent genetic insights. *J Neurol* 2013;260:2917-2927.
18. Woollacott IO, Mead S. The C9ORF72 expansion mutation: gene structure, phenotypic and diagnostic issues. *Acta Neuropathol* 2014;127:319-332.