

ÖZEL MAKALE



Uygulama Parametresi: Distal simetrik polinöropatinin değerlendirilmesi: Laboratuvar ve genetik testlerin rolü (kanıta dayalı bir gözden geçirme)

Amerikan Nöroloji Akademisi, Amerikan Nöromusküler ve Elektrodiagnostik Tıp Akademisi, Amerikan Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Akademisinin bir bildirisidir

J.D. England, MD
G.S. Gronseth, MD,
FAAN
G. Franklin, MD
G.T. Carter, MD
L.J. Kinsella, MD
J.A. Cohen, MD
A.K. Asbury, MD
K. Szigeti, MD, PhD
J.R. Lupski, MD, PhD
N. Latov, MD
R.A. Lewis, MD
P.A. Low, MD
M.A. Fisher, MD
D.N. Herrmann, MD
J.F. Howard, Jr., MD
G. Lauria, MD
R.G. Miller, MD
M. Polydefkis, MD,
MHS
A.J. Sumner, MD

Yazışma adresi ve reprint istekleri için American Academy of Neurology, 1080 Montreal Avenue, St. Paul, MN 55116
guidelines@aan.com

ÖZET

Giriş: Distal simetrik polinöropati (DSP) nöropatilerin en sık görülen tipidir. Bu hastalığın değerlendirilmesi standardize olmadığı için literatür gözden geçirildi ve DSP tanısında laboratuvar ve genetik testlerin rolüne dair kanıta dayalı bir kılavuz oluşturulmak amaçlandı.

Yöntemler: MEDLINE, EMBASE ve Güncel Konseptler kullanılarak, polinöropatinin değerlendirilmesinde en iyi kanıta ulaşmak için 1980 ile Mart 2007 tarihleri arasında literatür taraması yapıldı. Makaleler dört basamaklı bir derecelendirme sistemi ile sınıflandırıldı ve öneriler kanıt düzeyine göre oluşturuldu.

Bulgular ve Öneriler: 1) Tüm polinöropati hastalarında tarama amaçlı laboratuvar testlerinin yapılması uygundur (Kanıt düzeyi C). En yüksek olasılıkla patoloji saptama ihtimali olan testler: serum glukoz, B12 düzeyi ve metabolitleri (metilmalonik asit ve/veya homosistein) ve serum protein immünfiksasyon elektroforezidir (Kanıt düzeyi C). Rutin kan glukozu testi ile diabetes mellitus saptanmayan distal simetrik duysal polinöropati hastalarında bozulmuş glukoz intoleransı için test yapmak düşünülebilir (Kanıt düzeyi C). 2) Kalıtsal nöropatilerin tanısı ve sınıflandırması için genetik testler yapılmalıdır (Kanıt düzeyi A). Kalıtsal nöropati fenotipi gösteren kriptojenik polinöropati hastalarında genetik testlerin yapılması düşünülebilir (Kanıt düzeyi C). İlk genetik testler, klinik fenotip, kalıtım şekli ve elektrodiagnostik özelliklere göre yapılmalı, CMT1A duplikasyonu/HNPP delesyonu, CX32 (GJB1) ve MFN2 mutasyonu gibi en sık karşılaşılan anomaliler ilk taranmalıdır. Kalıtsal nöropatik fenotipi olmayan kriptojenik polinöropati hastalarında rutin genetik testlerin faydalı olup olmadığına dair kanıtlar yetersizdir (Kanıt düzeyi U). *Neurology*[®] 2009;72:185-192

SÖZLÜK

AAN = Amerikan Nöroloji Akademisi; **AANEM** = Amerikan Nöromusküler ve Elektrodiagnostik Tıp Akademisi; **AAPM&R** = Amerikan Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Akademisi; **CMT** = Charcot-Marie-Tooth; **DSP** = distal simetrik polinöropati; **EDX** = elektrodiagnostik; **GTT** = glukoz tolerans testi; **IFE** = immünfiksasyon elektroforezi; **QSS** = Kalite Standartları Alt Komitesi; **SPEP** = serum protein elektroforezi.

Polinöropati oldukça sık görülen nörolojik bir hastalıktır.¹ Ortalama prevalansı 100.000'de yaklaşık 2400 (%2.4), 55 yaşın üzerindeki bireylerde ise 100.000 yaklaşık 8000'dir (%8).^{2,3} Polinöropatide birçok eti-yoloji olduğu için mantıklı klinik yaklaşık tetkik ve tedavi için önemlidir.

Bu uygulama parametresi, daha önceki literatürün sistematik olarak gözden geçirilmesi

ile distal simetrik polinöropatinin (DSP) değerlendirilmesinde laboratuvar ve genetik testlerin rolünü belirlemeyi amaçlamıştır. Bu değerlendirme klinisyenlerin polinöropatiye yaklaşımında laboratuvar ve genetik testlerin rolüne dair kanıta dayalı bir kılavuz oluşturmak için geliştirilmiştir.

DSP tanısı klinik belirtiler, bulgular ve daha önceden bildirilen elektrodiagnostik ölçütlerin

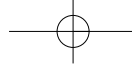
www.neurology.org'da Aralık 3, 2008'de baskı öncesi e-Pub olarak görülmektedir.

Eş zamanlı olarak *PM&R* ve *Muscle & Nerve*'de yayınlanmıştır.

Yazarların bağlı oldukları yerler makalenin sonunda sıralanmıştır.

AAN Görev Belgesi, Kanıt sınıflandırması, Önerilerin Sınıflandırılması ve Çıkar Çatışması Belgesi (ek e-1'den e-4'e kadar), yanı sıra kaynaklar e1- e16, ek veri olarak *Neurology* Ağdoku sayfası www.neurology.org'da verilmiştir. Kalite Standartları Alt Komitesi tarafından 10 Kasım 2007; AAN Uygulama Komitesi tarafından 30 Ocak 2008; Nöromusküler Kılavuzlar İdare Komitesi tarafından 22 Nisan 2008; AAN Yöneticiler Kurulu tarafından 20 Ağustos 2008; AANEM Yöneticiler Kurulu tarafından 1 Mayıs 2008 ve AAPMR İdareciler Kurulu tarafından 7 Nisan 2008'de onaylanmıştır.

Beyan: Yazar açıklamaları makalenin sonunda verilmiştir.



bir birleşimi ile konulmalıdır.¹ Detaylar için Görev tanımına bakınız (*Neurology*[®] Web sayfasından www.neurology.org ek e-1'e bakınız).

UZMAN PANELİNİN OLUŞTURULMASI Polinöropati Görev Birimi, Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN), Amerikan Nöromusküler ve Elektrodiagnostik Tıp Akademisi (AANEM) ve Amerikan Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon (AAPN&R) Akademisi'ni temsil eden 19 klinisyen tarafından oluşturuldu. Tüm katılımcıların polinöropati konusunda tecrübesi ve bilgisi yüksekti. Ek olarak dört üyenin de kanıt dayalı metodoloji ve uygulama parametresi geliştirilmesi konusunda tecrübesi vardı. İki (J.D.E., G.F.) şu anda ve ikisi de geçmişte (G.S.G, R.G.M) AAN'ye bağlı Kalite Standartları Alt Komitesinin (QSS) üyesiydi. Görev birimi, DSP'nin değerlendirilmesinde bir dizi klinik soru hazırladı ve alt komiteler de bu sorulara cevap bulmak üzere kuruldu.

ANALİTİK SÜRECİN TARİFİ OVID MEDLINE (1966'dan Mart 2007'ye kadar), OVID Excerpta Medica (EMBASE; 1980–Mart 2007) ve Ovid Güncel Konseptler (2000–Mart 2007) kullanılarak literatür taraması yapıldı. Aramaya sadece insanlar hakkındaki makaleler alındı ve tüm diller kabul edildi. Aranılan terimler: periferik nöropati, polinöropati ve distal simetrik polinöropatiydi. Bu terimler, laboratuvar testleri, tanı, elektrofizyoloji ve genetik test kelimeleri ile çapraz arandı.

Paneldeki uzmanların bu ilk arama stratejisi ile saptanmayan ilave makaleleri belirlemeleri istendi. Ek olarak seçilmiş makalelerin bibliyografileri de olası ilişkili makaleler açısından gözden geçirildi.

Komite üyelerinin oluşturduğu alt gruplar, aramalarda saptanan ve polinöropati değerlendirilmesi ile ilişkili olması muhtemel yayınların başlıklarını ve sitasyonların özetlerini gözden geçirdi. Panel üyelerinden biri tarafından ilişkili bulunan yayınlar dahil edildi.

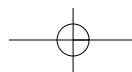
İlişkili olması muhtemel tüm yayınlar en az üç panel üyesi tarafından incelendi. Her değerlendirici makaleleri, kanıt sınıflandırması diyagnostik test şeması kullanarak bias riski açısından derecelendirdi (ek e-2). Bu şemada Sınıf I olarak derecelendirilen yayınlar bias riski en düşük, Sınıf IV ise bias riski en yüksek olarak kabul edildi. Bir yayının derecesi konusunda eleştirmenler arasındaki anlaşmazlıklar tartışılarak karara bağlandı. Son onay panelin tümü tarafından verildi. Önerilerin gücünün belirlenmesinde AAN metodu kullanıldı (ek e-3).

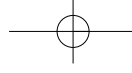
QSS (AAN: ek 1), Pratik Konular Gözden Geçirme Paneli (AANEM: ek 2), Pratik Kılavuzlar Komitesi (AAPM&R: ek 3) yayınların taslağını gözden geçirdi ve onayladı. Bu taslak daha sonra AAN, AANEM ve AAPM&R üyelerine ve *Neurology*[®]'ye tekrar değerlendirilmek üzere gönderildi. AAN; AANEM ve AAPM&R yönetim kurulları makalenin son halini değerlendirdi ve onayladı. Değerlendirme sürecindeki her adımda dış yorumcuların fikirleri de özellikle değerlendirmeye alındı. Uygun görüldüğü durumlarda uzman paneli dokümanda değişiklik yaptı.

KANITLARIN ANALİZİ Arama sonucunda özetleri ile birlikte 4500 referans saptandı. Başlıklar ve özetler incelendikten sonra 450 makale gözden geçirildi ve sınıflandırıldı.

Polinöropatinin değerlendirilmesinde laboratuvar testlerinin rolü. Elektrodyagnostik (EDT) testler haricinde polinöropati tanısında laboratuvar testleri kullanılmamıştır. Ancak polinöropati hastalarında özgün etiyolojilerin saptanması için çeşitli laboratuvar testleri yapılmıştır. Polinöropatinin değerlendirilmesinde laboratuvar testlerinin bir tarama testi olarak rolüne dair birkaç soru gündeme gelmiştir.

DSP tamsında laboratuvar tarama testlerinin faydası nedir ve hangileri yapılmalıdır? Öykü ve nörolojik muayene bilgileri ile polinöropati nedeni genellikle belli olur, EDT çalışmaları basit tarama testleri ile birlikte yapılır. Böylesine kapsamlı bir araştırma polinöropati hastalarının %74 ila 82'sinde etiyolojik tanıya vardırılmaktadır.⁴⁻¹³ Çoğu laboratuvar testinin tek başına özgünlüğü düşük olduğu için, laboratuvar testleri diğer klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir. Örneğin idiyopatik polinöropati ile ilgili bir çalışmada tek başına laboratuvar testlerinin sadece %37 tanısallık başarı oranı olduğunu göstermiştir (Sınıf III).⁶ Bir diğer çalışmada 91 kronik kriptojenik polinöropati hastalarının %58'inde laboratuvar testlerinde bozukluk saptanmış, ancak bunların sadece %9'u tanısallık olarak anlamlı bulunmuştur (Sınıf III).¹⁰ Çalışmaların çoğunda, polinöropati hastalarında yapılan tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, kapsamlı metabolik panel (kan şekeri, böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyon testleri), tiroid fonksiyon testleri, serum B12 düzeyi ve serum protein immünifikasyon elektroforezi gibi laboratuvar testleri endikedir.⁴⁻¹³ Beş Sınıf III çalışmada en yüksek anomali saptanma oranının kan şekeri, serum B12 düzeyi ve serum protein immünifikasyon elektroforezi olduğu gösterilmiştir.^{4,6,10,13,14} Diabetes mellitusun en sık karşılaşılan DSP nedeni olduğu düşünülürse en





yüksek patoloji saptanma oranı kan şekeri ile dir. DSP hastalarının yaklaşık %11'inde kan şekeri yüksekliği, %9'unda serum protein immünfiksasyon elektroforezi bozukluğu ve %3.6'sında serum B12 düzeyi anomalisi saptanmaktadır. İki Sınıf III çalışmada rutin BOS analizinin, genellikle BOS protein yüksekliğinin saptandığı demiyelinizan polinöropatiler dışında tanısız başarı oranının düşük olduğu gösterilmiştir.^{5,8}

Polinöropati hastalarında B12 eksikliği rölaf olarak siktir ve kobalamin metabolitleri (metilmalonik asit, homosistein) ölçüldüğü zaman saptanma oranı daha yüksektir (Sınıf II ve III).^{4,14-17} Serum B12 düzeyi normalin alt sınırında (200-500 pg/dl) olan hastaların yaklaşık %5-10'unda serum metilmalonik asit ve homosistein düzeyi yüksek saptanmaktadır.^{16,17} Polinöropatisi olan geniş bir hasta grubunda, hastaların %2.2 ile %8'i arasında metabolitlerinin yüksekliği ile saptanan B12 eksikliği bildirilmiştir.⁴⁻¹⁴ Sınıf III bir çalışmada polinöropatisi ve B12 eksikliği olan 27 hasta ele alınmış, hastaların 12'sinde (%44) sadece metabolitlerde anomali olmasına dayanarak B12 eksikliği saptanmıştır.¹⁴ Bu nedenle B12 eksikliğini saptayabilmek için B12 testinin metabolitleri ile (metilmalonik asit, homosistein) birlikte yapılması faydalıdır.

Hem metilmalonik asit hem de homosistein B12 eksikliği için duyarlı olmasına rağmen metilmalonik asit daha duyarlıdır. Büyük bir Sınıf III çalışmada B12 eksikliği olan 434 hasta ele alınmış, %98.4'ünde metilmalonik asit yüksekliği, %95.6'sında ise homosistein yüksekliği saptanmıştır.¹⁷ Aynı çalışmada izole folat düşüklüğü olan 123 hastanın %12.2'sinde serum metilmalonik asit yüksekliği, %91'inde homosistein yüksekliği saptanmıştır.¹⁷ Homosistein yüksekliği piridoksin eksikliği ve heterozigot homosistinemi de de yüksek bulunabilir. Hipotiroidizm, böbrek yetersizliği ve hipovolemide hem homosistein hem de metilmalonik asit yüksek saptanabilir.

Birkaç çalışma kesin diabetes mellitus ölçütlerini doldurmayan DSP hastalarında rölaf olarak yüksek prediyabet (bozulmuş glukoz toleransı) oranları saptamıştır (Sınıf III).¹⁸⁻²⁰ Bu çalışmalarda idiyopatik DSP hastalarında glukoz tolerans testi (GTT) yapılmıştır. Kontrolle re kıyasla (%15) hastaların %25-36'sında glukoz toleransının bozuk olduğu saptanmıştır. Ek olarak ağırlı duysal polinöropatisi olan hastaların ağrısız olanlara göre glukoz toleransının bozuk olma ihtimali daha yüksektir. Sadece bir çalışmada kronik idiyopatik aksonal polinöropati hastalarında glukoz tolerans testinin prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Sınıf III).²¹

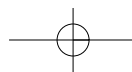
Normal popülasyona göre polinöropati hastalarında monoklonal gammapatiler daha siktir. IgM monoklonal gammapatiler, otoantikör aktivitesi, tip I veya tip II kriyoglobulinemi, makroglobulinemi ya da kronik lenfositik lösemi ile ilişkili olabilir. IgG ya da IgA monoklonal gammapatiler miyelomda, POEMS sendromunda, primer amiloidozda ya da kronik inflamatuvar hastalıklarda görülebilir. Yapılan bir Sınıf III çalışmada etiyojisi bilinmeyen 279 polinöropati hastası dahil edilmiş, normal popülasyona göre çok daha yüksek oranda bu hastaların %10'unda monoklonal gammapati saptanmıştır.²² Serum protein immünfiksasyon elektroforezi (IFE), serum protein elektroforezine (SPEP) göre özellikle küçük ya da malin kökenli olmayan monoklonal gampatileri belirlemede daha duyarlıdır. IgM<5 g/L olan 36'nın 10'u (%30) da dahil olmak üzere 58 monoklonal gampatinin 10'u (%17) SPEP tarafından belirlenememiş olup IFE tarafından saptanmıştır.²³

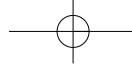
Karar. DSP etiyojisinin belirlemede tarama testleri muhtemelen faydalıdır, ancak başarı oranı kullanılan teste göre değişir (Sınıf III). Patoloji saptama olasılığı en yüksek olan testler: serum glukoz, B12 düzeyi ve metabolitleri (metilmalonik asit ve/veya homosistein) ve serum protein immünfiksasyon elektroforezidir (Kanit düzeyi C). Distal simetrik duysal polinöropatisi olan hastalarda diyabet ya da prediyabet (bozulmuş glukoz toleransı) prevalansı daha yüksektir. Bu durumlar kan glukozu ya da GTT ile belirlenebilir (Sınıf III).

Öneriler. Tüm DSP hastalarında laboratuvar tarama testlerinin yapılması düşünülebilir (Kanit düzeyi C). Temel testleri ile rutin tarama genellikle yapıldığı halde patoloji saptama ihtimali en yüksek olan testler: serum glukoz, B12 düzeyi ve metabolitleri (metilmalonik asit ve/veya homosistein) ve serum protein immünfiksasyon elektroforezidir (Kanit düzeyi C). Özellikle ağrının eşlik ettiği distal simetrik duysal polinöropatisi olan hastalarda rutin kan glukoz düzeyi normal saptanırsa ise prediyabet (bozulmuş glukoz toleransı) için GTT gibi diğer testler de yapılabilir (Kanit düzeyi C).

Diğer spesifik laboratuvar testlerinin ne zaman yapılacağına dair kontrol çalışmaları olmamasına rağmen (Kanit düzeyi U) klinik tablo ve klinik yaklaşım dahilinde hangi ek testlerin yapılması gerektiğine karar verilebilir (tablo e-2).

Polinöropati tanısında genetik testlerin rolü. Herediter nöropatiler, polinöropatinin önemli bir nedeni olup, prevalansı 1:2500'dür. DSP baskın fenotip olup, aynı aile içinde fenotip heterojenitesi gö-





Tablo 1 Genetik testler için kanıt tablosu						
Kaynaklar	Veri toplanması	Konum	Örnekleme	Tam gen bağımlılığı	Maskeleye	Sınıf
26	Prospektif	Referans merkez	NA	PMP22dup	Feragat edildi	II
27	Prospektif	Referans merkez	Takip eden	PMP22 dup	Feragat edildi	II
28	Prospektif	Referans merkez	Takip eden	PMP22mut, Cx32, MPZ	Feragat edildi	I
29	Prospektif	Referans merkez	Takip eden	PMP22dup, del, mut, Cx32, MPZ	Feragat edildi	I
30	Prospektif	Referans merkez	Takip eden	PMP22dup, del, Cx32	Feragat edildi	II
31	Prospektif	NA	NA	PMP22 dup	Feragat edildi	III
32	Prospektif	Referans merkez	Takip eden	PMP22 dup, del	Feragat edildi	I
33	Prospektif	Referans merkez	Takip eden	PMP22dup,mut, Cx32, MPZ	Feragat edildi	II
34	Prospektif	Referans merkez	Takip eden	PMP22dup, del, mut, Cx32, MPZ	Feragat edildi	II
35	Prospektif	Referans merkez	Takip eden	PMP22dup, mut, Cx32, MPZ	Feragat edildi	I
24	Prospektif	Referans merkez	Takip eden	PMP22dup, mut, Cx32, MPZ	Feragat edildi	I
36	Prospektif	Referans merkez	Takip eden	PMP22dup, del, mut, Cx32, MPZ	Feragat edildi	I
37	Prospektif	Referans merkez	Seçilmiş	MFN2	Feragat edildi	II

*Hastalar için değil test için referans merkezidir, hastalar genel nöroloji kliniklerinden gelmektedir.

rülebilir. Bu nedenle genetik testler yapılırken tüm nöropati fenotipleri düşünülmelidir. Polinöropatinin değerlendirilmesinde detaylı bir aile öyküsü alınması çok önemlidir. Herediter nöropati fenotipinden şüphelenmek ve araştırmak gereklidir. Moleküler tanılmalarda testler mevcut olduğu için polinöropati tanısında bu testlerin faydaların dair bir kılavuz ihtiyacı vardır.

Genetik olarak belirlenmiş polinöropatilerin çoğunluğu Charcot-Marie-Tooth (CMT) varyantıdır. Diğer nöropati tipleri için de genetik testler geliştirilmektedir. CMT'nin klinik fenotipi çok değişkendir, solunum sıkıntısının eşlik ettiği şiddetli bir polinöropati tablosundan pes cavus ve "leylek bacağı" görüldüğü klasik tabloya ya da minimal nörolojik bulguların bulunduğu tablolara dek uzanır.²⁴⁻²⁶ Ek olarak farklı genetik mutasyonlar da benzer fenotiplere (genetik heterojenisite) neden olabilir ve farklı fenotipler de aynı genotipten (fenotipik heterojenisite) kaynaklanabilir.

Genetik olarak belirlenmiş nöropatilerde genetik testlerin doğruluğu nedir? CMT fenotipi 36 lokus ile mutasyonlar da 28 farklı gen ile ilişkilendirilmiştir ve bunlarda bazıları piyasada mevcut testlerdir. Önceki segregasyon çalışmalarından sonra birkaç prospektif kohort çalışmada belirlenmiş patojenik mutasyonların genetik testlerinin %100 özgünlük (örn., yanlış pozitif yok) ve yüksek duyarlılığı (Sınıf I ve II) olduğu gösterilmiştir.²⁷⁻³⁶ Özelleşmiş merkezlerde yeni mutasyonların daha ileri yorumu yapılmalıdır. Altı Sınıf I ve Sınıf II ve bir Sınıf III çalışmadan alınan veriler herediter polinöropatilerin doğru bir şekilde sınıflandırılmasında endike olduğu-

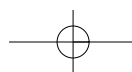
nu göstermiştir.^{24,26-37} Detaylar için Tablo 1'e bakınız.

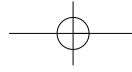
Hangi polinöropati hastaları herediter nöropatiler açısından taranmalıdır? Herediter nöropatilere dair genetik çalışmalar klasik CMT fenotipi olan, aile öyküsünün eşlik ettiği ya da etmediği, seçilmiş hastalarda farklı mutasyonların prevalanslarını araştırmıştır^{27,31-36} (tarama için Sınıf III). Bu hastalar için genetik testlerin başarısı oldukça yüksektir.

Yedi çalışmadan elde edilen veriler Charcot-Marie-Tooth hastalığının demiyelinizan formunun en sık görülen form olduğunu ve bu hastaların %70'inde PMP22 gen duplikasyonu olduğu göstermiştir (CMT1A).^{27,31-36} CMT1A, sporadik CMT'nin en sık görülen varyantı olup, vakaların yaklaşık %76-90'ını oluşturmaktadır.^{26,32} Altı çalışma, CMT1A duplikasyonu için testler klinik olarak muhtemel CMT1 hastaları ile sınırlandırıldığı zaman (örn., otozomal dominant, primer demiyelinizan polinöropati) başarı oranının %54-80 arasında olduğunu, bu oranın diğer herediter periferik polinöropati tiplerindeki hastalarda ise %25-59 olduğunu (ortalama %43) göstermektedir.^{27,29,30,32,34,36}

Charcot-Marie-Tooth'un aksonal formları (CMT2) en sık MFN2 mutasyonları nedeniyle olmakta ve bu da vakaların yaklaşık %33'üne denk gelmektedir.³⁷ MFN2 mutasyonları CMT1 grubunda görülmemektedir.

Sekiz çalışmadan alınan veriler Cx32(GJB1) mutasyonlarının X'e bağlı nöropatiye (CMTX) neden olduğunu ve bunların da tüm CMT hastalarının yaklaşık %12'sini oluşturduğunu ya baskın demiyelinizan ya da aksonal fenotip ol-





duğunu bildirmiştir.^{27-30,33-36} Eğer kalıtımın otozomal dominant ya da X'e bağlı (babadan oğula geçmez) olduğu konusunda aile bireylerinden yeterli bilgi alınamıyorsa, hem baskın demiyelinizan hem de aksonal nöropatilerin ayırıcı tanısında *Cx32(GJB1)* mutasyonlarının da yer alması gerekir.

Yedi çalışmadan alınan veriler CMT popülasyonunda, *PMP22* nokta mutasyonları için ortalama %2.5, *MPZ* mutasyonları için %5 mutasyon sıklığı olduğunu göstermiştir.^{27-29,34-36} Diğer genlerin neden olduğu CMT çok daha ender görülmektedir (şekil).

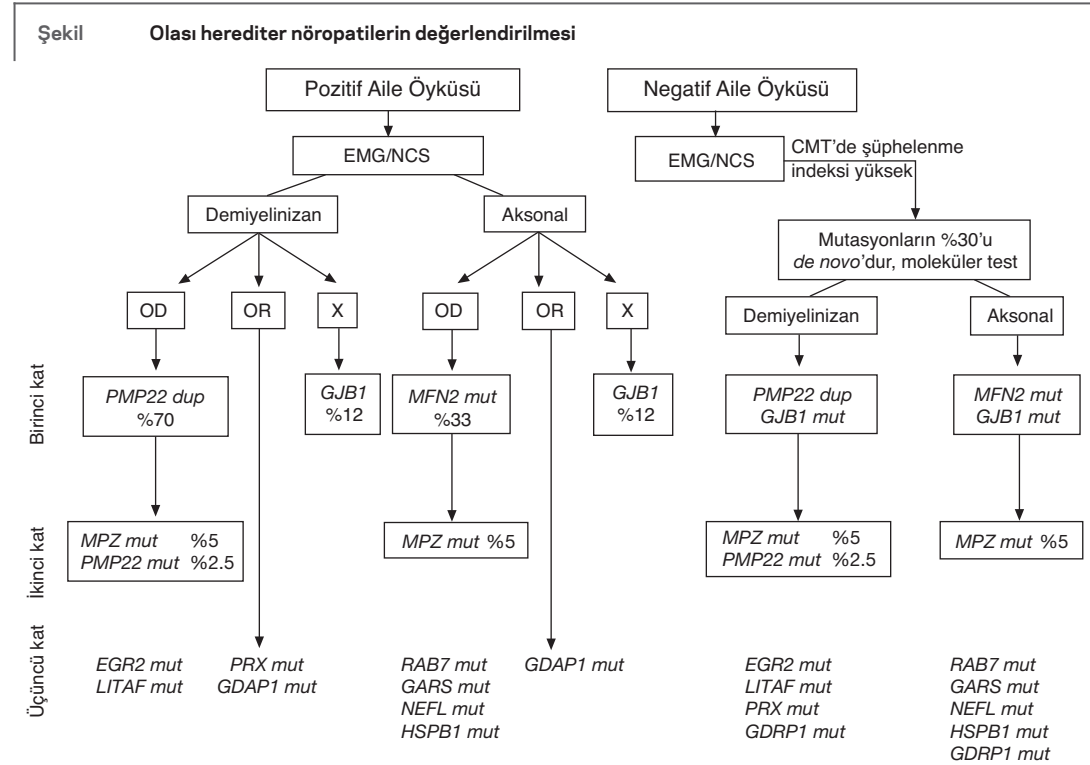
Kalıtım paterni, EDT sonuçları ve spesifik mutasyonlar arasındaki ilişkiler düşünüldüğünde olası herediter nöropati hastalarının değerlendirilmesinde basamaklı bir yaklaşım genetik testlerin yararlılığını arttırabilir. İlk önce EDT çalışmalarının da dahil olduğu klinik bir sınıflandırma yapılmalı, nöropatinin demiyelinizan ya da primer olarak aksonal tipte olup olmadığına karar verilmelidir. Çocuklarda EDT çalışmaları bazen sorunlu olabildiği için bazı klinisyenler CMT'den şüphelendikleri semptomatik çocuk vakalarda direkt genetik testlere başvurmaktadır. İkinci olarak kalıtım şekli (otozomal dominant, otozomal resesif ya da X'e bağlı) belirlenmelidir.

Bu bilgilere dayanarak en uygun genetik test seçilerek yapılmalıdır.

Şekilde herediter nöropatilerin değerlendirilmesi için kanıta dayalı, basamaklı yaklaşım örneği verilmiştir. Tablo 2'de ise popülasyon çalışmalarında CMT fenotipine neden olan, en sık görülen genetik anomalilerin rölatif sıklığı verilmiştir.

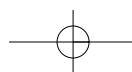
Yukarıdaki tartışma polinöropati hastaları ve aile öyküsü olan ya da olmayan klasik herediter nöropati fenotipi olan hastalar içindir. Yazarlar klasik herediter nöropati fenotipi olmayan hastalar için genetik taramasının yararına dair bir yayın bulamamıştır. Bazı CMT hastalarında genetik mutasyonlar minimal nörolojik defisitlere neden olabilmekte ve klasik CMT fenotipi bulunmamaktadır.^{24,25} Bu nedenle kriptojenik polinöropatisi olan hastalarda klasik CMT fenotipi olmasa da herediter nöropatilerin bulunabileceği düşünülmelidir. Bu popülasyondaki mutasyonların sıklığı bilinmemektedir.

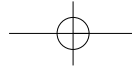
Karar. Genetik testlerin, herediter polinöropatilerin doğru tanısında ve sınıflandırılmasında faydalı olduğu kanıtlanmıştır (Sınıf I). Klasik herediter nöropati fenotipi gösteren kriptojenik polinöropati hastalarında uygun fenotipler için rutin genetik testler ile CMT1A duplikasyon/delesyon ve *Cx32* mutasyonlarının araştırılması fay-



Aile öyküsü ve NCS'ler kullanılarak herediter polinöropatilerin tanı algoritması.

**PMP22*, periferel miyelin proteini 22; *MPZ* miyelin protein zero; *PRX* periaksin; *GDAP1* gangliozid ile indüklenen diferensiyasyon ile ilişkili protein 1; *GJB1* gap junction beta-1 protein (konneskin 32); *MFN2* mitofusin 2; *EGR2* erken büyüme cevabı 2; *LITAF* liposakkarid ile indüklenen tümör nekroz faktör α ; *RAB7* küçük guanozin trifosfataz erken endozomal protein; *GARS* glisil-transfer RNA sentetaz; *NEFL* nörofilament hafif zincir; *HSPB1* ısı şok protein beta-1.





Tablo 2 Charcot-Marie-Tooth (CMT) ve diğer ilişkili kalıtsal nöropatiler için sık görülen mutasyonlar						
Popülasyon	Kohort (hastaların sayısı) toplam/CMT1/HNPP	CMT1A duplikasyonu (%), toplam/CMT1	HNPP delesyonu (%), toplam/CMT1	PMP22 mutasyonu (%), toplam/CMT1	Cx32 mutasyonu (%), toplam/CMT1	MPZ mutasyonu (%), toplam/CMT1
Amerika ²⁷	75/63	56/68	ND	3.9	7.2	3.3
İspanya ²⁸	52	Hariç	Hariç	3.8	19.2	9.6
Belçika ²⁹	443	24.6	10.6	2.7	5.4	0.7
Fin ³⁰	157	40.7	26.1	ND	7.6	ND
Slovenya ³¹	71	81	ND	ND	ND	ND
Avrupa ³²	975/819/156	59.4/70.7	13.4/84	ND	ND	ND
Avustralya ³³	224	61	ND	1.3	12	3.1
Rusya ³⁴	174 /108/3	33.9 /53.7	100	1.1/1.9	6.8/7.4	3.4, 5.6
İtalya ³⁵	172	57.6	ND	1.2	6.9	2.3
Kore ³⁶	57	26/54	ND	1.7	5.3	5.3
Ortalama		43/70	11/92	2.50	12	5

Mutasyon sıklıkları toplam CMT kohortu ve klinik fenotipler (CMT1 ve HNPP) için verilmiştir. Kalın = CMT1 alt grubu; İtalik = HNPP alt grubu.

*Ekstrapole toplam sayı ve mutasyon sıklığı toplam sayıya göre tekrar hesaplandı. Toplam rakamın belirlenmesi için diğer çalışmalarla bilinen CMT1A duplikasyonu ve HNPP delesyonunun ortalama sıklıklarını hesaplandı.

dalı olabilir (Sınıf III). Daha ileri genetik testler için klinik şüphenin bulunması gerekmektedir. Klasik herediter nöropati fenotipi göstermeyen kriptojenik polinöropati hastalarında rutin genetik testlerin yararına dair yeterli kanıt yoktur.

Öneriler. Herediter nöropatilerde doğru tanı ve sınıflandırma için genetik testler yapılmalıdır (Kanıt düzeyi A). Klasik herediter nöropati fenotipi olan kriptojenik polinöropati hastalarında genetik testler düşünülmelidir (Kanıt düzeyi C). Klasik herediter nöropati fenotipi göstermeyen kriptojenik polinöropati hastalarında rutin genetik testlerin yararına dair yeterli kanıt yoktur (Kanıt düzeyi U).

Klinik bağlam. En çok faydayı sağlamak için genetik testlerin klinik fenotip, kalıtım paterni (varsa) ve EDT özellikler (demiyelinizana karşın aksonal) ile birlikte değerlendirilmesi gerekir. Öneriler için şekle bakınız.

İLERİ ÇALIŞMALAR İÇİN ÖNERİLER Bu kapsamlı gözden geçirme, günümüzde polinöropati tanısına yaklaşımımızdaki bazı zayıf noktalarımızı ve araştırma olasılıkları üzerinde durmaktadır.

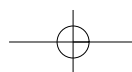
- Laboratuvar testleri. Laboratuvar testlerinde bir anomaliye rastlanması bu anomalinin etiyolojik olarak anlamlı olduğu anlamına gelmemektedir. Örneğin DSP hastalarında bozulmuş glukoz toleransı oldukça sık görülmektedir, ancak bunun etiyolojik olarak tanı koydurucu olup olmadığı bilinmemektedir. Bu ve bunun gibi diğer örnekler peri-

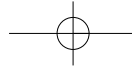
ferik sinirlerin temel patobiyolojisi konusunda daha çok araştırmaya ihtiyaç duyduğumuzu göstermektedir. Bu araştırma alanının genişlemesi ile spesifik laboratuvar anomalilerinin agresif tedavisinin polinöropatiyi düzeltip düzeltmediği ya da gidişatını değiştirip değiştirmediği belirlenmelidir.

- Genetik testler. Genetik devrim herediter nöropatilerin mekanizmasına dair çok önemli bilgiler vermiştir. Genetik nöropatiler önceden kabul edildiğine göre daha siktir ve klinik tabloları değişiklik göstermektedir. Genotip-fenotip ilişkisini daha iyi belirleyebilmek için ileri çalışmalara gerek vardır. Günümüzde giderek daha fazla genetik test piyasada ticari olarak bulunduğu için genetik testlerin maliyet-yarar analizinin yapılması önemlidir. Genetik test için sınırları daha belirli kılavuzların geliştirilmesi ve bu tip çalışmaların maliyetinin belirlenmesi gerekir. Nöropatilerin genetik temelinin araştırılmaya devam edilmesinin, nöropatinin temel patofizyolojisi ve tedavisine dair anlayışımıza çok katkısı olacaktır.

YAZARLARIN BAĞLI OLDUKLARI KURUMLAR

Louisiana Devlet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Merkezi (J.D.E, A.J.S.), New Orleans; Kansas Üniversitesi (G.S.G.) Kansas City, Washington Üniversitesi (G.F.), Seattle; Provins Sağlık Sistemi (G.T.C.), Güneybatı Washington; St. Louis Üniversitesi Tıp Fakültesi (L.J. K.), St. Louis, MO; Dartmouth Hitchcock Tıp Merkezi (J.A.C.), Lübnan, NH; Pennsylvania Üniversitesi Tıp Fakültesi (A.K.A.), Philadelphia; Baylor Tıp Koleji (K.S., J.R.L.), Houston, TX; Weill Cornell Tıp Koleji (N.L.), New York, NY; Wayne Devlet





Üniversitesi Tıp Fakültesi (R.A.L.), Detroit, MI; Mayo Klinik (P.A.L.), Rochester, MN; Loyola Üniversitesi Chicago Stritch Tıp Okulu VAH (M.A.F.), IL; Rochester Üniversitesi Tıp Merkezi (D.H.), NY; North Carolina Üniversitesi (J.F.H.), Chapel Hill; Fondazione IRCCS Ulusal Nöroloji Enstitüsü "Carlo Besta" (G.L.), Milan, İtalya; California Pacifik Tıp Merkezi (R.G.M.), San Fransisco ve John Hopkins Tıp Enstitüsü (M.P.), Baltimore, MD.

AÇIKLAMA

J.D.E'nin Pfizer ile finansal ilişkisi vardır ve Wyeth ve Pfizer'den araştırma için sponsorluk almıştır. G.S.G. Pfizer, GlaxoSmithKline ve Boehringer Ingelheim'dan onursal konuşmacılık almış ve Ortho-McNeil için IDCM Komitesinde görev yapmıştır. Klinik uğraşlarının yaklaşık %2'sini EMG ve EEG'ye ayırdığını bildirmektedir. G.F ve A.K.A., K.S.'nin çıkar çatışması yoktur. G.T.C klinik uğraşlarının yaklaşık %30'unu EMG'ye ayırdığını bildirmektedir. J.A.C. Athena Diagnostics'den onursal konuşmacılık almıştır ve klinik uğraşlarının yaklaşık %40'ını EMG/NCS'ye, %10'unu otonom testlere, %10'unu botulinum toksin enjeksiyonuna ayırdığını bildirmektedir. L.J.K. Amerikan Tıp Seminerleri, Cross Country Eğitimi, Therapath Laboratuvarları ve CME için onursal konuşmalar yapmış, Passnet Air Ambulance'da hisse sahibidir. Klinik uğraşlarının yaklaşık %25'ini EMG ve NCS'ye ayırdığını, %4'ünü sinir lif iletimi için deri biyopsisine ve %8'ini otonom çalışmalara ayırdığını bildirmektedir, yargıda uzman görüşü bildirmek için ücret almıştır. J.R.L. Athena Diagnostics'de hisse sahibidir, NIH/NEI, NIH/NIDCR, Charcot-Marie-Tooth Derneği, March of Dimes'dan araştırma bütçesi için yardım almıştır. N.L. Talecris Biyofarmasi ve Qest Diagnostics için konsültandır, Athena Diagnostics'den lisans ücreti almaktadır, Therapath LLC'nin hissedarı ve ortağıdır. Nöropati Derneği'nin Tıbbi ve Bilimsel Direktörüdür, Talecris için konsültanlık yapmaktadır. R.A.L. Talecris için konsültandır, MDA, Baxter Pharmaceuticals ve CMTA'dan araştırma bütçesi almıştır. Klinik uğraşlarının yaklaşık %33'ünü elektromiyografiye ayırmıştır. Göğüs küçültme operasyonundan sonra ortaya çıkan nöropatik ağrı ve CIDP'de IVIg kullanımı için ücretli yeminli uzman görüşü vermiştir. P.A.L. klinik uğraşlarının %25'ini otonom refleks testlerine ayırdığını bildirmektedir. D.H. NIH, Astellas Pharmaceutical Company ve MDA/CMT Derneğinden araştırma bütçesi almıştır. Klinik uğraşlarının yaklaşık %25'ini EMG'ye ve %20'sini deri biyopsisine ayırdığını bildirmektedir. J.F.H. FEMI, Jhonson&Jhonson, Pfizer ve General Electric'de hisse sahibidir. Klinik uğraşlarının yaklaşık %40'ını EMG'ye ve NCS'ye ayırdığını bildirmektedir. G.L. GlaxoSmithKline'da ve Formenti-Grunenthal'de hisse sahibidir. Ek olarak Pfizer, Formenti-Grunenthal, İtalyan Sağlık Bakanlığı ve Lombardia Bölgesinden araştırma bütçesi almıştır. Klinik uğraşlarının yaklaşık %25'ini ağrı polikliniğine, %25'ini ayakta ve yatan hasta değerlendirmesine, %25'ini deri biyopsisine ve %25'ini araştırmaya ayırdığını bildirmektedir. R.G.M. Celgene, Konpp Neurosciences, Medivation, Teva Neuro, Taaji Biomedicals ve Translation Genomics'de hisse sahibidir. M.P. GSK'nin bilimsel uzman yönetici kurulundadır, Periferik Sinir Sistemi Dergi'sinin editör kurulundadır ve CME için Joslin diabetes mellitus programında görev almıştır. Astellas Pharma, Mitsubishi Pharma'dan araştırma yardımı almış, klinik deri biyopsi yorumu yapıp, EMG lab. işletmekte ve periferik sinir hastalığı olan hastalar ile ilgilenmektedir. A.J.S. periferik sinirler üzerinde olası nörotoksik hasarlar konusunda ücretli uzman görüşü vermiştir.

BEYAN

Polinöropati, tanısı ve takibi komplike bir hastalıktır. Bu uygulama parametresi ile uzman doktorların klinik yargılarının değiştirilmesi amaçlanmamıştır. Polinöropatinin değerlendirilmesinde klinisyen tarafından kullanılan özel testler o klinik tabloya özgün ve tedavi sorumluluğunu üstlenmiş klinisyenin tıbbi yargısına bağlıdır.

Bu bildiri, AAN, AANEM ve AAPM&R'nin bir eğitim servisiidir. Güncel bilimsel ve klinik verilere dayanılarak hazırlanmıştır. Özel bir nörolojik problemin tedavisi için tüm yöntemleri içermemekte, özel bir test ya da prosedür seçmek için tüm ölçütleri vermemektedir. Aynı zamanda olası diğer alternatif yöntemleri de dışlamamak-

tadır. AAN, AANEM, AAPM&R hasta bazında tedavi kararlarının hasta ve sorumlu hekime ait olduğunu bilmektedir. Klinik bağlam bölümü güncel tedavi alışkanlıkları ve zorluklara faydalı olabilmek, kanıta dayalı yaklaşımı geliştirebilmek için verilmiştir. Pratikte kesin öneriler şeklinde anlaşılmalıdır.

EK1

Kalite Standartları Alt Komitesi (AAN): Jaqueline French, MD, FAAN(başkan); Charles E. Argoff, MD; Eric Ashman, MD; Stephen Ashwal, MD, FAAN (eski görevli); Christopher Bever, Jr., MD, MBA, FAAN; John D. England, MD, FAAN (QSS fasilitatör); Gary M. Franklin, MD, MPH, FAAN (eski görevli); Deborah Hirtz, MD (eski görevli); Robert G. Hollowat, MD, MPH, FAAN; Donald J. Iverson, MD, FAAN; Steven R. Messe, MD; Leslie A. Morrison, MD; Pushpa Narayanaswami, MD, MBBS; James C. Stevens, MD, FAAN (eski görevli); David J. Thurman, MD, MPH (eski görevli); Dean M. Wingerehuk, MD, Msc, FRCP(C); Theresa A. Zesiewicz, MD, FAAN.

EK 2

Pratik Konular Gözden Geçirme Paneli (AANEM): Yuen T. So, MD, PhD (başkan); Michael T. Andary, MD; Atul Patel, MD; Carmen Armon, MD; David del Toro, MD; Earl J. Craig, MD; James F. Howard, Jr. MD; Joseph V. Capellone Jr., MD; Kenneth James Gaines, MD; Robert Werner, MD; Richard Dubinsky, MD.

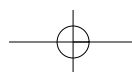
EK 3

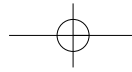
Klinik kalite geliştirme komitesi (AAPM&R): DEXANNE B. CLOHAN, MD (başkan), WILLIAM L. BOCKENEK, MD; LYNN GERBER, MD; EDWIN HANADA, MD; ARIZ R. MEHTA, MD; FRANK, J. SALIV, MD, MS; RICHARD D. ZOROWITZ, MD.

24 Nisan 2008'de alındı. Son haliyle 29 Ağustos 2008'de yayına kabul edildi.

KAYNAKLAR

1. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005;64:199-207.
2. Martyn CN, Hughes RAC. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:310-318.
3. England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. *Lancet* 2004;363:2151-2161.
4. Barohn RJ. Approach to peripheral neuropathy and myopathy. *Semin Neurol* 1998;18:7-18. (Class III)
5. Jann S, Beretta S, Bramero M, Defanti CA. Prospective follow-up study of chronic polyneuropathy of undetermined cause. *Muscle Nerve* 2001;24:1197-1201. (Class III)
6. Lubec D, Muellbacher W, Finsterer J, Mamoli B. Diagnostic work-up in peripheral neuropathy: an analysis of 171 cases. *Postgrad Med J* 1999;75:723-727. (Class III)
7. Wolfe GI, Baker NS, Amato AA, et al. Chronic cryptogenic sensory polyneuropathy: clinical and laboratory characteristics. *Arch Neurol* 1999;56:540-547. (Class III)
8. Notermans NC, Wokke JH, Franssen H, et al. Chronic idiopathic polyneuropathy presenting in middle or old age: a clinical and electrophysiological study of 75 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;10:1066-1071. (Class III)
9. Notermans NC, Wokke JH, van der Graaf Y, Franssen H, van Dijk GW, Jennekens FG. Chronic idiopathic axonal





- polyneuropathy: a five year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1525-1527. (Class III)
10. Fagius J. Chronic cryptogenic polyneuropathy. *Acta Neurol Scand* 1983;67:173-180. (Class III)
 11. Dyck PJ, Oviatt KF, Lambert EH. Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann Neurol* 1981;10:222-226. (Class IV)
 12. McLeod JG, Tuck RR, Pollard JD, Cameron J, Walsh JC. Chronic polyneuropathy of undetermined cause. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:530-535. (Class III)
 13. Johannsen L, Smith T, Havsager A-M, et al. Evaluation of patients with symptoms suggestive of chronic polyneuropathy. *J Clin Neuromuscul Disord* 2001;3:47-52. (Class III)
 14. Saperstein DS, Wolfe GI, Gronseth GS, et al. Challenges in the identification of cobalamin-deficient polyneuropathy. *Arch Neurol* 2003;60:1296-1301. (Class III)
 15. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PWF, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994;60:2-11. (Class II)
 16. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, et al. Diagnosis of cobalamin deficiency: II: relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990;34:99-107. (Class II)
 17. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994;96:239-246. (Class III)
 18. Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM. The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle Nerve* 2001;24:1229-1231. (Class III)
 19. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle Nerve* 2001;24:1225-1228. (Class IV)
 20. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003;60:108-111. (Class III)
 21. Hughes RA, Umaphathi T, Gray IA, et al. A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Brain* 2004;127:1723-1730. (Class III)
 22. Kelly JJ, Kyle RA, O'Brien PC, Dyck PJ. Prevalence of monoclonal proteins in peripheral neuropathy. *Neurology* 1981;31:1480-1483. (Class III)
 23. Kahn SN, Bina M. Sensitivity of immunofixation electrophoresis for detecting IgM paraproteins in serum. *Clin Chem* 1988;34:1633-1635.
 24. Boerkoel CF, Takashima H, Garcia CA, et al. Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: mutation distribution and genotype-phenotype correlation. *Ann Neurol* 2002;51:190-201. (Class I)
 25. Boerkoel CF, Takashima H, Lupski JR. The genetic convergence of Charcot-Marie-Tooth disease types 1 and 2 and the role of genetics in sporadic neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002;2:70-77.
 26. Hoogendijk JE, Hensels GW, Gabreels-Festen AA, et al. De-novo mutation in hereditary motor and sensory neuropathy type I. *Lancet* 1992;339:1081-1082. (Class II)
 27. Wise CA, Garcia CA, Davis SN, et al. Molecular analyses of unrelated Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease patients suggest a high frequency of the CMT1A duplication. *Am J Hum Genet* 1993;53:853-863. (Class II)
 28. Bort S, Nelis E, Timmerman V, et al. Mutational analysis of the MPZ, PMP22 and Cx32 genes in patients of Spanish ancestry with Charcot-Marie-Tooth disease and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Hum Genet* 1997;99:746-754. (Class I)
 29. Janssen EA, Kemp S, Hensels GW, et al. Connexin32 gene mutations in X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease (CMTX1). *Hum Genet* 1997;99:501-505. (Class I)
 30. Silander K, Meretoja P, Juvonen V, et al. Spectrum of mutations in Finnish patients with Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies. *Hum Mutat* 1998;12:59-68. (Class II)
 31. Leonardis L, Zidar J, Ekici A, Peterlin B, Rautenstrauss B. Autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: detection of the recombination in Slovene patients and exclusion of the potentially recessive Thr118MetPMP22 point mutation. *Int J Mol Med* 1998;1:495-501. (Class III)
 32. Nelis E, Van Broeckhoven C, De Jonghe P, et al. Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a European collaborative study. *Eur J Hum Genet* 1996;4:25-33. (Class I)
 33. Nicholson GA. Mutation testing in Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Ann NY Acad Sci* 1999;883:383-388. (Class II)
 34. Mersiyanova IV, Ismailov SM, Polyakov AV, et al. Screening for mutations in the peripheral myelin genes PMP22, MPZ and Cx32 (GJB1) in Russian Charcot-Marie-Tooth neuropathy patients. *Hum Mutat* 2000;15:340-347. (Class II)
 35. Mostacciuolo ML, Righetti E, Zortea M, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and related demyelinating neuropathies: mutation analysis in a large cohort of Italian families. *Hum Mutat* 2001;18:32-41. (Class I)
 36. Choi BO, Lee MS, Shin SH, et al. Mutational analysis of PMP22, MPZ, GJB1, EGR2 and NEFL in Korean Charcot-Marie-Tooth neuropathy patients. *Hum Mutat* 2004;24:185-186. (Class I)
 37. Verhoeven K, Claeys KG, Zuchner S, et al. MFN2 mutation distribution and genotype/phenotype correlation in Charcot-Marie-Tooth type 2. *Brain* 2006;129:2093-2102. (Class II)

