

DĚDIČNÉ PERIFERNÍ NEUROPATIE

MUDr. Jana Haberlová¹, MUDr. Radim Mazanec Ph.D.², MUDr. Pavel Seeman Ph.D.¹

¹Klinika dětské neurologie, DNA laboratoř 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Dědičné periferní neuropatie jsou heterogenní skupinou geneticky podmíněných degenerativních chorob postihující periferní nervy. Patří mezi nejčastější dědičná nervosvalová onemocnění. Kauzální terapie dosud není známa, nicméně diagnostika a klasifikace se v posledních letech rychle vyvíjí a to hlavně díky novým objevům molekulární genetiky. Jde o skupinu chorob která nezkracuje délku života, výrazně však ovlivňuje jeho kvalitu. Je častou příčinou poruchy a někdy i ztráty chůze, často vede ke snížené pracovní schopnosti, později nezřídka i k plné invaliditě.

Klíčová slova: klasifikace, fenotypy, diagnostika, terapie.

Neurol. pro praxi, 2006; 3: 147–152

Úvod

Dědičné neuropatie jsou nejčastějším geneticky podmíněným nervosvalovým onemocněním s prevalencí 1:2500. Označují se obvykle jako choroba Charcot-Marie-Toothova (CMT) podle svých objevitelů (J. M. Charcot, P. Marie and H.H. Tooth), kteří ji poprvé současně popsali v r. 1886. Ti jí původně označili jako peroneální svalová atrofie. V polovině 70. let minulého století se v anglosaské literatuře začal užívat název hereditární motorické a senzitivní neuropatie – HMSN (P. K.Thomas et al. 1974, P. J. Dyck et al. 1975).

Typickým příznakem dědičných periferních neuropatií je progresivní distální svalová slabost a atrofie svalstva na dolních končetinách, později většinou i na horních končetinách, dále chybění šlachookosticových reflexů a distální porucha citlivosti. Nejčastější průběh choroby je pomalý chronicko-progredientní s pozvolným nárůstem motorického a senzitivního deficitu na dolních, později i na horních končetinách v průběhu let až dekád. Klinické příznaky mohou být variabilní jak v rámci jedné rodiny (intrafamiliárně), tak mezi jednotlivými rodinami se stejným typem dědičné neuropatie (interfamiliární variabilita).

Klasifikace dědičných neuropatií

Jednotná klasifikace dědičných neuropatií neexistuje. Klasifikace dědičných neuropatií prošly vývojem odpovídajícím rostoucímu pochopení patogenetických mechanismů poruch periferních nervů. Klasifikace jsou založeny na klinickém obrazu, typu dědičnosti, histologických nálezech, na elektrofyziologických nálezech poruch vedení periferním nervem, věku začátku obtíží a v posledních letech na molekulárně genetických objevech a genových poruchách.

Klasifikaci na základě elektrofyziologických nálezů uvedl do klinické praxe Lambert a Dyck v r. 1968. Podle rychlosti vedení (RV) periferním nervem při elektromyografickém vyšetření (EMG) rozdělili dědič-

né neuropatie CMT na dvě základní skupiny. Jako základní kritérium byla stanovena motorická rychlost vedení (MRV) n. medianus na předloktí.

U CMT 1. typu nacházíme výrazně sníženou MRV n. medianus pod 38 m/s při normální nebo jen lehce snížené amplitudě sumačního svalového akčního potenciálu CMAP (z angl. CMAP – je zkratkou pro compound muscle action potential). Příčinou je primární postižení myelinu, tzv. dys/demyelinizační typ. U CMT 2. typu nacházíme MRV n. medianus na předloktí normální nebo jen lehce sníženou, ale vyšší než 38 m/s. U této skupiny je výrazný pokles amplitudy CMAP, neboť je primárně postižen axon, tzv. axonální typ. Klinicky, bez elektrofyziologického vyšetření, jsou oba typy CMT neodlišitelné. V r. 1978 byla Davisem, Bradleyem a Madridem z předchozích skupin vyčleněna třetí skupina, tzv. intermediární typ CMT, kde MRV na n. medianus je v rozmezí 25 m/s–45 m/s s elektrofyziologickými projevy kombinované poruchy axonu i myelinu.

Mezi demyelinizační typy CMT patří několik klinicky odlišných jednotek – fenotypů. Nejčastější klasický typ CMT1, dále klinicky mírnější typ neuropatie s tendencí k otlakovým obrnám nervů tzv. tomakulózní neuropatie (hereditary neuropathy with liability to pressure palsies – HNPP) a klinicky závažné typy s velmi časným začátkem – Dejerine Sottasův syndrom (DSS) a kongenitální hypomyelinizační neuropatie (congenital hypomyelinating neuropathy CHN). V r. 1975 navrhl Dyck klasifikaci dědičných neuropatií jako hereditární motorické a senzitivní neuropatie (HMSN), která rozlišuje 7 typů – HMSN I.–VII. Nejčastější typ HMSN, tzv. HMSN I odpovídá demyelinizační, hypertrofické neuropatii CMT 1. typu, vzácnější HMSN II pak neurální formě CMT 2. typu a HMSN III odpovídá Dejerine-Sottasově syndromu. V současné době má pro klinickou praxi největší význam rozlišit 3 základní skupiny dědičných neuropatií. První a největší skupinou jsou dědičné motorické a senzitivní neuropatie (HMSN) s postižením jak motorického tak senzitivního ner-

vu. Druhou skupinu tvoří hereditární senzitivní neuropatie (HSN), kde jsou mnohem výrazněji postiženy senzitivní neurony a třetí skupina je skupina hereditárních motorických neuropatií (HMN), kde se naopak jedná o dominantní postižení motorických neuronů.

V textu budou uvedeny jen nejčastější typy CMT (HMSN) s dostupnou možností potvrzení na DNA úrovni.

Nejčastější typy CMT choroby (HMSN)

CMT 1

Nejčastější typy CMT patří do skupiny CMT 1 – primárně demyelinizační neuropatie s AD typem dědičnosti. Klinicky je typický časný vznik obtíží v průběhu první a druhé dekady života. Nervová biopsie prokazuje obraz segmentální demyelinizace a remyelinizace, obraz tzv. cibulovitých formací (onion bulbs) v kombinaci se sekundárním úbytkem axonů (3).

CMT 1A

CMT je nejčastějším typem choroby CMT 1A, je podmíněna duplikací genu pro periferní myelinový protein 22 (PMP 22). Vzácně byly u tohoto typu CMT popsány i kauzální bodové mutace PMP 22. CMT 1A představuje 60–70% všech CMT neuropatií. Typický nástup obtíží je v 1. dekádě (až 75% pacientů), kdy pacient pozoruje poruchu chůze – zakopávání, eventuelně deformitu nohou – vysoký nárt. V objektivním neurologickém nálezu je distální svalová slabost, areflexie DK se svalovými atrofiemi s distálním maximem, pes cavus, méně i pes equinovarus a pes varus, kontraktury AŠ (Achill. šlach) (foto 1). Někdy bývá popisováno palpačně hmatné zduření nervu (3). Porucha vibračního a taktilního čítí postihuje více dolní končetiny a zasahuje do poloviny bérců. Forma CMT 1A má variabilní tíži postižení, část pacientů trpí relativně mírnou klinickou formou a většina pacientů je po celý život schopna samostatné chůze. Tíže klinických obtíží je variabilní jak mezi postiženými rodinami, tak

i v rámci rodin a dokonce byly i popsány rozdílné fenotypy u jednovaječných dvojčat (2). Kondukční studie prokazují u CMT 1A výrazné a uniformní snížení RV motorickými vlákny n. medianus – nejčastěji mezi 20–30 m/s. Od 2 let věku se hodnota RV již podstatně nemění (5). V nervové biopsii je typický nálezhypertrofických cibulovitých formací Schwannových buněk a úbytku axonů.

CMT 1B

Je typem primárně demyelinizační CMT s AD typem dědičnosti, kde jako kauzální byla prokázána mutace v MPZ (myelin protein zero) genu. Klinický obraz je buď podobný typu CMT 1A nebo se jedná o těžší klinickou formu CMT 1 s dřívějším nástupem obtíží (18).

CMT X1

Tvoří asi 10% všech CMT (14) a je druhým nejčastějším geneticky definovaným typem CMT (14). Je způsobená mutacemi v genu kódujícím protein connexin 32 (Cx32). CMTX1 je jediným typem CMT s vazbou na pohlavní chromozom X a známým genovým podkladem. Muži jsou postiženi dříve a výrazněji než ženy. Některé ženy mohou být dlouho bez klinických obtíží. Elektrofyziologické vyšetření prokazuje intermediární typ abnormality rychlosti vedení nervem MRV, v průměru jsou u mužů i žen s CMTX1 vyšší než u CMT1A a pohybují se v rozmezí 30–40 m/s (14). Zajímavostí u této skupiny je subklinické postižení sluchové dráhy v centrálním nervovém systému, které prokážeme centrální abnormalitou na sluchových evokovaných potenciálech (BAEP). Postižení CNS potvrzují abnormální ložiska v oblasti bílé hmoty supratentoriálně na MRI mozku. Postižení centrálních nervových struktur souvisí nejspíše s poruchou funkce proteinu Cx32 v oligodendrocytech CNS. U CMTX1 je dosud známo přes 260 kauzálních mutací v Cx32 (Connexin 32) genu (Xq13) (18). Téměř všechny mutace jsou zděděné a vznik de novo mutací je velmi vzácný (8).

CMT 1C

Tato podskupina se vyčlenila u části primárně demyelinizačních CMT, kde byla prokázána kauzální mutace v SIMPLE (small integral membrane protein of lysosome/late endosome) genu (17). Členové zatím popsaných rodin měli v objektivním neurologickém nálezu na rozdíl od ostatních CMT 1 pacientů ve 2. dekádě věku snížené, ale výbavné reflexy na dolních končetinách. Elektrofyziologické vyšetření prokázalo RV motorickými vlákny n. medianus v rozmezí od 15 do 30 m/s. Na rozdíl od uniformního postižení nervu u CMT1A byly dalšími zajímavými elektrofyziologickými znaky přítomnost temporální disperze a průkaz bloků vedení, hlavně

v oblasti n. tibialis (17). Dědičnost u těchto rodin byla vždy AD.

CMT 1D

Je vzácným typem primárně demyelinizační CMT s AD typem dědičnosti, kde jako kauzální byla prokázána mutace v EGR2 (early growth response) genu. Ve srovnání s CMT 1A se většinou jedná o těžší formu CMT 1 s časným nástupem obtíží a skoliózou. Byly však i popsány případy s pozdějším věkem nástupu obtíží (9). CMT1D jsou obecně velmi vzácné, jejich frekvence je pod 2% z CMT1 (9). Fenotypickými variantami různých mutací tohoto genu, které nejsou součástí CMT 1D, jsou varianty Dejerine Sottasův syndrom (HSMN III) a CHN.

Dejerine-Sottas syndrom (HSMN III)

Je velmi časnou a těžkou formou CMT 1. Typicky je opožděná vertikalizace, samostatná chůze nastupuje od 15. do 48. měsíce věku (15). Distální svalová slabost se objevuje již v raném dětství, a to před 5. rokem věku, v pozdějším věku je progresse slabosti již minimální.

V klinickém obraze je povšechná hypotonie, hypo až areflexie, někdy deformity nohou, častá je následná skolióza Th páteře (15). Mohou být i abnormality na hlavových nervech, porucha sluchu, ptóza, nystagmus a nevybavná fotoreakce, ojediněle byl popsán i tremor HK – forma Roussy Levy (3). MRV je typicky méně jak 10 m/s, jsou prodloužené distální latence a SNAP (senzitivní nervový akční potenciál) je většinou nevybavný (15). V mozkomíšním moku bývá zvýšená celková bílkovina. Biopsický nálezh se významně neliší od CMT 1A. Geneticky se jedná o dominantní typ dědičnosti s často spo-

radickým výskytem následkem de-novo vzniklé dominantní mutace v některém ze známých genů. Do dnešní doby byly popsány 4 DNA poruchy vedoucí k HMSN III – PMP 22 bodová mutace (13), MPZ bodová mutace (15), mutace v EGR2 genu (9), mutace v genu pro PRX (periaxin).

CHN – kongenitální hypomyelinizační neuropatie

Nejtěžší a nejčasnější formou CMT je kongenitální hypomyelinizační neuropatie (CHN). Svalová slabost je zde spíše generalizovaná a je patrná již při narození (13). Někdy bývá spojená s artrogrypózou. Obtíže obvykle rychle progredují, část pacientů umírá do 3 měsíců věku, pacienti s mírnou formou se mohou dožít až 3. dekády. RV je extrémně snižena, méně jak 5 m/s. Biopsický nálezh ukazuje téměř úplnou absenci myelinu a obrovské cibulovité formace Schwannových buněk (13). Dědičnost je buď AD s mutacemi často vzniklými de-novo (PMP22 gen, EGR2 gen a P0 gen) (13) nebo i AR (mutace v EGR 2 a PRX genu).

HNPP – hereditární neuropatie s tendencí k tlakovým obrnám

Klinicky nejmírnějším typem CMT choroby je dědičná neuropatie s tendencí k tlakovým obrnám tzv. tomakulózní neuropatie neboli HNPP (hereditary neuropathy with liability to pressure palsies) (1). Obtíže se typicky objevují na konci druhé a hlavně ve třetí dekádě věku. Někteří pacienti se však manifestují otlakovou obrnou již v dětství. Klinickým obrazem jsou rekurentní motorické i senzitivní parézy jednotlivých nervů v různých lokalitách, nejčastěji se jedná o n. peroneus, n. ulnaris či brachiální ple-

Foto 1. Dg CMT 1A, atrofie peroneální skupiny, pes cavus, kontraktury AS



xus. Motorické parézy jsou vždy nebolestivé, což HNPP odlišuje od hereditární neuralgické amyotrofie (HNA) (6). Začátek obtíží je většinou akutní, bývá v souvislosti s otlakem při fyzické zátěži (1). Ve většině případů se paréza upraví do několika týdnů, často však po dalším otlaku recidivuje. U některých pacientů s HNPP delecí můžeme nalézt i klasický obraz symetrické distální neuropatie – fenotyp CMT1A (1). Reflexy jsou často sniženy až nevybavné. Deformity nohou nebo hmatné hypertrofie periferních nervů jsou vzácné. Elektrofyziologické vyšetření prokazuje typicky zpomalenou rychlost vedení v místech anatomických úžin (zápěstí, loket, hlavička fibuly) a difuzně lehce sníženou RV jak motorickými, tak senzitivními vlákny. Zpomalená rychlost vedení je průkazná i v oblasti klinicky nepostížené parézou (1). V nervové biopsii jsou typická fokální ztluštění myelinových obalů tzv. tomakula. Tato tomakula nejsou specifická pro HNPP, mohou se objevit i u DSS či jiných typů CMT např. v souvislosti s mutací v P0 genu. Dědičnost HNPP je AD, prokázanou příčinou je delece genu PMP 22 (na rozdíl od CMT 1A, kde je kauzální duplikace PMP22) (1). Většina případů této neuropatie má velmi benigní průběh, asi 10–15 % nosičů HNPP delece zůstává klinicky zcela asymptomatických. Z těchto důvodů je pravděpodobné, že HNPP je stále málo diagnostikována (1). V souboru DNA laboratoře KDN UK 2. LF je v registru dlouhodobě jen polovina případů s HNPP delecí ve srovnání s CMT1A duplikací, přičemž mechanismus vzniku obou těchto přestaveb je považován za stejný.

CMT 2

Je skupina primárně axonálních neuropatií. CMT2 je méně častý typ než CMT1 (3). Častější je dominantní typ dědičnosti. Nástup obtíží je typicky v 1. a 2. dekádě věku (3). V klinickém obraze může být ve srovnání s CMT 1A výraznější svalová slabost a svalové atrofie, přesto jsou vybavitelné proximální šlachosvalové reflexy. Deformity nohou jsou u CMT2 méně časté. Kondukční studie prokazují jen lehké snížení či normální RV, významně je však snižena amplituda CMAP nebo SNAP, což způsobuje častou nevybavnost senzitivních i motorických odpovědí. Jehlová EMG prokazuje často abnormní spontánní aktivitu v distálních svalech (3). Do dnešní doby je známo 8 genů a nejméně dalších 8 chromozomálních lokusů s vazbou k CMT 2 (www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/default.cfm). V ČR jsou vyšetřitelné typy s kauzální mutací MPZ proteinu (15), mitofusinu (MFN-2), genu pro RAB 7 – u těchto typů je AD typ dědičnosti a typy s mutací genu pro lamin A/C, GDAP1 gen kde je AR typ dědičnosti, Cx32 genu a GD dědičnost. Klinický obraz je obdobný pro všechny typy CMT 2 (foto 2).

CMT 2A

CMT 2A je nejčastějším typem CMT 2, jako kauzální byla prokázána mutace v MFN – 2 genu. Zahhrnuje až 23% případů CMT 2 (7). Zatím popsané případy se dají dle kliniky rozdělit na dvě skupiny. První a početnější skupina pacientů měla časný nástup obtíží, již v předškolním věku (2–4 roky), a těžkou klinickou formu – až u 27% případů ztráta chůze. Druhá, menší část pacientů měla jen mírné kli-

nické obtíže a nástup obtíží ve 3.–4. dekádě věku. Jsou časté dominantní de-novo mutace v MFN2 genu, které jsou příčinou CMT2 hlavně u sporadických případů s CMT s těžkým postižením.

CMT 2I, 2J

Jedná se o axonální typy CMT s pozdním začátkem obtíží a AD typem dědičnosti v důsledku mutací v MPZ genu. U CMT 2J je kromě periferní

Foto 2. Dg CMT 2 – výrazné atrofie peroneálního svalstva bez deformity DK



Tabulka 1. Klasifikace CMT s dostupným genetickým vyšetřením v ČR

typ CMT dle elektrofyziologie	typ CMT dle kliniky a genetiky	typ dědičnosti	gen	chromozomální lokus	
demyelinizační CMT	CMT 1A	AD	PMP22	17p11.2p-12	
	CMT 1B	AD	P0 protein	1q22-q23	
	CMT 1C	AD	LITAF	16p13	
	CMT 1D	AD	EGR2	10q21.1-q22.1	
	CMT 1E	AD	P0 protein	1q22-q23	
	HNPP	AD	PMP22	17p11.2-p12	
	HMSN III		AD, AR	PMP22,	17p11.2-p12
			AD, AR	P0 protein	11q22-q23
			AD, AR	EGR2	10q21
	CHN		AR	Periaxin	19q13.13-q13.2
			AD	PMP 22	17p11.2-p12
			AD, AR	EGR 2	10q21.1-q22.1
AD			P0 protein	1q22-q23	
axonální CMT	CMT 4E	AR	EGR2	10q21.1-q22.1	
	CMT 4F	AR	Periaxin	19q13.1-q13.2	
	CMT 2A2	AD	MFN2	1p36.2	
	CMT 2B	AD	RAB7	3q13-q22	
	CMT 2I,J	AD	P0 protein	1q22-q23	
	CMT 2A	AR	Lamin A/C	1q21.2	
intermediální CMT	CMT 2K	AR	GDAP1 gen	8q21.1	
	CMT X	XD	Cx 32	Xq13.1	

Foto 3. Pacient s dg HSN – nehojící se infekty DK, stav po amputaci DK



neuropatie pozorována abnormita zornic a ztráta sluchu (12).

HMN – hereditární motorická neuropatie

Jde o geneticky i klinicky heterogenní skupinu tzv. distálních spinálních muskulárních atrofií, primárně je postižen axon α -motoneuronu. Klinický obraz i elektrofyziologický nález je podobný skupině CMT 2, odlišuje se však intaktním nálezem na senzitivních nervech, jde o čistě motorický deficit. Nástup obtíží je dle typu HMN, od časného dětského věku až po 3.–4. dekádu. U HMN jsou rozlišovány 2 hlavní typy podle typu dědičnosti HMN I (AR), HMN II (AD). Do dnešní doby je známo 5 genů a 6 chromozomálních lokusů s vazbou k HMN. V ČR je dostupná diagnostika HMN II – kauzální mutace genu pro heat shock protein HSP22 (4) a HSP 27, které jsou nicméně zřejmě jen velmi vzácnou příčinou HMN. U HMN II je nástup obtíží typicky ve 2. až 3. dekáde s manifestací choroby nejpozději do 30 let věku (4).

HSN – hereditární senzitivní neuropatie

Jedná se o typ neuropatie s nápadně těžším postižením senzitivních nervů. V menší míře jsou

však postiženy i motorické a autonomní nervy. V klinickém obraze dominují hypestezie až anestezie pro teplo a bolest, jindy naopak lancinující bolesti dolních končetin. Relativně zachovalé je vibrační cití. Často se objevují i svalové atrofie a deformity aker. Maximum obtíží je na dolních končetinách distálně. Časté jsou nebolestivé nehojící se kožní infekty nohou (20), které mohou vést až k osteomyelitidě a amputaci (foto 3). Obtíže se typicky objevují ve druhé až čtvrté dekádě věku, byly však popsány i kazuistiky dětí s HSN2. Typ dědičnosti je taktéž různý, sporadické případy, AD i AR typ dědičnosti. Na EMG je obraz axonální léze, v biopsii nervu však může být chybění myelinu. V ČR je dostupné genetické vyšetření nejčastější mutace genu SPTLC1 (20), kauzální pro typ HSN1 s AD typem dědičnosti a mutace v RAB7 genu kauzální pro CMT2B taktéž s AD typem dědičnosti.

Patogeneze CMT choroby (HMSN)

Patogeneze onemocnění CMT zůstává jen částečně objasněná. Klinicky podobné typy CMT jsou podmíněny mutacemi v různých genech (heterogenita) a dokonce různé mutace v jednom genu mohou mít velmi odlišné fenotypy. Například delece genu kódujícího PMP 22 způsobuje HNPP, du-

plikace PMP 22 způsobuje CMT1 a některé bodové mutace v PMP22 vedou k DSS/CHN nebo naopak k HNPP. Do dnešní doby bylo identifikováno 35 genů a nejméně 40 chromozomálních lokusů s vazbou k CMT. Nové objevy kauzálních genových abnormalit u CMT pacientů jsou vždy aktualizovány na webových stránkách www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/default.cfm.

Léčba CMT choroby (HMSN)

V současnosti není známa kauzální terapie CMT. Zbývá léčba symptomatická, při které se velmi osvědčil multidisciplinární přístup k nemocnému s CMT chorobou. Nezbytná při diagnostice je těsná spolupráce neurologa spolu s genetikem a při léčbě dále s rehabilitačním lékařem, ortopedem a protetikem. V České republice vznikla ve FN Motol pracovní skupina pro diagnostiku a léčbu CMT choroby. Při ambulantním vyšetření je pacient současně vyšetřen neurologem, rehabilitačním lékařem, ortopedem a genetikem. Je pro něj sestaven individuální rehabilitační plán (jsou možné i rehabilitační pobyty ve FN Motol) a je načasována eventuelní ortopedická operace. Důležitou součástí léčebného programu je lázeňská péče, používání ortopedických a protetických pomůcek – vložky do

bot, fixátory peroneálního oslabení (osmičky, peroneální pásky), pevné ortopedické boty, eventuelně operační řešení deformit – kontraktur AŠ, korekce klenby nožní, stabilizace hlezna, skoliózy (9). Významnou součástí komplexní péče o pacienty s CMT chorobou je občanské sdružení pacientů s CMT – Společnost C-M-T (www.C-M-T.cz). Zlepšuje informovanost pacientů, lékařů i veřejnosti o této chorobě a usnadňuje prosazování občanských potřeb pacientů s CMT.

Perspektivou pro léčbu CMT choroby v budoucnu jsou výsledky některých studií na zvířecích modelech CMT. Do dnešní doby byl popsán příznivý efekt na myelinizaci periferních nervů u CMT1A myši u vitamínu C (10), antagonisty progesteronu – Onapristonu (16) a neurotrofinu-3 (11). Některé z těchto látek jsou již ve fázi klinických studií.

Doporučený diagnostický algoritmus vyšetření pacienta s podezřením na chorobu CMT (HMSN):

- odebrání rodinné anamnézy – zejména výskyt deformity nohy nebo poruchy chůze ve více generacích či u přímých příbuzných

- zjistit věk prvních obtíží, jejich charakter a průběh
- provést objektivní neurologické vyšetření, včetně popisu trofiky distálních svalů na DK, vyšetřit taktilní i vibrační cití
- potvrdit polyneuropatii a určit její typ elektrofyziologickým vyšetřením
- v indikovaných případech doplnit BAEP
- odeslat vzorek krve s vyplněnou průvodkou a výše získanými údaji včetně rodokmenu k DNA analýze.

Pro kvantifikaci neurologického deficitu je možné použít některou z validizovaných škál obecně užívaných u neuropatií např. Neuropathy Impairment Scale (NIS). Pro sledování pacientů s CMT chorobou byla vytvořena Shyem a Lewisem na CMT klinice v Detroitu kompozitní škála (CMT neuropathy score), kde jsou hodnoceny subjektivní příznaky, objektivní neurologický nález a nález EMG. Stupeň poruchy se ve výsledku hodnotí jedním číslem od 0 do 36 (čím vyšší číslo, tím těžší postižení) (19).

Zařazení do určitého typu CMT choroby je důležité pro molekulárně genetické vyšetření, jeho zacílení, neboť jde o skupinu nemocí s velkou ge-

netickou heterogenitou. Precizním klinickým vyšetřením pacienta i jeho přímých příbuzných je možné racionálně cílit DNA vyšetření. Průkaz genové abnormality je jasným potvrzením diagnózy dědičné neuropatie a v individuálních případech je nezbytný pro umožnění prenatalní nebo dokonce preimplantační diagnostiky. Pokud **DNA vyšetření neprokáže kauzální mutaci zodpovědného genu není diagnóza CMT choroby vyloučena**. Přesná klasifikace je a bude také velmi důležitá pro léčebné studie.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NR8330-3
a VZ MZO 00064203/6506.

MUDr. Jana Haberlová

Klinika dětské neurologie, DNA laboratoř
2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 18 Praha
e-mail: jana.haberlova@gmail.com

Literatura

- Dubourg O et al. Guidelines for diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neuromuscular Disord* 2000; 10: 206–208.
- Garcia CA et al. Clinical variability in two pairs of identical twins with CMT 1A. *Ann Neurol* 1997; 41: 2090–2093.
- Harding AE et al. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980; 103: 259–280.
- Irobi J et al. Hot-spot residue in small heat-shock protein 22 causes distal motor neuropathy. *Nat Genet* 2004; 36/6: 547–8.
- Krajewski KM et al. Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain* 2000; 123: 1516–1527.
- Kuhlenbaumer G et al. Mutation in SEPT 9 cause HNA. *Nat Genet* 2005; 37: 1044–6.
- Lawson VH et al. Clinical and electrophysiologic features of CMT2A with mutations in the mitofusin 2 gene. *Neurology* 2005; 65: 197–204.
- Meggough F et al. The first de novo mutation of Cx32 gene associated with X-linked CMT. *J Med Genet* 1998; 35: 251–252.
- Mikesova E et al. Novel EGR2 mutation R359Q is associated with CMT type 1 and progressive scoliosis. *Neuromuscular Disord* 2005; 15/11: 764–7.
- Passage E et al. Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of CMT. *Nature Medicine* 2004; 10: 396–401.
- Sahenk Z et al. Neurotrophin-3 treatment promotes nerve regeneration and sensory improvement in CMT1A mouse models and in patients. *Neurology* 2005; 65: 681–689.
- Seeman P et al. Hearing loss as the first feature of late onset axonal CMT disease due to a novel P0 mutation. *Neurology* 2004; 63: 733–735.
- Seeman P et al. Kongenitální hypomyelinizace v souvislosti s de-novo mutací genu pro PMP 22, 2001 – první prokázaný případ v ČR. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2002; 65/98: 206–212.
- Seeman P et al. CMT gonosomálně dominantní typ CMT1X- první nálezy mutací v genu pro Cx32 v České republice. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2000; 63/69: 219–225.
- Seeman P et al. Divergentní fenotypy choroby CMT: demyelinizační s infantilním začátkem a axonální s pozdním začátkem a zpomalenou fotoreakcí následkem různých mutací P0 genu. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2004; 67/100: 321–329.
- Sereda MW et al. Therapeutic administration of anti-progesterone in a model of CMT 1A. *Nature Medicine* 2003; 9: 1533–7.
- Street VA et al., Mutation of putative protein degradation gene LITAF/SIMPLE in CMT disease 1C. *Neurology* 2003; 60: 22–26.
- Suter U et al. Disease mechanism in inherited neuropathies. *Nature Reviews Neuroscience* 2003; 4: 714–726.
- Shy M E et al. Reliability and validity of the CMT neuropathy score as a measure of disability. *Neurology* 2005; 64: 1209–1214.
- Verhoeven K et al. SPTLC1 mutation in twin sisters with HSN type I. *Neurology* 2004; 62: 1001–1002.