

HEREDITÁRNÍ NEUROPATIE

Radim Mazanec

Neurologická klinika 2. lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice v Motole

Hereditární neuropatie jsou nejčastější geneticky podmíněné nervosvalové onemocnění a představují klinicky, histologicky a geneticky heterogenní skupinu. Prevalence je přibližně 1:2500. Nejčastější forma, která postihuje senzitivní i motorické nervy se nazývá choroba Charcot-Marie-Toothova (CMT) neboli hereditární motorická a senzitivní neuropatie (HMSN). Manifestace nemoci je nejčastěji v 1. a 2. dekádě, zahrnuje atrofie a slabost distálních svalů dolních končetin, deformity nohou (pes cavus), často areflexii na dolních končetinách a lehké poruchy čítí punčochovitěho typu. Hlavní diagnostickou procedurou je elektromyografie. Klasifikace hereditárních neuropatií je založená na molekulárně genetickém průkazu kauzální mutace (dosud více než 40 známých genů). Léčba je rehabilitační, protetická a ortopedická. Prognóza pacientů je sice příznivá, neboť neuropatie nezkracují běžnou délku života, ale významně ovlivňují jeho kvalitu.

Klíčová slova: Hereditární neuropatie, choroba Charcot-Marie-Tooth, molekulární genetika, elektromyografie, pes cavus

HEREDITARY NEUROPATHY

Hereditary neuropathy is the most common inherited neuromuscular disease. The prevalence is approximately 1:2500. The most common subtype is called Charcot-Marie-Tooth disease and affects motor and sensory nerve fibres. In most cases clinical symptoms involve atrophies of distal feet muscles, feet deformities and absent ankle reflexes. The classification is based on nerve conduction velocity - type 1 - demyelinating - motor conduction velocity less than 38 m/s and type 2 - axonal - above 38 m/s. The molecular geneticists discovered more than 40 genes with different causative mutations and have made a major contribution to molecular genetics classification of the CMT disease. The current therapeutic approach is based on physiotherapy, prosthetic and orthopaedic treatment because causative treatment does not exist. Prognosis of CMT patients is relatively good because the standard life expectancy is not impaired but has a big impact on the quality of life.

Key words: Hereditary neuropathy, Charcot, Marie, Tooth disease, molecular genetics, electromyography, pes cavus

Neurologia 2010; 5 (2): 69-73

Úvod

Hereditární neuropatie jsou heterogenní skupinou chorob periferních nervů s různým typem dědičnosti, klinickým obrazem, elektrofyzilogickými a biotickými nálezy. Poškozen může být primárně axon nebo myelin a během nemoci se postižení obou struktur kombinuje. Hereditární neuropatie se vyskytují buď jako samostatné onemocnění (bez dalších přidružených orgánových poruch) nebo přichází v rámci dalších neurogenetických onemocnění např. spinocerebellární ataxie, Friedreichova ataxie, familiární amyloidóza nebo leukodystrofie. Nejčastější forma hereditární neuropatie byla popsána v r. 1886 současně dvěma Francouzi J. Charcotem a P. Mariem⁽¹⁾ a nezávisle na nich Angličanem H. Toothem⁽²⁾. Na jejich počest byla tato choroba označena jako **Charcot-Marie-Toothova nemoc (CMT choroba)**. Prevalence hereditárních neuropatií je 1:2500⁽³⁾.

Klinické nálezy u hereditárních neuropatií

Hlavní příznaky zahrnují kombinaci postižení periferního senzitivního i motorického neuronu, které je závislé na délce nervového vlákna. Svalové atrofie a slabost postihují nejprve drobné svaly nohou, později peroneální svaly. Důsledkem postižení drobných svalů nohou se vyvíjí deformity nohou, nejčastěji pes cavus. Poruchy čítí jsou méně nápadné než u získaných neuropatií a zahrnují

hlavně poruchu hlubokého čítí. Typické klinické příznaky většiny pacientů s hereditární neuropatií shrnuje **tabulka 1**.

Nejčastější fenotypy choroby Charcot Marie Tooth

1. Autozomálně dominantní demyelinizační formy CMT (CMT1AD)

CMT1 AD fenotyp zahrnuje jak „klasické“ lehké až středně těžké formy CMT (**tabulka 1**), tak těžké demyelinizační neuropatie např. Dejérine Sottasův syndrom (DSS) a kongenitální hypomyelinizaci (CH), spojené s časným nástupem příznaků a imobilizací již v ranném dětství.

Tabulka 1. Nejčastější klinické symptomy hereditárních neuropatií

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. manifestace na přelomu 1. a 2. dekadý u obou pohlaví 2. atrofie drobných svalů nohy, dále peroneální atrofie, později atrofie lýtek a drobných svalů ruky 3. pes cavus a kladívkové prsty, později otlačky na zevních hranách nohou 4. areflexie L2/S2 u CMT 1 obvyklá, u CMT 2 méně častá 5. porucha chůze s přepadáváním špiček nohou tzv. stepáž nebo čapí chůze 6. horší stabilita při svalové slabosti, deformitě nohou a poruše propriorecepce 7. relativně malé poruchy citlivosti na DK (asi 70%) 8. normální intelekt a délka života |
|---|

Méně časté klinické příznaky CMT choroby (vázané jen na určité formy CMT)

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. porucha sluchu (CMT1X) 2. porucha pupilární reakce (CMT2-MPZ) 3. trofické ulcerace na plantách a prstech nohou (HSN1, CMT2B) 4. skolióza (CMT1- MPZ, CMT 4 - SH3TC2) |
|--|

Obrázek 1 Typické příznaky CMT choroby: A-B – deformita nohou pes cavus, C atrofie a slabost peroneálních svalů, D atrofie drobných svalů rukou a porucha motoriky prstů



CMT1A

Nejčastější forma CMT choroby a představuje asi 70 % demyelinizačních CMT1 neuropatií. Je způsobena tandemovou duplikací o velikosti 1.5 Mb v genu pro PMP22(4). V 75 % případů je nástup nemoci na přelomu 1. a 2. dekády, s rychlým rozvojem deformity nohou pes cavus s kladívkovými prsty, zkrácením Achillovy šlachy, svalovými atrofiemi drobných svalů nohou, později peroneálních a lýtkových svalů. Postižení rukou se objevuje později. Poruchy čítí jsou subjektivně vnímány jen lehce. Progrese chabé kvadruparézy je pomalá a většina jedinců s CMT1A si udrží schopnost samostatné chůze do stáří. Příznačná pro tuto formu je výrazná variabilita fenotypu. Pozorovali jsme jedince u kterých přítomnost CMT neuropatie dokazovala pouze areflexie L5/S2, elektromyografie a DNA analýza, ale také jedince s těžkou paraparérou dolních končetin, schopných chůze jen s dopomocí francouzských holí a v nejtěžší formě byl pacient několik let závislý na non invazivní plicní ventilaci (BiPAP) pro lézi n.phrenicus v rámci CMT nemoci (**obrázek 1**).

Přestože se jedná o geneticky výrazně heterogenní skupinu chorob, klinický fenotyp je relativně homogenní a mutace v řadě různých genů mohou konvergovat do velmi podobného klinického obrazu. Na druhé straně existuje výrazná variabilita fenotypu nejen mezi rodinami se stejnou mutací, ale i v rámci jedné rodiny. Jako příčina přirozené progrese choroby a zhoršení klinických příznaků během života se považuje chronicko progresivní axonální degenerace v periferních nervech.

Dejérine-Sottasův syndrom (DSS, HMSN III)

Představuje velmi časnou a těžkou formu CMT1 neuropatie s opožděním vertikalizace a samostatné chůze dítěte. Kromě povšechné

hypotonie a svalových atrofií bývá neuropatie asociovaná s poruchou sluchu, ptózou a nystagmem. Elektrofyziologicky se vyznačuje extrémně pomalými rychlostmi vedení pod 10 m/s a nevybavnými senzitivními neurogramy. Tato těžká forma může být způsobena mutacemi v různých genech např. *PMP22*, *MPZ*, *EGR2* či *PRX* (**tabulka 2**). Dědičnost je obvykle AD, ale pro četné *de novo* mutace se setkáváme i se sporadickými případy.

Hereditární neuropatie s tendencí k tlakovým parézám (HNPP, tomakulózní neuropatie)

HNPP, nejlehčí forma CMT choroby, je způsobena delecí 1.5 Mb v *PMP 22* genu na chromozomu 17p11.2-p12⁽⁵⁾. Klinické potíže se manifestují nejčastěji na konci druhé a ve třetí dekádě, výjimečně v dětství. Typickým projevem choroby jsou nebolestivé rekurentní parézy různých periferních nervů, nejčastěji n.ulnaris, n.peroneus či brachiální plexus. Parézy nervů vznikají akutně ve vazbě na fyzickou zátěž a anatomicou lokalizaci (zápěstí, loket, koleno). Délka trvání

Tabulka 2. Molekulárně genetická klasifikace nejčastějších forem CMT neuropatie⁽¹²⁾

CMT	Lokus	Gen	Produkt	OMIM
CMT1A	17p11.2-p12	PMP22	Periferní myelin protein 22	118220
CMT1B	1q22-q23	MPZ	Myelin protein zero	118200
CMT1C	16p12-p13	SIMPLE/LITAF	SIMPLE	601098
CMT1D	10q21-q22	EGR2	Early growth response protein 2	607678
CMT1E	17p11.2	PMP22	Periferní myelin protein 22	118220
CMT1F	8p21	NEFL	Neurofilament triplet L protein	607684
CMT2A	1p36	MFN-2	Mitofusin 2	118210
CMT2B	3q21	RAB7	Ras-related protein Rab-7	600882
CMT2B1	1q21.2	LMNA	Lamin A/C	605588
CMT2B2	19q13.3	???	???	605589
CMT2C	12q23-q24	???	???	606071
CMT2D	7p14	GARS	Glycyl-tRNA syntetáza	601472
CMT2E/F1	8p21	NEFL	Neurofilament triplet L protein	607684
CMT2F	7q11-q21	HSPB1	Heat-shock protein B1	606595
CMT2G	12q12-q13	???	???	608591
CMT2I	1q22	MPZ	Myelin protein zero	118200
CMT2J	1q22	MPZ	Myelin protein zero	118200
CMT2K	8q13-q21.1	GDAP1	Ganglioside-induced diff.protein	214400
CMT2L	12q24	HSPB8	Heat shock protein B8	608673
CMT4A	8q13-q21	GDAP1	Ganglioside-induced diff.protein	214400
CMT4B1	11q13	MTMR2	Myotubularin-related protein 2	601382
CMT4B2	11p15	SBF2/MTMR13	SET binding factor 2	604563
CMT4C	5q32	SH3TC2	SH3TC2	601596
CMT4D	8q24	NDRG1	NDRG1 protein	601455
CMT4E	10q21-q22	EGR2	Early growth response protein 2	607678
CMT4F	19q13.1	PRX	Periaxin	145900
CMT4G	10q23.3	???	???	605285
CMT4H	12p11.21-q13.11	FGD4	FRABIN	609311
CMT4J	6q21	FIG4	FIG4	611228
CMTX	Xq13.1	GJB1	Gab junction protein, Cx32	302800
HNPP	17p11.2-p12	PMP22	Periferní myelin protein	118220

Seznam zkratk:

PMP22 – peripheral myelin protein 22, **MPZ** – myelin protein zero, **SIMPLE** – small integral membrane protein of late endosome, **Cx32** – connexin32, **EGR2** – early growth response 2 gene, **GDAP1** – ganglioside-induced differentiation-associated protein-1, **MTMR2** – myotubularin-related protein-2, **NDRG1** – N-myc-downstream regulated gene 1, **RAB7** – small GTP-ase late endosomal protein gene 7, **GARS** – glycyl tRNA synthetase, **NEFL** – neurofilament light chain, **LMNA** – lamin A/C, **MFN-2** – mitofusin-2, **SH3TC2** – SH3 domain and tetratricopeptid repeat domain 2, **PRX** – periaxin.

paréz je variabilní v rozmezí několika dnů až týdnů a úprava motorického či senzitivního deficitu je obvykle dobrá, ale po opakovaných atakách zůstává reziduum. Elektrofyziologické nálezy prokazují asymetrické postižení periferních nervů s akcentací v anatomických úžinách. V nervové biopsii nacházíme fokální ztlustění myelinu – tomakula. HNPP má relativně benigní průběh a přibližně 10-15 % nositelů delece zůstává asymptomatických. Podle našich zkušeností je nezbytné vyšetřit i ty členy rodiny, kteří neudávají neuropatické potíže.

2. Autozomálně dominantní axonální formy CMT (ADCMT2)

CMT2 je méně častá forma než CMT1, neboť představuje asi 30 % všech CMT neuropatií⁽⁶⁾. Příznaky nastupují později, svalové atrofie na dolních končetinách jsou výraznější, deformita nohy typu pes cavus je vzácná a naopak reflexy L2/S2 jsou často výbavné.

CMT2A

Představuje asi 20 % všech CMT2 neuropatií a je způsobená mutací v genu pro mitofusin-2 (*MFN2*). Pozorovali jsme jednak fenotyp s časným nástupem příznaků (již v 1. dekádě), s těžšími atrofiemi a rychlejší progresí chabé kvadruparézy - hrubé poruchy motoriky prstů na ruce, výrazná stepáž při chůzi s pomocí francouzských holí již ve 3. dekádě, instabilita s častými pády, nutnost mechanického vozíku v 5. dekádě a jednak fenotyp s pozdějším nástupem nemoci (3.-4. dekáda), ušetřením drobných svalů rukou a s pozvolnou progresí chabé kvadruparézy (samostatná chůze možná až do 5. dekády). U obou forem jsou nápadné atrofie svalstva nohou, chybění pes cavus a poruchy chůze (stepáž). Elektrofyziologické studie prokázaly motorické rychlosti vedení pro n.medianus na předloktí v rozmezí 40-64 m/s s velmi nízkou amplitudou CMAP, nevýbavné odpovědi při stimulaci motorických nervů na dolních končetinách a chybění senzitivních akčních potenciálů pro n.suralis. Mnoho nových sporadických a těžkých případů je způsobeno *de novo* mutacemi *MFN2*. Tato forma výrazně zhoršuje kvalitu života již v dětském věku, rychle progreduje v době dospívání a vyžaduje intenzivní protetikou péči.

3. Xvázaná forma CMT (CMTIX) - intermediární

X vázaná forma CMT choroby je druhou nejčastější formou a představuje asi 7-10 % všech CMT neuropatií⁽⁷⁾. Kauzální mutace postihují gen gap junction $\beta 1$ (*GJB1*) v lokusu Xq13.1⁽⁸⁾, který kóduje protein connexin32 (*Cx32*)⁽⁹⁾(**tabulka 3**).

Tabulka 3. Charakteristiky hereditární neuropatie CMT1X

1. v rodině není možný přenos vloh z otce na syna
2. postižený muž bude mít postižené všechny dcery, ale ani jednoho syna
3. postižená matka může přenést vlohu na syna i dceru s rizikem 50 %
4. muži jsou postiženi dříve a více než ženy (pes cavus)
5. elektrofyziologické abnormality u mužů odpovídají demyelinizační formě CMT1, zatímco u žen formě axonální CMT2
6. těžší postižení u žen je možné pravděpodobně díky X-inaktivaci, kdy pouze část myelinizujících Schwannových buněk exprimuje mutovanou *GJB1* alelu

CMTIX je jednou z mála forem CMT choroby s manifestním postižením CNS. Klinická manifestace se projevuje pouze u mužů a představuje ji percepční hypakuze lehkého stupně. K detekci subklinických lézí CNS slouží sluchové evokované potenciály (BAEP) nebo magnetická rezonance mozku (MRI)^(10,11) (**obrázek 2**).

Obrázek 2. Rozdílný stupeň deformit nohou u muže a ženy s CMT1X



Hereditární motorické neuropatie (HMN)

Hereditární motorické neuropatie jsou heterogenní skupinou chorob s exkluzivním postižením motorické části periferního nervového systému. Obvykle jsou rozděleny na proximální formy, tj. *klasické spinální svalové atrofie (SMA)* a distální formy tj. *distální hereditární motorické neuropatie (distální HMN)*, které odpovídají CMT chorobě (spinální forma CMT).

V České republice jsme identifikovali rozsáhlou rodinu s distální HMNII, u které byl ve spolupráci s belgickými neurogenetiky posléze identifikovaný lokus 12q24.3 a gen pro heat shock protein22 (*HSP22*). Tato forma je charakterizovaná AD typem dědičnosti, nástupem příznaků v dospělosti (nejpozději do 30 let), s primárním oslabením a atrofiemi extenzorů palce a nohy a rychlou progresí v prvních pěti letech od počátku příznaků. U starších jedinců (5-6. dekáda) je již těžká chabá paraparéza s imobilizací a upoutáním na vozík. V objektivním nálezu jsme v časných stádiích nemoci pozorovali živé patelární reflexy (L2/4), bez pozitivních pyramidových jevů. Deformity nohy pes cavus jsme nezjistili.

Hereditární senzitivní neuropatie (HSN, HSAN)

Tato skupina neuropatií je klinicky i geneticky heterogenní a jejich příčinou je neurogenní léze, postihující především senzitivní a autonomní nervy. Fenotyp je určen progresivní poruchou všech modalit čítí, zejména algického a termického a chronickými ulceracemi prstů dolních končetin (ulceromutilující formy HSN). Spontánní fraktury a neuropatické artropatie jsou častou komplikací, která vede k amputacím. Autonomní příznaky jsou variabilní a provází pouze některé typy HSN. Kromě postižení senzitivních vláken jsou součástí fenotypu distální svalové atro-

fie a svalová slabost, která je zřetelná (zakopávání, distorze hlezen) a působí tak obtíže s odlišením HSN od CMT choroby. Nástup prvních příznaků HSN je obvyčejně v dospělosti ve 3. dekádě, ale byly popsány i kongenitální a juvenilní formy (**obrázek 3**).

Obrázek 3. HSN1 – ulcerace pod hlavičkou I.metatarzu a na palci



Klasifikace hereditárních neuropatií

Původní klasifikace v 60. letech minulého století byla založena na typu dědičnosti, klinickém obrazu a histologických nálezech. Později byla doplněna elektrofyziologickými nálezy, které umožnily rozlišovat hereditární neuropatie na dva základní typy: typ 1 – demyelinizační a typ 2 – axonální. Molekulárně genetická klasifikace z 90. let není dosud ukončena a je doplňována díky novým poznatkům v oblasti molekulární genetiky (**tabulka 4**).

Tabulka 4. Klasifikace hereditárních neuropatií dle P. J. Dycka a E. H. Lamberta⁽⁹⁾

1. hereditární motorické a senzitivní neuropatie (HMSN=CMT)
2. distální hereditární motorické neuro(no)patie (HMN)
3. hereditární senzitivní neuropatie (HSN)

Genetická klasifikace vychází ze světové databáze genových mutací, která je k dispozici na internetové adrese <http://molgen-www.uia.ac.be/CMTmutations/> od roku 1997 a je pravidelně doplňována. Současná genetická klasifikace je založena nejen na typu dědičnosti, ale především na rozpoznání kauzálních genů, jejichž mutace jsou zodpovědné za vznik určitého typu neuropatie. V plném rozsahu tato klasifikace přesahuje možnost zapamatovat si všechny typy CMT (**tabulka 2**).

Elektrodiagnostika hereditárních neuropatií

Základní diagnostickou procedurou u hereditárních neuropatií jsou kondukční studie a jehlová elektromyografie, které mají splnit následující úkoly:

1. objektivně potvrdit přítomnost neuropatie
2. rozlišit postižení myelinu (CMT 1) od postižení axonu (CMT 2)
3. odhalit dosud asymptomatické formy CMT u dalších rodinných příslušníků
4. mapovat přirozenou progresi choroby v důsledku axonální degenerace ve follow up sledování (postupný pokles amplitudy CMAP)

Prioritní jsou kondukční studie senzitivních (SCV) a motorických (MCV) nervových vláken. Klíčovým para-

metrem k odlišení CMT1 a CMT2 je motorická rychlost vedení (MCV) n.medianus na předloktí. MCV <38 m/s svědčí pro CMT1, MCV >38 m/s svědčí pro CMT2.

Molekulární genetik a genetické poradenství u hereditárních neuropatií

V uplynulé dekádě se molekulární genetik stala integrální součástí diagnostického algoritmu hereditárních neuropatií. Dědičnost CMT choroby respektuje principy mendelovské dědičnosti a je dědičná nejčastěji autozomálně dominantně (CMT1 a CMT2), dále gonozomálně dominantně (CMT1X) a autozomálně recesivně (CMT4)^(12,13). Indikace a cílení DNA analýzy jsou založené na detailních znalostech fenotypu jednotlivých forem, typu dědičnosti, elektrofyziologických studiích a četnosti výskytu jednotlivých mutací v populaci. Základní problém pro správné cílení molekulárně genetického vyšetření je v tom, že na jedné straně nacházíme relativně homogenní fenotyp, tj. mutace v různých genech konvergují do podobného fenotypu, na straně druhé dochází k diverzifikaci fenotypů, přestože jsou způsobené kauzálními mutacemi v jednom genu. Typickým příkladem jsou mutace v *PMP22* genu, kdy duplikace je příčinou klasické formy CMT1A, delece je příčinou HNPP a bodové mutace vedou buď k heterozygotní formě HNPP nebo Dejérine Sottasovu syndromu či kongenitální hypomyelinizaci (**tabulka 5**).

Tabulka 5. Nezbytné informace pro molekulárně genetické vyšetření u CMT choroby

1. precizní rodinná anamnéza s nakreslením rodokmenu. Důležité je nespolehat se na údaje pacientů např. o výskytu deformit nohou v rodině, ale raději rodinné příslušníky vyšetřit. Obrázek rodokmenu je lepší než slovní popis výskytu choroby v rodině.
2. určit věk nástupu prvních příznaků choroby
3. spolehlivé elektrofyziologické vyšetření s určením typu demyelinizační nebo axonální léze (nejlépe je k žádance přiložit protokol o elektrofyziologickém vyšetření)

V současné době je na území České republiky v DNA laboratoři 2. lékařské fakulty UK a FN Motol pod vedením doc. MUDr. P. Seemana, Ph.D možnost vyšetřit následující geny:

PMP22, MPZ, LITAF/SIMPLE, EGR2, PRX, MFN-2, RAB7, lamin A/C, GDAP1, GJB1, SH3TC2, HSP22 a HSP27. Žádanky k DNA analýze jsou k dispozici na webových stránkách www.c-m-t.cz.

Pravděpodobnost detekce kauzální mutace klesá pod 5 %, pokud se vyloučí mutace v *PMP22, GJB1, MPZ* a *MFN-2* genech. **Pokud DNA analýza neprokáže kauzální mutaci zodpovědného genu, není diagnóza CMT choroby vyloučena.** U závažných forem hereditárních neuropatií (např. CMT2A, distální HMN, HSN) je možné indikovat prenatalní nebo preimplantační DNA diagnostiku.

Terapeutické strategie u hereditárních neuropatií

Hereditární neuropatie jsou typickým případem mezioborové diagnózy, kdy se na léčbě podílí neurolog-ortoped-protetik-fyzioterapeut-ergoterapeut.

Rehabilitační léčba, protetika a lázeňská léčba

Cílem rehabilitace je udržet co nejlepší kvalitu hybnosti a stability při stoje a chůzi, prevence (terapie) kloubních a vertebrogenních bolestí, udržení dobré tělesné kondice a funkce kardiovaskulárního aparátu a zajištění pacienta protetickými pomůckami.

Základem rehabilitace je individuální cvičení s fyzioterapeutem, senzomotorická stimulace a reflexní lokomoce podle Vojty. Protetické zajištění⁽¹⁴⁾ je nutné u většiny pacientů, zejména se jedná o ortopedické vložky, které se zhotovují na podkladě vždy nově odebraných měrných podkladů. Peroneální parézu ovlivňujeme nejčastěji elastickou ortézou, peroneální páskou nebo pevnou ortézou typu AFO (ankle-foot orthosis). Lázeňská péče o CMT pacienty je nedílnou součástí zdravotní péče. V České republice jsou to Jánské Lázně a Velké Losiny.

Ortopedická operační léčba

Ortopedická operační léčba CMT se týká především oblasti nohy. Podle dominujícího patologického obrazu se provádí kombinované operační výkony na měkkých tkáních, skeletu a kloubech. Taktika léčení vychází z individuality a potřeb pacienta a z prognózy dalšího vývoje postižení. Pro strategii naší ortopedické léčby je charakteristická kombinace operací od jednodušších (měkké tkáně, jednoduché osteotomie) po složitější (artrodézy), tzv. krok za krokem, se snahou o maximální korekci deformity⁽¹⁵⁾.

Literatura

- Charcot JM, Marie P. Sur une forme particuliere d'atrophie musculaire progressive, sou-vent familiale, debutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. Rev Med (Paris) 1886; 6: 97-138.
- Tooth HH. The Peroneal Type of Progressive Muscular Atrophy. H.K.Lewis and Co 1886; London.
- Dyck PJ, Chance P, Lebo R, et al. Hereditary motor and sensory neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, et al. Peripheral Neuropathy 1993; 3rd ed.: WB Saunders, Philadelphia: 1094-1136.
- Lupski JR, deOca-Luna RM, Slaugenhaupt S, et al. DNA duplication associated with Charcot Marie Tooth disease type 1A. Cell 1991; 66 (2): 219-232.
- Chance PF, Anderson MK, Leppig KA, et al. DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Cell 1993; 72 (1): 143-151.
- Harding AE, Thomas PK. Genetic aspects of hereditary motor and sensory neuropathy (types I and II). J Med Genet 1980; 17 (5): 329-336.
- 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.
- Bergoffen J, Trofatter J, Pericak-Vance MA, et al. Linkage localization of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Am J Hum Genet 1993; 52: 312-318.

Neuroprotektivní farmakoterapie u CMT choroby

Aktuální farmakoterapie u hereditárních neuropatií nemá podporu medicíny založené na důkazech. Není k dispozici látka, která by příznivě ovlivnila průběh choroby v porovnání s placebem. V uplynulých 5 letech probíhaly a stále probíhají klinické studie s podáváním vysokých dávek kyseliny askorbové u CMT1A choroby^(13,16).

V České republice poskytují na svých webových stránkách (www.c-m-t.cz) podrobné informace o hereditárních neuropatiích Společnost C-M-T, což je občanské sdružení, které sdružuje pacienty a lékaře z České i Slovenské republiky⁽¹⁶⁾.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NR/9517-3 a MZO FNM 2005/6506.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Radim Mazanec, Ph.D.
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: radim.mazanec@email.cz

- Bergoffen J, Scherer SS, Wang S et al. Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease Science 1993; 262: 2039-2042.
- Nicholson G, Corbett A. Slowing of central conduction in X-linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy shown by brainstem auditory evoked responses. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1996; 61: 43-46.
- Seeman P, Mazanec R, Čtvrtečková M, et al. Charcot-Marie-Tooth type X: A novel mutation in the Cx32 gene with central conduction slowing. Int J Mol Med 2001; 8: 461-468.
- Szigeti K, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth disease. European Journal of Human Genetics 2009; 17: 703-710.
- Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history and management of Charcot-Marie-Tooth disease. Lancet Neurol 2009; 8: 654-67.
- Kobesová A, Smetana P, Suzan J, et al. Zásady protetické péče u pacientů s hereditární motoricko-senzorickou neuropatií (HMSN). Rehabil a fyz lék 2004; 4: 169-175.
- Smetana P, Teyssler P, Smetana V, et al. Možnosti a indikace ortopedické léčby u onemocnění Charcot-Marie-Tooth (CMT). Postgraduální medicína 2008; 10 (8): 880-885.
- Mazanec R, Horáček O, Kobesová A, et al. Hereditární neuropatie. Cesk Slov Neurol 2009; 72/105 (1): 5-17.