

Hereditární neuropatie

MUDr. Radim Mazanec, Ph.D.¹, MUDr. Veronika Potočková¹, MUDr. Tomáš Nedělka¹,
MUDr. Dana Šafka Brožková, Ph.D.², MUDr. Petra Laššuthová, Ph.D.², RNDr. Jana Neupauerová²,
MUDr. Jana Haberlová, Ph.D.², MUDr. Pavel Smetana³, doc. MUDr. Alena Kobesová Ph.D.⁴,
prof. MUDr. Pavel Seeman, Ph.D.²

¹Neurologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

²Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha

³2. ortopedická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

⁴Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Hereditární neuropatie jsou nejčastější geneticky podmíněná nervosvalová onemocnění a představují klinicky, histologicky a geneticky heterogenní skupinu. Nejčastější forma, která postihuje senzitivní i motorické nervy, se nazývá choroba Charcot-Marie-Toothova (CMT) neboli hereditární motorická a senzitivní neuropatie (HMSN) s prevalencí 40 případů na 100 000 obyvatel. 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. Klasifikace hereditárních neuropatií je založená jednak na elektrofyziologickém vyšetření rychlosti vedení nervem – typ 1 – demyelinizační s rychlostí vedení pod 38 m/s a typ 2 – axonální – s rychlostí vedení nad 38 m/s a jednak na molekulárně genetickém průkazu kauzální mutace (dosud více než 60 známých genů), který je podkladem molekulárně genetické klasifikace. 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 a most common inherited neuromuscular disease. The most common subtype is called Charcot-Marie-Tooth disease and affect motor and sensory nerve fibers and the prevalence is approximately 40 individuals in every 100 000. In most cases clinical symptoms involves atrophies of distal feet muscles, feet deformities and absent ankle reflexes. The classification is based on nerve conduction velocity – typ 1- demyelinating – motor conduction velocity is less than 38 m/s and type 2 – axonal – motor conduction velocity is above 38 m/s. The molecular geneticists discovered more than 60 genes with different causative mutations and have made a major contribution to molecular genetic classification of the CMT disease. The current therapeutic approach is based on physiotherapy, prosthetic and orthopedic treatment, because causative treatment is not available. The 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 genetic, electromyography, pes cavus.

Neurol. praxi 2015; 16(2): 92–98

Úvod

Hereditární neuropatie jsou heterogenní skupinou chorob periferních nervů s různým typem dědičnosti, klinickým obrazem, elektrofyziologickými a bioptickými 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 amyloidózy nebo leukodystrofie. Nejčastější forma hereditární neuropatie byla popsána v r. 1886 současně dvěma Francouzi J. Charcotem a P. Mariem (Charcot et al., 1886) a nezávisle na nich Angličanem H. Toothem (Tooth, 1886). Na jejich počest byla tato choroba označena jako **Charcot-Marie-**

Toothova nemoc (CMT choroba). Prevalence této hereditární neuropatie je 40 případů na 100 000 obyvatel (Dyck et al., 1993).

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 a zkrácením Achillových šlach 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.

Přestože se jedná o geneticky výrazně heterogenní skupinu chorob, klinický fenotyp je podobný 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 progresy choroby a zhoršení klinických příznaků během života se považuje chronicko progresivní axonální degenerace v periferních nervech.

Nejčastější fenotypy Charcot Marie Toothovy choroby

1. Autosomálně dominantní demyelinizační formy CMT (ADCMT1)

CMT1 AD fenotyp zahrnuje jak „klasické“ lehké až středně těžké formy CMT

Tabulka 1. Nejčastější klinické symptomy hereditárních neuropatií

- manifestace na přelomu 1. a 2. dekadý u obou pohlaví
- atrofie drobných svalů nohy, dále peroneální atrofie, později atrofie lýtek a drobných svalů ruky
- pes cavus a kladívkové prsty, později otlaky na zevních hranách nohou (94% u CMT1 a 74% u CMT2)
- areflexie L2/S2 u CMT 1 obvyklá (49%), u CMT 2 vzácná (2%)
- porucha chůze s přepádáváním špiček nohou tzv. stepáž nebo čapí chůze
- horší stabilita při svalové slabosti, deformitách nohou a poruše propriocepce
- relativně malé poruchy taktilní citlivosti na DK (asi 70%)
- normální intelekt a délka života

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

- porucha sluchu (CMT1X)
- porucha pupilární reakce (CMT2-MPZ)
- trofické ulcerace na plantách a prstech nohou (HSN1, CMT2B)
- skolióza (CMT1-MPZ, CMT4-SH3TC2)

(tabulka 1), tak těžké demyelinizační neuropatie např. Dejérine Sottasův syndrom (DSS) a kongenitální hypomyelinizaci (CH), spojené s časným nástupem příznaků a imobilizací již v raném dětství.

CMT1A

Je nejčastějším typem a představuje asi 70% demyelinizačních CMT1 neuropatií. Příčinou je tandemová duplikace o velikosti 1,5 Mb zahrnující gen *PMP22* (Lupski et al., 1991). V 75% případů je nástup nemoci na přelomu 1. a 2. dekadý, 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 paraparézou dolních končetin, schopných chůze jen s pomocí 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.

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 nystag-

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



mem. 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*. Dědičnost je obvykle AD, ale pro četné de novo mutace se setkáváme i se sporadickými případy.

2. Autosomálně dominantní axonální formy CMT (ADCMT2)

CMT2 je méně častá forma než CMT1, neboť představuje asi 30% všech CMT neuropatií (Hardingová et al., 1980). Příznaky nastupují později, svalové atrofie na dolních končetinách jsou výraznější, deformita nohy typu pes cavus je vzácná a naopak reflexy L2/S2 jsou často vybavné.

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. dekadě), 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. dekadě, instabilita s častými pády, nutnost mechanického vozíku v 5. dekadě a jednak fenotyp s pozdějším nástupem nemoci (3.–4. dekáda), s ušetřením drobných svalů rukou a s pozvolnou progresí chabé kvadruparézy (samostatná chůze možná až do 5. dekadý). 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, nevybavné 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 protetickou péči.

3. Autosomálně recesivní demyelinizační formy neuropatií (ARCMT1/CMT4)

Patří mezi vzácné formy ve střední Evropě, naopak vyšší frekvence je v zemích s častou konsanguinitou. Obvyklý je časný nástup a těžší průběh

nemoci s postižením distálních i proximálních končetinových svalů, vedoucí ke ztrátě samostatné lokomoce. V České republice jsme se nejčastěji setkali s formou CMT4C, kde je, kromě neuropatie, častá těžká skolióza. Příčinou je mutace postihující *SH3TC2* gen (Laššuthová et al., 2004).

4. Autosomálně recesivní axonální formy neuropatií (ARCMT2)

V porovnání s výskytem ADCTM2 jsou tyto formy velmi vzácné a v současné době jsou známé kauzální mutace ve 3 genech (*LMNA*, *MED25* a *GDAP1*). Neuropatické symptomy se objevují ve 2. dekádě a jejich tíže je variabilní. *LMNA* mutace jsou spojeny rovněž s Emery-Dreyfusovou svalovou dystrofií, kardiomyopatií a Dunninghamovým typem familiární parciální lipodystrofie. V České republice jsme se setkali hlavně s kauzální mutací v *GDAP1* genu (Baránková et al., 2001).

Autosomálně recesivní axonální neuropatie CMT s neuromyotonií

Vazba neuromyotonie s hereditární neuropatií již byla popsána v minulosti. V r. 2012 se poprvé podařilo prokázat skupině belgických neurogenetiků kauzální mutaci v *HINT1* genu v lokusu 5q31.1 (Zimon et al., 2012). Příčinou je hyperexcitabilita motorického nervu, zejména jeho axonových terminálů. Tato forma hereditární neuropatie se manifestuje výrazným distálním motorickým deficitem na nohách i rukách, který se projevuje poruchou chůze již v 1. dekádě života. Kromě chabé akroparézy se u pacientů vyskytují poruchy dekontrakce a uvolnění prstů při stisku nebo časté křeče a svalové tuhnutí na končetinách nebo na trupu. Elektromyografie je zásadní diagnostickou procedurou, protože kromě axonální, především motorické, neuropatie prokáže jehlová EMG vysokofrekvenční výboje potenciálů motorických jednotek – neuromyotonické výboje. V České republice byla v r. 2013 tato mutace potvrzena již u 20 CMT pacientů a je třeba na ní myslet v případě sporadických forem CMT 2. typu a HMN.

5. X vázaná forma CMT (CMT1X)

X vázaná forma CMT choroby je druhou nejčastější formou a představuje asi 7–10% všech CMT neuropatií (Silander et al., 1998). Kauzální mutace postihují gen gap junction $\beta 1$ (*GJB1*) v lokusu Xq13.1 (Bergoffen et al., 1993), který kóduje protein connexin32 (*Cx32*) (Bergoffen et al., 1993). Klinické charakteristiky pacientů s CMT1X podává tabulka 2.

CMT1X je jednou z mála forem CMT choroby s manifestním postižením CNS. Klinická manifestace se projevuje pouze u mužů a představuje ji

Tabulka 2. Charakteristiky hereditární neuropatie CMT1X

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

percepční hypakuzie lehkého stupně. K detekci subklinických lézí CNS slouží sluchové evokované potenciály (BAEP) a magnetická rezonance mozku (MRI) (Nicholson et al., 1996; Seeman et al., 2001).

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

HNPP, nejlehčí forma CMT choroby, je způsobená 1.5Mb delecí v oblasti chromozomu 17p11.2-p12, která obsahuje gen *PMP22* (Chance et al., 1993). Vzácně může být příčinou HNPP i bodová mutace v *PMP22* genu. Klinické potíže se manifestují nejčastěji na konci druhé a ve třetí dekádě, výjimečně v dětství. Typickým projevem choroby jsou neobletivé rekurentní parézy různých periferních nervů, nejčastěji n. ulnaris, n. peroneus či brachiální plexus. Parézy nervů vznikají akutně ve vazbě na fyzickou zátěž a anatomickou lokalizaci (zápěstí, loket, koleno). Délka trvání 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 a motorické neurografie mohou vykazovat obraz částečného bloku vedení. 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.

Hereditární motorické neuropatie (HMN)

Hereditární motorické neuropatie jsou heterogenní skupinou chorob s exkluzivním postižením motorické části periferního nervového systému, zejména v jeho distálních segmentech. Označují se jako **distální hereditární motorické neuropatie (distální HMN)**.

V České republice jsme identifikovali rozsáhlou rodinu s distální HMN typ II, 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. Kromě výše zmíněné formy dHMN typ II jsme u několika osob prokázali distální HMN typ V, která je způsobená autosomálně dominantně dědičnými mutacemi v Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy genu (*BSC2*, seipin) na 11 chromozomu (Windpassinger et al., 2004). Klinické příznaky se obvykle manifestují mezi 15. až 30. rokem života, nejprve atrofiemi drobných svalů obou rukou (!), teprve následně se rozvíjí atrofie a oslabení distálních svalů na dolních končetinách. Kromě svalové slabosti jsme u této formy zjistili briskní reflexy na DK a pozitivní pyramidové jevy. Variabilita fenotypu je značná a zahrnuje např. začátek klinických příznaků nejprve atrofiemi distálních svalů na DK nebo v jiné rodině byl první příznak spastická paraparéza DK

Obrázek 2. Postižení končetin u pacienta s mutací v *BSC2* genu



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

a teprve následně vývoj atrofí svalů rovněž nejprve na DK (Irobi et al., 2004).

Hereditární senzitivní neuropatie (HSN, HSAN)

Tato skupina neuropatií je klinicky i geneticky heterogenní a jejich příčinou je neurogenní léze, postihující predilekčně senzitivní a autonomní neurony. 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, naopak častým problémem je neuropatická bolest střední až silné intenzity (VAS mezi 60–80). Kromě postižení senzitivních vláken jsou součástí fenotypu distální svalové atrofie a svalová slabost, která je zřetelná (zakopávání, distorze hlezen) a působí tak obtíže s odlišením HSN od CMT choroby. Nástup prvních příznaků HSN je obvykle v dospělosti ve 3. dekádě, ale byly popsány i kongenitální a juvenilní formy. Vedle režimových opatření v rámci podiatrické péče hraje významnou roli u HSN léčba neuropatické bolesti (gabapentin, pregabalin).

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. Pro klinickou praxi je výhodná základní klasifikace hereditárních neuropatií dle Dycka a Lamberta (tabulka 3).

Tabulka 3. Klasifikace hereditárních neuropatií dle P. J. Dycka a E. H. Lamberta (Dyck et al., 1993)

- hereditární motorické a senzitivní neuropatie (HMSN= CMT)
- hereditární motorické neuropatie (HMN)
- 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 založená 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 hereditárních neuropatií. V současnosti se klasifikace nejčastější formy, hereditární, motorické a senzitivní neuropatie (HMSN/CMT), opírá o typ dědičnosti a detekci kauzální mutace v příslušném genu (tabulka 4).

Elektrodiagnostika hereditárních neuropatií

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

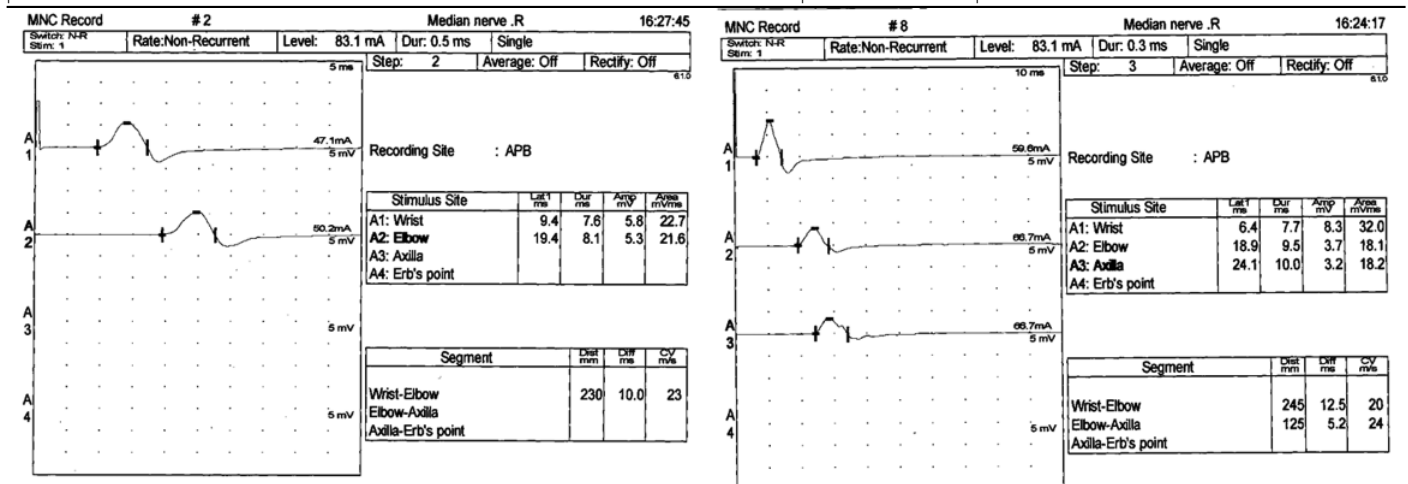
- objektivně potvrdit přítomnost neuropatie
- rozlišit postižení myelinu (CMT1) od postižení axonu (CMT2)
- odhalit dosud asymptomatické formy CMT u dalších rodinných příslušníků
- mapovat přirozenou progresi choroby v důsledku axonální degenerace ve follow up sledování (postupný pokles amplitudy CMAP)

Prioritní jsou kondukční studie senzitivních (SCV) a motorických (MCV) nervových vláken. Klíčovým parametrem 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. Důležitou roli hrají elektrofyziologické studie v diferenciální diagnostice získaných a hereditárních neuropatií. Pro získané neuropatie svědčí multifokální postižení periferních nervů s nálezem bloku vedení či temporální disperze. Pro hereditární neuropatie naopak svědčí uniformní a difuzní změny ve všech segmentech periferních nervů stejně. Nezbytná je korelace klinického a elektrofyziologického nálezu např. u HNPP s prů-

Obrázek 4. Rozdílné kondukční studie motorickými vláknou n. medianus u CMT1 (A) a CIDP (B)

A. CMT typ 1 – demyelinizační vedení na předloktí zpomalená MCV na předloktí – 23m/s

B. CIDP – částečný blok vedení na předloktí zpomalená MCV na předloktí – 20 m/s



Tabulka 4. Molekulárně genetická klasifikace některých forem HMSN/CMT neuropatie (Szigeti et al., 2009)

| CMT | Lokus | Gen | Produkt | OMIM |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------|-----------------------------------------|--------|
| Autosomálně dominantně dědičné formy – demyelinizační (AD CMT1) | | | | |
| CMT1A | 17p11.2-p12 | PMP22 | Peripheral 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 | Peripheral myelin protein 22 | 118220 |
| CMT1F | 8p21 | NEFL | Neurofilament triplet L protein | 607684 |
| Autosomálně recesivně dědičné formy – demyelinizační (AR CMT1) | | | | |
| 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 |
| Autosomálně dominantně dědičné formy – axonální (AD CMT2) | | | | |
| 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 |
| Autosomálně recesivně dědičné formy – axonální (AR CMT2) | | | | |
| CMT2B1 | | LMNA | Lamin A/C | |
| CMT2B2 | | MED25 | Mediator complex subunit 245 | |
| CMT2H | | GDAP1 | Ganglioside-induced diff.protein 214400 | |
| Dominantní intermediární formy CMT (DI CMT) | | | | |
| DI-CMTB (CMT2M) | | DNM2 | Dynamin 2 | |
| DI-CMTC | | YARS | tyrosyl-tRNA syntetáza | |
| X vázaná forma | | | | |
| CMTX | Xq13.1 | GJB1 | Gab junction protein1, Cx32 | 302800 |
| Autosomálně dominantně dědičná tomakulózní neuropatie | | | | |
| HNPP | 17p11.2-p12 | PMP22 | Peripheral myelin protein | 118220 |

PMP22 (peripheral myelin protein 22), Po (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 tetratricopeptide repeat domain 2), MED25 (mediator complex subunit 25), YARS (tyrosyl-tRNA synthetase)

kazem fokálních lézí v anatomických úžinách (na rozdíl od MMN, kde se změny nachází mimo anatomické úžiny). Jehlová EMG slouží k průkazu chronické neurogenní léze s reinervačními projevy, ale i k detekci abnormní spontánní aktivity (např. neuromyotonických výbojů u ARCMT2 s neuromyotonickými výboji – viz výše).

Molekulární genetika a genetické poradenství u hereditárních neuropatií

V uplynulé dekádě se molekulární genetika stala integrální součástí diagnostického algoritmu hereditárních neuropatií. Kromě detekce kauzálních mutací umožnila pochopit nejen základní interakce mezi Schwannovými buňkami a axonem, ale i základní patogenetické mechanismy, které vedou ke vzniku hereditární neuropatie. Dědičnost CMT choroby respektuje principy mendelovské dědičnosti a je dědičná nejčastěji autosomálně dominantně (CMT1 a CMT2), dále gonozomálně dominantně (CMT1X) a autosomálně recesivně (CMT4) (Szigeti et al., 2009; Pareyson D et al., 2009). 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 u hereditárních neuropatií relativně homogenní fenotyp, tj. mutace v různých genech konvergují do podobného fenotypu. Na druhé straně dochází k diverzifikaci fenotypu jedné formy hereditární neuropatie, přestože je způsobená 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.

Od r. 2010 se v molekulárně genetické diagnostice prosazují nové technologické postupy, označované jako *next generation sequencing*. Tyto technologie umožní za přijatelný čas a přijatelné finanční náklady provést **celoxomové sekvenování** (sekvenují se pouze kódující sekvence DNA–exomy) a odhalit zcela nové nebo standardními postupy dosud neodhalené kauzální mutace. Obvykle se jedná o mutace v genech, které způsobují vzácné formy hereditárních neuropatií. Celoxomovému sekvenování obvykle předchází vyšetření panelu s větším počtem genů, jejichž mutace jsou pro příslušný region časté (Halo Plex). Tímto způsobem lze vyšetřit najednou i několik desítek DNA vzorků od různých pacientů.

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 vyšetření. Informace požadované molekulárně genetickými laboratořemi pro vyšetření DNA a zjištění kauzální mutace shrnuje tabulka 5.

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

- precizní rodinná anamnéza s nakreslením rodokmenu; důležité je nespoléhat 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
- určit věk nástupu prvních příznaků choroby
- spolehlivé elektrofyziologické vyšetření s určením typu demyelinizační nebo axonální léze (nejlépe je k žádance přiložit protokol o elektrofyziologickém vyšetření)

Diferenciální diagnostika hereditárních neuropatií v dospělém věku

Poměrně obtížnou diferenciální diagnostiku získaných a hereditárních neuropatií v neurologické ambulanci řešíme, zejména u dospělých pacientů s chronickými idiopatickými periferními neuropatiemi. Základní klinické rozdíly mezi získanými a hereditárními neuropatiemi shrnuje tabulka 6.

Kromě anamnézy a klinických příznaků hraje významnou roli v diferenciální diagnostice elektrofyziologické vyšetření (viz výše).

V rámci diferenciální diagnostiky připadají v úvahu u demyelinizační formy neuropatie např. CIDP, MMN či paraproteinemické. U axonální formy se jedná hlavně o diabetickou neuropatii, toxické a nutriční neuropatie, gluténovou ataktickou neuropatii či amyloidovou neuropatii. Diagnózu hereditární neuropatie lze v našich geografických podmínkách potvrdit asi u 2/3 CMT pacientů DNA vyšetřením (obrázek 5).

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 stožení 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 dle aktuálního kineziologického rozboru. Po ovlivnění periferie pomocí stretchingu měkkých tkání s tendencí ke kontrakturám (plantární aponeuróza a Achillova šlacha) a mobilizaci periferních kloubů nohy využíváme k návratu stabilizačních strategií a zvyšování limitů stability technik senzomotorické stimulace, k ovlivnění posturální trupu stabilizace pak hlavně principů reflexní lokomoce podle Vojty v kombinaci s cvičením ve vývojových polohách podle konceptu Dynamické Neuromuskulární Stabilizace (DNS). Časté sekundární algické vertebrogenní syndromy ovlivňujeme technikami myoskeletální medicíny, důležitá je edukace pacientů v autoterapii (Kobesová, 2012). Protetické zajištění (Kobesová et al., 2004) 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 léčba je nedílnou součástí zdravotní péče o CMT pacienty a indikuje se, dle indikačního seznamu, pro dg. G 60.0 ve skupině VI/8. Její délka a komplexní úhrada plátcí zdravotní péče je aktuálně stanovená na 4 týdny s frekvencí 1 x za dva roky. V České republice jsou to Jánské Lázně a Velké Losiny.

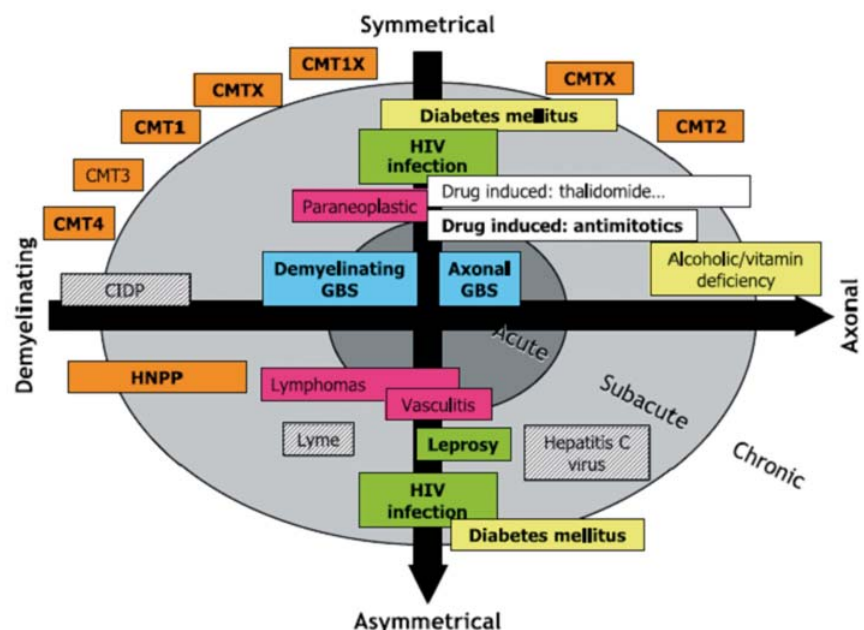
Ortopedická operační léčba

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 (Smetana et al., 2008).

Tabulka 6. Klinické rozdíly mezi získanými a vrozenými neuropatiemi

| | Získané | Vrozené |
|---------------------------|----------------------|-----------------|
| Rodinná anamnéza | negativní | často pozitivní |
| Nástup příznaků | 4.–5. dekáda | 1.–2. dekáda |
| Distribuce příznaků | fokální i symetrická | symetrická |
| Senzitivní příznaky | nápadné | žádné nebo malé |
| Motorické příznaky | významné nebo malé | významné |
| Deformity nohou a skeletu | vzácné | časté a výrazné |

Obrázek 5. Diferenciální diagnostika hereditárních neuropatií (podle Fricker B, Müller A, René F. in Neurodegenerative Disorders 2008; 5: 72–108)



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 po celém světě, včetně České republiky, klinické studie s podáváním vysokých dávek kyseliny askorbové u CMT1A choroby (1,5 a 3,0 g/den), které neprokázaly statisticky významný benefit v klinických či elektrofyziologických parametrech v porovnání proti placebu, i když pozitivní trend byl patrný (Pareyson et al., 2009; Mazanec et al., 2009).

V České republice poskytuje 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 (Mazanec et al., 2009).

Literatura

- Baránková L, Vyháňková E, Züchner S, Hühne K, Mazanec R, Seeman P. GDAP1 mutations in Czech families with early-onset CMT. *Neuromuscular Disorders* 2007; 17: 482–489.
- Bergoffen J, Scherer SS, Wang S, et al. Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Science* 1993; 262: 2039–2042.
- Bergoffen J, Trofatter J, Pericak-Vance MA, Haines J, Chance PF, Fischbeck KH. Linkage localization of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Am. J. Hum. Genet.* 1993; 52: 312–318.
- Dyck PJ, Chance P, Lebo R, Carney JA. Hereditary motor and sensory neuropathies. In Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF. *Peripheral Neuropathy* 1993; 3rd ed.: WB Saunders, Philadelphia: 1094–1136.
- Harding AE, Thomas PK. Genetic aspects of hereditary motor and sensory neuropathy (types I and II). *J Med Genet* 1980; 17(5): 329–336.
- Chance PF, Anderson MK, Leppig KA, Lensch MW, Matsunami N, Smith B, Swanson PD, Odelberg SJ, Distech CM, Bird TD. DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Cell* 1993; 72(1): 143–151.
- Charcot JM, Marie P. Sur une forme particuliere d'atrophie musculaire progressive, souvent familiale, debutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. *Rev. Med (Paris)* 1886; 6: 97–138.
- Irobi J, Van den Bergh P, Merlini L, Verellen Ch, Van Maldergem L, Dierick I, Verpoorten N, Jordanova A, Windpassinger C, De Vriendt E, Van Gerwen V, Auer-Grumbach M, Wagner K, Timmerman V, De Jonghe P. The phenotype of motor neuropathies associated with BSCL2 mutations is broader than Silver syndrome and distal HMN type V. *Brain* 2004; 127: 2124–2130.
- Kobesová A. Instruktaž postupu individuální fyzioterapie u pacienta s polyneuropatií. In: Vacek J. *Manuál rehabilitační a fyzikální terapie*. 1st ed., Praha, Raabe. 2012: B6.1/1–36.
- Kobesová A, Smetana P, Suzan J, Smetana V, Baránková L, Horáček O. Zásady protetiké péče u pacientů s hereditární motoricko-senzorickou neuropatií (HMSN). *Rehabil a fyzikální terapie* 2004; 4: 169–75.
- Laššuthová P, Mazanec R, Vondráček P, Šišková D, Haberlová J, Sabová J, Seman P. High frequency SH3TC2 mutations in Czech HMSN I patients. *ClinGenet* 2011; 80(4): 334–345.
- Lupski JR, deOca-Luna RM, Slaugenhaupt S, Pentao L, Guzzetta V, Trask BJ, Saucedo-Cardenas O, Barker DF, Killian JM, Garcia CA, Chakravarti A, Patel PI. DNA duplication associated with Charcot Marie Tooth disease type 1A. *Cell* 1991; 66(2): 219–232.
- Mazanec R, Horáček O, Kobesová A, Smetana P. Hereditární neuropatie. *Cesk Slov Neurol* 2009; 72/105(1): 5–17.
- 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.
- Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol* 2009; 8: 654–667.
- Seeman P, Mazanec R, Čtvrtečková M, Smilková D. Charcot-Marie-Tooth type X: A novel mutation in the Cx32 gene with central conduction slowing. *Int J Mol Med* 2001; 8: 461–468.
- Silander K, Meretoja P, Juvonen V, Ignatius J, Pihko H, Saarela A, Wallden T, Herrgard E, Aula P, Savontaus ML. Spectrum of mutations in Finnish patients with Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies. *Hum. Mutat.* 1998; 12: 59–68.
- Smetana P, Teysler P, Smetana V, Kobesová A, Horáček O, Mazanec R, Seeman P, Trč T. Možnosti a indikace ortopedické léčby u onemocnění Charcot-Marie-Tooth (CMT). *Postgraduální medicína* 2008; 10(8): 880–885.
- Szigeti K, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth disease. *European Journal of Human Genetics* 2009; 17: 703–710.
- Tooth HH. *The Peroneal Type of Progressive Muscular Atrophy* HK. Lewis and Co 1886; London.
- Windpassinger Ch, Auer-Grumbach M, Irobi J, Patel H, Petek E, Hörl G, Mali R, Reed JA, Dierick I, Verpoorten N, Warner TT, Proukakis C, Van Den Berg P, Verellen C, Van Maldergem E, Merlini L, De Jonghe P, Timmerman V, Proby AH, Wagner K. Heterozygous missense mutations in BSCL2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrom. *Nature Genetics* 2004; 36(3): 271–276.
- Zimon M, Baets J, Almeida-Souza L, De Vriendt E, Nikodinovic J, Parman Y, Battaloglu E, Matur Z, Tournev I, Auer-Grumbach M, Petersen BS, Franssen E, Van Damme P, Previtali SC, Bernet G, Todorovic S, Ishpekova B, Lechner S, Ooms T, Hahn AF, Züchner S, Timmerman V, Van Dijkcs P, Rasic VM, Janecke AR, De Jonghe P, Jordanova A. Loss of function mutation in HINT1 cause axonal neuropathy with neuromyotonia. *Nature Genetics* 2012; 44(10): 1080–1083.

Článek doručen redakci: 1. 4. 2014
Článek přijat k publikaci: 30. 4. 2014

MUDr. Radim Mazanec, Ph.D
Neurologická klinika 2. LF UK
a FN v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha
radim.mazanec@fnmotol.cz

