

Parlament České republiky
Senát



SBORNÍK

O všech aspektech chorob Charcot-Marie-Tooth

Praha 2000

Parlament České republiky
Senát



SBORNÍK

O všech aspektech chorob Charcot-Marie-Tooth

uspořádal Roman Folvarký

O všech aspektech chorob Charcot-Marie-Tooth

Praha 7. listopadu 2000

přednášející:

RNDr. Ivan Havlíček, 1. místopředseda Senátu

MUDr. Pavel Seeman, klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol

Doc. MUDr. Martin Bojar, CSc., přednosta neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol

Prof. MUDr. Soňa Nevšímalová, DrSc., přednostka neurologické kliniky 1. LF UK a VFN Praha

PhD. Vincent Timmerman, Molecular Genetics Laboratory, University of Antwerpen, Belgie

MUDr. Radim Mazanec, neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol

MUDr. Petr Vondráček, neurologická klinika FN Brno - Bohunice

MUDr. Alena Kobesová, klinika rehabilitace 2. LF UK a FN Motol

MUDr. Pavel Smetana, ortopedická klinika dětí a dospělých 2. LF UK a FN Motol

Ing. Roman Folvarský, předseda Společnosti C-M-T

Ing. Josef Zajíc

Jitka Jiráková

Úvod

RNDr. Ivan Havlíček

Paní a pánové,

dovolte mi, abych vás uvítal zde v jednacím sále Senátu Parlamentu České republiky. Dovolte mi, abych řekl důvody, pro které si myslím, že je dobře, že se tato vaše akce koná tady v Senátu.

Demokracie je založená principiálně na vládě většiny menšině. Nicméně kvalita demokracie se dá nepochybně měřit tím, jak jsou práva menšiny (menšin) zohledňována. Těch menšin ve strukturované společnosti je veliké množství. Nejsou to jenom národnostní menšiny, ale jsou to i profesní menšiny i menšiny spoluobčanů, kteří vytvářejí množinu například postiženou stejnou chorobou. A vzniká často otázka, jestli pro tuto skupinu je v legislativě, v praxi vytvořen dostatečný prostor, aby ty potřeby, které tato menšina má, byly zohledněny. Čili chci říci, že kvalita demokracie se měří podle mého názoru určitým respektem a úctou většiny k potřebám určitých menšin a ochotou tyto potřeby podle možností naplňovat. To je důvod, proč si myslím, že je dobře, že se váš seminář koná tady.

Pro ty z vás, kteří to nevědí, mi dovolte, abych řekl, že jsme zde měli velmi zajímavý seminář o epilepsii a mnohé zajímavé věci z něj vyplynuly, měli jsme zde zajímavý seminář o autismu a myslím si, že to rovněž nebylo zbytečné. Doufám, že vaše dnešní jednání tady rovněž vyústí alespoň v jakési zárodky toho, že naše společnost pro naše spoluobčany, kteří trpí nebo mohou trpět chorobou Charcot-Marie-Tooth, dokáže něco udělat.

Přeji vám, aby dnešní den a dnešní práce vám všem přinesla určité uspokojení, poučení a pocit, že jste nestrávili tento den v Senátu nadarmo, a přeji nám všem, abychom měli oprávněný pocit, že jsme, byť třeba maličko, ale přece jenom ta kolečka pootočili. Koneckonců přát si víc by bylo pravděpodobně nerealistické, ale každé malé pootočení je přece jenom krůček k lepšímu. Držím vám palce, aby se nám to povedlo.

Děkuji vám.

Aspekty choroby Charcot-Marie-Tooth, stav v ČR

MUDr. Pavel Seeman

Choroba Charcot-Marie-Tooth (CMT) je již dlouho známým neurologickým onemocněním. Poprvé byla totiž popsána už v roce 1886 dvěma Francouzi - Charcotem a Mariem a jedním Angličanem – Toothem, jako původně jedna klinická jednotka.

Choroby Charcot-Marie-Tooth

- poprvé choroba lékařsky popsána již v r. 1886 - 2 Francouzi (Charcot a Marie) a 1 Angličanem (Tooth)
- onemocnění dědičné, poměrně časté - v ČR odhadujeme několik tisíc lidí
- projevy na svalech, ale příčina v nervech
- původně popsána jedna nemoc, dnes díky rozvoji metod a poznání mnoho podtypů - v posledních letech nacházení příčin až na genové úrovni

Jde o onemocnění dědičné a poměrně časté, patříci rozhodně k nejčastějším nervosvalovým onemocněním vůbec. V ČR jím trpí odhadem několik tisíc lidí.

Jde o onemocnění, resp. dnes víme že jde o *skupinu* onemocnění, které se projevují sice ponejvíce na svalech, ale příčina leží v periferních nervech. Mluvíme tedy též o skupině dědičných periferních neuropatií. Původně byla CMT popsána jako jedna klinická jednotka, dnes ale díky rozvoji vyšetřovacích metod a lidského poznání vůbec víme, že se jedná o mnoho typů a podtypů jedné skupiny onemocnění a příčiny jsou nalézány postupně až na genových úrovních.

Co vlastně přivede člověka trpícího chorobou CMT k lékaři. Nejčastěji jde o svalovou slabost končetin, poruchy chůze, deformity nohou, neobratnost končetin, poruchy citlivosti – brnění, necitlivost, bolest, ale také třeba jen zpráva o výskytu tohoto onemocnění u příbuzných. O klinických a neurologických příznacích u CMT se budou detailně zabývat další řečníci tohoto semináře.

Charcot-Marie-Tooth - co přivede nemocné k lékaři ?

- svalová slabost končetin
- poruchy chůze, deformity nohou
- neobratnost končetin
- poruchy citlivosti - brnění, necitlivost, bolest
- výskyt obtíží (podobných) u příbuzných

V tomto semináři, který je dosud v našich podmínkách spíše ojedinělým, bychom se chtěli zabývat „všemi aspekty chorob CMT“, aspektů této skupiny chorob je opravdu celá řada a zasahují do různých oborů nejen medicíny. Proto je možná až troufalé si přát probrat aspekty všechny, budeme se však každopádně snažit zabývat se aspoň těmi hlavními.

V části aspektů medicínských je možné vidět tyto tři hlavní skupiny aspektů - ve fázi rozpoznání choroby, tedy diagnostiky je nezbytná dobrá spolupráce neurologie a genetiky či ortopedie - kam se lidé s CMT také primárně obracejí o pomoc - a genetiky a neurologie.

Je-li choroba CMT správně diagnostikována, postižení samozřejmě potřebují a i vyžadují léčbu. Odstranění příčiny či vyléčení této choroby, dosud možné není, není to však vyloučeno v budoucnu, dosud však nikdo chybný gen opravit či nahradit nedovede. Je však možná aspoň částečná pomoc a zmírnění obtíží, či zpomalení zhoršování či předejití výraznějších obtíží. V této fázi či aspektu terapeutickém se nejvíce podílejí rehabilitace, ortopedie, ale i neurologie. Ve fázi preventivní a informační je opět potřeba péče genetiky

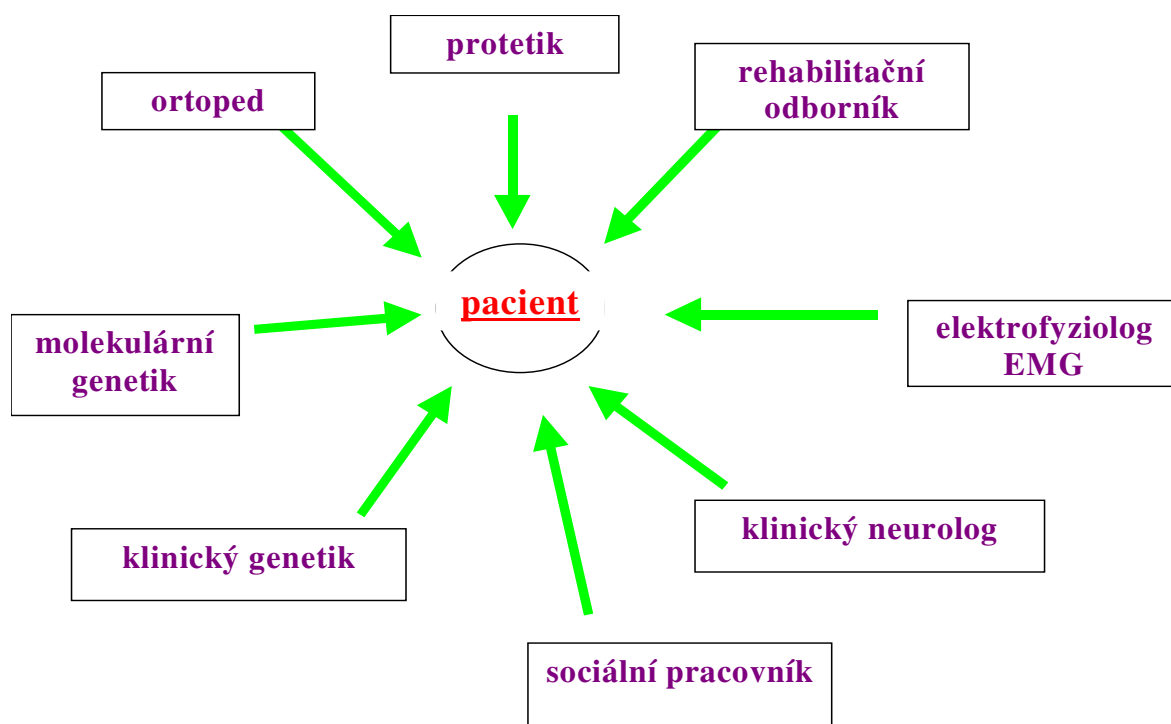
Charcot-Marie-Tooth - 3 skupiny aspektů (medicínských)

- diagnostika
neurologie, genetika, ortopedie
- terapie
rehabilitace, ortopedie, neurologie
- prevence
genetika

+ sociální aspekty

Kromě medicínských aspektů jsou neméně důležité i aspekty sociální a tento seminář o nich také pojedná.

Na pacienta nebo raději na člověka či občana s CMT se soustřeďuje pozornost a práce řady odborníků, kteří by měli k pacientovi přistupovat komplexně a koordinovaně a navzájem měli o postupech vědět.



Taková víceoborová péče není samozřejmě problémem či nutností jen u CMT, ale i u mnoha dalších a nejen neurologických chorob. Proto považujeme tento pořádaný seminář za tak důležitý, hlavně z hlediska komplexnosti přístupu k problému. Sešlo se zde mnoho zúčastněných stran - publikum je tedy velmi různorodé, což bude nesporně klást velké nároky na řečníky. Na semináři se totiž sešli nejen odborníci z několika medicínských oborů - t.j. neurologie, genetika, rehabilitace, ortopedie, ale i pacienti sami, zástupci státních orgánů, zdravotních pojišťoven, médií atd.

Mnoho aspektů CMT- více oborů

- velmi různorodé publikum
 - lékaři různých oborů (neurologie, genetika, rehabilitace, ortopedie),
 - pacienti,
 - zástupci státních orgánů,
 - zdravotní pojišťovny,
 - média.

- složitý úkol pro řečníky před velmi smíšeným publikem
- experti se zkušenostmi s CMT
- odborné články o CMT a informační letáky Společnosti C-M-T jsou zde k dispozici

Co jsme si tedy při přípravě této akce stanovili za cíle a jaký je tedy účel semináře ?

Účel a cíle dnešního CMT semináře

- informace o typických příznacích a průběhu choroby
- informace o častém výskytu a závažnosti choroby
- informace a doporučení ke správné diagnostice a efektivnímu a racionálnímu diagnostickému postupu (*nesprávný postup zatěžuje pacienty a je drahý!*)
- možnosti léčby rehabilitační a ortopedické
- existence, činnost a poslání občanského sdružení Společnost C-M-T

Chtěli bychom nejprve hovořit a informovat o typických příznacích a průběhu nemoci CMT a co to vlastně CMT je. Chtěli bychom zdůraznit častý výskyt a tím velkou, nejen společenskou závažnost této skupiny chorob. Tyto informace by měly vyústit v doporučení ke správné diagnostice či efektivnímu a racionálnímu postupu. Diagnostika je velmi složitý proces či postup a člověka zde nikdy nebudou moci nahradit stroje či počítače. Nesprávný postup však nejen zatěžuje pacienty, ale „vyplývané“ prostředky pak třeba chybějí na potřebnou léčbu. V odpolední části přejdeme od diagnostiky k léčbě a uslyšíme o možnostech rehabilitační a ortopedické léčby u této skupiny chorob. Do aspektů CMT neoddělitelně patří aspekty sociální a proto budou následovat informace o existenci, poslání a činnosti občanského sdružení Společnost C-M-T.

Program semináře

- Úvod - Aspekty choroby Charcot-Marie-Tooth, stav v ČR
- MUDr. P. Seeman
- Zamyšlení o CMT
- Doc. MUDr. M. Bojar
- Klinické nálezy a neurologická problematika a diagnostika CMT
- Prof. MUDr. S. Nevšímalová, DrSc.
- Genetika CMT
- V. Timmerman - Antwerpy
- Elektrofyziologická diagnostika CMT
- MUDr. R. Mazanec
- Evropské CMT consortium, systém péče o pacienty s CMT v Belgii, evropská kontrola kvality genetických laboratoří
- V. Timmerman - Antwerpy
- Zkušenosti s diagnostikou a péčí o pacienty s chorobami CMT, možnosti medikamentosní léčby
- MUDr. P. Vondráček
- Možnosti a principy rehabilitační léčby a protetiky u CMT
- MUDr. A. Kobesová
- Možnosti a principy a indikace ortopedické léčby CMT
- MUDr. P. Smetana
- Společnost C-M-T v ČR – její poslání a dosavadní činnost
- Ing. R. Folvarský
- Zkušenosti s chorobou CMT z pohledu pacienta a sociální problematika CMT- současné možnosti a perspektivy
- Ing. J. Zajíc
- Závěr semináře
- Ing. R. Folvarský

Zamyšlení o CMT

Doc. MUDr. Martin Bojar, Csc.

Pane předsedající, pane místopředsedo, paní senátorky a páni senátoři, paní a pánové, kolegyně a kolegové,

rád bych hovořil, pokud dovolíte, v poloze poněkud odlišné, protože nechci referovat jenom o Charcot-Marie-Toothově chorobě. Chtěl bych poukázat na to, že CMT je nemocí, která je zajímavá nejen tím, že má mnoho jmen, ale i tím, jak její osud je evropský. Ukážeme si, a to je příspěvek pro naše senátory, jak se Evropa již v minulém století stavěla k některému problému podle toho, jestli nemoc popsal německý, francouzský nebo anglický lékař. Nemoc, kvůli níž se dnes scházíme, měla štěstí v tom, že ji popsali lékaři ze dvou zemí. Ve větší části Evropy převládá ten název, který se v tuto chvíli stále u nás užívá, to znamená Charcot-Marie-Toothova choroba. Tento seminář je myslím velmi důležitý proto, že jde o chorobu, která – a o tom jistě bude mluvit doktor Timmerman - je nemocí, která byla donedávna považována za nemoc spíše vzácnou. Sám mám s tou nemocí zkušenost od podzimu 1974, kdy se u nás na klinice objevil velmi slušný, neobyčejně pracovitý údržbář, kterého trápily „slabé nohy“. Seznámil jsem se nejprve s ním, pak s jeho paní i s dcerou, která studovala zdravotní školu. Považoval jsem za důležité a zajímavé, že to byla první z nemocí, kde jsem si jako mladý lékař uvědomil, že jí stůně skutečně celá rodina. To co mě na panu B., který před řadou let zemřel na infarkt myokardu, zejména přitahovalo, bylo, že svůj handicap celý život negoval, bojoval s ním, normálně pracoval a snažil se vést plnohodnotný, neobyčejně aktivní život. Nepřistoupil nikdy na to, co je této nemoci vlastní, tj. na pocit léčebné bezmoci, a usiloval spolu s dalšími mými spolupracovníky o to, aby nějakým způsobem byly kompenzovány důsledky jeho choroby. Pan B. se snažil získat informace o možné prevenci ve vztahu k dceři, která trpěla lehčí formou C-M-T, jezdil do lázní a zkrátka bojoval.

Možná, když jsme hovořili o Charcotovi, slušelo by se říci, že tento francouzský lékař nedal své jméno jenom jedné nemoci. Dal jméno i nemoci velmi obávané - roztroušené skleróze mozkomíšní a Charcotovu trias znají neurologové i studenti medicíny. Není zajisté bez zajímavosti, že se Charcot věnoval i problematice diabetu. Dále popsal jako první i změny na kloubech při syringomyelii. Již jsem hovořil o tom, jak se v Evropě vyvíjel název této nemoci. V současné době se setkáváme vedle názvu CMT choroba i s názvem hereditární senzomotorická nebo motosenzorická neuropatie. Když se však podíváme do učebnic německých, zjistíme, že Charcot-Marie-Toothovu chorobu prostě neznají, a důsledně hovoří o neurální amyotrofii. Nové učebnice uvádějí zkratku HSMN.

To, co je pro nás významné, a vítám proto velmi seminář na půdě Senátu, je skutečnost, že nám nemůže jít o změnu přístupu a pohledu pouze na tuto poměrně početnou skupinu našich spoluobčanů postižených CMT chorobou a na proměnu vztahu i k jejich rodinným příslušníkům. Myslím si, že je třeba říci, že každý desátý občan České republiky je postižen tělesným handicapem nebo handicapem v oblasti kognitivních funkcí. Stále častěji se lékaři a fyzioterapeuti a kliničtí psychologové setkávají s osobami postiženými kombinovanými deficity.

To, co je však pro nás dnes obzvláště podstatné je skutečnost, že u C-M-T i dalších podobných handicapujících chorob dopadají důsledky na rodinu, ať už užší nebo širší. Ukazuje se, že k jednomu miliónu handicapovaných musíme připočítat dva milióny lidí, kteří s nimi strádají, překonávají to těžké a jsou s nimi i ve vzácných chvílích, kdy sdílejí to dobré. Tento seminář vítám i proto, že se odpoledne budeme zamýšlet nad tím, co CMT nemoc způsobuje, jak lze čelit snížené kvalitě života. Za velmi významné pak považuji, že podobných chorob jako C-M-T bychom našli jak v dětské ortopedii, v dětské neurologii a rehabilitaci, i v medicíně dospělého věku mnoho. Ať už se jedná o vrozené nebo získané vady a choroby, nebo následky úrazů či těžkých chorob.

To co je zneklidňující je skutečnost, že přibývá našich spoluobčanů, kteří jsou postiženi závažnými důsledky kardiovaskulárních chorob, nádorových onemocnění. Pro naše senátory bude nepochybně aktuálním tématem a přímo výzvou i to, jak se postaví naše společnost k velmi rychle narůstající skupině obětí dopravních a jiných nehod s trvalými následky v oblasti hybnosti a kognitivních funkcí.

Hovořili jsme o výskytu CMT v neděli s doktorem Timmermanem. Nepůjde pouze o 2.000 osob postižených CMT. Soudíme, že v České republice bude různě závažnými formami této choroby postiženo kolem 5.000 osob. Podobná incidenční a prevalenční data platí i pro Belgii, a nepochybně k tomu musíme připočítat dalších dvacet, možná i třicet tisíc rodinných příbuzných. Takže náš dnešní seminář se týká na prvním místě našich pacientů, jejich rodinných příslušníků. Obrací se však i na lékaře a široký zdravotní personál, sestry, fyzioterapeutky, sociální pracovníce. Možná by bylo dobré, a to jistě vyplyne z odpolední diskuse, kdyby vzali na vědomí i pedagogičtí pracovníci, že lehké formy Charcot-Marie-Toothovy choroby handicapují i děti školou povinné. Pro učitele i rodiče je někdy velmi obtížné na počátku choroby přistoupit na to, že to dítě není líné nebo neobratné, ale že je churavé.

Doufám, že se podařilo pozvat novináře. CMT je typickou chorobou, která může upoutat pozornost médií, a která může učinit naši veřejnost vlídnější a přátelštější k našim postiženým spoluobčanům. Jde o to, abychom jim naslouchali a dovolili jim, aby také byli slyšeni. Velice vítám, že se na semináři podílel pan starosta Zajíc a další představitelé státní a místní správy, protože bez nich nejsme schopni pomoci našim spoluobčanům. Velmi důležitá, přímo klíčová je role zákonodárců.

Jsem neobyčejně rád a chtěl bych na tuto skutečnost poukázat, že někteří pacienti s CMT vzali osud do svých rukou a patří mezi neobyčejně aktivní občanská sdružení. V České republice jsou posledních osm let zakládána nejrůznější sdružení pacientů, jejich rodinných příslušníků a nemocných postižených různými chorobami, různé nadace a organizace, které dělají ohromně mnoho pro naše postižené spoluobčany a jejich rodiny. Je třeba s nimi v téhle oblasti počítat.

Zajímavé a inspirující pro nás je zjištění, že nejdále se v péči o osoby s CMT dostali za oceánem. Může nám být příkladem, jak je ve Spojených státech a v Kanadě obec občanů postižených HSMN organizována, oni dokážou prostřednictvím svých společností prosazovat zájmy na místní i federální úrovni. Určitým inspirujícím modelem pro naši skupinu, a o tom se jistě bude hovořit, jsou právě zkušenosti kolegů z Belgie. Je zajímavé, že v ostatních evropských zemích (budu rád, když se dovíme opak) není zatím činnost v téhle oblasti sdružení nebo lékařských skupin příliš úspěšná, a ani německy mluvící země zatím, pokud je nám známo, nic nepodnikly. Země střední a východní Evropy jsou zatím Šípkové Růženky.

A teď jak to chodí doma. Budeme dnes hovořit o tom, k čemu od r. 1997-98 postupně začalo docházet v Motole. Jde nám skutečně o komplexní, pro pacienty přátelský, na diagnózu a na léčbu zaměřený přístup, na němž se podílí tým spolupracujících klinik různých oborů. Extrémně důležitý je právě potenciál Ústavu lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, který dokáže a dokázal spolupracovat s řadou špičkových pracovišť v Evropě. Zásadně důležité je odhodlání kolegů a fyzioterapeutů z rehabilitační kliniky a ochota kolegů z kliniky ortopedické.

U Společnosti C-M-T je třeba říci, že si vážím toho, jak jsou aktivní. Představují to z mého pohledu typickou nevládní organizací, pacientské sdružení, které si uvědomilo, kde je jejich místo, v rozvíjení kontaktů. Je zřejmé, že lékaři a další odborníci věnující se CMT a podobným chorobám, by se měli ve spolupráci s vámi zaměřit na vzdělávání a předávání informací. Nevylučuji, že „nastudování nové role“ může být někdy i trošičku bolestivé. Na změnu postavení budou muset přistoupit jak zástupci místní správy, tak státní i zdravotní správy. Pacientské organizace budou aktivně vyjednávat a ovlivňovat veřejné mínění.

Vyjednávání a naslouchání je neobyčejně důležité.- Tento seminář by měl pootevřít dveře pro to, aby byli bráni zástupci Společnosti C-M-T, ale třeba i Sdružení pacientů po cévních příhodách mozkových nebo ROSky, sdružení pacientů postižených roztroušenou sklerózou, jako legitimní zástupci, kteří sice nemají mandát, který by vyšel z voleb, ale mají mandát, který je vytvořen především tím, že oni sami bojují s handicapem, který představuje někdy nevléčitelná, někdy chronická nemoc. To znamená, že by měli být partnery na všech úrovních a měli by mít právo jako zájmová (neříkám nátlaková) skupina tlumočit názory, které když tlumočí jedna postižená osoba, tak často nejsou vyslyšeny a „zapadnou pod stůl“. Dámy a pánové, je mi líto, platí totiž povětšinou platí, že zdravý nemocnému většinou neuvěří, a uvěří mu obvykle pouze ve slabé chvíli.

Mělo by nám tedy jít o to, aby dnešní seminář přispěl k tomu, že budeme společně utvářet přátelské, vnímavé prostředí, které bude respektovat handicap našich spoluobčanů. Zároveň bude pamatovat též na jejich rodinné příslušníky, protože před nimi je třeba smeknout. Měli bychom udělat vše proto, aby našim postiženým spoluobčanům byla zachována šance na rovný přístup ke vzdělání, k zaměstnání a k řadě činností, ke kterým měli v minulých letech omezený přístup nebo ho vůbec neměli. Usilujme o odstraňování hmotných i nehmotných bariér....

Chtěl bych zdůraznit to, co jsem říkal na počátku. Byl bych rád, kdybychom se shodli na tom, že nám nemůže jít, paní senátorky a páni senátoři, pouze o CMT chorobu. Jde o to, abychom se zamýšleli a ten dnešní seminář protáhli do oblastí, jež jsou zanedbávány nebo pomíjeny. Chtěl bych říci, že dříve či později bude muset být na půdě Senátu či poslanecké sněmovny seminář, který se bude věnovat problematice kognitivních poruch a Alzheimerově demenci, toho, co udělá naše společnost se strašidlem, které začíná obcházet i naši zemi, a byl bych velice rád, kdyby při každém zákonu, který tady budete projednávat, který má dopady na běžný životní styl, se nejméně dva lidé ptali, a co naši zdravotně nebo mentálně postižení spoluobčané. Protože když se potom do těch zákonů díváme, tak se mi velmi často zdá, že jsou příliš vytěsňováni na okraj. A pak bych chtěl říci, lékaři si to uvědomují a sestry též, že bychom měli pamatovat na ty spoluobčany, kteří nejsou již zdraví a mají handicap, ale poslání toho semináře je takové, že my jak tady sedíme, větší část z nás má to štěstí, že geny nám v tomto případě byly příznivě nakloněny a nemáme Charcot-Marie-Toothovu chorobu nebo jinou, ale nikdo z nás neví, jaký handicap nám nejbližší dny přinesou. Přistupujme k tomu problému tak, že i nás se to týká, máme to štěstí, že jsme ještě zdraví, ale dříve či později každý z nás nějakou nepříjemnou nemoc bude mít a bude postižen handicapem, do něhož se v tuhle chvíli neumíme vžít.

Děkuji za pozornost.

Klinické nálezy a neurologická problematika, diagnostika CMT

Prof. MUDr. Soňa Nevšimalová, DrSc.

Vážený pane předsedo, vážení přítomní, dámy a pánové,

Děkuji mnohokrát za pozvání, je to pro mne nesmírná čest moci na této půdě hovořit a podělit se s vámi o některé mé poznatky. Zopakovala bych něco z historie, která zde byla řečena. Autoři, kteří první popsali toto onemocnění a to ve stejném roce jsou Charcot, Marie a Tooth. Toto onemocnění však bylo zmíněno o 13 let již dříve a to Friedreichem. Je zajímavé, že už i těžší forma, která postihuje především dětskou populaci, byla popsána rovněž v minulém století a to Déjerinem a Sottasem v roce 1893. Co dále je někdy součástí kliniky tohoto onemocnění jsou i některé přidružené příznaky mozečkového postižení a třes a na toto upozornili Roussy a Lévy v roce 1926.

CMT - HISTORICKÝ PŘEHLED

Klinický popis:

- slabost a atrofie peroneálního svalstva, deformity nohy, rodový výskyt onemocnění*
 - Charcot a Marie 1886
 - Tooth 1886
- těžší forma onemocnění se začátkem v časném dětství*
 - Déjerine a Sottas 1893
- přítomnost třesu, mozečkových příznaků (ataxie)*
 - Roussy a Lévy 1926

Základy moderní klasifikace tohoto onemocnění pocházejí ze 70. a 80. let. Onemocnění bylo rozděleno do dvou základních skupin a to především na podkladě elektromyografického (EMG) vyšetření. Zjistilo se, že část pacientů má výrazně prodlouženou rychlost vedení při vyšetřování periferním nervem a že jde tedy o převážné postižení obalu nervového - myelinové pochvy. Tato forma se označuje jako demyelinizační a/nebo hypertrofická forma. Druhou formou je postižení převážně axonálního typu, to znamená vlastního nervu, nikoliv obalu (pochvy) a tato část pacientů byla označena jako axonální forma. Obě formy jsou klinicky téměř nerozlišitelné. Diagnostické upřesnění je možné zejména na podkladě elektromyografického vyšetření, v dřívější době, kdy nebyla molekulární genetika ještě na té úrovni jako je teď, používali jsme i biopsii nervu. Byl to nervus suralis, který byl velmi snadno operativně (jenom jeho centimetrová část) vyřat a pacienti neměli žádné výraznější problémy. V současné době to je především molekulární genetika, která nám tato jednotlivá onemocnění, nebo typy onemocnění klasifikuje.

CMT - ZÁKLADY MODERNÍ KLASIFIKACE (70. - 80. léta)

- 1) převládající postižení myelinové pochvy (demyelinizační hypertrofická forma)
- 2) převážné postižení axonu (axonální forma)

obě formy klinicky nerozlišitelné
diagnostické upřesnění
elektromyografie
nervová biopsie (n. suralis)
genetické vyšetření

Pokud se týká genetické klasifikace, veliký rozvoj nastal v 80. a 90. letech. První skupina onemocnění, která převážně má poruchu myelinové pochvy, byla označena jako skupina 1. Největší část těchto pacientů má genetickou vazbu lokalizována na 17. chromozom a 90% nemocných s touto Charcot-Marie-Toothovou chorobou, která je označována jako podtyp 1A má duplikaci, nebo velice vzácně bodovou mutaci v oblasti 17. chromozomu v místě speciálního genu PMP22. Druhá skupina nemocných(1B), která je početně daleko menší, je geneticky lokalizována na 1. chromozomu a bylo zjištěno, že jde převážně o bodovou mutaci genu P0. Dále jsou ještě pacienti (resp. rodiny), u kterých tato genová lokalizace nesouvisí ani se 17. ani s 1. chromozomem a ti byli označeni jako varianta 1C. Dále existuje další skupina pacientů, označovaná jako typ 2, kteří mají postižení převážně axonální. Tato skupina nemocných je také velice různorodá. Bylo zjištěno, že část těchto postižených má poruchu lokalizovanu na 1. chromozomu, část na 3. či 7. chromozomu a dokonce (zejména ve Spojených státech) se nyní objevují práce, které ukazují, že varianty 1 i 2 mohou spolu úzce souviset. Bylo totiž zjištěno, že určitá část členů rodiny může po srážce EMG nálezů odpovídat 1. skupině s výraznějším defektem myelinu, zatímco jiní členové rodiny odpovídají 2. axonální formě postižení. Zdá se tedy, že tato skupina je heterogenní a ještě ne příliš vyjasněna. Co je nepochybné, je existence další varianty Charcot-Marie-Toothovy choroby, lokalizované na X chromozomu (pohlavním chromozomu). Jde o variantu, která patří mezi formy demyelinizační. To znamená, že u pacientů je výrazné prodloužení rychlosti vedení jak motorickým, tak i senzitivním nervem. Dále existuje skupina nemocných, která je opět výrazně heterogenní a pro kterou je charakteristické postižení kongenitální. Jde o děti, které se rodí již s výrazným postižením, nebo k němu dochází v časném dětském věku. Jejich rychlost vedení periferním nervem při EMG vyšetření je enormně snížena, někdy až kolem 5 metrů/vt i méně. Je to forma onemocnění, která děti velice rychle invalidizuje. Toto se týká jak tzv. formy Déjerine-Sottasovy, kde převládají demyelinizační jevy s následnou remyelinizací, tak zejména tzv. hypomyelinizační formy, kdy již kongenitálně je myelin velice defektní, případně téměř úplně chybí. Podle našich zkušeností právě tyto hypomyelinizační formy dětského postižení patří k těm nejtěžším.

CMT - GENETICKÁ KLASIFIKACE (80. - 90. léta)

- CMT 1A** 17. chromozom (90% nemocných s CMT 1) - nejčastěji duplikace, vzácně bodová mutace PMP22
- CMT 1B** 1. chromozom - bodová mutace P0
- CMT 1C** jiná lokalizace
- CMT 2** ? heterogenní etiologie
- CMT X** lokalizace na X-chromozomu (connexin 32)

heterogenita onemocnění typu Déjerine-Sottas a hypomyelizačních forem

Pokud se týká výskytu v populaci, je prevalence Charcot-Marie-Toothovy choroby ve světě udávána s frekvencí 1:2500. Je-li je obdobná situace i u nás, pak v naší republice je kolem 4000 postižených s Charcot-Marie-Toothovou chorobou. Daleko největší část pacientů tvoří postižení s první (demyelinizační) variantou, převážně s variantou 1A, případně - velice vzácně s variantou 1B. Těchto pacientů s demyelinizační formou, která je vázána autozomálně je v procentuálním poměru asi 65 až 70%. Druhou nejčastější formou je Charcot-Marie-Toothova choroba vázaná na X-chromozom, která tvoří asi 15% z celkového počtu pacientů. Relativně méně častá je Charcot-Marie-Toothova choroba druhého typu (s axonálním postižením), která tvoří asi 10 až 15% nemocných. Naštěstí nejvzácnější je skupina nesmírně závažných forem kongenitálního postižení.

CMT - VÝSKYT V POPULACI

Prevalence

1 : 2.500

Odhad počtu nemocných v ČR

4.000

Výskyt jednotlivých forem

65 - 70 % CMT (90 - 95% CMT 1A, 5 - 10% CMT 1B)

15% X-vázaná CMT choroba

10 - 15% CMT 2

vzácné kongenitální postižení

Pokud se týká klinických projevů Charcot-Marie-Toothovy choroby, je známo, že v 80% jde o onemocnění, které vzniká buď v dětství a/nebo v průběhu dospívání. Variabilita klinických projevů je nesmírná. Převaha pacientů má téměř subklinické postižení. To jsme zjistili i v našich rodinách, kde teprve podrobné neurologické, případně EMG vyšetření ukázalo, že se jedná o postiženého. Ale samozřejmě, že jsou i pacienti, kteří jsou tímto onemocněním relativně těžce invalidizováni.

Co patří k základním klinickým projevům? Je to jednak slabost končetinového svalstva, které začíná zpravidla na dolních končetinách. Je to především bérkové svalstvo, které je postiženo a proto mluvíme o tzv. peroneálním typu postižení, kde se objevují i nejvýraznější svalové atrofie. Typické je přepadávání špičky při chůzi a tzv. stepáž (kohoutí chůze). Dochází k výraznému snižování šlachosvalových a okosticových reflexů, které opět jsou nižší, nebo dříve chybí na dolních končetinách. Objevují se deformity nohy a páteře, které se zvyrazňují s věkem postižených. Je přidružena i porucha čítí a to zejména taktilního (dotyk), v menší míře je vyjádřena i porucha čítí pro odlišení tepla, chladu a bolesti. Porušeno je i čítí hluboké (pohybocit, polohocit) a u části pacientů je přidružen i klidový třes, mozečkové příznaky a vzácně i určité kožní změny.

CMT - KLINICKÉ PROJEVY

První příznaky v 80% během dětství či adolescence

Variabilita klinických projevů od subklinického až po těžší postižení

Klinickým vyšetřením **nelze odlišit** jednotlivé typy onemocnění

- slabost a atrofie distálních svalových skupin DK (peroneální typ postižení)
- snížení šlachosvalových reflexů s převahou na DK
- deformity nohy a páteře narůstající s věkem
- porucha čítí
- přidružené projevy (klidový třes, mozečkové příznaky, kožní změny)

[zde bude diapozitiv číslo 7 ze strany 20 sborníku]

Toto je ukázka jednoho našeho pacienta se slabostí peroneálního svalstva. Na dalším diapozitivu uvidíme klasickou deformitu nohy, která se označuje jako tzv. Friedreichova noha, která je u této choroby rovněž poměrně častá.

[zde bude diapozitiv číslo 8 ze strany 20 sborníku]

A samozřejmě, u některých progredujících forem onemocnění dochází k slabosti celkové, která postihuje i horní končetiny.

[zde bude diapozitiv číslo 9 ze strany 21 sborníku]

Na tomto obrázku vidíme jednu z našich pacientek s převahou hypomyelinizační složky, kde difúzní atrofie jsou jak na dolních, tak i na horních končetinách. I z držení rukou vidíme, že kromě postižení paretického na dolních končetinách je i dosti výrazné postižení horních končetin.

Na následujícím diapozitivu je uveden soubor dětí, vyšetřených za posledních 20 let na neurologické klinice 1.LF UK a VFN.

CMT - SOUBOR NEMOCNÝCH

CMT	p pac.	p rodin	p vyšetřených	p postižených
CMT 1	38	33	123	86
CMT 2	13	12	48	16
CMT X	5	4	15	7
CMT kong.	5	5	18	5
Atyp. případy	10	10	15	13
Celkem	71	64	219	127

Celkem to bylo 71 pacientů, kdy největší část tvořili pacienti s Charcot-Marie-Toothovou chorobou prvního (demyelinizačního) typu. Do této skupiny bylo zařazeno 38 nemocných. S druhou (axonální) formou jsme vyšetřili 13 pacientů a vzácněji byli diagnostikováni nemocní s pohlavně (X-chromozomálně) vázanou formou onemocnění. Možná, že soubor, shromážděný v době, kdy jsme ještě neměli možnost vyšetření molekulární genetiky a typ dědičnosti jsme převážně určovali podle rozboru rodokmenů, byl lehce zkreslen. Tenkrát, díky paní profesorce Seemanové, jsme pouze u některých z našich pacientů měli možnost posílat krevní vzorky na rozbor genové analýzy do zahraničí. Je proto možné, že někteří z nich byli mylně označeni za formy autozomálně vázané a mohlo jít o formu pohlavně vázanou, protože frekvence těchto případů by měla být o něco častější. Samozřejmě, že jsme měli i celou řadu tzv. atypických případů, které byly nesmírně zajímavé a které nezapadaly do žádné z popsaných forem. Bylo zde přidruženo i množství příznaků dalších, bohužel není čas k jejich detailnímu rozboru. Jde o skupinu pacientů nesmírně variabilní a velmi zajímavou. Uvedených 71 dětí pocházelo z 64 rodin. Celkem jsme v těchto rodinách vyšetřili 219 příbuzných a onemocnění jsme diagnostikovali u 127 členů těchto rodin.

Zde jsou uvedeny v přehledu některé příznaky podle zastoupení četnosti.

CMT 1 - NEUROLOGICKÉ NÁLEZY

Příznaky	p sledovaných dětí	
	(n = 38)	%
Snížené až vyhaslé rr	38	100,0
atrofie	34	89,5
Porucha hlubokého čítí	29	76,3
deformita nohy	22	57,9
skolióza páteře	17	44,7
Mozečkové projevy	16	42,1
klidový třes	5	13,1
nystagmus	5	13,1
kožní změny	4	10,5

Prakticky u všech pacientů jsme našli snížené až vyhaslé reflexy (100% nemocných) s výraznými svalovými atrofiemi (v 90%). Pak následovala porucha hlubokého čítí v 76%, deformita nohy v 58%, skolióza páteře ve 45%, mozečkové projevy, které se vyskytovaly v porovnání s dospělými častěji u dětí, jsme našli ve 42%, klidový třes ve 13%, nystagmus ve 13% a kožní změny v 10%.

Velice zajímavé byly rozdíly klinického obrazu u dětí a u jejich rodičů, pokud jsme měli možnost sledovat postižení v obou dvou generacích.

CMT - ROZDÍLY KLINICKÉHO POSTIŽENÍ U DĚTÍ A RODIČŮ

Děti

- časnější vznik obtíží (rozdíl 8 r.)
- klinicky těžší postižení
- častější mozečkové příznaky
- výraznější EMG nález (rozdíl 9,2 m/vt. RMV, 15,4 m/vt. RSV)

Rodiče

- lehká až subklinická forma (u > 2/3)
- mírnější alterace RV motorickým i senzitivním neuronem
- častější deformity nohy i páteře

U dětí jsme zjistili časnější vznikl obtíží a to v průměru o 8 let. Rozdíl byl statisticky významný. Dále jsme u dětí našli klinicky těžší postižení, častější byly mozečkové příznaky a co je zajímavé, byl zde i výraznější EMG nález. Rozdíl byl opět statisticky významný. U motorického vedení rozdíl tvořil 9,2 metru za vteřinu a u senzitivního vedení dokonce 15,4 metru za vteřinu. Samozřejmě, že může jít i o chybu malých čísel, protože šlo vyšetřovat pouze menší skupinu dětí. Právě senzitivní vedení bylo u dětí daleko výrazněji alterováno, takže se nám odpověď nepodařilo v řadě případů získat. U rodičů jsme našli daleko častěji lehčí, případně subklinickou formu onemocnění a to ve 2/3. Častější byl pouze výskyt deformit, které vznikají zpravidla až kolem puberty, takže u dětí předškolního nebo raně školního věku nebyly ještě vyjádřeny.

[zde bude diapozitiv číslo 13 ze strany 23 sborníku]

Toto jsou ukázky některých našich rodokmenů. Je vidět, že onemocnění jsme diagnostikovali ve dvou, často i ve třech generacích po sobě jdoucích generacích.

CMT 1 - POMOCNÁ VYŠETŘENÍ

- **Diagnózu určující**
 - EMG (RV pod 38 m/vt.)
 - Molekulární genetické vyšetření
 - Biopsie nervu (demyelinizační a remyelinizační změny)
- **Diagnózu podporující**
 - Evokované potenciály (EPS, příp. i VEP, BAEP)
 - Biochemie (svalové enzymy, mozkomíšní mok - proteinocytologická disociace)
 - Zobrazovací vyšetření (CT, MR - vzácně atrofie struktur ZJ lební)

Ráda bych se zmínila o pomocných vyšetřeních. Už jsme si řekli na začátku, že pro tuto diagnózu je kromě anamnézy s rodovým výskytem a klinického nálezu nejdůležitější EMG vyšetření. Pro rozlišení jednotlivých forem je v současné době nejpodstatnější molekulárně genetické vyšetření. V dřívější době, nebo i dnes ve sporných případech může pomoci nervová biopsie. Toto jsou diagnosu určující vyšetření. Mezi diagnosu podporující jsem zařadila vyšetření evokovaných potenciálů. Je to zejména vyšetření somatosenzorických evokovaných potenciálů, které se nám velice osvědčilo. Dlouhá léta jsme se zabývali i vyšetřením zrakových a sluchových evokovaných potenciálů a zjistili jsme, že u velké většiny těchto pacientů - zvláště staršího věku, jsou přítomny určité změny, které se týkají i poruchy centrálního vedení. V některých případech je prognosticky významné i vyšetření svalových enzymů, které zvláště u forem velice rychle progredujících naznačí zvýšený rozpad svalové tkáně. Vyšetření mozkomíšního moku naopak nemělo výraznější prognostický význam. Proteinocytologická disociace, to znamená zmnožení bílkovin v mozkomíšním moku, spíše svědčilo pro formu demyelinizačně - remyelinizační, která má relativně lepší prognózu. Forma hypo- či amyelinizační měla v moku zpravidla vždy normální biochemický nález. Někdy jsme použili i vyšetření zobrazovacích metod - dříve CT, později i magnetické rezonance. V některých případech, zejména u forem s mozečkovou symptomatologií nacházíme atrofii struktur zadní jámy lební.

[zde bude diapozitiv číslo 16 ze strany 25 sborníku]

Toto je jedna ukázka bioptického nálezu z n. suralis, který jsme diagnosticky používali. Vidíme charakteristickou složku remyelinizační, jde o hypertrofickou formu s ukládáním kolagenu.

Zde se dostáváme k druhé skupině Charcot-Marie-Tooth typ 2, která v podstatě je klinicky nerozlišitelná od skupiny první.

CMT 2

Klinická charakteristika

obdobná CMT 1
diskutabilní jednotka
odlišitelná pouze EMG vyšetřením a bioptickým nálezem

Heterogenní genetický podklad

- i. identický s CMT 1B (mutace P0) ?
- ii. jiná příčina ?

V literatuře se uvádí, že vzniká později a deformity jsou méně vyjádřeny. Relativně méně jsou postiženy horní končetiny. Údaje jednotlivých autorů se však liší a v poslední době převládá názor, že jde o diskutabilní jednotku. Někteří američtí autoři udávají, že existuje určitý přechod mezi 1. a 2. typem onemocnění v jednotlivých generacích. Obdobné nálezy jsme publikovali již před více než 10 lety. Sledovali jsme určité rodiny, kdy např. dědečka jsme zařadili podle EMG nálezu do druhého typu, a u vnuka byl již těžký deficit motorického i senzitivního vedení svědčící pro 1. typ. Zdá se tedy, že se jedná o jednotku opravdu variabilní a genetických možností je pravděpodobně celá řada.

[zde bude diapozitiv číslo 18 ze strany 26 sborníku]

Toto je jedna rodina, kterou jsme zařadili do této 2. skupiny. Nejtěžší postižení naopak vidíme u dědečka, tedy v generaci nejstarší. Je zde i určitá atypie s lehkou asymetrií postižení (u maminky). Na dalším diapozitivu vidíme i atypické periferní postižení mozkových nervů, znázorněno je postižení lícního nervu.

[zde bude diapozitiv číslo 19 ze strany 26 sborníku]

Na dalším diapozitivu bych se zmínila o variantě vázané na X chromozom, pro kterou je typická klinicky výrazná variabilita postižení - s nepoměrně těžšími nálezy u mužů.

CMT X

Klinický popis

s variabilitou tíže postižení (muži výraznější nález)

- Harringham 1889

Charakteristika

muži těžší klinické postižení
ženy (přenašečky) asymptomatické, nebo lehké postižení
chybí přenos otec - syn

Genetický podklad

různé mutace (connexin 32)

Samozřejmě i přenašečky mohou mít lehké postižení. Zdá se však, že ani toto není zcela heterogenní jednotkou. Bylo zjištěno ohromné množství mutací, které mohou vytvářet stejný klinický obraz. Je nesmírně zajímavé, že i na tuto variantu bylo upozorněno již v minulém století. Bylo to Harringham v roce 1889, který si všiml výrazně těžšího nálezu onemocnění u mužů oproti ženám. Co je typické pro tuto variantu? V rodinách chybí přenos otec a syn. Genetickým podkladem je množství různých mutací, které se týkají connexinu 32.

Na dalším diapozitivu bych ukázala jednoho z našich postižených chlapců. V rodině byl postižen tento pacient a jeho synovec.

[zde bude diapozitiv číslo 21 na straně 27 sborníku]

Dostáváme se k nejtěžším těžším formám onemocnění – k Déjerine-Sottasově syndromu.

DÉJERINE - SOTTASŮV SYNDROM

Klinická charakteristika

heterogenní onemocnění charakterizované klinicky těžkým průběhem hypertrofické neuropatie s časným vznikem obtíží

Genetický podklad

heterozygotní či homozygotní P0 či P22
část případů - EGR 2?
výskyt: dominantní, recesivní, sporadický

Jde o onemocnění opět heterogenní, které je charakterizováno klinicky těžkým průběhem hypertrofické neuropatie s velice včasným vznikem postižení. Po stránce genetické je to onemocnění heterogenní. Může jít o heterozygotní nebo homozygotní mutace P0, PMP22 a zdá se, že může být ve hře i mutace úplně jiného genu. Pro tuto různorodost hovoří i to, že onemocnění se vyskytuje jak ve vertikální linii s autozomálně dominantní dědičností tak i převážně v sourozeneckých řadách s recesivní dědičností a popisována je i řada případů se sporadickým výskytem.

[zde bude diapozitiv číslo 23 ze strany 28 sborníku]

Na tomto diapozitivu bych ráda ukázala jedno z našich děvčátek, šlo o děvčátko romského původu s výraznou, nesmírně těžce retardovanou rychlostí vedení. V té době jsme dělali, jak vidíte na pravé nožičce obvaz, excisi z nervus suralis. Nalezli jsme velice těžké de- a remyelizační změny. Průběh onemocnění byl výrazně progresivní.

Kongenitální hypomyelinizační formy jsou jednotku opět heterogenní, která má společné velice těžké postižení, které velice rychle invalidizuje. Podle těch našich zkušeností jsou děti přibližně od puberty odkázány na invalidní vozík.

KONGENITÁLNÍ HYPOMYELINIZAČNÍ FORMY

Klinická charakteristika

velmi těžké, rychle invalidizující klinické formy s kongenitálním deficitem myelinu, bez přítomnosti hypertrofických remyelizačních změn
vzácně přítomnost kongenitálních kontraktur (arthrogrypóza)

Genetický podklad

heterozygotní či homozygotní P0 mutace, ERG2, Krox-20
Součást Déjerine-Sottasova syndromu či odlišná klinická jednotka ?

U některých případů dochází i ke kongenitálním kontrakturám až arthrogrypóze. Geneticky je zase onemocnění heterogenní. Je diskutabilní, zda jde opravdu o odlišnou jednotku než Déjerine-Sottasovu formu, a nebo zda se jedná o různé varianty těžkého kongenitálního postižení. Někdy převládá hypertrofická forma a to znamená, že myelinové pochvy se snaží regenerovat, jindy dominuje těžký defekt myelinu, který je nevratný.

[zde bude diapozitiv číslo 25 ze strany 29 sborníku]

Toto je jedno z našich dětí, na diapozitivu ve věku tří až čtyř let. Nyní je mu osmnáct let, chlapec je u nás stále sledován. Poslední čtyři roky je plně odkázán na invalidní vozík. Jde o pacienta s typickou hypo- či amyelinizační formou postižení.

[zde bude diapozitiv číslo 26 ze strany 30 sborníku]

Toto je jiná dívka s těžkým motorickým deficitem, na diapozitivu ve věku asi sedmi let. Je také v současné době odkázána na vozík. Jsou to však případy výjimečné. Těchto kongenitálních forem je relativně velice malé procento. Nechtěla bych, aby přednáška vyzněla pesimisticky. Naprostá většina onemocnění má naopak pouze lehčí formu. Na naši kliniku a speciálně na dětské oddělení se však přednostně dostaly děti s těžkým postižením a tím je patrně struktura pacientů, kterou zde předkládám částečně zkruslena.

CMT - LÉČBA, PROGNÓZA, KOMPLIKACE

Léčba

medikamentózní
rehabilitace, protetické pomůcky
chirurgická - korekce deformit

Prognóza

motorický handicap variabilní, intelektové funkce nepostiženy, délka života není zkrácena

Komplikace

minimální riziko anestezie
dechová insuficience - postižení n. phrenicus

Léčbě bude věnována samostatná kapitola v odpoledních hodinách. Je nesmírně důležité, aby pacienti byli pravidelně kontrolováni. Podle našich zkušeností i určitá vitaminoterapie, vazodilatační léčba, nootropika a případně i léky charakteru syntostigminu, prostigminu apod. mají svůj efekt. Co je nesmírně důležité, je rehabilitační léčba, která pacienty provází celý život. O protetických pomůckách a operativním řešení, které je vhodné ke korekci deformit budou odpolední přednášky. Samozřejmě je důležité stanovit optimální dobu, kdy operace má být provedena. Po stránce prognózy jde o onemocnění, u kterého motorický handicap je nesmírně variabilní: od nejlehčích subklinických postižení až po vzácnější postižení relativně těžké. Je velice důležité, že intelektové funkce pacientů jsou naprosto nepostiženy a délka života není tímto onemocněním krácena. Je i minimální procento rizik, které jsou známy. Charcot-Marie-Toothova choroba nepatří mezi onemocnění, kde by byly popsány rizika anestezie, nebo jen zcela výjimečné. Co se někdy objevuje, ale také výjimečně, je možnost dechové insuficience. Demyelinizačním procesem může být postižen i brániční nerv a pak dojde k těžké dechové insuficienci. Toto je jeden z našich pacientů, onemocnění v rodině sledujeme ve třech generacích. Toto je dědeček, který je nejtíže postižen a měl i výrazné problémy dechové. Saturace krve kyslíkem v noci poklesávala až na 60% normy. Byl u nás podrobně vyšetřen ve spánkové laboratoři a byla mu nasazena podpurná ventilace (BiPAP). S touto léčbou je velmi spokojený.

Na dalších diapozitivech pak vidíme možnost prevence.

CMT - PREVENCE

Klinická progresse

vyvarovat se neurotoxicity (alkohol, chloramfenikol, penicilamin, fenytoin, vincristin, megadávky penicilinu, vit. A, B6)

Vzniku onemocnění

prenatální diagnostika - individuální přístup

Problematika nových mutací

nelze ovlivnit - nejvíce CMT 1B

Ráda bych upozornila na to, jakým způsobem se můžeme vyvarovat klinické progresse. Je nutné se vyvarovat jakýchkoliv léků nebo látek, které působí neurotoxicky, to znamená, které poškozují i zdravé nervy a tím více u Charcot-Marie-Tooth chroby nervy primárně postižené. Všichni pacienti by se měli vyvarovat alkoholu a dále celé řady léků. Upozornila bych alespoň na některé: chloramfenikol, penicilamin, fenytoin, vincristin, megadávky penicilínu. Důležité je, že i některé megadávky vitamínů - např. megadávka vitamínu A, vitamínu B 6 není vhodná u těchto pacientů.

Jaká je prevence vzniku onemocnění? Samozřejmě, že nejdůležitější je prenatální diagnostika, což je ovšem otázka složitého etického přístupu. Posuzování musí být zcela individuální. Co je neovlivnitelné, je problematika nových mutací, se kterými se setkáváme. Podle literatury je jich nejvíce u varianty Charcot-Marie-Tooth 1B.

Do této skupiny onemocnění lze zařadit celou řadu atypických případů, to by však vyžadovalo samostatnou přednášku.

ATYPICKÉ PŘÍPADY

kongenitální neuropatie s přidruženou neurologickou symptomatologií

spastická paraparéza

atrofie n. II, hypacusis

smíšené postižení CNS (nystagmus, dyskinetický syndrom, anartrie, mentální deficit)

CMT - ZÁVĚR

Onemocnění vyžaduje

- **multidisciplinární přístup** specialistů oboru neurologie, rehabilitačního lékařství, ortopedie, klinické genetiky
- **individuální přístup** a rozvahu léčby i prevence onemocnění
- **podporu společenského zájmu** vzhledem k četnosti výskytu

Přiblížila bych se k poslednímu diapozitivu a k závěru: jde o onemocnění, které vyžaduje multidisciplinární přístup specialistů a to oboru jako neurologie, rehabilitačního lékařství, ortopedie, klinické genetiky a samozřejmě i celé řady dalších. Vyžaduje zcela individuální přístup s rozvahou léčby i prevence u každého pacienta, nebo u každé rodiny. Jde o onemocnění, které rozhodně vyžaduje podporu společenského zájmu vzhledem k četnosti svého výskytu. Je to onemocnění, které patří k nejčastějším nervosvalovým chorobám.

Děkuji za pozornost.

Genetika CMT

PhD. Vincent Timmerman
(simultánně tlumočily Nad'a Abdallaová a Jindra Dvořáková)

Nejprve bych rád poděkoval organizátorům za pozvání do tohoto krásného historického města. Moc se mi tady líbí. Nyní je mým úkolem nabídnout několik informací o historii choroby Charcot-Marie-Tooth a zároveň se zaměřit na genetické aspekty této choroby. Budu se soustředit nejenom na chorobu CMT, ale i na další choroby, které s ní souvisejí. Pak přednesu jeden příspěvek, který se bude věnovat Evropskému konsorciu CMT, které jsme založili před deseti lety, a který se bude také zabývat diagnostikou a spoluprací na tomto poli. Nejprve nabídnou některé historické diapozitivy. Toto je jeden z nejstarších diapozitivů, kde vidíte průřez nervem. Zde vidíte axon a myelinovou pochvu. Nerv můžeme přirovnat k elektrickému vedení. Představte si, že máte drát, který spojuje jeden pól s pólem druhým, a u nervu je to podobné. Spojuje mozek a končetiny, to znamená, že na jedné straně máme centrální nervový systém, který je napojen přímo na mozek a pak periferní nervovou soustavu, která nám umožňuje jednak se pohybovat a jednak smyslově vnímat. Lidé, kteří chorobu CMT objevili, byli především doktor Charcot z Paříže, doktor Pierre Marie z Paříže a doktor Tooth z Londýna, ale nemám na diapozitivu posledního lékaře, doktora Hofmana, který zde byl zmíněn. Ale pokud mi někdo najde portrét tohoto lékaře, tak ho rád připojím ke své prezentaci. Je to tedy choroba Charcot-Marie-Tooth, možná Charcot-Marie-Tooth-Hofmanova choroba.

Tito lékaři nezávisle na sobě v Paříži a v Londýně v roce 1886 tuto chorobu poprvé popsali. Ale ještě předtím byl doktor Friedreich, který učinil také velký objev.

Choroby periferní nervové soustavy byly popsány již v minulém století, klasifikace byla však velmi obtížná z klinického hlediska. Proto v 60. letech našeho století Peter James Dyck ze Spojených států jako první vytvořil soubor kritérií pro klasifikaci těchto chorob. Vycházel z jednak z klinických příznaků, jednak z genetických aspektů, z patologických a elektrofyziologických nálezů. Podařilo se mu také identifikovat skupinu dědičných senzomotorických neuropatií, která je nyní tvořena sedmi typy, a rozhodl se tuto skupinu ještě dále podrozdělit, a to do skupiny jednak dědičných motorických neuropatií a dědičných senzoriálních neuropatií. Antony Windebank, další neurolog ze Spojených států amerických, popsal epizodické (rekurentní) neuropatie, které nejsou přítomny neustále, ale objevují se v bolestivých epizodách, například po úrazech a podobně, a v podstatě dokázal poukázat také na dědičnou rekurentní neuropatii. CMT 1, jak jsme již slyšeli, patří k nejrozšířenějšímu typu dědičných senzomotorických neuropatií, pacienti mají kladívkovité prsty u nohy (pes cavus), často se choroba projevuje již v mladém věku, pomalu progreduje a takovým stereotypním způsobem se rozvíjí. Začíná obrnou dolních končetin, později zasahuje i končetiny horní. Někdy Francouzi popisují tento tvar dolní části dolní končetiny (lýtek) jako obrácenou láhev šampaňského. Nebo také končetiny přirovnávají k čapím. Podle stylu chůze popisují pacientovu nohu jako nohu čapí (stork leg).

Elektrofyziologická vyšetření se objevila později. Až v 60. letech se ukázalo, že elektrofyziologické vyšetření může pomoci klasifikovat dědičné senzomotorické neuropatie. CMT 1 charakterizuje snížená vodivost na méně než 38 m za sekundu. Tato snížená vodivost se projevuje již v mládí a pomalu progreduje. Zpomalení vodivosti nervů bývá spojeno s klinickými příznaky choroby. Pokud provedete nervovou biopsii, při řezu vidíte silnou myelinovou pochvu, která je zaobalena v jakési cibulovité slupky. Nerv se snaží regenerovat v důsledku patologie, která vzniká na dědičném podkladě. Tzv. tomakula, která vidíme u pacientů s rekurentní neuropatií, dříve umožňovala diagnostikovat HNPP, CMT 1, a další neuropatie. Variabilita těchto chorob je velmi vysoká. Choroba se liší ve svých formách u jednotlivých rodinných příslušníků, ale také mezi jednotlivými rodinami. Může to souviset jednak s mutacemi, které se objevují na různých genech, proto najdeme rozdíly u různých rodin, ale mohou existovat také různé mutace na jednom genu. To jsou pak rozdíly, které se projevují např. u CMT 1 u jedné rodiny. Právě v jedné rodině vidíme rozdíly v chorobě, kterou dostal otec a syn. A to souvisí s tím, že se dá předpokládat, že existují ještě modifikující geny a také prostředí, které má svůj vliv na rozvoj této choroby.

Faktory prostředí jsou také důležité. Všichni víme, že když každý den jíme brambory a jíme pouze brambory, tak že z toho určitě vznikne nějaké onemocnění. Proto všichni jíme různorodou stravu. Jíme

maso a pokud jsme vegetariáni, tak nejíme jenom salát, ale také jinou zeleninu. Takže to jsou faktory prostředí. Nebo např. pokud žijeme blízko nějaké továrny, která do životního prostředí vypouští celou řadu toxických látek, i to může ovlivnit naše geny. Ale CMT není vždy typické onemocnění, někdy je spojeno s celou řadou dalších charakteristik či příznaků, důležitý je např. etnický původ. Romové jsou etnickou skupinou, která je v posledních letech velmi často sledována, protože tam dochází k častému mísení mezi více méně spřízněným obyvatelstvem. Podobně je tomu v severní Africe, v Tunisu, v Maroku, nebo např. v Sardinii, nebo na dalších ostrovech, kde je velice obtížné hledat partnery z větší dálky. Tam je to velice důležitý aspekt. Další charakteristikou může být postižení některých z hlavových nervů, někteří lidé mají paralýzu hlasivek. V poslední době jsme také viděli pacienty, kteří mají abnormality zornic, někteří jsou hlušší a jiní mají časnou skoliózu. Ale samozřejmě se mohou lišit i neuropatologická data. Znamená to totiž, že někteří lidé mají méně myelinu (hypomyelinizaci) a jiní zase nemají žádný myelin, (amyelinizaci). Někdy se setkáváme s myelinem, který má naprosto netypickou formu.

Co se týče typu Dejerine-Sottas, to je nemoc, která se projevuje velice časně. Často také dochází ke špatnému rozlišení CMT 1 a Dejerine-Sottas syndromu. Dá se ale také říci, že jde o jednu nemoc, rozdíly jsou spíše otázkou klasifikace podle závažnosti onemocnění.

Dále existuje vrozená (kongenitální) hypomyelinizace. Objevuje se velice časně po narození či dokonce ještě před narozením. Brzo po narození dítě nemá myelin, je tedy hypotonické (floppy) a špatně dýchá.

Ale nás zajímá genetika. A genetika je něco, co se týká našich chromozomů. Každá buňka našeho těla s jádrem obsahuje deoxyribonukleovou kyselinu (DNA), která v obrovsky zahuštěné formě v určitém stádiu dělení buněk tvoří chromosomy. A pokud chromozom rozložíme, objeví se takováto šroubovice. Je to DNA, který má čtyři písmena A, C, G, T a kombinacemi těchto písmen bychom mohli dát dohromady obrovskou encyklopedii. A když otevřeme tuto knihu, tak se tam setkáme s celou řadou sekvencí, to jsou věty, které se skládají pouze ze čtyř písmen, bází – adenin (A), cytosin (C), guanin (G), a thymin (T). A je to právě kombinace těchto čtyř písmen, která z nás činí buď lidi nebo živočichy nebo rostliny. Můžeme analyzovat chromozomy, tyto sekvence v lidském genomu. Chromozomy se objevují v každé buňce našeho těla. Toto je zobrazení chromozomů, na kterých leží geny pro některé dědičné neuropatie. V chromozomech máme 26 míst, kde může k takovému jevu může dojít. Např. chromosom 8, dále na chromozomu 17 ten nejčastější typ CMT a na chromozomu 1 typ CMT1B. Další umístění Dejerine-Sottas, například zde na stejném místě. Je to důsledek mutace stejného genu a ten gen se nachází právě zde. Takže máme 26 takových míst autozomálně dominantní dědičné neuropatie. Tady máme chromozom X, kde je umístěna forma 1 X. Recesivní formy se nacházejí všude. Například u některých Romů se to nachází zde, to se vyskytuje ve městě Lomb, v Bulharsku, odtud také pochází toto jméno, a pak jsou různé další typy. Dnes známe již celkem dvacet šest takových míst, zodpovědných za některý z typů dědičných neuropatií. Očekáváme však něco mezi padesáti a stem různých míst, máme před sebou ještě mnoho let práce, abychom všechno našli. Toto je tabulka, která shrnuje geny, které zodpovídají za dědičnou periferní neuropatii. PMP22 se nachází na chromozomu 17 a je spojován s různými fenotypy nemocí, například CMT typu 1A, HNPP, DSS a kongenitální hypomyelinizace. To jsou mutace, které zodpovídají za tyto nemoci, např. celkem 41 mutací v genu PMP 22. Je tu určité překrývání mezi CMT 1 a CMT 2, ale všechno na stejném genu.

Např. slavná genetička Anita Hardingová a její manžel. A. Hardingová před několika lety zemřela, se domnívali, že X-vázané CMT neexistují, ale my se v současné době setkáváme s celou řadou pacientů diagnostikovaných jako CMT X. My jsme totiž na chromozomu X našli gen nazvaný connexin 32.

A pak je tu další gen (již ne X vázaný), který je transkripčním faktorem EGR2. Nachází se na chromozomu 10, způsobuje DSS, CH nebo CMT1 a je to transkripční faktor. Transkripční faktor, to je protein, který aktivuje další geny. To znamená, že zrychluje aktivaci dalších genů. Zde jsou další geny, které byly zjištěny v posledním roce. Poprvé jsme se o nich dozvěděli v letošním roce. Zde je bílkovina, která souvisí se svalovou poruchou, která vede k myopatiím. Myotubularin 21 vede k určité myopatii. Pak je tu další gen, který způsobuje zvláštní CMT fenotyp a recesivní formu typu CMT typu 4B, který se nachází na chromozomu 1. V romských rodinách v Bulharsku byl zjištěn další gen NDRG 1, to je intracelulární bílkovina s dosud neznámou funkcí. A pak tu jsou některé atypické formy, jako např. vrozená necitlivost pro bolest. Tito pacienti vůbec nepociťují bolest mají mutace NTRK 1, které se nacházejí na chromozomu 1. Nedávno jedna ruská skupina také ve spolupráci se skupinou naší

zjistila 2 mutace genu NEFL. To jsou geny přítomné v neuronových výběžcích (axonech). V tomto měsíci jsme se v časopisu Nature Genetics dočetli o novém genu gigaxonin, který vede k neuropatiím na chromozomu 16. To je poslední objev. Z této přednášky samozřejmě není možné pochopit podrobný popis všech těchto genů. Proto se zmíním jenom o nejběžnějších formách a pak budu hovořit o některých zvláštních aspektech. Zde na schématu vidíte tři myelinové bílkoviny. Všechny jsou součástí myelinové pochvy nervového výběžku. Dva v proteiny (PMP22 a P0) jsou v kompaktním myelinu a connexin je protein, který prochází malými neurity. Connexiny jsou bílkoviny, které umožňují pronikání malých látek z jedné části myelinové pochvy do druhé. Tato molekula je velice zvláštní. Je jako dvě látky, které se skládají z takových malých úchytek a udržují myelinové pochvy pohromadě.

Já jsem hovořil o genech, ale nehovořil jsem o té zdaleka nejběžnější resp. nejčastější mutaci, ta se nachází na chromozomu 17. Byla objevena v roce 1989 skupinou na univerzitě ve Spojených státech. Toto je statistická analýza, která zkoumá markery, porovnává v jednotlivých generacích tento genetický marker. Pomáhá nám mapovat nejběžnější typy CMTA. My jsme zkoumali velkou belgickou rodinu, která má 111 členů a polovina této rodiny má CMT typu 1. Našli jsme umístění (lokus) na chromozomu 17, ale zjistili jsme, také před deseti lety, velice zvláštní věc. My jsme byli první, kdo jsme identifikovali duplikaci na chromozomu 17p v této rodině. Duplikace je sekvence, která je přítomna ve dvou kopiích. CMT pacienti s duplikací mají jednu kopii tohoto genetického materiálu navíc. Je to jenom experiment, abych to tady ilustroval, my jsme dokázali, že duplikace je nemoc, která je určitou komplikací v této rodině. Vidíme novou mutaci, pacienti zde jsou zdraví, nevyskytuje se u nich žádná změna rychlosti vedení nervových vzruchů periferním nervem. Najednou je tu dítě, u něž je rychlost vedení výrazně snížena. A to je dítě s výraznou komplikací. Vidíme, že ty komplikace jsou dědičného původu a vidíme tady jasný přenos této mutace na potomky tohoto dítěte. To je důkaz, že tuto nemoc způsobuje duplikace. Existují metody, které nám mohou prokázat, že pacienti s CMT mají přesnou kopii jednoho miliónu pěti set tisíc ACGT, tedy čtyř písmen, o kterých jsme hovořili. Můžeme to detekovat pomocí speciálních genetických nástrojů. Zde jsou pacienti s jednou, dvěma či třemi kopiemi, vždy dva páry chromozomů, máme chromozom od otce, chromozom od matky. Pokud je od otce, tak máme dvě kopie tohoto chromozomu navíc, (proto zde jsou tři tečky), jednu od matky, dvě od otce. Toto je normální jedinec, který má pouze dvě kopie. Jakým způsobem dochází k této duplikaci? Máme-li dvě oblasti, které jsou úplně stejné, blízko sebe, máme 1.500.000 písmen, máme-li dva chromozomy, jeden od matky, jeden od otce a pak je zkřížíme, dostaneme duplikaci. Čili jsou tu malé úseky DNA, které jsou identické a vzájemně se těžko rozpoznávají. Jakmile dochází k takovému překřížení tímto směrem, objeví se CMT 1A a tímto směrem postupuje vývoj k dědičné neuropatii se sklonem k tlakovým obrnám (HNPP), to je jiná nemoc. Obě tato onemocnění se však vzájemně doplňují na genetické úrovni. V této krabičce máme gen PMP 22, to znamená, pacient má dvě kopie, tedy jednu navíc. HNPP-jeden gen PMP22 chybí, došlo tam k delecí této části. A co tu dělá ta moucha? Ta tu není náhodou. Lidé zjistili, že v těchto sekvencích, které vedou k překřížení chromozomů, existují sekvence, které existují i v této mušce. Já do toho nebudu zacházet do hloubky, ale z hlediska evoluce to znamená, že jsme blízko oné mušce, protože některé elementy z té mušky byly přeneseny do lidského genomu. Ale to je evoluční biologie a do toho zde zasahovat nebudu. Toto je jiné znázornění, máme tady gen PMP22, překřížení a duplikaci, která způsobuje CMT 1.

A u koho vlastně nacházíme CMT1A duplikace? Nacházíme je asi u 70 % našich pacientů s CMT1. Další typy CMT2, dále kongenitální CIDP, to je imunologická neuropatie, nespecifikované neuropatie a některé zvláštní případy s výskytem příznaků jako pes cavus. Tam CMT1A duplikace obvykle nalezeny nejsou. Ale u CMT 1 má tuto duplikaci asi 70% pacientů. Ovšem k problémům dochází v té nespecifické skupině. Někteří kliničtí specialisté – já je samozřejmě nechci z ničeho vinit – nejsou schopni provést dobrou klinickou diagnózu (třeba proto že nemají dobré soubory klinických kritérií) a pošlou nám k diagnóze CMT s otazníkem. A u mnohých těchto nespecifikovaných pacientů zjistíme takovéto duplikace. V roce 1996 jsme se s Evropským konsorciem pokusili provést odhad frekvence výskytu těchto duplikací v Evropě. Vaše země v té době nebyla do studie zahrnuta, ačkoli v současné době máme s Českou republikou dobré kontakty. Hned tehdy jsme se pokusili odhadnout frekvenci těchto duplikací, ale celkově je tato frekvence asi 71%. U HNPP můžeme udělat stejný experiment, tam, co se týče frekvence delecí, samozřejmě máme model pro CMT, myší model a živočišný model. Toto je myška, která se otřásá tzv. trembler mouse, třese se když chodí, a je to myška, která se vyskytuje v přírodě, je to přírodní mutace. Tato myš, která byla popsána v 70. letech italským vědcem, trpí periferní neuropatií. A proto byla použita jako model pro CMT. Vzhledem k tomu, že nelze experimentovat s lidmi, jsou živočišné modely velmi důležité. Tato myš má dva typy bodových mutací, které souvisejí s jejím třesem. Na schématu genu PMP22 máme čtyři transmembránové domény, které najdeme v myelinu, jsou to nitrobuněčné smyčky, které se ve fenotypu projevují právě tremorem, třesem. Zajímavá je skutečnost, že gen PMP 22 je u myši na chromozomu 11, což je ve stejném

regionu jako chromozom 17 u lidí. Proto se nám podařilo právě tento gen zmapovat na lidském genomu. Ze specializovaných pokusů se nám také podařilo ze specializovaných pokusů zjistit, že tento gen se objevuje ve více kopiích než u normálních stavů, tzn. v tomto regionu je více kopií genu PMP 22. Pacienti, kteří mají 1,5 Mb duplikaci, mají klasický fenotyp pouze s mírným postižením. Je tam samozřejmě snížená vodivost, ale rovnoměrně snížená a tento znak se stoprocentně přenáší, to znamená, že snížená vodivost se vyskytuje ve 100% případů s duplikací. V některých případech se vyskytují izolovaní pacienti s duplikacemi de novo. Mají tedy zdravé rodiče, ale duplikace se projeví u dětí. To se stává také poměrně často (10-12%). Nesmírně důležité bylo také identifikovat zodpovědný protein a zjistit, že se musí vyskytovat ve správném množství. Pokud je genu a proteinu PMP 22 příliš mnoho, vzniká problém. Pokud je ho málo, také vznikají dědičné neuropatie, např. HNPP. Pokud mají duplikaci těchto chromozomů oba rodiče, tak se to může výrazně projevit na fenotypu dětí. To znamená, že u postižených rodičů mohou mít děti syndrom Déjerine-Sottas. U některých pacientů není duplikace PMP 22 genu, ale bodová mutace. Dochází k tomu, že některé aminokyseliny jsou změněny v důsledku chyby v základní sekvenci DNA. Ta vzniká v transmembrální oblasti proteinu, pokud právě v tomto regionu dojde k mutaci, tak se ve fenotypu může objevit choroba CMT. A zase jiné mutace vedou k méně závažným změnám ve fenotypu. Někde se objevuje dominantně negativní efekt, ztráta funkcí apod., ale já to nebudu detailně rozebírat, protože je to velmi komplikované. Mutace v PMP 22 jsou velmi vzácné. Souvisí s charakteristickými fenotypy u CMT a syndromu Déjerine-Sottas a u HNPP. Já jsem hovořil o PMP 22. Ale nyní bych se rád zmínil o dalších myelinových genech. Protein nula (P0 či MPZ) a také EGR2 - transkripční faktor. Mutace ve všech těchto genech se projevují specificky ve fenotypu. Mohou se projevit také ve většině případů například syndromem Déjerine-Sottas nebo hypomyelinizací, případně dalšími specifickými projevy. Skupina conexinopatií je poměrně homogenní, mutace v tomto genu vytváří poměrně homogenní fenotyp CMT X vázané, mutace jsou tedy v genu na chromozomu X. EGR 2, tam je pouze málo mutací a jsou velmi vzácné. Všimněte si, toto je rodina, která trpí CMT 1B, všimněte si umístění na chromozomu 1, kde je gen pro myelinový protein zero (nula) - MPZ či P0. Důležité je, že právě tato bílkovina je adhezín, drží tedy myelinovou pochvu pohromadě. A tady došlo ke změnám - na obou částech tohoto řetězce se mohou projevit změny, které potom způsobují CMT 1 nebo případně i typ 2 anebo pouze CMT. Pokud se podíváme na znázornění sekvence, každá tři písmena v abecedě DNA určují konkrétní aminokyselinu, která je stavebním kamenem bílkoviny. Všimněte si, že tady se objevují mutace na konkrétní aminokyselině, vždycky stejné aminokyselině, a tyto mutace se objevují poměrně často v určité pozici v genu, například na pozici 98. O tom, že mnoho pacientů má právě mutaci v tomto místě, se píše v literatuře velmi často.

A nyní jedna specifická věc, která je důležitá především pro kliniky mezi námi. O tom se psalo již v loňském roce, je to velice zajímavé a zvláštní. My jsme si nemysleli, že axonální forma CMT 2 může také souviset s mutací myelinového genu, protože ten se projevuje především u demyelinizační formy CMT - typ 1. Kolegové ze Sardinie našli rodinu, která trpí CMT 2 a která má mutaci v MPZ. Nikdo si nemyslel, že by to mohlo být reálné, ale potvrdilo se to, zdá se tedy, že i tento gen může být kandidátem pro určení CMT typu 2. My jsme zjistili jednu konkrétní mutaci, kterou najdete na pozici 124. aminokyseliny v MPZ. Mění aminokyselinu, která tam byla, na methionin a tento gen souvisí s pozdním nástupem choroby, tedy jako u CMT typu 2. Vyznačuje se vystřelující bolestí v nohou, pacient pociťuje také svalovou slabost. Někdy se setkáváme i s pacienty, kteří jsou odkázáni na invalidní vozík, což nebývá u pacientů s duplikací genu obvyklé. Pacienti mají také smyslové abnormality, někdy trpí i hluchotou, a také mají zvláštní zornice, tzv. Argyll-Robertsonské zornice. Čili to jsou pacienti, kteří nemají plný fenotyp choroby, jejich nemoc se projevuje pouze na zornicích, ale podle dalšího vyšetření se ukáže, že řada těchto pacientů trpěla CMT typu 2. Velice typický příznak u biopsie nervu, pokud ji provedete, je patologie u nervových výběžků, axonální patologie. Všimněte si shluku axonů, které obklopuje normální myelinová pochva, ale zároveň jsou ještě obklopeny Schwannovými buňkami, které vytvářejí takovou cibulovitou hlavici. Tuto mutaci jsme našli u jedné belgické rodiny, podobná mutace se objevila i v Německu a v Itálii. Prováděli jsme genetické analýzy a ukázalo se, že tyto mutace jsou velmi rozšířené, proto tomu říkáme horké místo. Neznamená to, že ti lidé by museli být příbuzní, protože by měli stejnou mutaci, možná se dá předpokládat, že zdrojem mutace byl někdo mezi předky té rodiny, která se pak rozestěhovala v průběhu staletí na různá místa, ale ukazuje se, že tak tomu není. Pouze jsou tam podoby ve fenotypu. Jde tedy zcela rozdílné rodiny. My už dnes dokážeme diagnostikovat jeden z typů CMT1 během zhruba tří hodin. Když nám zavolá klinický specialista a řekne, že má pacienta s abnormalitou zornic, tak my můžeme říci: ano, v pořádku, zjistíme vám mutaci, v naší laboratoři můžeme diagnózu potvrdit. Vzhledem k tomu, že jde o tak specifickou mutaci, dá se to zjistit velice snadno. Velice často můžeme zjistit genotypovou korelaci s fenotypem. To je nesmírně důležité. Tady mám některé závěry: mutace v genu MPZ souvisí většinou s myelinopatiemi, tedy vrozenou hypomyelinizací, syndromem Déjerine-Sottas a také

klasickou chorobou CMT. Klasická CMT bývá většinou závažnější než CMT 1A. Patologie této choroby nebyla ještě zcela objasněna, ale i nadále se na tom pracuje. Connexin 32, to je protein, který je důležitý pro přenos výživy mezi Schwannovými buňkami a nervovými výběžky. Mutace v tomto genu se nacházejí ve většině aminokyselin, jsou tam rozptýlené, velice často se těch mutací najde více než míst, které jsou normální. Zajímavé je, že connexin je skutečně genem, který je vázaný na chromozom X. Proto se nepřenáší mezi jedinci mužského pohlaví a je jednoznačně vázán na chorobu CMT. Všimněte si rozdílu ve výskytu těchto mutací, v současné době mutací u connexinu32 bylo popsáno asi 250 a všechny souvisejí se stejným fenotypem a tím fenotypem je právě X vázaná choroba CMT. Všimněte si, že jedinci mužského pohlaví jsou postiženi závažněji, protože mají pouze jeden chromozom X, čili jeden connexin 32. Naproti tomu ženy mají štěstí, protože mají chromozomy X dva a na každém mají jeden gen connexinu 32. Čili pokud mají connexinovou mutaci jenom na jednom chromozomu, tak ten druhý může být normální a postižení tak zmírňuje. V některých případech jsou ale i ženy velice těžce postiženy. U těchto pacientů se projevuje především snížená vodivost, která se dá změřit EMG. Vznik této choroby je také dosud neobjasněn.

My v naší neurogenetické laboratoři v Antwerpách máme internetovou stránku a v další přednášce vám o tom řeknu více. Na této stránce je zveřejněn celý katalog mutací ve všech genech ve formě databank mutací které již byly popsány v literatuře. Nechal jsem tu materiály, které máte k dispozici a můžete kontaktovat tuto internetovou stránku, je to pro klinické pracovníky a genetiky myslím velice důležité (<http://molgen-www.uia.ac.be/cmt>). EGR2 je gen, který kóduje transkripční faktor, tedy protein, který se váže na DNA a tak aktivuje další v tomto případě myelinové geny. Ale jakým způsobem tak činí, se neví. Skupina v Houstonu zjistila, že pacienti se závažnými fenotypy, kongenitální hypomyelinizací a Dejerine-Sottas syndromem, mají mutaci v genu tohoto transkripčního faktoru. Jak vypadá takový transkripční faktor? Pro ty z vás, kteří jsou genetiky, je to zvláštní bílkovina, která má uprostřed atom zinku, atom, který se váže na DNA a vede k aktivaci dalšího genu. Je to jakýsi kaskádovitý mechanismus. A my nacházíme mutaci tady, v této smyčce. Tato mutace byla zjištěna v židovské rodině, kde rodiče jsou zdraví a jedno dítě bylo postiženo, zemřelo v 16 letech na selhání dýchání. Takto vypadá nerv, má všechny charakteristiky demyelinizačního onemocnění, žádný myelin. Jenom ty cibulovité slupky. Opět zde silný myelin, opět obklopený tou cibulovitou strukturou. A zde příliš mnoho myelinu a tady opět obklopeno Schwannovými buňkami. Velice specifický patologický nález. Abych tedy shrnul myelinové geny, všechny působí demyelinizaci, někdy ovšem můžeme mít pacienty s CMT2 s mutacemi v těchto genech, je tedy potřeba provádět screenig CMT2 pacientů také na tento gen.

To, co jsem říkal, se týkalo dominantní CMT, tam existuje 50 % pravděpodobnost, že jedinec touto chorobou onemocní, pokud jí má otec nebo matka. Ale recesivní onemocnění se přenáší jiným způsobem: tam jsou vždy zdraví rodiče, a u dětí je asi 25% možnost, že budou postiženy. Zde je typická struktura rodiny, kde jsou sňatky mezi pokrevními příbuznými, ti příbuzní jsou zdraví, ale postižené chromozomy přenášejí na své děti, to znamená, že u dětí je "homozygotní situace". To je situace, kdy na obou chromozomech máme stejnou genetickou informaci. Všichni víme, že bychom neměli mít děti s nejbližšími příbuznými. To je proti genetice, je vysoké riziko, že se objeví nějaká recesivní porucha. Existuje celá řada míst v lidském genomu, kde jsou geny zodpovědné za CMT. Dnes je takových genů známo již devět a byly také identifikovány geny pro recesivní formy CMT; z uvedených 9 jsou to ale jen dva, a to u vzácných forem CMT. Jeden gen nalezený v roce 2000 italskou skupinou, především v italských rodinách s recesivním CMT a pak NDRG1 gen, který byl objeven v Bulharsku u Romů v jednom, je to onemocnění na chromozomu 8. Jde o Romy s velice zvláštním fenotypem, velice závažnou demyelinizační neuropatií a vysokým výskytem hluchoty. Další místo leží na chromozomu 10, bylo popsáno nedávno také u romských rodin z města Rus, to je typ Rus této neuropatie a pak je tu ještě jeden typ, také zjištěný v Bulharsku, s výskytem kongenitálního kataraktu CCFD, to je velice obtížně vyslovitelný název pro nemoc na chromozomu 18. V Libanonu byly nalezeny také rodiny s recesivním CMT na chromozomu 19. Tato rodina, kde jsem vysvětlil podstatu recesivní zděděné nemoci, je z Turecka, vidíme tady jasnou segregaci. Zjistili jsme, že v Turecku, kde jsme zkoumali 50 rodin, měla většina defekt na chromozomu 8. Ale na chromozomu 11 jsme zjistili jednu mutaci na exonu 9, a to je rodina, kde rodiče jsou zdraví, jsou ale pokrevně příbuzní a mají dvě postižené děti. Zde ten rodič přenesl tuto část genu, vidíme zde mutaci z C na T, to znamená, že jedno písmeno v DNA se mění z C na T a přenáší se stejný chromozom na děti. To znamená, že je stejná genetická informace na DNA od obou rodičů, kteří jsou pokrevně příbuzní. A tuto mutaci zjistíme také sekvenční analýzou. Pokud gen sekvencujeme, můžeme zjistit typickou mutaci - homozygotní pacient a zde nosiči - rodiče, mají vždy pouze jeden defektní gen. Ale u pacienta (jejich dítěte) se tato mutace sejde 2x, proto je dítě - pacient homozygot.

Typ 2 má typicky axonální patologii a mírně sníženou rychlost motorické vodivosti na 42 metrů za sekundu a vyšší. Jsou známé zase hlavně autozomálně dominantní a velice vzácně autozomálně recesivní typy. Molekulární genetika CMT typu 2 je také dosti složitá, ale je tu mnoho míst na chromozomu 1, což vede ke klasickému CMT autozomálně dominantnímu, potom CMT typu 2 na chromozomu 3. Tito pacienti mají ulcerace, ale k tomu se ještě vrátím. Pak CMT 2C, to jsou pacienti, kteří trpí paralýzou hlasivek, CMT 2 na chromozomu 7 a tam ta nemoc začíná na horních končetinách. A pak máme japonskou formu na chromozomu 3, HMSN proximální. Zde je noha CMT2B pacienta, to jsou pacienti, kteří mají mutilace prstů na noze, velice často je nutné provést amputaci. Tito pacienti se často zaměňují s pacienty se sensorickou neuropatií, ale toto je dědičná motorická CMT. Je to velice závažné onemocnění. V Rakousku existuje dosti velký počet rodin s tímto fenotypem. V nedávné době jsme našli místo na chromozomu 3, použili jsme genetické nástroje pro zjištění tohoto místa. Při studiu velkých rodin vidíme, jakým způsobem se překřičují různé generace a pomocí genetických markerů najdeme přesné místo nemoci. Toto je jedna z rodin s ulceracemi, je to velice velká rodina, žije v Rakousku, vidíme zde několik generací pacientů a někteří ti pacienti mají nejistou diagnózu, jenom ty bílé krabičky jsou pacienti, o kterých víme, že byli postiženi, ti s tou tečkou pravděpodobně ano. Ty bílé krabičky, to jsou pacienti, kterým byla končetina amputována, a ti s tou tečkou nebyli tak vážně postiženi. Je to skutečně veliká rodina. A toto není umístěno na chromozomu 3, je to heterogenní porucha, znamená to, že tam je ještě možná jiný chromozom v tomto genomu, kde se nachází tento gen. Neurofilamin – gen objevený skupinou z Ruska - tam odborníci identifikovali jednu mutaci u velké ukrajinské rodiny a zjistili, že jde o mutaci na kodonu 333 a my jsme nedávno našli jinou rodinu, belgickou rodinu, která má mutaci ve stejném genu na jiném místě. Tyto mutace se nacházejí v různých částech neurofilaminového genu. To jsou bílkoviny, které se nacházejí v axonu a jakým způsobem to ještě není úplně jasné, ale můžeme použít myší model, abychom mohli zkoumat, jak důležité jsou filaminy pro CMT2 poruchy. Zkoumali jsme asi 50 rodin s CMT2 a pouze u jedné jsme našli mutaci v tomto genu. Je to tedy onemocnění dosti vzácné. Takže závěry k CMT2: pacienti mohou mít mutace i na connexinu 32 anebo na MPZ, mají tedy mírně sníženou nervovou vodivost, je to poměrně homogenní porucha, ale některé další příznaky a typické fenotypy se právě v poslední době připojily ke klasifikaci této choroby. Charakteristiky jako hluchota a další. Nicméně většinou je obtížné lokalizovat tyto geny, protože u každé rodiny najdete pouze jednu mutaci, zatímco u demyelinizačních forem najdete třeba na jednom genu mutací více, proto se to snáze diagnostikuje geneticky. Já jsem zde hovořil o klasické CMT1 a 2, o motoricko-senzorických formách. Ale existují i čistě sensorické neuropatie, které bývají mylně pokládány za CMT typ 2, ale existují také neuropatie čistě motorické, to znamená ovlivněny jsou pouze motorické nervy, zatímco smyslové vnímání je v pořádku. Zatím bylo definováno 7 typů těchto motorických neuropatií podle věku, kdy vznikají. Také jsou pozorovány další charakteristiky, například zasažení horních končetin, neschopnost chodit a dokonce také paralýza hlasivek. Studovali jsme velkou belgickou rodinu, která měla HMN typu 2, tedy dědičnou motorickou neuropatii typu 2, sledovali jsme ji mnoho let. Velice obtížně se rozlišuje mezi pacienty typu 2, protože mají normální rychlost vedení nervových vzruchů, často mívají svalovou atrofii nebo také slabost, ale mají normální NCV, normální nález na biopsii. Ale někdy je možné zaznamenat určitou degeneraci nervů. To je velmi rozvětvená rodina, nám se podařilo tu chorobnou změnu lokalizovat na chromozomu 12. U této rodiny je skutečně zvláštní to, že máme pouze jednu rodinu s takovýmto charakteristickým rysem. Velice obtížně se bude hledat genový defekt, protože na něj nemůžeme vlastně nějakou vylučovací metodou přijít, jelikož nemáme více takto postižených rodin. Proto je nesmírně důležité vytvářet kontakty nejenom po Evropě, ale i v dalších částech světa, abychom mohli sledovat abnormality a určit, který gen za tu kterou abnormalitu zodpovídá. Proto jsme se snažili uvažovat také o možnosti klonování. Víme, že lidský genom bude celý nasekvenován již do konce tohoto roku, to znamená že bude úplně přečten, budeme tedy vědět přesně, jak vypadá. Je to jako obrovská encyklopedie, která se do konce roku podaří vědcům přečíst. Budeme schopni přesně určit části DNA, které určují, jak bude člověk ve fenotypu vypadat.

Já bych rád uzavřel oblast o těchto chorobách zmínkou o rekurentních epizodických neuropatiích. Někdy někdo sedí celý den asi takhle, musí si zkřížit nohy a jejich nervy se stlačí a noha pak chvíli brní, ale pak to opět zmizí. U lidí s dědičnou neuropatií se sklonem k otlakovým obrnám (HNPP) je to závažnější. Je to jako když praštíte loktem do dveří, někdy cítíte nějakou statickou elektřinu, a lidé s takovou neuropatií mají brnění či poruchy hybnosti poměrně často. Na nervech vznikají velká tomakuly – jakási buřtovitá ztlustění tkáně. Velice často se to dědí v rodinách. Když se zeptám zda to měl otec, dozvím se, že ano, možná i bratr má podobné problémy (poruchy hybnosti či jen citlivosti po otláčení). To úzce souvisí s CMT, ale tito pacienti nemají obvykle kladívkové prsty a proto se často diagnóza plete. Ne proto, že by si pacienti nestěžovali. Pacient si někdy stěžuje, protože má problémy, ale třeba nejde k lékaři, protože ty problémy nemá stále. A pak existuje ještě hereditární neuralgická

amyotrofie, HNA, která je podobná jako HNPP, ale souvisí s ní jenom v tom, že je lokalizována na stejném chromozomu, ale jinak se podstatně liší. Jak můžeme při diagnostice rozlišovat mezi HNPP a HNA. HNPP je mononeuropatie a nebolí, zatímco HNA, neuralgická neuropatie, postihuje především nervy v okolí ramene a horních končetin, bývá bolestivá a spouštěcí mechanismus je asi zánět či není známý. U HNPP může dojít ke stlačení nervu při určitém pohybu, při určité pozici, dokonce i u syndromu karpálního tunelu apod., to může být také spouštěcím mechanismem. Ale u HNA je spouštěcím mechanismem něco úplně jiného, může to být třeba očkování nebo porod, který může spustit tuto chorobu u pacientů, kteří jsou predisponováni. Také u HNPP najdeme fokální abnormality na EMG, sníženou rychlost vodivosti na místech úžin, zatímco u HNA je vodivost nervů normální. V posledních letech se v genetickém zkoumání podařilo určit právě původ těchto rekurentních neuropatií. Stejně jako HNPP jsou HNA na stejném chromozomu. HNPP – tam dochází k delecí. Nebo může dojít někde k duplikaci, z toho vzniká CMT1A, zatímco v případě HNPP jde o delecí, čili tam chybí jeden celý gen PMP22. Případně gen PMP 22 existuje a jsou v něm bodové mutace. Zatímco u neuralgické formy HNA je problém také na chromozomu 17, ale gen, na kterém to je, zatím nebyl přesně určen. My spolupracujeme s laboratoří ve Spojených státech, snažíme se ten gen přesně lokalizovat, ale zatím se nám to nepodařilo. Doufám, že se to brzy podaří. Fenotyp HNA je velice charakteristický. Také se nám daří zjišťovat rodiny, abychom mohli přesně diagnostikovat pacienty a proto je nesmírně důležité mít kontakty s odborníky z dalších zemí, abychom pacienty mohli správně vyšetřit a přesně určit jejich diagnózu, protože jde o autozomálně dominantní přenos. Nemoc se objevuje v druhé dekádě života, většinou se projevuje jako neuropatie pažního pletence (plexus brachialis). Pacient si stěžuje na svalovou slabost nebo atrofii pažních svalů, někdy se ale po určité době pacientův stav zlepší a pacient je v pořádku. Někdy to u žen bývá spojeno i s porodem, kdy se choroba objeví a pacienti na EMG nemají abnormální nález. Zde vidíme tureckou dívku, která nemohla zvednout ruku. Právě proto, že měla neuropatii plexus brachialis. To byla velice závažná forma, ale u té dívky se to objevilo vždycky jenom na několik týdnů a pak zase za nějakou dobu se ta dívka mohla pohybovat úplně normálně a natáhnout paže úplně bez problémů, takže ten fenotyp je takový zajímavý. Dalším rysem je skutečnost, že tito pacienti mívají faciální dysmorfismus. Mívají velmi blízko u sebe oči, dlouhý nos a všimněte si, otec je zdravý, matka má oči blízko u sebe a u synů se to projevuje také. Není to samozřejmě tak jednoduché, protože se to neobjevuje v každé rodině a také ne vždycky je to jednoznačně určujícím znakem té choroby. Je to ale takový zvláštní doprovodný znak. Zde je rodina z Turecka, kde jsme zjistili, že je vada lokalizována na chromozomu 17 a to je ze vzorku rodin, které se nám podařilo rekrutovat po celé Evropě. My sledujeme rodiny ze Španělska, Rakouska, Belgie, Turecka. V současné době sledujeme asi 20 takových rodin, které využíváme vlastně k tomu, abychom zjistili gen, který chorobu způsobuje.

Nám se daří tuto chorobu mapovat také na chromozomu 17. Musíme používat specializované programy, které dokáží predikovat lokalizaci genu nebo lokalizaci určité mutace, abychom to mohli objevit. A ještě další aspekt, který bych dodal z klinického, ale i genetického hlediska. Nesmírně důležité pro budoucnost bude srovnávat genotyp a fenotyp. Tyto korelace budou důležité. Genetik určí gen, ale práce klinika je nesmírně důležitá, protože ten zodpovídá za to, aby koreloval genetické rysy s projevy na fenotypu. Protože pokud máte pacienta, u kterého zjistíte mutaci, musíte být schopen pacientovi říct prognózu choroby, jak tedy bude jeho choroba postupovat a právě proto se dělají všechny ty studie, všechna ta zkoumání. My to samozřejmě nemůžeme zkoumat všechno na lidech, protože tam nemůžeme experimentovat, proto si musíme vytvářet modely zvířecí nebo buněčné, kde se nám podaří připodobnit fenotyp a pak s ním experimentovat. Jediná metoda ke sběru informací je vytváření velkých databází mutací, např. tam najdete veškeré informace o mutacích, o kterých se v literatuře psalo. Také existují dotazníky, které se týkají periferních neuropatií. Nesmírně důležité je elektrofyziologické vyšetření, správně korelovat genotyp a fenotyp. Někdy je možné provést nervovou biopsii, ale to nedoporučujeme, protože je to velice bolestivý zákrok a pacienti si stěžují i později, protože jim chybí kousek nervu. Ale samozřejmě je to také metoda, která nám pomůže, pokud je diagnostika velmi obtížná.

Existují korelace genotypu a fenotypu také u zvířecích modelů, např. u myši vzniká duplikace, to znamená PPP22 je tam celkem třikrát. Je pak možné provést genetickou manipulaci, aby těch kopií PMP22 bylo ještě víc a pak můžeme sledovat, jak se závažnost choroby mění. To můžeme využít například pro vývoj léků. Neurotrofické faktory budou v budoucnosti podle mého názoru důležitým faktorem v léčbě choroby, které ji budou moci vyléčit.

A poslední diapositiv: CMT může být způsobeno různými mutacemi a to všechno ústí buď ve stejný fenotyp anebo různý fenotyp. Týká se to dnes již asi devíti dosud známých genů. Není možné poskytnout genetickou terapii týkající se pouze jednoho genu. Potřebujeme terapeutický přístup, který

pokryje celou skupinu těchto zděděných neuropatií. Proto se lidé ve Spojených státech i v Evropě zaměřují na neutrotrófné faktory. Testují také imunitní systém. Zkoumají jakým způsobem imunitní systém reaguje u pacienta s CMT, jak je možné, že dochází k degradaci periferního nervu, jak je možné, že tam vznikají takové ty smyčky kolem nervů. To všechno se musí dále zkoumat, abychom přišli na vhodný terapeutický přístup. V současné době nemáme pro CMT ideální terapii. Samozřejmě nabízíme rehabilitaci, máme chirurgická řešení, ale na molekulární úrovni nemáme léky, které dokáží vyléčit tuto nemoc. A my si musíme uvědomit, že to je veliký problém, veliká otázka, kterou nám zodpoví až budoucnost.

Elektrodiagnostické studie u CMT neuropatie

MUDr. Radim Mazanec

Elektrodiagnostické studie zahrnují 2 základní diagnostické testy :

- | | |
|--|----------------------------------|
| 1) měření vodivosti motorickými a senzitivními nervy | - konduktivní studie (MCV, SCV) |
| 2) hodnocení spontánní a volní svalové aktivity | - jehlová elektromyografie (EMG) |

Elektrodiagnostické testy jsou integrální součástí diagnostického protokolu u neuropatií různé etiologie (vrozené nebo získané neuropatie). Konduktivní studie jsou pro svůj význam v diagnostice C-M-T neuropatie výstižně přirovnány k elektrokardiogramu v kardiologii.

Smyslem konduktivních studií je zhodnotit integritu myelinového obalu nervových vláken. Jehlová EMG hodnotí změny vlastních nervových vláken - axonů. Vodivost nervových vláken měříme po povrchové elektrostimulaci nervu snímáním odpovědi pomocí povrchových registračních elektrod umístěných nad nervovým vláknem (SCV) nebo nad terčovým svalem (MCV). EMG užívá k registraci svalové aktivity jehlovou elektrodu, která se zavádí do končetinových svalů a snímá jednotlivé potenciály motorických jednotek (MUAP), jejich četnost a event. přítomnost denervačních potenciálů. Uvedené techniky umožní objektivně rozpoznat postižení myelinového obalu nebo axonu.

JAKÝ JE ÚČEL ELEKTRODIAGNOSTICKÝCH STUDIÍ U HEREDITÁRNÍ NEUROPATIE C-M-T ?

- 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) společně s dalšími pomocnými vyšetřeními (biochemie, likvorové vyš., evokované potenciály, nervová biopsie) přispívají k rozlišení získaných a dědičných neuropatií.

Elektrodiagnostika CMT

- verifikace neuropatie
- onemocnění dědičné, poměrně časté - v ČR odhadujeme několik tisíc lidí
- dif.dg.vrozených a získaných neuropatií
- rozlišení typu CMT I (demyel.) a II. (axonální)
- odhalení asymptomatických forem v rodině

Elektrodiagnostické studie CMT (leden 1998 - říjen 2000)

Celkem vyšetřeno 78 pacientů pro susp.CMT

- **CMT 1A - potvrzená duplikace pro PMP 22**
30 pacientů (18 žen + 12 mužů)
- **HNPP - potvrzená delece pro PMP 22**
12 pacientů (5 žen + 7 mužů)
- **CMT X - mutace genu pro connexin 32**
6 pacientů (2 ženy + 4 muži)

Elektrodiagnostika C-M-T

- **Elektromyografické vyšetření - EMG**
- EMG pro CMT je jako EKG pro kardiologii
- **Konduktivní studie**
- poškození myelinu - pomalá rychlost vedení senzitivním a motorickým nervem
- **Jehlová EMG**
- průkaz axonální degenerace - fibs + PSW, neurogenní změny MUAP

VÝVOJOVÉ ASPEKTY ELEKTRODIAGNOSTICKÝCH STUDIÍ U C-M-T

U pacientů CMT 1 jsou rychlosti vedení normální při narození. Již během prvních 6 měsíců života se stávají abnormální. Rychlost vedení progresivně klesá až do 5 let věku dítěte a zbytek života se již podstatně nemění.

U zdravých jedinců se např. MCV pro n.medianus na předloktí pohybuje kolem 50 m/s a více. U CMT 1 se pohybuje v rozmezí 25-40 m/s. Podle většiny autorů je klíčovou hranicí pro CMT 1 rychlost vedení pod 38 m/s, tj. MCV vyšší než 38 m/s nesvědčí pro CMT 1. Pozvolná progresivní onemocnění během života vede k poklesu amplitudy sumačního svalového potenciálu (A-CMAP), což odpovídá sekundární degeneraci axonů.

V pokročilých stádiích choroby již CMAP nemusí být vybaven ani při silné intenzitě elektrického podnětu. Obdobná situace platí i pro vlákna senzitivní. Zajímavé je zjištění, že rychlost vedení nervovými vlákny neodpovídá stupni klinického postižení u CMT. Existuje výrazná variabilita tíže klinického obrazu v jedné rodině, přestože elektrodiagnostické studie ukazují obdobný nálezný. To není dosud uspokojivě vysvětleno.

ELEKTRODIAGNOSTIKA C-M-T 1 (MYELINOPATIE)

Prioritní jsou konduktivní studie senzitivních (SCV) a motorických (MCV) nervových vláken.

Klíčovým parametrem je MCV n.medianus na předloktí nižší než 38 m/s. Ačkoliv stupeň zpomalení rychlosti vedení nekoreluje těsně s tíží klinického obrazu, bylo opakovaně pozorováno (Dyck a spol.), že výrazné zpomalení vodivosti v dětství odpovídá těžšímu průběhu nemoci v dospělosti. Narůstající motorický deficit během života je dán především progredující sekundární axonální degenerací. Zpomalení rychlosti vedení je uniformní na všech nervových vláknech a je průkazné v distálních i proximálních částech nervů. Pro konduktivní studie je typická homogenní demyelinizační léze, bez známek bloku vedení nebo temporální disperze, které často nacházíme u získaných myelinopatií (CIDP, MMN, GBS). V pokročilých stádiích nemoci je často obtížné získat odpovědi na nervech dolních končetin (n.peroneus, n.tibialis) a je nezbytné doplnit konduktivní studie nejen na nervech horních končetin (n.medianus, n.ulnaris, n.radialis) ale i na kraniálních nervech.

Jehlová EMG je v diagnostice CMT 1 méně významná v počátečních stádiích nemoci. Teprve v dospělosti s progredující sekundární axonální degenerací můžeme najít řídké denervační potenciály (fibrilace a pozitivní ostré vlny) a chronické neurogenní změny potenciálů motorických jednotek (MUAP). Jehlová EMG by z tohoto důvodu neměla být používána jako screeningové vyšetření.

Elektrodiagnostika CMT 1 (myelinopatie)

- prioritní jsou konduktivní studie
- MCV n.medianus na předloktí do 38 m/s
- MCV je normální do 6 měsíců života
- **zpomalování MCV do 5 let a pak již po celý život zůstává MCV stejná**
- není těsná korelace mezi MCV a fenotypem

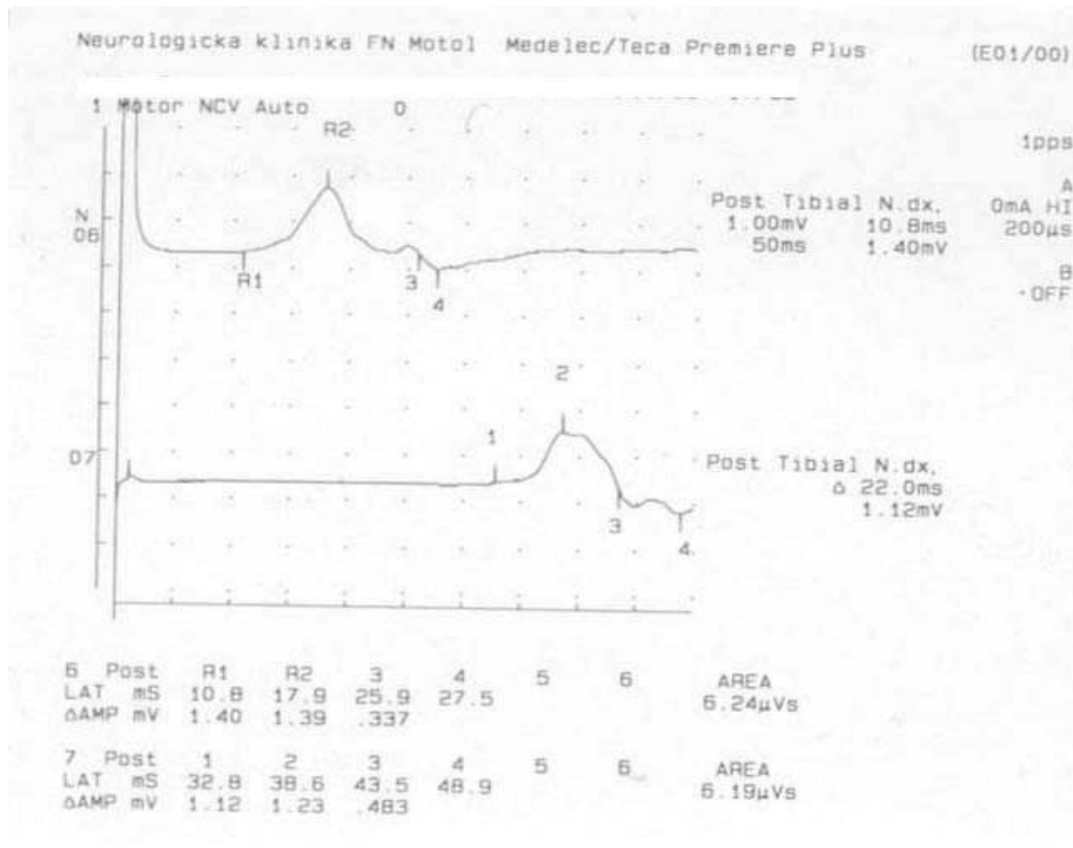
Konduktivní studie - motorické n.peroneus



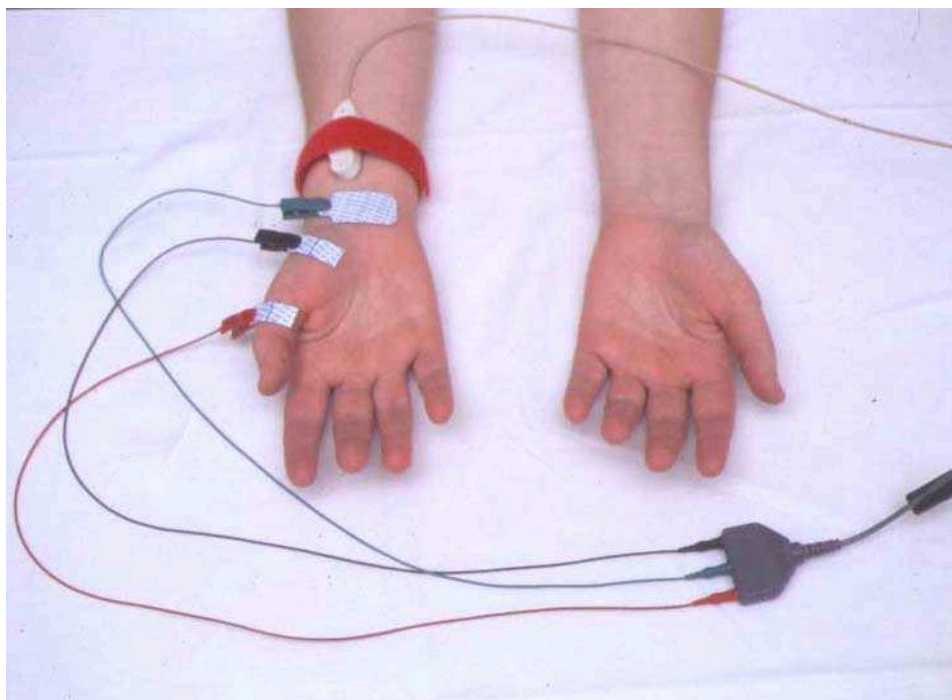
Kondukční studie - motorická n.tibialis posterior



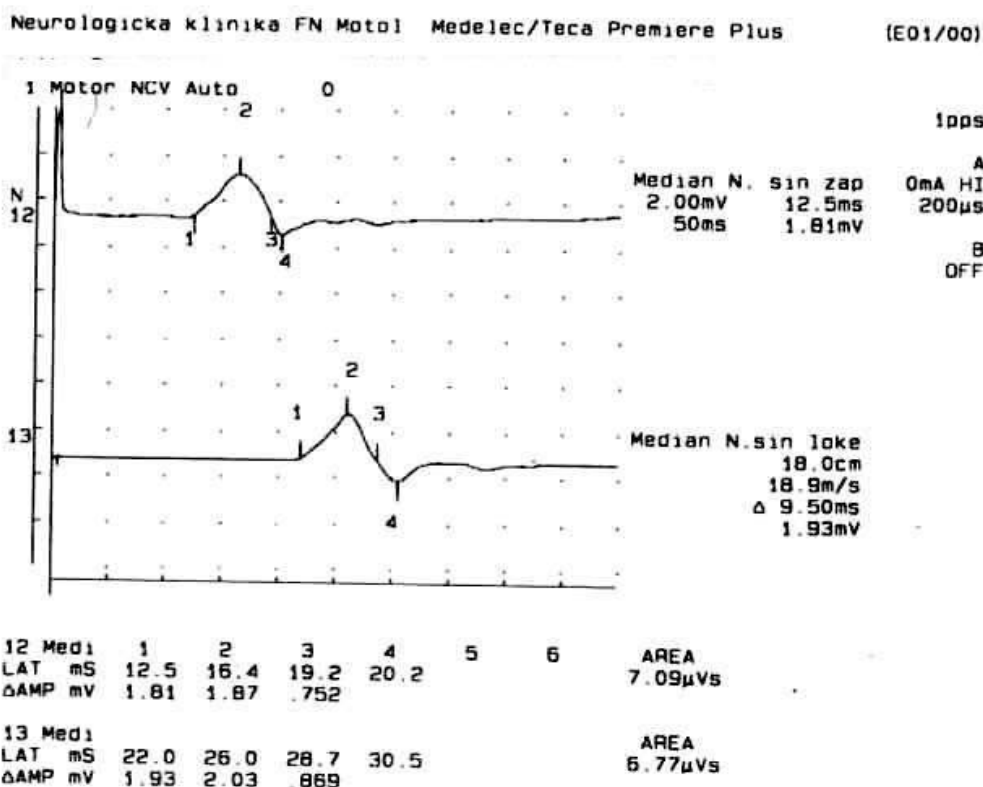
Motorický neurogram n.tibialis posterior



Konduční studie - motorická n.medianus



Motorický neurogram n.medianus



ELEKTRODIAGNOSTIKA C-M-T 2 (AXONOPATIE)

CMT 2 dříve označovaná neurální forma je charakterizovaná axonopatií senzitivních a motorických vláken. **Prioritní je jehlová EMG, která objektivně prokáže chronické neurogenní léze denervačně reinervační.**

Častým nálezem jsou řídké fibrilace a pozitivní ostré vlny. Při volní kontrakci svalu registrujeme široké a vysoké MUAP a náborová křivka je redukována s časovou sumací. Tyto změny jsou dříve patrné v distálních svalech, později v proximálních svalech, ale zůstávají akcentované distálně. Bohužel tyto změny jsou nespecifické a můžeme je nalézt u všech neuropatií s axonální degenerací nebo radikulárních lézí.

Konduktivní studie prokazují jen lehké zpomalení MCV a SCV na předloktí, neboť jej zajišťují přežívající silné a dobře myelinizovaná nervová vlákna. MCV n.medianus na předloktí je často vyšší než 40 m/s. Nápadnější bývá pokles amplitudy CMAP v pokročilejších stádiích nemoci v souvislosti s výraznou distální svalovou atrofií. Pro senzitivní nervová vlákna nacházíme v počátečních stádiích normální rychlost vedení (SCV) a postupně klesá amplituda SNAP. Pokles amplitudy SNAP během nemoci lépe koreluje s klinickou progresí onemocnění než amplituda CMAP. Vyšetření SCV v rámci screeningového vyšetření asymptomatických členů rodiny má limitovaný význam pro malou výtěžnost. Podobně jako u CMT 1 je často obtížné v pokročilých stádiích nemoci vybavit odpověď z nervů nebo svalů i přes vysokou intenzitu elektrostimulů, zejména na nervech dolních končetin.

AD CMT 2 / HMSN 2 (axonální)

- dříve neurální forma - hlavně axonopatie
- degenerace axonů senzitivních a motorických vláken
- jehlová EMG + konduktivní studie

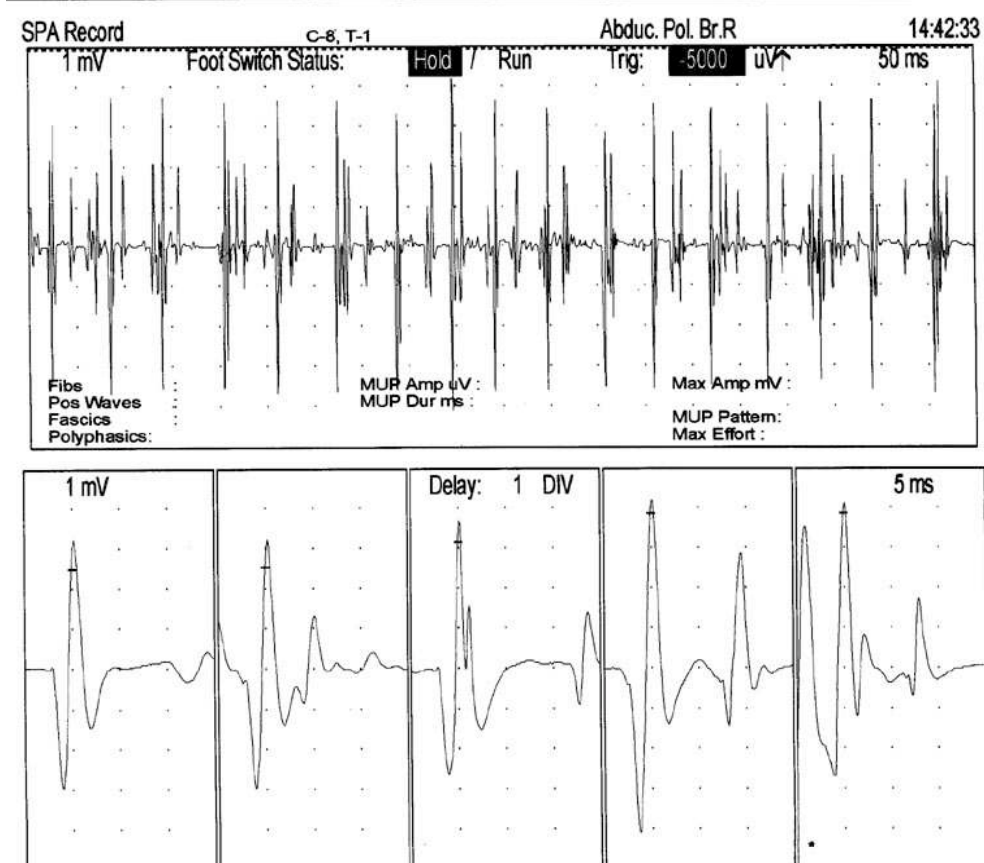
Elektrodiagnostika CMT 2

- jehlová EMG - chronická neurogenní léze denervačně reinervační
- řídké fibrilace a PSW
- široké a vysoké MUAP s časovou sumací
- simplifikace náborové křivky
- pokročilá stadia mají změny i proximálně, ale zůstávají akcentované distálně

Jehlová EMG z APB dx

FILE ID: 426115-085 6.2.0b 18 Oct 00 14:42

Viking IV NT, Neurologie FN Motol



Elektrodiagnostika CMT 2 (axonopatie)

- MCV a SCV lehce zpomalené nebo norm.
- MCV n.medianus na předloktí často nad 40 m/s
- amplituda CMAP klesá s délkou nemoci
- amplituda SNAP lépe koreluje s fenotypem, pokud je výbavný

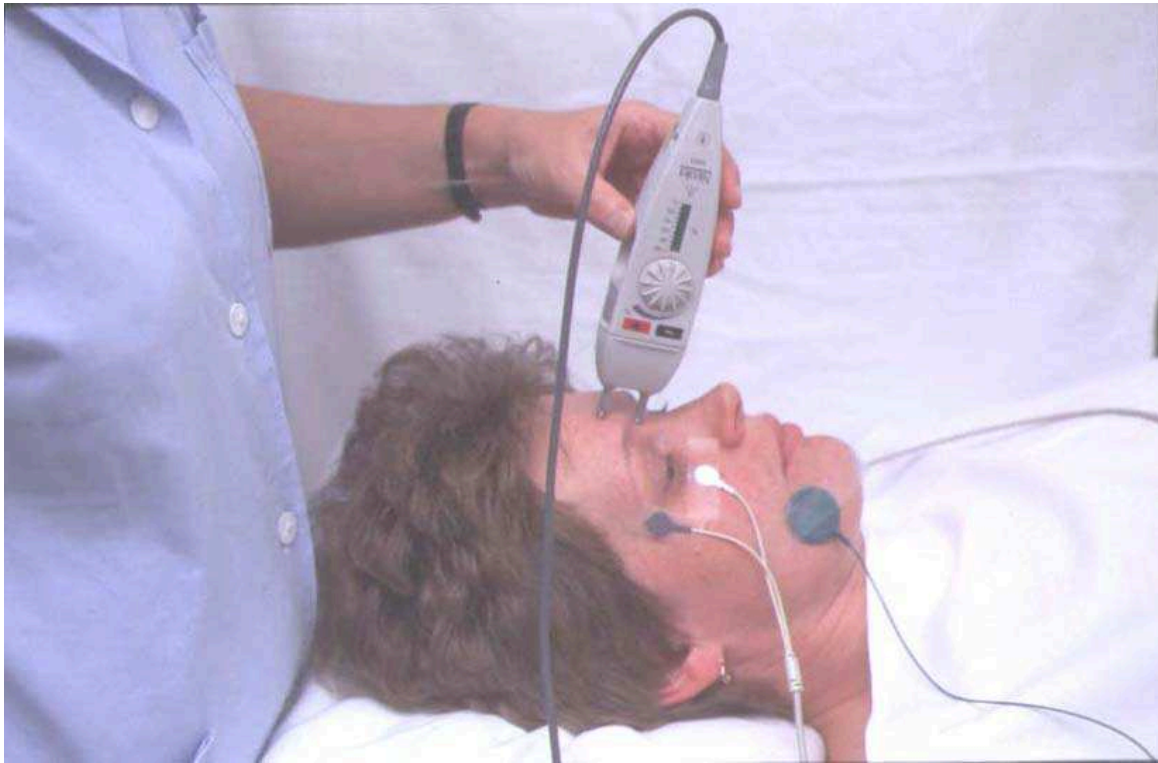
Důležitou součástí elektrodiagnostického algoritmu CMT neuropatie je blink reflex. Jedná se o trigemino-faciální reflex, který je elektrofyziologickým korelátem korneálního reflexu. Jeho vyšetřením

Ize doložit generalizované homogenní postižení nejen na končetinových nervech, ale i v oblasti hlavových nervů. Jeho vyšetření je užitečné zejména v pokročilých stádiích onemocnění, když je obtížné získat odpovědi na stimulaci končetinových nervů. Stává se důležitým parametrem v diferenciální diagnostice CMT 1 a 2 typu. Podobně jako konduktivní studie končetinových nervů je elektrostimulace trojklaného nervu a registrace odpovědi z obličejových svalů prováděna povrchovými elektrodami a není invazivní. Pacienti toto vyšetření dobře tolerují.

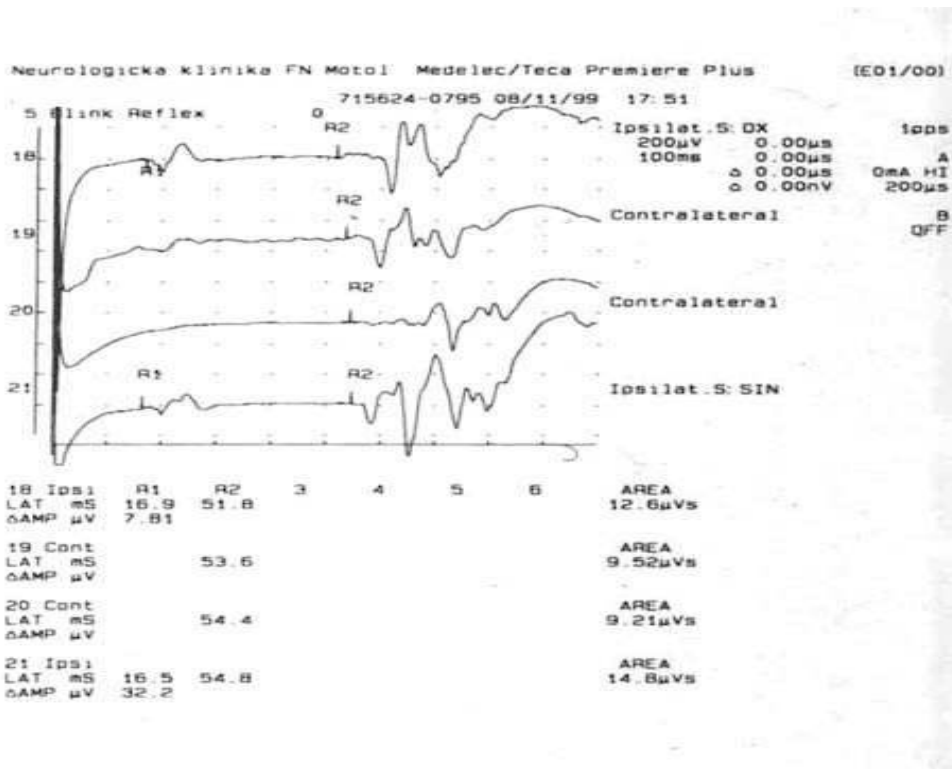
Blink reflex

- Trigemino-faciální reflex
- průkaz demyelinizačního postižení v oblasti kraniálních nervů
- užitečný v dif.dg. I nebo II typu CMT nebo proti některým získaným demyelinizačním neuropatiím

Blink reflex



Blink reflex



ELEKTRODIAGNOSTIKA C-M-T A INDIKACE K DNA ANALYSE

Dnes je známo 10 genů zodpovědných za CMT neuropatii a více než 30 genových mutací. Dobrá znalost elektrodiagnostických nálezů u jednotlivých subtypů CMT neuropatie umožňuje přesně cílit DNA analýzu k určitému genu a dokonce i genové mutaci (duplikace genu pro PMP 22 u CMT1, delece genu pro PMP 22 u HNPP atd..).

Dle našich zkušeností lze doporučit následující postup:

- **CMT 1A - MCV n.medianus pod 38 m/s v 50 % sporadických forem a v 70% AD přenosu hledáme duplikaci genu pro PMP 22,**
- **CMT X - MCV mezi 30 a 40 m/s v rodinách bez paternálního přenosu testujeme connexin 32,**
- **HNPP - MCV klesá v anatomických úžinách a DML jsou výrazně prodloužené - testujeme deleci 17p11.2. Jestli delece genu pro PMP 22 chybí - hledáme bodovou mutaci v genu pro PMP 22.**

Indikace k DNA analýze u CMT

Začátek obtíží koncem 1. a začátkem 2. dekády

- autosomálně dominantní dědičnost
- hyporeflexie nebo areflexie na DK
- pes cavus - „Friedreichova noha“
- atrofie peroneálních svalů
- normální hodnoty svalových enzymů

EMG rozliší typ I a II

- MCV n.medianus pod 35 m/s + SCV n.medianus pod 30m/s = typ I

Elektrodiagnostika CMT a indikace k DNA analýze

- MCV n.medianus pod 38 m/s v 50 % sporadických forem a v 70% AD přenosu hledáme duplikaci genu pro PMP 22
- MCV mezi 30 a 40 m/s v rodinách bez paternálního přenosu testujeme connexin 32
- HNPP-MCV klesá v anatomických úžinách -testujeme delecí 17p11.2
- jestli chybí - hledáme bodovou mutaci v genu pro PMP 22

ELEKTRODIAGNOSTICKÉ STUDIE V DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTICE NĚKTERÝCH VROZENÝCH A ZÍSKANÝCH NEUROPATIÍ

Znalost elektrofyziologických parametrů jednotlivých subtypů CMT slouží v diferenciální diagnostice vrozených a získaných myelinopatií.

- **CMT 1A - difúzní homogenní zpomalení MCV a SCV proximálně i distálně , bez bloku vedení,**
- **HNPP - hlavně zpomalení MCV v anatomických úžinách (zápěstí, loket, koleno), prodloužené DML hlavně na horních končetinách,**
- **PDN (paraproteinemická demyelinizační neuropatie) - difúzní zpomalení MCV + SCV s maximem proximálně, bloky vedení a temporální disperze mimo anatomické úžiny,**
- **CIDP (chronická inflamatorní demyelinizační neuropatie) - difúzní zpomalení MCV a SCV s bloky vedení a s temporální disperzí mimo anatomické úžiny, zpomalení je akcentované hlavně distálně,**
- **MMN (multifokální motorická neuropatie) - postižení pouze motorických vláken - bloky vedení nebo/a temporální disperze, není difuzní zpomalení MCV mezi bloky vedení . Senzitivní vlákna jsou ušetřena.**

Dif.dg.demyel.polyneuropatií

- CMT 1A - difúzní zpomalení MCV bez bloku vedení
- HNPP - hlavně zpomalení MCV v anatomických úžinách (zápěstí, loket, koleno)
- PDN - difúzní zpomalení MCV s maximem proximálně a s bloky vedení
- CIDP - difúzní zpomalení s bloky vedení a s temporální disperzí
- Multifokální motorická neuropatie - postižení pouze motorických vláken - bloky vedení nebo/a temporální disperze, není difuzní zpomalení MCV mezi bloky vedení

ZÁVĚR

Elektrodiagnostické studie jsou vždy abnormální u C-M-T 1.Mají klíčovou roli v odhalení dosud asymptomatických forem C-M-T u rodinných příslušníků. Mohou hrát určitou roli v predikci klinického vývoje onemocnění v případě výrazného zpomalení rychlosti vedení v dětství.

Umožní včas rozpoznat různé subtypy C-M-T neuropatie, např. typ 2 u fenotypově podobných nemocných.

Přesná znalost elektrofyziologických nálezů umožní zpřesnit požadavky na DNA analýsu, zrychlit diagnostický proces a usnadnit rozhodování v konzervativní i operační léčbě C-M-T neuropatie. Jsou integrální součástí racionálního a ekonomického přístupu v diagnostice a léčbě dědičných neuropatií.

Evropské CMT konsorcium, systém péče o pacienty s CMT v Belgii, evropská kontrola kvality genetických laboratoří

PhD. Vincent Timmerman
(simultánně tlumočily Nad'a Abdallaová a Jindra Dvořáková)

Budu vás informovat o evropském konsorciu CMT, jak vzniklo, proč vzniklo a pak vám ještě ukážu, jak vypadají některé databáze, které jsou k dispozici na internetu. V Praze je, jak jsem zjistil, hodně internetových kaváren. Podobně tomu bývalo i v Belgii, ale v současné době má více lidí internet doma - já nevím, kolik lidí u vás má internet doma, ale jistě jejich počet narůstá. Je to úžasné, jak se internet šíří a je také úžasné, co lze na něm nalézt. Proto my zveřejňujeme informace tímto způsobem, pro klinické pracovníky, ale i pro pacienty, aby měli přístup k nejposlednějším údajům. Navíc je to důležitý prostředek komunikace. Pacienti tak mohou komunikovat s patientskými organizacemi, které mají své internetové stránky. Tj. místo zasílání dopisů či faxů je možné se spojit počítačem, velice rychle, velice snadno. Ukážu vám ještě jednu časté lokality - existuje možná 100 až 150 takových míst, která se zabývají neuropatiemi. Ta modrá místa, to jsou místa, patřící Evropanům a všechno, co je bílé, je Američanů nebo Japonců. Modrá, to je barva Evropy, proto jsme použili právě modrou barvu.

Naše evropské konsorcium CMT má 116 laboratoří po celé Evropě a v severní Africe. Domníváme se, že máme povinnost pomáhat i těmto zemím. Nemoci neznají hranice, neexistuje země, kde by se vyskytovala nějaká nemoc, která by zároveň neexistovala někde jinde. Mohou sic být určitá etnická specifika a podobně, ale CMT, duplikace CMT, se vyskytují nejenom v Belgii a České republice nebo Japonsku, ale také v Africe. My jsme zjistili tuto duplikaci například u pacienta ze Somálska, i když je taková diagnóza velice vzácné v zemi, kde lidé většinou vůbec nevědí, co to genetika je.

Náš projekt začal v roce 1990, t.j. před deseti lety. Duplikaci jsme objevili v roce 90, publikovali v roce 91. Nebylo jednoduché to zveřejnit, protože v té době žádný genetik nevěřil, že duplikaci lze dědit. Nemohli jsme zveřejnit toto zjištění, bylo velice obtížné někoho přesvědčit, ale pan profesor Emery, velice známý specialista, nyní již v důchodu, se spojil s profesorem Dubowitzem, což je velice známý odborník na neuromuskulární choroby a dohodli se, že vytvoří konsorcium, osloví všechny kliniky, terapeuty, pacienty atd., aby jako konsorcium zkoumali frekvenci nemoci, výskyt atd. V říjnu 2000 jsme pak vypracovali evropský projekt, který jsme předložili Evropské unii. Celkem se na tomto projektu podílelo 79 účastníků, 54 ze zemí Evropské unie a 25 z nečlenských zemí. Ty modré čtverečky na mapě jsou opět země Evropské unie. Česká republika se nachází zde - máme tu jednoho partnera, doktora Seemana (to je tady ta krabička).

Některé země jsou velice aktivní, např. Itálie, tam je několik laboratoří, které se připojily k tomuto projektu. I Velká Británie vyvíjí velkou aktivitu. Ovšem vidíme, že i v takových zemích jako je například Jugoslávie jsou dvě laboratoře, Švýcarsko má tři, a mohl bych pokračovat dále. Dokonce i v Saúdské Arábii tady máme jednu laboratoř. Pracuje v ní velice sympatický profesor Mustafa.

Máme také stránku na internetu vztahující se k našemu dalšímu projektu, který začal v roce 1996. Nové projekty budeme moci začít pouze pokud dostaneme peníze, jelikož máme asi tak šanci 1:10, že se nám podaří uspět s žádostí o podporu Evropské unie. Pravděpodobnost úspěchu se zvyšuje s počtem zemí, které se projektu účastní, protože Evropské unii nelze předložit projekt, který by pomohl pouze jedné zemi. To Evropská unie nepodporuje, podporuje pouze skutečnou spolupráci zemí, takže čím více jich spolupracuje, tím větší máme naději na získání podpory.

Tady je naše internetová stránka (<http://molgen-www.uia.ac.be/cmt>), můžete ji samozřejmě navštívit. Najdete tam informace o vývoji ve zkoumání této choroby, také tam najdete informace o tom, kdy a kde se vědci setkávají a k jakým závěrům společně došli, protože jedním úkolem evropského konsorcia je zveřejňování všech poznatků. My se tedy důsledně snažíme všechny poznatky zpřístupňovat veřejnosti. Zdůrazňujeme tedy cíle konsorcia, které jen stručně shrnu, protože není moc času: spolupráce mezi klinickými, výzkumnými a diagnostickými centry v diagnostice výzkumu a rehabilitaci dědičných periferních neuropatií. Snažíme se také mapovat a určovat geny a související proteiny, které se projevují právě v těchto neuropatiích. Snažíme se také umožnit spolupráci a komunikaci diagnostických center a pacientů. Víme, že je potřeba vytvářet zvířecí a buněčné modely, aby bylo možné zkoumat účinnost léků a vytvářet léky nové. Musíme také vytvářet klinické a

diagnostické soubory, doporučení, směrnice, které pomohou nejenom odborníkům, ale i všeobecným lékařům detekovat tyto poruchy. Dále se snažíme podporovat výzkum a výměnu zkušeností a informací, organizovat semináře, jako je například ten dnešní, snažíme se také zajistit, aby pacienti i z méně rozvinutých zemí měli přístup k nejrozvinutější diagnostice, včetně DNA diagnostiky.

Já jsem se zde již o DNA diagnostice mluvil, ale musíme si uvědomit, že jde o velice nákladnou metodu. Domníváme se však, že pokud získáme podporu Evropské unie, budeme schopni také podporovat hrazení nákladů na genetickou diagnostiku i u pacientů, kteří by si to nemohli dovolit nebo jejichž země by si to nemohly dovolit. Tady vidíte náš diagnostický dotazník, který pomáhá při stanovení diagnózy. Takové dotazníky můžeme také rozesílat dalším laboratořím, dalším centrům v Anglii i jinde. Je to jakýsi oficiální dokument, který nám umožňuje lépe komunikovat.

Evropské konsorcium CMT si také vytváří veřejně přístupnou databázi mutací dědičných periferních neuropatií. Organizace lidského genomu pod zkratkou HUGO (Human Genom Organization) se snaží zpřístupňovat data o lidském genomu veřejnosti a právě informace o mutacích u dědičných neuropatií jsou součástí projektu „lidský genom“. Snažíme se je také zpřístupňovat. Můžeme tedy sledovat různé fenotypy a souvislost s tou kterou mutací, protože tady vycházíme pouze z výsledků, které byly publikovány v literatuře. Samozřejmě existují i diagnostická centra, která nepublikují veškeré své výsledky a závěry. Snažíme se je přimět k tomu, aby tak činila. Můžeme se zaměřit také na mutace. Veškeré tyto informace jsou k dispozici na internetu. Například u genu pro protein nula (MPZ) je to 150 mutací. Máme tam také odkazy, takže pokud si klikneme tady na ikonu, můžeme se dozvědět, zda jsou k tomu reference či publikace. V dalších databázích různých genetických ústavů a center najdeme také informace o všech dědičných chorobách. Samozřejmě, najdeme tam také veškeré informace o sekvenci těchto genů, případně o mutacích. Můžeme také zjistit typ mutace.

Genetikové se pokoušejí mutace klasifikovat na úrovni DNA - tam je možné identifikovat všechny typy mutací. Tady opět máme přímé napojení na další literaturu, tam se vlastně můžete přes ikonu přepnout do odkazové literatury, kde najdete další, podrobnější informace. Pokud jde o počet mutací, o tom jsme například psali poprvé v červnu 91, pak jsme ale nemohli zveřejnit svůj objev. Náš objev byl poměrně významný, ale z důvodu konkurence mezi vědeckými centry jsme to nemohli hned publikovat, až nakonec díky konsorciu se nám podařilo publikovat souborný materiál o mutacích. Všimněte si, jak počet mutací v průběhu let vzrůstá a kolik objevených mutací tady přibýlo. Já to nebudu podrobně probírat, dá se ale předpokládat, že jednou dosáhneme určitého vrcholu, že třeba neobjevíme úplně všechny mutace, ale nové objevy již neporostou tak exponenciálně. Křivka vyjadřující počet nově zjištěných mutací se bude splošňovat.

Důležité je určení typu mutace. Konkrétní typy mutací jsou znázorněné na tomto koláčovém grafu. Řada z nich je v transmembránovém regionu. To ještě na internetu není, to tam teprve zařadíme. To jsou fenotypy, které s mutacemi souvisejí. Všimněte si - jsou znázorněny různými barvami, procentuálně podle typu choroby. Všimněte si, že v té velké skupině, to je těch 51%, tam jsou ještě nepopsané případy. Vidíte, že máme spoustu práce před sebou.

Když vytváříme stránku na internetu, tak nás také zajímá, kdo se na ni bude dívat, kdo si ji bude prohlížet. Chceme zjistit, kolik lidí to vlastně zajímá, o jaké typy lidí se jedná. Zajímá to studenty, zajímá to soukromé firmy, které chtějí vyrábět diagnostické pomůcky, zajímá to třeba pacienty atd. My jsme se proto snažili zjistit, jací lidé si prohlížejí naše webové stránky. Čtvrtina, nebo trochu více než čtvrtina jsou lidé z univerzit a neziskových organizací, takže rozhodně nejsme ještě zaplaveni komerčním sektorem, který by měl zájem o studium našich genů. To je možná dobře.

Evropská unie má také síť pro zajišťování kvality molekulární genetiky, existuje několik diagnostických laboratořích, které se zabývají diagnostikou neuropatií. Je však nutné zjistit, jak kvalitně pracují, zda skutečně tyto genetické laboratoře pracují kvalitně, zda nedávají pacientům nesprávné informace. Je třeba zjistit, zda dokáží odhalit duplikace, zda dokáží odhalit bodové mutace apod. K tomu musí mít určité zavedené postupy a my zase potřebujeme mít k dispozici postupy pro testování kvality těchto laboratořích. Nedávno jsme s profesorem Lupskim ze Spojených států a s dalšími kolegy včetně kolegy Seemana byli v Amsterdamu, kde jsme společně vypracovali na základě konsensu doporučení pro screening CMT duplikací. Hodláme též vydat doporučení pro další typy poruch. Protokoly, které používáme v molekulární diagnostice, jsou velmi rozsáhlé. Já je zde nebudu probírat do hloubky. Vycházejí jednak z jednoduchých pokusů, které lze provést v jakékoliv laboratoři, i v laboratoři bez nákladného vybavení. To není zcela nutným předpokladem, protože duplikaci nebo delecii můžeme zjistit i v laboratořích, které nejsou tak dobře vybavené. Když se však dostáváme dále, a chceme zjistit pacienty, kteří nemají duplikaci, ale mají nějakou méně výraznou poruchu, tam už potřebujeme náročnější vybavení.

Takový velmi jednoduchý test můžeme provést téměř v jakékoli laboratoři, i někde na poušti v Africe jenom ve stanu, v polních podmínkách. Dokážeme zjistit počet alel a změřit zastoupení duplikace, zda je duplikace přítomna, a jak je častá.

Další metody, jaké používá např. i doktor Seeman, je STR analýza, kterou je též možné snadno detekovat duplikaci. K tomu potřebujeme tři alely. Nebudu to zde popisovat podrobně, ale v důsledku duplikace se tam vyskytuje jedna alela navíc, nebo někdy naopak tam jedna alela chybí. Problém zjišťujeme neradioaktivní technikou, technika nepoškozující životní prostředí.

Další test, který nám umožní zjistit genetické změny - opět to nebude probírat nějak podrobně - je fluorescentní in situ hybridizace, kdy se genetické markery sledují pod mikroskopem za určitého osvětlení a zjišťuje se, v kterém regionu je delece, kde chybí gen a kde je duplikován. To už dělá jen několik laboratoří, například jedna v Německu, jedna ve Spojených státech. Není to příliš rozšířené. My tuto metodu nepoužíváme, protože je velmi nákladná a vyžaduje také hodně specializované znalosti.

Pak existuje další technika, která vyžaduje určité velice nákladné zařízení. Umožňuje nám však provádět rychlý screening třeba u tisíce vzorků. V jednom týdnu se vám podaří vyšetřit tisíce vzorků pacientů a zjistit mutace genů. Je to nesmírně důležité, protože počet genů, které jsou postupně objevovány, roste. Proto není možné, aby jedna laboratoř vyšetřovala všechny geny a musíme se omezit na určitý počet testů. A takové velmi výkonné zařízení, jako vidíte například zde na diapozitivu, je něco, co se na trhu příliš často neobjevuje. Vidíte, zde je pacient s duplikací, nemá mutaci, má normální vzorce v ostatních vyšetřeních. Tady je mutace v genu MPZ a tady je abnormalita v křivkách. Všimněte si, že diagnóza se dá provést za nějakých 7 minut. To je velice rychle. A samozřejmě tam využíváme také polymerázové řetězové reakce, PCR. Existuje i zařízení, které umožňuje číst genetickou informaci v genu, prostě ta jednotlivá písmena, nukleotidy ACTG, a zjistit, jaké tam jsou mutace. To samozřejmě musí také zpracovávat počítač.

V evropském konsorciu (a to vychází z práce italských kolegů, kteří se snaží dojít k určitému konsensu pro screening mutací - italská kolegyně mi nabídla diapozitiv a já jsem ho ještě trochu upravil) používají různé techniky, různé metody, a v závislosti na jejich kvalitě se daří detekovat duplikace nebo delece, čili chybějící geny. Existují také techniky, které závisí na počtu sledovaných vzorků, počtu kopií, kde třeba ve dvou kopiích je obraz normální. Pokud je jich více (kopií genu), tak nastává, pokud méně, tak obdobně. Na základě toho je také možné sledovat různé změny na genech. Využití těchto technik umožňuje určit diagnózu v podstatě na 100%. Můžete pacientovi na 100% potvrdit buď že je geneticky v pořádku, anebo že má nějakou duplikaci a projeví se mutace. Při vyšetřeních používáme tento algoritmus. Musíme si totiž uvědomit, že při genetické diagnóze děláme práci, která je nesmírně nákladná. My vždy začínáme od kliniky. Zjistili jsme jednoho pacienta s duplikací, s rychlostí menší než 42 m za sec, to je to nejvyšší číslo u skupiny 71 % pacientů. Šli jsme pak trochu výše než 38 m za sec, na 42 m za sec, abychom měli jistotu, že skutečně provádíme screening všech pacientů řádně. Máme-li nižší rychlost než 42 m za sec, tak se automaticky dostaneme do další procedury, kdy zjišťujeme, jestli je duplikace pozitivní nebo zda je tam delece HNPP. Pokud je odpověď negativní, pacient patří ke 40%, které duplikaci ani deleci nemají, tak pokračujeme jednou ze dvou možností: zkoumáme rodokmen, ptáme se pacienta na otce, matku, zkoumáme segregaci v rodině. Je-li tam nějaký přenos po mužské linii, znamená to že tam není žádná x-vazba, pokud tam není přenos z otce na syna, pak je to náznak x-vázaného onemocnění a pokračujeme potom Connexinem - to je nejčastější postup. Sledujeme tedy určitou proceduru a končíme téměř vždy u genu PMP 22, protože to je gen, který je méně náchylný k mutacím, resp. tam jsou mutace nejvzácnější.

Co se týče DNA diagnostiky v Belgii, o té informuje naše internetová stránka. Toto zde není stránka naší laboratoře, ale laboratoře z jižní Belgie, je to internetová stránka financovaná Evropskou unií a obsahuje informace o všech laboratořích v Evropě, které nabízejí diagnózu určitých typů nemocí. Například informuje o tom, která DNA laboratoř dělá screening na cystickou fibrozu nebo Alzheimerovu chorobu, atd. To jsou velice obtížné věci. Zároveň jsou zde informace, které laboratoře provádějí screening CMT. V Belgii máme určitý problém. Máme devět oficiálních genetických center, v Antverpách, Bruselu, Charleroi, Gentu. To jsou univerzity, kde mají povolení provádět genetické testování. V Belgii není možné, aby soukromá společnost prováděla genetické testování, mohou to dělat jenom oficiálně pověřené instituce. Jakým způsobem je to financováno? Zde vidíte částky v euru (místo belgických franků nebo českých korun to mám zde uvedeno v eurech). Laboratoře v Belgii si účtují 250 eur za jeden test. Duplikační test stojí 250 euro atd. Brzy zjistíte, že to není dosti vysoká částka pro laboratoř a velice často musíte investovat do těchto testů vlastní peníze. Pacient platí pouze 8,75 eur, což je velice malá částka, zbytek platí pojišťovna. Pro pacienta to není velká zátěž,

ovšem z hlediska laboratoře je provádění těchto testů velice nákladná záležitost. Navíc počet testů závisí na typu onemocnění.

Takto vypadá internetová stránka informující o DNA laboratořích v Evropě (EDDNAL), celkem máme 314 DNA laboratoří a 507 genetických onemocnění, u kterých provádíme screening mutací. Na této stránce se také dozvíte o metodách a technikách. Jsou to stránky, které jsou určeny především genetikům, molekulárním biologům. Co se týče patientských organizací, v Belgii máme organizaci CMT Belgie ve vlámské části země - víte jistě, že v Belgii se hovoří třemi jazyky, vlámsky neboli nizozemsky, pak francouzsky a německy, a pacienti samozřejmě rádi chodí na schůzky těchto organizací tam, kde se mluví jejich vlastním jazykem. To znamená ve Vláměch, v severní části Belgie je CMT Belgie, v jižní části jsou organizace, které mají úzký vztah k CMT Francie. Spolupracuje s organizací IFM, což je velice známá evropská organizace, která nabízí velké částky laboratořím na provádění genetických testů, v Nizozemsku je to jiná organizace, ve Velké Británii je organizace CMT International, to pracuje v angličtině, a v Americe je CMT Association, to je asociace, která také poskytuje i granty organizacím na výzkum CMT. A pak samozřejmě je tu CMTI, to je organizace, která byla založena v Kanadě a v současné době pokrývá celý svět.

Takto vypadá internetová stránka CMTI. Centrálu má v Ontariu v Kanadě a je možné se s ní spojit telefonicky, faxem, e-mailem. Dokonce jsou zde uvedeny časy, kdy tam je někdo k dispozici, aby vám zodpověděl na vaše dotazy. CMTA je americká organizace, která má centrálu v Chesteru, v Pennsylvanii.

Chtěl bych ukončit dvěma diapozitivy, toto je historický obrázek. Teď se právě nacházím v Praze, v historickém městě, které se mi velmi líbí. Proto vám ukážu také něco historického. To není samozřejmě terapie CMT, ale je to taky diapozitiv o terapii jakožto takové. Dříve se takto léčilo. Ne CMT. Nevím, jak léčili CMT. Možná ty lidi zavěšovali spíš nohama nahoru, ale tohle je z konce minulého a začátku tohoto století. Samozřejmě něco takového by dnes už nebylo možné, dnes máme na pomoc pacientům rehabilitační programy a v evropském konsorciu jsou někteří skvělí odborníci na rehabilitaci, například Ital dr. Paulo Vinci z Říma, který je velice šikovný a velice úspěšně navrhuje například ortopedickou obuv. A navíc, on je sám pacient, to znamená, že ví velice dobře, jak se choroba projevuje. Pak tu jsou ještě dva vědci, doktor Lupski a doktor (?), kteří jsou také pacienti v jedné osobě. Je velice zajímavé pozorovat, jak se z pacientů stávají vědci a začínají zkoumat vlastní chorobu. Je to něco naprosto jedinečného.

V budoucnosti, jak už jsem řekl, bude velice důležité hledat nikoliv lék na jednu nemoc, jeden gen. Budeme muset hledat něco, co může léčit všechny typy CMT, všechny typy mutací. Budeme potřebovat ještě několik let na to, abychom prozkoumali zvířecí modely, protože potřebujeme celulární modely, abychom mohli zkoumat v laboratoři způsob chování těchto mutací. Chci tím říci, že genetici nejsou kouzelníci. Nenajdeme samozřejmě řešení pro všechny problémy. Někdy lidé říkají, že po sekvencování lidského genomu budou lidé vědět o lidských genech všechno. Částečně je to pravda, částečně nikoliv, protože budeme mít ještě hodně práce s tím, abychom zjistili, jakým způsobem ovlivňuje geny prostředí a proč je tak důležitá genetická variabilita. To je však již nový problém a proto bych na tomto místě chtěl skončit.

Děkuji vám.

Zkušenosti s diagnostikou a péčí o pacienty s chorobami CMT

MUDr. Petr Vondráček

Již více než sto let uplynulo od doby, kdy Charcot a jeho kolegové popsali klinický obraz dědičných periferních neuropatií, tvořený atrofií peroneálních svalů, distální svalovou slabostí a deformitami nohou, areflexií a poruchami citlivosti. Nápadným klinickým znakem těchto onemocnění je zejména vysoce klenutý nárt, zvaný pes cavus a atrofické svalstvo bérců.

Klinický obraz HMSN/CMT

- Peroneální svalové atrofie
- Distální svalová slabost akcent. na DKK
- Deformity DKK (pes cavus)
- Areflexie akcent. na DKK
- Poruchy citlivosti

Pes cavus



Peroneální svalové atrofie

Dnes víme, že tento fenotyp odpovídá skupině chorob, zvaných hereditární motoricko – senzorické neuropatie (HMSN), které jsou podmíněny genovými defekty v řadě chromozomálních lokalizací. Proto původní klasifikace podle objevitelů nebo klinického obrazu ustupuje do pozadí a podobně jako v jiných oborech medicíny, je nahrazována klasifikací molekulární genetiky, jak vidíme na příkladu defektů genu pro periferní myelinový protein PMP 22, které jsou zodpovědné za fenotyp choroby Charcot-Marie–Tooth 1A (CMT 1A) a hereditární neuropatie se sklonem k tlakovým obrnám (tomakulozní neuropatie - HNPP).



Defekt genu PMP 22 17p

- Duplikace - CMT 1A
- Delece - HNPP
- Bodová mutace - CMT1A, HNPP

Terapeutické možnosti u CMT 1A / HNPP jsou velmi omezené. Kromě fyzioterapie a ortopedického řešení deformit, připadá v úvahu také symptomatická farmakoterapie kyselinou thioctovou (Thioctacid, Asta Medica) v dávce 10x600 mg denně intravenózně a následně 3 měsíce 600 mg denně perorálně. Terapeutický efekt však není tak dobrý jako u diabetické neuropatie. U pacientů s výraznými algoparesteziemi (asi 10% všech případů CMT 1A / HNPP) je efektivní symptomatická terapie gabapentinem (Neurontin, Pfizer) v dávce obvykle 900 nebo 1200 mg denně. Výzvou do budoucnosti je genová terapie hereditárních neuropatií.

Farmakoterapie CMT 1A/HNPP

- kyselina thioctová (Thioctacid ,Asta Medica) , 10 x 600 mg i.v. denně + 600 mg denně per os další 3 měsíce
- gabapentin (Neurontin, Pfizer), 900 - 1200 mg denně - algoparestezie

V našem jihomoravském regionu můžeme při udávané incidenci 1 : 2.500 teoreticky očekávat cca 1.000 pacientů s různými typy HMSN. Na naše brněnské pracoviště přicházejí prostřednictvím sektorových neurologů pacienti s poruchami motoriky, paresteziemi, mrtvěním končetin a dalšími obtížemi. Na základě anamnézy, klinického vyšetření a elektrofyziologického nálezu, jsou z nich selektováni pacienti s podezřením na HMSN demyelinizačního typu. S jejich informovaným souhlasem je jim a jejich blízkým příbuzným odebrán krevní vzorek k cílenému vyšetření v DNA laboratoři na Klinice dětské neurologie FN Praha – Motol.

Diagnostický algoritmus HMSN

- Klinické vyšetření (svalové atrofie, deformity, RŠO, parézy)
- Anamnéza osobní a rodinná + rodokmen
- EMG (kondukční studie + jehlová EMG)
- Stanovení klinické dg HMSN demyel. typu
- Cílené DNA vyšetření

Diferenciálně diagnosticky musíme před DNA analýzou vyloučit především získané periferní neuropatie zánětlivé nebo metabolické geneze (AIDP, CIDP, diabetická, ethylická apod.), spinocerebellární ataxie s deformitami nohou (M. Friedreich). Myslet musíme také na jiné typy HMSN s odlišným typem dědičnosti (CMT 1B, X linked: Connexin 32, Déjerine-Sottas syndrom).

Diferenciální diagnostika CMT 1A/HNPP

- Získané periferní neuropatie (CIDP, AIDP, DM, toxonutritivní)
- Spinocerebellární ataxie (M. Friedreich)
- Jiné typy HMSN (CMT 1B, X linked: Connexin 32, Déjerine-Sottas syndrom)

V období od ledna 1999 do října 2000 jsme na našem pracovišti vyslovili klinické podezření na hereditární neuropatii demyelinizačního typu u 19 nepříbuzných pacientů. Jejich DNA byla vyšetřena v motolské nemocnici a 14 vzorků (73,7%) přineslo pozitivní nález duplikace nebo delecce v oblasti 17p11.2–12, potvrzující naši klinickou diagnózu. U 5 pacientů byla potvrzena dg. Charcot–Marie–Tooth 1A a u 9 pacientů tomakulozní neuropatie. Doplněním DNA analýzy u příbuzných těchto probandů bylo celkově verifikováno 10 případů CMT 1A v 5 rodinách a 16 případů HNPP v 9 rodinách. Negativní byla DNA analýza v pěti případech, z nichž v jednom se zřejmě jedná o jiný typ HMSN a ve 4 o získanou demyelinizační polyneuropatii.

leden 1999 - říjen 2000

• Klinicky suspektní CMT 1A/HNPP		19
• Pozitivní DNA analýza		14 (73,7 %)
• - celkově CMT 1A	10 (5 rodin)	
• - celkově HNPP	16 (9 rodin)	
• Negativní DNA analýza		5 (26,3 %)
• - Jiný typ HMSN	1	

Kazuistika: Muž, 33 let, byl v říjnu 1998 odeslán sektorovým neurologem na naši ambulanci pro potíže s rozvojem od roku 1993, kdy vznikla peroneální paréza vpravo a za 2 měsíce také vlevo. Léze se podstatně upravila, přetrvávalo lehké oslabení dorzální flexe nohy bilat. Od roku 1995 pacient pozoruje postupné ubývání drobných svalů HKK bilat. a křeče a parestezie v prstech HKK při držení předmětů. Klinické vyšetření prokázalo kromě lehké reziduální peroneální parézy bilat. také generalizovanou ršo areflexii a taktilní hypostezii HKK a DKK akrálně. Nebyly zjevné kostní deformity. Kondukční studie prokázaly zn. těžké generalizované demyelinizační senzitivně – motorické neuropatie s bloky motorického vedení, nevybavností senzitivního neurogramu na DKK a snížením rychlosti vedení motorickými nervy na hodnoty kolem 28 - 30 m/s. Jehlová EMG prokázala podíl lehké chronické axonopatie. Pacient byl přijat k hospitalizaci s pracovní diagnózou chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie. Byla provedena lumbální punkce s normálním likvorovým nálezem CB 0,45 g/l, který nespověděl pro CIDP. V listopadu 1998 byla provedena biopsie n. suralis s nálezem demyelinizace a četnými „onion bulbs“ (svědčícími nejspíše pro CMT 1A). Proto byl vyšetřen také 31 letý bratr pacienta a jejich 52 letá matka. Oba příbuzní neměli žádné subjektivní obtíže a v objektivním nálezem byla zjištěna pouze areflexie akrálně na DKK. Elektrofyziologický nález byl však u obou pozitivní a téměř stejně výrazný jako u probanda. V lednu 1999 byla proto všem provedena DNA analýza, prokazující delecí v oblasti 17p11.2–12, potvrzující diagnózu tomakulozní neuropatie (HNPP) u probanda i jeho asymptomatické matky a bratra. Tento případ jasně prokazuje význam DNA vyšetření, kdy elektrofyziologický nález byl nespecifický a histologický navíc diskrepantní.

Kazuistika HNPP

- Muž, 1965
- 1993 - peroneální paréza vpravo
- 1993 - za 2 měsíce peroneální paréza vlevo
- 1995 - atrofie drobných svalů HKK
- 1995 - parestezie a křeče HKK
- 10/1998 - reziduální peroneální paréza bilat., areflexie, hypostezie, atrofie drobných svalů HKK
- 10/1998 - EMG - demyelinizační senzitivně - motorická PNP, NCV 28 - 30 m/s, nevybavnost SNAP na DKK
- 10/1998 - CSF - norm. nález, CB 0,45 g/l
- 11/1998 - biopsie n. suralis - onion bulbs
- 1/1999 - DNA analýza u pac. + bratra 1967 + matky 1946 (asymptomatických, EMG pozit.) - delece 17p11.2 - 12 u všech - HNPP

Uvedené výsledky představují pouze první krok naší práce. Čeká nás klinické, elektrofyziologické a molekulárně genetické vyšetření příbuzných pacientů a genetické konzultace. Hlavní důraz klademe na edukaci a maximální informovanost pacientů o všech aspektech své nemoci – dědičnosti, prognóze, klinických projevech, prevenci tlakových obrn, nových možnostech terapie a rehabilitace, psychických faktorech a uplatnění ve společnosti.

- Vyšetření příbuzných (klinické, elektrofyziologické, molekulárně genetické)
- Genetická konzultace
- Edukace (dědičnost, prognóza, klinické projevy, prevence tlakových obrn, RHB, psychické aspekty, společenské uplatnění)

FN Brno - Bohunice
Jihlavská 20, 639 00
pvondrac@fnbrno.cz

Možnosti rehabilitace u pacientů s HMSN

MUDr. Alena Kobesová

Rehabilitace a protetická péče je nedílnou, velmi podstatnou a často neúčinnější složkou terapie. Již na úvod je třeba zmínit, že rehabilitace u pacientů s HMSN neprobíhá v časově omezeném úseku či v opakujících se sériích, ale stává se každodenní součástí života pacienta, je podstatným a hlavně trvalým prvkem jeho životního stylu. Pouze každodenní systematická rehabilitace může splnit svůj smysl beze zbytku.

Cílem rehabilitace u pacientů s HMSN je:

1. Zpomalit zhoršování pohyblivosti a svalové síly. Udržet co nejlepší kvalitu chůze.
2. Bránit rozvoji svalových kontraktur a tím i rozvoji deformit (noha, ruka).
3. Zajistit co nejlepší stabilitu při stožení a v chůzi.
4. Prevence (terapie) kloubních a vertebrogenních bolestí, prevence přetěžování hybného systému.
5. Ve spolupráci s ortopedem a protetikem zajistit vhodné kompenzační pomůcky.
6. Udržet dobrou tělesnou kondici a tím i funkci kardiovaskulárního aparátu.
7. Zlepšit jemnou motoriku horních končetin.
8. Udržovat pacienta v takové kondici, aby byl schopen vykonávat své zaměstnání, nebo alespoň zajistit základní sebeobsluhu.
9. Ergodiagnostika u dětí ke stanovení vhodného vzdělání a budoucího povolání. U dospělých k eventuelnímu výběru nového povolání pokud svou původní profesi již nejsou schopni vykonávat.

Před zahájením rehabilitace posuzujeme:

1. Stupeň svalového oslabení DK, event. i HK. Svalový test je důležitý pro posouzení eventuelní progrese v čase.
2. Kvalitu chůze - Vyšetřujeme chůzi bez opory, s oporou pokud je vhodná, chůzi naboso a v obuvi (nejlépe kotníčkové).
3. Popíšeme svalové atrofie a kontraktury.
4. Kostní deformity.
5. Vyšetřujeme vždy všechny kvality cití. Zejména narušená propriocepce má výrazný dopad na stabilitu i celkovou hybnost pacienta.
6. Poruchy rovnováhy: Jsou v důsledku oslabení DK, kostních deformit a poruchy citlivost. Hodnotíme stabilitu při chůzi a stožení bez opory, s oporou, naboso a v botách.
7. Vyšetření páteře provádíme stejně jako u pacientů s jinými diagnosami podle zásad myoskeletální medicíny. Řada CMT pacientů má vertebrogenní obtíže ať již v důsledku skoliozy, vadného stereotypu chůze, nesprávného používání kompenzačních pomůcek nebo špatné obuvi.
8. Pokud pacient již používá nějaké kompenzační pomůcky, zjistíme před zahájením rehabilitace jaké pomůcky a zda je používá správně.
9. Vzhledem k chronicitě onemocnění a tendenci k progresi je vždy vhodné stanovit krátkodobý i dlouhodobý rehabilitační plán.

Podle stupně svalového postižení lze pacienty trpící HMSN rozdělit do 7 kategorií, které charakterizují funkční deficit pacienta. Toto dělení má smysl nejen pro následné sestavení komplexního rehabilitačního programu, ale umožňuje nám i zhodnocení průběhu choroby v čase.

55 % pacientů se nachází ve stadiu 1 až 3, u 45% progreduje choroba do dalších stupňů.

1. STADIUM:

- Oslabení mm. interossei, mm. lumbricales, m. flexor hallucis brevis.

- Subluxace metatarzophalangeálních kloubů, které vede k patologickému postavení prstů na DK ve smyslu dorsální flexe.
- Pokles příčné klenby nohy, rozvoj pes excavatus.
- Zvětšuje se úhel, který svírá chodidlo s bércelem při maximální aktivní dorsální flexi nohy (90 až 100 st), z toho plyne funkční prodloužení DK a rozvoj stepáže.
- Rekurvace kolene jako kompenzace nedostatečné dorsální flexe nohy.

2. STADIUM:

- Dysbalance mezi pronátory a supinátory nohy, většinou převaha supinátorů (tj. oslabení m. peroneus long. a brevis a relativní převaha m. tibialis ant. + post.).
- Supinační a varozní postavení chodidla.
- Zmenšuje se kontaktní plocha chodidla s podložkou.
- Přetěžování zevní hrany chodidla - časté plantární bolesti.
- Porucha stability.
- Časté distorze kotníku.

3. STADIUM:

- Oslabení anterolaterální svalové skupiny bérce, hl m. tibialis anterior - vážne dorsiflexe nohy, úhel který svírá osa bérce a chodidla je nad 100 st.
- Pokud není přítomna rotace chodidla, pacient nemusí zakopávat až do úhlu 105 st mezi bércelem a chodidlem. Oslabení DF nohy lze kompenzovat podpatkem.
- Rozvoj stepáže, „čapí chůze“.
- Únava m. iliopsoas pro opakované flexe v kyčli oproti gravitaci.

4. STADIUM:

- Oslabení plantárních flexorů - m. triceps surae.
- Pacient se nepostaví na špičky, obtíže při chůzi z kopce.
- Ve stoji se zmenšuje úhel mezi bércelem a chodidlem pod 90 st - to pacient kompenzuje semiflexí v kolenním a kyčelním kloubu.
- Přetížení m. quadriceps a gluteálních svalů, subj křeče v uvedených svaích.
- Je náročné udržet vzpřímené držení.
- Zhoršení stability.

5. STADIUM:

- Oslabení ischiokrurálních svalů.
- Insuficience flexe v koleni.
- Kompenzace - rotace pánve při chůzi.

6. STADIUM:

- Oslabení m. quadriceps na st. 3 sval. testu a méně.
- Oslabení nebývá primární při polyneuropatii, ale často vzniká jako následek opakovaných úrazů a imobilizací. Pacient již není pak schopen posílit sval na původní hodnotu.
- Bolesti kolene.

7. STADIUM:

- Oslabení m. gluteus maximus.
- Omezení extenze v kyčli.
- Zkrácení m. iliopsoas.
- Značné obtíže při udržení vzpřímeného stoje.
- Pokud pacient přestane chodit, dochází k rychlé atrofii všech gluteálních svalů a úplně ztrácí schopnost stoje a chůze.

Rehabilitační techniky používané u pacientů s dg CMT

Rehabilitační postup stanovujeme na základě objektivního vyšetření a subjektivních obtíží pacienta. S konzervativní léčbou je třeba začít ihned po stanovení diagnózy i u pacientů s minimálními obtížemi. Preventivní pravidelné cvičení může výrazně zpomalit progresi či dokonce zabránit vývoji ortopedických deformit.

Snažíme se ovlivnit:

1. Svalové oslabení a atrofie:

- Jednoduché facilitační prvky (poklep na šlachy, kartáčování, míčkování, vibrace), k udržení trofiky, jako příprava před LTV.
- Využití vodoléčebných procedur ke zlepšení prokrvení a trofiky.
- Využití prvků reflexní lokomoce zejména k ovlivnění funkčně utlumených svalů, které pacient není schopen aktivovat vlastní vůlí, ale jejichž oslabení není v důsledku denervace.
- Posilování, analytické cvičení dle svalového testu :
U svalů primárně oslabených v důsledku denervace není posilování proti odporu indikováno. Porucha není ve svalu samotném, ale v inervaci. Při intenzivním posilování dochází naopak k vyčerpání a přetížení a atrofie a oslabení se zhoršují.
Opakovaným přetěžováním pacient ještě více oslabuje svaly již tak slabé, prohlubuje dysbalanci svalové síly, protože svaly zatím relativně nepostižené skutečně může posílit.
Na druhou stranu je řada pacientů, kteří mají tendenci jakémukoliv cvičení se vyhýbat a inklinují k sedavému způsobu života. Vzniká tak oslabení i svalů, které zatím nejsou základní chorobou postiženy a dochází k celkovému zhoršení fyzické kondice.
Proto je třeba pro každého pacienta vypracovat individuální LTV program a v pravidelných intervalech pacienta kontrolovat a cvičební plán upravovat dle aktuálního stavu. Smyslem je, aby cvičení pacienta nevyčerpávalo, ale naopak ho udržovalo v co nejlepší kondici fyzické i psychické.
Přiměřené posilování a cvičení dle analytického testu má smysl u svalů oslabených sekundárně z inaktivity, např. po úrazu či operaci.
- Prvky LTV dle Kenny je výhodné zařadit pokud se na oslabení svalu výrazněji uplatňuje retrahovaná vazivová složka svalu.
- Proprioceptivní neuromuskulární facilitace - opět nemůže posílit svaly oslabené denervací, ale v praxi máme s tímto postupem dobré výsledky. Dojde nejspíše k zapojení svalů, které byly pouze ve funkčním útlumu (v důsledku špatných pohybových stereotypů) a ke zlepšení koordinace svalové práce. Pacienti po několikátýdenním cvičení metodou PNF často hlásí nejen subjektivní zlepšení svalové síly DK, ale i zlepšení stability.
- Otázka elektrostimulace je v podstatě stejná jako otázka posilování. Mohla by mít smysl např. po operacích, kdy je pacient dlouhodobě imobilizován a elektrostimulace či spíše elektrogymnastika může být jednou z metod, jak zabránit rychlé atrofii dočasně inaktivního svalu. U denervovaného svalu nemá ani dlouhodobá elektrostimulace praktický význam.

2. Poruchy stability:

Zde se osvědčují všechny metody používané i při poruchách rovnováhy z jiných příčin, tedy zejména senzomotorická stimulace a záleží zejména na vybavení pracoviště, jakou konkrétní techniku (nebo spíše pomůcky) vybereme. Možné jsou:

- cvičení na úsečích,
- cvičení na balančních sandálech,
- cvičení na balónech,
- cvičení na trampolíně, twisteru, swingeru,
- cvičení na speciálních labilních polštářích z pěnového materiálu (AirTex),
- senzomotorická stimulace chodidla (šlapání oblázků, používání speciálních rohoží, výhoda je např. kombinace s vodoléčbou. Šlapací střídavé koupele, kdy na dně je rohož mají dobrý vliv jak na stimulaci chodidla tak na prokrvení DK.),
- Frankelovo cvičení.

Senzomotorika je pro pacienty s C-M-T výhodná z mnoha důvodů - trénuje porušenou propriocepci, pomáhá stabilizovat kotník (zejména vhodné u stavů po distorsích) a koleno, které má tendenci

k rekurvaci. Existuje mnoho typů pomůcek a mnoho cvičebních sestav, takže cvičení (které je vždy dlouhodobé) nemusí být pro pacienty monotónní a nudné, a po zacvičení pod dohledem fyzioterapeuta může pacient pokračovat v autoterapii doma.

3. Svalové a kloubní bolesti na DK a HK:

Vznikají hlavně v důsledku svalové nerovnováhy a deformit. K ovlivnění bolestí užíváme hlavně následující techniky:

- Protahování svalů a šlach s tendencí ke zkrácení :
Je nutnou prevencí vzniku deformit a tím i bolestí. Pacient musí být důkladně instruován (u dětí provádíme instruktáž za přítomnosti rodičů) a protahování musí provádět sám každý den. Jednou vzniklé kontraktury se konzervativní cestou již upravit nedají. Protahovat je nutné hlavně Achillovy šlachy, plantární aponeurosu a extenzory nohy a prstů DK. Pokud jsou již výrazně vytvořeny kladívkové prsty, vznikají často bolestivé otlaky na dorsech prstů, kde se prsty dotýkají obuvi a otlaky na plantární straně v oblasti hlaviček metatarsů. Nutné je s pacientem prodiskutovat vhodnou obuv, pořídit ortopedické vložky do bot (viz dále).
- Pasivní procvičování kloubů, mobilizace, trakce.
- Masáže, měkké techniky, strečink plosky a dlaně.
- Vodoléčebné procedury: vířivky, LTV v bazénu, subakvální masáže.
- Elektroléčba: lze použít nejrůznější formy elektroléčby, které mají analgetický efekt - např. TENS nízká a středofrekvenční proudy, UZ, různé formy termoterapie atd..

4. Bolesti páteře:

Vznikají nejčastěji v důsledku vadných pohybových stereotypů, skoliosy i nevhodného životního stylu. Využíváme stejných rehabilitačních technik jako u ostatních vertebrogenních obtíží:

- LTV dle kinesiologického rozboru.
- Senzomotorika - cvičení na balónech, úsečích.
- Cvičení s terabandy.
- Prvky reflexní lokomoce (hlavně u skolios).
- Metody manuální medicíny: mobilizace, manipulace trakce, měkké techniky, ...
- LTV v bazénu a další formy vodoléčby.
- Masáže.
- Elektroléčba a další prostředky fyzikální terapie.
- Vždy je cílem pacienta řádně instruovat v autoterapii a motivovat ho k pravidelnému cvičení doma.

Je třeba si uvědomit, že oslabení DK musí být kompenzováno jinými oblastmi hybného systému, které jsou tak chronicky přetěžovány. Proto u HMSN stejně jako ostatních chronických onemocnění hybného systému dochází po určité době k vyčerpání těchto kompenzačních mechanismů a v kritické době kolem 45.- 50. roku věku je značná tendence k dekompenzaci - zhoršují se bolesti přetěžovaných úseků páteře i kloubů a celkově se zhoršuje mobilita pacienta. Tomu se musíme snažit předcházet již ve chvíli, kdy byl pacient diagnostikován - pravidelné preventivní cvičení, udržování dobré funkce kardiovaskulárního aparátu a celkové fyzické kondice, stejně jako podrobný rozbor a odpovídající korekce pracovních návyků a úprava designu pracovního místa (ve spolupráci s ergoterapeutem) jsou nejučinnější prevencí.

5. Jemná motorika HK:

Je postižena zejména u pacientů s pokročilejšími interosseálními atrofiemi. Zde využíváme prostředků ergoterapie. Cílem je zlepšit koordinaci jemné práce rukou. U těžšího asymetrického postižení se snažíme pacienta přeučit tak, aby některé práce začal dělat druhou, dosud méně používanou rukou. Dalším cílem je pacienta seznámit s možnými pomůckami, které mu mohou usnadnit běžné činnosti v domácnosti (různě modifikované úchyty např. na sporák, vodovodní kohoutky, atp.). Dále je ergoterapeut nutný pro otestování funkční kapacity pacienta, což je důležité jednak u dětí při výběru školy a budoucího povolání a také u pacientů, kde je nutno uvažovat o rekvalifikaci.

6. Kardiovaskulární trénink:

V důsledku svalového oslabení je zvýšená energetická náročnost běžných fyzických aktivit jako je např. chůze. Pacienti s HMSN mají také často sníženou kardiovaskulární výkonnost, pokud inklinují k sedavému stylu života. Proto je třeba pacienty stimulovat k pravidelné přiměřené fyzické aktivitě a

tím i kardiovaskulárnímu tréninku, výhodné jsou zejména např. jízda na kole či plavání. Tak se udržují v dobré kondici a bez problémů mohou zvládat všechny běžné denní činnosti, které jsou pro ně energeticky náročnější než pro zdravého jedince.

II. Protetická péče:

Vhodná obuv a individuálně zhotovené vložky do bot, mají velmi dobrý efekt. Přinášejí úlevu od bolesti, korigují postavení nohy a do určité míry zabraňují progresi deformit, zároveň zlepšují stabilitu a stereotyp chůze. Vložky mají změkčený přední díl, aby byl snížen tlak na hlavičky metatarzů a podložení exkavace nohy. Korektory na prsty DK mohou snížit progresi kladívkových prstů či hallux valgus a tak i minimalizovat bolestivé otlaky a rozvoj event. bursitid.

Obuv musí být lehká. Pod špičkou by měla být pevná podrážka, aby byla opora pro oslabené lumbrikální a interosseální svaly a nedocházelo ke zbytečnému přetěžování extenzorů prstů. V přední části boty musí být dostatek místa co do šířky i výšky, aby nevznikaly deformace prstů a otlaky. Bota by měla být vyšší, nejlépe kotníčková, aby stabilizovala kotník, s vysokým pevným šněrováním přes měkký jazyk který zabrání otlakům na dorsu nohy. Podrážka musí být z pevného, ale ne tvrdého materiálu, aby absorbovala otřesy při chůzi (porézní gumové materiály). Takové požadavky splňuje většina kvalitní sportovní obuvi (zejména basketbalové boty jsou vhodné), která je též pro pacienty esteticky přijatelná. Je vhodné, aby pacient nosil obuv s pevnou podrážkou i doma a maximálně se vyhýbal chůzi naboso. Předchází tak zbytečnému kompenzačnímu zhoršování svalové dysbalance a snižuje riziko distorzí a jiných úrazů.

Podle stadia postižení je též nutno pacientovi zajistit vhodné pomůcky pro lokomoci - vycházkovou hůl, francouzské hole, chodítka. Cílem je, aby chůze byla minimálně energeticky náročná a maximálně bezpečná.

Lázeňská péče:

Pacienti, kteří trpí HMSN mají nárok na komplexní lázeňskou péči 1x za dva roky. Nejčastěji indikovanými lázněmi jsou: Jánské Lázně, Velké Losiny, Klimkovice, Dubí, Vráž, Jáchymov, Teplice v Čechách, Mšené, Bílina. Přínos lázeňské péče pro pacienty je nesporný. Intenzivní každodenní individuální tělesná výchova kombinovaná s vodoléčebnými a dalšími lázeňskými procedurami nemůže být nikdy plně nahrazena pouhou ambulantní rehabilitační péčí. Lázeňskou léčbu má značný efekt na celkovou kondici jak fyzickou tak psychickou. Každodenní cvičení pod odborným dohledem fyzioterapeuta je pro pacienta příležitostí naučit se dostatek cviků, které může sám cvičit doma. Pravidelná autoterapie je nutnou součástí prevence progresu onemocnění (prevence kontraktur a sekundárního rozvoje deformit), dává pacientovi možnost ulevit si od bolesti sám a hned, napomáhá udržovat dobrou kondici a je základem aktivního přístupu pacienta k chorobě. Navíc má pacient v lázních možnost setkat se stejně či podobně postiženými pacienty a poučit se od nich, vyměnit si vzájemně zkušenosti. Výhodou je jistě i to, že pacient na určitou dobu unikne od každodenních domácích a pracovních starostí a má možnost věnovat se pouze sám sobě a svému zdraví. Pro nemocné, kteří bydlí daleko od většího rehabilitačního centra jsou lázně často jedinou možností jak podstoupit komplexní rehabilitační léčbu včetně vodoléčby a dalších procedur.

Povinností všech rehabilitačních pracovníků je pravidelně pacientův stav kontrolovat, konzultovat s ním konkrétní aktuální obtíže a podle toho rehabilitační program pravidelně upravovat. Rehabilitační program musí být každému pacientovi „ušit na míru“. Nutné je i pacienta náležitě motivovat a přesvědčit ho, že pouze aktivním přístupem může obtíže spojené s touto chorobou překonat.

Ortopedická péče o pacienty s nemocí CMT

MUDr. Pavel Smetana

Ortopedická klinika dětí a dospělých 2.LF UK ve fakultní nemocnici Motol přednosty Doc. Dr. T. Trče provádí celé široké spektrum ortopedické operativy od léčení vrozených vad dětí, vykloubených nebo dysplastických kyčlí, pes equinovarus nebo různých délkových defektů končetin apod., tak obvyklé operativy dospělé ortopedie, tj. náhrady kloubů, různé korekční ostetomie, ale i operace páteře apod. Patří sem i péče o onkologické pacienty, řešení zánětů kostí a kloubů, běžně jsou prováděny arroskopické operace kol., ramenních kloubů, hlezna.

Ortopedická klinika dětí a dospělých navazuje na tradici tzv. II. Ortopedické kliniky z Karlova nám. 1, jejichž přednosty byli např. profes. Popelka a prof. Hněvkovský. Právě již z této doby je klinika známa jako pracoviště věnující se také neurogenním postižením pohybového aparátu. V posledních 30 ti letech se klinika věnuje léčbě a operativě postižených dětí a následně i dospělých pacientů s DMO. Tato práce je spjata zejména se jmény Doc. V. Smetany a as. Schejbalové. Během této doby bylo odoperováno několik tisíc pacientů s DMO. Zkušenosti a znalosti získané z této části našeho programu se snažíme využívat i při jiných neurogenních onemocněních jako je spina bifida (MMC), ale právě také u nemoci CMT. Péče o takové pacienty je specifická, diferencovaná od normální populace.

Maximum ortopedického postižení u nemoci CMT je v oblasti nohy a hlezna DK, kdy dochází k typické deformaci nohy ve smyslu pes excavatus, pes cavovarus s rozvoj příčného plochonoží s přetížením zevní hrany chodidla, je převaha invertorů nad evertory nohy, bývá zkrácena Achillova šlacha. V určitém procentu postižených vidíme naopak těžkou planovalgizitu nohy.

Onemocnění CMT je postižení stále neurologicky progredující. Taktika léčení vychází z individuality pacienta, z prognózy dalšího vývoje postižení a potřeb pacienta. Komplexní léčba jak konzervativní tak operační by měla být vedena ve spolupráci všech oborů, které se danou problematikou zabývají. Základem konzervativní terapie je REH, cvičení, fyzikální terapie, z ortopedického hlediska je to kalceotická péče, tj. vybavení pacienta ortopedickými vložkami a ortopedickou obuví, či využití protetiky a ortetiky (limitace pohybu kloubu, různé aparátky).

Cílem ortopedické operační léčby by mělo být zabránění vzniku strukturálních deformit nebo korekce deformit již vzniklých. Prevence přechodu změn funkčních v morfologické by měly být cílem všech zúčastněných. Operovat můžeme obecně na měkkých tkáních s cílem obnovit rovnováhu postižených svalů. Provádíme tenotomie, prodloužení či transpozici (přenesení) šlach, nebo operujeme na kostech a kloubech, kdy provádíme různé klínové osteotomie a arthrodezy (ztužení) kloubů. Nejčastěji jsou to Steindlerova operace zkrácené plantární fascie a krátkých svalů nohy, prolongace AŠ, arthrodezy subtalo a klínovité osteotomie tarsu nohy a patní kosti.

Po operačních zákrocích musí následovat intenzivní rehabilitace, snažíme se využít spolupráce s fyzioterapeuty již v době pooperačního nutného sádrování, které se snažíme zkrátit na co nejmenší možnou dobu. K zabránění atrofie postižených svalů se snažíme uplatnit možnosti elektrostimulace i v sádrovém fixačním obvazu. Naše klinika dospěla při dlouhodobých zkušenostech z operativy neurogenních vad k tomu, že operační léčení je nedílnou součástí rehabilitace, které má další rehabilitaci umožnit a dát tak základní podmínky pro stoj a chůzi s nejmenší nutnou korekcí s protetickými a kalceotickými pomůckami.

Důležité je časování operace. Ta by měla předcházet morfologickým změnám nebo vzniku kožních otlaků a ulcerací, měla by vést k zlepšení mobility pacienta, tedy možnosti jeho sebeobsluhy a umožnění výkonu povolání. Naším krédem je pro pacienta něco udělat, nikoliv jen s ním něco udělat.

Závěrem bych chtěl apelovat na zákonodárce, že nejsvízelnějším problémem je financování zdravotnictví, kdy do systému vtéká méně prostředků než je potřeba a paušální systém platby

nemocnic je neúnosný, protože prostě nestačí pokrýt potřebné náklady na léčení. Je chvályhodné, že je snaha se informovat či pomoci jedné skupině postižených spoluobčanů, nicméně mohli bychom prezentovat další obrovské skupiny postižených dětí a dospělých, které na naší pomoc teprve čekají. Snad bych jen mohl připomenout, že počet vrozených vad naopak stoupá.

Děkuji za pozornost

Společnost C-M-T v ČR – její poslání a dosavadní činnost

Ing. Roman Folvarský

Dámy a pánové,

v následujících minutách bych Vás chtěl seznámit se Společností C-M-T a s její dosavadní činností.

V roce 1998 jsme s několika kamarády při lázeňském léčení začali uvažovat o vytvoření nějakého spolku, který by sdružoval pacienty s nemocí Charcot-Marie-Tooth. Věděli jsme o nemnoha pacientech se stejným onemocněním, ale nedokázali jsme vymyslet cestu, jak oslovit další. Proto nám přišlo velmi vhod, když jsme v březnu 1999 dostali od lékařů motolské nemocnice pozvání ke schůzce. V pozvání jsme byli dotázáni, zda bychom nechtěli založit občanské sdružení.

Ještě na tomto setkání jsme se rozhodli založit asociaci, jež by spojovala lidi s chorobou CMT, jejich rodiny, přátele a odborné lékaře. Vytvořili jsme přípravný výbor, a ten učinil všechny potřebné kroky k založení právního subjektu. V červnu byla na Ministerstvu vnitra ČR zaregistrována Společnost C-M-T.

Společnost C-M-T si stanovila několik základních bodů své činnosti, své cíle:

- cílem sdružení je především poskytovat pomoc a podporu CMT pacientům i jejich rodinám.

Proto chce zejména:

- zlepšovat informovanost rodin, odborníků i veřejnosti o problematice CMT,
- organizovat setkání a edukačně-rekondiční pobyty pacientů a jejich rodin,
- vytvořit seznam lékařů a dalších zdravotnických odborníků seznámených s CMT problematikou,
- vytvořit seznam výrobců a dodavatelů pomůcek vhodných pro CMT pacienty,
- shromažďovat finanční prostředky jak pro organizování podpůrných programů, tak pro výzkum CMT,
- zprostředkovávat komunikaci mezi pacienty a institucemi.

Pro zlepšení informovanosti jsme spolu s lékaři motolské nemocnice vytvořili dva typy informačních letáčků. Stručnější z nich obsahuje pouze informace o Společnosti C-M-T. Druhý letáček obsahuje kromě informací o Společnosti i informace o chorobě samotné - co je to choroba CMT, co je pro ni typické, jaká je dědičnost u CMT, jak se CMT diagnostikuje, jak se léčí. Letáček rovněž obsahuje seznam látek (léků), které jsou toxické pro periferní nervový systém a mohou způsobit zhoršení symptomů u pacientů postižených CMT a doporučení, že než se začnou tyto léky užívat, aby se pacienti poradili se svým lékařem o jejich možných vedlejších účincích.

Letáčky jsme se snažili různými cestami doručit pacientům s CMT. Letáčků se nám podařilo rozdat řádově několik set, ale je to stále málo. Reakce pacientů nebyla příliš velká, a tak byl počet členů Společnosti C-M-T na přelomu roku 1999 a roku 2000 nízký - přibližně 30 členů a dalších 30 příznivců.

Přestože členská základna nebyla příliš široká, koncem roku 1999 jsme sestavili poměrně rozsáhlý dotazník, jehož prostřednictvím jsme chtěli zjistit okruh problémů, které pacienty s CMT trápí nejvíc. Pacienti velmi otevřeně popisovali svoje zkušenosti s nemocí, průběh onemocnění, problémy se studiem, se získáním zaměstnání s komunikací s lékaři, se státní správou a zdravotními pojišťovnami. Popisovali svoje zkušenosti s různými typy léčby, rehabilitace, zkušenosti s užíváním léků apod. Počátkem příštího roku mám v plánu rozeslat dotazníky i dalším novým členům Společnosti a opět provést jejich analýzu. Analýzou prvních dotazníků jsme zjistili, že téměř všichni pacienti se chtějí setkávat s odbornými lékaři a rehabilitačními pracovníky a také s pracovníky sociálních odborů, aby se mohli poradit, jakými sociálními dávkami by mohli alespoň částečně kompenzovat své postižení.

Na setkání v únoru tohoto roku jsme pozvali rehabilitační lékařku paní MUDr. Alenu Kobesovou, zástupce neurologického oddělení pana MUDr. Radima Mazance a zástupce ortopedického oddělení pana MUDr. Pavla Smetanu. Jako hosté se našeho setkání zúčastnili také paní profesorka Eva Seemanová, pan doc. Václav Smetana a pan doc. Martin Bojar. Po obsáhlých přednáškách

následovala diskuse, ze které vyplynula potřeba pohlížet na pacienty CMT z mnoha pohledů najednou. Lékaři motolské nemocnice nám nabídli vytvořit specializovaný seminář, kterého se budou účastnit odborní lékaři z různých pracovišť a budou na něj zváni pacienti s CMT ke komplexnímu posouzení zdravotního stavu. Výsledkem semináře by měl vždy být komplexní návrh pro další léčení. Odborný seminář začal svoji činnost ještě před letními prázdninami a pokračuje dodnes. Pacienti jsou do semináře zváni jednou za měsíc.

Dalším výsledkem analýzy dotazníků byl fakt, že pacienti s CMT nevědí jak rehabilitovat. Proto na únorovém setkání vystoupila paní MUDr. Kobesová s přednáškou o základních principech rehabilitace. Zároveň nám nabídla možnost absolvovat pravidelné rehabilitační kúry pod jejím vedením. Cílem spolupráce s rehabilitačním oddělením motolské nemocnice je stanovit specializované postupy rehabilitace pacientů s CMT. Od jara letošního roku řada členů a příznivců Společnosti C-M-T tuto možnost využila.

Třetím velkým problémem pacientů s CMT je dostupnost lázeňské léčby. Základem pro udržení zdravotního stavu (respektive pro snížení progresu nemoci) je pravidelná rehabilitace a to zejména rehabilitace formou lázeňského pobytu. Z několikátýdenního pobytu v lázních dokážeme čerpat síly po dobu několika následujících měsíců. Po necelém roce si tělo začne velmi důrazně říkat o další přísun energie. A zde nastává problém. Lázeňská léčba se žadatelům přiznává podle tzv. indikačního seznamu pro lázeňskou léčbu. Pacienti s onemocněním CMT jsou posuzováni podle skupiny VI/8 - Nervosvalová onemocnění primární, sekundární a degenerativní. U této skupiny lze komplexní lázeňskou léčbu poskytnout **zpravidla 1x za 2 roky**, v případě operací a úrazů provázených delší imobilitou i častěji.

Ministerstvo zdravotnictví ČR při formulaci této podmínky vycházelo z faktu, že stupeň postižení u pacientů s CMT je velmi variabilní. To je pravda, ale z vlastní zkušenosti vím, že výše uvedená věta je nešťastně formulována, respektive mnoho revizních lékařů si ji chybně vykládá. Možnost každoročního opakování komplexní lázeňské léčby podmiňují **pouze** prodělanou operací nebo úrazem provázeným delší imobilitou.

V letošním roce se připravovalo nové znění indikačního seznamu, proto jsme se se svými připomínkami obrátili na Ministerstvo zdravotnictví ČR a zároveň jsme požádali o pomoc i Neurologickou společnost při České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Zklamáním pro nás bylo, že na naši prosbu z Neurologické společnosti nikdo nereagoval. Na druhou stranu jsme byli potěšeni reakcí pana ing. Martina Kepřty, ředitele Českého inspektorátu lázní a zřidel z Ministerstva zdravotnictví ČR, který vzal naše připomínky k novému indikačnímu seznamu v úvahu.

Věřím, že nový indikační seznam bude k nám, pacientům s CMT, vstřícnější.

Veškerá činnost Společnosti C-M-T se bohužel točí jen kolem několika desítek pacientů s CMT, které máme jako členy nebo příznivce evidovány v našich databázích. Protože nemáme seznamy pacientů s CMT, nedařilo se nám oslovit širší okruh lidí a přemýšleli jsme o možnosti kontaktovat odborné lékaře z celé České republiky formou osobních dopisů a představit naše občanské sdružení. Začali jsme shánět seznamy profesních spolků lékařů - neurologů, ortopedů, genetiků a rehabilitačních lékařů. Vtom nám přišla nabídka prvního místopředsedy Senátu pana Havlíčka k uspořádání tohoto semináře. Věřím, že tento seminář přispěje nejen k větší odborné informovanosti lékařů, ale také jejich prostřednictvím k rozšíření povědomí o Společnosti C-M-T. Za to patří panu Havlíčkovi, Senátu, hostům, sponzorům a všem ostatním, kteří se na pořádání této akce podíleli, můj velký dík.

Závěrem bych vás chtěl seznámit s jednou horkou novinkou z Ministerstva zdravotnictví ČR, která se týká tzv. indikačního seznamu. Zástupce Ministerstva zdravotnictví ČR mne informoval, že byly zastaveny práce na tvorbě nového indikačního seznamu. Nový indikační seznam měl být připojen k novému zákonu o všeobecném zdravotním pojištění. Projednávání návrhu tohoto zákona bylo přerušeno a tím se nepracuje ani na novém indikačním seznamu. Podle informací z ministerstva nebyly od profesního spolku neurologů žádné výhrady k formulacím, které se týkají naší nemoci. Bylo mi doporučeno, abychom ve spolupráci s vámi, odbornými lékaři, zformulovali větu, za jakých podmínek lze přiznat komplexní lázeňskou léčbu pacientům s CMT. Vyzývám vás, abyste nám v této věci pomohli, protože připomínky Společnosti C-M-T nemají takovou váhu, jako vaše odborné připomínky. Pomozte nám, prosím.

Ještě mi dovolu,te, abych vás informoval, kdo a jakým způsobem se může stát členem Společnosti C-M-T. Členem Společnosti C-M-T se může stát každý, kdo vyjádří souhlas se stanovami společnosti. Stanovy jsou prosté a obsahují pouze několik povinností, a to jako u každé společnosti tohoto typu se musí platit členský příspěvek, který byl pro rok 2000 stanoven na 300,- Kč za rok. Dále dodržovat stanovy společnosti a aktivně se podílet na chodu společnosti. Pro vstup do Společnosti C-M-T stačí

oslovit kontaktní osobu, která je uvedena na našich informačních materiálech nebo nás např. kontaktovat přes naše internetové stránky na adresách www.skhradeckralove.cz/c-m-t/ nebo www.lf2.cuni.cz/projekty/c-m-t. Na těchto stránkách najdete rovněž některé odborné materiály a také odkazy na zahraniční stránky, které se bezprostředně týkají choroby CMT a občanských sdružení obdobného zaměření jako u Společnosti C-M-T.

Děkuji za pozornost.

Zkušenosti s chorobou CMT z pohledu pacienta a sociální problematika CMT – současné možnosti a perspektiva

Ing. Josef Zajíc

Vážení hosté, dámy a pánové,

chtěl bych se s vámi podělit o zkušenosti nás, kolegyň a kolegů disponujících chorobou Charcot-Marie-Tooth, jak z hlediska zdravotních problémů, tak i ostatních aspektů. Jsou to poznatky, zkušenosti lidí z řad CMT i jiných, s nimiž se setkávám v lázních, rehabilitačních ústavech, rodině.

Jelikož mé sdělení nesměřuji jen k lékařské veřejnosti, dovoluji si hovořit i o věcech zcela typických, známých v problematice této nemoci.

Naše onemocnění způsobuje poruchu periferních nervů, vyznačuje se pozvolnou progresí, postihuje horní a dolní končetiny. Projevy jsou velmi variabilní i v rámci jedné rodiny. Je to nemoc dědičná, opět s různou variabilitou u jednotlivých rodin. Dle diskuse s lidmi se domníváme, že v menším množství se nemoc objevuje již v útlém dětství, nejčastěji příznaky vycházejí najevo v období dospívání, puberty. Dalším takovým zlomovým obdobím je u žen porod, dále chřipkové onemocnění a velká fyzická nebo snad i psychická zátěž.

Uvedené projevy mají za následek zhoršenou chůzi, zvláště v nerovném terénu, za kluzka s častým zakopáváním. Problematická je i chůze do schodů a ze schodů. Typické jsou deformace kostí v kotnících, prstech a s tím doprovodné silné otlaky. U rukou dochází k výraznému úbytku drobných svalů, zhoršení motoriky, nemožnost špetky, drobných úchopů. Při prochladnutí je pak umění otevřít zámek, platit mincemi, ale i nalistovat stránku. Velkým problémem je rovnováha. Za šera, tmy, v davu, tj. pokud chybí vizuální kontrola s podložkou, působíme dojem podnapilé osoby, respektive mnohdy nejsme schopni kontroly vůbec. Problém je se i zastavit na ulici a popovídat si se sousedem, aniž bychom se nemuseli něčeho držet nebo aniž bychom stále nepřeshlapovali. Některé z nás trápí bolesti v zádech, kulatění zad. To vše se samozřejmě v globálu projevuje příznaky větší únavy, vyčerpaností, zakopáváním, včetně častých pádů. Je zde rovněž typické to, co pro většinu onemocnění: zvýšená psychická zátěž se velmi nepříznivě projevuje na fyzické kondici, větší progresivitě choroby. Dále i zde může chřipka mimo spouštěcího efektu rovněž nezvratně zhoršit zdravotní stav. Z příznaků, které se snad ani neuvádějí v literatuře, můžeme uvést handicap se sluchem, kdy špatně rozumíme za doprovodné zvukové kulisy. Snad mohu uvést, že několik z nás má problémy i s určitou ztuhlostí svalů v obličejové a ústní oblasti včetně ztuhlého jazyka. Projevují se např. v dětství neschopností udělat žvýkačkou bublinu, pískat na prsty, ale později např. v horším vyslovování složitých a cizích slov, artikulaci za chladna.

Pro většinu z nás se noční můrou stává období, kdy my, naše děti nebo někdo z blízkých nastolí otázku založení rodiny. Genetika jde mílovými kroky, dovede odpovědět na mnoho otázek před krátkým časem ještě nezodpověditelných, ale pořád je zde slůvko „co když“. A když už bychom věděli, jak na to, je zde problém finančně velmi náročného vyšetření v zahraničí.

Jak se poprat se zdravotními obtížemi, nemocí. Myslím si, že základem je správný životní režim, zdravý životní styl, tj. minimalizovat konzumaci alkoholu, zdravě jíst co do nutriční i energetické hodnoty potravin, nešidit spánek, být co nejvíce v pohodě a přiměřeně se fyzicky realizovat. Je to klasika, ale určitě to platí a všichni v tom máme rezervy.

Odpovídající tělesná aktivita spočívá také v odborně doporučené rehabilitaci a má velký význam. Mnoho z nás si říká, cvičení mě nevyléčí, a já sám si pamatuji na období ve věku kolem osmnácti let, kdy jsem po sedmi týdnech pobytu odjížděl z lázní a byl velmi frustrován tím, že nejsem zdravý a nohy mám stále slabé a křivé. Dnes vím, že pravidelným cvičením a každoročním absolvováním lázní člověk zpomalí progresi choroby, a jak se mezi námi říká „dobíjí baterky“ na další rok. Problém je však v tom, zda nám lékař nebo revizní lékař lázně každoročně napíše, resp. schválí. Neboť dle stávajícího

výkladu to může učinit třeba jen jednou za dva roky, jak mnozí z nás mohou potvrdit. Myslíme si, že léčen by měl být každý z nás, u koho se objektivně prokázala choroba i pokud nejsou příznaky jasně viditelné, a to včetně lázeňské péče. Argumentaci zodpovědných lidí z exekutivy na každoroční lázeňskou péči za předpokladu úrazu nebo operace nesdílíme. I zdravý člověk má po operaci či úraze za určitých podmínek nárok na lázeňskou péči. Dále musíme uvést, že v letošním roce jsme se obrátili na Českou lékařskou společnost J. E. Purkyně, konkrétně Neurologickou společnost, ohledně aktualizace indikačního seznamu. Odpověď - reflexe druhé strany nebyla. Věříme, že se nejedná o konečné stanovisko. K lázním bych chtěl ještě dodat a snad se na mě kolegové po dětské infekční obrně nebudou zlobit, ale ti vybojovali v indikačním seznamu lázně každý rok, a to možná i proto, že jich je více a jsou tím lépe slyšet. Nemyslím si, že by CMT byla méně závažnou chorobou, snad i naopak.

Nyní zpět k rehabilitaci. Doporučuji co nejvíce plavat, jezdit na kole, chodit na masáže, akupresuru. Velmi důležité je krátké ranní a večerní cvičení, strečink. Mrzí nás, že např. velmi důležité a efektivní cvičení ve vodě, v bazénu máme hrazeno pojišťovnou jen pětkrát za čtvrtletí, což je opravdu málo. Výborná je podle mého názoru hipoterapie nebo prostě jízda na koni. Jde o to překonat strach, vždyť stačí projížďka v kroku. Posílíme tím ty drobnější svaly, které jsou při klasickém cvičení většinou potlačovány svaly silnějšími, většími. Nezanedbatelný je samozřejmě přenos biorytmu zvířete na jezdce. Dále si myslím, že nám velmi dobře dělá protahování např. plosek, ohýbačů kolen, mobilizace zápěstních kůstek a nártu. Já o tom alespoň lékaře a rehabilitační sestřičky přesvědčuji. Na posilování prstů rukou je výborné a promiňte mi ten výraz, prohrabování se např. ve vědru se semeny hrachu.

Naším většinou hlavním lékařem, partnerem v boji s nemocí je neurolog. Bohužel výsledkem návštěv je většinou zpráva, která konstatuje, jak choroba pokročila. S lítostí mnoho z nás proto návštěvy u tohoto lékaře redukuje. S neurologem bychom měli konzultovat užívání léků, i když samozřejmě lék, který by nás vyléčil, neexistuje. Ale vasolidační, neotropní léky na prokrvení, výživu buněk nám určitě neuškodí. A to nemluvím o užívání vitamínů, ale i enzymů, i když to je věc diskutabilní. Neurolog nám rovněž může napsat doporučení na rehabilitaci.

U dětského neurologa bychom měli konzultovat prevenci, léčbu našich dětí, u kterých se na základě genetického vyšetření nebo vyšetření EMG potvrdilo onemocnění, aniž by byly patrné výraznější klinické příznaky. Je třeba, dle nás laiků, pokud to jde vyvarovat se situace, např. chřipky, která by mohla být spouštěčem nemoci.

U mnohých z nás i přesevšechno choroba postupuje a dochází k výrazným deformacím spodních částí dolních končetin. Jde to tak daleko, že chůze, každý krok je jeden velký problém. A nastává otázka, operace nebo ne. I mezi lékaři jsou názory různé, v řadách neurologů jsou odpůrci. Mohu z vlastní zkušenosti říci, že po zpevnění kotníků, včetně odstranění deformací, se cítím jako nový člověk. A strach z toho, že během tříměsíčního pobytu v sádře ochabnou slabé svaly ještě více, se u mne nepotvrdil.

Krátce k protetice. O tom, že správné boty jsou pro nás skoro to nejdůležitější na světě, nemusím mluvit. A sladění našeho dobrého pocitu s názorem a erudicí lékaře protetika hraje velmi důležitou roli. Italský lékař Paulo Vinci, který zde byl na jaře a sám disponuje CMT, kladl dle mého mínění na boty a vložky do bot největší význam. Velkým každodenním pomocníkem pro mnoho z nás jsou kompenzační pomůcky, např. zapínadla knoflíků, speciální nůžky apod. Hrazení těchto mnohdy ne levných pomůcek je ze stran zdravotních pojišťoven dle nás nedostačující.

Dovolím si ze slov, která jsem přednesl v této části, vytáhnout problémy, na které bych zaměřil pozornost úředníků exekutivy. Zkuste přehodnotit své názory, jejichž výsledkem jsou vládní, ministerská a jiná nařízení, co se týče nároků nás pacientů CMT na lázeňskou péči každý rok, zařazení do rizikové skupiny na očkování proti chřipce, nároků na bezplatnou vitaminovou léčbu a nároku na protetické a kompenzační pomůcky. Více rehabilitace hrazené pojišťovnamí, akvaprocudur nám též pomůže, zrovna tak jako vyšší hrazení nově zkušných léků (Thioctacid).
Děkujeme.

Ted' k některým sociálním aspektům, které jsou většinou problémem všech zdravotně postižených. Do jara letošního roku nás zdravotně postižené trápil problém zaměstnávání osob se změněnou pracovní schopností a se změněnou pracovní schopností s těžším postižením z důvodu, že stanovený počet 4,5% resp. 0,5% měl pouze charakter nařízení vlády čis. 384/91 Sb. Vymahatelnost plnění byla tudíž

velmi problematická a ne nepodstatná byla i skutečnost, že mezi ZPS s TZP se řadili pouze držitelé invalidních důchodů, kteří byli schopni vykonávat soustavné zaměstnání jen za zcela mimořádných podmínek. Množství těchto lidí absolutně nemohlo směrné číslo 0,5% naplnit.

V loňském roce, resp. letos došlo k posunu, ale je otázkou, nakolik výhodnému pro zdravotně postižené a nakolik pro zaměstnavatele, podnikatele. Vládní nařízení bylo sice nahrazeno zákonem č. 167/99 Sb., což by z hlediska vymahatelnosti bylo v pořádku, ale následným nařízením vlády č. 228/2000 Sb. byl problém nepříliš šťastně zjednodušen na povinnost zaměstnávat 5 procent osob se ZPS s tím, že není specifikován požadavek na osoby se ZPS s TZP. Ještě horší jsou takzvané náhrady plnění odběrem zboží nebo prostě zaplacením půlnásobku průměrné měsíční mzdy. Ano, slyšíte dobře, zaměstnavatel například se 100 zaměstnanci, pokud ročně zaplatí cca. 7000 Kč, nemusí zaměstnávat občana se ZPS respektive ani ZPS TZP. K 15. 2. příštího roku budou úřady práce poprvé kontrolovat plnění tohoto zákona a jsme určitě zvědaví na výsledky.

Rovněž vytváření tzv. chráněných dílen s dotací státu je velmi problematickou záležitostí a více než polovina žádostí podnikatelů je spekulativních. Možná bychom měli i empatie v podnikatelské problémy, ale nestálo by za to, aby podobné dílny zřizoval stát jako neziskové organizace?

Velmi bychom přivítali diskusi na patřičných místech exekutivy ohledně zařazení lidí s CMT do skupin co se týče vyhlášky č. 182/91 Sb., tj. například průkazů ZTP a z toho vyplývajících vazeb na poskytnutí příspěvků třeba na zakoupení motorového vozidla. Zařazení dle nás, ze zkušeností z různých okresů, je velmi subjektivní. Jedná se například o posouzení tzv. těžké paraparézy dvou nebo všech končetin či těžkých funkčních poruch i na základě několika postižení pohybového aparátu.

Mnoho z nás absolvovalo nebo dříve či později bude absolvovat cestu na okresní správu sociálního zabezpečení ve věci důchodu. Každý z nás více či méně měl v této záležitosti mrazení v zádech. Ale naše choroba a mnohdy dokonce životní situace nás často k této proceduře donutí. CMT je natolik závažné onemocnění, že můžeme bez obav o důchod požádat. Velmi záleží na tom, aby ošetřující lékař přesně specifikoval naše zdravotní problémy, například popsal oboustranně funkční postižení koňské nohy, drápotitou opičí ruku a podobně. Posudkový lékař je koneckonců také člověk, a na druhou stranu jsou lidé, kteří o důchod žádají ze spekulativních důvodů.

Skoro na závěr mi dovoluje ještě zmínku o dosti ožehavé věci. Mnoha z nás se při invalidním důchodu naskytne příležitost přivydělat si, což při výši důchodu a potřebám zabezpečit chod domácnosti, rodiny, není zanedbatelná záležitost. Je i názor, že u určitých chorob není plný invalidní důchod klasickým příjmem, ale jedná se o tzv. částku pro zabezpečení obecně ztížených životních podmínek. A nyní, pokud nemáme důchod, který má omezené množství lidí, tj. kdy můžeme za mimořádných podmínek pracovat, nastává rébus. Můžeme nebo nemůžeme si přivydělat? Odpověď zní: i při klasickém plném invalidním důchodu je to možné, včetně příjmu ze závislé činnosti. Ale doporučuji nuance konzultovat na příslušné správě sociálního zabezpečení.

Děkujeme za pozornost a za nabídku diskutovat o všech problémech.

Děti s diagnózou CMT, jejich začleňování do kolektivu zdravých dětí a následná integrace

Jitka Jiráková

Děti s nemocí CMT jsou většinou správně diagnostikovány okolo třetího roku jejich života nebo se od narození ví, že dítě má nemoc CMT od jednoho z rodičů.

Má dcera Tereza od věku jednoho a půl roku navštěvovala jesle. Poté začala chodit do mateřské školy. Ve třech a půl letech jí spadl palec a následně se jí začala deformovat pravá noha. Přestože měla fyzické postižení při chůzi, děti ji mezi sebe přijaly velmi hezky a rády jí pomáhaly, zejména při sebeobsluze, při chůzi do schodů atd. To vše pod odborným pedagogicko-psychologickým vedením dvou učitelek. Individuálním přístupem Terezku zapojovaly do všech hravých činností a přiměřených tělovýchovných aktivit, např. ranních cvičení a pohybových her s výjimkou běhu a zátěže nohou. Cílevědomě kladly důraz na to, aby se Terezka cítila mezi zdravými dětmi dobře, jako jedna z nich. Přitom fyzické nároky na ni musely být přiměřené, aby dítě nebylo přetěžováno. Absolvovala s dětmi krátké vycházky, delší pak na mechanickém vozíku. Intelpekt Terezky byl neporušen. Mentálně stačila svým vrstevníkům. Po celou dobu její docházky do mateřské školy nebyla požadována ze strany vedení mateřské školy žádná integrace.

Po návštěvě mateřské školy šla Terezka se svými vrstevníky do základní školy. Do školy chodila ráda a s velmi dobrým prospěchem. Zlom nastal, když se vyměnila ve čtvrté třídě paní učitelka, která neměla žádné zkušenosti s postiženým dítětem. Proto jsem si domluvila schůzku s vedením školy a s paní učitelkou, kde jsem vysvětlila, že dcera má zhoršenou jemnou a hrubou motoriku. Paní učitelka vše pochopila a začala s dcerou dělat doplňovací cvičení a krátit diktáty. V tomto školním roce šla dcera na první korekční operaci. Po dobu její hospitalizace jsem byla ve spojení s paní učitelkou a vše, co ostatní děti dělaly ve škole, jsem probírala s dcerou. Po této hospitalizaci dcera udělala v domácím léčení všechny potřebné školní práce. Paní učitelka nás třikrát do týdne navštěvovala doma. Vysvědčení jsme uzavřely řádně jako ostatní děti ve škole.

V páté třídě jsme opět vystřídal paní učitelku, a tím začaly nové problémy. Tyto problémy jsem bohužel nedokázala vyřešit sama, a proto jsem sháněla někoho, kdo by měl podobné potíže. Přes dětskou lékařku jsem se dozvěděla o existenci speciálního pedagogického centra. Do jednoho integračního centra, které sídlí v Praze 4 - Krči, v Hurbanově ulici, jsem zašla. Speciální psychologické, pedagogické a sociální pracovnice mne vyslechly. Po této mé schůzce se spojily se zástupci základní školy a začaly s integrací mé dcery. S pedagogickým sborem začaly vytvářet integrační plán. Myslím, že v tomto integračním plánu velmi dobře pojaly upevňování vazeb mezi žáky, úlevy při psaní (delší časový limit, doplňovací cvičení, upřednostňování ústní zkoušky, zkrácení délky pravopisných cvičení a diktátů), při výletech a exkurzích doporučily individuální doprovod. Třídy s integrovanými dětmi by měly být zařízeny podle odpovídajícího typu postižení (např. počítačem, speciálními židlemi, žíněnkami, zajištěním kmenové třídy v přízemí). Rovněž by se při integraci mělo pamatovat na vhodný výběr mimoškolních aktivit (např. škola v přírodě, kroužky).

Tímto jsem chtěla říci, že bych se velmi přikláněla k tomu, kdyby budoucí učitelé věděli více o možnosti integrovat postižené děti do základních škol. Lékaři by měli rodičům poradit a napsat jak diagnózu, tak i popsat konkrétní omezení ve schopnostech jejich dětí. V ordinaci lékařů by měl být seznam jak odborných lékařů, kteří se zabývají léčbou pacientů s diagnózou CMT, tak i speciálních integračních center a rehabilitačních středisek. Domnívám se, že čím dříve se spojí lékaři, rodiče, školní zařízení a speciální pedagogická centra, tím dříve proběhne potřebná integrace. Pokud je integrace provedena včas a dobře, nenastanou žádné problémy a stresy jak pro dítě a jeho rodiče, tak pro učitele.

TEXT INFORMAČNÍHO LETÁKU SPOLEČNOSTI C-M-T

Co je to choroba CMT (Charcot-Marie-Tooth)?

Je to nejobvyklejší dědičná neuropatie, která postihuje zhruba čtyři tisíce Čechů. CMT je rozšířena celosvětově, vyskytuje se ve všech rasách a etnických skupinách. Přestože byla objevena již roku 1886 třemi lékaři (Jean-Marie Charcot, Pierre Marie a Howard Henry Tooth), onemocnění zůstalo pro lékaře i širokou veřejnost záhadou. U pacientů s CMT se postupně zhoršuje hybnost dolních (a posléze i horních) končetin jako následek poškození jejich periferních nervů. Svaly na končetinách slábnou, protože postižené nervy je dostatečně nestimulují. Navíc dochází i ke zhoršování funkce sensorických nervů, zprostředkovávajících vnímání bolesti, doteku, hluboké citlivosti atd. Na rozdíl od svalových dystrofií, při nichž je postižena svalová tkáň, choroba CMT postihuje nervy, které svaly zásobují. *CMT není smrtelné onemocnění a nijak nezkracuje očekávanou délku života.*

Co je typické pro CMT?

Jedním z prvních znaků je obvykle vysoce klenutá noha. Při další progresi onemocnění se objevují strukturální deformity nohou. Vzniká tzv. pes cavus s kladívkovitými prsty na nohou. Poměrně časté je i přepadávání nohy a podvrtnutí kotníku. Postupující oslabování svalu vede k problémům v chůzi, běhu a udržování rovnováhy. Přepadávání nohy způsobuje zakopávání, kterému se pacienti brání tím, že při chůzi vysoko zvedají kolena. U některých pacientů se svalová slabost může objevit i na úrovni stehen. V důsledku svalové atrofie mohou být postiženy rovněž funkce ruky, hlavně jemná motorika, například psaní.

Úbytek nervového zásobení na končetinách může vést též ke ztrátě sensorických funkcí. Bývá snížena schopnost rozlišit horkou od studené, a stejně tak i schopnost rozlišovat předměty dotekem. Stupeň postižení se může u různých pacientů velmi lišit, a to dokonce i v rámci jedné rodiny. Dítě může, ale nemusí být hůře postiženo než jeho rodič.

Jaká je dědičnost u CMT?

Dědičnost CMT je většinou autozomálně dominantní. To znamená, že pokud jeden z rodičů má onemocnění (nehraje roli, zda otec nebo matka), existuje padesátiprocentní pravděpodobnost, že ho přeneše na svého potomka. Dědičnost u CMT však může být i recesivní nebo X-vázaná. V zájmu určení typu dědičnosti by měl každý pacient navštívit genetickou poradnu, neurologa nebo jiného lékaře seznámeného s problematikou CMT.

Jak se CMT diagnostikuje?

Dokonalý diagnostický postup u CMT zahrnuje posouzení svalové atrofie, testování svalových a sensorických odpovědí, vyšetření rychlosti nervového vedení, stejně jako podrobnou osobní a rodinnou anamnézu. CMT typu 1A, 1X a HNPP mohou být v dnešní době přesně diagnostikovány též analýzou DNA z krve pacienta. Někteří lidé mohou nést genetickou výbavu pro CMT, a přesto nemají žádné klinické symptomy. Variabilita ve stupni tělesného postižení spolu s nedostatečnou znalostí CMT problematiky mezi lékaři vede často ke stanovení nesprávné diagnózy.

Jak se CMT léčí?

V současnosti neexistuje specifická léčba CMT. Doporučuje se rehabilitace a přiměřená tělesná aktivita k udržení svalové síly a vytrvalosti. Vhodná ortopedická obuv a nejrůznější podpůrné prostředky pomohou vylepšit kvalitu života u většiny pacientů. U některých pacientů je třeba přistoupit ke korektivní ortopedické operaci nohy v zájmu udržení pohyblivosti. Dlahování, vhodná cvičení či korektivní operace pomáhají udržet i dostatečnou funkci rukou.

Neurotoxické látky

Tyto látky jsou toxické pro periferní nervový systém a mohou způsobit zhoršení symptomů u pacientů postižených CMT.

Adriamycin

Alkohol
Amiodaron
Chloramphenicol
Cis-platina
Dapsone
Diphenylhydantoin
Disulfiram
Ethionamide
Glutethimide
Hydralazin
Isoniasid
Megadávky vitamínu A
Megadávky vitamínu D
Megadávky vitamínu B6 (Pyridoxin)
Metronidazol
Nitrofurantoin
N₂O – oxid dusný (opakovaná inhalace)
Penicilin (pouze vysoké i.v.dávky)
Penicilamin
Perhexiline
Taxol
Vincistine
Zlato

Lithium, Misomidazol a Zoloft používat se zvýšenou opatrností.

Dříve než začnete užívat jakýkoliv lék, poraďte se se svým lékařem o jeho možných vedlejších účincích.

Co je to Společnost C-M-T?

Společnost C-M-T je občanské sdružení založené v červnu 1999. Cílem společnosti je především poskytovat pomoc a podporu CMT pacientům a jejich rodinám:

- zlepšovat informovanost rodin, odborníků a veřejnosti o problematice CMT,
- organizovat setkání a edukačně-rekondiční pobyty pacientů a jejich rodin,
- vytvořit seznam lékařů a dalších zdravotnických odborníků seznámených s CMT problematikou,
- vytvořit seznam výrobců a dodavatelů pomůcek vhodných pro CMT pacienty,
- získávat peníze na výzkum CMT,
- zprostředkovávat komunikaci mezi pacienty a institucemi.

IČO: 69346909

Bankovní spojení:

IPB Praha 1
Senovážné náměstí 32
číslo účtu:
156 897 053 / 0300

Kontaktní adresa:

Společnost C-M-T
Jitka Jiráková
Hanusova 935/31
140 00 Praha 4

e-mail: c-m-t@post.cz
www.lf2.cuni.cz/projekty/c-m-t/
r.folvarsky@telecom.cz

Na vydání sborníku se finančními dary podílely tyto firmy:

Severočeské doly, a.s.

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

KONTAKTY:

- Roman Folvarský - 0603 491727, 02/81911043, folvasky.roman@euromedia.cz
- MUDr. Pavel Seeman - FN Motol 24433300, pavel.seeman@lfmotol.cuni.cz
- MUDr. Martin Bojar - FN Motol 24436801, martin.bojar@lfmotol.cuni.cz
- MUDr. Soňa Nevšímalová - FN Praha 2, snevsi@lf1.cuni.cz
- MUDr. Radim Mazanec - FN Motol, radimmaz@hotmail.com
- MUDr. Petr Vondráček - FN Brno - Bohunice, pvondrac@fnbrno.cz
- MUDr. Alena Kobesová - FN Motol, alenamudr@post.cz
- MUDr. Pavel Smetana - FN Motol
- Ing. Josef Zajíc, 0602 463104
- Jitka Jiráková, 02/61215118

Telefonní číslo na ústřednu FN Motol je 24431111.