

Hereditární polyneuropatie



CMT team, 2.LF UK a FN Motol
Praha

Hereditární neuropatie

Heterogenní skupina poruch periferních nervů



Postižení pohybu, citlivosti a autonomních funkcí



Prevalence 30 / 100 000



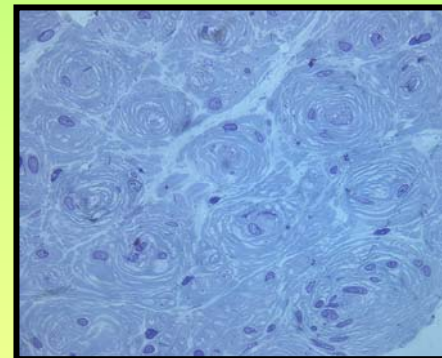
Nejčastější genetické neuromuskulonemocnění

Klasifikace hereditárních neuropatií

Dříve (19. + 20.století)

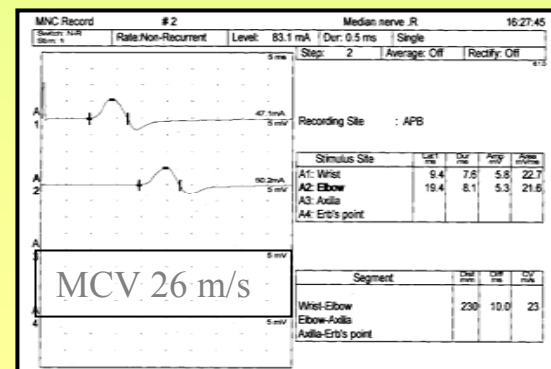
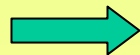
- klinický obraz choroby
- způsob dědičnosti – AD, AR, X vázaný

- nervové biopsie



Onion bulbs

- Elektromyografie
(Dyck, Lambert 1968)



MNCV
n.medianus

Klasifikace hereditárních neuropatií

Dnes (90.léta 20.stol. + 21.století)

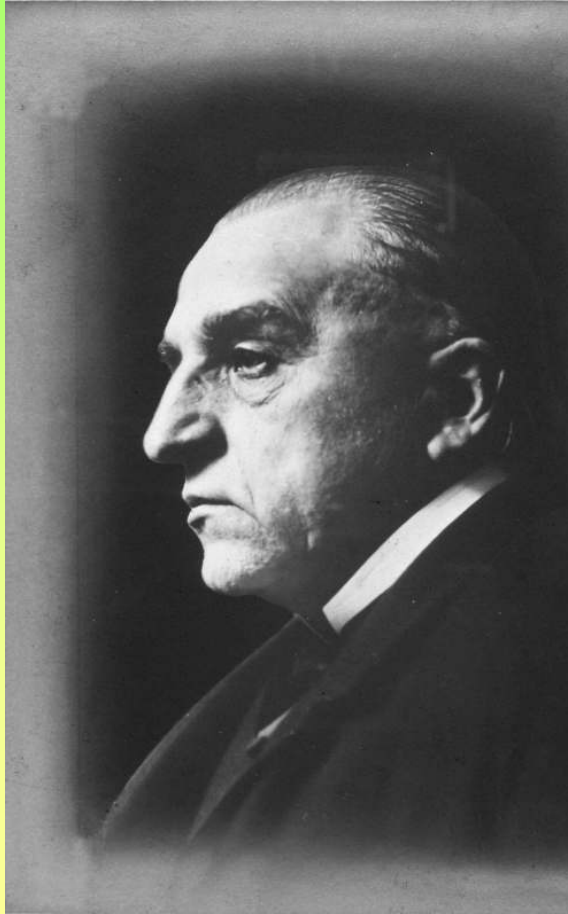
- **molekulární genetika**
- odhalení rozlišných genetických defektů
- **2006 je známo více než 34 genů**, jejichž mutace působí 90% dědičných neuropatií s různým typem dědičnosti



Klinické dělení hereditárních neuropatií dle P.J.Dycka (2005)

- **hereditární motorické a sensorické neuropatie (HMSN) - nejčastější - eponymem je nemoc Charcot-Marie-Tooth**
- **hereditární motorické neuropatie (HMN)**
- **hereditární sensorické neuropatie (HSN)**

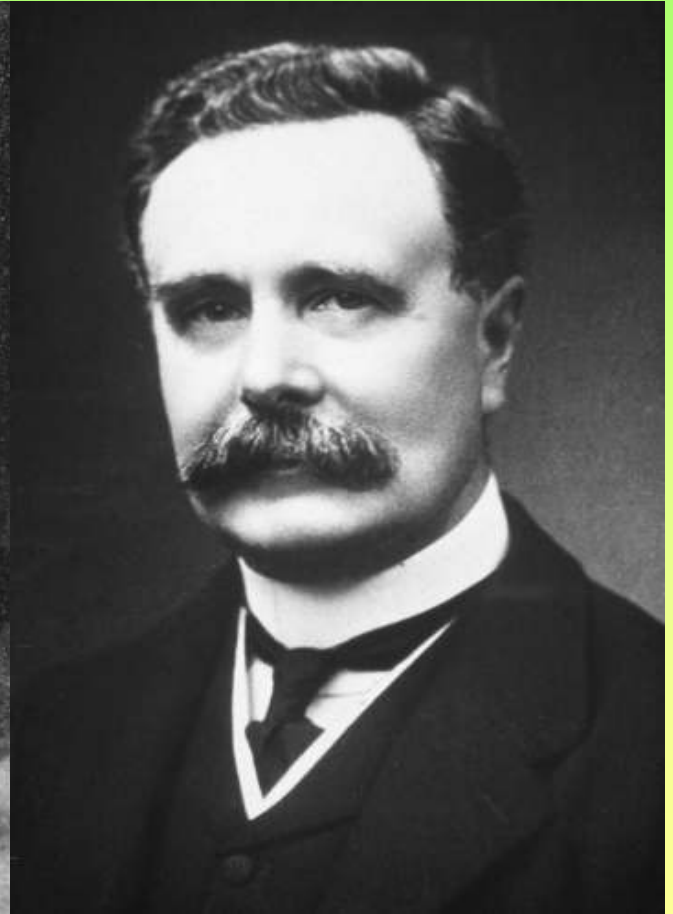
Choroba Charcot-Marie-Tooth 1886



J.-M. Charcot



P. Marie



H.H. Tooth

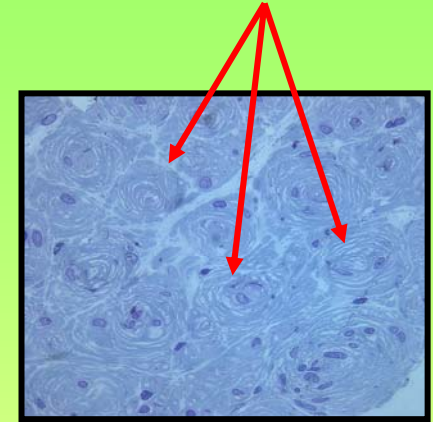
Co je choroba Charcot-Marie -Tooth ?

- nejčastější hereditární neuropatie – prevalence 1:2500
- heterogenní skupina (syndrom CMT) klinicky podobných nemocí periferních nervů
- odlišují se geneticky, elektrofyzilogicky a histologicky

Klasifikace HMSN /CMT/ (Dyck a Lambert 1993)

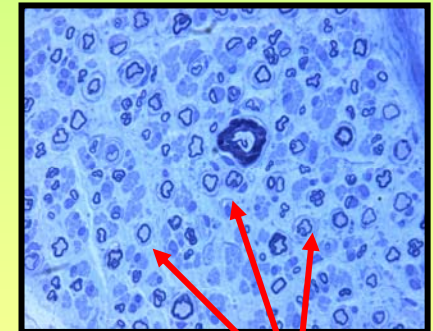
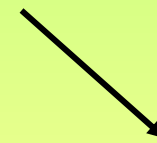
- **HMSN 1 – demyel. forma CMT 1**

(pomalá rychlost vedení vzruchu nervem)



- **HMSN 2 - axonální forma CMT 2**

(normální rychlost vedení vzruchu nervem)



- HMSN 3 - hypertrofická neuritis-Dejerine Sottas
- HMSN 4 - m.Refsun - kys.fytanová
- HMSN 5 - dědičná spastická paraplegie
- HMSN 6 - HMSN s atrofií optiku
- HMSN 7 - HMSN s retinitis pigmentosa

Intermediární formy CMT

Davis, Bradley, Madrid (J GenetHum,1978Dec, 26(4), 311-349)

- MCV 25-45 m/s
- **duální léze axonu a myelinu**

CMT DI – dominantní

CMT DIA : 10q24(Verhoeven 2001)

CMT DIB : Dynamin 2 (DNM2) 19q12(Zuchner,2005)

CMT DIC : 1p34 (Jordanova, 2003)

CMT DI3 : Po, 1q22 (Mastaglia, 1999)

CMTX : Cx32 Xq13.1 (Bergoffen, 1993)

CMT 2E : NEFL, 8921 (Mersyianova, 2000)

CMT RIA - recesivní

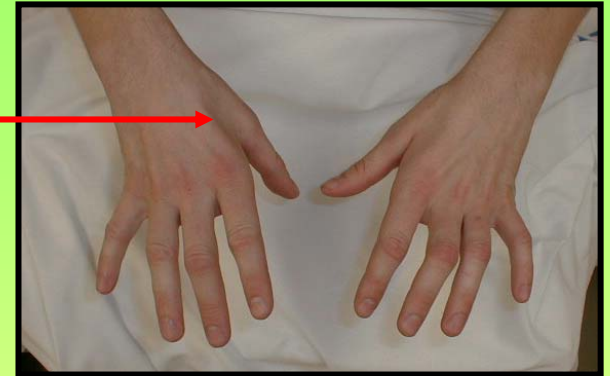
CMT RIA – GDAP1, 8q21.1 (Senderek, 2003)

Co je pro CMT typické ?

- Kombinace postižení periferního motorického neuronu a senzitivního deficitu
- Široké spektrum klinických příznaků – od hypotonického syndromu u dětí až po zvolna progredující polyneuropatii u dospělých
- Fenotypy CMT 1 a CMT 2 se překrývají

Co je pro CMT typické ?

- Chabé paresy končetin
- Svalové atrofie distálních svalů
- Snížené nebo vyhaslé reflexy
- Pes cavus



Dominantní formy CMT1

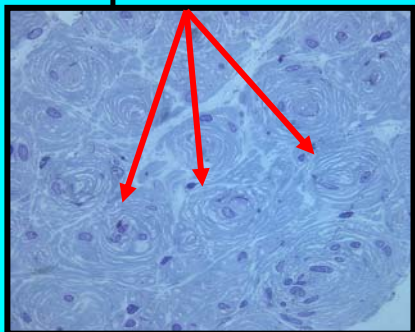
C-M-T 1A

70% všech CMT 1- inter a intrafamiliární variabilita

1991 poprvé popsána **duplikace 1.4 Mb** genu pro PMP22 v lokusu 17p11.2- p12 (Lupski 1991)

typická je deformita pes cavus

nervová biopsie - onion bulbs



CMT 1A - 17p11.2-duplikace PMP 22



CMT 1B - mutace Po genu neuropatie a kyfoskolioza

Prevalence < 5% všech CMT 1 (Nelis et al., 1996)

Divergence klinických fenotypů (Shy et al.2006, Seeman et al., 2004)

Porucha sluchu (Seeman, Mazanec et al.,2004)



Dominantní formy CMT 2

CMT 2A - MFN-2(mitofusín)

(Zuchner et al.,2004)

20% všech CMT 2

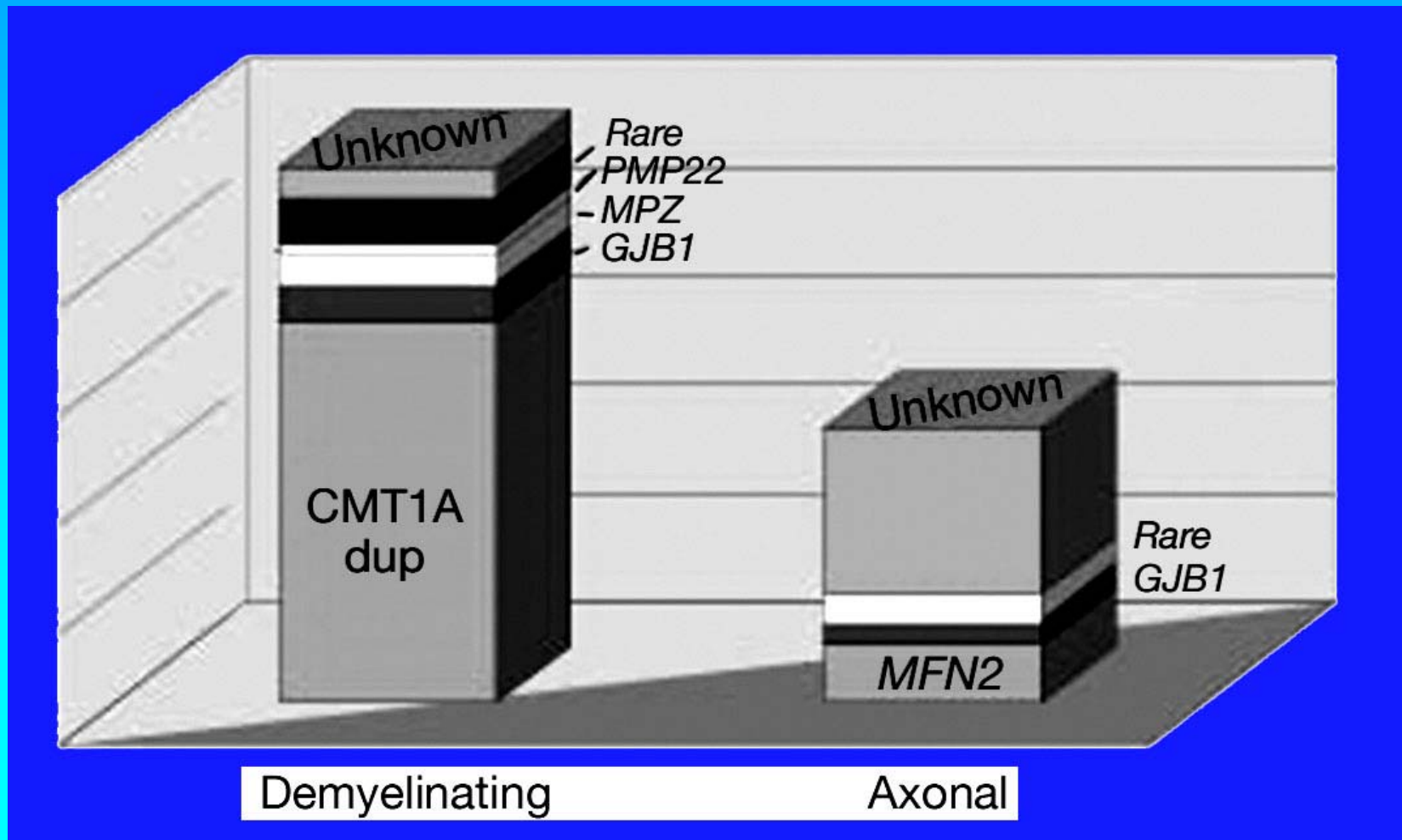
Časný nástup <10 let a rychlé atrofie nebo pozdní nástup >20 let



Rozdíly mezi *CMT1A* a *CMT2*

Nástup	1.dekáda (75%)	2-3.dekáda (75%)
Pes cavus	94%	74%
Areflexie	49%	1%
Slabost QF	28%	7%

Současné zastoupení různých forem CMT 1 a CMT2



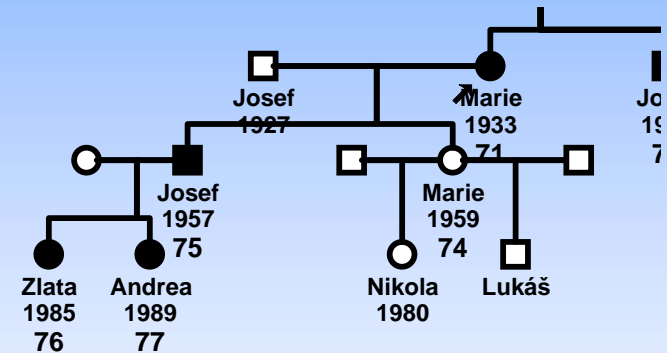
X vázaná forma CMT

CMTX - 10% všech CMT 1.typu

Connexin 32 (*GJB1*) Xq13 (Bergoffen et al.1993)

Specifika CMTX

Neexistuje přenos mezi muži →



Muži postiženi dříve a více (deformity) než ženy

NCV - muži často jako CMT 1, ženy jako CMT2

Subklinické postižení CNS - abnormní BAEP

MRI mozku : různé signálové změny T2W v BHM

CMT X - connexin 32



muži



ženy

Hereditární epizodické neuropatie

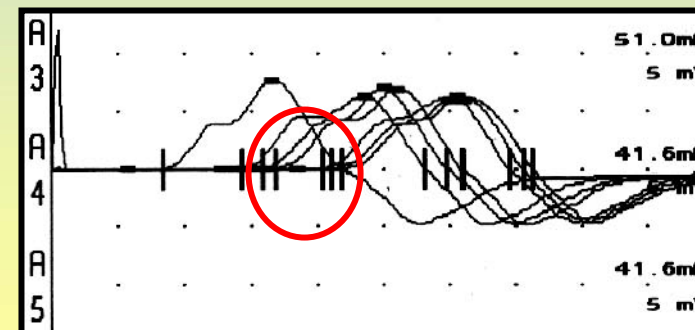
- **HNPP – hereditární neuropatie s tendencí k tlakovým parézám (tomakulózní neuropatie)**
- **HNA – hereditární neuralgická amyotrofie**

HNPP - tomakulózní neuropatie

Delece 1.5 Mb pro PMP 22 na 17p11.2 84% (Chance et al. 1993)
nejlehčí ze všech CMT neuropatií (bez deformit nohou)
nebolestivé opakované obrny -úprava dny až měsíce

n.peroneus 36%, plexus brachialis 27%,ulnaris 23%,
radialis 9%, medianus 5%

NCV- zpomalení v anatom.úžinách



Inching n.ulnaris v lokti

Hereditární Neuralgická Amyotrofie

- Septin 9 (SEPT 9) v lokusu 17q25 (septiny se podílí na formování axoplasmatického cytoskeletu)(Kuhlenbaumer et al. 2005)
- Recidivující bolestivé parézy brachiálního plexu, vzácně lumbosakrálního (např. po imunizaci, cvičení, viroze)
- Výskyt od dětství s maximem ve 2 a 3.dekádě
- Fenotyp-krátká interpupilární distance a vertikální gyrifikace kůže na hlavě



Hereditární motorické neuro(no)patie

- Heterogenní skupina chorob s postižením periferního motoneuronu, bez poruchy čítí
- **Proximální formy** – odpovídají klasické SMA syndromy
- **Distální formy** – napodobují CMT chorobu (spinální forma CMT, distální SMA)

Distální formy HMN

Heterogenní skupina chorob klasifikovaná dle věku nástupu, typu dědičnosti a klinické progrese

7 podskupin dle Hardingové (1993)

dHMN II	→ HSP 22	12q24.3 (Irobi, Seeman, Mazanec et al. 2004)
	→ HSP 27	7q11-q21(CMT2F,CMT2L)
dHMN V	→ GARS	7p15 (CMT2D) – hlavně HK + pyr.jevy
	→ BSCL2	11q12-q14(Silver syndrom)-hlavně HK + spasticita na DK
dHMN/ALS4	SETX	9q34 (AD,časný nástup + pyramidové jevy)

Distální HMN II

klinický obraz



Hereditární senzitivní neuropatie (ulceromutilující neuropatie)

Heterogenní skupina chorob s predominantním postižením tenkých senzitivních vláken

Hlavní příznak-nebolestivé ulceromutilující defekty na nohou a rukou

Pozdější stádia spojené s amputacemi článků prstů nebo MTT

Distální svalové atrofie se svalovou slabostí

Autonomní neuropatie vzácně (alacrimia, excesivní pocení, nausea, emese)

Klasifikace HSN

HSN 1	SPTLC1	9q22.1- q22.3
HSNB1(CMT2B)	RAB 7	3q21
HSN 1B	???	3p24-p22
HSN 2	HSN2	12p13.33
HSN 3	IKBKAP	9q31
HSN 4	NTRK1	1q21-q22
HSN 5	NGFB	1p13.1

Klinický obraz HSN

HSN 1 – SPTLC1



HSNB1 – RAB7



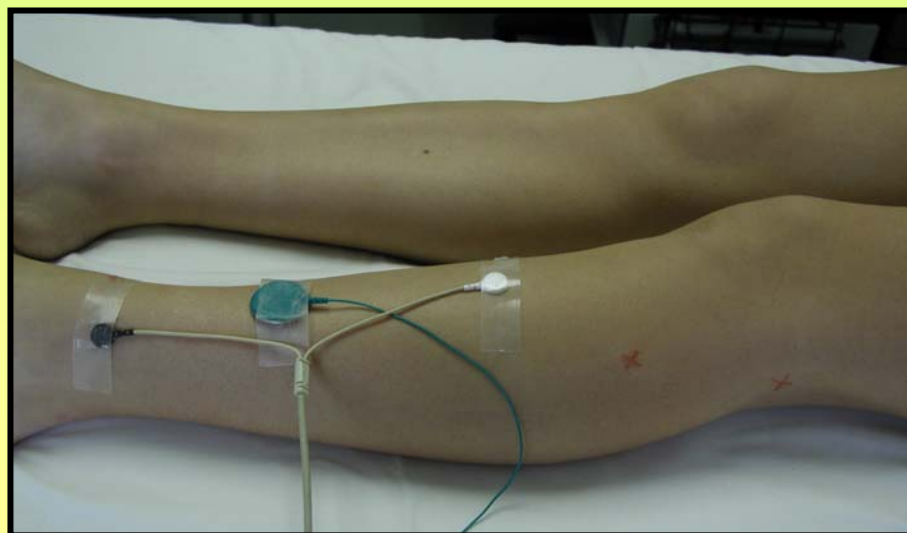
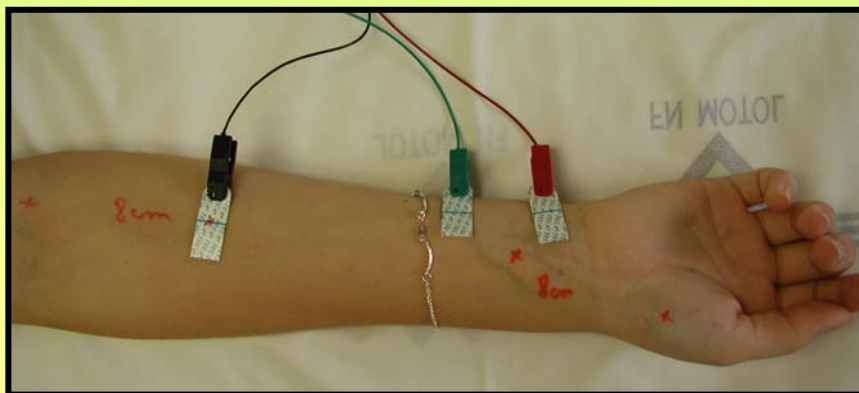
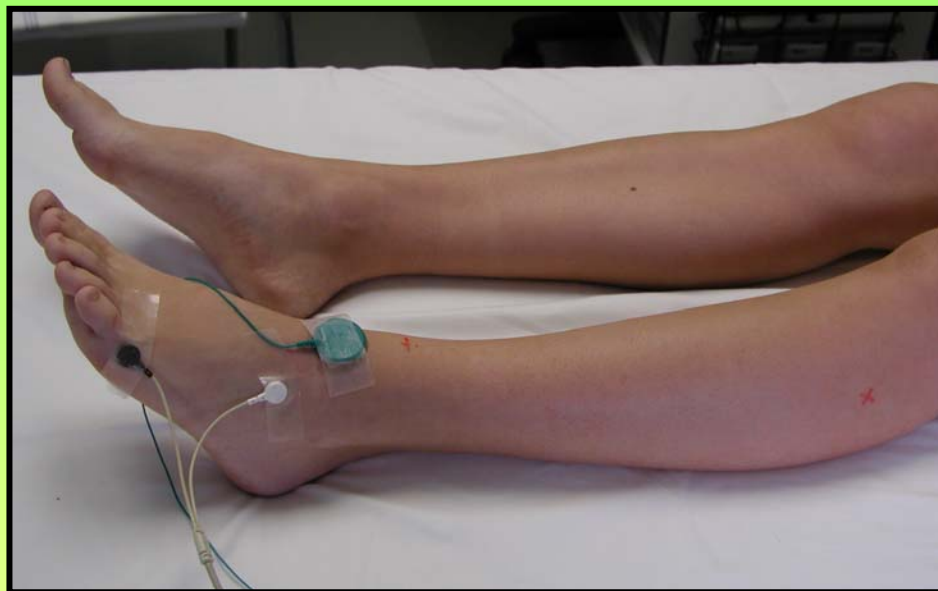
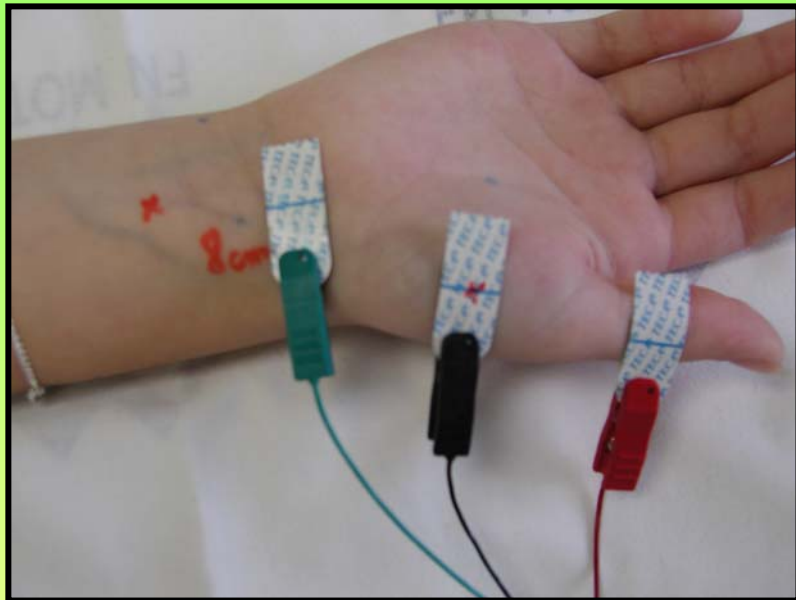
Elektrofyzilogické vyšetření

Klíčový význam k potvrzení hereditární neuropatie

Testy vedení nervem – motorické a senzitivní nervy

Neuropatie závislá na délce nervového vlákna
(těžší postižení nervů na DK)

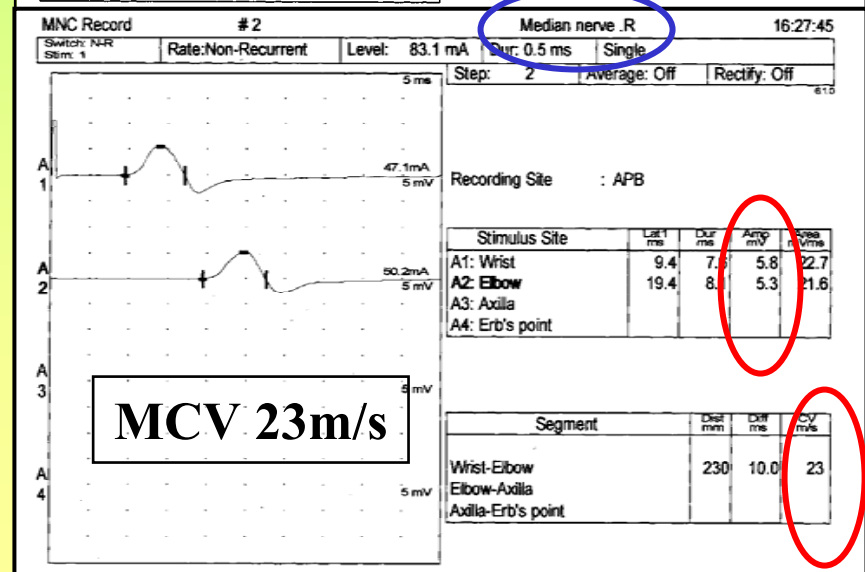
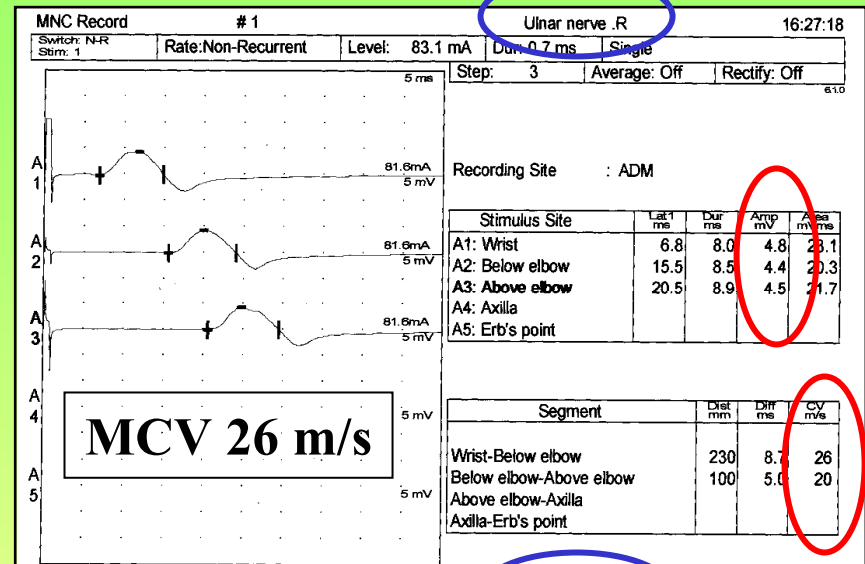
Proximální stimulace u CMT



Testy vedení u CMT 1A

MCV n.medianus na předloktí –
zpomalení pod 38 m/s

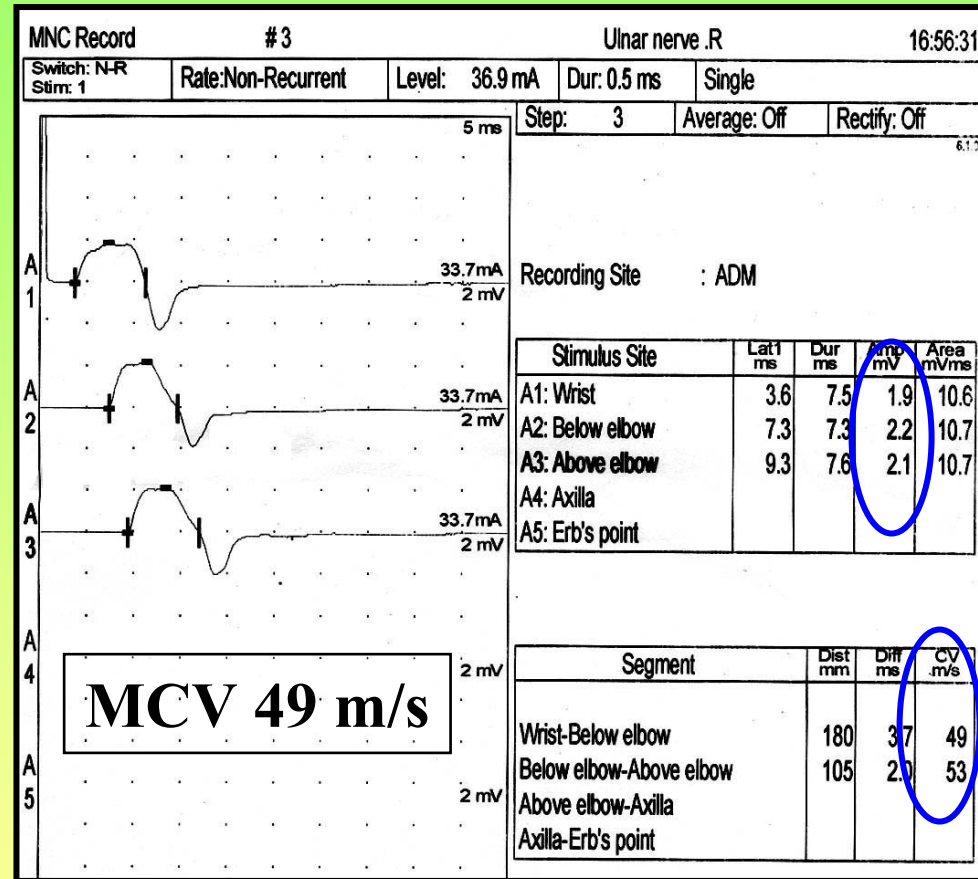
Uniformní nálezy na všech
vyšetřených nervech



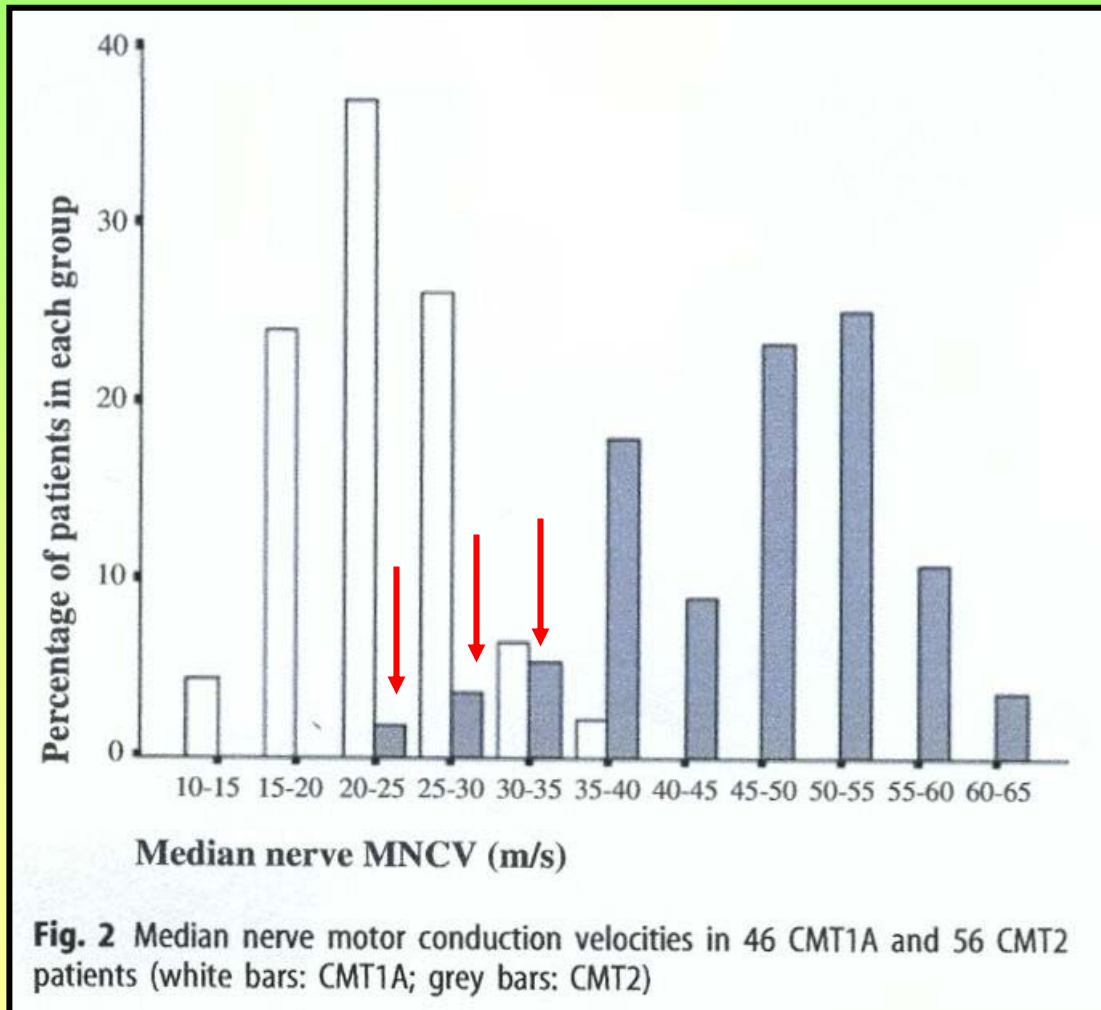
Testy vedení u CMT 2. typu

MCV medianus

na předloktí > 38 m/s

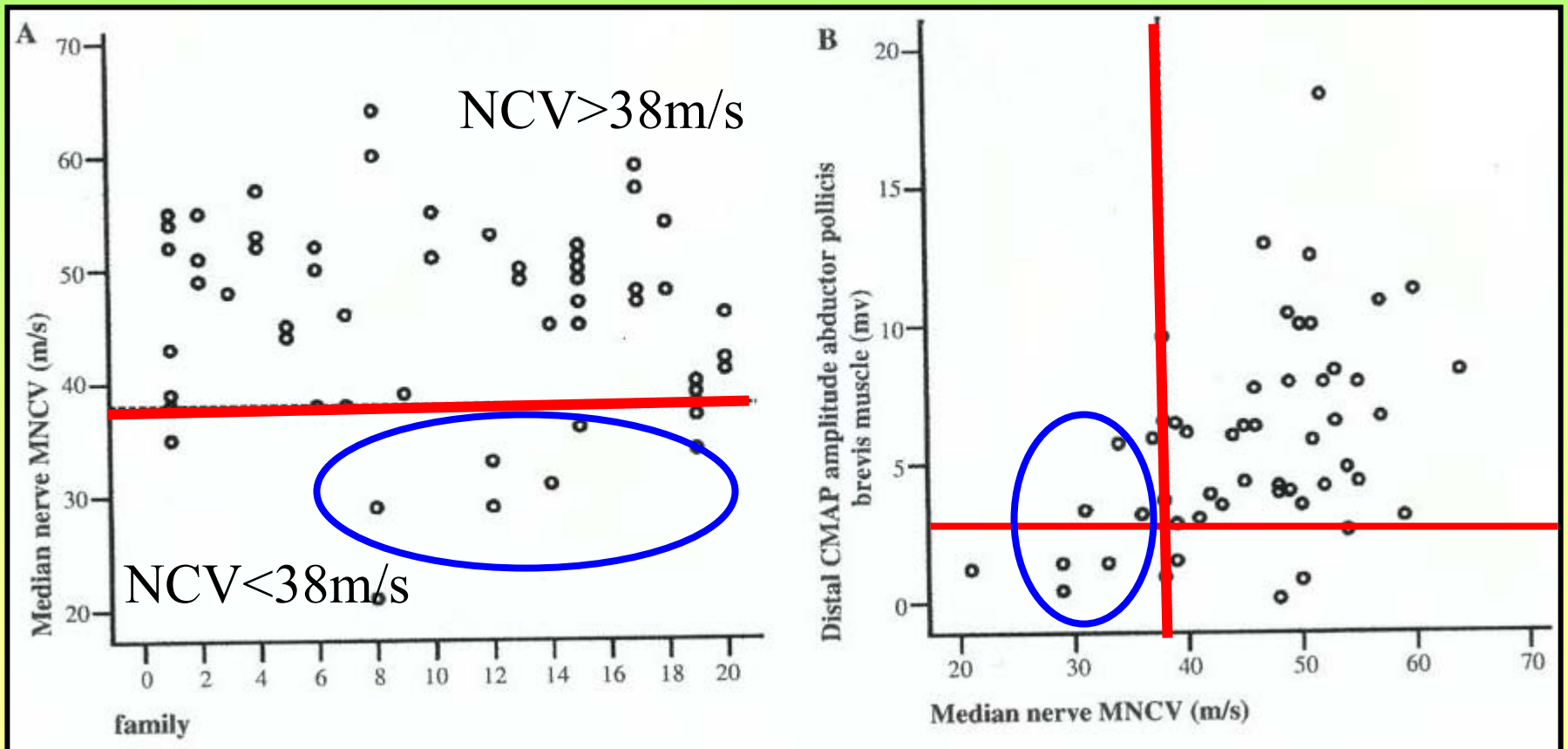


Závislost MCV n.medianus na typu CMT 1A a CMT2

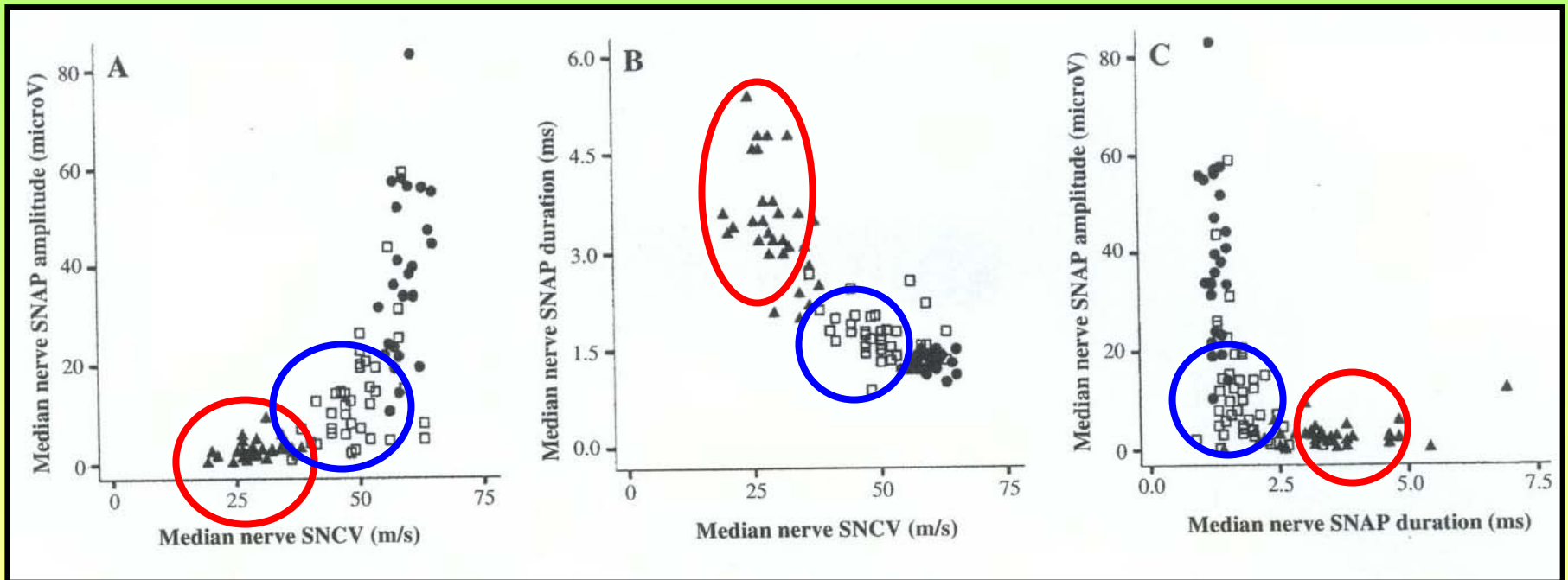


MNCV n.medianus u CMT 2

(variabilita MNCV, závislost MNCV na CMAP)



Závislost amplitudy a trvání SNAP n.medianus na typu CMT



○ CMT1A

○ CMT2

Bienfait H et al.: J Neurol (2006) 253:1572-1580.

Vyhovuje cut off kritérium dle Dycka ?

Cut off kritérium dle Dycka MCV n.medianus < 38 m/s

CMT1A – u všech subjektů MCV n.medianus < 38 m/s

CMT 2 – asi 16% subjektů MCV n.medianus < 38 m/s

- tyto subjekty časný začátek a těžší fenotyp CMT nemoci

SCV n.medianus je spolehlivější – u CMT2 je SCV > 40 m/s

CMT1A SNAP chybí u 13% CMT2 SNAP chybí u 20%

Co z výsledků plyne ???

MCV n.medianus < 38 m/s

SNAP n.medianus chybí



CMT 2

MCV n.medianus < 38m/s

výbavný SNAP a delší trvání SNAP



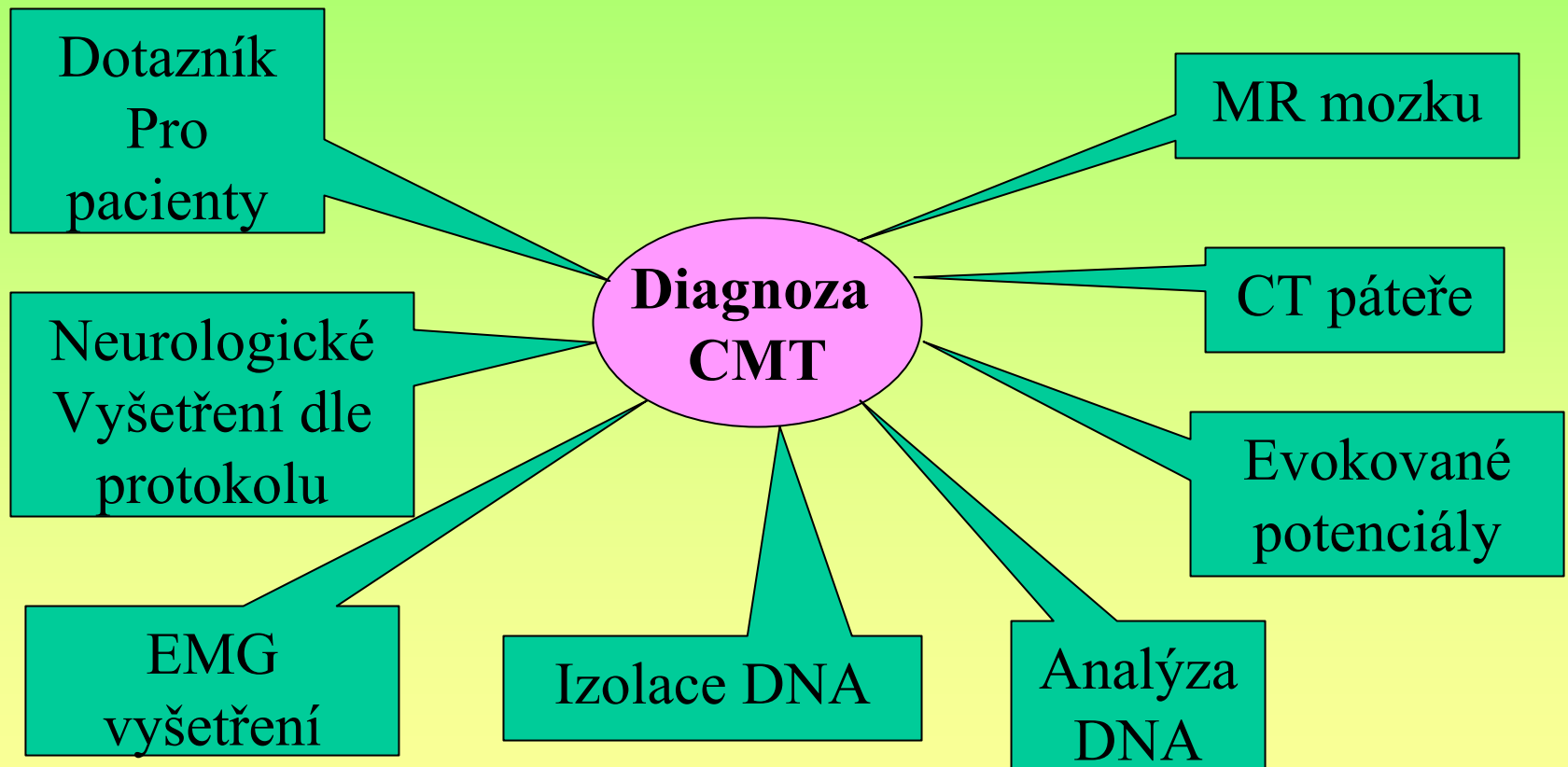
CMT1A

Jehlová EMG

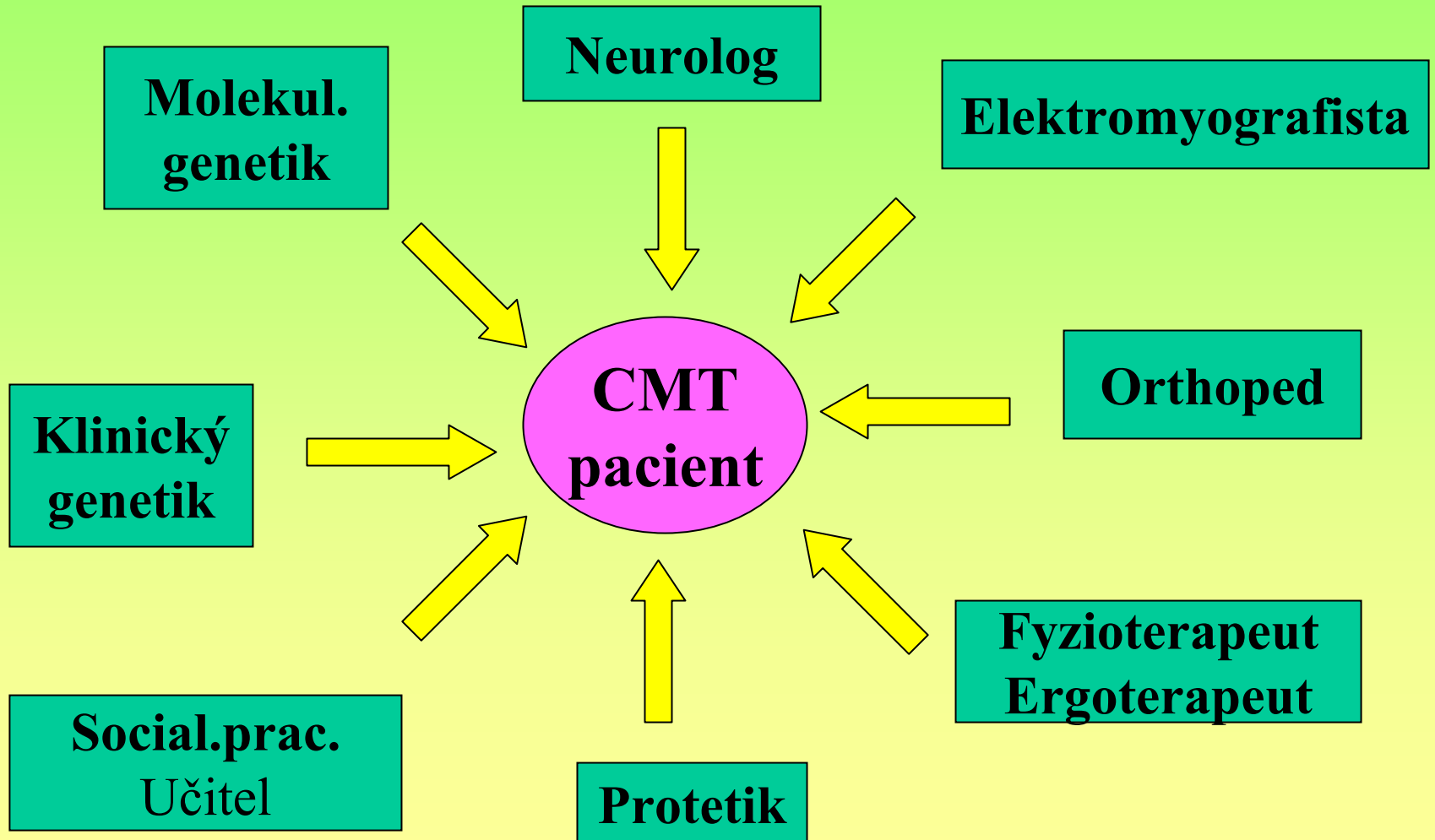
- Průkaz chronické neurogenní léze, více distálně
- Abnormní spontánní aktivita

	CMT 1A	CMT 2
m.TA	11%	21%
m.BB	0%	4%

Diagnostický algoritmus



Multidisciplinární přístup



Společnost C-M-T (občanské sdružení)

1/ zlepšení zdravotní péče

2/ spojit pacienty a zdravotníky

3/ zlepšit informovanost zdravotní a laické veřejnosti o
CMT nemoci

3/ zlepšit spolupráci se státními institucemi

(Ministerstvo zdravotnictví, Ministerstvo sociál. věcí)

4/ zlepšení spolupráce s veřejnými institucemi

(zdravotní pojišťovny, rehabilitační ústavy, lázně)

Webové stránky české CMT společnosti

www.c-m-t.cz