

Případ motorické a senzitivní neuropatie a roztroušené sklerózy mozkomíšní u jednoho pacienta

MUDr. Martin Nevrlý¹, MUDr. Vladimíra Sládková¹, MUDr. Pavel Otruba¹, doc. MUDr. Stanislav Buřval, Ph.D.², prof. MUDr. Zdeněk Lukáš, CSc.³, prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.¹

¹Neurologická klinika LF UP, FN Olomouc

²Radiologická klinika LF UP, FN Olomouc

³Ústav patologie FN Brno-Bohunice

Pacienti s onemocněním Charcot-Marie-Tooth (CMT) mohou mít demyelinizační postižení i v oblasti centrálního nervového systému. Nacházíme potom při vyšetření MRI mozku podobný obraz jako u pacientů s roztroušenou sklerózou mozkomíšní (RS). Podobně u pacientů s RS může dojít k postižení periferních nervů, obdobnému jako u CMT. Nicméně při imunohistochemickém vyšetření periferního nervu lze nalézt mezi těmito dvěma typy postižení rozdíly.

Zaznamenali jsme případ 38letého muže s klinickým obrazem amyotrofie horních končetin, flekčního držení prstů a zápěstí s omezením jejich hybnosti oboustranně, hypotrofie akrálně na dolních končetinách, flekčního postavení nohou a snížení svalové síly. Elektromyografické i histologické vyšetření svědčí pro motorickou a senzitivní axonálně-demyelinizační polyneuropatii a odpovídá hereditárnímu typu polyneuropatie. Dále má anamnézu recidivující retrobulbární neuritidy a atak parestezií v různých lokalizacích s dobrým efektem po terapii kortikoidy. Nález na MR mozku i krční míchy, VEP i likvorologické vyšetření svědčí jednoznačně pro RS. Uvažujeme nad novou, resp. nikoliv běžnou, genovou mutací u tohoto pacienta, navíc ve vzácné koincidenci s RS.

Klíčová slova: onemocnění Charcot-Marie-Tooth, roztroušená skleróza mozkomíšní, polyneuropatie, elektromyografie.

A case of motor and sensory neuropathy and cerebrospinal multiple sclerosis in one patient

Patients with Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease may have demyelinating involvement also within the central nervous system. An MRI scan of the brain then shows a finding similar to that in patients with cerebrospinal multiple sclerosis (MS). Similarly, MS patients may develop peripheral nerve injury analogous to that in CMT. However, immunohistochemical examination of the peripheral nerve can distinguish between these two types of injury.

We recorded a case of a 38-year-old man presenting with upper limb amyotrophy, flexed posture of the fingers and wrist with a bilateral restriction in movement, hypotrophy of the lower limb periphery, flexed leg position, and muscle wasting. Electromyographic as well as histological tests indicated motor and sensory axonal-demyelinating polyneuropathy corresponding to a hereditary type of polyneuropathy. In addition, he had a history of recurrent retrobulbar neuritis and paraesthesia attacks at various sites with a good effect following a therapy with corticoids. The MRI finding of the brain and cervical spinal cord, VEP as well as CSF examination are clearly indicative of MS. A novel, or uncommon, gene mutation is considered in this patient, and what is more, in a rare coincidence with MS.

Key words: Charcot-Marie-Tooth disease, cerebrospinal multiple sclerosis, polyneuropathy, electromyography.

Neurol. pro praxi 2010; 11(1): 59–62

Seznam zkratk

CDT – karbohydrát – deficientní transferin
CHN – kongenitální hypomyelinizační neuropatie
CMT – onemocnění Charcot-Marie-Tooth
CNS – centrální nervový systém
Cx32 – connexin 32
DNA – deoxyribonukleová kyselina
EGR 2 – early growth response 2
EMG – elektromyografie
GJB – gap junction β
HMSN – hereditární motorická a senzitivní neuropatie
HNPP – tomakulózní neuropatie
MNCV – rychlost vedení motorickým nervem

MPZ – myelin protein 0
MRI – magnetická rezonance
PMP 22 – periferní myelinový protein 22
RS – roztroušená skleróza mozkomíšní
SIMPLE – small integral membrane protein of the lysosome/late endosome
VEP – zrakové evokované potenciály

Úvod

Onemocnění Charcot-Marie-Tooth (CMT) je heterogenní skupinou onemocnění periferního nervového systému. CMT můžeme rozdělit do dvou hlavních skupin – CMT 1 (demyelinizační) a 2 (axonální), a sice na základě rychlosti vedení motorickými vlákny nervus medianus, kdy u de-

myelinizačního typu je MNCV < 38 m/s a u axonálního je MNCV > 38 m/s (Dyck a Lambert, 1968).

CMT1 je geneticky heterogenní skupinou chronických demyelinizačních polyneuropatií s genovým postižením v oblasti 17. chromozomu (CMT1A), 1. chromozomu (CMT1B, CMT1E), 16. chromozomu (CMT1C) a 10. chromozomu (CMT1D) (Chance, 2004). 70–90 % rodin pacientů tvoří typ 1A, autozomálně dominantně dědičný, způsobený duplikací v oblasti 17p11.2–12 (Nelis et al., 1996; Marques et al., 2005), ve které leží gen pro periferní myelinový protein (PMP 22) (Berger et al., 2006; Giambonini-Brugnoti et al., 2005). Druhým nejčastějším je typ s vazbou na chromozom X (CMT1X), vzniklý mutací GJB1, genu pro con

nexin 32 (C×32) (Matsuyama et al., 2001; Young et al., 2001). U CMT1B je postižen gen pro myelin protein 0 (MPZ) (Kilfoyle et al., 2006), u CMT1C je postižen gen pro small integral membrane protein of the lysosome/late endosome (SIMPLE) a CMT1D vzniká v důsledku postižení genu pro early growth response 2 (EGR 2) (Chance, 2004). Genotypickými variantami tohoto genu, které nepatří pod skupinu CMT1D, jsou syndrom Dejerine-Sottas (HMSN III) a kongenitální hypomyelinizační neuropatie (CHN). Tomakulózní neuropatie (HNPP – hereditary neuropathy with liability to pressure palsies) je typem CMT s nejmírnějšími klinickými projevy. Je spojena s 1.5-Mb deletí chromozomu 17p11.2-p12, jež vede k omezení exprese genu pro PMP22 (Chance, 2006). Dále ještě známe 2 typy s autozomálně recesivní dědičností s genovým postižením v oblasti 10. chromozomu (CMT4E), resp. 19. chromozomu (CMT4F).

CMT2 je neuropatií axonálního typu s postižením genu pro mitofusin 2 (MFN2) na chromozomu 1p35-p36 (CMT2A) (Baloh et al., 2007), chromozomu 3q13-q22 (CMT2B), chromozomu 7p14 (CMT2D), chromozomu 8p21 (CMT2E), chromozomu 1q22-q23 (CMT2F) nebo chromozomu 3q13 (CMT2G) (Chance, 2004). CMT2I a CMT2J jsou dalšími 2 onemocněními CMT axonálního typu s autozomálně dominantním typem dědičnosti s mutací MPZ genu. Jsou popisovány i 2 formy CMT2 vázané na chromozom X, zatím ale přesněji neurčené (Kleopa a Scherer, 2006).

To je však pouze stručný výčet nejčastějších forem CMT, které je možné potvrdit dostupnou analýzou DNA. Všechny genové mutace, které mohou vést k obrazu některého typu hereditární neuropatie však dosud nebyly popsány. Pokud molekulárně genetické vyšetření neprokáže kauzální mutaci, není diagnóza CMT vyloučena.

V literatuře je uváděna možnost koincidence CMT a různého postižení bílé hmoty mozku, které jen zřídka bývá symptomatické, a nejčastěji se projevuje tranzitorním neurologickým deficitem (Tackenberg et al., 2006; Hisama et al. 2001; Ertl-Wagner et al., 2005). Tento může být vyvolán infektem, febriliemi či jinou zátěží organismu. Likvorový nález téměř nikdy nevykazuje známky zánětu, a kortikoidy jsou terapeuticky téměř vždy neúčinné. Při vyšetření magnetickou rezonancí (MRI) bývají výjimečně popisována T2-hyperintenzní ložiska lokalizovaná převážně v centru semiovale, corpus callosum a středním mozečkovém pedunkulu, ojediněle byly popsány i jako splývající, zasahující vysoko subkortikálně, většinou tyto léze přetrvávají měsíce a poté vymizí (Amato a Barohn, 1996).

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je autoimunitním onemocněním centrálního nervového systému (CNS), vyskytující se převážně v mladém věku. Podíl genetické dispozice a faktorů zevního prostředí v etiopatogenezi RS není dosud zcela objasněn. V oblasti CNS jsou přítomna u RS mnohočetná perivaskulární zánětlivá ložiska – plaky. Kromě těchto zánětlivých a demyelinizačních lézí v bílé hmotě byla popsána i ložiska demyelinizace v šedé hmotě. V některých recentních studiích jsou popisovány postižení i v oblasti periferního nervového systému, dle některých studií až u 34% pacientů s RS (Merkulov, Zavalishin a Merkulova, 2009; Anlar et al., 2003). Bylo popsáno i několik ojedinělých kazuistických případů koincidence RS a CMT (Frasson et al., 1997; Almsaddi et al., 1998; Rajabally a Abbott, 2005).

Kazuistika

Na naší klinice jsme zaznamenali případ 38letého muže s anamnézou vředové choroby duodena a glaukomu. V rodinné anamnéze nebyla v dostupné dokumentaci dohledána diagnóza neuropatie. Ve 14 letech prodělal operaci pro hypospadii glandularis, rok poté následovala další hospitalizace pro enuresis nocturna. V 21 letech po úderu do oblasti levého lokte bylo pro následné parestzie v oblasti nervus ulnaris vlevo provedeno elektromyografické vyšetření (EMG) s nálezem zpomalení rychlosti motorického vedení nejen na výše uvedeném nervu, ale rovněž na druhostranném ulnárním nervu i na obou mediálních nervech. Ve svalech inervovaných těmito nervy byl i nález abnormní spontánní aktivity. Dle následných neurologických vyšetření docházelo u pacienta během dalších let k postupné svalové atrofii na horních i dolních končetinách, především pak na distálních svalech horních končetin, dále k oslabování svalové síly, byla také popisována šlachookosticová areflexie na horních i dolních končetinách. Již v 21 letech pacienta byly příznaky hodnoceny jako CMT typ 1. V téže době se u pacienta opakovaně vyskytly paroxysmy panické poruchy.

Ve 34 letech u pacienta náhle vznikla diplopie s horizontálním rozestupem obrazu, rotační nystagmus, parestzie pravé poloviny jazyka a tváře, nejistota při chůzi a ataxie. Potíže po intravenózní aplikaci 3 g kortikoidů odezněly. Při likvorologickém vyšetření bylo zjištěno 6 oligoklonálních pásm. Za dalších 6 měsíců, ve 35 letech prodělal levostrannou retrobulbární neuritidu. Provedeno MRI mozku s nálezem demyelinizačních změn v bílé hmotě mozkových hemisfér a solitárně v pravém mozečkovém pedunkulu, typických pro RS. Tehdy bylo u pacienta diagnostikováno i demyelinizační onemocnění

charakteru RS. Několikrát pak v následujícím průběhu došlo k paroxyzmálnímu zhoršení výše popsaných symptomů (diplopie a parestzie). Opakovaně pak byl v těchto případech léčen intravenózní aplikací kortikoidů, vždy s dobrým efektem na parestzie či poruchy vizu.

Ve 36 letech utrpěl úraz pravého ramene s reziduálním omezením hybnosti v ramenním kloubu. O několik týdnů později pak náhle bez zjevného vyvolávajícího momentu začal pacient zakopávat o špičku pravé dolní končetiny, což přetrvává po větší fyzické námaze dosud. EMG tehdy neprokázalo výraznější postižení pravého peroneálního nervu ve srovnání s postižením dalších periferních nervů dolních končetin při diagnóze CMT. Vzhledem k parciálnímu zlepšení dorzální flexe pravé nohy po intravenózní aplikaci kortikosteroidů v dávce 2,5 g, hodnoceno jako další ataka RS.

Nyní ve věku 38 let jsou u pacienta v klinickém nálezu přítomny těžké amyotrofie svalstva předloktí a ruky, a také pletenců horních končetin, flekční držení prstů (obrázek 1), omezení hybnosti v kloubech ruky a zápěstí, snížení svalové síly při pohybech i v rameni a lokti oboustranně, pravostranná hemiparéza, šlachookosticová hyporeflexie. Dále jsou patrné hypotrofie svalstva dolních končetin s maximem akrálně, více vpravo. Je patrné flekční držení trupu, dystaxie horních i dolních končetin oboustranně, snížené šlachookosticové reflexy a nevybavné patologické kožní reflexy. Při vyšetření citlivosti byla zjištěna hypestiezie distálně od zápěstí rukavicovitého typu a distálně od kolen punčochového typu, včetně poruchy vibračního citu akrálně na horních i dolních končetinách.

Laboratorně byla patrna lehká trombocytopenie, jinak bez pozoruhodností, včetně základního screeningového vyšetření možných příčin polyneuropatie (glykemie, hladina hormonů štítné žlázy, sérová hladina vitaminu B12, CDT, revmatologický screening, jaterní a renální parametry). Při MRI vyšetření mozku byl dominantním nálezem obraz vícečetných ložisek, hyperin-

Obrázek 1. Flekční postavení rukou



tenzních při T2-vážených obrazech a FLAIR sekvencích, bez korelace na T1-vážených obrazech, lokalizovaných v bílé hmotě periventrikulárně až subkortikálně, a v téměř celém corpus callosum, které podle popisu odpovídaly demyelinizačnímu poškození při RS. Nález dalších podobných ložisek, hyperintenzních při T2 a vážených obrazech a STIR, bez korelace při T1 vážených obrazech, byl patrný i při MRI C míchy (obrázek 2). Při srovnání s předchozím vyšetřením (viz výše) je patrná progresse změn, opět charakteristická pro RS. Dále nález při vyšetření zrakových evokovaných potenciálů (VEP) odpovídá demyelinizační nejspíše prechiasmatické lézi obou optických nervů – je prodloužení latence vlny P100 oboustranně, výrazně asymetricky pro levou stranu (obrázek 3). Další EMG nález podporuje diagnózu periferní primárně demyelinizační polyneuropatie (tabulka). Při vyšetření likvoru jsme zaznamenali nález mononukleární pleiocytózy, normální funkce hematoencefalické bariéry, normální nález při imunoelektroforéze a nespecificky vyšší hodnotu beta-amyloidu.

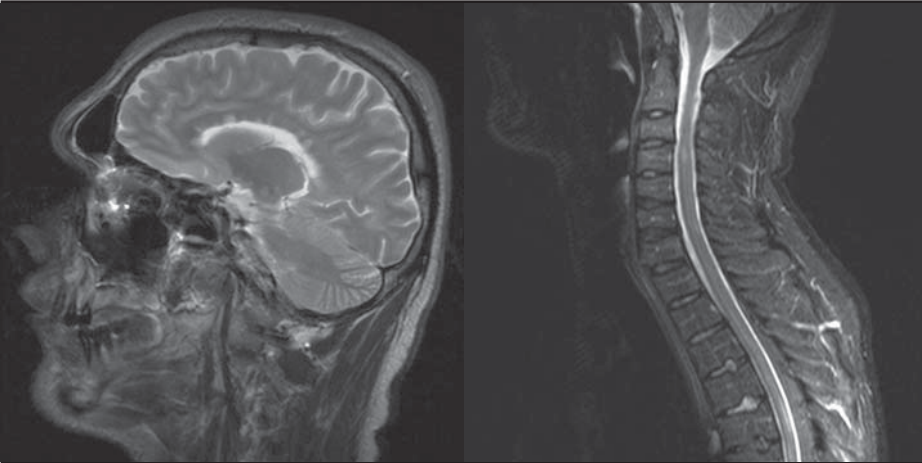
Při biopsii periferního nervu (n. suralis vpravo, Ústav patologie LF MU v Brně) bylo zjištěno, že v úseku odpovídajícím epineuriu i perineuriu nejsou zánětlivé změny. Nalezeny značně nestejnoměrné změny průřezu, soubor nervových vláken je členěn úzkými vazivovými septy na nestejné segmenty složené ze svazků (směsí) demyelinizovaných a svazky remyelinizovaných regenerovaných vláken. Jen v malém počtu jsou přítomny svazky remyelinizovaných regenerovaných vláken. Jen v malém počtu jsou přítomny tzv. „onion bulbs“, které jsou potvrzeny i v ultratenkých řezech elektronovým mikroskopem. Ve vazivové složce nervu je zastiženo několik cév s hyalinně ztlustělou stěnou. V jiných úrovních jsou zastiženy úseky s dominantní přítomností „onion bulbs“ (obrázek 4). Nález podle závěru vyšetření nejbližše koreluje s hereditární motorickou a senzitivní neuropatií, intermediární typ, tj. kombinace změn typu 1 a 2 (Acar et al., 2004; Fidzianska et al., 2002).

Molekulárně genetické vyšetření neprokázalo zdvojení některé z alel v oblasti 17p11.2-p12 (gen pro PMP 22) – nález nepotvrzující CMT1A. Stejně tak nebyla prokázána typická delece pro diagnózu tomakulózní polyneuropatie (HNPP) ve vyšetřované oblasti a také mutace v GBJ genu (CMT1X) ani v genu MPZ (CMT1B).

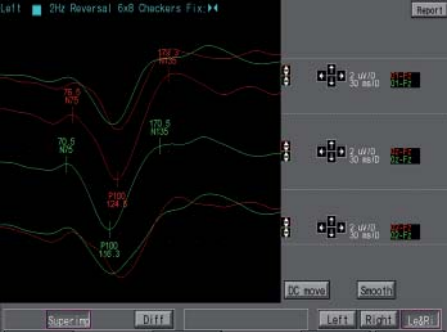
Závěr

Je známo, že u CMT může dojít u některých typů k poškození i v oblasti CNS (Tackenberg et al., 2006; Seeman, 2001; Amato a Barohn, 1996). Děje se tak například poškozením exprese connexi-

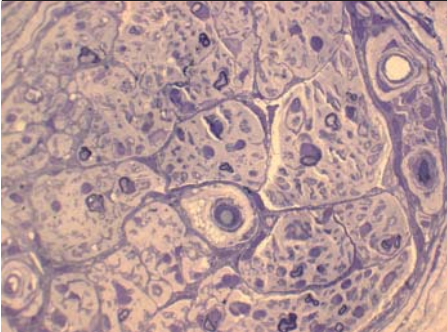
Obrázek 2. MRI mozku a C míchy – T2 sekvence



Obrázek 3. Zrakové evokované potenciály (VEP)



Obrázek 4. Histologický nález n. suralis vpravo



Tabulka 1. Výsledky kondukčních studií

		Latence (ms)	Amplituda (motorické nervy mV, senzitivní µV)	Rychlost vedení (m/s)
Motorické nervy	Nervus medianus vpravo			
	zápěstí	8.2	0.1	
	loket	16.8	0.1	17.4
	Nervus medianus vpravo			
	zápěstí	9.7	0.1	
	loket	20.4	0.1	15.0
	Nervus ulnaris vpravo			
	zápěstí	6.6	0.4	
	loket	13.8	0.5	19.4
	paže	18.8	0.4	20.0
	Nervus ulnaris vlevo			
	zápěstí	7.2	1.0	
	loket	15.8	0.4	11.6
	paže	19.0	1.0	21.3
	Nervus tibialis vlevo			
	kotník	12.8	0.2	
	poplitea	42.7	0.1	16.7
	Nervus peroneus vlevo			
	nárt	11.4	0.8	
	pod hlavičkou fibuly	38.7	0.6	13.4
Senzitivní nervy	Nervus suralis vpravo	–	–	–
	Nervus medianus vlevo	9.8	1.2	21.1
	Nervus ulnaris vlevo	10.0	0.6	20.1

nů na astrocytech a oligodendrocytech. Toto postižení má při vyšetření MRI mozku podobný obraz, jako je u pacientů s RS. Nicméně, při likvorologickém vyšetření nebývají nalezeny známky zánětu a toto postižení, které se může manifestovat neurologickým deficitem, nikdy nereaguje na terapii kortikoidy.

Podobně i u RS může dojít po delším průběhu onemocnění k demyelinizačnímu postižení periferních nervů (Merkulov, 2009), podobnému jako při CMT (Anlar et al., 2003; Zéphir et al., 2008; Pogorzelski et al., 2004; Sarova-Pinhas et al., 1995). Nicméně při imunohistochemickém vyšetření byly prokázány podobnosti v postižení u RS a CMT (Acar et al., 2004). Rovněž nález při EMG vyšetření není u těchto dvou onemocnění identický (Anlar et al., 2003).

U referovaného pacienta nález ložisek postižených demyelinizací při MRI mozku i krční míchy, dále obraz prechiasmatického postižení obou optických nervů při VEP a také likvorologický nález 6 oligoklonálních páسů nasvědčuje onemocnění RS. Tomu odpovídá i klinický nález se splněním McDonaldových kritérií (Polman et al., 2005), atakovitý průběh s velmi dobrou odpovědí na kortikoterapii.

EMG vyšetřením bylo zjištěno axonálně-demyelinizační postižení (výrazné zpomalení rychlosti vedení a snížení amplitudy oboustranně). Biopsický nález odpovídá postižení jak CMT1, tak CMT2, a mohl by svědčit pro intermediární typ CMT. Molekulárně genetické vyšetření dostupných alel nicméně nepotvrdilo CMT1 ani HNPP. Vzhledem ke klinickému obrazu a výše uvedeným nálezům EMG a histologických vyšetření však usuzujeme na hereditární příčinu primárně demyelinizační neuropatie, byť se jedná o sporadický případ v rodině pacienta. Uvažujeme o buďto vzácné nebo zatím nezjištěné sporadické genové mutaci, která vede ke klinickému obrazu CMT, intermediárního typu 1 a 2.

Kombinaci onemocnění RS a CMT u jednoho pacienta, navíc CMT zapříčiněného zřejmě méně častou či zcela novou genovou mutací, považujeme za ojedinělou. V literatuře jsme našli jen několik málo kazuistických případů koincidence CMT a RS (Frasson et al., 1997; Almsaddi et al., 1998; Rajabally a Abbott, 2005; Zéphir et al., 2008), ale ne podobný případ s jednoznačnou patologií, odpovídající některé z forem CMT, a zároveň typickým symptomovým komplexem odpovídajícím RS. DNA pacienta je uchováváno na genetickém pracovišti k analýze v pozdější

době, s vyšší úrovní poznání molekulárních příčin polyneuropatií a demyelinizací.

Literatura

1. Acar G, Tanriover G, Demir N, Kayisli UA, Sati GL, Yaba A, Idiman E, Demir R. Ultrastructural and immunohistochemical similarities of two distinct entities; multiple sclerosis and hereditary motor sensory neuropathy. (Acta Histochem. 2004; 106(5): 363–371).
2. Almsaddi M, Bertorini TE, Seltzer WK. Demyelinating neuropathy in a patient with multiple sclerosis and genotypical HMSN-1. (Neuromuscul Disord. 1998 Apr; 8(2): 87–89).
3. Amato AA, Barohn RJ. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: association with central nervous system demyelination. (Muscle Nerve. 1996 Jun; 19(6): 770–773).
4. Anlar O, Tombul T, Kisli M. Peripheral sensory and motor abnormalities in patients with multiple sclerosis. (Electromyogr Clin Neurophysiol. 2003 Sep; 43(6): 349–351).
5. Baloh RH, Schmidt RE, Pestronk A, Milbrandt J. Altered axonal mitochondrial transport in the pathogenesis of Charcot-Marie-Tooth disease from mitofusin 2 mutations. (J Neurosci. 2007 Jan 10; 27(2): 422–430).
6. Berger P, Niemann A, Suter U. Schwann cells and the pathogenesis of inherited motor and sensory neuropathies (Charcot-Marie-Tooth disease). (Glia. 2006 Sep; 54(4): 243–257).
7. Chance PF. Genetic evaluation of inherited motor/sensory neuropathy. (Suppl Clin Neurophysiol. 2004; 57: 228–242).
8. Chance PF. Inherited focal, episodic neuropathies: hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and hereditary neuralgic amyotrophy. (Neuromolecular Med. 2006; 8(1–2): 159–174).
9. Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. (Arch Neurol. 1968 Jun; 18(6): 603–618).
10. Ertl-Wagner BB, Helmchen C, Stäbler A, Fassmann F, Reiser MF. Hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN) with hypertrophy of the cauda equina and concomitant demyelinating white matter lesions. (Radiologe. 2005 Jul; 45(7): 593–596).
11. Fidzianska A, Drac H, Rafalowska J. Phenomenon of Schwann cell apoptosis in a case of congenital hypomyelinating neuropathy with basal lamina onion bulb formation. (Brain Dev. 2002 Oct; 24(7): 727–731).
12. Frasson E, Polo A, Di Summa A, Fabrizi GM, Taioli F, Fiaschi A, Rizzuto N, Moretto G. Multiple sclerosis associated with duplicated CMT1A: a report of two cases. (J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997 Sep; 63(3): 413–414).
13. Giambonini-Brugnoti G, Buchstaller J, Sommer L, Suter U, Mantei N. Distinct disease mechanisms in peripheral neuropathies due to altered peripheral myelin protein 22 gene dosage or a Pmp22 point mutation. (Neurobiol Dis. 2005 Apr; 18(3): 656–668).
14. Hisama FM, Lee HH, Vashlishan A, Tekumalla P, Russell DS, Auld E, Goldstein JM. Clinical and molecular studies in a family with probable X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease involving the central nervous system. (Arch Neurol. 2001 Nov; 58(11): 1891–1896).
15. Kilfoyle DH, Dyck PJ, Wu Y, Litchy WJ, Klein DM, Dyck PJ, Kumar N, Cunningham JM, Klein CJ. Myelin protein zero mutation His39Pro: hereditary motor and sensory neuropathy with variable onset, hearing loss, restless legs and multiple sclerosis. (J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Aug; 77(8): 963–966).
16. Kleopa KA, Scherer SS. Molecular genetics of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. (Neuromolecular Med. 2006; 8(1–2): 107–122).

17. Marques W Jr, Freitas MR, Nascimento OJ, Oliveira AB, Calia L, Melo A, Lucena R, Rocha V, Barreira AA. 17p duplicated Charcot-Marie-Tooth 1A Characteristics of a new population. (J Neurol. 2005 Aug; 252(8): 972–979).
18. Matsuyama W, Nakagawa M, Moritoyo T, Takashima H, Umehara F, Hirata K, Suehara M, Osame M. Phenotypes of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease and altered trafficking of mutant connexin 32 (GJB1). (J Hum Genet. 2001; 46(6): 307–313).
19. Merkulov YA, Zavalishin IA, Merkulova DM. The role of axonopathy in the mechanisms of development of demyelination processes in the central and peripheral nervous system. (Neurosci Behav Physiol. 2009 Jan; 39(1): 31–34).
20. Nelis E, Warner LE, Vriendt ED, Chance PF, Lupski JR, Van Broeckhoven C. Comparison of single-strand conformation polymorphism and heteroduplex analysis for detection of mutations in Charcot-Marie-Tooth type 1 disease and related peripheral neuropathies. (Eur J Hum Genet. 1996; 4(1): 25–33).
21. Pogorzelski R, Baniukiewicz E, Drozdowski W. Subclinical lesions of peripheral nervous system in multiple sclerosis patients. (Neurol Neurochir Pol. 2004 Jul-Aug; 38(4): 257–264).
22. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald Criteria“. (Ann Neurol. 2005 Dec; 58(6): 840–846).
23. Rajabally YA, Abbott RJ. Charcot-Marie-Tooth disease due to the Thr124Met mutation in the myelin protein zero gene associated with multiple sclerosis. (J Peripher Nerv Syst. 2005 Dec; 10(4): 388–389).
24. Sarova-Pinhas I, Achiron A, Gilad R, Lampl Y. Peripheral neuropathy in multiple sclerosis: a clinical and electrophysiologic study. (Acta Neurol Scand. 1995 Apr; 91(4): 234–238).
25. Seeman P, Mazanec R, Cvrtecková M, Smilková D. Charcot-Marie-Tooth type X: A novel mutation in the Cx32 gene with central conduction slowing. (Int J Mol Med. 2001 Oct; 8(4): 461–468).
26. Tackenberg B, Moller JC, Rindock H, Bien S, Sommer N, Oertel WH, et al. CNS involvement in hereditary neuropathy with pressure palsies (HNPP). (Neurology. 2006 Dec 26; 67(12): 2250–2252).
27. Young P, Grote K, Kuhlenbäumer G, Debus O, Kurlemann H, Halfter H, Funke H, Ringelstein EB, Stögbauer F. Mutation analysis in Charcot-Marie Tooth disease type 1: point mutations in the MPZ gene and the GJB1 gene cause comparable phenotypic heterogeneity. (J Neurol. 2001 May; 248(5): 410–415).
28. Zéphir H, Stojkovic T, Latour P, Lacour A, de Seze J, Outteryck O, Mauraige Ca, Monpeurt C, Chatelet P, Overlaccq E, Vermersch P. Relapsing demyelinating disease affecting both the central and peripheral nervous systems. (J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Sep; 79(9): 1032–1039).

MUDr. Martin Nevrlý

Neurologická klinika FN
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
nevrlj.martin@post.cz

