

Dědičné neuropatie v dětském věku

prof. MUDr. Pavel Seeman, Ph.D.

Klinika dětské neurologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Dědičné neuropatie (DĚN) jsou heterogenní skupinou geneticky podmíněných onemocnění periferních nervů, projevující se u převážné většiny pacientů do 20. roku věku a typicky ve školním věku, mezi 6. a 15. rokem, pomalu progredující svalovou slabostí distálně a později i atrofiemi, dříve a více na dolních končetinách a většinou i různě závažnou poruchou čití s distálním maximem, někdy i trofickými změnami. Začátek obtíží s prvními příznaky onemocnění v předškolním věku nebo i po 20. roce života jsou vzácnější, ale také možné a souvisí to do velké míry s konkrétní genovou poruchou. DĚN jsou nejčastějším geneticky podmíněným nervosvalovým onemocněním a v ČR je jimi postiženo asi 4 000 lidí. Dědičné neuropatie nezkracují normální délku života, ale mohou vést k tělesné invalidizaci se ztrátou nebo výrazným zhoršením samostatné chůze a výrazně ovlivňovat kvalitu života i samostatný pohyb i sebeobsluhu. Mentální úroveň je typicky normální. Závažnost postižení je do velké míry závislá na genetické příčině a také na délce trvání nemoci.

Klíčová slova: dědičná neuropatie, neurogenetika, Charcot-Marie-Tooth, HMSN, CMT, neuropediatric.

Hereditary neuropathies in childhood

Hereditary neuropathies are a heterogeneous group of genetically determined peripheral nerve diseases. In the vast majority of patients, they occur by 20 years of age, most typically during school age between ages 6 and 15, and are manifested by slowly progressive muscle weakness distally and, later on, by atrophies, initially and more predominantly in the lower limbs, as well as by sensory disturbance of varying severity with a distal maximum, sometimes even by trophic changes. The onset of complaints with initial symptoms of the disease in preschool age or after 20 years of age is rarer, but also possible, and is, to a great degree, related to the particular gene disorder. Hereditary neuropathies are the most frequent genetically determined neuromuscular diseases, affecting approximately 4,000 people in the Czech Republic. Hereditary neuropathies do not reduce normal life expectancy, but may lead to physical disability with loss or substantial worsening of independent gait and significantly affect the quality of life as well as self-locomotion and self-care. The intellectual level is typically normal. The severity of disability largely depends on the genetic cause as well as on disease duration.

Key words: hereditary neuropathy, neurogenetics, Charcot-Marie-Tooth, HMSN, CMT, neuropediatrics.

K epidemiologii

Dědičné neuropatie jako skupina jsou nejčastějším geneticky podmíněným nervosvalovým onemocněním s popisovanou prevalencí v Norsku 1 : 1 400 a ve Švédsku 1 : 2 500, v ČR lze počítat s podobně vysokou frekvencí v populaci s předpokladem přibližně 4 000 osob s dědičnou neuropatií. Autosomálně dominantní typy mají obvykle stejný nebo srovnatelný výskyt a prevalenci celosvětově, avšak u některých autosomálně recesivních typů může být velký

rozdílný v prevalenci mezi různými populacemi. Např. recesivní mutace p.R37P v HINT 1 genu je prevalentní ve slovanské populaci vč. ČR a velmi vzácná např. ve Velké Británii nebo v USA. Nebo u Romů v ČR jsou typické konkrétní mutace ve dvou genech, a to HK1 a NDRG1, které jsou v homozygotním stavu příčinou hereditární motoricko-senzitivní neuropatie (HMSN) typ Russe (označované také CMT4G) resp. HMSN typ Lom (označované také CMT4D) a tyto mutace se u jiného etnika nevyskytují.

K etiologii a patogenezi

Společnou etiologií dědičných neuropatií a distální svalové slabosti i poruch čití je axonální degenerace závislá na délce nervového vlákna, tedy ve směru distálně proximálním, a to prvotně v důsledku konkrétní genové poruchy. Patogeneze této axonální degenerace je velice různorodá a lze obvykle rozlišit dvě skupiny pacientů, a to s primárně demyelinizací a s primárně axonální, kdy každá ze skupin je značně heterogenní, obvykle podle poruch

konkrétních genů a s různými typy dědičnosti. V roce 2021 je známo již více než 100 genů, jejichž porucha může vést k dědičné neuropatii a tento počet se bude pravděpodobně ještě dále a výrazně zvyšovat. U převážné většiny genů s kauzálními mutacemi jde o velmi nebo dokonce extrémně vzácné příčiny a mutace v pouhých deseti genech (PMP22 duplikace nebo delece, MPZ, GJB1, MFN2, SH3TC2, HINT1, SORD, FBLN5, HK1, NDRG1) jsou příčinou až u 90 % pacientů s t.č. objasnitelnou příčinou. Vyšetření některých z těchto deseti genů klasickými metodami a jednotlivě, gen po genu, podle racionálního algoritmu a na základě klinických, elektrofyziologických a genealogických údajů je proto efektivní a opodstatněné. U pacientů s přesvědčivým fenotypem nebo dokonce genealogií, kde vyšetření těchto deseti „nejčastějších“ genů neobjasní příčinu neuropatie, je pak možné využít nové možnosti tzv. sekvenování nové generace (NGS) resp. masivně paralelního sekvenování (MPS) panelu všech (t.č. > 100) dosud známých genů spojených s touto skupinou nemocí, nebo pak třeba i celoxomové sekvenování (WES), které však dosud objasní jen asi 25 % z takto vyšetřených pacientů s odpovídajícími klinickými příznaky a splňujícími diagnostická kritéria dědičné neuropatie. Hlavním úskalím a novým omezením, které tyto nové technologie vedle svých výhod přinesly, jsou jednak bioinformatické vyhodnocení a nastavení vyhodnocovacích algoritmů, a dále problém s interpretací nalezených odchylek od normy či reference, kterých je velké množství, a dostatečně spolehlivé určení kauzality nalezených mutací je možné jen v menší části nalezených mutací, které je proto lépe nazývat variantami.

Zkušenost a výsledky naší DNA laboratoře za posledních více než 20 let s nalezením a objasněním příčiny dědičné neuropatie u 2 300 pacientů z ČR ukazují, že u 95 % z objasněných pacientů, bylo možné příčinu objasnit jen klasickými metodami molekulární genetiky a díky vyhodnocení klinických a genealogických údajů a racionálním postupem vyšetření gen po genu. Zdaleka nejčastější příčinou dědičné neuropatie je tzv. CMT1A duplikace nebo HNPP delece chromozomální oblasti 17p11.2-12, která obsahuje kauzální gen PMP22 (periferní myelin protein), který je dávkově senzitivní. Typy CMT1A resp. HNPP (tomakulózní neuropatie

nebo také hereditární neuropatie s tendencí k tlakovým obrnám) představují až 70 % všech pacientů s dědičnými neuropatiemi. Druhým nejčastějším typem je CMTX1 v důsledku mutací v genu GJB1, který leží na X chromozomu, a tento typ představuje asi 10 % všech pacientů s dědičnými neuropatiemi. Pak následují v pořadí mutace v genech MPZ a MFN2, ležící na autosomech a nesoucí obvykle dominantní mutace. Další významnější a stále relativně častější genové poruchy představují obvykle každá už jen mezi 1–2 % pacientů s dědičnými neuropatiemi a jde o geny SH3TC2, HINT1 a nově i SORD, na autosomech a s recesivními mutacemi a dále také dva autozomální geny HK1 a NDRG1, ve kterých jsou po jedné konkrétní mutaci, etnicky specifické a prevalentní v romské populaci. Další desítky typů DĚN v současnosti objasnitelné (již objevené a popsané) v důsledku poruchy dalších desítek genů (> 90) jsou většinou již velmi vzácné a tvoří dohromady jen velmi malé procento (< 5 %) objasněných pacientů a mnoho dalších příčin na své objevení teprve čeká.

O klinickém obrazu DĚN

Klinický obraz je u pacientů s dědičnými neuropatiemi charakteristický vždy svalovou slabostí, a to typicky s maximem distálně na končetinách a dříve a více na dolních končetinách a později na horních končetinách. U většiny (cca 90 %) pacientů s dědičnou neuropatií jde o neuropatii motorickou i senzitivní, která je označována jako HMSN (hereditární motorická a senzitivní neuropatie) nebo také podle prvních autorů, kteří tuto chorobu popsali Charcot-Marie-Tooth (CMT). Kromě slabosti je u pacientů přítomna i porucha cití, a to různé závažnosti a rozsahu, ale vždy také s distálním maximem, a to nesledující kožní dermatomy, ale punčochovitě nebo rukavicově. Asi 10 % pacientů s DĚN má čistě motorickou axonální polyneuropatii, jde pak o tzv. hereditární motorickou neuropatii (HMN). U asi 1 % pacientů je porucha cití až necitlivost pro bolest a teplo tak těžká, že dominuje. Proto dojde nezdědka k poranění a následně i riziku komplikací při hojení s ohrožením vznikem trofických defektů a někdy i amputací. Jde pak o tzv. hereditární senzitivní neuropatii (HSN) nebo hereditární senzitivní a autonomní neuropatii (HSAN), ale i u těchto pacientů je většinou také zjištělná distální svalová slabost a později i atrofie.

Obr. 1. Deformity nohou – pes equinovarus – a atrofie lýtek u pacienta s CMTX1



Obr. 2. Pes cavus a kladívkové prsty



V neurologickém nálezu je u DĚN typicky vymizení nebo snížení šlachookosticových reflexů, kdy u demyelinizačních typů CMT (HMSN I) je obvykle a časně areflexie na všech končetinách. U axonálních typů CMT (HMSN II) nacházíme často u pacientů reflexy zachované nebo někdy i přechodně zvýšené, zejména patelární reflex (L2–L4).

V důsledku distální svalové slabosti na DK dochází u pacientů k poruše chůze s typickým přepadáváním špiček, častějším zakopáváním, případně i distorzií kotníků. Při výraznější slabosti je pak při chůzi patrná tzv. stepáž – s nutností zvedat při chůzi kolena výše, když špičky nohou přepadávají, to je někdy označováno jako čapí chůze. Poruchy cití v důsledku neuro-

Obr. 3. Typické a výrazné atrofie thenarů a malých svalů rukou u mužů s CMTX1



patie vedou také k poruše chůze, a to ve smyslu nejistoty a spinální nebo senzitivní ataxie.

Na horních končetinách, resp. na rukou, může také v důsledku oslabení extenzorů docházet ke vzniku flekčních kontraktur, proto je nutná pravidelná péče a protahování silnějších svalů, aby k jejich zkracování nedocházelo. Pacienti s dědičnou neuropatií jsou výrazně ohroženi vznikem neurogení skoliózy páteře. Výskyt skoliózy u pacientů s hereditární neuropatií byl popsán u 27 % pacientů a v běžné populaci je pouze 3 %. U řady typů dědičné neuropatie v důsledku jednotlivých genových poruch jsou charakteristické příznaky a projevy, po kterých je třeba cíleně pátrat a vyšetřovat.

Typický klinický obraz nejčastějších typů dědičné neuropatie je při určité zkušenosti často dobře rozpoznatelný: CMT1A, CMTX1 u mužů, HNPP, CMT2A2, CMT4C, CMT4A, HMSN Lom (CMT4D), HMSN Russe (CMT4G).

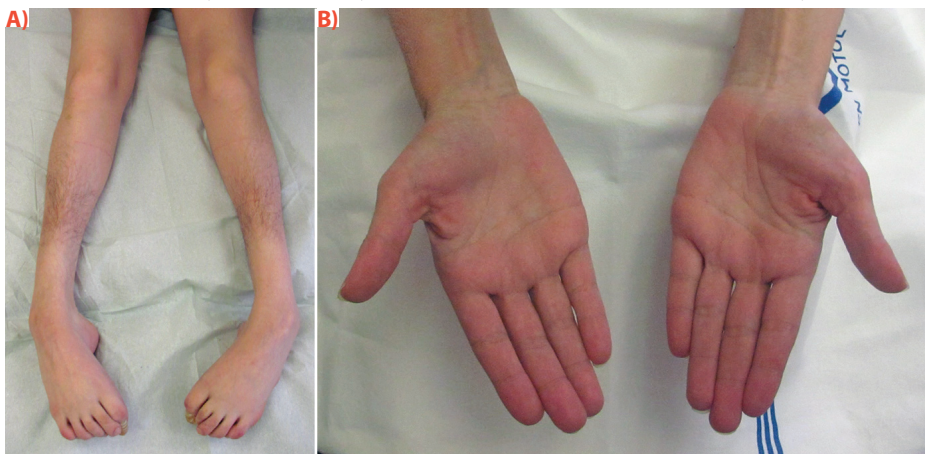
Diagnostika DĚN

Diagnostika u dědičných neuropatií má tři úrovně, klinickou – neurologickou (vyšetření pacienta), dále elektrofyziologickou (vyšetření funkce nervů) a pak genetickou.

V rámci neurologického vyšetření je u geneticky podmíněného onemocnění zcela zásadní podrobná rodinná anamnéza a nakreslení rodokmenu. Anamnestické údaje však nemusí být vždy spolehlivé nebo mohou být dokonce zavádějící. Proto je nejlepší, pokud je to možné, vyšetřit neurologicky přímé příbuzné, tedy u dětí oba rodiče a případné sourozence, kde se nezřídka stane, že je odhalen další podobně, ale mírněji postižený příbuzný. Nebo naopak někdo, kdo je udáván jako podobně postižený, se může ukázat buď jako zdravý, nebo jeho obtíže mají zcela jiný charakter a tedy nejspíše i příčinu.

Při neurologickém vyšetření nejprve pohledem hledáme přítomnost svalových atrofií,

Obr. 4. Těžké deformity nohou a atrofie lýtek a zcela normální funkce a stav rukou u pacientky s HMSN Russe



typ chůze, nášlapu i držení rukou a obratnost jemné motoriky rukou. Zvláštní pozornost by měla být při vyšetření kladena podrobnému vyšetření svalové síly na končetinách, vyšetření šlachosvalových reflexů a různých modalit čítí. Důležité je také pozorné vyšetření chůze a popis a dokumentace abnormit.

Pro potřeby srovnání tíže postižení mezi pacienty i pro longitudinální sledování stejných pacientů z hlediska progresu nebo případně i zlepšování, pokud půjde o léčbu, byla vyvinuta a validizována škála (kompozitní) pro sledování pacientů s CMT, tzv. CMT Neuropathy Score (CMTNS) (Shy et al., 2005). V CMTNS je hodnoceno celkem 9 hledisek ve 4 různých úrovních, tedy nejvyšší počet bodů je 36 a čím méně je pacient postižen, tím méně má bodů a naopak.

Při elektrofyziologickém vyšetření je pro neuropatie zásadní kondukční studie s vyšetřením latencí odpovědi na stimulaci, ze které je vy počítávána rychlost vedení vzruchu jako markeru funkce myelinových obalů a velikost amplitud akčních potenciálů, jako markeru funkce axonu. Pomocí kondukční studie lze odlišit pacienty s tzv. typem 1 hereditární neuropatie (HMSN I), s primárně demyelinizační neuropatií, který je častější (asi 2/3 pacientů) od pacientů s typem 2 hereditární neuropatie (HMSN II), který je vzá-

nější (asi 1/3 pacientů). Hranice pro rozlišování mezi typem 1 a typem 2 hereditární neuropatie byla stanovena empiricky na 38 m/s rychlosti vedení vzruchu periferním nervem. Dále je možné objektivní určení, zda jde o motoricko-senzitivní hereditární neuropatii (HMSN) smíšenou, což je zdaleka nejčastější případ u pacientů (cca 90 %) (může být axonální nebo demyelinizační), nebo o neuropatii pouze motorickou (HMN) u cca 10 % pacientů, kde chybí porucha čítí a jsou normálně výbavné senzitivní neurogramy, anebo o vzácně (u cca 1%) neuropatii senzitivní resp. senzitivně autonomní (HSN/HSAN). Elektrofyziologické vyšetření má tři hlavní významy: potvrzení neuropatie a odlišení např. od myopatie, určení typu neuropatie (demyelinizační/axonální/intermediární) a odhalování oligosymptomatických či jen subklinicky postižených členů rodiny.

Pro molekulárně genetickou diagnostiku a její efektivní zacílení mají zásadní význam následující klinické a genealogické údaje: věk začátku, typ dědičnosti, typ neuropatie, tíže postižení a také etnický původ (u recesivních typů). V případě, že se podaří u pacienta nebo v rodině objasnit příčinu dědičné neuropatie, je vždy třeba rodině doporučit a zprostředkovat genetickou konzultaci se sdělením a vysvětlením výsledků DNA vyšetření a konsekvencí, kte-

ré takový výsledek pro pacienta i jeho příbuzné má. A při této genetické konzultaci prodiskutovat i možná další opatření a nabídku dovyšetření příbuzných a v neposlední řadě i aktuálních možností cílené genetické prevence.

Diferenciální diagnóza

V diferenciální diagnóze je zásadní odlišit např. distální myopatii, a pak zejména získané zánětlivé neuropatie, zejména CIDP, která je léčebně mnohem spíše ovlivnitelná než genetické monogenní neuropatie. Dále je třeba odlišovat dědičnou neuropatii, která je nesyndromová a není obvykle spojena s dalšími závažnými postiženími dalších systémů, od neuropatie a polyneuropatie v rámci jiných onemocnění a syndromů. Jak je tomu např. u komplexních syndromů s neuropatií (např. tzv. CCFDN – syndrom kongenitální katarakty faciální dysmorfie a demyelinizační neuropatie u Romů) (Laštuthová et al., 2014) – nebo i např. u hereditárních spastických paraparéz s neuropatií (většinou axonální) dolních končetin nebo i hereditárních ataxií s neuropatií, ale i dalších jednotek.

Terapie

Terapie u dědičných neuropatií zůstává stále pouze symptomatická. Nejeefektivnější bývá u pacientů s deformitami nohou ortopedická korekční operace, která zlepší nebo upraví postavení nohy, aby nedocházelo k přetěžování a sekundárním poškozením. Terapie rehabilitační, fyzioterapie by měla být zaměřena hlavně na prevenci druhotných postižení, tedy např. spíše protahování méně postižených svalů než obvykle neúčinné posilování svalů oslabených v důsledku neurogenní léze. Dále se rehabilitace zaměřuje na nácvik alternativních vzorců pohybu a sebeobsluhy při omezené motorické funkci končetin nebo i omezené proprioceptivní funkci následkem poruch čítí. Pro pacienty se závažnou neurogenní skoliózou je možnost spondylochirurgického řešení na specializovaném pracovišti (v Praze a Brně).

Prognóza a prevence

Prognóza quo ad vitam je u dědičných neuropatií dobrá, příznivá a očekávaná délka života není zkrácena, vždy však záleží na individuální genetické příčině, jejíž objasnění může tuto prognózu výrazně upřesnit.

DěN jsou však vždy pomalu progredujícími onemocněním a je třeba u pacientů s potvrzenou diagnózou dědičné neuropatie počítat s pomalým zhoršováním slabosti, pozorovatelné však v horizontu let v dětství a později v dospělosti spíše v horizontu desetiletí. Svalová slabost postihuje téměř vždy dříve a více dolní končetiny a později i horní končetiny a obecně jsou extenzory postiženy dříve a více než flexory, jak na dolních, tak na horních končetinách. Nerovnoměrné oslabování svalů končetin, které jsou jinak v rovnováze, vede nezřídka k dysbalancím a u některých typů dědičné neuropatie vede k typickému rozvoji deformit nohou (pes cavus, pes cavovarus a pes equinovarus).

Prevenci je možné u pacientů a rodin s dědičnou neuropatií uplatňovat klinickou a také genetickou.

Prevence klinická je zaměřena na předcházení zbytečných druhotných poškození v důsledku zatím nezvratných primární postižení, tedy hlavně oslabení síly a citlivosti.

Prevenci genetickou je možné nabídnout pacientům nebo rodinám v případech, že byla objasněna příčina nemoci a je tedy známá kauzální mutace specifikovaného genu. Vzhledem k tomu, že dědičné neuropatie nezkracují normální délku života, není obvykle prenatální diagnostika nabízena, ale principiálně a technicky je na přání rodiny možná. Novou metodou cílené genetické prevence je tzv. preimplantační genetická diagnostika, která má své výhody i nevýhody oproti prenatální diagnostice a může být vhodnou alternativou pro prevenci opakování neletálních, avšak jinak závažných afekcí.

Projevy a typy DěN významné v dětském věku

Dětský věk je od narození do dosažení plnoletosti v 18 letech. Toto období je možné rozdělit na věk předškolní, školní a dorostový nebo juniorský. Jednotlivé typy dědičné neuropatie v důsledku konkrétních genových poruch se typicky manifestují v těchto jednotlivých obdobích a je tedy vhodné na ně podle věku manifestace – objevení se příznaků – myslet a také věk manifestace zohledňovat při DNA diagnostice.

V předškolním věku se manifestuje jen menšina typů DěN, ale jsou rozpoznatelné a ve vysokém procentu objasnitelné podle typu neuropatie (dle výsledku EMG vyšet-

Obr. 5. Výrazná varozita nohou u pacienta s CMTX1



Obr. 6. Nemožnost extenze v koleni a úplná plegie extenze nohy a potřeba opory při chůzi před 20. rokem věku u pacientky s CMT2A



ření), ale i opoždění časného motorického vývoje a nástupu chůze. Hlavními příčinami DěN v předškolním věku jsou heterozygotní patogenní mutace v MPZ genu, MFN2 genu a také PMP22 genu. U pacientů s opožděním časného motorického vývoje, hypotonií a s opožděným začátkem samostatné chůze až po 18. měsíci věku, někdy i až ve 3. nebo 4. roce života a s extrémně sníženou rychlostí vedení vzruchu periferním nervem (pod 10 m/s), tedy s demyelinizační, resp. dysmyelinizační polyneuropatií a stav se nezhoršuje (ale ani nezlepšuje) je typickou a nejčastější příčinou mutace v MPZ genu, která je většinou de novo vzniklá (Seeman et al., 2004).

Naopak u pacientů s normálním časným motorickým vývojem do 2 let věku, u kterých se distální slabost začne objevovat až ve 3. nebo 4. roce věku a na EMG je axonální polyneuropatie a slabost rychle progreduje, je typickou a nejčastější příčinou mutace v MFN2 genu (Verhoeven et al., 2006; Šafka Brožková et al., 2013). Velmi vzácně se vyskytuje tzv. kongenitální hypomyelinizace, kdy pacienti jsou výrazně povšechně hypotoničtí a při EMG vyšetření je většinou neměřitelná rychlost vedení vzruchu nebo jen 1–2 m/s a příčinou je pak heterozygotní mutace v PMP22 genu (nejčastěji p.Ser72Leu) (Seeman et al., 2002) nebo EGR2 genu nebo i MPZ genu.

Ve školním věku se manifestuje většina častějších typů DĚN.

Zdáleka nejčastějším typem DĚN je typ **CMT1A** v důsledku duplikace genu PMP22, který je dávkově senzitivní. Tento typ je autosomálně dominantní a u asi 10 % pacientů vzniká tato CMT1A duplikace de novo (téměř vždy ve spermatogenezi – v paternální meioze), není přítomná u ani jednoho z rodičů. U CMT1A jde o polyneuropatii vždy primárně demyelinizační, která vede k sekundární degeneraci axonů, která pak koreluje s oslabením příslušných svalů. Polyneuropatie je u CMT1A motoricko-senzitivní (patří mezi HMSN), ale poruchu cití si pacienti většinou příliš neuvědomují vzhledem k velmi pomalému rozvoji. U CMT1A jsou typické deformity nohou, pes cavus a pes equinovarus v důsledku nerovnoměrného oslabení jen některých svalů na dolních končetinách (většinou více extenzorů než flexorů) a z toho plynoucích dysbalancí. U tohoto nejčastějšího typu je známá velká variabilita tíže klinických příznaků, a to i v rámci jedné rodiny. Co ovlivňuje tuto velkou variabilitu tíže postižení se nepodařilo dosud zjistit, a to ani rozsáhlými asociačními studiemi (Tao et al., 2019). U některých lidí s CMT1A duplikací jsou i v pozdní dospělosti jen minimální obtíže a tyto osoby nezdědka ani nikdy nevyhledají pomoc lékaře či neurologa. U části pacientů s CMT1A naopak může být postižení výrazné a časné – někdy i před nástupem do školy a časnější začátek je většinou spojen se závažnějším postižením, a to zejména rozvojem deformit. Tyto deformity nohou, pokud nejsou korigovány, mohou vést k dalším sekundárním poškozením jako otlakům, přetěžování páteře nebo poško-

zení koleních kloubů v důsledku kompenzace zkratů flexorů bérce. U pacientů s CMT1A však nedochází ani v pokročilejším věku ke ztrátě samostatné chůze. Důležitá je tedy prevence sekundárních poškození, a to pečlivou péčí o nohy a protahováním neoslabených nebo méně oslabených svalů, které mají při oslabení jejich antagonistů tendenci se zkracovat.

Druhým nejčastějším typem DĚN je typ **CMTX1** v důsledku patogenních mutací v genu GJB1 (pro protein connexin 32), který je na chromozomu X a je gonosomálně (X-vázaně) dominantní. Muži jsou proto postiženi výrazně dříve a více než ženy.

V rodokmenu je tedy přenos z generace na generaci, ale nikdy ne z otce na syna. Pokud je v rodině přenos CMT od otce na syna, vylučuje to CMTX1, resp. mutace v GJB1 jako příčinu CMT v takové rodině. Žena s CMTX1 má riziko 50 % pro přenos vloh na své potomstvo, přičemž u synů se vloha projeví dříve a závažněji než u dcer. Postižený muž předá vlohu všem svým dcerám a žádnému synovi. Polyneuropatie je u CMTX1 smíšená, jak se známkami demyelinizace (snížení rychlosti vedení vzruchu periferním nervem), tak i axonální ztráty (snížení amplitud akčních potenciálů) a je motoricko-senzitivní (patří také mezi HMSN).

Manifestace ve školním věku je u CMTX1 tedy jen u mužů, resp. chlapců. Ženy s CMTX1 projevy v dětském věku prakticky nikdy nemají. Vyšetřovali jsme opakovaně mladé ženy, nosičky mutace v GJB1, a neurologický a většinou i elektrofyziologický nálezy byly i ve 20 letech věku zcela normální. Naopak u chlapců s CMTX1 se distální slabost na dolních končetinách objevuje většinou mezi 12.–15. rokem života a dochází k poměrně rychlému zhoršování s rozvojem deformit nohou, atrofií distálních svalů nohou a pak i postižení svalů rukou, které je typicky a často závažné a progresivní a ve 3. a 4. dekádě pak výrazně zhoršuje běžnou sebeobsluhu (Seeman et al., 2000).

Další příčinou DĚN, významnou v naší populaci, jsou bialelické (homozygotní nebo i složeně heterozygotní) patogenní mutace v genu **HINT1** (popsané teprve v roce 2012), které vedou k rozvoji axonální polyneuropatie, zpočátku pouze motorických vláken (tedy HMN) a s pozdějším (v dospělosti) postižením i senzitivních vláken (HMSN II). Tento typ je tedy autosomálně recesivně dědičný a v rodině

tedy může být výskyt u sourozenců zdravých rodičů. V české populaci jsme v tomto genu zjistili vysoce prevalentní mutaci p.Arg37Pro, která je u téměř všech pacientů aspoň v jedné kopii, na jedné alele, ale většinou v homozygotním stavu, což usnadňuje a zrychluje vyšetření (Laššuthová et al., 2015). Vzhledem k vysoké prevalenci i v Srbsku a v Rusku jde o další tzv. „slovanskou mutaci“. Tato mutace je ale velmi vzácná v jiných populacích, např. ve Velké Británii nebo v USA.

U pacientů s bialelickými patogenními mutacemi je často přítomna neuromyotonie na horních končetinách, klinicky se projevující jako porucha rychlé relaxace svalů po silném stisku ruky. Takový příznak, pokud o něm víme a známe jeho význam, může být snadným vodítkem pro zacílení DNA vyšetření na HINT1 gen, resp. přímo na prevalentní mutaci p.Arg37Pro.

Pacienti s HMN nebo HMSN II v důsledku bialelických patogenních mutací v HINT1 nemají obvykle deformity nohou, ale mají difúzní oslabení dolních končetin distálně s oslabením extenze nohou. V dospělosti může být oslabení dolních končetin výrazné a může být potřeba pomůcek při chůzi jako ortézy nebo francouzské hole.

Dalším významným typem DĚN v naší populaci a pro dětský věk je typ **CMT4C** v důsledku bialelických patogenních mutací v genu SH3TC2 (popsaný už v roce 2003). Tento typ je také autosomálně recesivně dědičný a v rodokmenu může být výskyt u sourozenců zdravých rodičů. Pro CMT4C je typická vysoká frekvence skoliózy páteře, resp. deformit páteře (vyšší než u jiných typů DĚN). U pacientů s CMT4C jsou typické deformity nohou, od školního věku, které často vyžadují ortopedické korekční operace. Horní končetiny (HK) jsou naopak postiženy jen minimálně až subklinicky. V tomto genu se vyskytuje také jedna prevalentní mutace, a to p.Arg954Stop (p.R954X), která je však prevalentní ve většině populací a je proto vhodné na ni při diagnostice cílit (Laššuthová et al., 2011).

Teprve v minulém roce (2020) byl objeven a popsán další velmi významný typ DĚN, a to v důsledku bialelických patogenních mutací v genu **SORD** (Cortese et al., 2020). Tento typ je také autosomálně recesivně dědičný a manifestuje se většinou po pubertě, tedy po 13.–14. roce života, a polyneuropatie je zpočátku čistě

motorická a axonální a později dochází k postižení i senzitivních vláken a jde tedy v dospělosti o HMSN II. I v genu SORD existuje jedna, a to opět vysoce prevalentní mutace, a to c.757delG (c.757del), která je prevalentní ve většině populací a jak jsme zjistili, tak i u českých pacientů, kde byla u 19 pacientů přítomna vždy aspoň na jedné z mutovaných alel, ale u většiny pacientů s bialelickými mutacemi byla v homozygotním stavu (Laššuthová et al., 2021). DěN v důsledku mutací v SORD genu patří spíše k mírnějším typům DěN, u většiny pacientů je mírná deformita nohou typu pes cavus, která obvykle nevyžaduje ortopedickou operaci. Typické je střední oslabení extenzorů nohou a pouze minimální postižení rukou, resp. horních končetin, a to i v dospělosti.

Významným pro dětský věk je i typ **CMT4A** v důsledku bialelických patogenních mutací v genu GADP1. Jde opět o autosomálně recesivně dědičný typ. Tento typ patří u většiny pacientů k velmi závažným, a to s výrazným postižením a oslabením jak dolních, tak brzy i horních končetin a rozvojem těžkých deformit nohou, vedoucím nezdědku ke ztrátě samostatné chůze a potřebě užívat vozík. Polyneuropatie je u pacientů primárně axonální a motoricko senzitivní, ale tíže postižení periferních nervů vede nezdědku již ve 2. nebo 3. dekádě k tomu, že nervy jsou distálně při EMG vyšetření již nestimulovatelné. Zjistili jsme v minulosti, že v české populaci se vysky-

tuji u pacientů s CMT pouze dvě prevalentní mutace, a to p.L239F a p.R191X, a na tyto prevalentní mutace se proto při DNA diagnostice zaměřujeme (Baránková et al., 2007).

Ve školním věku se manifestují i oba typy HMSN u českých Romů, resp. Romů v Evropě, a to typ **HMSN Russe (CMT4G)** (podle města Russe v Bulharsku), v důsledku jediné patogenní mutace v HK1 genu, který je častější, a dále typ **HMSN Lom (CMT4D)** (podle města Lom v Bulharsku) v důsledku jediné mutace v NDRG1 genu (p.R148X). Oba tyto typy jsou autosomálně recesivně dědičné a patří k závažnějším typům DěN s významnou pravděpodobností výrazného omezení chůze, ale i sebeobsluhy při výrazném postižení i rukou a horních končetin a mohou vést až ke ztrátě samostatné chůze a potřebě užívat vozík v dospělosti.

U typu **HMSN-Russe** je polyneuropatie převážně primárně axonální a to závažná, vedoucí později i k sekundární demyelinizaci (Šafka Brožková et al., 2016). Oslabení svalů na dolních končetinách je většinou brzy výrazné a vede k rozvoji těžkých deformit ve školním věku, znemožňujících, bez operační korekce, samostatnou chůzi. Postižení horních končetin (rukou) je podle našich zkušeností u pacientů většinou mírnější a mírnější než u typu HMSN-Lom.

U typu **HMSN-Lom** je polyneuropatie primárně demyelinizační a motoricko sen-

zitivní s velmi nízkými rychlostmi vedení vzruchu periferním nervem (obvykle pod 20 m/s). Tento typ se manifestuje obvykle po 10. roce života oslabením některých distálních svalů DK a rozvojem závažných deformit nohou, které bez ortopedické korekční operace mohou výrazně omezit nebo znemožnit samostatnou chůzi. I svaly na rukou jsou u tohoto typu obvykle od časně dospělosti výrazně postiženy atrofiemi (Šafka Brožková et al., 2017).

V dorostovém a juniorském věku (14–20 let) se manifestují, vedle již uvedených typů CMT1A a SORD mutací, i DěN v důsledku heterozygotních patogenních mutací v genu **FBLN5**, a to nejčastěji mutace p.Arg373Cys (p.R373C). Tento typ je autosomálně dominantně dědičný a polyneuropatie je demyelinizační, tedy s výrazně sníženou rychlostí vedení vzruchu periferním nervem (20–30 m/s) a je motoricko-senzitivní, kde náleze je podobný jako u CMT1A, ale slabost je i v dospělosti obvykle jen minimální (Šafka Brožková et al., 2020). Někteří pacienti tedy mohou být zachyceni pouze náhodně v rámci EMG vyšetření z jiného důvodu, kde je zjištěna těžká demyelinizační motoricko-senzitivní polyneuropatie na DK i HK. Tento typ tedy patří také k těm obvykle méně závažným a se stabilním průběhem i v dospělosti. Část pacientů ale trpí v dospělosti nepříjemnými senzitivními příznaky.

LITERATURA

1. Baránková L, Vyháňková E, Züchner S, et al. GADP1 mutations in Czech families with early-onset CMT. *Neuromuscular Disorders*. 2007;17:482–489.
2. Brožková DŠ, Posádka J, Laššuthová P, et al. Spectrum and frequencies of mutations in the MFN2 gene and its phenotypic expression in Czech hereditary motor and sensory neuropathy type II patients. *Mol Med Rep*. 2013;8(6):1779–1784.
3. Cortese A, Zhu Y, Rebelo AP, et al. Biallelic mutations in SORD cause a common and potentially treatable hereditary neuropathy with implications for diabetes. *Nat Genet*. 2020;5:473–481.
4. Laššuthová P, Mazanec R, Vondráček P, et al. High frequency of SH3TC2 mutations in Czech HMSN I patients. *Clin Genet*. 2011;80(4):334–345.
5. Laššuthová P, Šišková D, Haberlová J, et al. Congenital cataract, facial dysmorphism and demyelinating neuropathy (CCFDN) in 10 Czech Gypsy children – frequent and underestimated cause of disability among Czech Gypsies. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:46.
6. Laššuthová P, Šafka-Brožková D, Krutová M, et al. Mutations in HINT1 are one of the most frequent causes of hereditary neuropathy among Czech patients and neuromy-

- tonia is rather an undiagnosed symptom. *Neurogenetics*. 2015;16(1):43–54.
7. Laššuthová P, Mazanec R, Staněk D, et al. Biallelic variants in the SORD gene are one of the most common causes of hereditary neuropathy among Czech patients. *Scientific Reports*. 2021;11:8443.
8. Seeman P, Mazanec R, Čtvrtečková M, et al. CMT gonosomal dominant type CMT1X – první nálezy mutací v genu pro Cx32 v České republice. *Ces a Slov Neurol a Neurochir*. 2000;63/96(4):219–225.
9. Seeman P, Cíbochová R, Beneš jr. V, et al. Kongenitální hypomyelinizace v souvislosti s de-novo mutací genu pro PMP 22, 2001 – první prokázaný případ v ČR. *Ces Slov Neurol Neurochir*. 2002;65/98:206–212.
10. Seeman P, Mazanec R, Horáček O, et al. Divergentní fenotypy choroby CMT: demyelinizační s infantilním začátkem a axonální s pozdním začátkem a zpomalenou fotoreakcí následkem různých mutací P0 genu. *Ces Slov Neurol Neurochir*. 2004;67/100:21–329.
11. Shy ME, Blake J, Krajewski K, et al. Reliability and validity of the CMT neuropathy score as a measure of disability. *Neurology*. 2005;12,64(7):1209–1214; a později její vylepšená verze

- CMTNSv.2 (Murphy et al., 2011) Murphy SM, Herrmann DN, McDermott MP, et al. Reliability of the CMT neuropathy score (second version) in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst*. 2011;16(3):191–198.
12. Šafka Brožková D, Haberlová J, Mazanec R, et al. HSMNR belongs to the most frequent types of hereditary neuropathy in the Czech Republic and is twice more frequent than HMSNL. *Clin Genet*. 2016;90(2):161–165.
13. Šafka Brožková D, Paulasová Schwabová J, Neupauerová J, et al. HMSN Lom in 12 Czech patients, with one unusual case due to uniparental isodisomy of chromosome 8. *J Hum Genet*. 2017;62(3):431–435.
14. Šafka Brožková D, Stojkovic T, Haberlová J et al. Demyelinating Charcot-Marie-Tooth neuropathy associated with FBLN5 mutations. *Eur J Neurol*. 2020;12:2568–2574.
15. Tao F, Beecham GW, Rebelo AP, et al. Modifier Gene Candidates in Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A: A Case-Only Genome-Wide Association Study. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6(2):201–211.
16. Verhoeven K, Claeys KG, Züchner S, et al. MFN2 mutation distribution and genotype/phenotype correlation in Charcot-Marie-Tooth type 2. *Brain*. 2006;129(8):2093–2102.