

NASLEDNE PERIFERNE NEUROPATIJE

(Nasledne bolesti perifernih živaca)

Bolesti kod kojih mutacije određenih gena uzrokuju patološke promene u mijelinu i/ili aksonu perifernih motornih i/ili senzitivnih i autonomnih živaca sa dosta karakterističnim fenotipom. Najčešće monogenetske nasledne bolesti nervnog sistema sa prevalencom od 1-4/10 000.

Najveći broj ovih bolesti ima relativno benigni i sporo progresivni tok i mnogi bolesnici žive normalni život.

Osnovne dve podgrupe naslednih neuropatija

1. Primarne nasledne neuropatije (neuropatija je osnovni, glavni klinički znak)
2. Sekundarne nasledne neuropatije (neuropatija je u sklopu mnogo kompleksnijeg naslednog poremećaja npr. spinocerebelarnog sindroma, ili posledica naslednog metaboličkog poremećaja npr. kod porfirije)

1.

2. Primarne nasledne neuropatije

Prvi put nezavisno opisane od strane J.M. Charcot, P. Marie i H.H. Tooth 1886. godine i po njima nose naziv **Charcot-Marie-Tooth-ova bolest (CMT)**

Genetski defekt jednog od do sada poznatih 17 različitih gena uzrokuje kliničke slike primarnih naslednih neuropatija.

Klasifikacija po Dyck-u i Lambert-u (1968):

1. Hereditarne motorne i senzitivne neuropatije (HMSN)
2. Hereditarne senzitivne i autonomne neuropatije (HSAN)
3. Hereditarne motorne neuropatije (HMN)
4. Hereditarne rekurentne fokalne neuropatije (Hereditarna neuropatija sa sklonošću ka kompresivnim paralizama-HNPP)
5. Hereditarna neuralgična amiotrofija (HNA)

Subklasifikacija HMSN po Harding-ovoj i Thomas-u (1980):

1. HMSN I sa brzinom provodjenja kroz motorne živce ruku ispod 38 m/s – znak primarnog oštećenja mijelina
2. HMSN II sa brzinom provodjenja kroz motorne živce ruku preko 38 m/s – znak očuvane strukture mijelina ali sa aksonskom lezijom.

Originalna **klasifikacija** Dyck-a i Lambert-a je kasnije **proširena** dodatnim kliničkim, elektrofiziološkim, patološkim i genetičkim kriterijumima:

1. HMSN I (CMT 1) (hipertrofički tip, demijelinizaciona lezija)
2. HMSN II (CMT 2) (neuralni tip, aksonalna degeneracija)
3. HMSN III (Dejerine-Sottas-ova hipertrofička neuropatija)
4. HMSN IV (Refsum-ova bolest, bolest deponovanja fitanske kiseline, u suštini sekundarna nasledna neuropatija)
5. HMSN V (udružena sa spastičkom paraplegijom)
6. HMSN VI (udružena sa atrofijom optikusa)
7. HMSN VII (udružena sa retinitis pigmentosa)

Kliničke karakteristike HMSN (CMT):

Sporo progresivne slabosti i atrofije distalnih mišića ekstremiteta, primarno mišića stopala i peronealnih mišića, a kasnije i mišića šaka i podlaktica. U isto vreme nastaje simetrično distalno oštećenje svih modaliteta senzibiliteta. Kod većine bolesnika nastaju deformacije stopala, pes cavus i kandžasta deformacija prstiju. Mišićni refleksi su ugašeni, najpre Ahilov. U odmakloj fazi bolesti cirkularne hipotrofije potkolenica i donje trećine natkolenica daju sliku izvrnute šampanjske boce (“rodine noge”) i karakteristično izmenjen, peronealni, petlov hod.

Bolesnici sa HMSN (CMT) dospeju do neurologa zbog jednog od sledećih razloga:

1. Slabost i atrofija mišića (“rodine noge”, izvrnuta boca šampanjca)
2. Deformacija stopala i smetnje pri hodu (pes cavus, kandžasti prsti, viseće stopalo)
3. Znaci neuropatije i atrofije mišića otkriveni slučajno tokom lekarskog opšteg pregleda

4. Hereditarna neuropatija dijagnostikovana u drugog člana porodice.

Postoji teška diskrepanca između objektivnih znakova bolesti i anamnestičkih tegoba.

Elektrofiziološke karakteristike HMSN (CMT):

1. Jako usporene motorne brzine provodjenja i produžene terminalne latence (distalna demijelinizaciona neuropatija- HMSN I ili CMT1).
2. Normalne ili blago usporene motorne brzine provodjenja uz jako smanjenu amplitudu zbirnog akcionog potencijala motornog nerva i smanjenje amplitude ili potpuna nemogućnost registrovanja akcionog potencijala senzitivnih živaca (aksonalna neuropatija, HMSN II ili CMT2). Granična vrednost između CMT1 i CMT2 je 38 m/s za ulnarni živac
3. CMTX (GJB1) i CMT (MPZ) mogu imati interemidijerni elektrofiziološki fenotip (između CMT1 i CMT2)

HMSN I (CMT1) – Autosomno-dominantni hipertrofično-demijelinizacioni CMT

Klasične kliničke i elektrofiziološke osobine (motorna brzina provodjenja kroz n. ulnaris manja od 38 m/s). Početak u II deceniji života. Tok je blag ili umereno težak. Ponekad je moguće palpirati zadebljane, hipertrofične periferne živce, posebno n. auricularis magnus. Biopsijom živca se otkrivaju znaci demijelinizacije i remijelinizacije sa stvaranjem takozvanih “lukovica” (“onion-bulb”). Nasledjivanje: autozomno dominantno, a u odnosu na mutaciju se klasifikuju:

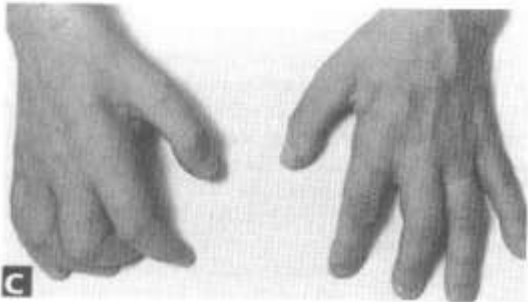
1. CMT1A, česta bolest dečijeg uzrasta, tipičan početak u II deceniji lokus:17p11.2, gen: PMP22 (protein perifernog mijelina 22 kD)

To je prototip HMSN, najčešći oblik bolesti, prevalence 1-4/10 000. U 70% bolesnika postoji 1.5 Mb tandem duplikacija na 17p11.2 PMP22 gena. Kod ostalih bolesnika postoji tačkasta mutacija PMP22 gena. PMP22 čiji 2-5% proteinskog sastava kompaktnog mijelina perifernog živca. Ove mutacije uzrokuju poremećaj kompaktnosti mijelina.

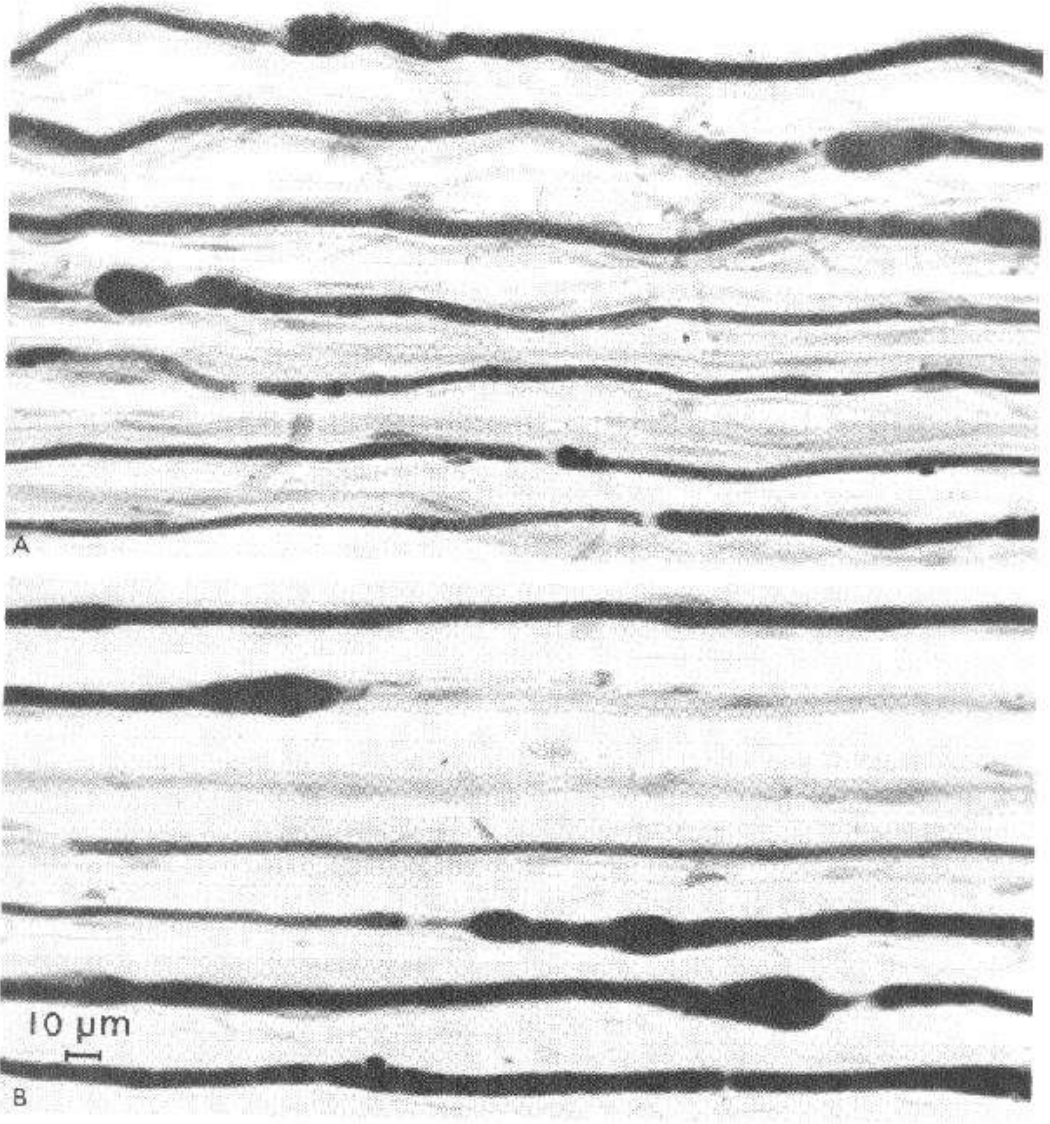


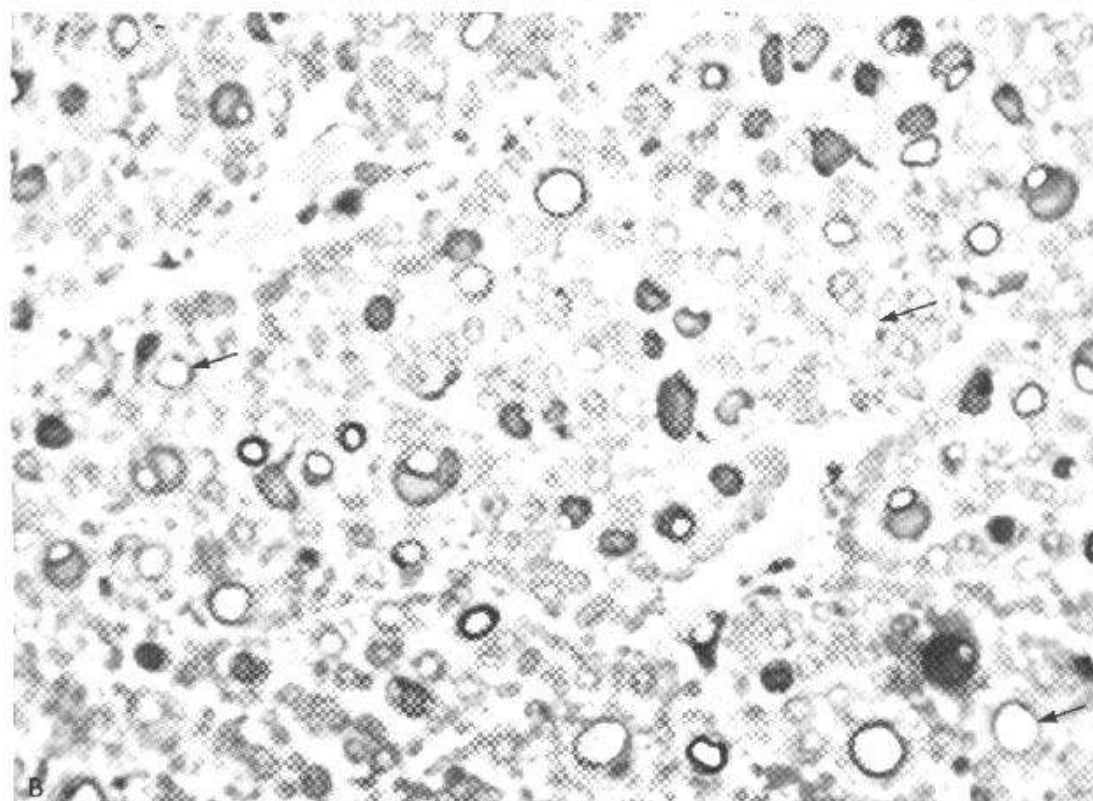
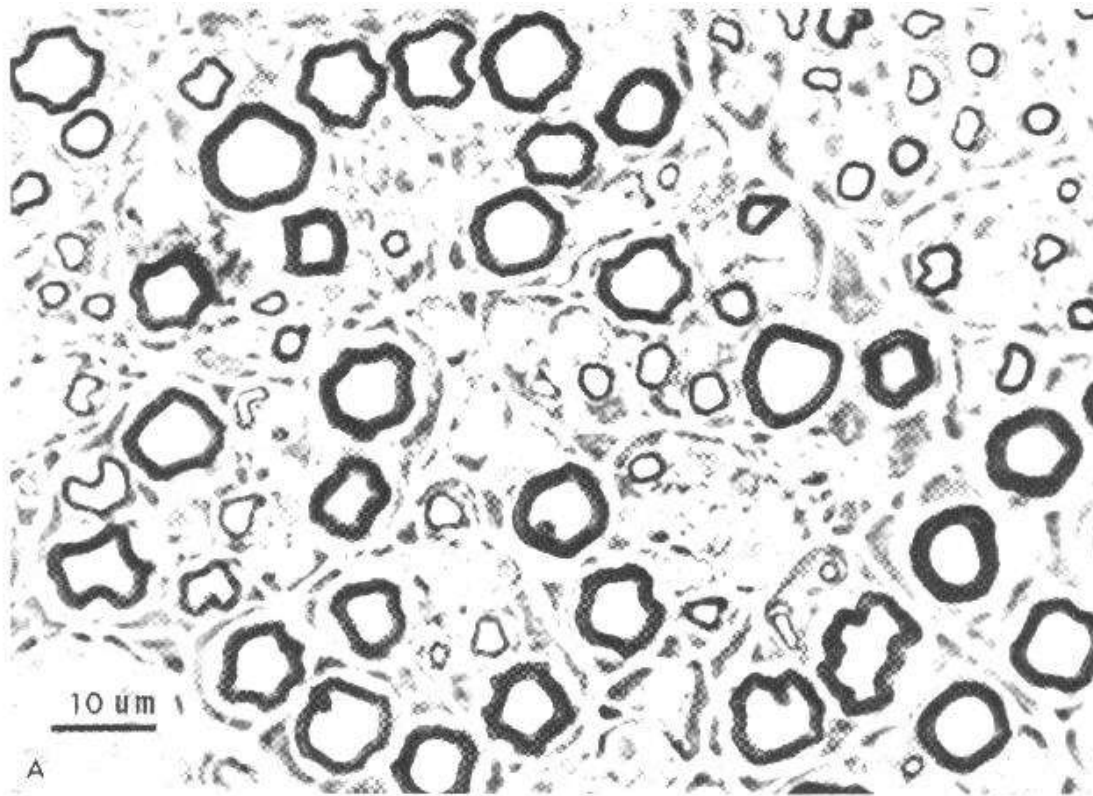
2. CMT1B, teže kliničko ispoljavanje, početak kongenitalan ili u II deceniji, lokus 1q22-q23, gen MPZ (P0). Opisano je preko 80 različitih tačkastih mutacija gena za MPZ kao uzrok ovog fenotipa (protein mijelina P0 je glavni protein kompaktnog mijelina, membranski protein, ima ulogu adhezione molekule i važan je za kompaktnost mijelina). Ranije opisan Roussy-Levy sindrom pripada grupi CMT1B.
3. CMT1C, tipična bolest, početak u II deceniji, lokus 16p13.1-p12.3, gen:nepoznat
4. CMT1D, težak oblik, od kongenitalnog do početka u I deceniji, lokus 10q21.1-q22.1, gen: EGR2 (early-growth-response-element-2-gene utiče na transkripciju drugih mijelin-proteinskih gena (PMP22, MPZ) i ima značajnu funkciju u regulaciji mijelinizacije.











Autozomno recesivni hipertrofično-demijelinizacioni tip CMT1 (CMT4)

Izuzetno retka forma bolesti (Severna Afrika, Bugarski romi).

Kliničko ispoljavanje teže.

U odnosu na mutaciju se klasifikuju:

1. CMT4A, lokus 8q13-2q21, gen: GDAP1 (gangliozid indukovana diferencijacija udružen protein 1)
2. CMT4B1, lokus 11q23, gen MTMR2 (miotubularni srodan protein 2)
3. CMT4B2, lokus 11p15, gen nepoznat
4. CMT4C, lokus 5q23-q33, gen nepoznat
5. CMT4D (HMSN-L), lokus 8q24, gen: NDRG1 (N-myc-nishodno regulisan gen 1)
6. CMT4E (CHN-kongenitalna hipomijelinacija), lokus 10q21.1-q22.1, gen: EGR2 (element 2 odgovora ranog razvoja)
7. CMT4F (Dejerine-Sottas, teška neuropatija dežijeg uzrasta), lokus 19q13.1-q13.3, gen: PRX (periaksin)
8. CCFDN (kongenitalna katarakta, dismorfizam lica, neuropatija), lokus 18q23-qter, gen nepoznat
9. HMSN-R (ti Russe, Bugarski romi), lokus 10q23, gen nepoznat, EGR2

Autozomno dominantni intermedijerni CMT (DI-CMT)

1. DI-CMTA, tipična slika CMT, patološke promene aksona i mijelina, intermedijerne brzine provodjenja kroz motorne živce, početak u prvoj deceniji života, lokus: 10q24.1-q25.1, gen nepoznat
2. DI-CMTB, tipična slika CMT, patološke promene aksona i mijelina, intermedijerne brzine provodjenja kroz motorne živce, početak u prvoj deceniji života, lokus: 19p12-p13.2, gen nepoznat
3. HMSN-P, proksimalna forma CMT, motorna brzina provodjenja 38 m/s, početak u III deceniji, brza progresija. lokus 3p14.1-q13, gen nepoznat.

HMSN II – CMT2

CMT2 se ne može klinički razlikovati od CMT1, jedino se merenjem brzina provodjenja kroz motorne nerve otkrivaju vrednosti veće od 38 m/s.

Prevalenca CMT2 je jedna trećina prevalencije CMT1 (0,3 do 1,1 na 10 000).

Periferni živci nisu zadebljani a histološke promene odgovaraju ajsonskoj degeneraciji sa gubitkom debelih mijeliniziranih aksona sa znacima regeneracije i velikim brojem malih i tanko mijeliniziranih aksona.

Autozomno dominantni CMT2

1. CMT2A, slika klasičnog CMT, počinje u odraslom dobu, lokus 1p35-p36, gen KIF1Bbeta(kinesin-motor-protein-1-B)
2. CMT2B, predominantno senzitivna neuropatija, akralne ulceracije, početak u II i III deceniji, lokus:3q13-q22, gen nepoznat
3. CMT2D, predominantno zahvaćeni motorni živci ruku, početak u II i III deceniji, lokus 7p14, gen nepoznat
4. CMT2E, tipična slika CMT, intermedijerne brzine provodjenja, u II i III deceniji, lokus 8p21, gen: NEFL (neurofilament light chain)
5. CMT2F, klasični CMT sa trofičkim promenama, u II i III deceniji, lokus 7q11-21, gen nepoznat
6. CMT2 , gubitak sluha, poremećaj funkcije zenica, u IV i V deceniji, lokus 1q22-q23, gen: MPZ

Autozomno recesivni CMT2 (CMT4C ili AR-CMT2)

1. CMT41C (AR-CMT2A), teška neuropatija sa zahvaćenošću proksimalnih mišića, u II deceniji (Maroko), lokus 1q21.2-q21.3, gen: LMNA (lamin A/C nuclear-envelope protein)
2. CMT4C2, znaci zahvaćenosti gornjeg motornog neurona, u I deceniji (Tunis), lokus 8q21.3, gene nepoznat
3. CMT4C3, tipičan CMT, u IV deceniji (Kostariko), lokus 19q13.3, gen nepoznat
4. CMT4C4, teška neuropatija u detinjstvu, paraliza glasnica, lokus:8q21,gen: GDAP1(ganglioside-induced-differentiation-associated-protein-1-gene)

CMTX- CMT vezana za X hromozom, često sa interemdijskim brzinama provodjenja (odsustvo prenošenja sa muškarca na muškarca, drugi oblik CMT po učestalosti)

1. CMTX ili CMT1X, klasičan X-vezani CMT, žene lakše obolele od muškaraca, nasledjuje se X recesivno i X dominantno, lokus: Xq13.1, gen: GJB1 –gap junction protein beta 1 gene (Conexin 32 - Cx32)
2. CMT2X ili Cowshok Sy, teške distalne slabosti, gluvoća, mentalna retardacija, kongenitalni ili kasniji početak u detinjstvu, X-recesivno, lokus: Xq24-q26, gen nepoznat
3. CMT3X, mentalna retardacija, infantilni početak, X-recesivno, lokus: Xp22.2, gen nepoznat
4. CMT4X, piramidni znaci, početak u II deceniji. X-recesivno, lokus:Xq26-q28, gen nepoznat

Dejerine-Sottas sindrom (DSS)

Izuzetno teška neuropatija sa ranim početkom i ekstremno usporenim motornim brzinama provodjenja, odsutnim akcionim potencijalima senzitivnih nerava i izrazitom demijelinizacijom biopsiranih suralnih živaca.

Nasledjuje se autozomno dominantno i autozomno recesivno.

Do sada su andjene mutacije u genima za : PMP22, MPZ, EGR2 i PRX i stoga se svi bolesnici sa DSS mogu genetski klasifikovati kao CMT1 i CMT4.

Distalne forme HMN (Hereditarne motorne neuropatije sa normalnim brzinama provodjenja, bez poremećaja senzibiliteta – “spinalne CMT”)

1. Distalna HMN2, autozomno dominantna, lokus 12q24, gen nepoznat
2. Distalna HMN5, autozomno dominantna, lokus 7p, gen nepoznat
3. Distalna HMN6, autozomno recesivna, lokus 11q13-q23, gen: IGHMBP2
4. Distal HMN7, autozomno dominantna, lokus 2q14, gen nepoznat
5. Distalna HMN-Jerash tip, autozomno recesivna, lokus 9p21.1-p12, gen nepoznat

Hereditarne senzorne i/ili autonomne neuropatije (HSAN/HSN)

1. HSAN1, lancinirajući bolovi, akralne ulveracije, početak oko 20 godine, AD, lokus 9q22, gen: SPTLC1 (serine-palmitoyltransferase-1 gene)
2. HSAN3, Riley-Day-ov sindrom, familijarna disautonomija, neonatalni početak autonomnih simptoma (Aškenazi), AR, lokus 9q31-q33, gen: IKBKAP (inhibitor-of-kappa-light-polypeptide gene)
3. HSAN4/5 (alelska bolest)-kongenitalna neosetljivost na bol i anhidroza, groznica, mentalna retardacija, rani početak, AR, lokus 1q21-q22, gen: NTRK1 (TrkA) (neurotrophin-receptor-tyrosin-kinase-1-gene)

Hereditarne rekurentne fokalne neuropatije

1. HNPP, autozomno dominantne sklonosti ka kompresivnim paralizama, histološka karakteristika je tomakulozna neuropatija. Lokus 17p11.2, gen: PMP22 (delecija)
2. HNA, hereditarna neuralgična amiotrofija, rekurentne bolne paralize pl.brachialis-a, početak u I i III deceniji, AD, lokus: 16q24.1, gen:nepoznat.

Gigantska aksonalna neuropatija

GAN, zahvaćen PNS i CNS, džinovski aksoni su ispunjeni neurofilamentima, početak u prvoj deceniji, AR, lokus: 16q24.1, gen: GAN (gigaxonin)

