Hereditární motorické neuropatie

MUDr. Radim Mazanec, Ph.D.¹, RNDr. Jana Neupauerová², MUDr. Daniel Baumgartner¹,
MUDr. Veronika Potočková¹, MUDr. Petra Laššuthová, Ph.D.², MUDr. Dana Šafka-Brožková, Ph.D.²,
prof. MUDr. Pavel Seeman, Ph.D.²

¹Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

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

Hereditární motorické neuropatie (HMN), někdy též nazývané distální spinální svalové atrofie (dSMA), jsou charakterizované selektivním postižením motorické části periferního nervového systému. Představují asi 10 % všech hereditárních neuropatií. Typickým znakem jsou symetrické svalové atrofie, které postihují distální svaly končetin a vykazují tzv. na délce nervu závislý (length dependent) vzorec poruchy. Představují heterogenní skupinu motorických neuropatií s významnou variabilitou fenotypu a velkou genetickou heterogenitou s různými typy dědičnosti. Aktuálně bylo popsáno více než 12 různých genů, jejichž mutace jsou kauzální pro různé formy HMN. Jednotlivé formy se liší věkem nástupu příznaků, primárním postižením buď horních nebo dolních končetin a kombinací s dalšími příznaky např. s pyramidovými jevy, minoritními senzitivními poruchami, neuromyotonií, parézou hlasivek. Diagnostika se vedle kliniky a elektrodiagnostiky opírá o molekulárně genetické testy a nálezy kauzálních mutací. Diferenciální diagnostika je důležitá proti CMT nemoci, nemocem periferního motoneuronu, včetně juvenilní familární formy amyotrofické laterální sklerózy nebo získané multifokální motorické neuropatie. Kauzální terapie není k dispozici a základem je rehabilitační a lázeňská léčba, dále protetické a zdravotní pomůcky. V případě stanovení kauzální mutace je důležité genetické poradenství a v některých případech i zajištění prenatální či preimplantační diagnostiky.

Klíčová slova: dědičné neuropatie, nemoc Charcot Marie Tooth, genetika, neuropatie.

Hereditary motor neuropathies

The hereditary motor neuropathies (HMN), sometimes called distal spinal muscular atrophies (dSMA), are characterized by selective involvement of peripheral motor nervous system. They affect about 10% of all patients suffering from hereditary neuropathies. The typical clinical features are symmetric atrophies and weakness of distal muscles of all extremities in length dependent pattern. They are clinically and genetically heterogeneous group of motor neuropathies with great diversity of phenotype and genotype. This group was subdivided into different types according to age of onset, muscle weakness distribution at upper or lower limbs, minor sensory impairment, neuromyotonia or vocal cord paralysis. Recently, more than 12 genes were discovered and are considered as a cause of different type of HMN. The diagnostic algorithm include clinical symptoms, electrophysiology and molecular genetic testing. The differential diagnosis is very important and similar conditions are considered, g.e. Charcot-Marie-Tooth disease, motor neuron diseases, including juvenile forms of amyotrophic lateral sclerosis or acquired multifocal motor neuropathy. The causative treatment is not available. The physiotherapy, orthotics and orthopedic surgery are important. The genetic counselling, prenatal or preimplant genetics testing are very important in the case of known causative mutation.

Key words: hereditary neuropathies, Charcot-Marie-Tooth disease, genetics, neuropathy.

Úvod

Hereditární motorické neuropatie (HMN) představují asi 10 % všech hereditárních neuropatií (Hardingová, 1993; Zhao, 2014) a jsou

charakterizované selektivním postižením periferního motoneuronu. Představují klinicky i geneticky heterogenní skupinu motorických neuropatií, které se liší např. věkem nástupu

a distribucí neuropatických symptomů, různým typem dědičnosti i kauzálními mutacemi v různých zodpovědných genech. Charakteristickým znakem jsou distální svalové atrofie a svalová

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Radim Mazanec, Ph.D., radim.mazanec@email.cz

Neurologická klinika 2.LF UK a FN Motol, V Úvalu 86, 150 06 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(6): 354–358

Článek přijat redakcí: 20. 6. 2016

Článek přijat k publikaci: 15. 8. 2016

slabost, výraznější a obvykle časnější na dolních končetinách, které odpovídají vzorci tzv. lenght dependent neuropatie. Původní klasifikace HMN (Hardingová, 1993), která vycházela z klinického obrazu a dědičnosti, byla v současnosti doplněna novými poznatky molekulárních genetiků, což umožnilo vznik moderní neurogenetické klasifikace (Shy, 2011). Nové poznatky umožňují identifikovat nejen nové patogenetické mechanismy poruch periferních motoneuronů, ale dávají možnost cílené genetické prevence.

Tab. 1. Základní klinické charakteristiky HMN

- rodinná anamnéza a zjištění nástupu 1. příznaku – chabá paraparéza DK s atrofiemi a slabostí distálních svalů nejpozději ve 3. dekádě svědčí pro HMN
- selektivní postižení periferního motoneuronu, bez poruchy citlivosti na končetinách
- pomalý chronicky progresivní vývoj nemoci v řádech roků

Diagnostika

V diagnostickém algoritmu hraje klíčovou roli rodinná i osobní anamnéza. Nejen familiární formy, ale i sporadické případy mohou mít genetickou příčinu (de-novo dominantní mutace, recesivní dědičnost). V osobní anamnéze je podstatné zhodnotit motorické dovednosti – pohybové aktivity ve škole a ve volném čase, schopnost sportovat, porovnání s vrstevníky a posléze pozvolná ztráta těchto schopností. Vlastní průběh nemoci obvykle začíná v 1. nebo 2. dekádě pozvolnou progredující svalovou slabostí a následnými svalovými atrofiemi na dolních končetinách. Obvykle jsou jako první symetricky postiženy drobné svaly nohou, následuje pozvolná progresivní ascendentní atrofie svalů bérce a lýtek a v rozvinuté formě jsou oslabené i distální části stehenních svalů a distální svaly horních končetin (vážně jemná motorika prstů na rukou – nesvedou špetku, nezapnou knoflík, zipy). Reflexy L5/S2 jsou obvykle vyhaslé již od prvních příznaků nemoci, ale reflexy L2/4 mohou být v iniciační fázi dobře vybavné nebo dokonce zvýšené a postupně vyhasínají během pěti let od klinické manifestace choroby. Při vyšetření citlivosti u pacientů s HMN se můžeme setkat, zvláště u pokročilých forem, s lehkými poruchami vibrační citlivosti (zkrácená ladička na DK).

Od klasického fenotypu HMN se odlišují některé formy např. HMN V (mutace v genech *GARS* a *BSCL2*), které obvykle začínají svalovými atrofiemi a slabostí na obou rukách, dále se můžeme setkat s dysfonií při paréze hlasivek (mutace

v *TRPV4* a *DCTN1* genech). V rámci diferenciální diagnostiky je významná kombinace HMN s pyramidovými jevy u HMN/ALS4 (mutace v *SETX* genu) s nástupem ve 2. dekádě. V České republice byla v roce 2015 nalezena kauzální mutace v *SOD1* genu v rodině s HMN, který byl dosud spojovaný s familiární amyotrofií laterální sklerózou (fALS). Klinický průběh HMN je typicky pozvolný a chronicky progresivní v řádech roků a významná část nemocných je kolem 50. roku života upoutána na mechanický vozík. Pro HMN až na výjimky platí, že nezkracují normální délku života, ale výrazně zhoršují jeho kvalitu. Významnou součástí diagnostického algoritmu je elektromyografické vyšetření (EMG). Kondukční studie senzitivních vláken (např. senzitivní neurografie n. medianus a n. suralis) jsou normální a motorické neurografie vykazují normální motorické rychlosti vedení (MCV), ale nízké amplitudy sumačního svalového akčního potenciálu (CMAP). Jehlová EMG prokazuje ojedinělé fibrilace nebo pozitivní ostré vlny a redukovanou náborovou křivku potenciálů motorických jednotek (MUP). Registrované MUP jsou obvykle vysoké amplitudy (>5,0 mV) a vykazují časovou sumaci. Diagnostický algoritmus finalizuje cílené molekulárně genetické vyšetření (DNA diagnostika) zaměřené na jednotlivé geny nebo nověji na skupiny genů v rámci celého panelu genů. Od roku 2013 jsou v ČR geny, zodpovědné za HMN zahrnuty do panelu pro masivně paralelní sekvenování pomocí metody HaloPlex. Naše zkušenosti však ukazují, že i pomocí tohoto panelu lze objasnit pouze 30% dosud neobjasněných příčin hereditárních neuropatií jako celku (Laššuthová et al., 2015).

Klasifikace

Původní klasifikace Hardingové z roku 1993 vycházela z věku při nástupu klinických projevů nemoci a z typu dědičnosti, což umožnilo klasifikovat sedm typů HMN. V současnosti se užívá klasifikace, která kombinuje tuto původní

klasifikaci se známými geny nebo lokusy, identifikovanými u HMN (Rossor et al., 2012).

V další části článku jsou uvedeny formy HMN, které byly popsány u českých pacientů nebo formy HMN důležité v rámci diagnostických algoritmů u nemocí motorických neuronů.

Distální hereditární motorická neuropatie II (dHMN II), způsobená mutací v genu *HSPB1*

HSPB1 gen kóduje protein small heat shock protein 27 (*HSP27*), který má roli stresem indukovaného chaperonu, tj. jeho funkcí je zajištění správné konformace proteinů ve spolupráci s druhým small heat shock proteinem 22 (*HSP22*) (Evgrafov et al., 2004). Porucha funkce tohoto proteinu vede ke tvorbě toxických agregátů v motoneuronech, které jsou příčinou předčasněho zániku motoneuronu s následným obrazem lenght dependent motorické neuropatie. Nástup příznaků nemoci je obvykle kolem 30 let, s obrazem chabé paraparézy dolních končetin. Kromě motorického deficitu byly zjištěny i subklinické poruchy citlivosti, které řadí tuto formu i do skupiny Charcot-Marie-Tooth neuropatie typ 2 (CMT2F). Progrese chabé kvadruparézy je pomalá a pouze malá část nemocných je v 7. dekádě upoutána na mechanický vozík.

dHMN II, způsobená mutací v genu *HSPB8*

Tato forma je výrazně vzácnější než předchozí a je charakterizovaná nástupem příznaků v dospělosti (nejpozději do 30 let), s primárním oslabením a atrofiemi extenzorů palce a nohy a rychlou progresí v prvních pěti letech od počátku příznaků (obrázek 1). U starších jedinců (5.–6. dekáda) je již těžká chabá paraparéza s imobilizací a upoutáním na vozík. V objektivním nálezu lze v časných stádiích nemoci pozorovat živé patelní reflexy (L2/4), bez pozitivních pyramidových

Obr. 1. Rozvinutá forma dHMN II, způsobená mutací small heat-shock proteinu 22

Tab. 2. Upravená klasifikace HMN Hardingové z r. 1993 na základě identifikace genů nebo lokusů (zdroj: Rossor et al., 2012)

Typ	Dědičnost	Gen/lokus	Fenotyp
dHMN I	AD	HSPB1, HSPB8, GARS, DYNC1H1	juvenilní forma
dHMN II	AD	HSPB1, HSPB8, BSCL2	nástup v dospělosti
dHMN III	AR	11q13	nástup v dětství, pomalá progresse
dHMN IV	AR	11q13	juvenilní forma, paréza bránice
dHMN V	AD	GARS	začátek na HK, pyr. jevy, pomalá progresse
	AD	BSCL2	začátek na HK, +/-spasticita DK, Silver sy
dHMN VI	AR	IGHMBP2	časný nástup, poruchy dýchání, SMARD1
dHMN VII	AD	DCTN1, TRPV4	nástup v dospělosti, dysfonie
X vázaná dHMN	X	ATP7A	nástup v dospělosti, distální svaly
dHMN s pyr. jevy	AD	SETX, BSCL2	distální atrofie + pyr. jevy
dHMN (Jerash forma)	AD	9p.21.1	distální atrofie + pyr. jevy
Kongenitální distální SMA	AD	TRPV4	distální slabost + artrogrypóza

HSPB – Small Heat Shock Protein; BSCL 2 – Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy type 2; GARS – Glycyl-tRNA syntetáza; DYNC1H1 – Dynein Cytoplasmic 1 Heavy Chain; IGHMBP2 – Immunoglobulin Mu Binding Protein 2; TRPV4 – Transient Receptor Cation Channel Subfamily V Member 4; SETX – Senataxin; DCTN1 – Dynactin Subunit 1, ATP7A – ATPase Copper Transporting Alfa 7A; Silver syndrom – spastická paraparéza s periferní, převážně motorickou, neuropatií; SMARD – těžká forma SMA s hypotonií, atrofiemi svalů, slabostí bránice, mnohočetnými kontrakturami, gynekomastií a kongenitálními frakturami; artrogrypóza – neprogresivní vrozená kloubní ztuhlost

jeví. Deformity nohou pes cavus nebyly zjištěny. V České republice byla identifikována rozsáhlá rodina s touto formou distální HMN, u které byl ve spolupráci s belgickými neurogenetiky posléze zúžen lokus genu na 12q24.3 a následně zjištěn gen pro heat-shock protein22 (*HSP22*) (Irobi et al., 2004).

dHMN typ V, způsobená mutací v genu *GARS*

Tato forma dHMNV je autosomálně dominantně dědičná a zodpovědný gen leží v lokusu 7p15. V klasifikaci hereditárních neuropatií je typ způsobenými mutacemi v *GARS* genu označený také jako CMT2D. Glycyl-tRNA syntetáza (*GARS*) je ubikvitně exprimovaný protein, který hraje zásadní roli v translaci ve všech buňkách. Proč mutace v *GARS* genu vede k fenotypu dHMN není jasné a spekuluje se o poruše axonálního transportu a mitochondriální dysfunkci. Manifestace neuropatických symptomů je ve většině případů ve 2. dekádě, první příznaky se objevují na horních končetinách distálně a většina nemocných zůstává nezávislá na mechanickém vozíku až do 6. dekády (Sivakumar et al., 2005).

dHMN V, způsobená mutací v *BSCL2* genu

Mutace v Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy type 2 (*BSCL2*) genu jako příčina dHMNV byla popsána v roce 2003

(Windpassinger et al., 2003). Tato forma dHMNV je autosomálně dominantně dědičná a významná část pacientů má de-novo vzniklou mutaci. Klinické příznaky se rozvíjí obvykle mezi 15.–30. rokem života a detailní analýza fenotypu ve 14 nezávislých rakouských rodinách ukazuje na významnou variabilitu příznaků. Fenotypy kolísají od asymptomatických nositelů mutace (4,4 %), k atrofiím thenaru (20 %), dále k významným atrofiím distálních svalů rukou (30 %), klasickému Silverovu syndromu – spastická paraparéza kombinovaná s periferní, převážně motorickou, neuropatií (14 %), distální atrofii na dolních končetinách (20 %), po hereditární spastickou paraplegii (4,4 %) (Auer-Grumbach et al., 2005). U našich pacientů jsme zjistili brisní reflexy na DK a pozitivní pyramidové jevy.

dHMN/ALS4, způsobená mutací v *SETX* genu

Dominantní mutace v genu senataxin (*SETX*) jsou příčinou překryvu dvou jednotek – dHMN s pyramidovými jevy a juvenilní formy amyotrofické laterální sklerózy (ALS4). Recessivní mutace v obou kopiích genu jsou příčinou dědičné ataxie s okulární apraxií (Moreira et al., 2004). Ve dvou nezávislých rodinách v Rakousku a Belgii byl u nositelů popsán fenotyp distální svalové atrofie (90 %), brisní reflexy na DK (84 %) a lehké poruchy čítí (10 %). U 4 % nositelů mutace se objevila i slabost mimických svalů (Rabin et al., 1999).

AR axonální neuropatie s neuromyotonií (ARAN-NM), způsobená mutací v *HINT1* genu

Tato forma se vymyká klasickému fenotypu HMN/CMT, protože je kromě periferní neuropatie spojena s neuromyotonií. Neuropatie je zpočátku čistě motorická, ale s délkou trvání nemoci se objevují a zvyrazňují i senzitivní symptomy, a proto bývají pacienti později klasifikováni jako CMT2. Jedná se o autosomálně recesivně dědičnou neuropatii axonálního typu s jasnou převahou distálního motorického deficitu na dolních i horních končetinách. V roce 2013 byl poprvé rozpoznán kauzální *HINT1* gen jako příčina HMN/CMT (Zimon et al., 2014). Nástup příznaků začíná kolem 10. roku věku, manifestuje se typicky atrofiemi a výraznou slabostí distálních svalů na DK i HK současně, bez senzitivních příznaků. Kromě chabé kvadruparézy distálního typu trpí pacienti neuromyotonií se zpomalenou relaxací svalů po usilovném stisku, což je vedle slabosti omezuje v běžné motorice. V diagnostice hraje klíčovou roli anamnéza myotonických symptomů a jehlová EMG, která prokáže neuromyotonické výboje. V České republice bylo dosud popsáno 21 pacientů s biálelickými patogenními mutacemi a doporučili jsme zařazení *HINT1* genu na tzv. panel HaloPlex (Lašuthová et al., 2014).

dHMN, způsobená mutací v *TRPV4* genu

Pro dědičnou neuropatii způsobenou mutacemi v *TRPV4* genu jsou charakteristické pes cavus, distální oslabení končetin, oslabení hlasivkových svalů (dysfonie) a skolióza. Mutace se vyskytují převážně v ankyrinové doméně proteinu, která je významnou součástí iontového kanálu pro Ca^{2+} kationty (Inada et al., 2012; Landouere et al., 2012).

Kazuistika s ilustrací postupu molekulárně genetických vyšetření

Prezentujeme 30letou pacientku s familiárním výskytem onemocnění v rodině, kde podobné potíže jsou popisovány u matky a sestry probandky (obrázek 2). Její klinický i EMG nález svědčí pro hereditární motorickou neuropatii (HMN) s časným nástupem v dětství, pozvolnou progresí, skoliózou, dysfonií, dušností, výrazným zkrácením Achillových šlach a pes cavus (obrázek 3).

Obr. 2. Rodokmen pacientky III:6 s mutací p.Arg186Gln v TRPV4 genu **Obr. 3.** Pes cavus a distální atrofie lýtkových a bérkových svalů

Pacientka je od 10 let sledována pro počínající epilepsii. Ve 13 letech podstoupila 3x operaci Achillových šlach. Poprvé byla neurologicky vyšetřena ve věku 23 let s nálezem chronické neurogenní léze motorických vláken na končetinách. Porucha čítí na horních a dolních končetinách nebyla zjištěna. Klinicky byla znovu vyšetřena ve věku 27 let se stejnými obtížemi, bez klinické progresy. Jehlová elektromyografie prokázala ve vyšetřených svaích chronickou neurogenní lézi.

U pacientky bylo postupně provedeno klasické Sangerovo sekvenování všech kódujících exonů genů: *HSP22*, *HSP27*, *SH3TC2* a *HINT1*, vše bez průkazu kauzální mutace. Následně využitím nových možností a to masivně paralelního sekvenování (MPS) bylo použito cíleného obohacení panelu genů resp. jejich všech kódujících exonů, který byl zaměřen na kódující oblasti 64 známých genů, jejichž mutace jsou spojovány s dědičnou neuropatií. Bioinformatická analýza byla provedena pomocí nástrojů NextGene (SoftGenetics, USA)

a SureCall (Agilent Technologies, USA). Bylo použito několik filtrů: byly vyřazeny varianty s minoritní alelickou frekvencí v populaci vyšší než 1 % v databázích jako EVS (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>), ExAC (<http://exac.broadinstitute.org>). U pacientky byla nalezena mutace p.Arg186Gln (c.557G>A) v heterozygotním stavu. Mutace se nachází v exonu 3 genu *TRPV4* (referenční sekvenční NM_021625.4) ve středně konzervované oblasti. Tato mutace byla detekována i u matky pacientky, která má podobné neurologické potíže, také u podobně postižené sestry probandky – dvojčete. Jedná se zřejmě o první pacienty s potvrzenou mutací v genu *TRPV4* v ČR.

Identifikace mutace p.Arg186Gln v *TRPV4* genu pomocí sekvenování nové generace ukazuje na význam využití MPS pro objasňování příčin dědičných neuropatií u pacientů se vzácnými typy CMT. Ze 182 u nás vyšetřených pacientů se jedná o jediný případ mutace v *TRPV4* genu s jasně odlišitelným fenotypem, který odpovídá klinickým příznakům, popsaným v literatuře. U českých pacientů se tedy jedná o vzácnou příčinu dHMN.

Diferenciální diagnostika HMN

Nejčastější a nejtěžší je diferenciální diagnostika dHMN proti CMT nemoci, neboť hlavní rozlišující symptom – porucha citlivosti na končetinách – obvykle není ani u CMT nemoci spontánně referovaná. Klíčovou diagnostickou metodou je pečlivé fyzikální vyšetření citlivosti, nejlépe semikvantitativními metodami (kalibrované filamentum a ladička, tip-therm). Zásadní roli má elektrofyziologické vyšetření – kondukční studie – které detekují abnormální senzitivní neurografie. U HMN jsou senzitivní neurografie v normě, u CMT nemoci naopak nacházíme chybění senzitivních nervových potenciálů (SNAP) nebo je evidentně nízká amplituda SNAP. Pro CMT 1. typu jsou výrazně zpomalené rychlosti vedení motorickými i senzitivními nervy, což u dHMN nevidíme. Další významná diferenciální diagnostika se týká amyotrofické laterální sklerózy. Zásadní klinický příznak ALS tj. kombinace postižení centrálního i periferního motoneuronu, můžeme najít i u např. dHMNV nebo u dHMN s pyramidovými jevy/ALS4. Pro ALS svědčí přítomnost bulbárního syndromu, který se u dHMN nevyskytuje. Obtížná je diferenciální diagnostika proti variantě ALS – progresivní svalové atrofii (PMA). Hlavním rozlišujícím kritériem je distribuce svalové slabosti (u dHMN typicky distálně) s výskytem fascikulací, rychlost progresy (u dHMN pomalá) a elektromyografické vyšetření (u dHMN chronická neurogenní léze s řídkými fibrilacemi a pozitivními

Tab. 3. Diferenciální diagnostika distálních hereditárních motorických neuropatií

- Nemoc Charcot Marie Tooth – průkaz poruchy čítí při fyzikálních testech a v kondukčních studiích
- Amyotrofická laterální skleróza – kombinace postižení centrálního i periferního motoneuronu, bulbární syndrom, fascikulace a slabost v proximálních svaích, rychlost progresy
- Multifokální motorická neuropatie – dominuje postižení horních končetin, kondukční studie prokazují vícečetné bloky vedení na motorických nervech, jsou pozitivní IgM protilátky antiGM1
- Lumbální spinální stenóza – manifestace později, poruchy čítí na DK, klaudikační potíže, zobrazení bederní páteře pomocí CT nebo MR potvrzuje úzký kanál páteře
- Distální myopatie – jehlová EMG prokáže myogenní lézi, možnost svalové biopsie, DNA diagnostika

ostrými vlnami, u ALS subakutní neurogenní léze s denervačně reinervačními projevy). Širší diferenciální diagnostika zahrnuje získanou multifokální motorickou neuropatii (typický pattern kondukční abnormality s blokem vedení, časté postižení HK, pozitivní titry protilátek antiGM1 IgM), lumbální spinální stenózu (nástup v pozdní dospělosti, zásadní je zobrazení bederní páteře pomocí MR), distální myopatie (zásadní je provést jehlovou elektromyografii a odlišit neurogenní a myogenní lézi).

LITERATURA

1. Auer-Grumbach M, Olschewski A, Papic L, Kremer H, Mcenagtagar ME, Uhrig S, Fischer C, Frohlich E, Balint Z, Tang B, Strohmaier H, Lochmuller H, Schlöter-Weigel B, Senderek J, Krebs A, Dick KJ, Petty R, Longman C, Anderson NE, Padberg GW, Schelhaas HJ, Van Ravenswaaij-Arts CM, Pieber TR, Crosby AH, Guelly C. Alterations in the ankyrin domain of TRPV4 cause congenital distal SMA, scapuloperoneal SMA and HMSN2C. *Natur Genet* 2010; 42: 160–164.
2. Auer-Grumbach M, Loscher WN, Wagner K, Petek E, Werner E, Offenbacher H, Hartung HP. Phenotypic and genotypic heterogeneity in hereditary motor neuropathy type V: a clinical, electrophysiological and genetic study. *Brain* 2000; 123: 1612–1623.
3. Deng HX, Klein CJ, Yan J, Shi Y, Wu Y, Fecto F, Yau HJ, Yang Y, Zhai H, Siddique N, Hedley-Whyte ET, DeLong R, Martina M, Dyck PJ, Siddique T. Scapuloperoneal spinal muscular atrophy and CMT2C are allelic disorders caused by alterations in TRPV4. *Nature genetics* 2010; 42: 165–169.
4. Everaerts W, Nilius B, Owsianik G. The vanilloid transient receptor potential channel TRPV4: from structure to disease. *Progress in biophysics and molecular biology* 2010; 103: 2–17.
5. Inada H, Procko E, Sotomayor M, Gaudet R. Structural and biochemical consequences of disease-causing mutations in the ankyrin repeat domain of the human TRPV4 channel. *Biochemistry* 2012; 51: 6195–206.
6. Evgrafov O, Mersiyanova I, Irobi J, Van Den Bosch L, Dierick I, Leung CL, Schagina O, Verpoorten N, Van Impe K, Fedotov V, Dadali E, Auer-Grumbach M, Windpassinger C, Wagner K, Mitrovic Z, Hilton-Jones D, Talbot K, Matrin JJ, Wasserman E, Tsvetkova S, Polyakov A, Liem RK, Gettemans J, Robberecht P, De Jonghe P, Timmerman V. Mutant small heat-shock protein 27 causes axonal Charcot Marie Tooth disease and distal hereditary motor neuropathy. *NatGenet* 2004; 36: 602–606.
7. Harding, A. E. Inherited neuronal atrophy and degeneration predominantly of lower motor neurons. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF (eds.): *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia: W. B. Saunders (3rd ed.): 1993: 1051–1064.
8. Irobi J, Van Impe K, Seeman P, Jordanova A, Dierick I, Ver-

Prevenace a terapie HMN

Možnost detekovat kauzální mutace, zodpovědné za různé formy dHMN, pomocí DNA vyšetření, dává klinickým neurologům a neurogenetikům do rukou velmi účinnou metodu cílené genetické prevence v podobě prenatální nebo preimplantační diagnostiky. Klíčovou roli v prevenci hraje informovanost neurologů i genetiků o této možnosti a genetické poradenství, ke kterému by měl být každý pacient s podezřením na genetické onemocnění odeslán.

- poorten N, Michalik A, De Vriendt E, Jacobs A, Van Gerwen V, Vennekens K, Mazanec R, Tourné I, Hilton-Jones D, Talbot K, Kremensky I, Van Den Bosch L, Robberecht W, Van Vandeckerckhove J, Van Broeckhoven C, Gettemans J, De Jonghe P, Timmerman V. Hot spot residue in small heat-shock protein 22 causes distal motor neuropathy. *NatGenet* 2004; 36: 597–601.
9. Landouere G, Sullivan JM, Johnson JO, Munns CH, Shi Y, Diallo O, Gibbs JR, Gaudet R, Ludlow CL, Fischbeck KH, Traynor BJ, Burnett BG, Sumner CJ. Exome sequencing identifies a novel TRPV4 mutation in a CMT2C family. *Neurology* 2012; 79: 192–194.
10. Landouere G, Zdebek AA, Martinez TL, Burnett BG, Stancu HC, Inada H, Shi Y, Taye AA, Kong L, Munns CH, Choo SS, Phelps CB, Paudel R, Houlden H, Ludlow CL, Caterina MJ, Gaudet R, Kleta R, Fischbeck KH, Sumner CJ. Mutations in TRPV4 cause Charcot-Marie-Tooth disease type 2C. *Nature genetic* 2010; 42: 170–174.
11. Lašuthová P, Šafka-Brožková D, Krůtová M, Neupauerová J, Haberlova J, Mazanec R, Dvorackova N, Goldenberg Z, Seeman P. Mutations in HINT1 are one of the most frequent causes of hereditary neuropathy among Czech patients and neuromyotonia is rather an undiagnosed symptom. *Neurogenetic* 2014; 16: 43–54.
12. Lašuthová P. Přínos DNA vyšetření masivně paralelním sekvenováním nové generace panelu všech dosud známých genů u dědičných neuropatií. Studentská vědecká konference 2. LF UK a FN Motol, Praha, 2015 (<https://vedecka-konference.lf2.cuni.cz/fakulta/clanky/zpravy-a-oznameni>).
13. Mazanec R, Potočková V, Nedělka T. Hereditární neuropatie. *Neurol. praxi* 2015; 16(2): 92–98.
14. McEntagart M. TRPV4 axonal neuropathy spectrum disorder. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2012; 19: 927–933.
15. Moreira MC, Klur S, Watanabe M, Németh AH, Le Ber I, Moniz JC, Tranchant C, Aubourg P, Tazir M, Schöls L, Pandolfo M, Schulz JB, Pouget J, Calvas P, Shizuka-Ikeda M, Shoji M, Tanaka M, Izatt L, Shaw CE, M'Zahem A, Dunne E, Bomont P, Benhassine T, Bouslam N, Stevanin G, Brice A, Guimarães

Kauzální léčba HMN není k dispozici a aktuální léčebný protokol doporučuje hlavně systematickou a komplexní rehabilitační a lázeňskou léčbu, kvalitní protetické zajištění zdravotními pomůckami a v těžších případech korekční ortopedickou léčbu. Významnou součástí léčby je životospráva pacientů s důrazem na riziko abuzu alkoholu, užívání neurotoxických léků a dietní režimy, kterou mohou vést ke karenci vitaminů skupin B a D a zhoršit postižení periferních nervů.

- J, Mendonça P, Barbot C, Coutinho P, Sequeiros J, Dürr A, Warter JM, Koenig M. Senataxin, the ortholog of yeast RNA helicase, is mutant in ataxia-ocular apraxia 2. *Natur Genet* 2004; 225–227.
16. Nilius B, Voets T. The puzzle of TRPV4 channelopathies. *EMBO reports* 2013; 14: 152–163.
17. Rabin BA, Griffin JW, Crain BJ, Scavina M, Chance PF, Cornblath DR. Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 1999; 122: 1539–1550.
18. Rossor MA, Kalmar B, Greensmith L, Reilly MM. The distal hereditary motor neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 6–14.
19. Shy ME. Inherited peripheral neuropathies. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2011; 17(2): 294–315.
20. Sivakumar K, Kyriakides T, Puls I, Nicholson GA, Funalot B, Antonellis A, Sambuughin N, Christodoulou K, Beggs JL, Papanicolaou EZ, Ionasescu V, Dalakas MC, Green ED, Fischbeck KH, Goldfarb LG. Phenotypic spectrum of disorders associated with glycyl-tRNA synthetase mutations. *Brain* 2005; 128: 2304–2314.
21. Windpassinger C, Wagner K, Petek K, Fischer R, Auer-Grumbach M. Refinement of the Silver syndrome locus on chromosome 11q12-q14 in four families and exclusion of eight candidate genes. *HumGenet* 2003; 114: 99–109.
22. Zhao V, Race H, Matthijs G, De Jonghe P, Robberecht W, Lambrechts D, Van Damme P. Exome sequencing reveals HINT1 mutation as a cause of distal hereditary motor neuropathy. *Eur J Hum Genet* 2014; 22(6): 847–850.
23. Zimoň M, Baets J, Almeida-Souza L, De Vriendt E, Nikodimovic J, Parman Y, Battaloglu E, Matur Z, Guergueltcheva V, Tourné I, Auer-Grumbach M, De Rijk P, Petersen BS, Müller T, Franssen E, Van Damme P, Löscher WN, Barišić N, Mitrovic Z, Previtali SC, Topaloglu H, Bernert G, Beleza-Meireles A, Todorovic S, Savic-Pavicevic D, Ishpekova B, Lechner S, Peeters K, Ooms T, Hahn AF, Züchner S, Timmerman V, Van Dijk P, Rasic VM, Janecke AR, De Jonghe P, Jordanova A. Loss of function mutation in HINT1 cause axonal neuropathy with myotonia. *Natur Genet* 2012; 44: 1080–1083.