

Charcotova-Marieova-Toothova choroba ako najčastejšia hereditárna polyneuropatia: kazuistika z nášho oddelenia

MUDr. Alžbeta Hlucháčová, MUDr. Michal Kozmon, doc. MUDr. Pavol Kučera, PhD., MUDr. Mário Lazar
Neurologické oddelenie UNB, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Bratislava

Hereditárne polyneuropatie predstavujú veľkú skupinu geneticky podmienených neurologických ochorení, prezentujúcich sa heterogénnym klinickým obrazom. Na tieto poruchy pomýšľame hlavne pri pozitívnej rodinnej anamnéze, manifestácii chronickej progredujúcej svalovej slabosti a atrofie svalov na končatinách či prítomnosti typických deformít nohy. V našej práci sme sa bližšie zamerali na najčastejšiu hereditárnu periférnu neuropatiu – Charcotovu-Marieovu-Toothovu chorobu (CMT) a urýchlenie progresie tohto ochorenia v kombinácii s chronickým abúзом alkoholu v kazuistike nášho pacienta.

Kľúčové slová: hereditárne polyneuropatie, Charcotova-Marieova-Toothova choroba, demyelinizácia, CMT1, genetika, abúzus alkoholu, vitamín C.

Charcot-Marie-Tooth disease as the most common inherited neuropathy: a case report from our department

Hereditary peripheral neuropathies represent a large group of genetic neurological diseases presenting with a heterogeneous clinical picture. We mainly think about these disorders at positive family history, presentation of chronic and progressive muscle weakness, atrophy of the limbs and by the presence of typical foot deformities appears. This article closely focuses on the most common hereditary neuropathy – Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease and the accelerated progression of this disease in combination with chronic alcohol abuse in our patient's case report.

Key words: hereditary neuropathy, Charcot-Marie-Tooth disease, demyelination, CMT1, genetics, alcohol abuse, vitamin C.

Úvod

Medzi hereditárne polyneuropatie patrí Charcotova-Marieova-Toothova choroba (CMT), ktorú poznáme aj pod názvom hereditárna motorická a senzitivná neuropatia (HMSN) a ktorá predstavuje najčastejšiu formu hereditárnej neuropatie. Ďalej sú to hereditárne senzitivné a autonómne neuropatie (HSAN), nazývané tiež hereditárne senzitivné neuropatie (HSN), hereditárne motorické neuropatie (HMN), hereditárne neuropatie so sklonom k tlakovým parézam (HNPP), neuropatie malých vlákien (SFN) a hereditárne neuropatie spojené so špecifickými biochemickými abnormitami (Fridman et al., 2015; Ambler et Bednařík, 2010).

CMT

CMT predstavuje najčastejšiu hereditárnu neuropatiu, ktorá bola opísaná koncom 19. storočia a pomenovaná na počesť svojich objaviteľov. Toto ochorenie vzniká na podklade mutácií na viac ako 40 génoch exprimovaných v Schwannových bunkách a neurónoch spôsobujúcich degeneráciu axónov (Patzkó et Shy, 2011).

Na základe Mendelových zákonov rozdeľujeme CMT na formy s autozomálne dominantnou, autozomálne recesívnou a s X viazanou dedičnosťou. V prípade dedičných neuromuskulárných ochorení vo všeobecnosti platí, že ich zákerný nástup a progresia sú často v rozpore so subjektívnym vnímaním nedostatkov pa-

cientom v porovnaní s objektívnym nálezom vyšetrujúceho lekára. Vyšetrujúci napríklad nachádza distálnu slabosť oboch dolných končatín, ktorú si pacient neuvedomuje, pokiaľ ho na ňu neupozorní lekár. Preto je dôležitá dôkladná anamnéza, keď sa pýtame pacienta na jeho pohybové aktivity v mladšom veku, či mával ťažkosti so športovaním, časté distorzie členkov alebo iné funkčné obmedzenia, ktoré poukazujú na skorší vek nástupu ochorenia (Arnold et Flanagan, 2012).

Epidemiológia

CMT nie je úplne vzácna choroba, prevalencia je 1 prípad na 2 500 obyvateľov. Väčšinou ide



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

MUDr. Alžbeta Hlucháčová, betkahluchanova@icloud.com

Neurologické oddelenie UNB, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Antolská 11, 851 07 Bratislava

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(2): 146–150

Článok prijatý redakciou: 13. 2. 2019

Článok prijatý k publikácii: 4. 4. 2019

Obr. 1. Atrofie interosseálnych svalov na HKK u pacienta s CMT1A (zdroj: Neurologické oddelenie UNB, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda)



Obr. 2. Peroneálne atrofie a atrofie svalstva lýtok – obraz dolných končatín ako obrátených fliaš zo šampanského u pacienta s CMT1A (zdroj: Neurologické oddelenie UNB, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda)



o autozomálne dominantné formy, postihnuté sú deti i dospelí.

Klinický obraz

CMT sa klinicky prezentuje progresívnou svalovou slabosťou, atrofiou svalov a poruchami citlivosti. Túto chorobu charakterizuje motorický deficit, strata proprioceptívnych reflexov, peroneálna svalová atrofia (PMA), pes cavus

a kladivkovité prsty. Ďalšie sprievodné klinické príznaky bývajú skolióza a deformity skeletu (Werheid et al., 2016).

Typický histologický obraz predstavuje úbytok myelinizovaných vlákien a cibulovité obrazce (onion bulbs). Tieto patologické formácie biopsických vzoriek nervových vlákien pacientov s CMT1 boli takto nazvané pre ich podobu s vrstevnatou štruktúrou cibule pre-

krojenej na polovicu. Tvoria sa proliferáciou viacerých Schwannových buniek, v dôsledku demyelinizácie a remyelinizácie, keď Schwannove bunky koncentricky rozširujú svoju cytoplazmatickú membránu, obkružujú tak axón, ale nie sú schopné vytvoriť kompaktný myelín. V najvnútornejšej vrstve cibulovitej štruktúry jedna zo Schwannových buniek vytvára vzájomný vzťah s axónom a formuje kompaktný myelín so zníženou hrúbkou. Cibulovité formácie sa vyskytujú pri viacerých formách CMT1 (Gabreëls-Festen et Wetering, 1999).

Kardinálnym nálezom pacientov s CMT1 je EMG, v ktorom dominuje primárne demyelinizačné poškodenie s rozvojom axonálnej lézie ako sekundárnym prejavom dlhotrvajúceho postihnutia. Stupeň axonálneho poškodenia koreluje so slabosťou a postihnutím pacienta (Thomas et al., 1997; Krajewski et al., 1999). Fokálne „klobásovité“ zhrubnutie myelínového puzdra (tomakula) sa môže vyskytovať pri viacerých formách CMT1. Tomakulózne telieska sú typické pre HNPP, ktoré označujeme aj ako tomakulózne neuropatie. V likvorovom náleze častokrát nachádzame mierne zvýšený počet celkových bielkovín, v niektorých prípadoch je hodnota CB nad 1 000 mg/l, inak je likvor negatívny (Bouche et al., 1983).

Okrem analýzy likvoru je na odlišenie od ostatných získaných neuropatií dôležité zistiť v laboratórnych testoch hodnoty ako napr. – FW, ANA, ANCA, vitamín B12, renálne parametre, glykemický profil, prípadne hodnota HbA1c a ďalšie.

Genetika

Pri CMT sa stretávame so všetkými formami – AD, AR a na chromozóm X viazaná dedičnosť. AD demyelinizačná forma dedičnosti je najčastejšia (Szigeti et Lupski, 2006). Zistilo sa, že asi 1/3 bodových mutácií a 5–24 % duplikačných mutácií sa môže objaviť i de novo (Nelis et al., 1996; Boerkoel et al., 2002; Hoogendijk et al., 1992). Deficit pozitívnej rodinnej anamnézy preto nevylučuje potrebu realizácie genetických testov.

I keď v súčasnosti sú genetické testy na vysokej úrovni a pomerne bežné, je pri výbere jednotlivých genetických testov dôležité držať sa pravidiel. Tieto vyberáme na základe pozitívnej rodinnej anamnézy a taktiež prevalence určitého typu CMT, keďže ide o finančne nákladné vyšetrenie. Navyše, netreba opomenúť, že na

Obr. 3. Deformita nohy charakteru *pes cavus* so skrátením Achillovej šľachy a kladivkovým palcom u pacienta s CMT1A (zdroj: Neurologické oddelenie UNB, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda)



Slovensku doposiaľ vieme testovať geneticky len formu CMT1A. V zahraničí sa však testujú i iné formy. Treba však dbať na správnu interpretáciu výsledkov a na to, čo nám pozitivita takéhoto výsledku prinesie v praxi. V prvom rade je na rozhodnutí pacienta, či sa chce dať geneticky testovať. Testovanie nám dáva informáciu o type dedičnosti, pacientovi dáva možnosť rozhodnúť sa pri plánovaní a zakladaní si rodiny.

Vzhľadom na to, že neexistuje terapia, ktorá by zvrátila ktorúkoľvek formu CMT, je výsledok z genetiky pre mnoho pacientov len informatívny a majú nárok genetické vyšetrenie odmietnuť.

CMT1A zapríčiňuje duplikácia segmentu DNA na chromozóme 17p11.2, ktorý obsahuje gén kódujúci periférny myelínový proteín 22kD (PMP22) (Lupski et al., 1991; Raeymaekers et al., 1992). PMP22 je primárne exprimovaný v kompaktnom myelíne periférneho nervového systému. Počas embryonálneho vývinu sa nachádza i v centrálnom nervovom systéme, ako aj v iných tkanivách (Parnantier et al., 1997; Snipes et al., 1992).

Štúdiami sa zistilo, že u pacientov s CMT1A je prítomná zvýšená hladina PMP22 proteínu v myelínovej pošve (Katona et al., 2009). PMP22 teda hrá dôležitú úlohu v myelinizácii periférnych nervov, a teda samotnej vodivosti axónov.

Medzi 1 600 a 2 100 bp v promótoře génu PMP22 existujú dve miesta, ktoré sa môžu viazať s CREB proteínom (cAMP response element binding protein), ktorý stimuluje PMP22 promóter. Inhibícia tohto deja sa môže uskutočniť pomocou zníženia cAMP, ktorej účinok môže byť potlačený

vitamínom C a tým schopný znížiť expresiu PMP22 (Passage et al., 2004). Tieto zistenia poskytli základy pre klinické štúdie o možnosti liečby CMT1A. V štúdiách realizovaných na zvieracích modeloch s CMT1A sa zistilo, že podávanie vitamínu C spôsobilo zníženie expresie PMP22, čo viedlo ku klinickému zlepšeniu. Napriek tomu dáta z nedávnych ľudských klinických štúdií neprinesli žiadne zlepšenie (Pareyson et al., 2011). Nevylučuje sa však určitý účinok vitamínu C na reguláciu PMP22.

Elektromyografia

Elektromyografické vyšetrenie predstavuje dôležitý krok pri diagnostike CMT. Štúdia vodivosti nervov elektrofyziologicky potvrdzuje klinicky suspektnú senzomotorickú polyneuropatiu. Odlíši tak iné získané polyneuropatie, predovšetkým autoimunitne podmienené alebo distálne myopatie. Kondukčné štúdie predovšetkým klasifikujú senzomotorické polyneuropatie na demyelinizačné, axonálne a zmiešané podtypy. Na základe elektrofyziologickej diagnostiky delíme CMT na nasledujúce formy:

- **Demyelinizačná** – ide o poškodenie myelínovej pošvy, typicky pri CMT1 forme, rýchlosť vedenia motorického nervu na predlaktí – n. medianus, je pod 38 m/s.
- **Axonálna** – ide o primárne poškodenie axónu, typicky pri CMT2 forme, rýchlosť vedenia na predlaktí – n. medianus, je nad 38 m/s.
- **Intermediálna** – ide o zmiešanú formu poškodenia, rýchlosť vedenia na predlaktí – n. medianus, je 30 – 40 m/s.

Biopsia z nervu

Realizovanie biopsie nervu, konkrétne z nervus suralis, by sa mala zvážiť, ak uvažujeme v rámci diferenciálnej diagnostiky o získaných neuropatiách, ktoré sú liečiteľné. Ide hlavne o zápalové procesy ako vaskulitída a perineuritída, ako aj atypické prípady neuritídy (chronická zápalová demyelinizačná alebo axonálna neuropatia, CIDP, CIAP), lymfóm postihujúci nervy a amyloidná neuropatia (Weis et al., 2012). Pri samotnej hereditárnej neuropatii nie je biopsia v rozsahu diagnostiky nevyhnutná, skôr predstavuje pre pacienta zbytočne invazívny výkon.

Next generation sequencing – based testing

Panelová diagnostika neuropatií sa používa na sekvenovanie a zhodnotenie množstva prí-

činných génov paralelne. Súčasná analýza viacerých génov pre neuropatiu má zmysel v tom, že mutácie v jednotlivých génoch predstavujú len malý podiel celkovej miery mutácie (Gess et al., 2013). Zatiaľ sa však pri forme CMT1 nepoužíva.

Liečba

I keď v súčasnosti neexistuje liečba, ktorá by zvrátila CMT, stále sa navrhujú rôzne klinické štúdie. Ako bolo už vyššie spomenuté, vzhľadom na najväčšiu prevalenciu typu CMT1A sa realizovali štúdie o účinku kyseliny askorbovej (vitamínu C). Preukázala sa ako schopná potlačiť expresiu PMP22, ako dokázali štúdie na transgénnych myšiach s nadmernou expresiou PMP22 (Passage et al., 2004).

Klinická štúdia realizovaná v Európe zahŕňala 277 pacientov s CMT1A, ktorí boli randomizovaní na súbor užívajúcich acidum ascorbicum (138 pacientov) a na súbor s placebom (133 pacientov). Primárnym výsledkom z merania bolo skóre CMT. Počas 24 mesiacov liečby sa však nezistili významné rozdiely medzi dvoma súbormi pacientov. Napriek tomu, táto štúdia priniesla niekoľko zaujímavých zistení: 1. Celková progresia ochorenia pacientov s CMT1 je pomalá bez ohľadu na liečbu. 2. Nepodarilo sa dokázať, ako dobre kyselina askorbová preniká k svojmu molekulárnemu cieľu v myelinizujúcich Schwannových bunkách (Pareyson et al., 2011).

Liečba CMT1A si vyžaduje alternatívny prístup. S vývojom bunkových línií exprimujúcich PMP22 promóter, vo forme napr. fluorescenčného proteínu, sa očakáva vývoj nových liekov, ktoré by boli schopné potlačiť hladinu PMP22 v bunkových líniách. I napriek snahe získať liek, ktorý by potlačil samotný proces na bunkovej úrovni, zostáva v súčasnosti najpodstatnejšia symptomatická liečba. Základom sú rehabilitácie, používanie rôznych ortéz, protektických pomôcok, ako aj špeciálnych na mieru vyrobených topánok, ktoré majú zabezpečiť oporu pri chôdzi. Niektorí pacienti vyžadujú i chirurgickú intervenciu pre deformity na chodidlách. Dôležité je vyhýbať sa látkam a liekom s neurotoxickým efektom, ako napr. cytostatiká a alkohol.

Kazuistika

Prezentujeme prípad 61-ročného pacienta hypertonika, u ktorého sa zistila hereditárna motoricko-senzitívna neuropatia – autozomálne

Tab. 1. Motorický neurogram nášho pacienta s CMT1A. Obraz ťažkej demyelinizácie vo vyšetrovaných periférnych nervoch horných končatín – na predlaktiach spomalenie MCV nn. mediani – 19 m/s a nn. ulnares – 23 m/s spolu s predĺžením distálnych latencií. Pre výrazný pokles amplitúd a tvarovú zmenu potenciálov aj s predpokladom sekundárnej axonálnej degenerácie. Výrazné predĺženie maximálnej latencie F-vlny pravého n. ulnaris pri kombinácii polyneuropatie a výrazných degeneratívnych zmienach v cervikálnej časti chrbtice

Motorické vedenie			
Nerv	Amplitúda dist./proxim. (mV)	Rýchlosť vedenia (m/s)	F-vlna (ms)
N. medianusl. sin.	1,48/1,05	19,1	
N. medianusl. dx.	0,49/0,39	19,3	
N. ulnarisl. sin.	2,7/3,1	23,3	
N. ulnarisl. dx.	1,77/1,05	23,9	52,4

dominantná forma – Charcot-Marie-Tooth 1A – ADCMT1A. Pacient sme na jeseň v roku 2018 prijali na naše oddelenie pre postupne rozvíjajúcu sa slabosť oboch dolných končatín. Približne 3 mesiace navštevoval ambulantne rôznych lekárov, bez stanovenia príčiny jeho ťažkostí. Na hospitalizáciu ho odoslal ambulantný neurológ z dôvodu diagnostiky stav. Pacient udával približne 3 mesiace rozvíjajúcu sa slabosť oboch dolných končatín, trpnutie nôh, kŕče v lýtkach, nepokojné nohy, stratu svalstva oboch lýtok a bolesti bedrových sklbení. Sfinckery ovládal dobre, vírusové ochorenie neprekonával, bolesti v lumbosakrálnej časti chrbtice negoval. Pacient priznával v poslednom období zvýšený konzum alkoholu – v dennom množstve približne dve veľké pív, 1–2 dcl tvrdého alkoholu.

Objektívne pri prijatí bola v klinickom obraze prítomná chabá paraparéza dolných končatín, paraparetická chôdza so stepážou, porucha statodynamiky celej osi chrbtice so zvýrazneným lordóz a kyfóz, esovitá skolióza, bolestivosť bedrových kĺbov bilaterálne, pozitívna iritačná symptomatika pri hypo-, areflexii šlachovo-okosticových reflexov na horných končatinách, prítomné výrazné atrofie drobných svalov rúk a nôh (obrázok 1), peroneálne atrofie a atrofie svalstva lýtok – obraz dolných končatín ako obrátených fliaš zo šampanského (obrázok 2). Deformity nôh charakteru pes cavus so skrátením Achillových šliach a kladivkovitým palcom (obrázok 3), so súčasnou poruchou propriocepce. Tieto výrazne sťažovali pacientovi chôdzu, nebol schopný postoj na špičkách ani na pätách. Pri prijíme nebol schopný chodiť bez pomoci druhej osoby či pomôcky. Zaznamenali sme poruchu vibračnej citlivosti a len relatívne malé poruchy taktilnej citlivosti na dolných končatinách. Algická a termická citlivosť boli v norme, parestézie negoval. Rodinná anamnéza bola pozitívna – pacient udával, že jeho otec i starý otec mali

rovnaký fenotyp, klinicky však boli bez ťažkostí. Pri opakovanom odbere anamnézy priznal vyšší konzum alkoholu denne za posledné tri až štyri mesiace, okrem spomenutých dvoch pív zvykol vypíť aj dva až tri 0,05 l tvrdého alkoholu. V laboratórnom obraze pri prijíme boli odbory krvi i moču s normálnym nálezom, bez deficitu vitamínu B12, svalové enzýmy i laktát v norme, hormóny štítnej žľazy a zápalové markery boli taktiež v norme. Imunologický profil nepreukázal prítomnosť špecifických autoprotilátok v sére, FW bolo v norme. V cerebrospinálnej tekutine sme zistili miernu eleváciu celkových bielkovín, ostatné hodnoty boli v medziach normy. Na MRI vyšetrení C a Th časti chrbtice sa zobrazili známky myelopatie v rozsahu C2–C7 a Th2–Th4 na podklade degeneratívnych zmien a spinálnej stenózy. MRI LS chrbtice bolo bez známok arachnopathie, prítomné boli len početné degeneratívne zmeny, sekundárne stenotizujúce LS oblasť chrbtice. Na MR Ag mozgu boli prítomné ojedinelé drobné nešpecifické ložiská vaskulárneho typu – Fazekas gr. I.

Realizovali sme elektrofyziológické štúdie – elektromyografiu periférnych nervov horných aj dolných končatín. Vodivostnými štúdiami sme zistili unimorfne zmeny – ťažkú primárnu demyelinizačnú polyneuropatiu senzitivných aj motorických nervov na horných aj dolných končatinách, sekundárne aj ťažké axonálne poškodenie. Na dolných končatinách sa nám nepodarilo vybaviť odpoveď ani pri maximálnej výške a dĺžke trvania stimulácie z proximálnych a distálnych miest nervov. Na horných končatinách sme zaznamenali demyelinizačný typ poškodenia nervov s výrazne zníženými rýchlosťami vo vedení ako v motorickom, tak aj v senzitivnom neurograme. Hodnotiteľný obraz F-vlny sa podarilo získať len z pravého ulnárneho nervu, a to s výrazným predĺžením minimálnej latencie. V ostatných nervoch bola podstatne zvýšená

chronodisperzia F-vlny pri relatívne normálnej amplitúde M-odpovede. Bloky vo vedení sme nepozorovali. Ihlové EMG z predného tibiálneho svalstva bolo bez spontánnej aktivity, avšak s neurogénymi zmenami MUP a ich zníženou početnosťou. Pozoruhodným a charakteristickým nálezom boli veľmi vysoké, počtom redukované polyfázické potenciály motorických jednotiek z distálneho svalstva HKK – thenar a interosseálne svalstvo, amplitúdy ktorých sa pohybovali v rozsahu 8 000–9 500 μ V. Vzhľadom na unimorfny nález kondukčných štúdií (pričom rýchlosti vedenia – nn. mediani 19 m/s, nn. ulnares 23 m/s – boli veľmi nízke) sme pri zohľadnení ostatného neurologického nálezu uvažovali o demyelinizačnej hereditárnej neuropatii typu Charcot-Marie-Tooth (tabuľka 1). Na záver hospitalizácie sme doplnili odber krvi na genetické vyšetrenie, vzorku krvi sme zaslali na Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky UNB na Mickiewiczovej ulici v Bratislave a v spolupráci s RNDr. Janou Lisyovou, PhD., sme verifikovali mutáciu v géne PMP22, v ktorom bola prítomná duplikácia. Čo hodnotíme ako autozomálne dominantnú formu demyelinizačného typu CMT1A u nášho pacienta.

Pacientovi sme nasadili do liečby injekčnú aj perorálnu formu preparátov vitamínov B12, poučili sme ho o trvalej abstinencii od alkoholu, poskytli sme mu zoznam neurotoxických látok, ktoré môžu zhoršovať symptómy pacientov postihnutých CMT. Na našom oddelení počas celého pobytu rehabilitoval, vybral aj pulznú dávku kortikoidov pre MRI nález myelopatie, po ktorej však zlepšenie nenastalo. Navrhli sme ústavnú formu rehabilitácie (RHB), ktorú však odmietol a pokračoval v ambulantnej rehabilitácii pod vedením rehabilitačného lekára. Dostal ortopedické vložky a peroneálne ortézy. Oslovili sme aj pacientovho syna ohľadom podrobenia sa EMG vyšetreniu a odberu krvi na DNA analýzu, syn vyšetrenie odmietol.

Po 6 mesiacoch prišiel pacient na kontrolu na našu ambulanciu s nasadenými ortopedickými vložkami a peroneálnymi ortézami. Udával zlepšenie chôdze, obmedzil príjem alkoholu, no o úplnej abstinencii sa nedalo hovoriť. Novým symptómom boli nepríjemné parestézie na distálnych častiach a lýtkach dolných končatín, sporadicky aj akrálna na horných končatinách. Klinický neurologický status bol okrem dyzestézií vo vyššie uvedených oblastiach bezo zmeny

oproti poslednému vyšetreniu. EMG vyšetrenie bolo taktiež bez progresie elektrofyziológického nálezu oproti poslednému vyšetreniu. Do liečby sme mu nasadili gabapentín s úvodnou dávkou 900 mg rozdelenou do troch dávok denne, s možnou up-titráciou podľa progresie ťažkostí a tolerancie lieku. Pacient naďalej ostáva v našom dispenzári a rovnako pokračuje v rehabilitácii ambulantnou formou a v domácom prostredí.

Záver

Hereditárne polyneuropatie predstavujú obrovskú skupinu geneticky podmienených

neurologických ochorení, ktoré sa prezentujú heterogénnym klinickým obrazom. Najčastejšou hereditárnou periférnou neuropatiou je Charcotova-Marieova-Toothova choroba (CMT), konkrétne CMT1A, ktorú vieme ako jedinú v súčasnosti v SR verifikovať i geneticky. Naša práca prezentuje podrobnú kazuistiku pacienta, u ktorého sme potvrdili CMT1A. Kazuistika poukazuje na to, že podrobná anamnéza, ako i detailné vyšetrenie pacienta je dôležitým krokom v diagnostike tohto ochorenia. Nevyhnutná je však i spolupráca na úrovni viacerých oborov a čo najrýchlejšie odo-

slanie k špecialistovi. Článok prináša aj poznatok o tom, že v kombinácii s chronickým abúzom alkoholu dochádza k výraznejšej progresii choroby a v EMG náleze teda nachádzame ťažké sekundárne axonálne zmeny zapríčinené najskôr etyltoxickou genézou. Napriek známej patogenéze ochorenia i na genetickej úrovni sa dodnes štúdiami nestanovila jednoznačná kuratívna liečba, ktorá by zastavila proces demyelinizácie. Preto najpodstatnejšou ostáva symptomatická liečba a compliance pacienta. Svetlú budúcnosť by mohli predstavovať klinické štúdie s kmeňovými bunkami.

LITERATÚRA

1. Ambler Z, Bednařík J. Onemocnění PNS. Klinická neurologie – část speciální II. Praha: Triton 2010: 947–948 s.
2. Arnold WD, Flanigan KM. A practical approach to molecular diagnostic testing in neuromuscular diseases. *Phys Med RehabilClin N Am* 2012; 23(3): 589–608.
3. Boerkoel CF, Takashima H, Garcia CA, Olney RK, Johnson J, Berry K, Russo P, Kennedy S, Teebi AS, Scavina M, Williams LL, Mancias P, Butler LJ, Krajewski K, Shy M, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: mutation distribution and genotype-phenotype correlation. *Ann Neurol* 2002; 51: 190–201.
4. Bouche P, Gherardi R, Cathala HP, Lhermitte F, Castaigne P. Peroneal muscular atrophy. Part 1. Clinical and electrophysiological study. *J NeurolSci*. 1983; 61(3): 389–399.
5. Fridman V, Bundy B, Reilly MM, Pareyson D, Bacon C, Burns J, Day J, Feely S, Finkel RS, Grider T, Kirk CA, Herrmann DN, Laurá M, Li J, Lloyd T, Sumner CJ, Muntoni F, Piscoquito G, Ramchandren S, Shy R, Siskind CE, Yum SW, Moroni I, Pagliano E, Zuchner S, Scherer SS, Shy ME; Inherited Neuropathies Consortium. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the inherited neuropathies consortium natural history study: a cross-sectional analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 873–8.
6. Gabreëls-Festen A, Wetering RV. Human nerve pathology caused by different mutational mechanisms of the PMP22 gene. *Ann N Y AcadSci*. 1999; 883: 336–343.
7. Gess B, Schirmacher A, Boentert M, Young P. Charcot-Marie-Toothdisease: frequency of genetic subtypes in a German neuromuscular center population. *Neuromuscul Disord* 2013; 23: 647–51.
8. Hoogendijk JE, Hensels GW, Gabreëls-Festen AA, Gabreëls FJ, Janssen EA, de Jonghe P, Martin JJ, van Broeckhoven C, Valentijn LJ, Baas F. De-novo mutation in hereditary motor and sensory neuropathy type I. *Lancet* 1992; 339: 1081–1082.
9. Katona I, Wu X, Feely SM, Sottile S, Siskind CE, Miller LJ, Shy ME, Li J. PMP22 expression in dermal nerve myelin from patients with CMT1A. *Brain* 2009; 132(Pt 7): 1734–1740.
10. Krajewski K, Turansky C, Lewis R, Garbern J, Hinderer S, Kamholz J, Shy ME. Correlation between weakness and axonal loss in patients with CMT1A. *Ann N Y AcadSci*. 1999; 883: 490–492.
11. Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, Pentao L, Guzzetta V, Trask BJ, Saucedo-Cardenas O, Barker DF, Killian JM, Garcia CA, Chakravarti A, Patel PI. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell*. 1991; 66(2): 219–232.
12. Nelis E, Van Broeckhoven C, De Jonghe P, Löfgren A, Vandenbergh A, Latour P, Le Guern E, Brice A, Mostacciuolo ML, Schiavon F, Palau F, Bort S, Upadhyaya M, Rocchi M, Archidiacono N, Mandich P, Bellone E, Silander K, Savontaus ML, Navon R, Goldberg-Stern H, Estivill X, Volpini V, Friedl W, Gal A. Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a European collaborative study. *Eur J Hum Genet* 1996; 4: 25–33.
13. Pareyson D, Reilly MM, Schenone A, Fabrizi GM, Cavallaro T, Santoro L, Vita G, Quattrone A, Padua L, Gemignani F, Visioli F, Laurá M, Radice D, Calabrese D, Hughes RA, Solari A; CMT-TRIAAL; CMT-TRAUK groups. CMT-TRIAAL; CMT-TRAUK groups. Ascorbic acid in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL and CMT-TRAUK): a double-blind-randomised trial. *LancetNeurol*. 2011; 10(4): 320–328.
14. Parmantier E, Braun C, Thomas JL, Peyron F, Martinez S, Zalc B. PMP-22 expression in the central nervous system of the embryonic mouse defines potential transverse segments and longitudinal columns. *J Comp Neurol*. 1997; 378(2): 159–172.
15. Passage E, Norreel JC, Noack-Fraissignes P, Sanguedolce V, Pizant J, Thirion X, Robaglia-Schlupp A, Pellissier JF, Fontés M. Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med*. 2004; 10(4): 396–401.
16. Patzkó A, Shy ME. Update on Charcot-Marie-Tooth disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011; 11(1): 78–88.
17. Raeymaekers P, Timmerman V, Nelis E, Van Hul W, De Jonghe P, Martin JJ, Van Broeckhoven C. HMSN Collaborative Research Group. Estimation of the size of the chromosome 17 p11.2 duplication in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a (CMT1a). *J Med Genet*. 1992; 29(1): 5–11.
18. Snipes GJ, Suter U, Welcher AA, Shooter EM. Characterization of a novel peripheral nervous system myelin protein (PMP-22/SR13). *J Cell Biol*. 1992; 117(1): 225–238.
19. Szigeti K, Nelis E, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth peripheral neuropathies and related disorders in: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, et al., eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill 2006.
20. Thomas PK, Marques W Jr, Davis MB, Sweeney MG, King RH, Bradley JL, Muddle JR, Tyson J, Malcolm S, Harding AE. The phenotypic manifestations of chromosome 17p11.2 duplication. *Brain*. 1997; 120(Pt 3): 465–478.
21. Weis J, Brandner S, Lammens M, Sommer C, Vallat JM. Processing of nerve biopsies: a practical guide for neuropathologists. *Clin Neuropathol*. 2012; 31: 7–23.
22. Werheid F, Azzedine H, Zwerenz E, Bozkurt A, Moeller MJ, Lin L, Mull M, Häusler M, Schulz JB, Weis J, Claeys KG. Under estimated associated features in CMT neuropathies: clinical indicators for the causative gene? *Brain Behav*. 2016; 6: e00451.