

NASLJEDNE POLINEUROPATIJE: MOLEKULARNA GENETIKA I RAZNOLIKOST KLINIČKE SLIKE

NINA BARIŠIĆ, IVAN LEHMAN*

Nasljedne periferne neuropatije klinički i genetički su vrlo raznolika skupina bolesti perifernih živaca. Ovisno o zahvaćanju vlakana perifernih živaca, neuropatije se klasificiraju u motorne, senzorne i autonomne, odnosno miješane motorne, senzorne i autonomne. Temeljem patohistoloških i neurofizioloških karakteristika nasljedne bolesti perifernih živaca se mogu podijeliti u demijelinizirajuće i aksonalne neuropatije. Charcot-Marie-Toothova bolest (CMT) jedna je od najčešćih nasljednih neuroloških bolesti i obuhvaća klinički i genetski vrlo heterogenu skupinu nasljednih neuropatija. Klinička slika očituje se zahvaćanjem distalne muskulature uz progresivni razvoj hipotrofije, arefleksije te deformacije stopala i razvojem skolioze te kasnije motoričkim hendikepom, odnosno nepokretnošću. CMT 1 ili hereditarne senzorne i motorne neuropatije (HSMN 1) su primarno demijelinizirajuće neuropatije, a CMT 2 ili HSMN 2 su primarno aksonske neuropatije. Rezultati molekularno genetičke analize su od izuzetne važnosti za postavljanje ispravne dijagnoze i genetskog savjetovanja te potom i u perspektivi za razvoj etiološke terapije.

Deskriptori: MOTORNE I SENZORNE NASLJEDNE NEUROPATIJE – dijagnostika, genetika, patologija; CHARCOT-MARIE-TOOTHOVA BOLEST – dijagnostika, genetika, patologija

UVOD

Nasljedne periferne neuropatije klinički i genetički su vrlo raznolika skupina bolesti perifernih živaca. Mogu se razviti kao zasebne bolesti ili udružene s nekim nasljednim bolestima, npr. metakromatskom leukodistrofijom ili Fabryjevom bolešću. Razlikuju se i prema težini kliničke slike (1). Mogu biti vrlo blage ili teške, uzrokujući teške stupnjeve invalidnosti. Motorne neuropatije karakterizira mišićna slabost i atrofije distalnog tipa. Deformacija stopala (ekskavirano stopalo) obilježje je nasljednih, ali i stečenih neuropatija. Skolioza se također najčešće razvija u djece s nasljednim neuropatijama. Miokimije, fascikulacije i neuromi-tonija razvijaju se u nekim neuropatijama.

Katkad se pojavljuju jaki bolovi u nogama i spazmi. Senzorne neuropatije povezane su sa senzoričnim deficitom, odnosno gubitkom osjeta, parestezijama, disestezijama, bolovima i ataksijom. Fini i grubi tremor također se pojavljuju u nekim neuropatijama. Ako su zahvaćena autonomna vlakna, klinički simptomi obuhvaćaju poremećaj znojenja i termoregulacije, disfunkciju probavnog sustava, tj. poremećaj motiliteta, povraćanje, zatim disfunkciju mokraćno-spolnog sustava, neurogeni mjehur, retenciju, inkontinenciju, posturalnu hipotenziju i gubitak kose. Trofički ulkusi razvijaju se u okviru senzornih i autonomnih neuropatija kao posljedica gubitka C-vlakana. Nedostatak osjeta za bol uzrok je čestih povrjeda koje sporo zacjeljuju i često se inficiraju. Zahvaćanje malih nemijeliniziranih vlakana očituje se gubitkom osjeta za bol i temperaturu, utrnulošću, osjećajem pečenja, hladnoće ili kuckajućih parestezija. Prema patohistološkim i elektrofiziološkim karakteristikama nasljedne se neuropatije dijele na demijelinizirajuće i aksonalne. U aksonalnim neuropatijama brzine su normalne a

amplitude potencijala snižene. Demijelinizirajući proces uzrokuje usporenje brzine provodljivosti. Kod stečenih neuropatija nastaje segmentalno, a kod nasljednih difuzno usporenje, sukladno difuznim patohistološkim promjenama na perifernim živcima.

Prevalencija Charcot-Marie-Toothove bolesti (CMT) u populaciji je 17-40 /100.000 i jedna je od najčešćih nasljednih neuroloških bolesti. J. M. Charcot i P. Marie u Parizu te H. H. Tooth u Londonu opisali su 1886. godine sindrom koji obuhvaća klinički i genetski vrlo heterogenu skupinu nasljednih neuropatija. Klinička slika očituje se zahvaćanjem distalne muskulature uz progresivni razvoj hipotrofije, arefleksije te deformaciju stopala i razvojem skolioze i kasnije motoričkim hendikepom, odnosno nepokretnošću. Dyck i Lambert (2) te Harding i Thomas (3) podijelili su nasljedne neuropatije u miješane hereditarne motorne i senzorne neuropatije (HSMN I. i II) ako dominira motorički deficit i mišićna slabost uz blago izražen senzorni deficit ili CMT 1 i 2 na temelju

* Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

Autor za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Nina Barišić, dr. med., Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

neurofizioloških karakteristika. Hereditarne motorne neuropatije (HMN) su klasificirane kao dominantno motorne distalne, te hereditarne senzorne i autonomne neuropatije (HSAN) ako dominira senzorni ili autonomni deficit (2). CMT 1 ili HSMN 1 je primarno demijelinizirajuća neuropatija, a CMT 2 ili HSMN 2 je primarno aksonska neuropatija s motornim brzinama provodljivosti >38 m/s i sniženim amplitudama složenih mišićnih akcijskih potencijala (SMAP).

Daljnje podjele baziraju se na tipu nasljeđivanja u rezultatima molekularno genetskih istraživanja. CMT se nasljeđuje X - vezano te autosomno dominantno i recesivno (4). Poznato je oko 30 lokusa i 20 gena koji uzrokuju fenotip nasljednih neuropatija. Internetska stranica s mutacijama CMT-a je <http://molgen-uia.ac.be>.

HSMN I se histopatološki očituje segmentalnom demijelinizacijom i remijelinizacijom s izraženim lukovičastim tvorbama. HSMN 2 obilježava aksonalna degeneracija i regenerativno granjanje (5).

DEMIJELINIZIRAJUĆE POLINEUROPATIJE

CMT 1 (autosomno dominantni tip nasljeđivanja)

CMT 1 se pojavljuje češće nego CMT 2, a simptomi se manifestiraju oko deset godina ranije nego CMT 2. CMT 1 se može nasljeđivati autosomno dominantno ili autosomno recesivno te X-vezano (u 10-15%). Oblici CMT-a 1 koji se nasljeđuju autosomno dominantno su klinički blaži od onih koji se nasljeđuju recesivno. Težina bolesti je izrazito varijabilna i unutar jedne obitelji. Dijagnostički kriterij za CMT 1 je pozitivna obiteljska anamneza, motorna brzina provodljivosti manja od 38 m/s, znakovi remijelinizacije u biopsiji perifernog živca u obliku lukovica, uz demijelinizaciju i odsutnost drugih bolesti koje mogu biti ili jesu udružene s demijelinizirajućim polineuropatijama. Klinički, bolest se ponajprije manifestira u distalnim mišićima donjih udova uz razvoj slabosti, arefleksije i atrofije, a zatim zahvaća i ostale mišiće. Klinička i elektrofiziološka penetracija, odnosno ekspresija bolesti, obično je potpuna u dobi od pet godina. Senzorni ispadi vrlo su diskretni. Skolioza se također razvija, ali u težih bolesnika. Tijekom bolesti razvija se hipotrofija distalnih mišića, no može se razviti i hipertrofija potkoljenica. Gluhoba se razvija u 5% bolesnika (6). Brzina pro-

vodljivost je homogena i difuzna, a ne segmentalno usporena, bez konduktivnog bloka, za razliku od stečenih neuropatija, u rasponu od 15-30 m/s. Hipertrofične remijelinizacijske promjene razvijaju se u 25% bolesnika (7). Brzine su usporene i na kranijalnim živcima (n.VII. i n.VIII.) (8). Arefleksija i deformacije stopala češće su u CMT-u 1 udružene s tremorom na gornjim udovima.

CMT 1A je najčešći tip CMT-a 1 Charcot-Marie-Toothove bolesti (70-80%) i pojavljuje se s učestalošću od 1:5.000. CMT 1A uzrokovan je duplikacijom gena *PMP 22* na kromosomu 17p11.2-p12 (9, 10, 11), a rjeđe je uzrokovan točkastom mutacijom (2%) (12), dok se de novo mutacije pojavljuju u petine bolesnika.

Nije razjašnjeno kako duplikacija, odnosno povećana ekspresija gena *PMP22* uzrokuje neurološki poremećaj. Iako je riječ o demijelinizirajućoj polineuropatiji, mnogo dokaza upućuje na to da se aksonalna degeneracija razvija sekundarno i bolje korelira s neurološkim poremećajem i stupnjem invaliditeta nego demijelinizacija, odnosno brzina provodljivosti. Aksonalna degeneracija korelira sa smanjenjem amplitude motornog potencijala tijekom vremena (7, 13). Težina CMT-a 1A je u izravnoj korelaciji sa smanjenjem složenog mišićnog akcijskog potencijala i iščezavanjem neuralnog potencijala, a ne s usporenjima brzina (14).

Brzine motorne provodljivosti u CMT-u 1 prosječno su 15-17 m/s uz nepostojanje neuralnih potencijala. Brzine provodljivosti u prvom desetljeću života često su minimalno promijenjene.

Roussy-Levyjev sindrom svrstava se uz CMT 1A, a uzrokovan je mutacijom na kromosomu 17 p11.2 kao i CMT 1A (15). Naziva se i hereditarna arefleksična distazija. Klinički se ne razlikuje od ostalih CMT-a 1, ali tijekom razvoja bolesti dolazi do izražaja posturalni tremor. Obzirom na promjene u EKG-u postoje i sličnosti s Friedreichovom ataksijom, a simptomi su prisutni od rođenja.

CMT 1B uzrokovan je mutacijama u *MPZ* (*myelin protein zero*) na kromosomu 1q22. To je protein koji je značajan kao adhezivni protein. Bolest se očituje klasičnim obilježjima CMT-a 1 s početkom u prvom desetljeću, no mutacije istog gena mogu biti povezane s teškim fenotipom Dejerine - Sottasova sindroma (DSS) ili hipomijelinizacijskom neuropatijom (16). U kliničkom statusu bolesnika sa CMT-om 1B, osim tipičnih znakova prisutne su i abnormalnosti reakcija zjenica,

a u nekih se pojavljuje gluhoća. Bolesnici s ranim početkom bolesti imaju značajnija usporenja brzina motorne provodljivosti, a bolest s kasnijim početkom se očituje brzinama tipičnim za aksonalni oblik (17). U likvoru je povećan sadržaj proteina.

CMT1C povezan je s mutacijom gena *LITAF* ili *SIMPLE*, koji je značajan za degradaciju proteina *PMP 22* (18, 19).

CMT1D uzrokovan je mutacijom gena *ERG2*, koja može biti povezana s dvo-slikama i parezom glasnica, uz izrazita usporenja brzina provodljivosti (8).

CMT 1F uzrokovan je mutacijom gena *NEFL* na kromosomu 8q21, koji je značajan za organizaciju neurofilamenta i aksonski transport. Brzine mogu biti izrazito usporene (15-38 m/s) pa dovode do teške slike DSS-a, a mutacija istog gena na istom kromosomu može uzrokovati kliničku sliku dominantno nasljednog aksonskog oblika neuropatije (20).

POSTUPNIK

Ako klinički i neurografske nalaz upućuje na nasljednu polineuropatiju, potrebno je ponajprije učiniti analizu DNA, radi dokazivanja duplikacije ili delecije gena *PMP 22* na kromosomu 17. Ako je nalaz duplikacije ili delecije pozitivan, može se izbjeći biopsija živca. Ako je nalaz mutacija (delecija, duplikacija) gena *PMP 22* negativan, tad je potrebno učiniti biopsiju i daljnju molekularno-genetičku analizu. Potrebno je učiniti analizu mutacija za koneksin 32 na kromosomu X, a potom i ostalih poznatih mutacija gena *Po*, *PMP22* i *ERG*.

Nalaz proteina u cerebrospinalnoj tekućini bolesnika sa CMT-om 1 je u granicama normale, osim u Dejerine-Sottasovom sindromu (CMT 3). Proces demijelinizacije izražen je u ranom djetinjstvu, a poslije je jače izražena degeneracija aksona. Lukovičaste tvorbe razvijaju se u starije djece. MR leđne moždine u CMT-u (osobito u CMT-u 1A) upućuje na hipertrofiju spinalnih korjenova (21). Akutno ili subakutno pogoršanje u bolesnika s-a CMT-om 1A te CMT-om X može biti uzrokovano upalnom neuropatijom u skladu s nalazom biopsije perifernog živca (22). Upalna polineuropatija nije uvjetovana genotipom u bolesnika sa CMT-im 1A i CMT -om X, a primjena steroida i IVIG-a pokazala se varijabilno djelotvornom terapijom.

Diferencijalnodijagnostički treba isključiti kroničnu upalnu polineuropatiju u

kojoj je izražen konduktivni blok i koja se može liječiti. MR leđne moždine upućuje na zadebljanje korjenova primarno kod kronične upalne demijelinizirajuće polineuropatije, a u manjoj mjeri kod CMT-a. Neuropatije udružene s nasljednim metaboličkim bolestima (Refsumova bolest, metakromatska i Krabbeova leukodistrofija) očituju se različitim kliničkim, laboratorijskim i neuroradiološkim abnormalnostima. Dijagnoza se potvrđuje biopsijom perifernog živca te molekularno-genetičkom analizom.

Istraživanja na eksperimentalnim modelima pokazuju da primjena visokih doza vitamina C uzrokuje poboljšanje (23). Primjena onapristona – antagonista progesterona također je, navodno, pokazala povoljne rezultate, smanjujući razinu ekspresije PMP22 mRNA na životinjskim modelima. Terapija CMT-a ponajprije obuhvaća vježbe fizikalne terapije te ortopedske zahvate u slučaju razvoja kontrakture ili značajne skolioze.

AKSONSKE NEUROPATIJE

CMT tip 2 (dominantni tip nasljeđivanja)

Aksonski oblik hereditarne miješane motorne i senzorne neuropatije (HMSN) naziva se CMT tip 2. Prevalencija CMT-a 2 je 1-40/100.000 i očituje se u 20% svih bolesnika sa CMT-om. Morfološki je izražen gubitak velikih mijeliniziranih vlakana. Primarni proces temelji se na degeneraciji aksona. Brzine su gotovo normalne ili blago usporene, uglavnom iznad 38 m/s, dok su amplitude motornih i neuralnih potencijala snižene. U CMT-u 2 refleksi su očuvani, ali su slabosti i atrofije jače izražene. Aksonski oblik Guillain-Barréova sindroma može se razviti u bolesnika sa CMT-om 2 kao posljedica primarno genski uvjetovanih abnormalnosti antigena aksona.

CMT 2A je najčešći oblik CMT-a 2. Uzrokovan je mutacijom gena MPZ (P0) iz obitelji kinezina KIF1B β na kromosomu 1p35 i mitofusina 2 (MFN) (24). Nasljeđuje se autosomno dominantno. Mutacija gena mitofusina 2 uzrokuje abnormalnost aksonskog transporta mitohondrija iz porodice GTP-aza. Povezana je s fuzijom mitohondrija (25). Bolest se očituje težom kliničkom slikom i teškim invaliditetom u 28 % bolesnika. Neki bolesnici sa CMT-om 2A imaju optičku neuropatiju koja se ubraja u kliničku sliku HSMN-a VI. (26), ili znakove oštećenja piramidnih putova (HSMNV). Senzo-

neuralni gubitak sluha i abnormalnosti bijele tvari opisane su u bolesnika sa CMT-om 2A. Brzine su normalne ili blago usporene, uz izrazito smanjenu amplitudu mišićnih i neuralnih potencijala.

CMT 2B uzrokovan je mutacijom gena RAS-associated – GTP binding protein RAB 7 na kromosomu 3q13 i manifestira se slabošću distalnih mišića i izraženim senzornim abnormalnostima, hiperkeratozom te razvojem ulceracija koje uzrokuju amputaciju distalnih dijelova donjih udova. Klinički znakovi slični su HSN - u I (27). Opisan je CMT2B1 povezan s mutacijom gena LMNA koja inače uzrokuje i razvoj kongenitalne mišićne distrofije, a nalazi se na kromosomu 1q i B2 povezana s mutacijom na kromosomu 19q, koje se nasljeđuju autosomno recesivno.

CMT 2C udružen je sa slabošću proksimalnih mišića, ošita i međurebrenih mišića te glasnica, što može biti uzrok smrtnog ishoda (28). Brzine provodljivosti su normalne.

CMT 2D uzrokovan je mutacijom gena GARS na kromosomu 7p14. Bolest se primarno manifestira zahvaćanjem šaka i slabošću mišića šaka, očituje se u razdoblju od 8-36 godina.

CMT 2E uzrokovan je mutacijom gena NEFL (*neurofilament light gene*) na kromosomu 8q21 (29). Očituje se težom kliničkom slikom u odnosu na ostale oblike CMT-a 2 i time podsjeća na CMT 1A (30). Mutacija istog gena uzrokom je CMT-a 1F.

Lokus za tip CMT 2F, koji se nasljeđuje autosomno dominantno, nalazi se na kromosomu 7q11-q21. Uzrokovan je mutacijom proteina toplinskog udara HSPB1 - HSP 27 (31). Amplitude mišićnih akcijskih potencijala su značajno reducirane ili odsutne.

U CMT-u 2G tipičan je prijenos preko oca na muške potomke. Klinički simptomi su vrlo blagi, mutacija se nalazi na 12p12.

U CMT-u 2H i CMT-u 2K uzrok je mutacija gena GDAP1 na kromosomu 8q, koja uzrokuje i aksonalnu recesivno i dominantno nasljednu neuropatiju (CMT2H/2K) i demijelinizirajuću recesivnu neuropatiju (CMT4A) (32). U CMT-u 2H/2K refleksi su vrlo živahni uz izrazitu atrofiju mišića. Aksonalni oblik CMT-a 2H/2K, koji se nasljeđuje autosomno dominantno, očituje se blažim kliničkim simptomima nego recesivno nasljedni oblik, sporo progresivnog je tijeka, udružen s parezom

glasnica i katkad s optičkom atrofijom. Brzina je u intermedijernom rasponu ili blago usporena.

CMT2I i CMT 2J uzrokovani su mutacijom gena MPZ na kromosomu 1q. Očituje se abnormalnošću zjenica po tipu Adieovih zjenica (33), gluhoćom, znatna degeneracije aksona i normalnim, odnosno usporenim brzinama provodljivosti (< 38 m/s).

CMT2L uzrokovan je mutacijom HSPB8/22 na 12q24.3. udružena sa slabošću na donjim ekstremitetima i katkad skoliozom (34).

INTERMEDIJERNI TIP

Dominantni intermedijerni tip CMT (DI-CMT) očituje se elektrofiziološkim i patofiziološkim karakteristikama i CMT-a 1 i CMT-a 2. Srednja brzina provođenja iznosi 25-45 m/s. Različiti geni na različitim kromosomima uzrok su navedenom obliku DI-CMT-a. GenYARS je tirozil sintetaza, uzrokuje DI CMTC, dok mutacija MPZ-a uzrokuje na kromosomu 1q DI CMTD (35). Klinička je slika varijabilna. Neutropenija se može razviti u nekih bolesnika s mutacijom Dinamina 2.

Spolno X vezano dominantno nasljedni oblik CMT-a (CMTX1) drugi je po učestalosti oblik CMT-a iza CMT-a 1A i iznosi 17% od ukupnog broja bolesnika sa CMT-om 1.

Ima obilježja i aksonalnog i demijelinizirajućeg tipa, a uzrokovani su mutacijom gena GJB1 (gap junction binding 1) na Xp13.1. Dosad je utvrđeno više od 240 mutacija. Transkripcijski faktori gen SOX10 i EGR 2 omogućavaju ekspresiju GJB-a1 u mijeliniziranim Schwannovim stanicama. Mutacija SOX uzrokom je Wardenburg Shahova sindroma, koji uz demijelinizirajuću neuropatiju ima i leukodistrofiju i Hirschprungovu bolest (36). GJB1 je odgovoran za koneksin 32, koji je protein lokaliziran u području Ranvierovih čvorova i uključen je u prijenos niskomolekularnog materijala između stanica.

Koneksin 32 je izražen u n. VIII., a ostali koneksini 26, 31 i 30 u kohlei. U dječaka se CMT 1X očituje težom kliničkom slikom, dok heterozigotne djevojčice imaju blažu kliničku sliku. Simptomi se pojavljuju u kasnijem djetinjstvu, obično nakon pete godine života. Tipičan je razvoj atrofije i slabosti mišića šake tenara. Gubitak sluha i abnormalnosti vidnih i slušnih evociranih potencijala očituju

se u djece s mutacijom koneksina 32 i CMT-om 1X. Na MR-u mozga vidljive su promjene bijele tvari u T2-mjerenoj slici. Brzina je umjereno usporena, prosječno 30-40 m/s, no u teškim slučajevima može biti vrlo niska 10-37 m/s. Katkad se nalazi i konduktivni blok koji je tipičan samo za stečene neuropatije. Znakovi zahvaćanja središnjeg živčanog sustava očituju se u manjem broja bolesnika koji boluju od CM-a1X i očituju se akutnom prolaznom slabošću ekstremiteta, encefalopatijom, ataksijom, disartrijom, epizodama poput inzulta i mogu biti precipitirani nakon boravka na velikoj visini, ili se mogu razviti nakon hiperventilacije u plaču, a očituju se prolaznim epizodama hemiplegije (37). Vjerojatno metabolički stres može smanjiti broj funkcionalnih spojnica u CNS-u u bolesnika s mutacijom gena *conexin 32*. Biopsija pokazuje znakove degeneracije aksona i segmentne demijelinizacije s lukovičastim tvorbama.

U CMT-u koji se nasljeđuje X-vezano brzine provodljivosti u muških bolesnika odgovaraju onim kod CMT-a 1, a ženski bolesnici imaju brzine koje odgovaraju CMT-u 2 (36 +/- 7,4 m/s). Biopsija upućuje primarno na degeneraciju aksona i sekundarno na demijelinizaciju.

Potrebno je učiniti MR mozga i kralježnične moždine, lumbalnu punkciju i analizu cerebrospinalnog likvora te biopsiju živca u bolesnika s kliničkim obilježjima za CMT 2, kao i molekularno-genetičku analizu za mutaciju gena *SMN* na kromosomu 5.

Diferencijalna dijagnoza obuhvaća anomalije zatvaranja neuralne cijevi, spinalnu mišićnu atrofiju tip III. te stečene aksone neuropatije, uključujući aksonski oblik kronične upalne demijelinizirajuće polineuropatije.

NASLJEDNA NEUROPATIJA SA SKLONOŠĆU KLJENUTI NA PRITISAK

Nasljedna neuropatija sa sklonošću kljenuti na pritisak (*hereditary neuropathy with liability to pressure palsies-HNPP*) uzrokovana je delecijom gena *PMP 22* na kromosomu 17.

Postoje i nedelecijske mutacije koje uzrokuju HNPP. Pojavljuje se sučestalošću od 1/10.000. Potreban je utjecaj iz okoline (pritisak, istezanje) da se razvije klinička slika slabosti u inervacijskom području perifernog živca, npr. pritisak u području glave lisne kosti za *n. peroneus*. Bolest se često očituje nakon neobičnih položaja udova. Može se poja-

vljavati od rođenja do odrasle dobi (38). Motorni simptomi su dominantni i izraženi recidivirajućim bezbolnim motoričkim slabostima. Često se manifestira kao mononeuropatija (npr. peronealna ili brahijalna plexopatija), iznenadno, bezbolno, primjerice kod jutarnjeg buđenja. Slabost može trajati danima i mjesecima i popraćena je disestezijama. Rijetko se razvija skolioza, a deformacija stopala u smislu ekskaviranog stopala može biti izrazita. U rijetkim slučajevima opisana je udružanost s demijelinizacijom središnjeg živčanog sustava, mioklonusom i paroksizmalnom distonijom. HNPP se može manifestirati asimetričnim hodom na prstima i hipertrofijom potkoljenica. Elektromiografski se nalazi blago usporenje brzina uz žarišni konduktivni blok na mjestu pritiska. Na biopsiji se uočavaju remijelinizacijske kobasičaste tvorbe. Liječenje se sastoji od izbjegavanja športova koji uzrokuju mikrotraume perifernih živaca i izbjegavanja primjene neurotoksičnih lijekova. Pretilost i dugotrajna imobilizacija mogu izazvati opterećenja korijena i perifernih živaca te dovesti do kliničke manifestacije slabosti i pareza perifernih živaca. Kortikosteroidi mogu biti djelotvorni u ubrzanju regresije simptoma (39). Tijek bolesti i oporavak mišićnih slabosti je varijabilan, ali je prognoza, uglavnom, povoljna. Diferencijalna dijagnoza obuhvaća sindrom karpalnog tunela, porfiriju, hipotireozu i kroničnu upalnu polineuropatiju.

Progresivna spastična parapareza (PSP) očituje se usporenim motoričkim razvojem te smetnjama kontrole mokre- nja, ataksijom i atrofijom mišića. Može biti udružena s motornom ili senzornom neuropatijom, mentalnom retardacijom, disartrijom, disgrafijom i nistagmusom.

Progresivna spastična parapareza može biti udružena i sa senzomotornom polineuropatijom. Najčešće su mutacije gena *spastina SPG4* povezane s razvojem progresivne spastične parapareze i neuropatije (40, 41). Brzine motorne i senzorne provodljivosti mogu biti normalne. Biopsija živca (*n. suralis*) upućuje na hipertrofični tip promjena, iako se katkad nađe samo gubitak živčanih vlakana. Bolest je sporo progresivna. Atrofija mišića je blaga do drugog desetljeća života. U nekih bolesnika razvija se atrofija vidnog živca, *retinitis pigmentosa* ili gluhoća, a u nekih i parkinsonizam i atrofija korpus kalozuma. Diferencijalna dijagnoza uključuje leukodistrofije, anomalije leđne moždine,

nasljedne senzorne i autonomne neuropatije te mitohondrijske bolesti.

Dejerine Sottasov sindrom (DSS) ili HSMN III. ili CMT 3 teški je oblik CMT-a1 s vrlo sporom brzinom provodljivosti, teškim stupnjem demijelinizacije i remijelinizacije i hipertrofičnim promjenama živaca koje se mogu opipati na potkoljenicama. Nasljeđuje se autosomno recesivno, dominantno, ali se pojavljuje i sporadično. CMT3A – DSS A, uzrokovan je točkastom mutacijom *PMP 22*, CMT 3 B – DDS B uzrokovan je mutacijom *P0;1q*, CMT 3C na kromosomu 8q23 s dominantnim načinom nasljeđivanja, mutacija periaksina na kromosomu 19q uzrokuje CMT 3D ili DSS D ili CMT 4F s recesivnim načinom nasljeđivanja. DSS – EGR uzrokovan je mutacijom gena *EGR2*; 10q (42, 43). Mutacija *NEFL* može uzrokovati fenotip DSS. Klinički je riječ o teškoj neuropatiji demijelinizirajućeg tipa koja se očituje prije 3. godine ataksijom, skoliozom a kasnije motoričkom regresijom te nepokretnošću. Ako su simptomi prisutni pri rođenju, smrt nastupa vrlo rano. Inače bolest započinje u dobi od dvije godine. Sadržaj proteina u cerebrospinalnom likvoru je povišen, iako može biti normalan. Brzine su izrazito usporene i često je potreban bolni podražaj za evociranje potencijala, stoga je elektrofiziološki nalaz kompatibilan sindromu visokog praga - niske amplitude evociranih potencijala. EMNG pokazuje fibrilacije i pozitivne valove denervacije. Biopsija pokazuje smanjeni broj mijeliniziranih vlakana okruženih s tipičnim lukovičastim tvorbama. Diferencijalna dijagnoza obuhvaća kongenitalnu hipomijelinizacijsku neuropatiju te kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju.

DEMIJELINIZIRAJUĆI TIP CMT-A

Recesivno nasljeđivanje

CMT 4 je demijelinizirajući tip polineuropatije koji se nasljeđuje autosomno recesivno. Vrlo je heterogen i uzrokovan je mutacijama triju gena na 8 lokusa.

CMT 4A uzrokovan je, nedavno otkrivenom, mutacijom gena *ganglioside induced differentiation associated protein 1 gene (GDAP1)* (44, 45). Mutacija istog gena uzrokom je aksonalnom obliku (AR-CMT2) i demijelinizirajućem (CMT4A). Bolest se manifestira vrlo rano i može uzrokovati teški zaostatak u motoričkom razvoju te progresivnu skoliozu. Prema rezultatima nedavnih istraživanja GDAP1

je značajnije izražen u neuronima nego u mijeliniziranim Schwanovim stanicama. Lokaliziran je u mitohondrijima (46). Stoga je CMT4A mitohondrijska neuropatija koja primarno zahvaća akson.

CMT 4B1 uzrokovan je mutacijama na kromosomu 11q22 u miotubularnom proteinu (MTMR2) (47). Bolest se očituje u ranom djetinjstvu. U nekim obiteljima udružena je s razvojem glaukoma te gubitkom vida. Može se očitovati vrlo teškim oblikom po tipu kongenitalne hipomijelinizirajuće polineuropatije. Izrazito skolioza, nepokretnost i razvoj respiratorne insuficijencije karakteristični su za oblik demijelinizirajuće neuropatije CMT4B2 povezane s MTMR-om 13 ili SBF-om 1; 11p15 očituju se značajnim usporenjima brzina 15-30 m/s (48).

CMT4C se nasljeđuje autosomno recesivno. Povezan je s mutacijom u regiji gena KIAA 1985, očituje se skoliozom, invalidnošću i respiratornom insuficijencijom. Klinički tijek bolesti je različit. Simptomi se razvijaju vrlo rano. U nekih bolesnika dolazi do razvoja respiratorne insuficijencije i teške invalidnosti.

CMT 4D (HSMN - Lom) povezana je s gluhoćom i atrofijom jezika uzrokovana mutacijom NDRG1; 8q24 (49). Neke mutacije povezane su s hiperintenzitetima subkortikalno frontalno u bijeloj tvari (50). CMT Russe i CCFD javlja se češće u Roma (51). Brzine su izrazito usporene (9-20 m/s). U biopsiji se nalaze intraaksonalne akumulacije kurvilinearne inkluzije i hipomijelinizacije.

Kongenitalna hipomijelinizacija ili CMT 4E manifestira se već pri rođenju i većina bolesnika nikad samostalno ne prohoda, već je vrlo rano u invalidskim kolicima. Nasljeđuje se autosomno recesivno (52). Uzrokovana je mutacijama ERG2; 10q i MPZ; 1q.

Izražene su generalizirana hipotonija, kontraktura ili artrogripoza. Katkad teškoće gutanja ili disanja vitalno ugrožavaju bolesnika. Često umiru ubrzo nakon rođenja. Brzina je izrazito usporena na manje od 8 m/s. Biopsija živca upućuje na značajan stupanj demijelinizacije i gubitka aksona, dok znakova remijelinizacije nema ili se nalaze vrlo rijetke lukovičaste tvorbe u odnosu na Déjerine - Sottasov sindrom. Diferencijalna dijagnoza CMT-a4E vrlo je široka i obuhvaća sindrom mlohavog dojenčeta, uključujući različite anomalije središnjeg živčanog sustava, kongenitalne mišićne distrofije, kongenitalnu miotoničnu distrofiju te miotubular-

nu miopatiju, metaboličke miopatije i neuropatije te spinalnu mišićnu atrofiju kao uzroke izrazite opće hipotonije.

CMT 4F uzrokovan je mutacijama u genu periaxin na kromosomu 9q 13.1 i očituje se teškim fenotipom CMT-a1 ili DSS-a (53) s izrazito usporenim brzinama <15 m/s, amplitude evociranih mišićnih potencijala su niske ili odsutne.

CMT 4G ili CMT Russe (HSMNR) povezan je s mutacijom gena na 10q. Mišićna slabost progredira udružena s gubitkom osjeta te deformacijom ruku i nogu. Na gornjim ekstremitetima su brzine umjereno usporene, a na donjima su nemjerljive. U biopsiji nema znakova aktivne demijelinizacije, već je izražen gubitak velikih mijeliniziranih vlakana.

CMT 4H povezan s lokusom na 12p11 očituje se usporenim motornim razvojem i skoliozom (54).

CMT 4J povezan je s mutacijom FIG4 na kromosomu 6q i očituje se teškim fenotipom u dojenačkoj dobi, motorne brzine provodljivosti su ekstremno usporene 2-7 m/s uz niske amplitude mišićnih potencijala.

Sindrom CCFDN (*CataractCranioFacialDysmorphiaNeuropathia*) uzrokovan je mutacijom FCP-a1 na 18q i očituje se kongenitalnim kataraktama, dismorfijom lica i hipomijelinizacijom, zaostatom u rastu i hipogonadizmom te pozitivnim Babinskijevim znakom, korejom i tremorom. U nekih se bolesnika u tijeku narkoze pojavljuje rabdomioliza (55). Nakon dobi od 18 mjeseci dolazi do usporenja motornih brzina provodljivosti.

AKSONSKI TIP, RECESIVNO NASLJEDNI

Relativno se malo zna o mutacijama koje uzrokuju aksonski oblik CMT-a (AR CMT2 ili CMT4C) koji se nasljeđuje autosomno recesivno. Nedavno je u jedne alžirske obitelji opisana mutacija gena lamin A/C koja uzrokuje i razvoj kongenitalne mišićne distrofije i pojasne mišićne distrofije, kao uzrok aksonskog oblika CMT-a.

CMT4C1 ili ARCMT2B1 uzrokovan je mutacijom gena na kromosomu 19q13.3. Postoje naznake da su aksonski i demijelinizirajući oblik zapravo alelni oblici iste bolesti. Očituje se gubitkom mijeliniziranih vlakana. Brzina je normalna ili blago usporena.

AR - CMT 2H ili CMT4C 2 ili AR CMT2C povezan je s mutacijom kromosoma 8q. Zanimljivo je da su tetivni pate-

larni te na gornjim ekstremitetima refleksi živahni, dok su plantarni i Ahilovi odsutni, palac je paraliziran (56). Nalaz biopsije se očituje gubitkom aksona.

CMT 4C3 ili AR CMT 2B2 uzrokovan je mutacijom u medijatorskom kompleksu MED 25 ili ARC 92 povezanim s kromosomom 19q očituje se kasnije, poslije 20. godine. Diferencijalna dijagnoza CMT-a koji se nasljeđuje autosomno recesivno obuhvaća kroničnu aksonsku neuropatiju, Friedreichovu ataksiju, spinalni disrafizam i kongenitalne miopatije te bolest donjeg motoneurona.

CMT 4C4 ili AR CMT 2K uzrokovan je mutacijama GDAP-a1 na kromosomu 8q (32). Ista mutacija uzrokom je recesivnog demijelinizirajućeg tipa, zatim intermedijernog tipa A (CMTRIA). CMT4C4 ili AR - CMT2K očituje se vrlo rano izraženom slabošću nogu i šaka, čak i kod rođenja, s usporenim motornim razvojem i kifoskoliozom, u nekih bolesnika promuklošću, paralizom glasnica, paralizom ošita i respiratornom insuficijencijom. Amplitude mišićnih potencijala su normalne, brzina motorne provodljivosti je blago usporena, a biopsija pokazuje degeneraciju aksona i lukovičaste tvorbe (32, 57).

Aksonalni oblik CMT-aX koji je recesivno nasljedan, XCMT2 povezan je s Xp22, očituje se u dojenačkoj dobi, povezan s arefleksijom (58, 59, 60), mentalnom retardacijom u muške djece, dok su ženski prenositelji klinički zdravi. XCMT2 očituje se demijelinizirajućom i aksonskom neuropatijom.

CMTX3 je opisan u 3 obitelji, X q26.3 - q27.1 počinje između 3. i 13. godine, mentalni razvoj je normalan.

CMTX4 (X q24 - q26.1) je alelni s CMT-omX1, a očituje se s gluhoćom i mentalnom retardacijom, brzine MNCV - a 33 - 56 m/s (61).

CMTX5 opisan je u obitelji iz Koreje Xq21.32-q24. Nasljeđuje se recesivno semidominantno (62). Očituje se gubitkom sluha i optičkom neuropatijom.

HSMN V. ILI HSMN S PIRAMIDNIM OŠTEĆENJEM

Nasljeđuju se dominantno, povezane s mutacijom u genu MFN2 ili bez nje (63), refleksi su pojačani, osim patelnog koji je oslabljen. Brzine motorne provodljivosti su usporene, dok su amplitude neuralnih potencijala snižene. Neuropatija se prvenstveno opisivala u obitelji sa spastičnom paraparezom.

HSMN VI. ili HSMN s optičkom atrofijom je aksonalna neruopatija koja se nasljeđuje dominantno.

Povezana je s mutacijom gena mitofusin 2 (MFN2) 1p36.2 (64). Mutacija *MFN-2* povezan je sa CMT-om2A i HSMN - om V. MFN2 je mitohondrijska GTP - aza, čija je disfunkcija povezana s Leberovom neruopatijom (LHON) i atrofijom optičkog živca, koja se nasljeđuje autosomno dominantno (OPA1). MFN2 je značajan u fuziji i fisiji mitohondrija koja određuje mitohondrijsku morfologiju.

DISTALNA HEREDITARNA MOTORNA NEUROPATIJA

Distalna hereditarna motorna neuropatija nasljeđuje se autosomno dominantno ili recesivno, a elektromiografski očituje se znacima distalne motorne neuropatije. Identificirano je 12 lokusa (2p14, 7p, 11q, 12q), te mutacije gena GARS na 7p (65). Slična je CMT2, ali nema senzornih abnormalnosti. U distalnoj hereditarnoj motornoj neuropatiji rijetko se očituje pareza glasnica, ošita te donjih kortikospinalnih putova. Brzine motorne i senzorne provodljivosti su normalne (66). Biopsija živca suralis je normalna, jer su zahvaćeni prednji rogovi i ponajprije se očituje na gornjim ekstremitetima. Distalne hereditarne motorne neuropatije tip I., II., V. i VII. nasljeđuju se dominantno, a III., IV. i VI. recesivno. Mutacije proteina toplinskog udara HSP 22 i 27, HSPB 8, uzrok su hereditarne motorne neuropatije.

HMN I. i II. uzrokovani su mutacijama HSP-a 8/22 na 12q. Amplituda mišićnih akcijskih potencijala je normalna ili reducirana. HMNI se očituje kasnije: u drugom desetljeću života

Distalna hereditarna motorna neuropatija tip (HMN) V manifestira se najprije na gornjim udovima u dobi od 5. do 22. godine, očituje se mišićnom slabošću razvojem spasticiteta i atrofijom koja može biti i na donjim ekstremitetima, a uzrokovana je mutacijom gena GARS, koja se nalazi i u CMT - u2D, što znači da su alelne blesti koje se mogu kosegregirati u istoj obitelji. Mutacija gena koji uzrokuje kongenitalnu lipodistrofiju *Bernardinelli - Seip* (gen BSCL2 i produkt seipin) povezana je s razvojem distalne hereditarne motorne neuropatije ili Silverova sindroma. Očituje se amiotrofijom, osobito tenara i interosealnih mišića i spasticitetom (67). Brzina provodljivosti je normalna ili blago reducirana (68).

Distalnini HMN VII. uzrokovan je mutacijom dinaktina na 2p, očituje se slabošću glasnica te poteškoćama disanja (69). Slabost lične muskulture i udova očituje se kasnije. Nalazi se atrofija motoneurona i gubitak aksona u kralješničnoj moždini. U HMN - u 7A bolesnici su promukli, imaju parezu glasnica, atrofiju i slabost šaka i kasnije generalizirano. Brzine su normalne.

Recesivni tip HMN - a III. ili distalna SMA3 povezana je s hipomobilnošću ošita bez respiratorne insuficijencije i očituje se oko 20. godine. Distalna hereditarna motorna neuropatija VI sinonim je za SMARD1 (*spinal muscular atrophy with respiratory distress - SMARD1*), teški oblik distalne spinalne mišićne atrofije, koji se nasljeđuje autosomno recesivno, a očituje se razvojem paralize ošita i zahvaćanjem prvenstveno gornjih ekstremiteta. Gen za HMN VI/SMARD1 - IGHMBP2 (*immunoglobulin M binding protein*), lokaliziran je na 11q13 (70). Amplitude mišićnih akcijskih potencijala su smanjene ili odsutne, a brzina motorne provodljivosti je blago usporena.

Razlikovanje distalnih HMN-a i CMT - a 2 gotovo je nemoguće. CMT2D, distalni HMN V. te CMT2C i distalni HMN VII. su alelne bolesti.

Recesivni oblik HMN-a je X vezan (Xq13) i pojavljuje se u prvom desetljeću, brzine motorne provodljivosti su blago usporene, a senzorne su brzine normalne. Biopsija mišića pokazuje miopatske i neurogene promjene.

Spinalne mišićne atrofije se u dječjoj dobi ponajprije očituju zahvaćanjem proksimalnih mišića, dok se hereditarne motorne neuropatije očituju zahvaćanjem primarno distalnih mišića. Elektromiografski nalaz nije značajan u diferencijalnoj dijagnozi spinalne mišićne atrofije i hereditarne motorne neuropatije, jer je neurogeni uzorak tipičan za obje skupine. Neurogrfski nalaz odgovara nalazu brzine provodljivosti u CMT - u 1 i 2.

HEREDITARNE SENZORNE I AUTONOMNE NEUROPATIJE (HSAN)

Hereditarne senzorne i autonomne neuropatije klasificirane su u pet tipova prema načinu nasljeđivanja, patologiji, kliničkom tijeku bolesti, neurofiziološkim i autonomnim abnormalnostima.

Za oblike hereditarne senzorne i autonomne neuropatije koji se nasljeđuju autosomno recesivno (HSAN III., HSAN IV. i HSN V.), odgovorne su mutacije neu-

rotropnog receptora tirozin-kinaze (NTRK 1) na kromosomu 1q21-q22 i inhibitora *kappa light polypeptide gene enhancer* u limfocitima B, udruženim s kompleksom protein - kinaze (IKBKAP) na kromosomu 9q31.

Klinička slika se očituje u dojenačkoj dobi ili u ranom djetinjstvu hipotonijom, odsutnošću tetivnih refleksa (osim u HSAN-u tip IV) te različitim stupnjevima oštećenja osjeta, a katkad i kinestezije. Gubitak osjeta može uzrokovati razvoj neuropatske artropatije mutilirajućeg tipa, paronihija, osteomijelitis ulkusa prstiju i stopala te neprepoznatih prijeloma. Uz to je izražena neosjetljivost na bol, dok je kornealni refleks odsutan. Autonomna disfunkcija je različitog tipa u različitim hereditarnim senzornim i autonomnim neuropatijama. Anhidroza je tipična za tip IV., alakrimija i ortostatska hipotenzija za tip III. Djeca s hereditarnim senzornim i autonomnim neuropatijama pokazuju zaostajanje u motoričkom razvoju uz normalnu inteligenciju. Biopsija živca upućuje na dominaciju nemijeliniziranih vlakana. Iako su katkad indicirane amputacije prstiju stopala, prognoza je uglavnom dobra. Dijagnostički postupci obuhvaćaju elektromiografsku, testove simpatičke i parasimpatičke funkcije, Valsalvin test, kvantitativno mjerenje termalne i vibratorne percepcije, simpatički kožni test, analizu znojenja pomoću analize sudomotornog aksonskog refleksa (histaminski test) te infracrvenu pupilometriju (71). Biopsija živca (*n. suralis*) u hereditarnoj senzornoj i autonomnoj neuropatiji tip III. upućuje na značajno smanjenje malih nemijeliniziranih i mijeliniziranih aksona.

Oblik HSAN-a 1, koji se nasljeđuje autosomno dominantno, uzrokovan je mutacijom gena serin palmitoil transferaze, podjedinice 1 dugog lanaca baza (SP-TLC1) (72). Sporo progresivni oblici nasljedne senzorne i autonomne neuropatije tip I (HSAN tip I) očituju se u drugom desetljeću života mutilacijama, ulkusima, usporenim brzinama provođenja, distalnom anhidrozom, abnormalnom percepcijom boli, topline i hladnoće (73). Nasljeđuje se autosomno dominantno. Senzorne brzine provodljivosti su usporene. HSAN 1B udružen je s kašljem i gastroezofagealnim refluksom na kromosomu 3p22. Očituje se kašljem na oštre mirise, sinkopama, odljepljenjem retine, gubitkom sluha i nakašljavanjem (74).

HSAN tip II, ili Morovanova bolest (HSN2 gen, 12p) očituje se vrlo rano u dojenačkoj dobi pojavom ulceracija na pr-

stima, poremećajima peristaltike, povraćanjem, proljevima, opstipacijom, nena-predovanjem, toničkom reakcijom zjenica, epizodičnim febrilitetima, teškom hipotonijom i epizodičkim apnejama te anhidrozom okrajina. Senzorna percepcija teško je oštećena, a povišen je prag osjeta za vibracije i toplinu. Motorna brzina provodljivosti gotovo je normalna, dok je senzorna izrazito abnormalna.

HSAN tip III najčešća je od svih hereditarnih senzornih i autonomnih neuropatija i naziva se obiteljska disautonomija. Obiteljska disautonomija ili Riley-Dayjev sindrom, prema autoru koji ju je prvi put opisao 1949. godine, nasljeđuje se autosomno recesivno, a pojavljuje se kod djece koja su podrijetlom Židovi Aškenazi. HSAN III. je uzrokovan anatomskim nedostatkom senzornih i autonomnih neurona, osobito u području stražnjih korjenova, a kasnije dolazi do smanjenja broja mijeliniziranih aksona u stražnjim snopovima. Bolest je uzrokovana mutacijom gena IKBKAP na kromosomu 9q31(75).

Klinički simptomi pojavljuju se od rođenja uz sporo progresivni tijek (76). Bolest se očituje značajnim abnormalnostima simpatičke autonomne regulacije s teškom ortostatskom hipotenzijom, autonomnim hipotenzivnim krizama, izraženim znojenjem, crvenilom u položaju supinacije ili u strahu te sinkopama i konvulzijama. Može doći do iznenadne smrti zbog asistolije. U početku se očituje teškoćama pri hranjenju, učestalim povraćanjem, ponavljanim aspiracijama, apnejama, gastroezofagealnim refluksom, epizodama hipotermije, cerebralnim respiratornim krizama, hipotonijom i zaoštavanjem u motoričkom i psihičkom razvoju. Poslije se pojavljuju i poremećaji ponašanja, negativizam i razdražljivost. Spavanje i govor otežani su zbog orofaringealne nekoordinacije. U nekih bolesnika opisana je i iznenadna smrt. Razvijaju se i teškoće kontrole mokrenja u smislu enureze i stresne inkontinencije. Zbog nedostatka suza mogu se razviti neurotrofički ulkusi i upala rožnice kao posljedica hipestezijske rožnice. Može doći do razvoja kronične plućne bolesti. Klinički, tetivni su refleksi oslabljeni, nema suza, na jeziku se ne nalaze fungiforme papile, a osjet okusa, boli i osjeta topline je smanjen. Hod je blago ataktičan, pri čemu dijete hoda nagnuto prema naprijed da bi održalo ravnotežu. Jače su zahvaćeni donji udovi i trup. Tijekom bolesti može doći do prijeloma kostiju s Charcotovim zglobovima i aseptičnom nekrozom te

skolioza i torzija tibije. Potreban je poseban oprez kod izrade ortopedskih ortoza, jer postoji opasnost od razvoja dekubitusa. U mokraći je povećano izlučivanje homovanilne kiseline, dok je smanjeno izlučivanje vanil-mandelične kiseline. EKG može pokazivati produljen QT-interval, abnormalnosti QRS-kompleksa i tahiaritmiju. Histaminski test je negativan. Normalni odgovor izaziva bol i crvenilo, nakon čega slijedi centralna vezikula i široki pojas perifernog crvenila (*flare*). U disautonomiji nije izraženo aksonsko crvenilo, već postoji samo uski pojas oko centralne vezikule, a osjet boli je oslabljen. Tilt-up-test izaziva tešku hipotenziju bez kompenzacijske tahikardije, a supinacijski položaj hipertenziju. Schirmerov test suza je negativan. Infracrvena pupilometrija primjenjuje se u procjeni kranijalne autonomne disfunkcije i upućuje na usporenu reakciju sužavanja zjenica. Serumska razina DOPA je povišena, dihidroksifenil-glikol (DHPG), glutamati receptori su nizi, osobito u uspravnom položaju. Epinefrin u plazmi također je povišen za vrijeme kriza. Reninska aktivnost plazme ujutro u uspravnom položaju također je povišena kao i razina atrijskog natriuretskog peptida. Patohistološki nalaz biopsije živca upućuje na postojanje nedostatka nemijeliniziranih aksona te mijeliniziranih aksona malih promjera. Budući da su poznata dva gena na kromosomu 9, moguća je prenatalna dijagnoza.

U liječenju treba povećati unos tekućine zbog pojačanog znojenja, dojenče treba hraniti preko sonde da se spriječe aspiracije. Gastrostoma je katkad potrebna za održavanje adekvatne hidracije i izbjegavanje aspiracija. Antagonisti receptora H2 primjenjuju se zbog gastroezofagealnog refluksa, a prokinetici zbog učestalog povraćanja. Fundoplikacija je indicirana u slučaju izostanka povoljnog terapijskog odgovora na primjenu blokatora H2 i prokinetika. Diazepam (0,2 mg/kg svaka 3 sata do maksimalne doze od 10 mg) primjenjuje se u terapiji disautonomičnih kriza praćenih pojačanim znojenjem, crvenilom i promjenama ponašanja. Fluorokortizon, se primjenjuje u dozi 0,1 mg ujutro i u podne radi smanjenja ortostatske hipotenzije. Primjenjuju se i umjetne suze. Postoji značajna opasnost od opće anestezije koja može uzrokovati tešku hipotenziju i srčani zastoj. Treba dobro hidrirati bolesnika prije operacije i smanjiti rizik od krize primjenom diazepamata te reducirati doze epinefrina. Treba davati plazma-ekspandere za kontrolu hi-

potenzije i smanjiti dozu halotana. Nakon operacije primjenjuje se ranitidin, uz dekompresiju sadržaja želuca (77).

HSAN IV. ili kongenitalna senzorna neuropatija s anhidrozom udružena je s nemogućnošću znojenja. Osjet za lagani dodir je održan, za razliku od hereditarne senzorne neuropatije. Bolest uzrokuje mutacija gena TRKA/NGF na kromosomu 1q21 i nasljeđuje se autosomno recesivno. Klinički se također očituje epizodama febriliteta za vrijeme vrućina zbog nemogućnosti znojenja. Uz hipotoniju je izražena i mentalna retardacija s IQ od 40 do 80, što je dodatni čimbenik koji povećava sklonost automutilacijama. Tetivni refleksi su oslabljeni, dok je refleks rožnice prisutan. Anhidroza hiperkeratotične kože uzrok je odsutnosti simpatičkog kožnog odgovora (*sympathetic skin response* - SSR) (78). U okviru te nasljedne neuropatije također je izražena neosjetljivost za bol. Djeca grizu jezik i prste na rukama bez osjećaja boli, što uzrokuje teške mutilacije te višestruke prijelome s neuropskim zglobovima. U neke djece biopsija pokazuje normalne slobodne završetke živaca, dok toga u neke djece nema. Svi pokušaji sprječavanja automutilacija postavljanjem udloga su bezuspješni, kao i karbamazepin, fenitoin i amitriptilin. (79). HSAN IV. i V. su vjerojatno alelne bolesti.

HSAN tip V. (geni TRKA/NGF) vrlo je rijedak, normalan je osjet dodira, vibracije i termalnog podražaja, ali je prisutan selektivni gubitak osjeta boli s parcijalnom anhidrozom, uz ostali normalni neurološki status (79). Otprije je poznata kao kongenitalna neosjetljivost na bol tetivni refleksi posve su normalni, no kao i druga djeca s hereditarnom senzornom i autonomnom neuropatijom mogu imati multiple neprepoznate prijelome s neuropskim zglobovima, a česte su i automutilacije zbog udaraca i ugriza. Djeca imaju normalan kvocijent inteligencije. Često su hiperaktivna i skaču s visine da pokažu kako se ne boje padova. Kasnije se njihovo ponašanje normalizira, iako su i dalje neosjetljivi na bol, ali nauče da imaju sklonost samopovrjeđivanju. Elektromiografija je normalna, a biopsija pokazuje smanjenje velikih mijeliniziranih vlakana. Sve hereditarne senzorne i autonomne neuropatije nasljeđuju se autosomno recesivno, osim tip 1. Skraćen osjet boli i temperature obilježje je svih tipova hereditarnih senzornih i autonomnih neuropatija, ali je u manjoj mjeri izražen u Riley-Dayjevom sindromu. Or-

tostatska hipotenzija najčešća je u Riley-Dayjevom sindromu. Anhidroza je tipična za HSAN tip 4, a alakrimija za Riley-Dayjev sindrom. Biopsija živca je značajna za dijagnozu Riley-Dayjeva sindroma zbog izrazitog smanjenja mijeliniziranih i nemijeliniziranih vlakana. Lesch-Nyhanov i Turretov sindrom te kromosomopatije (sindrom *cri-du-chat*), manifestiraju se sklonošću automutilacijama, ali nisu udružene s neuropatijom (80).

POSEBNI OBLICI

Automno recesivno nasljedan HSAN s gluhoćom i globalnim zaostajanjem u razvoju očituje se hipotonijom, dismorfijom, renalnom tubularnom acidozom, dok neuropatija pokazuje gubitak aksona. HSAN sa spastičnom paraparezom povezan je s 5q15, očituje se spastičnom paraparezom, akromutilacijom u dobi od 1-5 godina (81).

X vezan HSAN povezan s gluhoćom vezan je s genom AUNX1 na Xp23. Počinje oko 13. godine, očituje se progresivnom auditornom neuropatijom.

LITERATURA

- Szigeti K, Garcia CA, Lupski JR. Charcot Marie Tooth disease and related hereditary polyneuropathies: Molecular diagnostics determine aspects of medical management. *Genet Med* 2006;8(2):86-92.
- Dyck, P. J., Chance, P., Lebo, R., Carney, J. A. Hereditary motor and sensory neuropathies. U: P. J. Dyck, P. K. Thomas, J. W. Griffin, P. A. Low, J. F. Poduslo ur. *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1993;1094-1136.
- Harding, A. E., Thomas, P. K. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1985;103: 259-280.
- De Jonghe P, Timmerman V, Nelis E i sur. Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies. *J Periph Nerv Sys* 1997;4:370-87.
- Schroder J. M. Pathology of Peripheral Nerves. An Atlas of Structural and Molecular Pathological Changes. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2001.
- Birouk N., Gouider R., Le Guern i sur. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p11.2 duplication. Clinical and electrophysiological phenotype study and factors influencing disease severity in 119 cases. *Brain* 1997;120(Pt 5):813-823.
- Shy M. E., Lupski J. R., Chance et al. Hereditary Motor and Sensory Neuropathies: an overview of clinical, genetic, electrophysiologic, and pathologic features. U: P. J. Dyck & P. K. Thomas ur. *Peripheral neuropathy 4*. izdanje, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005;1623-1658.
- Pareyson D. Differential diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies. *Neural Sci*. 2004;24:72-82.
- Adlkofer K, Frei R, Neuberg DH i sur. Heterozygous peripheral myelin protein 22 deficient mice are affected by progressive demyelination to maculosis neuropathy. *J Neurosci* 1997;17:4662-71.
- Raeymaekers P., Timmerman V., De Jonghe P i sur. Localization of the mutation in an extended family with Charcot-Marie-Tooth neuropathy (HMSN I). *Am J Hum Genet* 1989;45:953-958.
- Vance J. M., Nicholson G. A., Yamaoka L. H. i sur. Linkage of Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a to chromosome 17. *Exp Neurol* 1989;104:186-189.
- Valentin L. J., Baas F., Wolterman R. A. i sur. Identical point mutations of PMP-22 in Trembler-J mouse and Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Nat Genet*. 1992;2:288-291
- Barišić N., Claeys KG, Sirotković-Skerlev M i sur. Charcot-Marie-Tooth disease: a clinico-genetic confrontation. *Ann Hum Genet*. 2008(Pt 3):416-41
- Barišić N, Mihatov I. Neurophysiology and molecular genetics of Charcot-Marie-Tooth type 1 neuropathy in Croatian children: follow-up study. *Croat Med J*. 2000;41(3):306-13
- Auer-Grumbach M, Strasser-Fuchs S, Wagner K i sur. Roussy-Levy syndrome is a phenotypic variant of Charcot-Marie-Tooth syndrome 1A associated with duplication on chromosome 17p 11.2. *J Neurol Sci* 1998;154:72-5.
- Nelis E., Hautes N., Van Broeckhoven, C. Mutations in the peripheral myelin genes and associated genes in inherited peripheral neuropathies. *Hum Mutat*. 1999; 13, 11-28.
- Reilly M.M. Sorting out the inherited neuropathies. *Pract Neurol*. 2007;7:93-105.
- Street VA, Bennet CL, Golden JD. Mutation of a putative protein degradation gene LITAF/SIMPLE in Charcot-Marie-Tooth disease 1C. *Neurology* 2003;60:22-26.
- Houlden H., Reilly M.M. Molecular genetics of autosomal-dominant demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med*. 2006;8:43-62
- Mersyanova I.V., Perepelov A.V., Polyakov A.V. i sur. A new variant of Charcot-Marie-Tooth disease type 2 is probably the result of a mutation in the neurofilament-light gene. *Am J Hum Genet* 2000;67:37-46.
- Liao JP, Waclawik AJ. Nerve root hypertrophy in CMT type 1A. *Neurology* 2004;62:783.
- Gunsberg L, Malik O, Keuvon AR i sur. Coexisting heredity and inflammatory neuropathy. *Brain* 2004;127:193-202.
- Grandis M, Shy ME. Current therapy for Charcot-Marie-Tooth disease. *Curr Treat Neurol* 2005;7: 23-31.
- Verhoeven K., Claeys K.G., Zuchner S. i sur. MFN2 mutation distribution and genotype/phenotype correlation in Charcot-Marie-Tooth type 2. *Brain* 2006;129(Pt 8), 2093-2102.
- Baloh RH, Schmidt RE, Pestronk A, Milbrandt J. Altered axonal mitochondrial transport in the pathogenesis of Charcot-Marie-Tooth disease from mitofusin 2 mutations. *J Neurosci* 2007;27:422-430.
- Züchner S, Vance JM. Molecular genetics of autosomal-dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med*. 2006;8(1-2):63-74.
- Auer-Grumbach M., De Jonghe P., Wagner K. i sur. Phenotype-genotype correlations in a CMT2B family with refined 3q13-q22 locus. *Neurology*. 2000;55:1552-1557
- Dyck P.J., Litchy W.J., Minnerath S i sur. Hereditary motor and sensory neuropathy with diaphragm and vocal cord paresis. *Ann Neurol*. 1994; 35:608-615.
- De Jonghe P, Mersyanova IV, Nelis E i sur. Further evidence that neurofilament light chain gene mutations can cause Charcot-Marie-Tooth disease type 2E. *Ann Neurol* 2001;49:245-9.
- Jordanova A., Thomas F.P., Guergueltcheva V. i sur. Dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth type C maps to chromosome 1p34-p35. *Am J Hum Genet*. 2003;73:1423-1430.
- Evgrafov O.V., Mersyanova I., Irobi J. i sur. Mutant small heat-shock protein 27 causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease and distal hereditary motor neuropathy. *Nat Genet* 2004;36:602-606
- Cuesta A., Pedrola L., Sevilla T. i sur. The gene encoding ganglioside-induced differentiation associated protein 1 is mutated in axonal Charcot-Marie-Tooth type 4A disease. *Nat Genet*. 2002;30:22-25
- De Jonghe P, Timmerman V, Ceuterick C. i sur. The Thr124Met mutation in the peripheral myelin protein zero (MPZ) gene is associated with a clinically distinct Charcot-Marie-Tooth phenotype. *Brain* 1999;122(Pt 2):281-290.
- Tang B.S., Luo W., Xia K. i sur. A new locus for autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2 (CMT2L) maps to chromosome 12q24. *Hum Genet* 2004;114:527-533.
- Jordanova A., Irobi J., Thomas F.P. i sur. Disrupted function and axonal distribution of mutant tyrosyl-tRNA synthetase in dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Nat Genet* 2006; 38:197-202
- Inoue K., Khajavi M., Ohya T. i sur. Molecular mechanism for distinct neurological phenotypes conveyed by allelic truncating mutations. *Nature Genet* 2004;36:361-369.
- Srinivasan J, Leventer RJ, Kornberg AJ i sur. Central nervous system signs in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease after hyperventilation. *Pediatr Neurol*. 2008;38(4):293-5.
- Lonquist T. Hereditary neuropathy with liability for pressure palsies (HNPP) in a toddler presenting with toe-walking and stiffness. *Neuromuscul Disord* 2003;13:827-9.
- Barišić N, Skarpa D, Jusić A i sur. Steroid responsive familial neuropathy with liability to pressure palsies. *Neuropediatrics* 1990;21:191-2.
- Abel A, Fonknechten N, Hofer A i sur. Early onset autosomal dominant spastic paraplegia associated by novel mutations in SPG 3A. *Neurogenetics* 2004; 28:239-243
- McDermott CJ, Burness CE, Kirby J i sur. Clinical features of hereditary spastic paraplegia due to spastin mutation. *Neurology* 2006;67:45-51.
- Boerkoel CF., Takashima H., Bacino CA. i sur. EGR2 mutation R359W causes a spectrum of Dejerine-Sottas neuropathy. *Neurogenetics* 2001;3:153-7.
- Ionasescu VV, Kimura J, Searby CC i sur. A Dejerine-Sottas neuropathy family with a gene mapped on chromosome 8. *Muscle Nerve* 1996;19:319-323
- Ben Othmane K, Hentati F, Lennon F i sur. Linkage of a locus (CMT4A) for autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 8q. *Hum Mol Genet* 1993;2:1625-1628.
- Bertorini T, Narayanaswami P, Rashed, H. Charcot-Marie-Tooth disease (hereditary motor sensory neuropathies) and hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Neurologist* 2004;10:327-337.
- Pedrola L, Espert A, Wu X i sur. GDAP1, the protein causing Charcot-Marie-Tooth disease type 4A, is expressed in neurons and is associated with mitochondria. *Hum Mol Genet* 2005; 14(8):1087-1094.
- Bolino A, Muglia M i sur. Charcot-Marie-Tooth type 4B is caused by mutations in the gene encoding myotubularin related protein 2. *Nat Genet* 2000; 25:17-9.
- Azzedine H, Bolino A, Taieb T i sur. Mutations in MTMR13, a new pseudophosphatase homologue of MTMR2 and Sbf1, in two families with an autosomal recessive demyelinating form of Charcot-Marie-Tooth disease associated with early-onset glaucoma. *Am J Hum Genet*. 2003;72:1141-1153
- Kalaydjieva L, Gresham D, Gooding R i sur. N-myc downstream-regulated gene 1 is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Am J Hum Genet* 2000;67:47-58.

50. Echaniz-Laguna A, Degos B, Bonnet C NDRG1-linked Charcot-Marie-Tooth disease (CMT4D) with central nervous system involvement. *Neuromuscul Disord* 2007;17:163-168
51. Guergueltcheva V, Tournev I, Bojinova V I sur. Early clinical and electrophysiologic features of the two most common autosomal recessive forms of Charcot-Marie-Tooth disease in the Roma (Gypsies). *J Child Neurol* 2006;21:20-25.
52. Warner LE, Hilz MJ, Appel SH i sur. Clinical phenotypes of different MPZ (P0) mutations may include Charcot-Marie-Tooth type 1B, Dejerine-Sottas, and congenital hypomyelination. *Neuron* 1996;17:451-460.
53. Boerkoel CF, Takashima H, Bacino CA. I sur. EGR2 mutation R359W causes a spectrum of Dejerine-Sottas neuropathy. *Neurogenetics* 2001;3:153-7.
54. De Sandre-Giovannoli A, Chaouch Evgrafov OV, Mersyanova I i sur. Mutant small heat-shock protein 27 causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease and distal hereditary motor neuropathy. *Nat Genet* 2004;36:602-606.
55. Kalaydjieva L. Congenital cataracts – facial dysmorphism – neuropathy. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:32.
56. Barhoumi C, Amouri R, Ben Hamida C i sur. Linkage of a new locus for autosomal recessive axonal form of Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 8q21.3. *Neuromuscul Disord* 2001;11:27-34.
57. Claramunt R, Pedrola L, Sevilla T i sur. Genetics of Charcot-Marie-Tooth disease type 4A: mutations, inheritance, phenotypic variability, and founder effect. *J Med Genet* 2005;42(4):358-65.
58. Ionasescu VV, Trofatter J, Haines JL. I sur. Heterogeneity in X-linked recessive Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Am J Hum Genet* 1991;48:1075-1083.
59. Ionasescu VV, Trofatter J, Haines JL i sur. X-linked recessive Charcot-Marie-Tooth neuropathy: clinical and genetic study. *Muscle Nerve* 1992;15:368-373.
60. Ionasescu VV, Kimura J, Searby CC. I sur. A Dejerine-Sottas neuropathy family with a gene mapped on chromosome 8. *Muscle Nerve* 1996;19:319-323
61. Cowchock FS, Duckett SW, Streletz LJ i sur. X-linked motor-sensory neuropathy type-II with deafness and mental retardation: a new disorder. *Am J Med Genet* 1985;20:307-315.
62. Kim HJ, Hong SH, Ki CS i sur. A novel locus for X-linked recessive CMT with deafness and optic neuropathy maps to Xq21.32-q24. *Neurology* 2005;64:1964-1967
63. Zhu D, Kennerson ML, Walizada G i sur. Charcot-Marie-Tooth with pyramidal signs is genetically heterogeneous: families with and without MFN2 mutations. *Neurology* 2005;65:496-497.
64. Züchner S, Vance JM. Molecular genetics of autosomal-dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med* 2006;8(1-2):63-74
65. Irobi J, Dierick I, Jordanova A. i sur. Unraveling the genetics of distal hereditary motor neuropathies. *Neuromolecular Med* 2006;8:1311-1346
66. Pareyson D, Scaiola V, Laura M. Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med* 2006;8:1559-1574.
67. Ryan MM, Ouvrier R. Hereditary peripheral neuropathies of childhood. *Curr Opin Neurol* 2005;18:105-110.
68. Windpassinger C, Auer-Grumbach M, Irobi J i sur. Heterozygous missense mutations in BSCL2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrome. *Nat Genet* 2004;36:271-276.
69. Puls I, Oh SJ, Sumner CJ. I sur. Distal spinal and bulbar muscular atrophy caused by dynactin mutation. *Ann Neurol* 2005;57:687-694.
70. Grohmann K, Schuelke M, Diers A i sur. Mutations in the gene encoding immunoglobulin mu-binding protein 2 cause spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1. *Nat Genet* 2001;29:75-77.
71. Auer-Grumbach M, Mauko B, Auer-Grumbach P, Pieber TR. Molecular genetics of hereditary sensory neuropathies. *Neuromolecular Med* 2006;8:147-158.
72. Beaujouvi K, Wu C, Schellfler MD, Haan G i sur. SPTLC1 is mutated in hereditary sensory neuropathy type 1. *Nat Genet* 2001;27(3):261-2
73. Dawkins JL, Hulme DJ, Brahmabhatt SB i sur. Mutations in SPTLC1, encoding serine palmitoyl-transferase, long chain base subunit-1 cause hereditary sensory neuropathy type 1. *Nat Genet* 2001;27:309-12
74. Spring PJ, Kok C, Nicholson GA i sur. Autosomal dominant hereditary sensory neuropathy with chronic cough and gastro-oesophageal reflux: clinical features in two families linked to chromosome 3p22-p24. *Brain* 2005;128(Pt 12):2797-810.
75. Anderson SL, Coli R, Daly IW i sur. Familial dysautonomia is caused by mutations of the IKAP gene. *Am J Hum Genet* 2001;68:753-8.
76. Axelrod FB. Hereditary sensory and autonomic neuropathies: familial dysautonomia and other HSNs. *Clin Auton Res* 2002;12(suppl 1):12-14.
77. Close P, Hawkes N, Cornez I i sur. Transcription impairment and cell migration defects in elongator-depleted cells: implication for familial dysautonomia. *Mol Cell* 2006;22:521-531.
78. Ohto T, Iwasaki N, Fujiwara J i sur. The evaluation of autonomic nervous function in a patient with hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV with novel mutations of the TRKA gene. *Neuropediatrics* 2004;35:274-8.
79. Einarsson E, Carlsson A, Minde J i sur. A mutation in the nerve growth factor beta gene (NGFB) causes loss of pain perception. *Hum Mol Genet* 2004;13:799-805.
80. Gadath N, Mass E. Hereditary neuropathies with self-mutilation. *J Pediatr Neurology* 2004;2:205-211.
81. Bouhouche A, Benomar A, Bouslam N i sur. Autosomal recessive mutilating sensory neuropathy with spastic paraplegia maps to chromosome 5p15.31-14.1. *Eur J Hum Genet* 2006;14:249-252.

Summary

HEREDITARY POLYNEUROPATHIES: MOLECULAR GENETICS AND VARIABILITY OF CLINICAL FEATURES

N. Barišić, I. Lehman

Hereditary peripheral neuropathies present a very heterogeneous group of peripheral nerves disorders both clinically and genetically. Neuropathies are classified according to the large peripheral nerves fiber affection in pure motor, sensory and autonomic or mixed motor, sensory and autonomic neuropathies. On the basis of their pathohistological and neurophysiological characteristics, inherited neuropathies are divided into demyelinating and axonal types. Charcot-Marie-Tooth's disease (CMT) is one of the most common inherited neurological disorders which includes a very heterogeneous group of inherited neuropathies both clinically and genetically. Clinical features include foot deformities, development of scoliosis, and later motor handicaps or severe motor disability. CMT 1 or hereditary motor and sensory neuropathies (HSMN1) are primarily demyelinating neuropathies. CMT2 or hereditary motor and sensory neuropathies (HSMN2) are primarily axonal neuropathies. The results of molecular genetic analyses are very important for appropriate diagnosis and genetic counseling and for development of etiological therapy in the future.

Descriptors: HEREDITARY MOTOR AND SENSORY NEUROPATHIES – diagnosis, genetics, pathology; CHARCOT-MARIE-TOOTH DISEASE – diagnosis, genetics, pathology

Primljeno/Received: 20. 10. 2008.

Prihvaćeno/Accepted: 17. 11. 2008.