

Jak prowadzić diagnostykę u pacjenta z polineuropatią o podłożu genetycznym?

Tomasz Dzedzic

**Katedra Neurologii i Zakład
Neurogenetyki UJCM, Kraków**

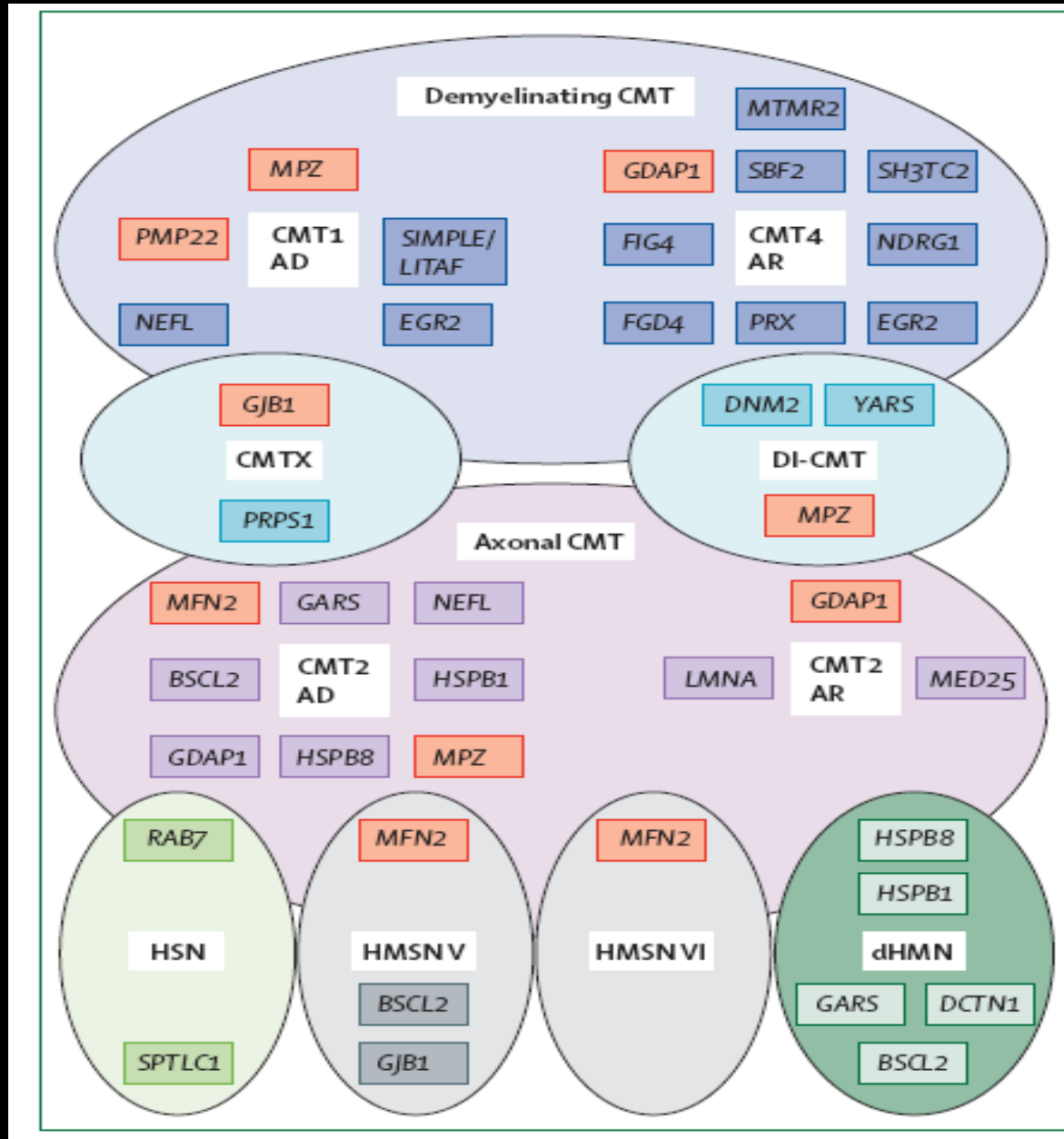
Jak często występują?

CMT – najczęstsza wrodzona choroba neurologiczna

Chorobowość: 1/2500

Czy diagnoza jest ważna?

- **Pewność rozpoznania**
- **Uniknięcie niepotrzebnych badań/leczenia**
- **Poradnictwo co do rokowania**
- **Poradnictwo genetyczne**



Kiedy podejrzewać?

- **Dodatni wywiad rodzinny**
- **Początek w dzieciństwie (nawracające skręcenia kostki, złamania stóp, gorsza sprawność fizyczna)**
- **Długa, powolna progresja**
- **Deformacje stóp**
- **Nawracające, bezbolesne owrzodzenia stóp, zanokcica, modzele**
- **Brak skarg na zaburzenia czucia przy jednoczesnym występowaniu objawów czuciowych w badaniu neurologicznym**

Kiedy podejrzewać?



Co jest ważne dla diagnozy?

- **Sposób dziedziczenia**
- **Wynik badania elektrofizjologicznego**
- **Częstość występowania mutacji w danej populacji**
- **Fenotyp**

Jaki jest sposób dziedziczenia?

- **90% CMT w północnej Europie i USA: AD lub sprzężone z chr. X**
- **Przypadki sporadyczne lub pozornie sporadyczne: najczęściej mutacja w genach odpowiedzialnych za formy AD**

Jaka jest szybkość przewodzenia?

- **NCV w nerwie łokciowym <38 m/s i amplituda CMAP >0.5 mV \rightarrow demielinizacja**
- **NCV >45 m/s, brak CMAP \pm cechy deinerwacji \rightarrow uszkodzenie aksonalne**
- **NCV 38-45 m/s \rightarrow postaci pośrednie**

Jaki jest fenotyp?

- **Klasyczny CMT**
- **Klasyczny + (porażenie strun głosowych/ przepony, głuchota, katarakta, zanik n. wzrokowego, skolioza)**
- **Czuciowy (HSAN, CMT2B (RAB7))**
- **Ruchowy (dHMN, CMT2D (GARS))**

Jaka jest częstość występowania mutacji?

- **CMT1A (duplikacja genu PMP22 [peripheral myelin protein 22]; 17p11.2) ~55%**
- **CMT1X (GJB1, gap junction protein beta 1) ~15%**
- **HNPP (delecja PMP22) ~9%**
- **CMT1B (MPZ, myelin protein zero) ~9%**
- **CMT2A (MNF2, mitofusin 2) ~4%**

Jaka jest szansa znalezienia mutacji?

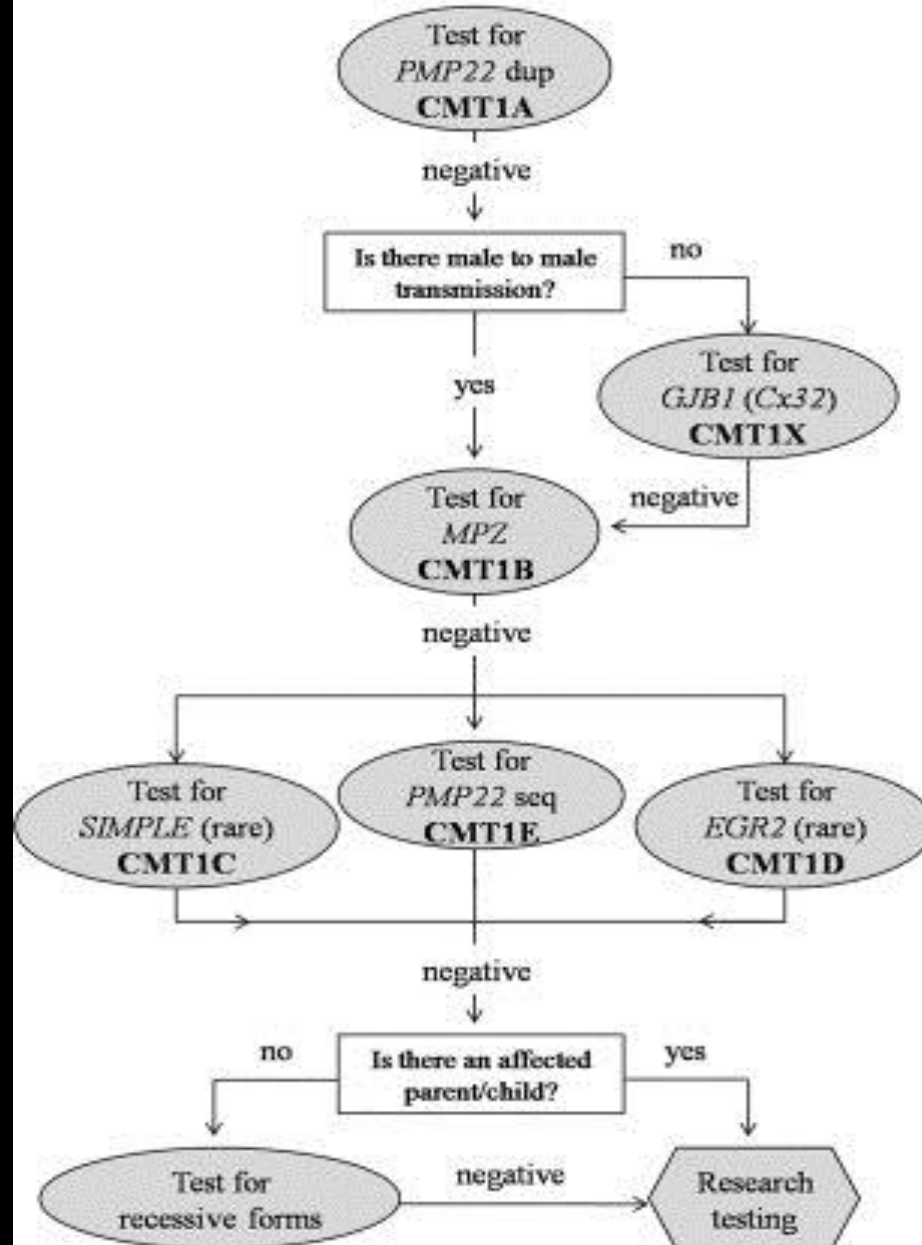
Table 4 Molecular diagnosis rate

	Inherited neuropathy clinic (n (%))	Others (n (%))	p Value
CMT1	193/240 (80.4%)	269/446 (60.3%)	<0.0001*
CMT2	29/115 (25.2%)	44/335 (13.1%)	0.0015*
ICMT	37/62 (59.7%)	5/23 (21.7%)	0.001*
Overall CMT	266/425 (62.6%)	446/1182 (37.7%)	0.003*

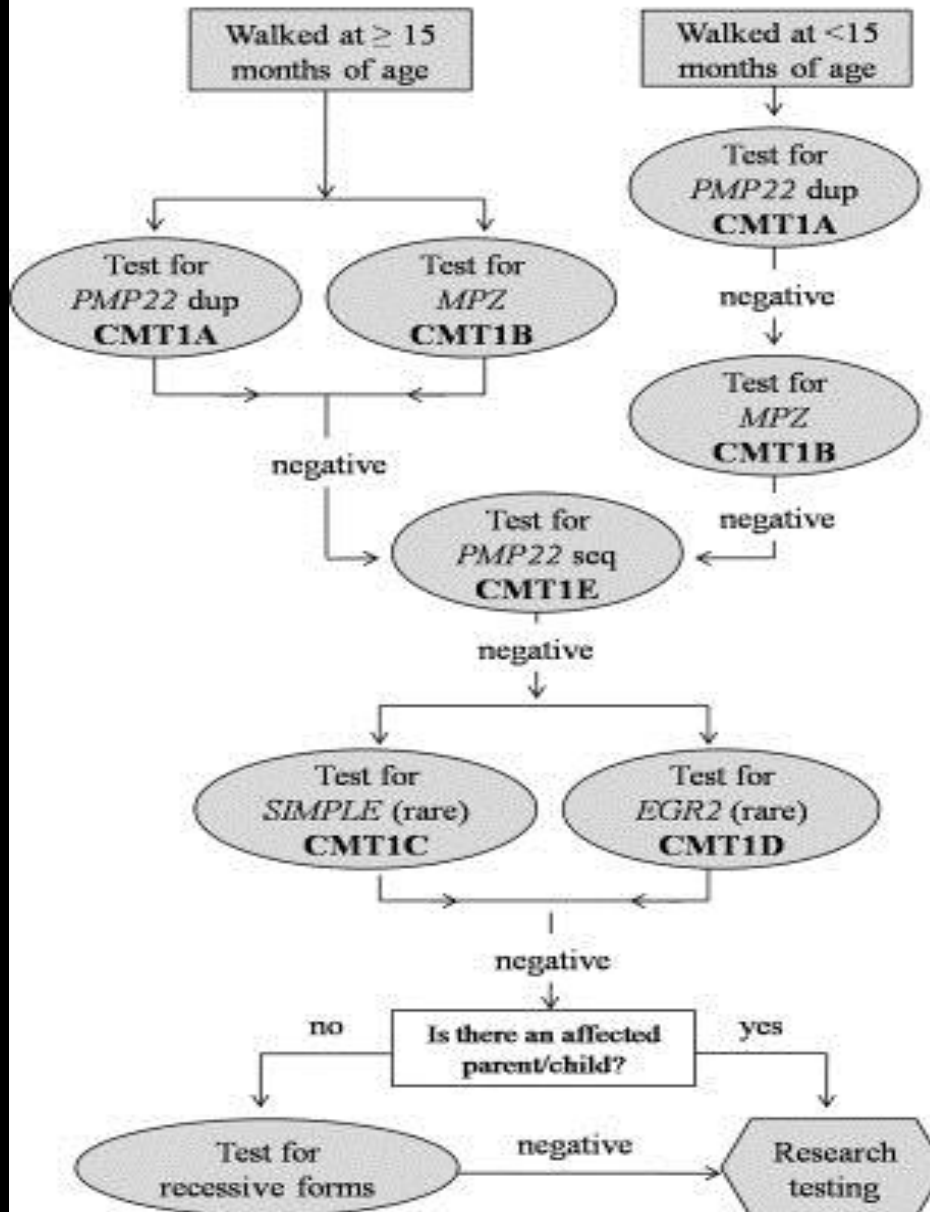
*Fisher's exact test used; all p values significant at <0.05.

CMT, Charcot–Marie–Tooth disease; CMT1, demyelinating CMT; CMT2, axonal CMT; ICMT, intermediate CMT.

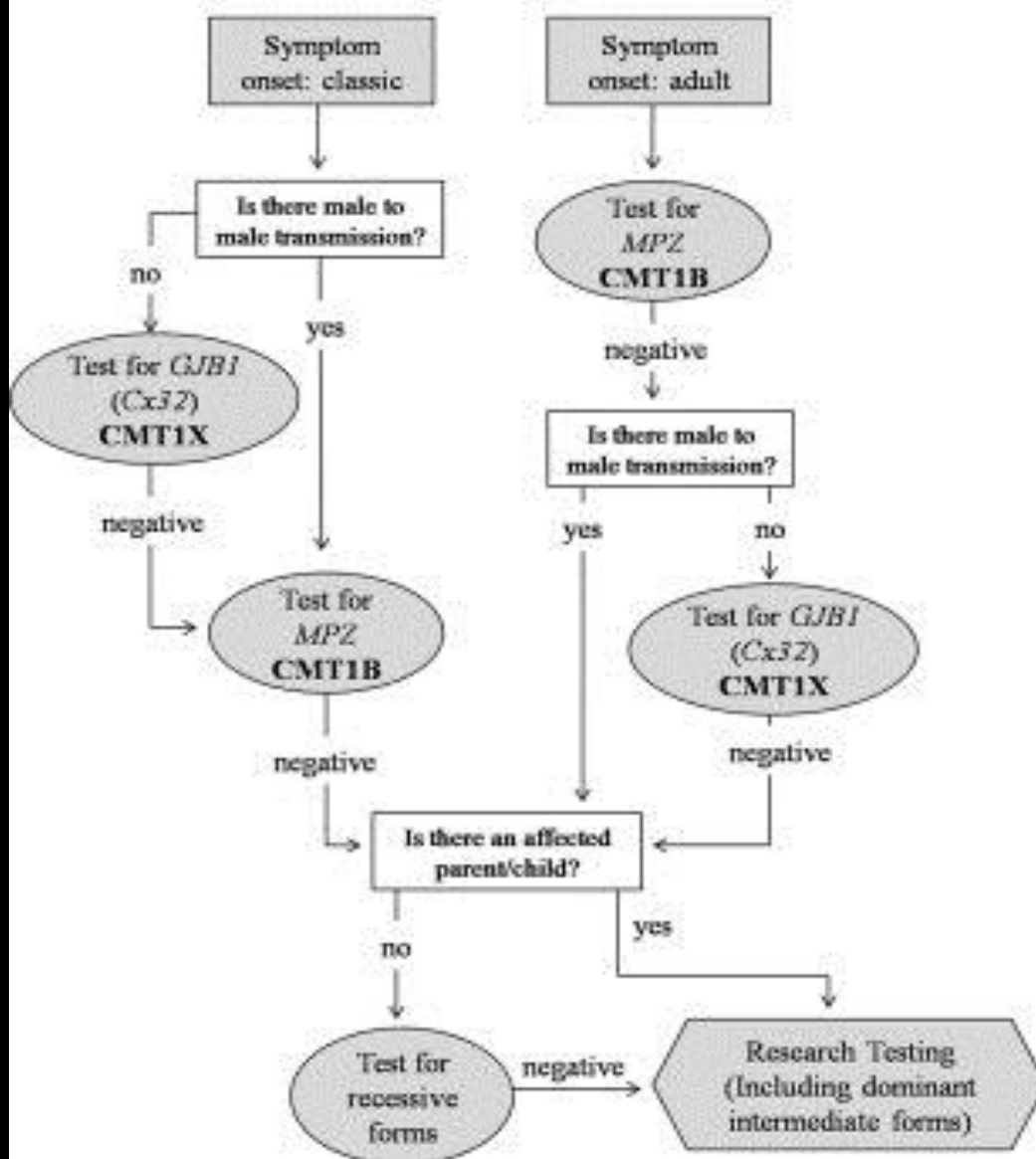
Slow MNCV ($15 < \text{and } \leq 35 \text{ m/s}$)



Very slow MNCV (≤ 15 m/s)



Intermediate MNCV ($35 <$ and ≤ 45 m/s)



Jakie geny odpowiadają za postać pośrednią?

- **Postacie pośrednie (25-45 m/s):**

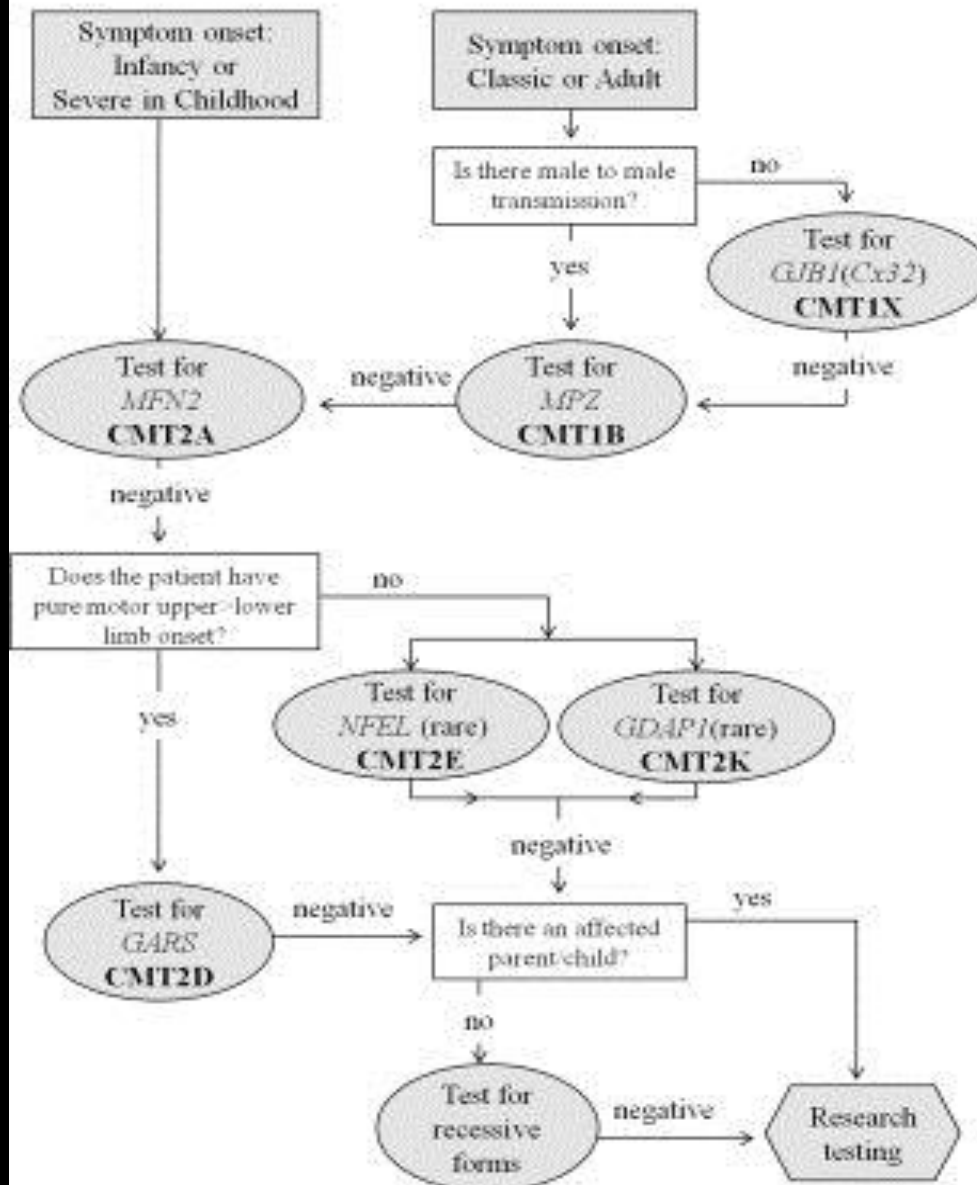
DNM2 (DI-CMTB), YARS (DI-CMTC)

GJB1, MPZ (CMT1B)

GDAP1 (CMT4A), NEFL (CMT2E)

Axonal CMT

(MNCV >45 m/s or Unobtainable CMAP)



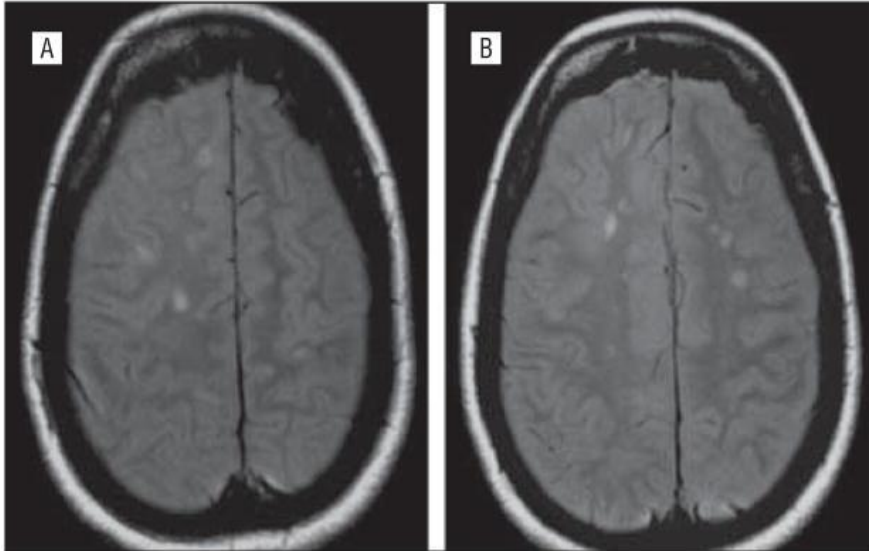
Z czym różnicować?

	CMT	CIDP
dysmorfia	+	-
progresja	wolna	szybka lub skokowa
niedowład	dystalnie	prox + dystal
dodatnie objawy czuciowe	-	+
zwolnienie przewodnictwa	homogenne	heterogenne
blok przewodzenia, dyspersja czasowa	- (z wyj. cieśni anatomicznych)	+
białko w PMR	<1 g/L	>1g/L
wzmocnienie korzeni lub nerwów po kontraście	-	+
komórki zapalne w biopsji nerwu	-	+ (makrofagi)

Z czym różnicować?

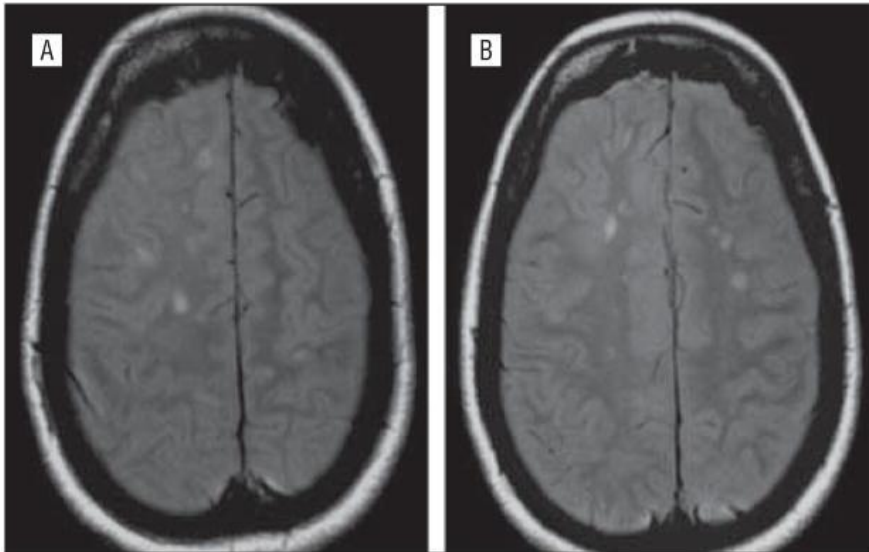
- **CMT-X (mutacje genu GJB1):** w ENG zmiany niehomogenne, może być blok przewodzenia lub dyspersja czasowa; wolna progresja w czasie
- **Nałożenie się CIDP na CMT1A** (nagłe pogorszenie; ból, pozytywne objawy czuciowe; wystąpienie bloków przewodzenia; nacieki limfocytarne w biopsji nerwu)
- **CMT4J (mutacja genu FIG4):** AR, demielinizacyjna; postępujące osłabienie siły mięśniowej prox + dystal, asymetryczne; nagłe pogorszenia (zwykle początkowo w 1 kk); EMG – zwolnienie CV, blok przewodzenia/dyspersja czasowa; przewlekła deinerwacja w mięśniach prox + dystal (przypominająca SLA)

?



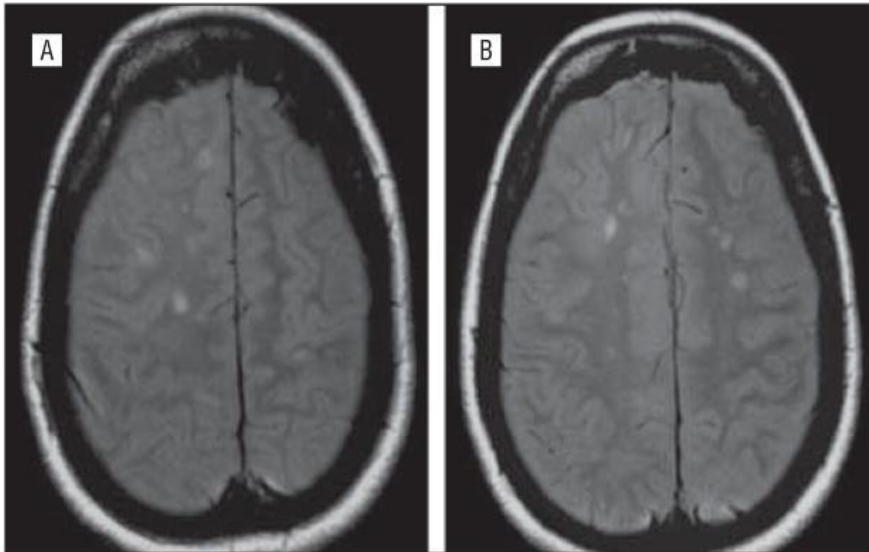
- **27-letnia kobieta**
- **Bezbolesna utrata wzroku w OP w ciągu kilku lat (zanik n.II)**
- **NMR: brak wzmocnienie po Gd**

?



- **W wieku 40 lat utrata wzroku OL (rozwijająca się w ciągu 2 lat)**
- **NMR: brak progresji zmian**

Mutacja genu MFN2 (Leu146Phe)

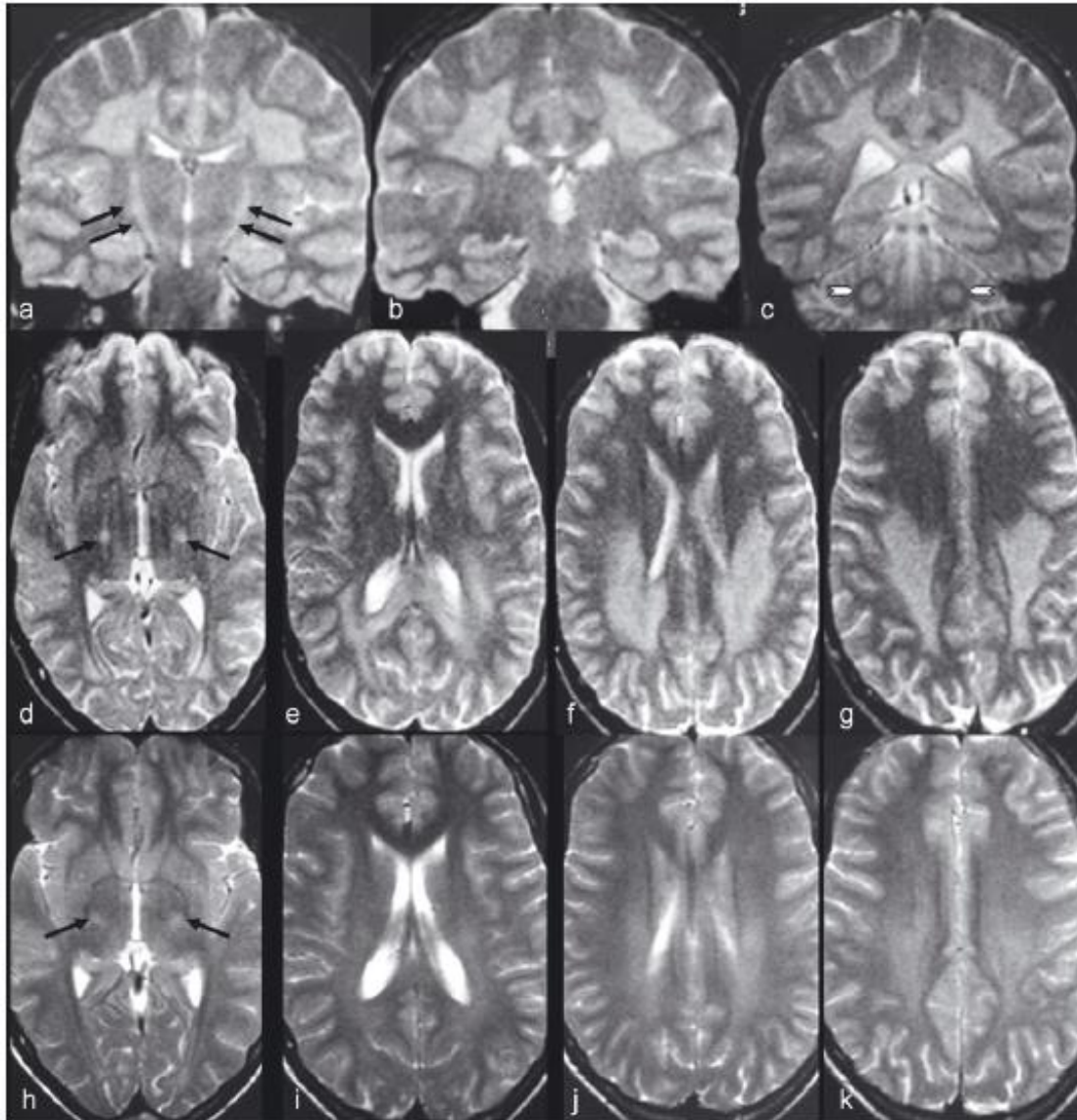


- Wydrążone stopy
- Palce młotkowate
- Niewielkiego stopnia niedowład zgięcia grzbietowego stóp
- Zniesione/osłabione o. ścięgniste



- **29-letni mężczyzna**
- **Od 9 rż. powoli postępujące osłabienie siły dłoni**
- **Kliniczne i elektrofizjologiczne objawy polineuropatii i matki i babki ze strony matki**
- **Po powrocie z wyjazdu w góry: kilkugodzinny epizod osłabienia siły mięśniowej kkp oraz afazji motorycznej**

?



?

DGN:

mutacja genu GJB1 (p.Gln99_His100insGln)