

Dziedziczne neuropatie ruchowe i czuciowo-autonomiczne

Hanna Drac

Klinika Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
 Ośrodek Badawczo-Lecznicy Chorób Nerwowo-Mięśniowych, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie

STRESZCZENIE

Dziedziczne neuropatie ruchowe (HMN, *hereditary motor neuropathy*) są rzadkimi schorzeniami, w których proces patologiczny toczący się w komórkach ruchowych rogów przednich prowadzi do niedowładu i zaniku odsiebnych mięśni kończyn. Objawy choroby występują przede wszystkim w kończynach dolnych, choć w rzadkich przypadkach mogą przeważać w kończynach górnych. Harding, na podstawie objawów, wieku zachorowania oraz sposobu dziedziczenia, wyróżniła siedem postaci HMN — trzy dziedziczone autosomalnie recesywnie i cztery dziedziczone autosomalnie dominująco. Następnie *European CMT consortium* wprowadziło kryteria diagnostyczne dziedzicznej dosiebnej neuropatii ruchowej (dHMN, *distal hereditary motor neuropathy*). W latach 90. XX wieku i następnym zidentyfikowano 12 *loci* i 7 genów, których mutacje powodują dHMN (geny: *HSP22*, *HSP27*, *GARS*, *BSC12*, *IHGMBP2*, *DCTN1*). W badaniach rodzin wykazano, że HMN cechują się dużą zmiennością wewnątrzrodzinną, a u niektórych chorych nosicieli tej samej mutacji mogą wystąpić dyskretne zaburzenia czucia lub objawy piramidowe. Stwarza to trudności różnicowania z chorobami z kręgu Charcota-Marie-Tootha (CMT) i innymi chorobami neuronu ruchowego. Prace przeprowadzane na modelach neuronopatii ruchowej u myszy dają nadzieję na terapię HMN w przyszłości. Dziedziczne neuropatie czuciowo-autonomiczne (HSAN, *hereditary sensory autonomic neuropathy*) są stosunkowo rzadkimi chorobami uwarunkowanymi genetycznie. Zaburzenia czucia w niektórych neuropatiach z tej

grupy prowadzą do znacznych powikłań w postaci owrzodzeń, zniekształcenia stawów, samoistnych amputacji spowodowanych upośledzeniem odbioru bodźców bólowych i zmianami troficznymi. Objawy ruchowe, jeżeli występują, są niewielkie, ale wskazują na nakładanie się objawów HSAN i CMT. Na podstawie objawów klinicznych Dyck i wsp. przedstawili klasyfikację HSAN. Wyróżniono pięć typów o dziedziczeniu autosomalnym dominującym (HSAN I) i autosomalnym recesywnym (pozostałe HSAN). Badania genetyczne pozwoliły na identyfikację 6 genów (geny: *SPTLC1*, *RAB7*, *HSN2*, *IKBKAP*, *NTRK1*, *NGFB*) i 2 *loci* powiązanych przyczynowo z dziedzicznymi neuropatiami ruchowo-czuciowymi (HMSN, *hereditary motor and sensory neuropathy*). Wykazano heterogenność genetyczną klasyfikowanych na podstawie objawów klinicznych HSAN. Badania genetyczne są podstawą dokładniejszego poznania rozwoju i funkcjonowania układu czuciowego oraz autonomicznego.

Polski Przegląd Neurologiczny 2009; 5 (2): 88–93

Słowa kluczowe: dziedziczne neuropatie ruchowe, choroba Charcot-Marie-Tooth, dziedziczne neuropatie czuciowo-autonomiczne, genotyp–fenotyp

Dziedziczne neuropatie ruchowe

Wprowadzenie

Dziedziczne neuropatie ruchowe (HMN, *hereditary motor neuropathy*) są rzadkimi schorzeniami, w których proces patologiczny toczący się w komórkach ruchowych rogów przednich prowadzi do niedowładu i zaniku odsiebnych mięśni kończyn [1]. Objawy choroby występują przede wszystkim w kończynach dolnych, choć w rzadkich przypadkach mogą przeważać w kończynach górnych [1, 2]. Przypadki dziedzicznej neuropatii/neuronopatii ruchowej w przeszłości były wyodrębnione

Adres do korespondencji: dr n. med. Hanna Drac
 Katedra i Klinika Neurologii
 Warszawski Uniwersytet Medyczny
 ul. S. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
 tel.: 0 22 599 18 57, faks: 0 22 599 28 57
 e-mail: neurologia1-sekretariat@wum.edu.pl
 Polski Przegląd Neurologiczny 2009, tom 5, 2, 88–93
 Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
 Copyright © 2009 Via Medica

z opracowań rodzin z rozpoznaniem choroby Charcota-Marie'a-Tootha (CMT), dlatego początkowo określano je jako rdzeniową postać CMT. Kolejno pojawiły się nazwy „odsiebna forma rdzeniowego zaniku mięśni” (dSMA, *distal spinal muscular atrophy*) i „dziedziczna odsiebna neuropatia/neuronopatia ruchowa” (dHMN, *distal hereditary motor neuronopathy*). Obserwuje się dziedziczenie autosomalne dominujące, dziedziczenie autosomalne recesywne i sporadyczne występowanie choroby, która może się ujawnić we wczesnym dzieciństwie, w wieku młodzieńczym i dorosłym. Pionierskie zasługi w kliniczno-genetycznej klasyfikacji dHMN ma Harding [3], która wyróżniła siedem typów neuropatii: cztery o dziedziczeniu autosomalnym dominującym i trzy o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym. Kilka lat później, w 1997 roku, *European CMT consortium* [4] wprowadziło kryteria diagnostyczne dHMN.

Rozpoznanie

European CMT consortium przyjęło podane niżej kryteria diagnostyczne dHMN.

Kryteria kliniczne:

- dziedziczenie: autosomalne dominujące lub recesywne, ale możliwe są także sporadyczne przypadki, które mogą być recesywną dHMN lub mutacjami *de novo* dominujących dHMN;
 - wiek wystąpienia objawów: zwykle pierwsza dekada życia; wrodzony lub późny początek objawów nie wyklucza dHMN;
 - zanik i niedowład mięśni: zwykle występuje symetrycznie, głównie w odsiebnych częściach kończyn, ale są możliwe następujące warianty:
 - rozpoczyna się od zaniku i niedowładu mięśni grupy strzałkowej oraz mięśni międzykostnych stóp;
 - rozpoczyna się od zajęcia obu grup mięśni podudzi;
 - rozpoczyna się od zaniku i niedowładu mięśni dłoni i przedramion;
 - asymetria objawów na początku choroby;
 - u chorych z zajęciem mięśni odsiebnych kończyn dolnych na początku choroby w późniejszym okresie może się dołączyć zajęcie mięśni dłoni i dosiebnych mięśni kończyn dolnych;
 - przerost mięśni podudzi;
- Uwaga! Przewaga zajęcia mięśni dosiebnych wyklucza dHMN;
- inne możliwe towarzyszące objawy: artrogrypoz, wydrążenie stóp, drżenie, postępująca głuchota typu odbiorczego, porażenie strun głosowych;

objawy wykluczające dHMN: zaburzenia czucia, znaczące zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), w tym dróg piramidowych;

- przebieg choroby postępujący z różnym nasileniem objawów, ale w przypadkach wrodzonych może być stacjonarny.

Kryteria laboratoryjne

Uwaga! Znalezienie przyczyn metabolicznych lub innych nabytych oraz znacznie zwiększone stężenie kinazy kreatynowej w surowicy wyklucza rozpoznanie dHMN.

Inne badania diagnostyczne:

- badanie elektrofizjologiczne: prawidłowe lub nieznacznie obniżone wartości przewodzenia we włóknach ruchowych i prawidłowe wartości przewodzenia we włóknach czuciowych nerwów (wartość przewodzenia może być niemożliwa do zmierzenia w nerwie strzałkowym w zaawansowanych przypadkach choroby, w związku ze znacznym zanikiem mięśnia)
- prawidłowy wynik biopsji nerwu łydkowego, z wyjątkiem zmian związanych z wiekiem chorego;
- analiza DNA: wykluczenie mutacji w genie SMN na chromosomie 5q11.2-13.3.

Klinicznie trudności diagnostyczne sprawia nałożenie się na siebie poszczególnych fenotypów dHMN oraz innych chorób neuronu ruchowego [5]. Problemem jest także występowanie niekiedy dużej zmienności objawów wśród członków rodziny z określoną mutacją [6]. W ciągu ostatnich 20. lat zidentyfikowano 12 *loci* i 7 genów powiązanych zarówno z dHMN, jak i z innymi chorobami z zajęciem neuronu ruchowego. Z badań genetycznych wynika, że dHMN mogą być wynikiem mutacji białek szoku cieplnego (HSP22, *heat shock protein 22*; HSP27, *heat shock protein 27*) [7, 8], syntetazy glicyl-tRNA (*GARS, glycyl-ribonucleotide synthetase*) [9], seipiny [10, 11], IGHMBP2 (*immunoglobulin-binding protein 2*) [12], dynaktyny (DCTN1) [13], senataksyny [14, 15].

W badaniach genetycznych wykazano heterogenność genetyczną dHMN typu II, dHMN typu V i dHMN typu VII. Okazało się także, że dHMN II z mutacjami w genach *HSP27* i *CMT2F* są chorobami allelicznymi [8, 16], a dHMN V z mutacjami w genie *GARS* to choroba alleliczna z *CMT2D* [17]. Mutacje w genie *BSCL2* kodującym seipinę mogą powodować dHMN V lub paraparezę spastyczną z zanikiem mięśni dłoni, nazywaną „zespołem Silvera”, co stwarza trudności diagnostyczne [10, 11]. Może budzić kontrowersje włączanie do dHMN odsiebnych postaci rdzeniowego zaniku mięśni z objawami piramidowymi.

Tabela 1. Kliniczna klasyfikacja dziedzicznej odsiebnej neuropatii/neuronopatii ruchowej (dHMN, *distal hereditary motor neuropathy*) według Harding [3]

Typ dHMN	Klasyfikacja
Typ I	Gen ani <i>locus</i> nieznane, dziedziczenie AD; objawy zwykle ujawniają się w wieku młodzieńczym (symetryczny zanik i niedowład odsiebnych mięśni kończyn); choroba przebiega powoli
Typ II	Gen <i>HSP22</i> na chromosomie 12q24.3 i gen <i>HSP27</i> na chromosomie 7q11-q21, dziedziczenie AD; objawy: zanik i niedowład odsiebnych mięśni kończyn ujawniające się w okresie młodzieńczym i dorosłym (na początku niedowład zginaczy stóp); choroba postępuje i po 5 latach może obejmować wszystkie odsiebne mięśnie kończyn dolnych (niedowład większy w kończynach dolnych w porównaniu z górnymi), odruchy ścięgniaste mogą być długo zachowane
Typ III	Gen nieznany, <i>locus</i> na chromosomie 11q13, dziedziczenie AR; początek objawów w okresie wczesnodorosłym od odsiebnych mięśni kończyn; przebieg powoli postępujący, nie występuje porażenie przepony
Typ IV	Gen i <i>locus</i> nieznane, dziedziczenie AR; początek choroby w wieku młodzieńczym; objawy: ciężki zanik i niedowład mięśni, porażenie przepony
Typ V	Neuropatia heterogenna genetycznie, mutacje w genie <i>GARS</i> na chromosomie 7p15, dziedziczenie AD; objawy występują zwykle pod koniec 2. dekady życia — zanik i niedowład mięśni dłoni; po około 2 latach zajęte są mięśnie odsiebne kończyn dolnych; rzadko obserwuje się objawy piramidowe Mutacje w genie <i>BSC12</i> (białko seipina) na chromosomie 11q12-q14, dziedziczenie AD; początek objawów w 2.–40. rz. od mięśni dłoni (niekiedy zajęcie asymetryczne mięśni, u ok. 60% chorych zajęte są mięśnie grupy strzałkowej), występują wady stóp; u niektórych chorych obserwuje się objawy piramidowe w kończynach dolnych
Typ VI	Gen <i>IGHMBP2</i> na chromosomie 11q13.2-13.4, dziedziczenie AR; rozpoczyna się w niemowlęctwie i prowadzi do zgonu z powodu porażenia przepony; inna nazwa choroby to SMARD1
Typ VII	Region p13 na chromosomie 2, białko dynaktyna, gen <i>DCTN1</i> Region q14 na chromosomie 2 (gen i białko nieznane), dziedziczenie AD; objawy występują w wieku dorosłym, odsiebne zanikowi mięśni towarzyszy jedno- lub obustronne zajęcie strun głosowych W postaci z mutacją w genie <i>DCTN1</i> zajęte są również mięśnie twarzy

AD — autosomalne dominujące; AR — autosomalne recesywne; wyjaśnienia pozostałych skrótów w tekście

Obecną kliniczną klasyfikację dHMN według Harding [3] w połączeniu z wynikami badań genetycznych przedstawiono w tabeli 1.

Leczenie dHMN jest dotąd nieznane (poza postępowaniem objawowym). Badania doświadczalne są prowadzone na mysich modelach neuronopatii ruchowej. Nadzieje łączy się z białkami szoku cieplnego, które działają cytoprotekcyjnie i antyapoptotycznie. Mimo że dHMN występują rzadko, są chorobami o istotnym znaczeniu klinicznym. Rozpoznanie sporadycznego przypadku dHMN należy rozważyć u chorego z objawami uszkodzenia neuronu ruchowego o lokalizacji odsiebnej i przewlekłym przebiegu.

Dziedziczne neuropatie czuciowe

Wprowadzenie

Dziedziczne neuropatie czuciowe (HSN, *hereditary sensory neuropathy*) są rzadko występującą grupą neuropatii, w których na obraz kliniczny składają się zaburzenia czucia i wtórne do nich okaleczenia. Wo-

bec często współistniejących zaburzeń autonomicznych zamiennie stosuje się termin „dziedziczne neuropatie czuciowo-autonomiczne” (HSAN, *hereditary sensory autonomic neuropathy*). Zaburzenia ruchowe w tych chorobach zwykle nie mają znaczenia klinicznego. Dyck i wsp. [18] wprowadzili kliniczny podział neuropatii na pięć typów, podając sposób dziedziczenia neuropatii, z których jedna jest dziedziczona autosomalnie dominująco, a pozostałe — autosomalnie recesywnie. W ciągu ostatnich kilkunastu lat obserwuje się znaczny postęp w badaniach genetycznych nad HSAN, co pozwoliło na wyodrębnienie 6 genów i 2 *loci* powiązanych z tymi chorobami. Zważywszy na nakładanie się objawów w poszczególnych neuropatiach, a czasem także z CMT, powiązanie fenotypu choroby z genotypem pozostaje wyzwaniem dla lekarza klinicysty. Uważa się, że owrzodzenia i okaleczenia są bardziej typowe dla HSAN I. Objawy kliniczne najprawdopodobniej są wynikiem zaburzeń rozwoju włókien i występujących w nich zmian zwyrod-

nieniowych oraz dołączających się wtórnych zaburzeń (owrzodzenia, zniekształcenia kostne, amputacje). W patogenezie rozważa się zaburzenia transportu aksonalnego, trudno jednak ustalić, czy mają one charakter pierwotny czy wtórny do innych zaburzeń.

Dziedziczne neuropatie czuciowo-autonomiczne

Dziedziczna neuropatia czuciowo-autonomiczna typu I, dziedziczona autosomalnie dominująco, jest najczęstszą neuropatią czuciową uwarunkowaną genetycznie [19]. Gen został zmapowany na chromosomie 9q22.1-22.3 [20] — nosi nazwę *SPTLC1* (*serine palmitoyltransferase long chain base submit*) i koduje podjednostkę palmitoyltransferazy serynowej związanej z syntezą sfingomieliny i ceramidu. Stwierdzono cztery patogenne mutacje w genie *SPTLC1* (C133W, C133Y, VIKKD, G387A). W przypadku mutacji C133W wykazano efekt założyciela; mutacja powstała około 1000 lat temu [19]. Do cech charakterystycznych choroby należą: początek objawów między 2. a 4. dekadą życia, symetryczne powoli postępujące zaburzenia czucia w odsiebnych częściach początkowo kończyn dolnych, następnie kończyn górnych oraz obrzęk aksonopatii w badaniu elektrofizjologicznym. U części chorych występują łagodne objawy ruchowe i autonomiczne. Zaburzenia czucia dotyczą początkowo czucia bólu i temperatury; inne rodzaje czucia są zwykle zaburzone później w przebiegu choroby. Często występuje ból szarpiąco-przeszywający lub piekący — zazwyczaj w obrębie stóp, a czasami także w podudziach. Nastęstwem ubytków czucia bólu może być przewlekłe, bezbolesne owrzodzenie stóp, neuropatyczna artropatia, *osteomyelitis* prowadzące do amputacji, zniekształcenie kości. Choroba postępuje powoli. W badaniu elektrofizjologicznym nieprawidłowości dotyczą potencjałów czuciowych (znaczące obniżenie amplitudy lub brak odpowiedzi z włókien czuciowych). Potencjały ruchowe mogą być całkowicie prawidłowe; czasami stwierdza się niewielkie obniżenia amplitudy odpowiedzi z włókien ruchowych. Płyn mózgowo-rdzeniowy nie wykazuje zmian. W biopsji nerwu łydkowego w mikroskopie świetlnym widoczny jest ubytek małych włókien mielinowych, a w mikroskopie elektronowym — ubytek włókien bezmielinowych. Występowanie w HSAN I zaburzeń ruchowych nasuwa pytanie o związek niektórych przypadków HSAN I z CMT — neuropatią ruchowo-czuciową uwarunkowaną genetycznie. Wiadomo, że niektóre mutacje endosomalnego białka RAB7 łączą się z ubytkiem czucia i okaleczeniami; u chorych nie

obserwuje się przeszywającego bólu [21]. Rodziny te są klasyfikowane jako CMT2B, ale właściwie nie ma konkretnych objawów różnicujących HSAN i CMT2B. Gen *RAB7* znajduje się na chromosomie 3q13-q22 [22]. Wyróżnia się także HSAN IB — podtyp dziedzicznej neuropatii czuciowej typu 1 z kaszlem i refluksem żołądkowo-przełykowym. Gen odpowiedzialny za ten fenotyp znajduje się na chromosomie 3p22-24, ale nadal nie został zidentyfikowany [23]. W opisanych rodzinach napadowi kaszlu towarzyszyły objawy refluksu, występowały zaburzenia czucia, omdlenia towarzyszące kaszlowi, chrypka; nie stwierdzono natomiast ubytków ruchowych i okaleczających zmian (zniekształcenia, owrzodzenia) [23].

Dziedziczna neuropatia czuciowo-autonomiczna typu II jest dziedziczona autosomalnie recesywnie. Do lat 80. XX wieku HSAN II historycznie nazywano między innymi „syryngomielią dziecięcą” i „chorobą Morvana”. Obecna nazwa ma charakteryzować znaczną heterogenność kliniczną choroby [24]. Białko ma pojedynczy egzon zlokalizowany w intronie 8 genu *PRK WNK1*. Gen dla HSAN II zlokalizowano na chromosomie 12p13.33. Został odkryty w 2004 roku i nazwany *HSN2*, jednocześnie w rodzinach kanadyjskich zidentyfikowano trzy patogenne mutacje w tym genie [25]. Kolejne mutacje opisano w rodzinach libańskich i w trzech niespokrewnionych rodzinach pochodzących z różnych krajów Europy. Mutacje powodują skrócenie łańcucha białkowego, co najprawdopodobniej prowadzi do zmiany funkcji białka HSN2 [26]. Funkcja tego białka nie została dokładnie poznana, ale zakłada się, że może być czynnikiem neurotroficznym, koniecznym do rozwoju i przeżycia neuronów czuciowych i towarzyszących komórek Schwanna [25, 26]. Z korelacji genotypowo-fenotypowych wynika, że mutacje w genie *HSN2* są powodem rozpoczynającej się we wczesnym dzieciństwie głównie czuciowej neuropatii, z obwodowymi zmianami okaleczającymi w kończynach dolnych i górnych. Zaburzone są wszystkie rodzaje czucia w obrębie kończyn dolnych i górnych z przewagą objawów w odcinkach dosiebnych kończyn. Niekiedy bywa także zajęty tułów i twarz. Odruchy ścięgna i okostnowe mogą być zniesione. Do objawów autonomicznych należą odsiebne upośledzenie potliwości oraz toniczne źrenice. Wtórnie do ubytków czucia bólu, podobnie jak w HSAN I, pojawiają się ciężkie zmiany akrodstroficzne (owrzodzenia, ubytek paliczek, stwardnienie skóry) z zajęciem stawów (zwyrodnienie neuropatyczne stawów). Występują bolesne złamania kości. Wydaje się, że choroba

powoli postępuje, chociaż opisano także jej wrodzoną, niepostępującą formę. Badania elektrofizjologiczne wskazują na czuciową aksonopatię lub neuronopatię. Niekiedy nie udaje się uzyskać potencjałów czuciowych, a amplituda odpowiedzi ruchowej jest nieco obniżona. W biopsji nerwu widać bardzo duży ubytek lub brak włókien mielinowych i zmniejszenie gęstości włókien bezmielinowych.

Dziedziczna neuropatia czuciowo-autonomiczna typu III (inne nazwy: „dysautonomia rodzinna” i „zespół Riley’a-Daya”) jest neuropatią dziedziczną w sposób autosomalny recesywny [18, 27]. Występuje na skutek mutacji w genie *IKBKAP* (inhibitor wzmacniacza genu lekkiego polipeptydu κ limfocytów B, gen białka związanego z kompleksem kinazy), *locus* 9q 31-33. Do niedawna uważano, że choroba występuje wyłącznie u Żydów aszkenazyjskich [27, 28]. D objawów charakterystycznych należą: brak brodawek grzybowatych na języku, zaburzenia wydzielania łez, kontroli temperatury, pocenia się i ciśnienia tętniczego. U chorych niemowląt występują wymioty, trudności w przyjmowaniu pokarmu, nawracające infekcje płucne. Ponieważ, jak wspomniano, wydzielanie łez jest upośledzone, wraz z niedoczulicą rogówki może prowadzić do jej owrzodzenia. Obserwuje się wzmożone pocenie oraz nadciśnienie tętnicze z ortostatycznymi spadkami ciśnienia. Zaburzenia czucia dotyczą głównie czucia bólu i temperatury. Odruchy mogą być zniesione. Chorzy charakteryzują się niskim wzrostem i skrzywieniem kręgosłupa. W surowicy stężenie hydroksylazy dopaminy jest obniżone. W HSAN typu III widoczny jest znaczny ubytek neuronów w zwojach autonomicznych i czuciowych oraz znaczny ubytek włókien bezmielinowych i prawidłowe włókna mielinowe w nerwie.

Choroba może stanowić zagrożenie życia. Podejmowano próby leczenia tokotrienolami (formami witaminy E), galusanem epigallokatechiny (EGCG, *methylated epigallocatechin gallate*) i kinetyną (syntetyczną cytokininą roślinną).

Środki te miały zwiększyć ilość prawidłowego produktu transkrypcji w komórkach [29, 30].

Dziedziczna neuropatia czuciowo-autonomiczna typu IV (inna nazwa to „wrodzona niewrażliwość na ból z brakiem pocenia się” [CIPA, *congenital insensitivity to pain with anhidrosis*]) jest wynikiem mutacji w genie *NTRKA1* (*neurotrophic kinase receptor type 1*), *locus* 1q21. Jest dziedziczona autosomalnie recesywnie. Podstawowe objawy choroby to: nawracające epizody gorączkowe, brak potliwości, niewrażliwość na ból, skłonność do samookaleczeń,

opóźniony rozwój umysłowy w formie łagodnej lub ciężkiej. Choroba rozpoczyna się w niemowlęctwie nawrotami gorączki w związku z zaburzeniami termoregulacji. Utrata czucia bólu prowadzi do uszkodzeń tkanek miękkich, bezbolesnych złamań, uszkodzeń stawów i w konsekwencji — do znacznego kalectwa. U 20% pacjentów może dojść do wczesnego zgonu wskutek hiperpyreksji; występuje sepsa. Śródskórne podanie histaminy nie powoduje rumienia, a pilokarpina nie wywołuje wydzielania łez ani potu. Upośledzenie innerwacji skóry prowadzi do powstania zmian skórnych. W biopsji nerwu nie znaleziono włókien bezmielinowych; występował niewielki ubytek małych włókien mielinowych (przy zachowanej ich gęstości) [18, 27, 28].

Dziedziczna neuropatia czuciowo-autonomiczna typu V to neuropatia z zajęciem małych włókien mielinowych, dziedziczona autosomalnie recesywnie. Dziedziczna neuropatia czuciowo-autonomiczna typu IV i typu V różnią się głównie intensywnością zaburzeń wydzielania potu w HSAN IV i brakiem upośledzenia umysłowego w HSAN V. Znalezienie mutacji w genie *NTRK1* u chorego z HSAN V było powodem uznania obu neuropatii za warianty alleliczne; potem teorię tę odrzucono [28, 29]. W wielopokoleniowej, spokrewnionej rodzinie ze Szwecji wykazano sprzężenie z regionem na chromosomie 1p32-11.2, a następnie zidentyfikowano homozygotyczną mutację w genie *NGFB* [31]. Mutacja punktowa (661C > T) w egzonie 3, konserwującym regionie genu czynnika wzrostu nerwu β (*NGF β , nerve growth factor beta*), została stwierdzona u najciężej chorych z badanej rodziny, z początkiem objawów we wczesnym dzieciństwie. Niewrażliwość na ból jest już obecna w niemowlęctwie; dzieci nie reagują na bodźce bólowe, co jest przyczyną wielu urazów tkanek miękkich, w tym przygryzania warg, języka, dziąseł. Występują bezbolesne złamania, źle gojące się rany, okaleczające akropatie. Zwykle nie ma zaburzeń potliwości i opóźnienia umysłowego, epizodów gorączkowych, co różnicuje HSAN V z HSAN IV. W nerwie skórnym występuje bardzo znaczny ubytek włókien mielinowych z zachowaniem włókien bezmielinowych i dużych mielinowych. Rutynowe badanie neurograficzne włókien czuciowych nie wykazuje zmian [18, 24, 28, 31].

Podsumowanie

Postępowanie w neuropatiach z grupy HSAN jest objawowe (próby leczenia przyczynowego podejmowano w HSAN III). Praktycznie sprowadza się do zapobiegania wtórnym uszkodzeniom koń-

czyn poprzez staranną pielęgnację oraz unikanie urazów tkanek miękkich i kości.

Należy się spodziewać, że postępy w badaniach genetycznych zwiększą spektrum genów związanych z HSAN. Przyczyni się to do dalszej, właściwej diagnostyki tych chorób i możliwości poradnictwa genetycznego. Jednocześnie badania nad genami (białkami) pozwolą na poznanie procesu prawidłowego rozwoju układu czuciowego i autonomicznego u człowieka. Stworzy to nadzieję na leczenie przyczynowe chorób z tej grupy.

PIŚMIENNICTWO

- Harding A.E., Thomas P.K. Hereditary distal spinal muscular atrophy. A report on 34 cases and a review of the literature. *J. Neurol. Sci.* 1980; 45: 337–348.
- O'Sullivan D.J., McLeod J.G. Distal chronic spinal muscular atrophy involving the hands. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1978; 41: 653–658.
- Harding A.E., Dyck P.S., Thomas P.K., Griffin J.W. Inherited neuronal atrophy and degeneration predominantly of lower motor neurons. *Peripheral neuropathy*. Wyd. 3. W.B. Saunders, Philadelphia 1993: 1051–1064.
- De Jonghe P., Timmerman V., Van Broeckhoven C. i wsp. 1998. 2nd workshop of the European CMT consortium: 53rd ENMC international workshop on classification and diagnostic guidelines for Charcot-Marie-Tooth type 2 (CMT2-HMSN II) and distal hereditary motor neuropathy (distal HMN-spinal CMT). September 26–28, 1997. Naarden, The Netherlands. *Neuromusc. Disord.* 1998; 8: 426–431.
- Auer-Grumbach M., Loscher W.N., Wagner K. i wsp. Phenotypic and genotypic heterogeneity in hereditary motor neuropathy type V: a clinical, electrophysiological and genetic study. *Brain* 2000; 123: 1612–1623.
- Delbo R., Locatelli F., Corti S. i wsp. Coexistence of CMT2D and distal SMA V phenotypes in an Italian family with a GARS gene mutation. *Neurology* 2000; 66: 752–754.
- Irobi J., Van Impe K., Seeman P. i wsp. Hot-spot residue in small heat-shock protein 22 causes distal motor neuropathy. *Nat. Genet.* 2004; 36: 597–601.
- Evgrafov O.V., Mersyanova I., Irobi J. i wsp. Mutations in small heat shock protein 27 (HSPB1) cause axonal Charcot-Marie-Tooth disease and distal hereditary motor neuropathy. *Nat. Genet.* 2004; 36: 602–606.
- Antonellis A., Ellsworth R.E., Sambuughin N. Glycyl tRNA synthetase mutations in Charcot-Marie-Tooth disease type 2D and distal spinal muscular atrophy type V. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72: 1293–1299.
- Windpassinger C., Auer-Grumbach M., Irobi J. i wsp. Heterozygous missense mutations in BSCL2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrome. *Nat. Genet.* 2004; 36: 271–276.
- Irobi J., Van den Bergh P., Merlini L. i wsp. The phenotype of motor neuropathies associated with BSCL2 mutations is broader than Silver syndrome and distal HMN type V. *Brain* 2004; 127: 2124–2130.
- Grochana K., Schuelle M., Diers A. i wsp. Mutations in the gene encoding immunoglobulin including protein 2 cause spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1. *Nat. Gen.* 2001; 29: 75–77.
- Puls I., Jonnakuty C., da Monte B.H. i wsp. Mutant dynactin in motor neuron disease. *Nat. Genet.* 2003; 33: 455–456.
- Chen Y.Z., Bennett C.L., Huynh H.M. i wsp. DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 74: 1128–1135.
- Drac H. Dziedziczne neuropatie ruchowe. W: Kwieciński H. red. Stwardnienie zanikowe boczne. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2006: 111–115.
- Ismailov S.M., Fedotov V.P., Dadali E.L. i wsp. A new locus for autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2 (CMT2F) maps to chromosome 7q11-q21. *Eur. J. Hum. Genet.* 2001; 9: 646–650.
- Sambuughin N., Sivakumar K., Selenge B. i wsp. Autosomal dominant distal spinal muscular atrophy type V (dSMA-V) and Charcot-Marie-Tooth disease type 2D (CMT2D) segregate within a single large kindred and map to a refined region on chromosome 7p15. *J. Neurol. Sci.* 1998; 161: 23–28.
- Dyck P.S., Chance P., Lebo R. i wsp. Hereditary motor and sensory neuropathies. W: Dyck P.S. red. *Peripheral neuropathy*. WB Saunders Company, Philadelphia 1993: 1094–1136.
- Houlden H., King R., Bloke J. i wsp. Clinical, pathological genetic characterization of hereditary sensory and autonomic neuropathy type I (HSAN I). *Brain* 2006; 129: 411–425.
- Nicholson G.A., Dawkins S.L., Blair I.P. i wsp. The gene for hereditary sensory neuropathy type I (HSN-I) maps to chromosome 9q-22.1-q22.3. *Nat. Genet.* 1996; 13: 101–104.
- Houlden H., King R.H.M., Muddle I.R. i wsp. Ulcero-mutilating neuropathy: clinical pathological and molecular genetic study of a family with a novel RAB7 mutation. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 2004; 75: 1228–1232.
- Verhoeven K., De Jonghe P., Coenk K. i wsp. Mutations in the small GTP-ase late endosomal protein RAB 7 cause Charcot-Marie-Tooth type 2B neuropathy. *Ann. J. Hum. Genet.* 2003; 72: 722–727.
- Spring P.S., Kok C., Nicholson G.A. i wsp. Autosomal dominant hereditary sensory neuropathy with chronic cough and gastro-esophageal reflux: clinical features in two families linked to chromosome 3p22-p24. *Brain* 2005; 128: 2797–2810.
- Donaghy M., Hakin R.N., Bamford J.M. i wsp. Hereditary sensory neuropathy with neurotrophic keratins. Description of an autosomal recessive disorder with a selective reduction of small myelinated nerve fibers and a discussion of the classification of the hereditary sensory neuropathies. *Brain* 1987; 110: 563–583.
- Laframiere R.G., MacDonald M.L., Dube M.P. i wsp. Identification of a novel gene (HSN2) causing hereditary sensory and autonomic neuropathy type II through the study of Canadian Genetic Isolate. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 74: 1064–1073.
- Coen K., Pareyson D., Auer-Grumbach M. i wsp. Novel mutations in the HSN2 gene causing hereditary sensory and autonomic neuropathy type II. *Neurology* 2006; 66: 748–751.
- Axelrod F.B., Hereditary sensory and autonomic neuropathies. Familial dysautonomia and other HSANs. *Clin. Auton. Res.* 2002; 12 (supl. 1): 2–14.
- Houlden H., Blake J., Reilly M.M. Hereditary sensory neuropathies. *Curr. Opin. Neurol.* 2004; 15: 569–577.
- Verhoeven K., Timmerman V., Manko B. i wsp. Ostatnie postępy dotyczące dziedzicznych neuropatii czuciowych i autonomicznych. *Curr. Opin. Nerve* 2006; 19: 474–480 [wyd. polskie].
- Verpoorten N., De Jonghe P., Timmerman V. Disease mechanism in hereditary and autonomic neuropathic neuropathies. *Neurobiol. Dis.* 2006; 21: 247–255.
- Minde H., Tootamen G., Andersson T. i wsp. Familial insensitivity to pain (HSAN V) and a mutation in the NGFB gene. A neurophysiological and pathological study. *Muscle Nerve* 2004; 30: 352–360.