

Hereditárna neuropatia so sklonom k tlakovým parézam (HNPP) – prehľad a súbor pacientov

Ivan Martinka¹, Alžbeta Hlucháňová¹, Veronika Otrubová¹,
Eva Hanáčková², Petra Jungová^{3,4}, Ján Chandoga³, Peter Špalek¹

¹ Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UN Bratislava-Ružinov, Bratislava

² Oddelenie neurológie, Nemocnica Agel, Komárno ³ Oddelenie klinickej genetiky, Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LFUK a UNB, Bratislava

⁴ Ambulancia klinickej genetiky, Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LFUK a UNB, Bratislava

Úvod: Hereditárne neuropatie so sklonom k tlakovým parézam (HNPP, hereditary neuropathy with liability to pressure palsies) predstavujú najľahšiu formu ochorenia Charcot-Marie-Tooth (CMT) a patria k najčastejším geneticky podmieneným nervovosvalovým ochoreniam. HNPP je autozomálne dominantne dedičné ochorenie, ktoré je predominantne spojené s prestavbou 1,5 Mb úseku v chromozómovej oblasti 17p11.2 a najčastejšie je zapríčinené deléciou v tejto oblasti, ktorá obsahuje aj gén kódujúci periférny myelínový proteín 22 (PMP22). Ako kauzálne mutácie sa menej často vyskytujú mutácie menšieho rozsahu v géne PMP22. Pre HNPP je charakteristická výrazná fenotypová variabilita. Typické príznaky sa prejavujú v druhej až tretej dekáde života. Najčastejší je tzv. klasický fenotyp, charakterizovaný akútnym nástupom bezbolestných rekurentných paréz rôznych periférnych nervov, najčastejšie n. ulnaris, n. peroneus, či brachiálneho plexu. Parézy nervov sú vyvolané fyzickou záťažou a aj relatívne malým tlakom alebo úrazom povrchových nervov v typických anatomických lokalitách (zápästie, lakeť, koleno). Takéto ochrnutia môžu trvať niekoľko dní až týždňov s obvykle dobrou úpravou senzitívneho či motorického deficitu, avšak opakované ataky môžu zanechávať rezíduum, resp. sa vyvinúť do viac-menej symetrickej polyneuropatie napodobňujúcej CMT1. V nerveovej biopsii nachádzame fokálne zhrubnutie myelínu – tzv. tomakulá. Kauzálna liečba nie je k dispozícii, najdôležitejšiu úlohu má prevencia vzniku tlakových paréz. V prípade rozvinutej slabosti zohráva zásadnú úlohu rehabilitácia. Názory na dekompresívne operácie sa rozchádzajú. HNPP má relatívne benígny priebeh a približne 10–15 % nositeľov delécie zostáva asymptomatických.

Súbor pacientov: V našom Centre pre neuromuskulárne ochorenia sledujeme šesť pacientov s HNPP, štyri ženy a dvoch mužov. Pozitívna rodinná anamnéza bola zaznamenaná u troch pacientov, dvaja pacienti boli matka a syn. U našich pacientov vznikli prvé ťažkosti vo veku 18–38 rokov. Päť pacientov sa prezentovalo klasickým fenotypom s rozvojom rekurentných senzitívnych a/alebo motorických mononeuropatií, ktoré mali tendenciu k spontánnemu zlepšeniu, resp. úprave. Posledná pacientka, s neskorým vznikom prvých príznakov, sa manifestovala symetrickou chabou ascendentne postupujúcou kvadruparézou so senzitívnym postihnutím (parestézie, taktilná, vibračná hypestézia) všetkých štyroch končatín. U všetkých pacientov sa klinickým neurologickým vyšetrením zistila taktilná a termická hypestézia a u štyroch pacientov motorický deficit v inervačnej oblasti postihnutých nervov. Traja pacienti mali hypotrofie svalstva dolných končatín (DKK), piati pacienti mali areflexiu/hyporeflexiu šlachovo-okosticových reflexov (ršo). U všetkých pacientov sa EMG vyšetrením zistili známky demyelinizačnej neuropatie. U troch pacientov sa zistili známky sekundárnej axonálnej degenerácie. U všetkých pacientov sme ordinovali len symptomatickú liečbu, dekompresívna operácia n. ulnaris bola nesprávne indikovaná a realizovaná u jednej pacientky pred stanovením diagnózy. Z hľadiska prognózy u troch pacientov pretrvávajú trvalý motorický deficit. Jedna pacientka má výrazne oslabenú dorzálnu flexiu nôh a prstov bilaterálne, pacientka s CIDP-like fenotypom má chabú paraparézu DKK stredne ťažkého stupňa akcentovanú distálne do ťažkej.

Záver: HNPP predstavuje asi 6 % CMT a CMT príbuzných periférnych neuropatií. HNPP je nedostatočne diagnostikované ochorenie vzhľadom na výraznú fenotypovú variabilitu. Správnym stanovením diagnózy a genetickým vyšetrením ostatných asymptomatických členov rodiny predchádzame extenzívnemu vyšetrovaniu pacientov a zbytočným, niekedy dokonca opakovaným, deliberačným operáciám periférnych nervov.

Kľúčové slová: periférny myelínový proteín (PMP22), rekurentné senzitívne a/alebo motorické parézy

Hereditary neuropathy with a liability to pressure palsies (HNPP) – overview and patients group

Introduction: Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) represents the mildest form of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) and is one of the most common genetically determined neuromuscular diseases. HNPP is an autosomal dominant inherited disease that is predominantly associated with a rearrangement of a 1.5 Mb segment in chromosome region 17p11.2 and is most often caused by a deletion in this region, which also contains the gene encoding peripheral myelin protein 22 (PMP22). Smaller mutations in PMP22 gene occur less frequently as causative mutations. HNPP is characterized by significant phenotypic variability. Typical symptoms appear in the second to third decade of life. The most common is the classic phenotype, characterized by the acute onset of painless recurrent paresis of various peripheral nerves, most often n. ulnaris, n. peroneus or brachial plexus. Nerve paresis is caused by physical effort, even relatively small pressure or trauma to superficial nerves in typical anatomical locations (wrist, elbow, knee). Such paralysis can last for several days to weeks with usually good recovery of sensory or mo-

tor deficit, but repeated attacks can leave a residuum, or may develop into a more or less symmetrical polyneuropathy mimicking CMT1. In the nerve biopsy, we find a focal thickening of myelin – the so-called tomaculae. Causal treatment is not available, most important is the prevention of pressure palsies. In the case of developed weakness, rehabilitation plays an essential role. Opinions on decompressive operations differ. HNPP has a relatively benign course and approximately 10-15% of deletion carriers remain asymptomatic.

Patient group: In our Center for Neuromuscular Diseases, we are following six patients with HNPP, four women and two men. A positive family history was found in three patients, two of them were mother and son. Age of disease onset in our patients was among 18-38 years. Five patients presented with a classic phenotype with the development of recurrent sensory and/or motor mononeuropathies, which tended to improve spontaneously. The last patient, with later age of onset manifested with symmetrical ascending peripheral quadriparesis with sensory impairment (paresthesia, vibration and tactile hypoesthesia) of all four limbs. In all patients, a clinical neurological examination revealed tactile and vibration hypoesthesia in all patients and motor deficit in four patients in the innervation area of the affected nerves. Three patients had hypotrophy of the lower limbs muscles, five patients had tendon areflexia/hyporeflexia. In all patients, signs of demyelinating neuropathy were detected by EMG examination. Signs of secondary axonal degeneration were found in three patients. In all patients, we indicated only symptomatic treatment, decompressive surgery of ulnar nerve was performed in one patient before diagnosis. In terms of prognosis, permanent motor deficit persists in three patients. One patient has significantly weakened dorsiflexion of the legs and toes bilaterally, the patient with a CIDP-like phenotype has a weak paraparesis of DKK of moderate degree, accentuated distally to severe.

Conclusion: HNPP accounts for about 6% of CMT and CMT-related peripheral neuropathies. HNPP is an underdiagnosed disease due to significant phenotypic variability. Setting of correct diagnosis in index patients and genetic examination of other asymptomatic family members prevents extensive patients examination and unnecessary repeated deliberative peripheral nerves surgery.

Keywords: peripheral myelin protein (PMP22), recurrent sensory and/or motor palsies

Neurológia 2022; 17(3): 127-132

Úvod

Hereditárne neuropatie sú veľmi heterogénnou skupinou ochorení s rozdielnou etiopatogenezou, klinickou manifestáciou a prognózou. Najvyššiu prevalenciu majú hereditárne senzomotorické neuropatie typu Charcot-Marie-Tooth (CMT) ^(1,2). Najčastejšou príčinou CMT sú mutácie v géne kódujúcom proteín PMP22 (peripheral myelin protein-22) lokalizovanom na 17. chromozóme (17p11.2) ⁽³⁾. Sú zodpovedné za viac ako 50 % všetkých prípadov CMT. PMP22 je integrálny membránový glykoproteín internodálneho myelínu ⁽⁴⁾. Tvorí odhadom 2–5 % všetkých myelínových proteínov v periférnom nervovom systéme ⁽⁴⁾. Mutácie v géne PMP22 vedú k poruche organizácie myelínu a následne narúšajú integritu axónov ⁽³⁾. Tieto zmeny sú zodpovedné za klinické prejavy u pacientov s mutáciami PMP22. Viaceré klinické jednotky z okruhu CMT sú spôsobené rôznymi typmi mutácií PMP22 génu: CMT1A ako najčastejšia forma CMT spôsobená duplikáciou PMP22, hereditárna neuropatia so sklonom k tlakovým parézam (hereditary neuropathy with liability to pressure palsies – HNPP) spôsobená najčastejšie heterozygotnou deléciou v géne PMP22 a CMT1E podmienená bodovými mutáciami v géne PMP22 ⁽³⁾.

V našej práci sa venujeme HNPP – etiopatogenezu, klinické manifestácii, liečbe a analýze súboru pacientov dispenzarizovaných na našom pracovisku.

Súbor pacientov

V našom Centre pre neuromuskulárne ochorenia sledujeme šesť pacientov s HNPP – štyri ženy a dvoch mužov. Dvaja pacienti sú v príbuzenskom vzťahu (matka a syn). Všetci pacienti mali diagnózu potvrdenú molekulárno-genetickým vyšetrením, u všetkých sa potvrdila heterozygotná delécia PMP22. Údaje o pacientoch (pohlavie, vek pri vzniku, klinická manifestácia, EMG nález) sú zhrnuté v **tabuľke 1**.

U našich pacientov vznikli prvé ťažkosti vo veku 18–38 rokov, z toho u dvoch koncom druhej dekády a u troch v tretej

dekáde života. Pacientka s neskorším vznikom ochorenia vo veku 38 rokov sa manifestovala na rozdiel od ostatných pacientov atypicky.

U troch pacientov bola pozitívna rodinná anamnéza. V rodine našich dvoch pacientov (matka a syn) malo HNPP potvrdenú desať ďalších rodinných príslušníkov, nie sú však sledovaní na našom pracovisku.

Štyria pacienti boli v predchorobí úplne zdraví. Jedna pacientka bola sledovaná a liečená pre migrénu, sideropenickú anémiu, artériovú hypertenziu a primárnu hypotyreózu. Pacientka s atypickou manifestáciou HNPP bola od detstva sledovaná nefrológom pre vezikorenálny reflux, pyelouretrálnu stenózu, neskôr chronickú gomerulonefritídu. Posledných päť rokov bola na peritoneálnej dialýze. Má liečenú sekundárnu artériovú hypertenziu a zistenú hypertrofiu ľavej komory srdca.

U piatich pacientov sa HNPP manifestovala recidivujúcimi senzitivnými a/alebo motorickými mononeuropatiami vzniknutými v súvislosti s prolongovanou nevhodnou polohou, nosením tesnej obuvi (lyžiarky), so spánkom alebo výraznou fyzickou aktivitou (plavecké tréningy). Po ukončení pôsobenia provokujúcich faktorov mali mononeuropatie v pokoji tendenciu k spontánnemu zlepšeniu, resp. úprave. U týchto pacientov sa ochorenie primomaniestovalo rôzne: ako syndróm karpálneho tunela, syndróm kubitálneho kanála, lézia plexus brachialis, asymetrická bilaterálna lézia n. peroneus, parestézie tretích prstov nôh bilaterálne. U pacientky s neskoršou manifestáciou HNPP sa objavili symetrické parestézie a slabosť dolných končatín v distálnej distribúcii šíriace sa ascendentným smerom na proximálnejšie úseky dolných končatín (DKK) a na horné končatiny (HKK). Traja pacienti udávali svalové kŕče. Jeden pacient sa sťažoval na poruchu rovnováhy v šere a tme.

U všetkých pacientov sa klinickým neurologickým vyšetrením zistil senzitivný (taktilná, termická, algická a vibračná hypestézia) a u štyroch pacientov motorický deficit v inervačnej oblasti postihnutých nervov. Traja pacienti mali hypotrofiu svalstva

Tabuľka 1. Súbor pacientov s HNPP – pohlavie, vek pri vzniku, manifestácia, klinický obraz, EMG nálezy

	Pac. 1	Pac. 2	Pac. 3	Pac. 4	Pac. 5	Pac. 6
Pohlavie	M	Ž	Ž	M	Ž	Ž
Vek pri vzniku	19 r.	18 r.	27 r.	25 r.	21 r.	38 r.
RA	Pozit.	Pozit.	Negat.	Pozit.	Negat.	Negat.
Primo-manifestácia	Plexus brachialis	Syndróm karpálneho kanála	Lézia n. peroneus	Parestézie 3. prsta nohy	Syndróm kubitálneho kanála	Sym. senzomotorická neuropatia
Prezentácia	Typická	Typická	Typická	Typická	Typická	CIDP-like fenotyp
Klinický obraz						
Svalová slabosť	Áno	Áno	Áno	Nie	Nie	Áno
Senzitívny deficit	Áno	Áno	Áno	Áno	Áno	Áno
Ršo	Areflexia	Areflexia	Areflexia	Normálne	Hyporeflexia	Areflexia
Atrofie	Áno	Nie	Áno	Nie	Nie	Áno
Pes cavus	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Áno
EMG						
Demyelinizačné črty	Difúzne spomalenie (S/M)	Difúzne spomalenie (S/M)	Difúzne spomalenie (S/M)	Predĺžené DML HK/DK Znížený SNAP	Multifokálne spomalenie (S/M)	Ťažký nález- na DKK bez odpovedí (S/M)
Axonálne črty	Áno	Nie	Áno	Nie	Nie	Áno

CIDP – chronická inflamatórna demyelinizačná polyneuropatia, DML– distálna motorická latencia, EMG– elektromyografia, HNPP – hereditary neuropathy with liability to pressure palsies, RA– rodinná anamnéza, ršo–šľachovo-okosticové reflexy, SNAP– senzitívny nervový akčný potenciál, S/M– senzomotorický

dolných končatín, jedna generalizované so súčasnou hypotrofiou interoseálnych svalov rúk, dvaja anterokrúralného kompartmentu. U štyroch pacientov sa zistila globálna areflexia šľachovo-okosticových reflexov (ršo), u jednej pacientky hyporeflexia ršo, u jedného pacienta boli ršo normálne výbavné. Pacientka s atypickou manifestáciou mala objektívne zistenú chabú kvadraparézu akcentovanú na DKK, generalizované hypotrofie svalov DKK a hypotrofie interoseálnych svalov rúk, poruchu taktilnej, termickej, algickej a vibračnej citlivosti (v zmysle hypostézie) v ponožkovitej/rukavičkovitej distribúcii, pes cavus bilaterálne. Jeden pacient mal zistenú instabilitu postoja a chôdze pri zavretých očiach.

U všetkých pacientov sa EMG vyšetrením zistili známky demyelinizačnej neuropatie. Štyria pacienti mali difúzne zmeny, z toho jedna pacientka veľmi ťažké (na DKK bez senzitívnej a motorickej odpovede po stimulácii). U jednej pacientky bola demyelinizácia multifokálna, jeden pacient mal len predĺžené distálne motorické latencie viacerých nervov HKK i DKK a znížené amplitúdy senzitívnych akčných potenciálov nervov DKK. Bloky vedenia sme nezaznamenali u žiadneho pacienta. U troch pacientov sa zistili známky sekundárnej axonálnej degenerácie.

Histopatologické vyšetrenie, sonografické a ani MRI vyšetrenie nervov nebolo realizované u žiadneho pacienta.

Všetci pacienti mali normálne titre antigangliozidových a anti-neuronálnych protilátok aj protilátok pri gluténovej senzitivite a vaskulitídach. V norme bola u všetkých elektroforéza bielkovín séra, hladina vitamínu B₁₂, folátov a hormónov štítnej žľazy v sére.

U všetkých pacientov sme indikovali len symptomatickú liečbu, dekompresívna operácia n. ulnaris bola nesprávne indikovaná a realizovaná u jednej pacientky pred stanovením diagnózy.

Z hľadiska prognózy u troch pacientov pretrváva trvalý motorický deficit. Jedna pacientka má výrazne oslabenú dorzálnu

flexiu nôh a prstov bilaterálne, pacientka s CIDP-like fenotypom má chabú paraparézu DKK stredne ťažkého stupňa akcentovanú distálne do ťažkej.

Diskusia

HNPP predstavuje klinicky najľahšiu formu CMT^(5,6). Prevalencia HNPP sa odhaduje na 7–16 pacientov/100 000 obyvateľov⁽⁷⁾, ochorenie je však pravdepodobne poddiagnostikované⁽⁸⁾.

Etiopatogenéza

HNPP je autozomálne dominantne dedičné ochorenie. V 80–90 % prípadoch je spôsobené heterozygotnými deléciami oblasti 17p11.2-p12, ktorá obsahuje aj *PMP22* gén. Väčšina zvyšných prípadov je podmienená intragénovými „nonsense“ mutáciami⁽⁹⁾. Kým duplikácie a bodové mutácie génu *PMP22* (fenotyp CMT1A, resp. 1E) spôsobujú toxický nadbytok funkcie proteínu PMP22, „frameshift“ a „nonsense“ mutácie prejavujúce sa fenotypovo ako HNPP vedú k strate funkcie PMP22⁽⁹⁾. Bodové alebo malé mutácie v *PMP22* géne raritne vedú k atypickým fenotypom od miernej HNPP po ťažkú CMT1^(10,11). Mathis et al. popísali naopak prípad pacienta s duplikáciou *PMP22*, ktorý mal všetky klinické, elektrodiagnostické a histopatologické znaky typické pre HNPP fenotyp⁽¹²⁾. Všetci naši pacienti v súbore mali molekulárno-genetickým vyšetrením potvrdenú heterozygotnú deléciu *PMP22* génu, „nonsense“ mutáciu *PMP22* génu ako príčinu HNPP sme na Slovensku zatiaľ nezaznamenali.

Nedostatok proteínu PMP22 spôsobuje stratu myelinizovaných vlákien, stenčenie myelínových pošiev periférnych nervov, de- a remyelinizáciu⁽¹³⁾. K najvýraznejšiemu narušeniu funkcie myelínu dochádza typicky v miestach prirodzených úžin, čo vedie k charakteristickému klinickému obrazu. Prognosticky závažnejšia je možná následná sekundárna axonálna degenerácia postihnutých vlákien⁽¹³⁾, ktorá je obvykle zodpovedná za

trvalý deficit, resp. difúznejšie postihnutie periférnych nervov s fenotypom podobajúcim sa viac na CMT1A. Rozvoj sekundárnej axonálnej degenerácie u HNPP bol potvrdený elektrofyziologickými a histopatologickými štúdiami⁽¹³⁾ ako aj na zvieracích modeloch⁽¹⁴⁾.

Klinický obraz

Klasická forma

Klasická forma HNPP je charakterizovaná rekurentnými fokálnymi mononeuropatiami⁽⁷⁾. Nástup ochorenia je u väčšiny pacientov akútny⁽⁷⁾. Vznik akútnej mononeuropatie je obvykle provokovaný aj minimálnym útlakom (napr. počas spánku, v sede s preloženými nohami, pri práci s počítačovou myšou, nosení tesnej obuvi...) v miestach fyziologických úžin nervov. Provokačným momentom môže byť aj rýchla cielená redukcia hmotnosti u pacienta⁽⁷⁾. V minulosti sa HNPP považovala typicky za bezbolestnú neuropatiu. Podľa novších zistení je však zrejmé, že približne 75 % pacientov s HNPP má určitý stupeň perzistentnej neuropatickej bolesti⁽¹⁵⁾. Nervové obrny a elektrofyziologické abnormality sú častejšie u mužov ako u žien⁽⁷⁾. Najčastejšie postihnuté nervy sú tie, ktoré prechádzajú cez fyziologické úžiny a/alebo sú vo vyššom riziku traumatického poškodenia: n. axillaris, medianus, radialis, ulnaris, peroneus, príp. plexus brachialis⁽⁷⁾. V súbore 70 pacientov udáva Mouton et al. nasledujúcu frekvenciu postihnutia jednotlivých nervov: n. peroneus 36 %, n. ulnaris 28 %, plexus brachialis 20 %, n. radialis 13 % a najzriedkavejšie n. medianus s frekvenciou 4–11 %⁽¹⁶⁾. V našom súbore sa u piatich z celkovo šiestich pacientov ochorenie manifestovalo ako klasická forma. Vek nástupu príznakov je zvyčajne medzi 20. a 30. rokom života, ale boli popísané aj prípady so začiatkom v novorodeneckom období⁽¹⁷⁾ alebo vo veku nad 80 rokov⁽¹⁸⁾. Podľa práce poľských autorov (Sinkiewicz-Darol et al., 2015) je včasnejší výskyt klinických príznakov u HNPP asociovaný so sekvenčným variantom I92V v géne *SIMPLE/LITAF*, ktorý ovplyvňuje aktivitu *PMP22* génu⁽¹⁹⁾. V našom súbore sa u troch pacientov manifestovala HNPP typicky v tretej dekáde, dvaja spríbuznení pacienti mali včasnejší vek primomanifestácie ku koncu druhej dekády. Najneskôr sa manifestovalo ochorenie až ku koncu štvrtej dekády u pacientky s atypickou formou HNPP.

Symptómy akútnej mononeuropatie sa obvykle spontánne upravujú v priebehu týždňov až mesiacov, u takmer polovice prípadov však môže zostať určitý stupeň trvalého deficitu⁽⁷⁾. Riziko rozvoja trvalého deficitu sa zvyšuje pri opakovanom poškodení toho istého nervu.

Klinické vyšetrenie môže odhaliť svalovú slabosť, atrofie, senzitivné príznaky (taktilná, termická, vibračná, algická hypes-téza) a šľachovo-okosticovú hypo- až areflexiu typicky v inervačnej oblasti postihnutých nervov⁽⁷⁾.

Typický fenotyp sme zaznamenali u piatich našich pacientov, všetci mali senzitivnú poruchu typu hypes-tézie viacerých modalít citlivosti v inervačnej oblasti postihnutých nervov, z toho štyria mali aj motorický deficit rôzneho stupňa. U dvoch pacientov boli prítomné atrofie svalov predkolení. Jeden pacient s čisto senzitivným deficitom mal normálne výbavné ršo, u ostatných sa zistila globálna hypo-až areflexia.

Atypické formy

U väčšiny pacientov sa ochorenie prezentuje typicky ako prechodné a recidivujúce mononeuropatie, ktoré sú obvykle

nebolestivé. Malá skupina pacientov má atypické prejavy: syndróm karpálneho tunela⁽²⁰⁾, „CMT/CIDP-like fenotyp“^(7,21), skapuloperoneálny syndróm⁽⁷⁾, progresívna svalová atrofia⁽²²⁾, postihnutie laryngeálneho a frenického nervu⁽²³⁾, kŕče⁽⁷⁾, chôdza po prstoch⁽⁷⁾, pes cavus⁽⁷⁾, neuropatia n. ischiadicus⁽²⁴⁾, bolesť dolnej časti chrbta⁽²⁵⁾. Postihnutie kraniálnych nervov je veľmi zriedkavé⁽⁷⁾. Bola tiež popísaná súčasná demyelinizácia CNS⁽²⁶⁾. U našej jedinej pacientky s atypickou HNPP sa ochorenie manifestovalo ako CIDP-like fenotyp.

Diagnostika

Pri typických formách vzniká výrazné podozrenie na HNPP už na základe rodinnej a osobnej anamnézy a klinického obrazu. Atypické manifestácie HNPP sú oveľa väčšou diagnostickou výzvou a pacienti bývajú často nesprávne diagnostikovaní a liečení.

Elektromyografia (EMG)

Difúzne abnormality senzitivného a motorického vedenia sú bežne popisované. Podľa niektorých prác sú abnormality vo vodivostných štúdiách markantné už aj u asymptomatických pacientov⁽²⁷⁾. Porucha vedenia motorickými nervami je väčšinou ľahká až stredne závažná, porucha vedenia senzitivnými vláknami je obvykle výraznejšie vyjadrená. Kondukčné abnormality vrátane spomalenia rýchlosti vedenia a/alebo kondukčných blokov sú najvýraznejšie vyjadrené v miestach anatomických úžin. Najčastejšie môžeme zistiť postihnutie n. medianus v karpálnom tuneli, ulnárneho nervu na lakti alebo v oblasti Guyonovho kanála na zápästí, fibulárneho nervu v oblasti hlavičky fibuly, n. tibialis v tarzálnom kanáli a radiálneho nervu v oblasti proximálneho predklatia pri jeho prechode cez m. supinator (útlak Frohseho špirálou)^(28,29).

Typickým nálezom sú abnormality v senzitivných vodivostných štúdiách, najčastejšie sa patologické nálezy zisťujú pri vyšetrení n. suralis: u 90 % pacientov je znížená rýchlosť vedenia, u tretiny pacientov je znížená amplitúda senzitivného nervového akčného potenciálu (SNAP), asi 20 % pacientov má nevýbavný SNAP pri stimulácii^(28,29). Veľmi častým nálezom je aj predĺženie distálnych motorických latencií (DML) pri kondukčných štúdiách motorických nervov: u 85 % pacientov je predĺžená DML n. medianus a predĺžená DML minimálne jedného n. fibularis je prítomná až u 96 % pacientov^(28,29).

Všetci naši pacienti mali zistené abnormality demyelinizačného charakteru v kondukčných senzitivných a motorických štúdiách, u troch pacientov boli prítomné známky sekundárnej axonálnej degenerácie.

Histopatológia

V minulosti bolo histopatologické vyšetrenie n. suralis nutné na definitívnu confirmáciu predpokladanej diagnózy. V súčasnosti pri bežnej dostupnosti molekulárno-genetického vyšetrenia biopsia n. suralis stratila svoj význam v diagnostike HNPP. Indikáciou na histopatologické vyšetrenie by mohlo byť pretrvávajúce vysoké podozrenie na HNPP pri negatívnom molekulárno-genetickom vyšetrení génu *PMP22*⁽⁷⁾.

Typickým histopatologickým nálezom sú „tomakulá“, v staršej literatúre možno nájsť aj termín tomakulózná neuropatia na označenie HNPP⁽³⁰⁾. Tomakulá predstavujú fokálne zdureníe myelínu spôsobené jeho fokálnou expanziou⁽³⁰⁾. Možno ich nájsť v myelinizovaných vláknach postihnutých nervov, obvykle

v paranodálnej oblasti⁽³⁰⁾. Tomakulá však nie sú špecifické pre HNPP, vyskytujú sa aj u iných hereditárnych neuropatií (Dejerine-Sottasov syndróm, CMT spojené s mutáciou v géne P0,...)⁽³¹⁾.

Ultrasonografia (USG)

USG periférnych nervov sa stáva vhodným doplnkom k elektrofyziologickému vyšetreniu. Typicky sa zisťuje fokálne a mnohopočetné zhrubnutie periférnych nervov (vyjadrené ako zväčšená „cross sectional area“ – CSA) typicky (ale nie výlučne) v miestach anatomických úžin⁽³²⁾.

Magnetická rezonancia (MRI)

MRI neurografia tiež môže priniesť užitočné informácie, realizuje sa však zriedkavo. Popisuje sa asymetrický opuch a hyperintenzita jednotlivých fascikulov ulnárneho a peroneálneho nervu spoločne so zväčšením priemeru nervových vlákien⁽³³⁾.

Diagnostické kritériá

V roku 2 000 navrhol Dubourg et al. diagnostické kritériá pre HNPP: autozomálne dominantná dedičnosť v rodine, vznik prvých príznakov vo veku približne 20 rokov, náhle vzniknutý senzitivný a/alebo motorický bezbolestný deficit predchádzaný malou traumou⁽³⁴⁾. Tieto kritériá sú vhodné pre typickú formu, avšak neplatia úplne pre značnú časť pacientov s HNPP. Často sa typická rodinná anamnéza nezistí, prvé príznaky môžu vzniknúť v akomkoľvek veku, HNPP sa môže klinicky prezentovať aj veľmi atypicky, navyše sa zistilo, že bolesť je referovaná veľkým počtom pacientov s HNPP často ako trvalý príznak.

Z elektrofyziologického hľadiska sa ako minimálny nálež požaduje predĺženie distálnych senzitivných a motorických latencií v nn. mediani a predĺženie distálnych motorických latencií a/alebo zníženie rýchlosti vedenia motorickými vláknami minimálne v jednom z peroneálnych nervov⁽⁷⁾.

Histopatologické vyšetrenie nie je potrebné k určeniu diagnózy HNPP. Definitívne sa diagnóza HNPP potvrdí na základe molekulárno-genetického vyšetrenia.

Diferenciálna diagnóza

Pri atypických formách HNPP dochádza k čiastočnému prekrytiu klinických a elektrofyziologických črt s CMT1, preto môže byť chybné stanovená diagnóza CMT1A⁽⁷⁾. Typicky sa však prvé prejavy CMT1A začínajú manifestovať v mladšom veku ako u HNPP, ochorenie je pozvoľna trvale progresívne. Dominujú nápadné symetrické atrofie a svalová slabosť a deformity akrálnych úsekov končatín, pričom senzitivné postihnutie je miernejšie. Definitívne rozuzlenie v hraničných prípadoch prináša molekulárno-genetické vyšetrenie PMP22 génu, ktoré odhalí deléciu, resp. duplikáciu génu.

Viacere akvirované imunogénne podmienené neuropatie (multifokálna akvirovaná demyelinizačná motorická a senzitivna neuropatia-MADSAM, multifokálna motorická neuropatia-MMN, vaskulitická neuropatia) sa manifestujú ako multifokálne mono-neuropatie a môže dochádzať k stanoveniu nesprávnej diagnózy u pacientov s HNPP⁽⁷⁾. Najdôležitejším dôsledkom nesprávne stanovenej diagnózy je, že pacienti majú indikovanú imunoterapiu (prednizón, imunosupresíva, plazmaferézy, intravenózne imunoglobulín), a tým sú vystavení riziku rozvoja nežiaducich účinkov liečby, často aj závažných. Neúčinná liečba zároveň prispieva aj k iatrogenizácii pacientov, rozvoju frustrácie, k depresívnym a úzkostným stavom. Každá z uvedených neuropatií má

v typických prípadoch charakteristické klinické a elektrofyziologické znaky, ktoré ich umožňujú navzájom odlíšiť. Pri všetkých imunogénne podmienených stavoch chýba rodinná história, postihnutie nervov býva lokalizované aj mimo typických anatomických úžin, nie je súvislosť vzniku ťažkostí s kompresiou nervu a obvykle sa ochorenie manifestuje vo vyššom veku. Pri diagnostike HNPP je veľmi dôležité klásť zvýšený dôraz na podrobnú rodinnú a osobnú anamnézu. V prípade imunogénnych neuropatií nedochádza k spontánnym zlepšeniam a úprave klinických ťažkostí, naopak bez liečby narastá deficit poškodených nervov a dochádza ku klinickému postihnutiu ďalších nervov. Pri imunogénne podmienených neuropatiách je významným diferenciálno-diagnostickým faktorom dobrá reakcia na adekvátnu imunoterapiu v správnej dávke a dostatočne dlhom trvaní.

Z vyššie uvedených ochorení môže dochádzať najčastejšie k zámene HNPP s multifokálnym variantom CIDP (MADSAM, resp. Lewis-Sumnerov syndróm). Okrem už spomenutých odlišností sú pri MADSAM typickým elektrofyziologickým nálezom bloky vedenia motorickými i senzitivnými nervovými vláknami, ktoré sú však lokalizované kdekoľvek v priebehu postihnutého nervu, nielen v miestach anatomických úžin. Likvorologickým vyšetrením sa zisťuje hyperproteínorachia, ktorá u HNPP nebýva prítomná.

V prípade MMN nebývajú prítomné na rozdiel od HNPP známky klinického a ani elektrofyziologického postihnutia senzitivných nervov. Pre MMN je typické asymetrické postihnutie dominantne akrálnych úsekov horných končatín, často s ťažkou poruchou hybnosti v zápästí a prstoch, s nápadnými atrofiami svalov ruky. U 60–80 % pacientov s MMN je pozitívny titer anti GM1 IgM protilátok, môže byť prítomná hyperproteínorachia do 1 g/l.

Pri vaskulitickej neuropatii je typickou intenzívna bolesť sprevádzajúca rozvoj motorického a senzitivného deficitu. Ak je postihnutie nervového systému súčasťou systémového ochorenia spojiva, bývajú prítomné aj známky postihnutia iných orgánov (kĺby, svaly, myokard, obličky, koža, oči...). Z elektrofyziologického hľadiska je vaskulitická neuropatia axonálna, HNPP má znaky demyelinizačnej neuropatie. V sére pacientov s vaskulitickými neuropatiami sa zisťujú protilátky proti cytoplazme neutrofilov (ANCA) a/alebo protilátky typické pre jednotlivé systémové ochorenia spojiva.

Liečba

Aktuálne kauzálna liečba HNPP neexistuje. Manažment HNPP sa najviac zameriava na prevenciu poškodenia nervov kompresiou alebo natiahnutím pri prolongovaných činnostiach a/alebo nevhodných polohách. Pacienti sú dôkladne poučení, aby sa takýmto polohám vyhýbali a rizikovú aktivitu prerušovali. Možno používať preventívne pomôcky, ako sú ergonomické podložky na počítačovú myš, ochranné podložky na lakte a kolená a pod., ktoré zmierňujú kompresiu nervov pri rizikových činnostiach.

V prípade rozvoja parézy nervov je liečba symptomatická, zameraná na rehabilitáciu, v ťažších prípadoch sa využívajú aj protetické pomôcky, napr. členková ortéza. V prípade intenzívnej neuropatickej bolesti je indikovaná symptomatická liečba (gabapentín, pregabalín...).

Názory na dekompresívne chirurgické zákroky (uvoľnenie n. medianus, resp. n. ulnaris pri syndróme karpálneho, resp. kubitálneho kanála) u pacientov s HNPP nie sú jednoznačné.

Z operácie profituje menší podiel pacientov, ako je to u bežnej populácie⁽³⁵⁾. Dekompresívne operácie môžu u časti pacientov s HNPP dokonca zhoršiť priebeh ochorenia⁽³⁵⁾. Preto sú indikované len u pacientov s ťažším senzitivným a hlavne motorickým deficitom⁽³⁵⁾.

V prípade ťažkého motorického deficitu (trvalé prepádávanie zápästia, resp. nohy) môže zlepšiť funkciu transfer šliach⁽³⁶⁾.

Prognóza

HNPP je najľahšou formou CMT. Náhle vzniknutá svalová slabosť sa postupne upravuje, môže to však trvať aj niekoľko mesiacov. V najťažších prípadoch zostáva trvalý motorický a senzitivný deficit, rozvíjajú sa atrofie svalov. Napriek tomu, že neurologický deficit je obvykle menší ako u pacientov s CMT1A, vnímajú pacienti s HNPP zhoršenie kvality života na približne rovnakej úrovni ako pacienti s CMT1A rovnakého veku a pohľavia⁽³⁷⁾.

Literatúra

1. Ferbert A, Roth C. Hereditary Polyneuropathies. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2020; 88(3): 198-209.
2. Mazanec R, Potočková V, Nedělka T et al. Hereditární neuropatie. *Neurol praxi* 2015; 16(2): 92-98.
3. Li J, Parker B, Martin C, Natarajan C, Guo J. The PMP22 gene and its related diseases. *Mol Neurobiol* 2013; 47(2): 673-698.
4. Snipes GJ, Suter U, Welcher AA, Shooter EM. Characterization of a novel peripheral nervous system myelin protein (PMP-22/SR13). *J Cell Biol.* 1992; 117: 225-238.
5. Hlucháňová A, Hanáčková E, Chandoga J, Špalek P. Hereditárne neuropatie s náchylnosťou na tlakové parézy. *Neurol praxi* 2021; 22(S3): 38-39.
6. Hajaš G, Veselý B, Brozman M, Reško P, Poláková H, Kádaši L. Hereditárna neuropatia so sklonom k tlakovým obrnám – kazustika. *Neurológia* 2011; 6(3): 117-122.
7. Attarian S, Fatehi F, Rajabally YA, Pareyson D. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *J Neurol* 2020 Aug; 267(8): 2198-2206.
8. Park JE, Noh SJ, Oh M, Cho DY, Kim SY, Ki CS. Frequency of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) due to 17p11.2 deletion in a Korean newborn population. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1): 40.
9. Pareyson D. Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: molecular basis for distinction and diagnosis. *Muscle Nerve* 1999; 22(11): 1498-1509.
10. Russo M, Laurá M, Polke JM et al. Variable phenotypes are associated with PMP22 missense mutations. *Neuromuscul Disord* 2011 Feb; 21(2): 106-114.
11. Benquey T, Fockens E, Kouton L et al. A New Point Mutation in the PMP22 Gene in a Family Suffering From Atypical HNPP. *J Neuromuscul Dis* 2020; 7(4): 505-510.
12. Mathis S, Corcia P, Tazir M et al. Peripheral Myelin Protein 22 gene duplication with atypical presentations: a new example of the wide spectrum of Charcot-Marie-Tooth 1 A disease. *Neuromuscul Disord* 2014; 24(6): 524-528.
13. Moss KR, Bopp TS, Johnson AE, Hoke A. New Evidence for Secondary Axonal Degeneration in Demyelinating Neuropathies. *Neurosci Lett* 2021; 744: 135595.
14. Jouaud M, Mathis S, Richard L, Lia AS, Magy L, Vallat JM. Rodent models with expression of PMP22: Relevance to dysmyelinating CMT and HNPP. *J Neurol Sci* 2019; 398: 79-90.
15. Dukefoss TT, Kleggetveit IP, Helås T, Jørum E. Pain and small-fiber affection in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP). *Scand J Pain* 2019; 20(1): 61-68.
16. Mouton P, Tardieu S, Gouider R et al. Spectrum of clinical and electrophysiological features in HNPP patients with the 17p11.2 deletion. *Neurology* 1999; 52(7): 1440-1446.
17. Hardon WJ, Van Alfen N, Zwartz MJ, Rotteveel JJ. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in a toddler. *Neurology* 2002; 59(12): 2008.
18. Meretoja P, Silander K, Kalimo H et al. Epidemiology of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) in south western Finland. *Neuromuscul Disord* 1997; 7(8): 529-532.
19. Sinkiewicz-Darol E, Lacerda AF, Kostera-Pruszczyk A et al. The LITAF/SIMPLE 192V sequence variant results in an earlier age of onset of CMT1A/HNPP diseases. *Neurogenetics* 2015; 16(1): 27-32.
20. Del Colle R, Fabrizi GM, Turazzini M et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: electrophysiological and genetic study of a family with carpal tunnel syndrome as only clinical manifestation. *Neurol Sci* 2003; 24(2): 57-60.

Záver

Na HNPP treba myslieť hlavne u mladších jedincov s anamnézou recidivujúcich neurologických deficitov vznikajúcich najmä v súvislosti s kompresívnymi dejmi a výskytom podobných ťažkostí v rodinách. Stanovenie správnej diagnózy umožňuje vyhnúť sa dlhodobej a neúspešnej imunosupresívnej liečbe a dekompresívnym operáciám.

Vyhlasenie o bezkonfliktnosti: Nemáme potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

MÚDr. Ivan Martinka, PhD
Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB– Ružinov, Univerzitná nemocnica Bratislava
Ružinovská 6, 826 01 Bratislava
e-mail: ivan.martinka@gmail.com

21. Rajabally YA, Adams D, Latour P, Attarian S. Hereditary and inflammatory neuropathies: a review of reported associations, mimics and misdiagnoses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(10): 1051-1060.
22. Tohge R, Shinoto Y, Takahashi M. Case of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies presenting progressive muscular atrophy with lower motor neuron degeneration in the spinal cord and the brainstem. *Neurol Clin Neurosc* 2016; 4: 19-21.
23. Cortese A, Piccolo G, Lozza A et al. Laryngeal and phrenic nerve involvement in a patient with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP). *Neuromuscul Disord* 2016; 26(7): 455-458.
24. Topakian R, Wimmer S, Pischinger B, Pichler R. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies presenting with sciatic neuropathy. *BMJ Case Rep* 2014; 2014: bcr2014206883.
25. Choi YH, Dunn B. Low back pain with radicular symptoms as a presentation of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: the diagnostic challenge of an atypical presentation. *Muscle Nerve* 2016; 53(4): 655-656.
26. Chanson JB, Echaniz-Laguna A, Blanc F et al. Central nervous system abnormalities in patients with PMP22 gene mutations: a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(4): 392-397.
27. Behse F, Buchthal F, Carlsen F, Knappeis GG. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Electrophysiological and histopathological aspects. *Brain* 1972; 95(4): 777-794.
28. Takahashi S, Chum M, Kimpinski K. Electrophysiological characterization of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP). *J Clin Neuromuscul Dis* 2017; 18(3): 119-124.
29. Robert-Varvat F, Jousserand G, Bouhour F et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy in patients under thirty: neurophysiological data and proposed electrodiagnostic criteria. *Muscle Nerve* 2018; 57(2): 217-221.
30. Behse F, Buchthal F, Carlsen F, Knappeis GG. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Electrophysiological and histopathological aspects. *Brain* 1972; 95(4): 777-794.
31. Haberlová J, Mazanec R, Seeman P. Dědičné periférny neuropatie. *Neurol praxi* 2006; 3: 147-152.
32. Winter N, Vittore D, Gess B, Schulz JB, Grimm A, Dohrn MF. New Keys to Early Diagnosis: Muscle Echogenicity, Nerve Ultrasound Patterns, Electrodiagnostic, and Clinical Parameters in 150 Patients with Hereditary Polyneuropathies. *Neurotherapeutics* 2021; 18(4): 2425-2435.
33. Pridmore M, Castoro R, McCollum MS, Kang H, Li J, Dortch R. Length-dependent MRI of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7(1): 15-25.
34. Dubourg O, Mouton P, Brice A, LeGuern E, Bouche P. Guidelines for diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neuromuscul Disord* 2000; 10(3): 206-208.
35. Chompoopong P, Niu Z, Shouman K, Madigan NN et al. Utility of Carpal Tunnel Release and Ulnar Decompression in CMT1A and HNPP. *Muscle Nerve* 2022; 66(4): 479-486.
36. Brown RE, Zamboni WA, Zook EG, Russell RC. Evaluation and management of upper extremity neuropathies in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Hand Surg Am* 1992; 17(3): 523-530.
37. Bjelica B, Peric S, Bozovic I, Jankovic M et al. Quality of life in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies is as impaired as in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 A. *Acta Neurol Belg* 2021; 121(6): 1481-1486.