

## HEREDITÁRNA NEUROPATIA SO SKLONOM K TLAKOVÝM OBRNÁM - KAZUISTIKA

Gabriel Hajas<sup>1</sup>, Branislav Veselý<sup>1</sup>, Miroslav Brozman<sup>1</sup>, Peter Reško<sup>2</sup>, Helena Poláková<sup>3</sup>, Ľudevít Kádaší<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika, Fakultná nemocnica v Nitre a Fakulta sociálnych vied a zdravotníctva UKF v Nitre

<sup>2</sup>Katedra molekulárnej biológie, Prírodovedecká fakulta, UK Bratislava

<sup>3</sup>Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky, Slovenská akadémia vied, Bratislava

Hereditárna neuropatia so sklonom k tlakovým obrnám (HNPP), najľahšia forma CMT choroby, sa prejavuje epizodickými rekurentnými periférnymi obrnami, ktorým často predchádza nepatrná trauma na vulnerabilných miestach. V prvej kazuistike popisujeme prípad muža s viacerými úrazmi v anamnéze, ktorý bol pôvodne poukázaný na neurologickú kliniku pre slabosť oboch rúk s atrofiami interoseálneho svalstva. Klinický a EMG nález napovedal o obojstrannej lézii n. ulnaris s blokom vedenia v oblasti sulkus n. ulnaris. Stav sme hodnotili ako bilaterálny úžinový syndróm n. ulnaris v oblasti lakťa. Neurochirurgický výkon lakťového nervu neprinesol očakávaný benefit. Vzhľadom na vývoj slabosti a atrofií aj na dolných končatinách neskôr supponujeme hereditárnu neuropatiu. DNA analýza potvrdila deléciu v oblasti 17p11.2, ktorá obsahuje gén pre periférny myelinový proteín 22 (PMP22). Potvrdila sa tak HNPP. Druhým prípadom je dcéra menovaného pacienta, s obrazom obojstranného syndrómu karpálneho tunela. Vzhľadom na klinický stav a rodinnú anamnézu supponujeme takisto HNPP, výsledok DNA analýzy však ešte nie je k dispozícii. Včasnou a správnu diagnostikou HNPP môžeme predísť zbytočným operačným zákrokom v oblasti úžin a pacient môže byť informovaný o svojej diagnóze, prognóze a type dedičnosti.

**Kľúčové slová:** hereditárna neuropatia so sklonom k tlakovým obrnám (HNPP), molekulárna genetika, elektromyografia, diagnostika

### HEREDITARY NEUROPATHY WITH LIABILITY TO PRESSURE PALSIES - CASE REPORT

Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP), the mildest form of CMT disease, is manifested by episodic, recurrent peripheral nerve palsy, which is often preceded by history of minor trauma at vulnerable sites. In the first report we describe a case of man with history of several injuries. The patient was initially presented to the Clinic of Neurology for upper limb weakness and atrophy of interosseal muscles. Clinical and EMG findings indicated for bilateral lesion of ulnar nerves with partial conduction block in the elbow region. The condition was considered as the bilateral ulnar nerve entrapment at the elbow. Neurosurgery of ulnar nerve didn't provide expected benefit. Due to a development of weakness and atrophy of the legs, we consecutive supposed hereditary neuropathy. DNA analysis confirmed deletion in 17p11.2 region, that contains the gene for peripheral myelin protein 22 (PMP 22). HNPP was thus established. In the second case we describe the daughter of the above named patient, who presented with a bilateral carpal tunnel syndrome. Given the clinical and EMG findings we assumed HNPP, the result of the DNA analysis still is not available. We can avoid unnecessary surgery at the entrapment regions by the early and correct diagnosis of HNPP. The patients can thus be informed about their diagnosis, prognosis and type of inheritance.

**Key words:** Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP), molecular genetics, electromyography, diagnostics

Neurológia 2011; 6 (3): 117-122

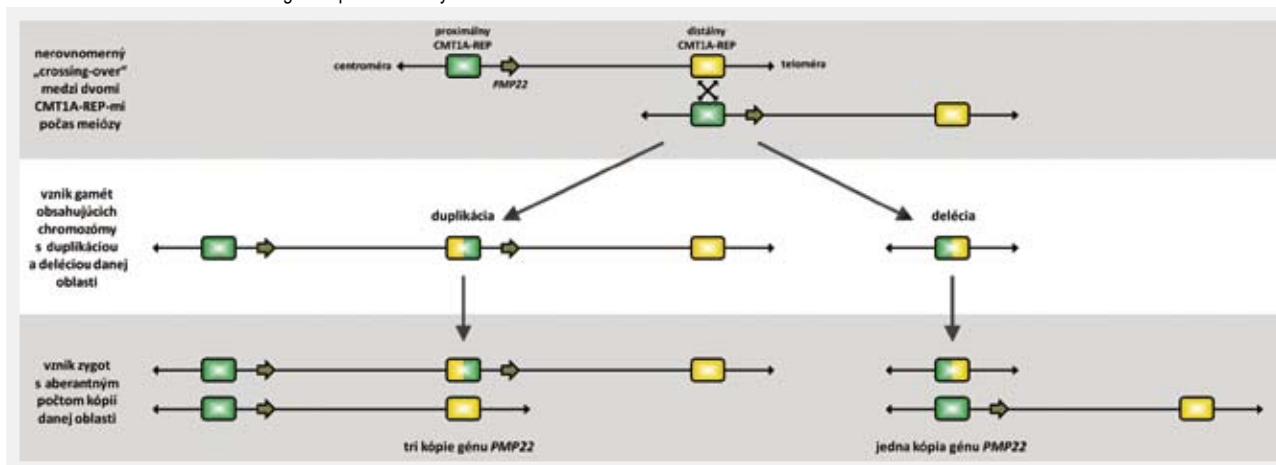
#### Úvod

Charcot-Marie-Toothova choroba (CMT) je geneticky heterogénnou skupinou ochorení, ktoré majú podobný klinický fenotyp. CMT je charakterizované ubúdaním svalstva a slabosťou distálnych končatinových svalov, zvyčajne s akrálnou poruchou citlivosti, deformitami skeletu a znížením, či úplným vyhasnutím šlachových reflexov. Prvé príznaky choroby sa objavujú v prvých dekádach života a priebeh je pomaly progresívny<sup>(1)</sup>.

Jedným zo subtypov CMT, ktorý má trochu odlišný klinický obraz, je hereditárna neuropatia so sklonom k tlakovým obrnám (HNPP). Ochorenie má autozomálne domi-

nantnú formu dedičnosti a klinicky ide o najľahšiu formu ochorenia CMT. Prvé príznaky sa objavujú najčastejšie v 2. alebo 3. dekáde. Typickým prejavom HNPP sú opakované nebolestivé parézy v oblasti rôznych periférnych nervov, najčastejšie n. ulnaris a n. peroneus, menej často n. radialis alebo brachiálneho plexu. Dĺžka trvania paréz, ako aj úprava senzitivného či motorického deficitu, je variabilná. V porovnaní s CMT1A (najčastejšia forma CMT) chýbajú deformity nôh typu pes cavus, reflexy bývajú znížené alebo chýbajú a poruchy citlivosti sú nenápadné s výnimkou akútneho ataku postihujúceho príslušný nerv<sup>(2)</sup>.

Obrázok 1. Nerovnomerná crossing-over počas meiózy



Väčšina prípadov HNPP je spojená s veľkou intersticiálnou deléciou v oblasti 17p11.2, ktorá obsahuje gén pre periférny myelinový proteín 22 (PMP22). V tom istom regióne je u Charcot-Marie-Tooth 1A (CMT1A) duplikácia, čo svedčí o tom, že dve rôzne poruchy môžu byť recipročnými produktmi nerovnakej rekombinácie (crossing-over) počas meiózy<sup>(3)</sup> (**obrázok 1**).

Vodivostné štúdie periférnych nervov (NCS) preukazujú fokálnu (multifokálnu) demyelinizačnú léziu príslušných periférnych nervov so spomalením rýchlosti senzitívneho aj motorického vedenia. Typicky EMG preukáže parciálne bloky vedenia v oblastiach fyziologických úžin – u klinicky postihnutých, ale aj asymptomatických nervov<sup>(4,5,6)</sup>. Okrem toho EMG vyšetrenie väčšinou potvrdí aj distálnu symetrickú polyneuropatiu.

Histopatologicky sa v periférnych nervoch pacientov s HNPP odhaľujú tzv. „tomakula“ - abnormálne fokálne „klobásovité“ zhrubnutia myelinovej pošvy. Diagnóza HNPP sa v súčasnosti stanovuje v drvivej väčšine prípadov genetickým testovaním, preto sa biopsia nervu indikuje len zriedka<sup>(7,8,9)</sup>.

V našej práci prezentujeme kazuistiky 2 pacientov (otca a jeho dcéry) s HNPP, pričom u otca bola diagnóza potvrdená aj DNA analýzou.

Obrázok 2. „Drápvitá“ ruka s atrofiou interoseálnych svalov

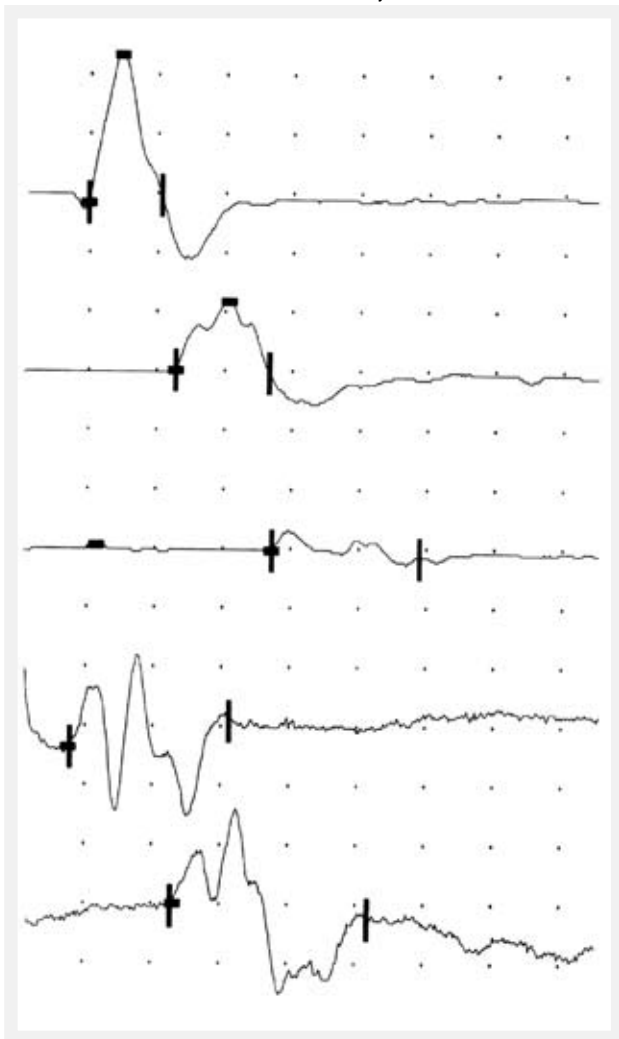


### Kazuistika 1

54 r. muž s opakovanými úrazmi v anamnéze (1993 autonehoda – zlomenina panvy a ľ. predkolenia, 2006 pád zo stromu – kompresívna fraktúra Th 12), po implantácii TEP ľ. bedrového kĺbu (2008) sa intermitentne sťažoval na trpnutie oboch horných končatín už pred vyše 15 rokmi, nebol však kvôli týmto ťažkostiam kompletne vyšetrovaný. V októbri 2009 bol poukázaný na neuromyologickú ambulanciu FN Nitra. Sťažoval sa na 2 roky trvajúcu, postupne progredujúcu asymetrickú slabosť oboch horných končatín s prevahou vľavo. Výrazne sa narušila úchopová funkcia ľavej ruky. Pri prijatí na neurologickú kliniku (november 2009) zisťujeme svalové hypotrofie horných končatín s maximom v oblasti interoseálneho svalstva, šlachovú hyporeflexiu pravej hornej končatiny a výraznú hyporeflexiu až areflexiu na ľavej hornej končatine (**obrázok 2**). Uskutočnenie abdukcie prstov ako aj „štipky“ na ľavej ruke je prakticky nemožné. Ďalej zisťujeme taktilnú hypestézu v inervačnej oblasti n. ulnaris bilaterálne. Bolesť pacient neudáva, objektívny nález na dolných končatinách hodnotíme ako primeraný. Nález na mozgových nervoch, reč a chôdza pacienta sú v medziach normy.

MRI krčnej chrbtice preukázala osteochondrózu C4-7, bez prejavov myelopatie. Vodivostné štúdie (NCS) preukázali výrazne predĺžené distálne motorické a senzitivné latencie n. ulnaris obojstranne (menej aj n. medianus vľavo), významne spomalenú rýchlosť vedenia n. ulnaris obojstranne a parciálne kondukčné bloky vedenia oboch n. ulnaris v oblasti lakťa (sulkus n. ulnaris). EMG nález sme hodnotili ako bilaterálnu multifokálnu demyelinizačnú léziu n. ulnaris obojstranne (**obrázok 3**). Vyšetrenie likvoru preukázalo normálnu koncentráciu proteínov (0.380 g/l) ako aj normálny počet buniek (2/3). Vyšetrenie oligoklonálnej skladby bielkovín likvoru nebolo v tom čase indikované. Klinický stav bol zhodnotený ako úžinový syndróm n. ulnaris obojstranne v oblasti lakťa. Elektrofyziológické výsledky vodivosti nervov na horných končatinách sú zhrnuté v **tabuľkách 1 a 2**. Konzultovaný neurochirurg indikoval operačnú revíziu. Bola realizovaná delibéria a transpozícia n. ulnaris v oblasti sulkus n. ulnaris – najprv na ľavej strane (marec 2010) a potom aj na pravej strane

Obrázok 3. EMG nález bloku vedenia motorických vlákien n. ulnaris



Tabuľka 1. Vodivosť motorických vlákien nervov horných končatín (v čase diagnózy)

	DML (ms)	CMAP stim. Z (mV)	CMAP stim. PL (mV)	CMAP stim. NL (mV)	RV PL (m/s)	RV NL (m/s)
ulnaris L	10,2	0,5	0,5	0,2	35	10
ulnaris R	3,8	4,9	4,6	2,4	41	34
medianus L	4,0	5,2	-	5,0	-	45
medianus R	4,1	6,5	-	6,2	-	46

**Legenda:** DML – distálna motorická latencia; CMAP – sumačný svalový akčný potenciál; stim. Z – elektrická stimulácia v zápästí; stim. PL – stimulácia pod lakťom; stim. NL – stimulácia nad lakťom; RV – rýchlosť vedenia

Tabuľka 2. Vodivosť senzitivných vlákien nervov horných končatín (v čase diagnózy)

	DSL (ms)	SNAP stim. Z (uV)	SNAP stim. NL (uV)	RV Z (m/s)	RV P (m/s)
ulnaris L	nevýbavný potenciál	-	-	-	-
ulnaris R	4,0	17	10	31	38
medianus L	2,7	24	16	44	47
medianus R	2,8	25	18	48	51

**Legenda:** DSL – distálna senzitivná latencia; SNAP – senzitivný nervový akčný potenciál; stim. Z – elektrická stimulácia v zápästí; stim. NL – stimulácia nad lakťom; Z – zápästie; P – predlaktie; RV – rýchlosť vedenia

(august 2010). V postoperačnom období sa len prechodne a nevýznamne zlepšil klinický stav – zmiernili sa parestézie prstov na rukách.

Pri neurologickej kontrole o 3 mesiace (november 2010) pretrvávajú parestézie a slabosť horných končatín a vrátane prstov, pacient sa však prvýkrát sťažuje na trpnutie dolných končatín a únavu nôh pri chôdzi. Na horných končatinách pretrváva približne rovnaký nález oproti predchádzajúcemu obdobiu, zisťujeme hypotrofiu tenaru, hypotenaru a interoseálnych svalov na rukách. Na dolných končatinách zisťujeme miernu asymetrickú hypotrofiu svalov predkolení (viac vpravo), patologickú konfiguráciu chodidiel (pes cavus) ako aj taktilnú, algickú hypestézu v inervačnej oblasti n. fibularis vpravo (obrázok 4).

EMG potvrdzuje pretrvávajúcu demyelinizačnú léziu oboch n. ulnaris, navyše, už aj n. medianus vľavo. Kondukčné bloky na horných končatinách sa už nedajú jednoznačne verifikovať, vedenie nervov je difúzne spomalené. Pri EMG vyšetrení dolných končatín sme verifikovali POV a fibrilácie v m. tibialis anterior obojstranne a m. triceps surae vpravo. Rýchlosť vedenia n. suralis a n. fibularis je obojstranne spomalená s parciálnym blokom vedenia v oblasti capitulum fibulae vpravo. Na základe klinického priebehu a EMG nálezov sme stav hodnotili ako axonálno-demyelinizačnú neuropatiu. Vyslovili sme podozrenie na hereditárny typ neuropatie, uvažujeme o hereditárnej senzitivno-motorickej neuropatii (HSMN), resp. o hereditárnej neuropatii so sklonom k tlakovým obrnám (HNPP), ako aj o možnosti ochorenia motorického neurónu (MND). Pacienta sme odoslali na genetické vyšetrenie so zamera-

Obrázok 4. „Pes cavus“ s atrofiou metatarzálnych svalov



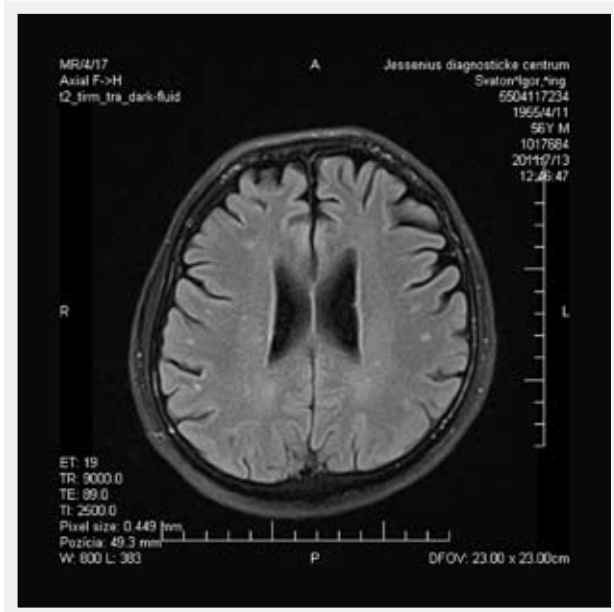
ním na hereditárny typ neuropatie. Indikovali sme vyšetrenie motorických evokovaných potenciálov (MEP), ktoré preukázalo normálny centrálny kondukčný čas, ako aj normálnu amplitúdu evokovaných odpovedí. Magnetická rezonancia mozgu preukázala 9-10 drobných (T2 – dark fluid – hyperintenzitných) ložísk v bielej hmote hemisfér, ktoré boli rádiológom popísané ako „najskôr demyelinizačného typu“ (obrázok 5). Vizuálne a kmeňovo-sluchové evokované potenciály preukázali normálny nález.

DNA diagnostiku vykonalo bratislavské pracovisko Genexpres, s.r.o. Vyšetrenie genómu pacienta bolo zamerané na gén pre PMP22, ktorý sa nachádza na 17. chromozóme (región 17p11.2). Určenie počtu kópií génu bolo uskutočnené kvantitatívnou PCR analýzou. U pacienta bola preukázaná delécia génu PMP22, číselná  $\Delta\Delta C_t$  hodnota bola 0,52 (obrázok 6). Klinický stav pacienta bol uzavretý ako HNPP.

### Kazuistika 2

30 r. pacientka, dcéra vyššie menovaného pacienta (kazuistika 1), bez pozoruhodnej osobnej anamnézy, bola na neurologické vyšetrenie odporúčaná svojím otcom (február 2011). Subjektívne sa sťažovala na vyše roka trvajúce parestézie a pichanie 1.-3. prsta oboch rúk, najmä vo večerných hodinách, ktoré jej rušili spánok. Objektívne neurologicky zisťujeme pozitívny Tinelov príznak, výraznejšie na ľavej strane a ľahkú taktílnu a algickú hypestézu na palmárnej strane 1.-3. prsta oboch rúk. Elektroneurografia preukázala známky fokálnej demyelinizačnej lézie senzitivných aj motorických vlákien n. medianus obojstranne. Vzhľadom na pozitívnu rodinnú anamnézu HNPP, klinický stav a výsledky EMG vyšetrenia sme indikovali genetické vyšetrenie probandky. Pacientka v nasledujúcom období fyzicky šetrila ruky, lokálne si aplikovala antireumatické masti, takisto užívala perorálne antireumatiká a aescín. Pri neurolo-

**Obrázok 5.** Magnetická rezonancia mozgu – sekvencia T2-dark fluid – viacpočetné ložíská v bielej hmote subkortikálne



gickej kontrole v septembri 2011 sme zistili pretrvávajúce klinického a EMG nálezu v inervačnej oblasti n. medianus obojstranne, navyše zisťujeme fokálnu demyelinizačnú léziu n. ulnaris vľavo s parciálnym blokom vedenia v oblasti lakťa. Pacientka zostáva v sledovaní našej ambulancie, čakáme na výsledok DNA analýzy.

### Diskusia

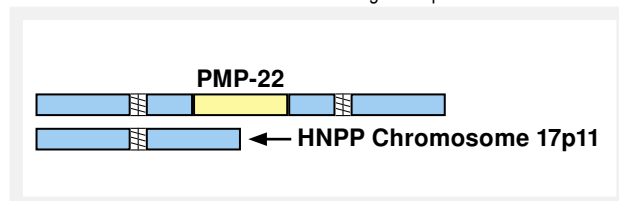
Hereditárna neuropatia so sklonom k tlakovým obrnám (HNPP) je porucha s autozomálne-dominantnou formou dedičnosti charakterizovaná asymetrickou distálnou senzitivno-motorickou neuropatiou v kombinácii s mononeuropatiami, ktoré vznikajú za prispenia mikrotraum vo fyziologických úžinách postihnutých nervov<sup>(10)</sup>. Podobne aj Windebank a kol. (1993) vo svojej práci potvrdzujú, že vzniku periférnych paréz často predchádza drobná trauma na vulnarabilnom mieste<sup>(11)</sup>. Naš pacient (kazuistika 1) v minulosti prekonal viacero väčších aj drobných úrazov, čo mohlo urýchliť vznik periférnych obrn na predisponovaných miestach.

HNPP je výrazne poddiagnostikovanou chorobou. Klinický obraz tohto ochorenia je totiž podobný iným nozologickým jednotkám a spektrum „falošných diagnóz“ je tu veľmi široké. Okrem typických kompresívnych neuropatií (syndróm karpálneho tunela, syndróm tarzálneho tunela, Panasova obrna), sa môže diagnóza HNPP „skrývať“ pod ďalšími diagnózami, ako tranzitória pozičná senzitivna neuropatia, CMT-neuropatia, chronická senzitivna polyneuropatia, mononeuropatia multiplex, rekurentná brachiálna plexopatia, diabetická mononeuropatia, lézia kraniálnych nervov, CIDP, lumbálna radikulopatia, či dokonca demyelinizačné ochorenie CNS<sup>(7,8)</sup>.

Treba spomenúť, že HNPP má heterogénnejší fenotyp, ako sa v minulosti predpokladalo, a niektoré prípady sa prezentujú ako chronická generalizovaná (senzomotorická) neuropatia<sup>(12)</sup>. V prípade nášho prvého pacienta bol klinický obraz kombináciou viacerých mononeuropatií (n. ulnaris, n. medianus, n. peroneus) s distálnou senzo-motorickou polyneuropatiou. Pacient podstúpil dve neurochirurgické operácie ulnárneho nervu v oblasti lakťa, ktoré nepriniesli želaný benefit pre pacienta.

U druhej pacientky je terajší nález charakterizovaný predovšetkým obojstrannou fokálnou léziou n. medianus v oblasti zápästí. Súčasne prebiehajúcu polyneuropatiu sme u nej nepotvrdili, čo môže potvrdzovať poznatok, že generalizovaná neuropatia sa objavuje v porovnaní s mononeuropatiou s určitým oneskorením. V niektorých prípadoch môže byť syndróm karpálneho tunela jediným klinickým prejavom HNPP<sup>(13)</sup>.

**Obrázok 6.** Schematické zobrazenie delécie génu 17p11.2



Čo sa týka koincidencie hereditárnych neuropatií s inými ochoreniami, známa je asociácia Charcot-Marie-Toothovej choroby s ochoreniami motorického neurónu<sup>(14)</sup>, ako aj koincidencia CMT s demyelinizačnými léziami v bielej hmote mozgu. Aj u nášho pacienta (kazuistika 1) MRI mozgu odhalilo viacpočetné drobné lézie v bielej hmote hemisfér, najmä subkortikálne, ktoré sa nápadne podobajú na demyelinizačné plaky. Úloha PMP22 v periférnych nervových vláknach je známa, proteín je integrálnou súčasťou bazálnej membrány nervových vlákien, má úlohu v zmysle stabilizácie myelínu a jeho ochrany pred poškodením. Amato a kol.<sup>(7)</sup> však v roku 1996 obrátil pozornosť na asociáciu poškodenia centrálného a periférneho nervového systému u pacientov s HNPP, a tak vlastne iniciovali diskusiu o úlohe proteínu PMP22 v CNS. Táto otázka sa v ďalších rokoch študovala na zvieracích modeloch. Potvrdila sa prítomnosť PMP22 v mozgových a miechových motoneurónoch potkanov a myši<sup>(15)</sup>. Signifikancia expresie proteínu PMP22 v CNS u ľudí je síce nejasná, ale podľa výskumov by sa tento proteín mohol zapájať do procesu regulácie bunkového rastu<sup>(16)</sup>. Presná povaha štruktúrneho a funkčného poškodenia CNS u pacientov s HNPP zostáva tak naďalej nevysvetlená, keďže chýbajú autoptické štúdie u ľudí.

Napriek autozomálne-dominantnému spôsobu dedičnosti, až 40 % pacientov s HNPP reprezentuje izolované prípady<sup>(17)</sup>. Ako už bolo popísané v literatúre, chýbanie známej familiárnej (rodinnej) anamnézy nevyklučuje diagnózu HNPP. Negatívna rodinná anamnéza je bežná a sporadické prípady HNPP boli referované až u 21 % postihnutých rodín. Identifikácia nosičov je tiež komplikovaná a vychádza z faktu, že približne 50 % osôb s deléciou 17p11.2 môže byť asymptomatických<sup>(18)</sup>.

Väčšina pacientov s HNPP (85 %) má 1.5-Mb deléciu na chromozóme 17p11.2, ktorý zahŕňa gén pre PMP22 (periférny myelínový proteín). Menšie percento HNPP pacientov má posuvnú (frameshift) mutáciu génu pre PMP22; pacienti s frame-shift mutáciou majú tendenciu mať klinicky ťažší fenotyp so zrejmyými prejavmi generalizovanej polyneuropatie<sup>(19)</sup>. Raritne boli referované aj bodové mutácie PMP22 génu, ktoré rezultovali do familiárneho HNPP fenotypu, rovnako ako spontánne mutácie PMP22 génu vyúsťujúce do izolovaných prípadov HNPP<sup>(20)</sup>. Náš pacient v kazuistike č. 1 spadá práve do tej najpočetnejšej skupiny – s typickou 1.5-Mb intersticiálnou deléciou na chromozóme 17 (17p11.2). Genetické testovanie na PMP22 (duplikácia, delécia, mutácie) je aj u nás komerčne dostupné. Primeraná úroveň klinického podozrenia a komplexné elektrofyziologické vyšetrenie môže viesť k správnej diagnóze.

Z patologického hľadiska tzv. tomakulá, považované za charakteristický histologický nález u HNPP, nie sú patognomické pre HNPP. Existujú pacienti s HNPP, kde tomakulá neboli potvrdené, na druhej strane, ten istý histologický nález bol potvrdený u iných hereditárnych a získaných neuropatií.

Ide o druhý publikovaný prípad pacienta s geneticky potvrdenou HNPP v Slovenskej republike. Kurča a kol. v roku 1999 ako prví na Slovensku publikovali kazuistiku rodiny (otec a dcéra) s DNA verifikovanou HNPP<sup>(21)</sup>.

### Záver

Na základe klinického obrazu, EMG nálezu a výsledku DNA analýzy sme u pacienta stanovili diagnózu hereditárnej neuropatie so sklonom k tlakovým obrnám. Ide o druhý publikovaný prípad s touto diagnózou v Slovenskej republike.

Stanovenie správnej diagnózy HNPP vyžaduje rozpoznanie pacienta s podozrivou anamnézou, elektrodiagnostické testy symptomatických aj asymptomatických nervov, potom ciele genetické testovanie. Kľúčom k diagnóze môže byť zistenie kondukčných blokov u viacerých periférnych nervov, najmä v oblasti fyziologických úžin.

Závažnosť ochorenia značne kolíše a je rozdielna dokonca u pokrvných príbuzných. Preto je podrobné EMG vyšetrenie v rukách skúseného elektromyografistu rozhodujúce na odlišenie tohto ochorenia od podobných prípadov, ako aj na detekciu asymptomatických prípadov. Diagnostický proces si vyžaduje aj správnu identifikáciu CMT subtypu, čo je dôležité pre adekvátne genetické poradenstvo, prognostiku a diferenciaciu od iných získaných alebo vrodených neuropatií. Stanovením správnej diagnózy môžeme predísť zbytočným procedúram a chirurgickým zákrokom.

Dlhodobá prognóza HNPP je variabilná. Stanovenie včasnej diagnózy poskytuje možnosť prevencie axonálnej straty (zlý prognostický faktor) a znižuje morbiditu počas pacientovej edukácie. Je dôležité upozorniť pacientov, že sa musia vyhýbať opakovaným (aj drobným) úrazom, dlhodobej kompresii či imobilizácii končatín. Tieto skutočnosti by mohli spustiť či urýchliť poškodenie jednotlivých periférnych nervov vo fyziologických úžinách alebo na miestach vystavených kompresii.

### Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Gabriel Hajaš, PhD.  
Neurologická klinika, Fakultná nemocnica v Nitre  
a Fakulta sociálnych vied a zdravotníctva UKF v Nitre  
Špitálska 6, 949 01 Nitra  
e-mail: hajas.gabo@gmail.com

## Literatúra

1. Pareyson D. Differential diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies. *Neurol Sci* 2004; 25: 72-82.
2. Mazanec R, Horáček O, Kobesová A, Smetana P. Hereditární neuropatie. *Ces Slov Neurol N* 2009; 72/105(1): 5-17.
3. Chance PF, Abbas N, Lensch MW, et al. Two Autosomal dominant neuropathies result from reciprocal DNA duplication/deletion of a region on chromosome 17. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 223-228.
4. Andersson PB, Yuen E, Parko K, et al. Electrodiagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurology* 2000; 54: 40-44.
5. Li J, Krajewski K, Shy ME, et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy: the electrophysiology fits the name. *Neurology* 2002; 58: 1769-1773.
6. Uncini A, Di Guglielmo G, Di Muzio A, et al. Diferential electrophysiological features of neuropathies associated with 17p11.2 deletion and duplication. *Muscle Nerve* 1995; 18: 628-635.
7. Amato AA, Gronseth GS, Callera KJ, et al. Tomaculous neuropathy: a clinical and electrophysiological study in patients with and without 1.5-Mb deletions in chromosome 17p11.2. *Muscle Nerve* 1996; 19: 16-22.
8. Behse F, Buchthal F, Carlsen F, et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Electrophysiological and histopathological aspects. *Brain* 1972; 95: 777-794.
9. Oda K, Miura H, Shibasaki H, et al. Hereditary pressure-sensitive neuropathy: demonstration of tomacula in motor nerve fibers. *J Neurol Sci* 1990; 98: 139-148.
10. De Jong JGY. Over families met hereditaire dispositie tot het optreden van neuritiden, gecorreleerd met migraine. *Psychiatr Neurol BI* 1947; 50: 60-76.
11. Windebank AJ. Inherited focal neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, et al. *Peripheral Neuropathy*, 3rd edn. Philadelphia: Saunders, 1993: 1137-1148.
12. Pareyson D, Scaioli V, Taroni F, et al. Phenotypic heterogeneity in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies associated with chromosome 17p11.2 deletion.
13. Stockton DW, Meade RA, Netscher DT, et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies is not a major cause of idiopathic carpal tunnel syndrome. *Arch Neurol* 2001; 58: 1635-1637.
14. Bhatt A, Farooq MU, Aburashed R, et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Sci* 2009; 30: 241-245.
15. Parmantier E, Cabon F, Braun C, et al. Peripheral myelin protein-22 is expressed in rat and mouse brain and spinal cord motoneurons. *Eur J Neurosci* 1995; 7: 1080-1088.
16. Bosse F, Zoidl G, Wilms S, et al. Differential expression of two mRNA species indicates a dual function of peripheral myelin protein pmp-22 in cell growth and myelination. *J Neurosci Res* 1994; 37: 529-537.
17. Beydoun SR, Sykes SN, Ganguly G, et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: description of seven patients without known family history. *Acta Neurol Scand* 2008; 117: 266-272.
18. Infante J, García A, Combarros O, et al. Diagnostic strategy for familiar and sporadic cases of neuropathy associated with 17p11.2 deletion. *Muscle Nerve* 2001; 24: 1149-1155.
19. Lenssen PP, Gabreels-Festen AAM, Valentijn LJ, et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Phenotypic differences between patients with the common deletion and a PMP22 frame shift mutation. *Brain* 1998; 121: 1451-1458.
20. Nodera H, Nishimura M, Logigian EL, et al. HNPP due to a novel missense mutation of the PMP22 gene. *Neurology* 2003; 60: 1863-1864.
21. Kurča E, Bettecken T, Sršňová K, et al. Hereditárna neuropatia so sklonom k vzniku tlakových obŕn (HNPP) – prvá rodina s potvrdenou HNPP analýzou DNA v Slovenskej republike. *Cesk Slov Neurol N* 1999; 4: 232-235.