

Kongenitální hypomyelinizace v souvislosti s de-novo mutací v genu pro periferní myelin protein 22 – první prokázaný případ v České republice a přehled literatury

Seeman P.¹, Cíbochová R.¹, Beneš V. jr.¹, Loeffgren A.²

¹Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Molecular Genetics, University of Antwerp, Department of Biochemistry

Souhrn

Kongenitální hypomyelinizační neuropatie (CHN) je nejtěžší formou Dejerineovy-Sottasovy neuropatie (DSN). Neuropatie či syndrom typu Déjerine-Sottas (DSN či DSS) je těžkou formou dědičné periferní neuropatie s velmi časným začátkem, poměrně stabilním průběhem, extrémně sníženou rychlostí vedení periferním nervem a extrémní redukcí myelinizovaných axonů v kombinaci s hypertrofickými projevy v biopsii nervu suralis. U pacientů s fenotypem DSS a CHN byly dosud nalezeny mutace v genech MPZ, EGR2 a PMP22. Bodové mutace v PMP22 jsou relativně vzácnou příčinou hereditárních motoricko-senzitivních neuropatií (HMSN), byly však nalezeny častěji u pacientů s HMSN typu III, kteří měli zdravé rodiče. Mutace v PMP22 vznikají často de-novo a mají dominantní efekt. Popisujeme případ 11letého chlapce, potomka zdravých rodičů u něhož byla od novorozeneckého období pozorována svalová hypotonie a později výrazná retardace výlučně motorického vývoje. Chlapec nebyl dosud nikdy schopen normální samostatné chůze. Intelukt chlapce je výrazně nadprůměrný. V neurologickém vyšetření je výrazná svalová hypotonie, slabost a svalové hypotrofie. Šlachosvalové reflexy byly výrazně snižené či vyhaslé. Motorická rychlost vedení periferním nervem byla téměř neměřitelná. V biopsii nervu suralis byla extrémní demyelinizace až amyelinizace s chyběním myelinizovaných vláken v kombinaci s rozsáhlými hypertrofickými projevy typu cibulovitých formací. Chlapec neměl žádné známky postižení CNS. V 11 letech byla stanovena klinická diagnóza kongenitální hypomyelinizace následně molekulárně genetické vyšetření prokázalo u pacienta heterozygotní mutaci C na T v pozici 215 v genu pro PMP22, která vede k výměně aminokyseliny serinu za leucin. Tuto mutaci jsme nenalezli ani u jednoho z rodičů, což nás vedlo k závěru o de-novo původu této dominantní mutace. Tato mutace byla již dříve opakovaně popsána u sporadických případů s obdobným fenotypem CHN resp. DSS. Náš náález podporuje předchozí teorie o tzv. hot spotu pro mutace v genu PMP22. Pacienti s extrémně nízkou rychlostí vedení periferním nervem by měli být vyšetřeni na přítomnost mutací v genu PMP22. Klíčová slova: PMP22, HMSN III, Charcot-Marie-Tooth, Dejerine-Sottas, kongenitální hypomyelinizace, cibulovité formace

Summary

Seeman P., Cíbochová R., Beneš V. jr., Loeffgren A.: Congenital Hypomyelination in Conjunction with De-novo Mutation in the Gene for the Peripheral Myelin Protein 22 – the First Confirmed Case in the CR and Review of the Literature

Congenital hypomyelination neuropathy (CHN) is the most severe form of Dejerine-Sottas neuropathy (DSN). Neuropathies of the Dejerine-Sottas (DSN or DSS) type are a severe form of hereditary peripheral neuropathy with a very early onset, relatively stable course and extremely reduced rate of conduction throughout the peripheral nerve and extreme reduction of myelinated axons in combination with hypertrophic manifestations in the biopsy of the sural nerve. In patients with phenotype DSS and CHN so far mutations were found in genes MPZ, EGR2 and PMP22. Point mutations in PMP22 are a relatively rare cause of hereditary motor-sensory neuropathies (HMSN), they were however found more frequently in patients with HMSN type III, who had healthy parents. Mutations in PMP22 develop often de novo and have a dominant effect. The authors describe the case of an 11-year-old boy, the offspring of healthy parents where from the neonatal period muscular hypotonia was observed and later marked retardation of the motor development only. The boy was so far unable to walk by himself. The intellect

of the boy is markedly above the average. The neurological examination revealed marked muscular hypotonia and weakness and muscular hypotrophies. Tendinous muscular reflexes were markedly reduced or extinct. The motor rate of conduction through peripheral nerves was hardly detectable. In the biopsy of the sural nerve there was extreme demyelination to amyelination with absence of myelinated fibres combined with extensive hypertrophic manifestations of the type of onion bulb formations. The boy had no signs of affection of the CNS. At the age of 11 the clinical diagnosis of congenital hypomyelination was made, subsequent molecular genetic examination revealed in the patient a heterozygote mutation C on T in position 215 in the gene for PMP22, which causes the substitution of the amino acid serine for leucine. This mutation was not found in neither of the parents which made us conclude that it was a de novo dominant mutation. This mutation was already previously repeatedly described in sporadic cases with a similar CHN resp. DSS phenotype. Our finding supports previous theories on the so-called hot spot for mutations in gene PMP22. Patients with an extremely low rate of conduction through the peripheral nerve should be examined for the presence of mutations in gene PMP22.

Key words: PMP22, HMSN III, Charcot-Marie-Tooth, Dejerine-Sottas, congenital hypomyelination, onion bulbs

O.

Úvod

Kongenitální hypomyelinizační neuropatie (CHN) je poměrně vzácnou jednotkou, klinicky charakterizovanou začátkem obtíží s hypotonií, svalovou slabostí a opožděním motorického vývoje již od novorozeneckého období a extrémně sníženou rychlostí vedení periferním nervem – většinou pod 5 m/s (1, 2). V biopsii nervu jsou hypo- až amyelinizace nervových vláken v kombinaci s hypertrofickými projevy typu cibulovitých formací.

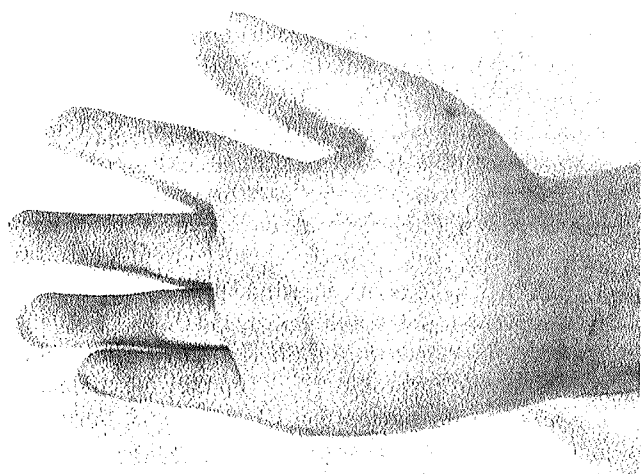
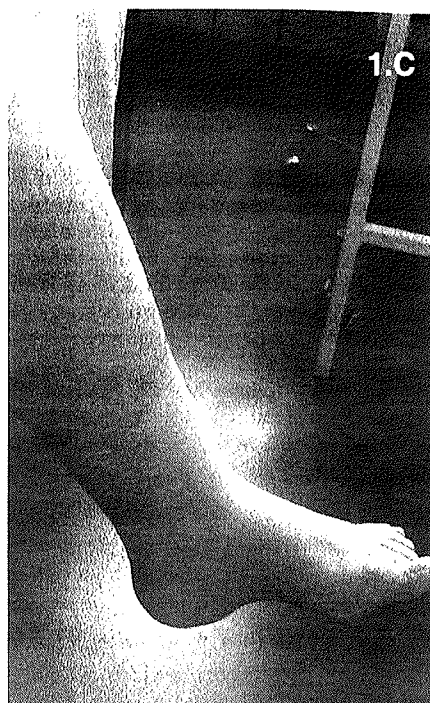
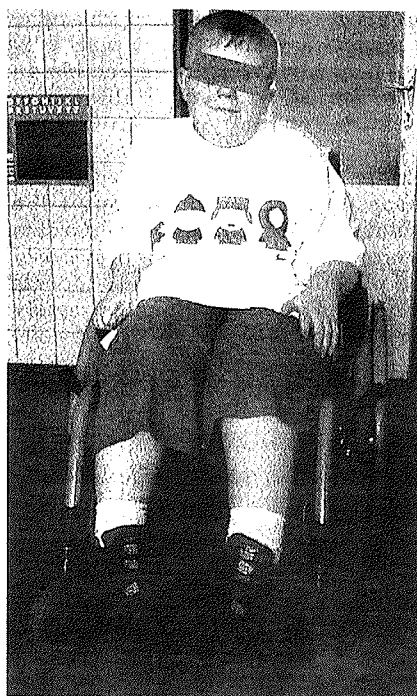
CHN je nejtěžší a nejčasněji začínající formou Dejerineova-Sottasova syndromu (DSS) a obě jednotky jsou označovány též jako hereditární motoricko-senzitivní neuropatie typ III (HMSN III) (1–3). CHN i DSS jsou geneticky heterogenní, tj. podobný fenotyp je způsoben mutacemi v různých genech. I typ dědičnosti může být různý. Dosud byly u CHN popsány mutace v genech pro myelin protein zero (MPZ), early growth response 2 (ERGR2) a periferní myelin protein 22 (PMP22) (1, 5).

Naopak u PMP22 současně existuje, podobně jako u dalších HMSN genů, tzv. polyfenie, tj. mutace (různé) ve stejném genu mohou způsobovat rozdílný fenotyp. Bodové mutace v PMP22 genu byly popsány u 3 různých fenotypů a to Charcot-Marie-Tooth typ 1 (CMT1), tomakulózní neuropatie (HNPP) a Dejerineovy-Sottasovy neuropatie (DSN) (6–8). Dokonce nálezy v biopsii nervu se mohou u různých bodových mutací v PMP22 značně lišit – např. přítomností či chyběním tzv. cibulovitých formací (4). Nálezy v biopsii nervu u dětských pacientů se výrazně liší u případů s duplikací genu PMP22 od případů s bodovou mutací v PMP22 (9).

PMP22 je součástí kompaktního myelinu periferních nervů, má 4 transmembránové domény, dvě extracelulární smyčky, dva cytoplazmatické konce a jednu intracelulární smyčku. Funkce PMP22 proteinu v nervovém systému je dosud značně neznámá (10). PMP22 je exprimován v periferním nervstvu

a není exprimován v centrálním nervstvu, proto u pacientů s PMP22 mutacemi nejsou nacházeny známky ani projevy centrálního postižení.

Duplikace celého PMP22 genu je nejčastější příčinou dědičných neuropatií vůbec a způsobuje většinou fenotyp Charcot-Marie-Tooth typ 1 (11). Delece PMP22 genu je příčinou tzv. tomakulózní neuropatie (HNPP) (12). Vzácně nacházené, dominantně působící bodové heterozygotní mutace v PMP22 byly opakovaně nalezeny u sporadických případů s těžkou demyelinizační neuropatií s časným začátkem a těžkým fenotypem (1, 2). Heterozygotní substituce C za T v pozici 353 vedoucí k výměně threoninu za methionin v kodonu 118 je naopak považována spíše za polymorfismus bez fenotypického vlivu (13, 14). V PMP22 byla nedávno popsána i pravá recesivní mutace (15, 16). Mutace nukleotidu 215 (C za T), vedoucí k výměně konzervované aminokyseliny serinu buď za leucin, nebo tryptofan, byla opakovaně nalezena u sporadických pacientů s CHN či DSS. Serin byl nalezen vyměněný i za prolin díky mutaci sousední báze č. 214 a tento kodon je tedy považován za horké místo – tzv. hot-spot – pro vznik mutací v PMP22 (1, 2, 4, 17, 18). DSN byla původně popsána a před dobou molekulárně genetických vyšetření považována za jednotku s autosomálně recesivním typem dědičnosti (19). DNA vyšetření však nyní ukazují, že u sporadických případů jde spíše o de-novo mutace, které se však mohou dědit autosomálně dominantně (20). V PMP22 genu bylo dosud popsáno přes 40 bodových mutací a nalezené mutace jsou evidovány v databázi Evropského CMT konsorcia na <http://molgen-www.uia.ac.be/CMTMutations>. 15 z nich bylo nalezeno a popsáno u pacientů s těžkým a časně začínajícím, demyelinizačním typem HMSN, klinicky diagnostikovaných jako DSN. Popisujeme kazuistiku chlapce sledovaného od narození pro výraznou hypotonii a následné opoždění motorického vývoje. Po stanovení klinické diagnózy kongenitální hypomyelinizace a po vyloučení CMT1A duplikace, jsme prokázali již dříve opakovaně popsanou mutaci (Ser72Leu)



Obr. 1. Pacient, v současnosti ve věku necelých 12 let a) chlapec je vzhledem k povšechné svalové slabosti upoután na vozík, b) pacient je schopen stoje s oporou a jen několika samostatných kroků, c) maximální dorzální flexe, kterou chlapec dokáže a pouze naznačený pes cavus bez výraznější deformity či kladívkových prstů, d) na ruku jsme u pacienta též nepozorovali výraznější atrofie či deformity.

v genu PMP22, která u chlapce podle všeho vznikla de-novo. Podle našich vědomostí jde o prvního pacienta s prokázanou bodovou mutací v PMP22 v České republice. Poučení z této kazuistiky s podrobně dokumentovaným fenotypem a nálezy vyšetření, by mohlo vést k záchytu a objasnění dalších podobných případů v naší zemi.

Kazuistika

Chlapec, t.č. 12 let, (obr. 1a)

Rodinná anamnéza: Oba rodiče jsou zdraví a nepříbuzní, matka má normální rychlost vedení periferním nervem, chlapec nemá sourozence, v rodině se nevyskytla žádná nervosvalová onemocnění.

Osobní anamnéza: Fyziologické těhotenství, porod v termínu, por. hmotnost 5100 g, délka 51 cm, Apgar skóre 8, 9, 9, komplikace při porodu – poranění brachiálního plexu vlevo a přechodná perinatální asfyxie, brzy po porodu byla u chlapce pozorována výrazná svalová hypotonie, proto byla zahájena rehabilitace a pravidelné neurologické sledování, obtíže chlapce byly dlouho asi do značné míry přisuzovány perinatální asfyxii a chlapec byl dlouho veden pod diagnózou dětské mozkové obrny (DMO). Vyšetření CT a MRI mozku v předškolním věku bylo normální.

Psychomotorický vývoj: mentální vývoj chlapce byl vždy normální, motorický vývoj byl naopak od počátku výrazně opožděn, ale bez regresu. Otáčel se od 10. měsíce věku, seděl sám od 11. měsíce, stál s oporou od 12 měsíců, s oporou obcházel nábytek od 18 měsíců. Nikdy však nebyl schopen samostatné chůze déle než 10 metrů (obr. 1b), jezdí na kole s pomocnými kolečky a nyní chodí do 5. třídy základní školy, učí se výborně, IQ bylo při psychologickém vyšetření stanoveno na 127.

Chlapec byl na naší klinice vyšetřen poprvé ve věku 10 let, kontrolní hospitalizace s provedením biopsie nervu byla pak ještě v 11 letech.

Neurologické vyšetření: bystrý chlapec, pohybující se na vozíku (obr. 1a, b). Na hlavě – jemný horizontální disociovaný nystagmus, normální fotoreakce, jazyk pláží mírně doprava. Chabá kvadruparéza s hypotonií, svalovou slabostí a to jak distálně, tak i proximálně, areflexie na levé horní končetině – v důsledku poporodní parézy brachiálního plexu a výrazně snížené reflexy na pravé horní končetině. Na dolních končetinách byla areflexie, pyramidové jevy nevybaveny. Výrazná slabost při dorzální flexi bilaterálně, deformity nohou ani rukou chlapec nemá (obr. 1c, d), má však poměrně těžkou skoliózu hrudní páteře. Čití vibrační na končetinách je vymizelé distálně a snížené punčochovitě do úrovně kolen a loktů, vnímání bolesti je zachováno.

Přehled vyšetření a výsledků provedených během obou hospitalizací v 10 a 11 letech chlapce:

Biochemie séra – normální výsledky včetně minerálů, enzymů, CK i laktátu

EMG – kondukční studie na HK a DK (n. medianus, n. peroneus, n. suralis) – složené svalové akční potenciály (CMAP) nebyly běžnými intenzitami podnětu vybavitelné,

– opakované vyšetření ukázalo extrémně sníženou rychlost vedení motorickými vlákny periferního nervu (n. ulnaris vpravo) – **1,8 m/s!**

– jehlová EMG (m. tibialis ant.) – v klidu bez denervačních potenciálů, při maximálním volním úsilí interference 3. až 4. stupně, potenciály se zvýšenou amplitudou a delším trváním, četné tzv. nascent units

Evokované potenciály – zrakové (VEP) – normální nález

– sluchové (BAEP) – normální nález

– t-SEP a m-SEP – prodloužené latence kortikálních komponent, velmi nízké amplitudy

– MRI mozku – zcela normální nález

– likvor – pro příměs krve nehodnotitelná cytologie, bílkovina sice při příměsi krve, ale 2345 mg/l

– metabolická vyšetření – normální aminogram v séru i likvoru, normální VLCFA (mastné kyseliny o velmi dlouhém řetězci) i kyselina fytanová, normální ACTH test, metachromatické substance v moči negativní, negativní metabolický screening.

– kostní věk – přiměřený nález – odpovídající přibližně 12 letům.

– EEG a EKG – normální nálezy.

– oční – normální nález bez známek atrofie optiku či změn na sítnici, refrakční vada – amblyopie a astigmatismus oboustranně.

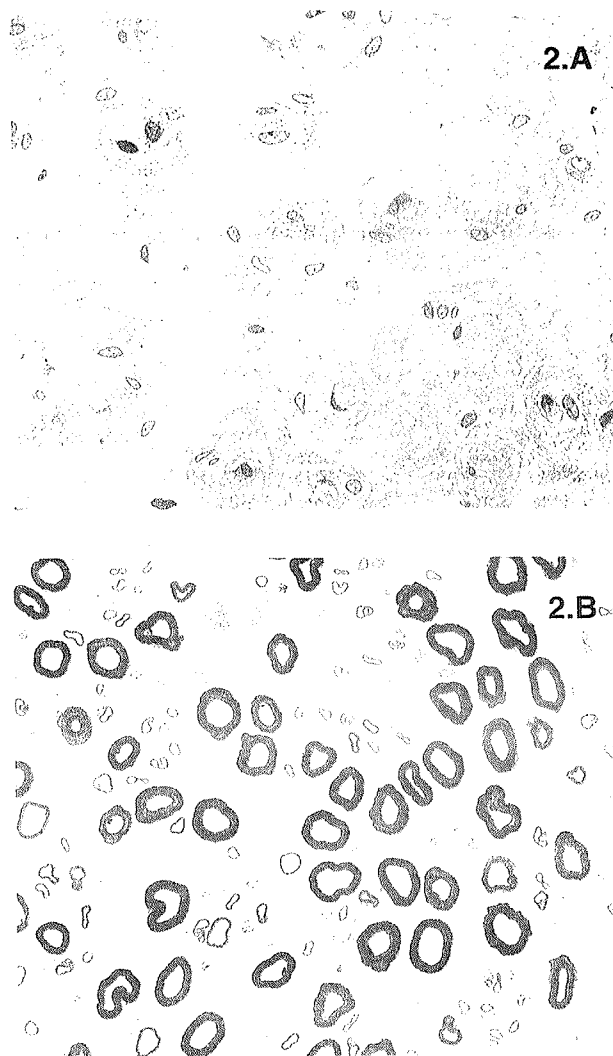
– biopsie nervu suralis – (obr. 2) – extrémní hypertrofické změny téměř všech vláken, přítomnost tzv. cibulovitých formací Schwannových buněk na téměř všech vláknech, extrémní demyelinizace až amyelinizace většiny vláken (biopsie zpracována v Hlavově ústavu 1. LF UK Praha, základní popis a hodnocení – prof. MUDr. A. Jirásek, DrSc.).

Molekulárně genetická vyšetření

Po stanovení klinické diagnózy kongenitální hypomyelinizace neuropatie (CHN), resp. HMSN III, byla nejprve vyloučena nejčastější mutace u HMSN, tedy CMT1A duplikace. Následné sekvenování celého kodujícího úseku genu pro myelin protein zero (MPZ) neprokázalo žádnou odchylku oproti publikované sekvenci. DNA pacienta byla následně vyšetřena screeningovou metodou (PCR-DHPLC) ve všech 4 kodujících exonech PMP22 genu. Aberantní fragment byl zachycen z exonu 3 a jeho sekvenováním byla prokázána heterozygotní missense mutace – substituce T za C v nukleotidu č. 215 (obr. 3).

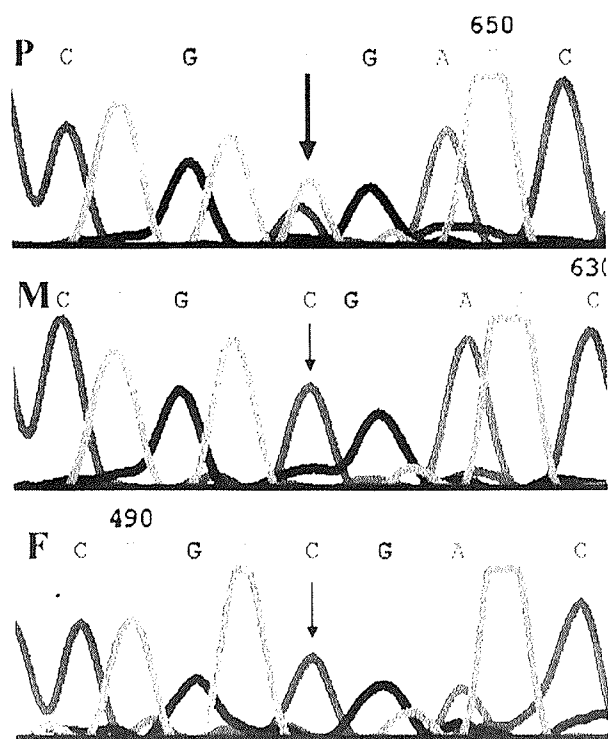
Metody

Paraklinická vyšetření jako biochemické vyšetření séra, elektrofyziologická vyšetření (EMG, VEP, BAEP), zobrazovací vy-



Obr. 2. Biopsie z n. suralis odebraná v 11 letech věku pacienta. Zpracováno v poloténkém řezu, zvětšení 1000x. Všimněte si hypertrofických formací Schwannových buněk obalujících v mnoha vrstvách všechny axony, které jsou však až na výjimky s tenoučkou vrstvou zcela bez myelinu (tkáň byla zpracována v Hlavově ústavu v Praze – II. patologicko-anatomický ústav. LF UK a VFN Praha). Obr. 2b. – pro srovnání ukázka normálního nálezu z biopsie nervu suralis (preparát z archivu Neurologické kliniky Erlangen, Universita Erlangen – Norimberk).

šetření (MRI, rtg) byla provedena běžnými technikami v rámci běžných rutinních vyšetření během 2 hospitalizací chlapce na naší klinice. Biopsie nervu byla odebrána z n. suralis vlevo, tkáň byla fixována v glutaraldehydu a zalita do pryskyřice – Eponu rutinní technikou. Biopsie nervu byla zpracována běžnými technikami. Poloténkové řezy nervu byly barveny toluidinovou modří v rámci rutinních vyšetření na II. patologicko-anatomickém ústavu 1. LF UK a VFN Praha – Hlavův ústav. Po rutinním vyhodnocení nám byl zapůjčen 1 preparát pro potřeby této studie. DNA od pacienta i obou jeho rodičů byla izolována z periferní krve. K vyloučení CMT1A duplikace byla použita metoda se sadou mikrosatelitových markerů (21). K sekvenování MPZ genu byla použita modifikace metody a PCR primerů podle Nelis et al. (22) – 5 párů PCR primerů, které amplifikovaly všech 6 kodujících exonů MPZ genu. K sekvenování PMP22 genu byly použity primery doporučené Evropským CMT konsorciem a přístupné na <http://molgen-www.uia.ac.be/CMT>. Vzniklé sekvence byly pak porovnány s publikovanými sekvencemi – MPZ (23) a PMP22 (24).



Obr. 3. Výsledky sekvenční analýzy části exonu 3 genu PMP22 v rodině pacienta. P označuje výsledek od pacienta, M od jeho matky a F od otce pacienta. Místo mutace je označeno šipkou. Všimněte si dvou různých, tedy heterozygotních signálů C (modrá) a T (červená) u pacienta (P), ale pouze jednoho, normálního homozygotního signálu C (modrá) u obou rodičů pacienta (M a F) svědčící pro de-novo vznik mutace u chlapce.

Výsledky

U 11letého chlapce se sporadickým výskytem opoždění motorického vývoje a výraznou svalovou slabostí a hypotonií od novorozeneckého období byla stanovena klinická diagnóza choroby ze skupiny HMSN III, tedy kongenitální hypomyelinizační neuropatie. Rychlost vedení motorickými vlákny periferního nervu byla téměř neměřitelně snížena (0–1,8 m/s). Biopsie nervu suralis v korelaci s výsledky EMG ukázala extrémní chybění myelinizovaných vláken a extrémní výskyt – téměř na všech vláknech – hypertrofických cibulovitých formací Schwannových buněk s mnoha vrstvami obtočení kolem axonu (obr. 2). U chlapce jsme nenašli žádné známky centrálního postižení.

DNA vyšetření prokázalo mutaci typu missense (výměna T za C) v pozici 215 exonu 3 PMP22 genu (obr. 3). Tato mutace vede k výměně aminokyseliny serinu (Ser) za Leucin (Leu) v kodonu 72. Tato mutace byla již v minulosti několikrát popsána u pacientů s fenotypem DSN, resp. CHN a je zřejmě nejčastěji nacházenou mutací v PMP22 vůbec. Následné dověšetření rodičů neprokázalo tuto mutaci ani u jednoho z nich. Tento nález nás tedy vedl k závěru, že u chlapce jde o de-novo mutaci, stejně tak jako tomu bylo u většiny dosud popsaných pacientů s toutéž mu-

tací. Podle našich vědomostí jde o první průkaz mutace v PMP22 genu u českého pacienta.

Diskuse

U 11letého chlapce s povšechnou svalovou slabostí a hypotonií a opožděním motorického vývoje a byla nejprve klinicky korigována původní diagnóza DMO na těžkou a kongenitální formu HMSN typu III. Molekulárně genetické vyšetření u chlapce potvrdilo a upřesnilo stanovenou diagnózu HMSN typ III resp. CHN nálezem heterozygotní – dominantní, de-novo mutace v PMP22 genu. Nález mutace v PMP22 genu dosud podle našich vědomostí v Česku popsán nebyl.

Jednoznačné klinické zařazení pacienta mezi DSN a CHN bylo obtížné vzhledem k ne zcela přesným a jednotným kritériím pro DSN a CHN. Kritéria pro širší pojem HMSN III Gabreels-Festenovou, tedy 1. chronická demyelinizační motoricko-senzitivní neuropatie bez centrálního postižení, 2. kongenitální nebo infantilní začátek, 3. motorická rychlost vedení (MNCV) pod 6 m/s a 4. zdraví, nepostižení rodiče (3). Chlapec splňuje ale i kritéria pro CHN určená Kennedym v r. 1977 (25). Zcela přesné ohraničení fenotypů a klinických jednotek není samozřejmě bez výjimek možné, proto je v současnosti doplňováno molekulárně genetickým vyšetřením. Výsledek DNA vyšetření v případě zde popisovaného pacienta určil, že nejde o recesivní typ poruchy s 25% rizikem postižení pro jeho sourozence a jen nepatrně zvýšeným rizikem pro postižení potomků, jak by se mohlo ze sporadického případu zdát, ale že jde o de-novo mutaci s nezvýšeným rizikem pro sourozence, ale s 50% rizikem pro potomky pacienta! Tedy zcela zásadní rozdíl pro genetické poradenství. Údaje z literatury o pacientech se stejnou mutací, velmi podobným fenotypem a dosavadním průběhem onemocnění pak dále umožňují udělat i přesnější prognózu dalšího klinického vývoje pacienta. Tato prognóza podle dosavadních vědomostí není určitě zdaleka tak nepříznivá, jak by bylo možné soudit ještě v nedávné minulosti. Vývoj byl u chlapce doposud stabilní a nedošlo nikdy k zhoršování a údaje z literatury o pacientech se stejnou mutací svědčí o běžném dožívání do dospělosti. Manifestace poruchy od narození a následný stabilní průběh bez zhoršování též svědčí pro kongenitální původ poruchy.

Dosavadní vývoj i výsledky vyšetření včetně EMG, nálezů v biopsii nervu i MRI mozku jsou u pacienta velmi podobné nálezům popsaným u jiných pacientů s toutéž mutací v tomtéž genu (1, 2, 4). Proč vznikají opakovaně mutace právě v kodonu 72, však není dosud vůbec jasné a ani náš případ zatím k objasnění nepřispěl, potvrzuje však předchozí nálezy.

Obraz biopsie nervu, kterou jsme hodnotili na zapůjčeném preparátu byl prakticky identický s nálezem biopsie od pacientky publikovaným Kennedym

v r. 1977, ale i např. s nálezem nedávno publikovaným Simonatim (1, 25). Totiž absence myelinových obalů nervových vláken se zachovanými axony a extrémní proliferací Schwannových buněk s rozsáhlou tvorbou mnohvrstevných tzv. cibulovitých formací u téměř všech nervových vláken.

Nystagmus, který jsme u chlapce pozorovali, může být sice náhodným nálezem, ale byl též popsán u jiného pacienta s toutéž mutací, u něhož však byla ještě pozorována periferní paréza lícního nervu a ztráta sluchu (26). Nystagmus u našeho pacienta však nepovažujeme za centrální příznak související se základním onemocněním chlapce, neboť gen PMP22 není v CNS vůbec exprimován. Musí jít tedy buď o centrální příznak (poškození vestibulocerebelární dráhy nespojující s CHN), nebo i o periferní příčinu. Zda je u tohoto pacienta v likvoru opravdu zvýšená koncentrace proteinů se nepodařilo bohužel spolehlivě určit vzhledem k arteficiální příměsi krve při odběru a vyšetření již nebylo vzhledem k objasnění diagnózy jinými metodami opakováno. Hladina 2345 mg/l je ale podle našeho názoru nepoměrně vyšší než by se dalo při mírné arteficiální příměsi krve očekávat. Zvýšená hladina proteinů v likvoru je typická pro HMSN III resp. CHN (1, 4, 25).

Naše výsledky v souladu s předchozími publikacemi (1, 2, 4, 6) ukazují, že DSN u sporadických případů může být způsobena de-novo mutacemi v PMP22 genu. Dále naše výsledky upevňují teorii, že kodon 72 je tzv. horkým místem pro vznik mutací a ukazují, že mutaci Ser72Leu lze očekávat i v naší, tedy české resp. slovanské populaci. Diagnóza byla u chlapce stanovena až poměrně pozdě. To může být částečně dáno určitě jednak relativní vzácností této klinické jednotky, ale nesporně by na onemocnění ze skupiny HMSN III bylo pomýšleno dříve, kdyby bylo dříve či dokonce již v kojeneckém věku provedeno běžné vyšetření EMG a kondukční studie. Výsledek tohoto vyšetření by jistě upřesnění či stanovení správné diagnózy značně zjednodušil. Kondukční studie a EMG by tedy měly patřit ke každému vyšetřovacímu postupu u dětí s časnou hypotonií a svalovou slabostí a vyšetření PMP22 a MPZ genu by pak mělo být indikováno u pacientů s extrémně nízkou nebo dokonce neměřitelnou rychlostí vedení periferním nervem a nepřítomností centrálního poškození. Naopak u pacientů bez extrémního snížení rychlosti vedení periferním nervem je nález mutace v PMP22 genu podle posledních studií velmi nepravděpodobný (27).

U sporadických případů s nápadnou progresí a s negativním výsledkem DNA vyšetření genů PMP22 a MPZ by se nicméně mělo pomýšlet i na možnost získané, hlavně zánětlivé příčiny neuropatie, jak popsal např. Sladky et al. (28).

Korelace genotypu a fenotypu včetně nálezů z biopsie nervu jsou velmi důležité pro určení a poznání funkce jednotlivých myelinových proteinů a jejich funkčních domén. Přesným pochopením funkce prote-

inů může být učiněn zásadní krok ke kauzální terapii této skupiny častých nervosvalových onemocnění.

Poděkování: Děkujeme prof. MUDr. C. Povýšilovi, DrSc. za laskavé poskytnutí preparátu biopsie nervu od pacienta k vyhodnocení a dokumentaci.

Podpořeno z grantu IGA MZ ČR č. NF-6504/3 a z VZ č. 111300003 pro UK 2. LF. P.S. byl v roce 2001 podpořen stipendiem European Neurological Society (ENS).

Literatura

1. Simonati A, Fabrizi GM, Pasquinelli A, et al. Congenital hypomyelination neuropathy with Ser72Leu substitution in PMP22. *Neuromusc Disord* 1999; 9: 257-61.
2. Marques W, Thomas PK, Sweeney MG, Carr L, Wood NW. Dejerine-Sottas neuropathy and PMP22 point mutations: a new base pair substitution and a possible „Hot Spot“ on Ser72. *Ann Neurol* 1998; 43: 680-3.
3. Gabreels-Festen A, Gabreels FJ, Jennekens FGI, Jansen-van Kempen TW. The status of HMSN type III. *Neuromusc Disord* 1994; 4: 63-9.
4. Tyson J, Ellis D, Fairbrother U, et al. Hereditary demyelinating neuropathy of infancy. A genetically complex syndrome. *Brain* 1997; 120: 47-63.
5. Warner LE, Mancias P, Butler IJ, et al. Mutations in the early growth response 2 (EGR2) gene are associated with hereditary myelinopathies. *Nat Genet* 1998; 18: 382-4.
6. Haite NE, Broeckhoeven C. 3rd Workshop of the European CMT consortium: 54th ENMC International Workshop on Genotype/Phenotype Correlations in Charcot-Marie-Tooth type 1 and Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies, 28-30 November 1997, Naarden, The Netherlands. *Neuromusc Disord* 1998; 8: 591-603.
7. Warner LE, Hilz MJ, Appel SH, et al. Clinical phenotypes of different MPZ (P0) mutations may include Charcot-Marie-Tooth type 1B, Dejerine-Sottas and congenital hypomyelination. *Neuron* 1996; 17: 451-60.
8. Roa BB, Garcia CA, Suter U, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Association with spontaneous point mutation in the PMP22 gene. *N Engl J Med* 1993; 329: 96-101.
9. Gabreels-Festen AAWM, Bolhuis PA, Hoogendijk JE, Valentijn LJ, Eshuis EJHM, Gabreels FJM. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: morphological phenotype of the 17p duplication versus PMP22 point mutations. *Acta Neuropathol* 1995; 90: 645-9.
10. Muller HW. Tetraspan myelin protein PMP22 and demyelinating peripheral neuropathies: new facts and hypotheses. *Glia* 2000; 29: 182-5.
11. Nelies E, Van Broeckhoven C. Estimation of mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type I and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a European collaborative study. *Eur J Hum Genet* 1996; 6: 25-33.
12. Chance PF, Alderson MK, Leppig KA, et al. DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Cell* 1993; 72: 143-51.
13. Nelis E, Holmberg D, Adolfsson R, et al. PMP22 Thr(118)Met: Recessive CMT1 mutation or polymorphism? *Nat Genet* 1997; 15: 13-14.
14. Seeman P, Mazanec R, Marikova T, Rautenstrauss B. Charcot-Marie-Tooth 1A: heterozygous T118M mutation over a CMT1A duplication has no influence on the phenotype. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 883: 485-9.
15. Parman Y, Plante-Bordeneuve V, Guichon-Mantel A, Eraksoy M, Said G. Recessive inheritance of a new point mutation of the PMP22 gene in Dejerine-Sottas disease. *Ann Neurol* 1999; 45: 518-822.
16. Nakamura C, Lin C, Oka A, Akiguchi I, Hayasaka K. Hemizygous mutation of the peripheral myelin protein 22 gene associated with Charcot-Marie-Tooth disease type I. *Ann Neurol* 2000; 47: 101-3.

17. Roa B, Dyck PJ, Marks HG, Chance PF, Lupski JR. Dejerine-Sottas syndrome associated with point mutation in the peripheral myelin protein 22 (PMP22) gene. *Nat Genet* 1993; 5: 269-73.
18. Ionasescu VV, Ionasescu R, Searby C, Neahring R. Dejerine Sottas disease with de novo dominant point mutation of the PMP22 gene. *Neurology* 1997; 45: 1766-67.
19. Dejerine J, Sottas J. Sur la nevríte interstitielle, hypertrophique et progressive de l'infance. *Comptes Rendus de la Societe Biologie Paris* 1893; 45: 63-96.
20. Fabrizi GM, Simonati A, Taioli F, et al. PMP22 related congenital hypomyelination neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 123-6.
21. Seeman P, Mazanec R, Zidar J, Hrušáková Š, Čtvrtečková M, Rautenstrauss B. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT1A) and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP): reliable detection of the CMT1A duplication and HNPP deletion using 8 microsatellite markers in 2 multiplex PCRs *Int J Mol Med* 2000; 6: 421-6.
22. Nelis E, Timmerman V, De Jonghe P, et al. Rapid screening of myelin genes in CMT1 patients by SSCP analysis: identification of new mutations and polymorphisms in the P0 gene. *Hum Genet* 1994; 94: 653-7.
23. Hayasaka K, Himoro M, Wang Y, et al. Structure and chromosomal localisation of the gene encoding the human myelin protein zero (MPZ). *Genomics* 1993; 17: 755-8.
24. Hayasaka K, Himoro M, Nanao K, et al. Isolation and sequence determination of cDNA encoding PMP22 (PASP2/II/SR13/Gas-3) of human peripheral myelin. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 186: 827-31.
25. Kennedy WR, Sung J, Berry JF. A case of congenital hypomyelination neuropathy: clinical, morphological, and chemical studies. *Arch Neurol* 1977; 34: 337-45.
26. Ionasescu VV, Searby C, Grenberg SA. Dejerine Sottas disease with sensorineural hearing loss, nystagmus, and peripheral facial nerve weakness: de novo dominant point mutation of the PMP22 gene. *J Med Genet* 1996; 33: 1048-9.
27. Mastacchiuolo ML, Righetti E, Zortea M, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type I and related demyelinating neuropathies: mutation analysis in a large cohort of Italian families. *Hum Mut* 2001; 18: 32-41.
28. Sladky JT, Brown MJ, Berman PH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy of infancy: a corticosteroid-responsive disorder. *Ann Neurol* 1986; 20: 76-81.

Nabídno 5. 11. 2001

Přijato 5. 12. 2001

MUDr. P. Seeman
Klinika dětské neurologie
2. LF UK a FNM
V úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: pavel.seeman@lfmotol.cuni.cz

Angiologie pro praxi

Debora Karetová, František Staněk a kol.

Cévní choroby jsou velmi rozšířené a s jejich diagnostikou a léčbou se setkává v praxi řada lékařů, ať již praktiků, internistů, kardiologů, dermatologů, hematologů, diabetologů, chirurgů nebo onkologů. Jako samostatný obor se angiologie vymezila po roce 1989, kdy vznikla při České lékařské společnosti JEP Angiologická společnost. Předcházející původní česká souhrnná angiologická monografie prof. Kozáka vyšla v začátku 80. let. Nyní přichází kolektiv našich předních angiologů s aktuální příručkou, která by měla sloužit jako standardní učebnice oboru v České republice.

Publikace je určena kardiologům, internistům, je vhodná i pro vybrané chirurgické obory.

Vydal Maxdorf 2001, ISBN: 80-85912-52-X, 1. vyd., 311 stran, A5 váz., cena: 395,-Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu:

**Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 02/242 66 226,
e-mail: nts@iol.cz**