UNIVERSITA KARLOVA V PRAZE
2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Klinická a elektrofyziologická longitudinální studie dětských pacientů s dědičnou neuropatií Charcot-Marie-Tooth typ 1A.

Doktorská disertační práce Praha 2009
Oborová rada: Neurovědy

MUDr.Jana Haberlová

Školitel: doc.MUDr.Pavel Seman PhD.

Poděkování:

Předně děkuji svému školiteli doc.MUDr.Pavlu Semanovi PhD. za věčnou inspiraci, předávání entuziasmu k vědecké práci a odborné vedení při mém studiu.
Děkuji všem kolegům v DNA laboratoři a kolegům na Klinice dětské neurologie za jejich obětavost a toleranci, zvláště pak přednostovi kliniky prof. MUDr.Vladimíru Komárkovi Csc a prim.MUDr.Věře Sebroňové za projevenou vstřícnost při kombinaci klinické a vědecké práce.
Dále děkuji as.MUDr. Radimovi Mazanci PhD. za ochotu a četné odborné rady a za finanční podporu Nadaci Charty 77 (Projekt NeuroEuro 2008 Konta Bariéry) a IGA MZ ČR.

SEZNAM ZKRATEK

AD autozomálně dominantní typ dědičnosti

AR autozomálně recesivní typ dědičnosti

CMAP- compound muscle action potential

CMTNS – Chacrot-Marie-Tooth neuropaty score

DF – dorsální flexe

DK- dolní končetiny

EMG - elektromyografické vyšetření

HK- horní končetiny

m.EDB- musculus extensor digitorum brevis

MRC – medical research council (škála hodnocení svalové síly 0-5)

SNAP – sensory nerve action potential

OBSAH:

1.Úvod 6

1.1. Klinické projevy choroby Charcot- Marie- Tooth 6

1.2. Klasifikace choroby Charcot- Marie- Tooth 6

1.3. Typy choroby Charcot- Marie- Tooth a jejich fenotypy 7

1.4. Hodnocení tíže fenotypu choroby Charcot- Marie- Tooth 8

1.5. Patogenese onemocnění choroby Charcot- Marie- Tooth 9

1.6. Terapie choroby Charcot- Marie- Tooth a její perspektivy s důrazem na dětský věk 9

2. Cíle studie 11

3. Pacienti a metodika 12

3.1 Výběr pacientů 12

3.2 Metodika 12

3.2.1 Sběr anamnestických dat 12

3.2.2 Klinická vyšetření 12

3.2.3 Elektrofyziologické vyšetření 14

3.2.4 Skórování škálou CMTNS (Charcot-Marie-Tooth neuropaty score) 15

4. Výsledky 16

4.1. První příznak klinického obrazu u pacientů CMT1A 16

4.2. Vliv možných zevních faktorů a vlivů na rozvoj a progresi příznaků u dětských pacientů s CMT1A 16

4.3. Nejčastější klinické příznaky nemoci CMT1A a jejich progrese v průběhu první dekády věku 16

4.3.1. Porucha stoje na patách 16

4.3.2. Hypo až areflexie DK 18

4.3.3. Atrofie svalů nohy 18

4.3.4. Deformity nohou 18

4.3.5. Progrese nejčastějších klinických příznaků choroby CMT1A v období 2 let 18

4.4. Citlivost škály CMTNS (Charcot-Marie-Tooth neuropaty scale) 20

pro pacienty s chorobou CMT1A v průběhu první dekády věku
4.5. Využitelnost CMTNS k zachycení progrese nemoci CMT1A v intervalu dvou let věku 20

4.6. Další výsledky disertační práce 20
4.6.1. Nové fenotypy dědičné periferní neuropatie 23
4.6.1.1. Nový fenotyp dědičné spastické paraparesy typ 3A komplikovaný periferní primárně axonální neuropatií 23
4.6.1.2. Nový fenotyp distální motorické neuropatie (dHMN) 23

4.6.2 Jiné vzácnější typy CMT 24
4.6.2.1. Lamin A/C gen 24
4.6.2.2. SIMPLE (small integral membrane protein of lysosome/late endosome) gen 24
4.6.2.3 Mitofusin (MFN2) gen 24

5. Diskuze 26
5.1. Diskuze k prvním příznakům choroby CMT1A 26
5.2. Diskuze k nejčastějším klinickým příznakům nemoci CMT1A a k jejich progresi v průběhu první dekády věku 26
5.3. Diskuze ke škále CMTNS (Charcot-Marie-Tooth neuropaty score) a její využitelnosti u CMT1A pacientů ve věku do deseti let 27

6. Závěr 28

7. Literatura 29

8. Vlastní publikace 33

9. Přílohy 37

1. ÚVOD

Dědičné periferní neuropatie jsou jedním z nejčastějších genetických onemocnění a jsou nejčastějším geneticky podmíněným nervosvalovým onemocněním s incidencí 1.2500 – 1:10 000 (Skre,1974; Barisic et al., 2008). Označují se obvykle jako choroba Charcot –Marie-Tooth (CMT) podle jmen svých objevitelů (J.M.Charcot, P.Marie a H.H.Tooth, 1886), kteří ji poprvé současně popsali v roce 1886. Ti ji původně označili jako peroneální svalová atrofie. V polovině 70.let minulého století se v anglosaské literatuře začal užívat název hereditární motorické a senzitivní neuropatie – HMSN (P.K.Thomas et al.1974, J.Dyck et al. 1974). Dnes víme, že dědičné neuropatie jsou geneticky velmi heterogenní skupinou, kde poruchy mnoha genů může vést k podobným klinickým projevům.

1.1. Klinické projevy choroby Charcot- Marie- Tooth

Typickým příznakem dědičných periferních neuropatií je distální svalová slabost a atrofie svalstva na dolních končetinách, později většinou i na horních končetinách, dále chybění šlachookosticových reflexů a distální porucha čití (Barisic et al., 2008). Nejčastější průběh onemocnění je pomalý chronicky progredientní s pozvolných nárůstem motorického a senzitivního deficitu na dolních, později i na horních končetinách v průběhu let až dekád. Klinické příznaky mohou být variabilní jak v rámci jedné rodiny (intrafamiliárně), tak mezi jednotlivými rodinami se stejným typem dědičné neuropatie (interfamiliární variabilita) (Barisic et al., 2008).

1.2. Klasifikace choroby Charcot- Marie- Tooth

Jednotná klasifikace dědičných neuropatií neexistuje a asi ani není možná. Klasifikace dědičných neuropatií prošly vývojem odpovídajícím rostoucímu pochopení patogenetických mechanizmů poruch periferních nervů. Klasifikovat je však možné podle jednotlivých konkrétních kritérií. Klasifikace jsou založeny na typu dědičnosti, histologických nálezech, na elektrofyziologických nálezech poruch vedení periferním nervem, věku začátku obtíží a v posledních cca 18 letech letech na molekulárně genetických objevech a genových poruchách (Szigeti K., Lupski J., 2009). Klasifikaci na základě elektrofyziologických nálezů uvedl do klinické praxe Lambert a Dyck v r. 1968 (Dyck et al. 1993). Podle rychlosti vedení (RV) periferním nervem při elektromyografickém vyšetření (EMG) rozdělili dědičné neuropatie

CMT na dvě základní skupiny. Jako základní kritérium byla stanovena motorická rychlost vedení (MRV) n. medianus na předloktí. U CMT 1. typu nacházíme výrazně sníženou MRV n. medianus pod 38 m/s při normální nebo jen lehce snížené amplitudě sumačního svalového akčního potenciálu CMAP (z angl. CMAP – je zkratkou pro coumpound muscle action potential). Příčinou je primární postižení myelinu, tzv. dys/demyelinizační typ. U CMT 2. typu tzv. axonální typ, nacházíme MRV n. medianus na předloktí normální nebo jen lehce sníženou, ale vyšší než 38 m/s. U této skupiny je výrazný pokles amplitudy CMAP, neboť je primárně postižen axon. Klinicky, bez elektrofyziologického vyšetření, jsou oba typy CMT zpravidla neodlišitelné. V r. 1978 byla Davisem, Bradleyem a Madridem z předchozích skupin vyčleněna třetí skupina, tzv. intermediární typ CMT, kde MRV na n. medianus je v rozmezí 25 m/s – 45 m/s s elektrofyziologickými projevy kombinované poruchy axonu i myelinu (Garcia et al., 1998). V r.1975 navrhl Dyck klasifikaci dědičných neuropatií jako hereditární motorické a senzitivní neuropatie (HMSN), která rozlišuje 7 typů – HMSN I.–VII (Dyck et al., 1993). Nejčastější typ HMSN, tzv. HMSN I odpovídá demyelinizační, hypertrofické neuropatii CMT 1. typu, vzácnější HMSN II pak neurální formě CMT 2. typu a HMSN III odpovídá Dejerine-Sottasově syndromu (podrobně viz fenotypy CMT). V současné době má pro klinickou praxi největší význam primárně rozlišit 3 základní skupiny dědičných neuropatií (Barisic et al., 2008). První a největší skupinou jsou dědičné motorické a senzitivní neuropatie (HMSN) s postižením jak motorického tak senzitivního nervu. Druhou skupinu tvoří hereditární senzitivní neuropatie (HSN), kde jsou mnohem výrazněji postiženy senzitivní neurony a třetí skupina je skupina hereditárních motorických neuropatií (HMN), kde se naopak jedná o postižení výhradně motorické, bez senzitivních projevů. .

1.3. Typy choroby Charcot- Marie- Tooth a jejich fenotypy

Mezi demyelinizační typy CMT patří několik klinicky odlišitelných jednotek – fenotypů. Nejčastější klasický typ CMT1, dále klinicky mírnější typ neuropatie s tendencí k otlakovým obrnám nervů tzv. tomakulózní neuropatie (hereditary neuropathy with liability to pressure palsies – HNPP) a klinicky závažné typy s velmi časným začátkem a opožděným časným motorickým vývojem – Dejerine Sottasův syndrom (DSS) a kongenitální hypomyelinizační neuropatie (congenital hypomyelinating neuropaty CHN) (Seeman P. et al., 2002, 2004). Nejčastější typy CMT patří do skupiny CMT 1 – primárně demyelinizační neuropatie s AD typem dědičnosti. Klinicky je typický časný vznik obtíží v průběhu první a druhé dekády života. Nervová biopsie prokazuje obraz segmentální demyelinizace a remyelinizace,

obraz tzv. cibulovitých formací (onion bulbs) v kombinaci se sekundárním úbytkem axonů (Gabreels-Festen et al., 1992). CMT 1A je nejčastějším typem choroby CMT, je podmíněná duplikací genu pro periferní myelinový protein 22 (*PMP 22*) (Lupski et al., 1991). Vzácně byly u tohoto typu CMT popsány i bodové mutace *PMP 22*. CMT 1A představuje cca 43 % všech CMT neuropatií a mezi demyelinizačními typy s AD dědičností představuje 71 % (Nelis et al 1999, Szigeti K, Lupski J. 2009). Typický nástup obtíží je v 1. dekádě (až 75 % pacientů), kdy pacient pozoruje poruchu chůze – zakopávání, eventuelně deformitu nohou – vysoký nárt (Berciano et al., 2000). V objektivním neurologickém nálezu je u pacientů s CMT1A distální svalová slabost, areflexie na DK se svalovými atrofiemi s distálním maximem, velmi často pes cavus, méně i pes equinovarus a pes varus, kontraktury Achillových šlach (AŠ). Někdy bývá popisováno palpačně hmatné zduření nervu např. za ušními boltci (Garcia et al., 1998). Porucha vibračního a taktilního čití postihuje více dolní končetiny a typicky má distální maximum a zasahuje obvykle až do poloviny bérců. Kondukční studie prokazují u CMT 1A výrazné a uniformní snížení RV motorickými vlákny n. medianus – nejčastěji mezi 20–30 m/s (Birouk et al., 1997). Od cca 5 let věku se hodnota RV již podstatně nemění (Krajewski et al., 2000). V nervové biopsii je typický nález hypertrofických cibulovitých formací Schwannových buněk a úbytku axonů (Szigeti, Lupski 2009). Forma CMT 1A má variabilní tíži postižení, část pacientů trpí relativně mírnou klinickou formou, až na naprosté výjimky jsou pacienti schopni samostatné chůze po celý život. Tíže klinických obtíží je variabilní jak mezi postiženými rodinami, tak i v rámci rodin a dokonce byly i popsány rozdílné fenotypy u jednovaječných dvojčat (Garcia et al., 1995). Fenotyp axonálních typů CMT je podobný klasickému typu CMT1, v klinickém obraze však může být ve srovnání s CMT 1 výraznější svalová slabost a svalové atrofie, a přesto jsou vybavitelné proximální šlachosvalové reflexy (L2-L4). Deformity nohou jsou u CMT2 méně časté než u CMT1A (Barisic et al., 2008).

1.4 Hodnocení tíže fenotypu choroby Charcot- Marie- Tooth

Z důvodu potřeby hodnocení tíže fenotypu a progrese všech typů CMT byla v roce 2005 vytvořena škála hodnocení – tzv. CMTNS neboli Charcot-Marie-Tooth neuropaty score (Shy et al., 2005) . Skládá se z 8 kategorií, z části klinické a elektrofyziologické. Jsou zde 3 kategorie hodnotící subjektivní obtíže pacienta, 4 kategorie hodnotící objektivně svalovou sílu na horních a na dolních končetinách a taktilní a vibrační čití, 2 kategorie hodnotící amplitudu odpovědi při kondukční studii při stimulaci senzitivního a motorického periferního nervu na HK (CMTNS viz příloha č.1) . V každé kategorii je možné získat 0 až 4 body, tzn. maximálně

36 bodů. Podle celkového součtu bodů je hodnocena tíže fenotypu, který je tím rozdělen na lehkou formu (do 10 bodů), středně těžkou formu (11 až 20 bodů) a těžkou formu CMT (nad 20 bodů). Tato škála byla ověřena na vzorku 60 dospělých pacientů s variabilními typy CMT a byla prokázána vysoká míra spolehlivosti jak v rámci jednotlivých vyšetřujících tak mezi vyšetřujícími navzájem (více jak 95%). V roce 2008 byla publikována retrospektivní studie na 72 pacientech s diagnosou CMT 1A (CMT1A podrobněji viz níže) hodnotící senzitivitu této škály k progresi onemocnění (Shy et al., 2008). Výsledkem studie byla progrese CMTNS o 0.686 bodu za rok. Z toho vyplývá, že jednoznačná progrese nemoci je touto škálou zaznamenatelná minimálně v intervalu 2 roky, tzn. o 1 bod

1.5 Patogenese onemocnění choroby Charcot- Marie- Tooth

Patogeneze onemocnění CMT zůstává jen částečně objasněná. Klinicky podobné typy CMT jsou podmíněny mutacemi v různých genech a dokonce různé mutace v jednom genu mohou mít velmi odlišné fenotypy. Například delece genu kódujícího PMP 22 způsobuje HNPP, duplikace PMP 22 způsobuje CMT1 a některé bodové mutace v PMP22 vedou k DSS/CHN nebo naopak k HNPP (Barisic, et al., 2008). Do dnešní doby bylo identifikováno 37 genů a nejméně 40 chromozomálních lokusů s vazbou k CMT. Nové objevy kauzálních genových abnormit u CMT pacientů jsou vždy aktualizovány na webových stránkách www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/default.cfm.

1.6 Terapie choroby Charcot- Marie- Tooth a její perspektivy s důrazem na dětský věk

I přes objasnění genetické abnormity onemocnění kauzální terapie CMT není zatím dostupná. Je však dostupná a v řadě případů velmi úspěšná, terapie symptomatická, při které se velmi osvědčil multidisciplinární přístup, je vhodná těsná spolupráce neurologa spolu s ortopedem a rehabilitačním lékařem.

Perspektivou pro léčbu CMT choroby v budoucnosti jsou výsledky některých studií na zvířecích modelech. Do dnešní doby byl popsán příznivý efekt na myelinizaci periferních nervů u CMT 1A myší u vitaminu C, antagonisty progesteronu – Onapristonu a neutrofinu -3 (Sereda et al.,2003; Passage et al., 2004, Sahenk et al., 2005). Některé z těchto látek jsou již ve fázi klinických studií. Tyto studie zatím probíhaly pouze na dospělých pacientech. Nyní v červnu 2009 bude publikován článek o dvojitě slepé studii terapeutického efektu vitaminu C ve skupině 81 dětských pacientů s diagnosu CMT 1A ve věku od 2 do 16 let (Burns et al., 2009). Jedná se o první studii na dětských pacientech, a ihned vyvolala řadu diskuzí, např. M.Shy (předseda CMTA Medical Advisory Board) na internetových stránkách CMT

Asociace (http://www.charcot-marie-tooth.org/AA_Reply.php) v komentáři zpochybnil výsledek studie. Jedním z důvodů byl nedostatek kriterií na hodnocení efektu léčby dětských pacientů mladších 10 let věku. Jak autor uvádí, škála CMTNS užívaná k hodnocení efektu léčby ve studiích pro dospělé pacienty, nebyla na souboru dětských pacientů mladší 10 let věku nikdy ověřena.

V budoucnu by jistě bylo vhodné dětské pacienty do studií zařadit a pokusit se tak ovlivnit průběh choroby již v časných stadiích onemocnění. Zásadním důvodem, proč do klinických studií nejsou zařazeni i dětští pacienti je nedostatek informací o klinickém obrazu a progresi v časných fázích onemocnění a tudíž nemožnost hodnocení eventuelního příznivého efektu experimentální léčby. Nedostatek informací o časných stádiích a vývoji prvních příznaků CMT u dětských pacientů je podmíněn i faktem, že v časných stádiích choroby jsou klinické obtíže onemocnění velmi malé, pacient si jich téměř není vědom, a lékaře rodina nevyhledá. K vyšetření neurologem se pacient typicky dostává až v druhé a třetí dekádě věku, kdy klinické obtíže jsou již plně rozvinuty. Z tohoto faktu jsme vycházeli při zadání základního úkolu této práce, jejíž hlavním tématem je „Klinická a elektrofyziologická longitudinální studie dětských pacientů s dědičnou neuropatií Charcot-Marie-Tooth typ 1A“. Využili jsme výhody celorepublikového spádu pacientů s CMT k DNA vyšetření. Do studie jsme vybrali zejména děti dříve diagnostikovaných pacientů s CMT1A. Do souboru mohli být takto zařazeni i děti s velmi mírnými klinickými obtížemi a dokonce při familiárním výskytu i v preklinických fázích nemoci. DNA laboratoř při Klinice dětské neurologie 2LF UK a FN Motol je jediným pracovištěm v České republice zajišťující DNA vyšetření pacientů s CMT. Tato jedinečnost umožnila vytvoření celorepublikové databáze pacientů s chorobou CMT (v současnosti je zde registrováno 168 rodin a 519 pacientů s diagnosou CMT1A) a tím umožnila sestavit soubor dětských pacientů pro tuto práci.

2. CÍLE STUDIE

Klinické a elektrofyziologické longitudinální sledování dětských pacientů ve věku do 10let s geneticky potvrzenou chorobou CMT1A po dobu 2 let.

Cíle práce:

1. zjistit a popsat první příznak klinického obrazu u pacientů CMT1A v průběhu první dekády věku

2. zjistit vliv možných zevních faktorů a vlivů na rozvoj a progresi příznaků u dětských pacientů s CMT1A

3. zjistit a popsat nejčastější klinické příznaky nemoci CMT1A a jejich vývoj, případně progresi v průběhu první dekády věku

4. zhodnotit citlivost škály CMTNS (Charcot-Marie-Tooth neuropaty score) pro pacienty s chorobou CMT1A v průběhu první dekády věku

5. zhodnotit využitelnost CMTNS k zachycení progrese nemoci CMT1A v intervalu dvou let věku

3. PACIENTI A METODIKA

3.1 Výběr pacientů

Z databáze DNA laboratoře Kliniky dětské neurologie UK 2.LF a FN v Motole byli vybráni dětští pacienti ve věku do 8 let s geneticky potvrzenou chorobou CMT 1A – prokázanou duplikací *PMP 22* genu. Jednalo se většinou o děti dříve diagnostikovaných dospělých pacientů s rozvinutou chorobou CMT1A. Rodiče těchto pacientů byli obesláni dopisem s žádostí o zapojení se do klinické studie, podrobným vysvětlením důvodu studie a plánovaným průběhem studie. V případě souhlasu pak rodiče byli informováni o detailním průběhu vyšetření při ambulantní návštěvě. Z původního obeslaného souboru 20 dětí se do studie zapojilo 16 dětí z 15 rodin. 5 pacientů bylo se sporadickým výskytem v rodině, 11 pacientů bylo s familiárním výskytem nemoci. V době prvního vyšetření bylo 14 pacientů symptomatických, 2 pacienti byli asymptomatičtí. Jednalo se o 13 chlapců a 3 dívky ve věku od 3 do 10 let, věkový průměr byl 7 let. Rodiče všech dětí podepsali informovaný souhlas se studií.

3.2 Metodika

Při vyšetření všech pacientů byla odebrána anamnesa, bylo provedeno rozšířené neurologické vyšetření, elektrofyziologické vyšetření periferních nervů a pacient byl ohodnocen škálou CMTNS (Chacrot-Marie-Tooth neuropathy score). Osm pacientů bylo vyšetřeno opakovaně v intervalech 6 měsíců po dobu 2 let.

3.2.1 Sběr anamnestických dat

Při prvním vyšetření byla podrobně odebrána osobní i rodinná anamnesa, cíleně jsem se dotazovala na psychomotorický vývoj, na počátek samostatné chůze, na první příznaky nemoci a jejich vývoj. Dotazem jsem zjišťovala možné zhoršující faktory nemoci jako jsou například infekce, antibiotická léčba, očkování, diabetes . Cíleně byla dotazována rehabilitace a ortopedická péče.

Při následujících vyšetřeních jsem anamnestická data vždy aktualizovala.

3.2.2 Klinická vyšetření

Při každém vyšetření bylo hodnoceno:

Deformita nohy

Deformita nohy byla hodnocena v poloze vleže na zádech a při zatížení ve stoji.

Rozsah dorzální flexe v hlezenním kloubu (extenze nohy)

Rozsah dorzální flexe hlezenního kloubu byl měřen goniometrem v poloze s extenzí v kolenním kloubu. Za fyziologický byl považován rozsah pohybu 15 stupňů (Haladová, Nechvátalová, 2005).

Svalová síla ve všech svalových segmentech

Svaly byly hodnoceny dle funkčního svalového testu (Janda, 1998) a ohodnoceny dle MRC (medical research council) od 0 do 5 (0 žádný pohyb, 1 patrný záškub, 2 schopen pohybu s vyloučením gravitace, 3 schopen pohybu proti gravitaci, 4 oslabená svalová síla, 5 normální svalová síla).

Míra atrofie m. extensor digitorum brevis (EDB)

Bříško m. EDB bylo sledováno a palpováno během dorzální flexe prstů proti odporu. Dle objemu a obrysu bříška byl m. extenzor digitorum brevis zařazen do jedné ze tří kategorií (Berciano et al., 2000):

1. Normální trofika – bříško m. EDB je jasně nad povrchem vůči okolním strukturám
2. Počínající atrofie – bříško m. EDB je v rovině s okolními strukturami
3. Pokročilá atrofie – bříško m. EDB je pod úrovní okolních struktur

Atrofie ostatních svalů (hlavně krátkých svalů nohy a svalů berce)

Bylo hodnoceno jako normální trofika nebo jako výskyt atrofie.

Vyšetření šlachově okosticových reflexů

1. Reflex bicipitový (C5)
2. Reflex tricipitový (C7)
3. Reflex flexorů prstů (C8)
4. Reflex patelární (L2-L4)
5. Reflex Achillovy šlachy (L5-S2)

Vyšetření taktilního čití

Bylo hodnoceno jako normální čití, hypestezie nebo hyperestezie. Vždy byl hodnocen rozsah abnormálního čití.

Vyšetření hlubokého čití

Bylo vyšetřeno kalibrovanou ladičkou, jako patologická hodnota bylo hodnoceno snížené čití z maxima 8 na 4 a méně (Pestronk et al., 2004). Vyšetření bylo provedeno na prstech HK i DK, následně na obou kotnících a zápěstích, na koleni a v oblasti lokte.

Test stoje na patách

Byla hodnocena schopnost stoje na patách. V případě, že pacient byl schopen stoje na patách, byla změřena vzdálenost od podložky, na které pacient stál, k hlavičce pátého metatarsu nohy. Zde jako norma byla brána vzdálenost 3 cm, tato vzdálenost vychází ze studie na 30 zdravých dětech ve věku od 3 do 10 let provedené Bc. Terezou Judlovou zde ve FN v Motole (diplomová práce v oboru fyzioterapie, 2009).

3.2.3 Elektrofyziologické vyšetření

Všichni pacienti měli minimálně jednou provedenou elektrofyziologickou kondukční studii periferních nervů. Osm pacientů mělo elektrofyziologické vyšetření provedeno pravidelně v intervalech 6 měsíců po dobu 2 let.
Měřené parametry při elektrofyziologickém vyšetření nervů:

- Rychlost vedení motorickými vlákny n. ulnaris (MCV) [m/s]
- Amplituda odpovědi CMAP (compound muscle action potential) [mV] – měřena od negativního vrcholu k maximu pozitivního vrcholu sumačního svalového akčního potenciálu
- Rychlost vedení senzitivními vlákny n. ulnaris (SNCV) [m/s]

- Amplituda odpovědi SNAP (sensory nerve action potential) [uV] - měřena od negativního vrcholu k maximu pozitivního vrcholu sumačního svalového akčního potenciálu

Vyšetření bylo prováděno za standartních podmínek při kožní teplotě nad 32 st. pomocí povrchových stimulačních a registračních elektrod. K vyšetření SNCV byla použita antidromní technika, k registraci byly použity prstencové elektrody. Vyšetření bylo vždy provedeno na nedominantní končetině.

3.2.4 Skórování škálou CMTNS (Charcot-Marie-Tooth neuropaty score)

Všichni pacienti byli minimálně jednou skórování škálou CMTNS (viz příloha č.1) . Osm pacientů bylo touto škálou skórováno opakovně v intervalech 6 měsíců po dobu 2 let.

4. VÝSLEDKY

Většina klinických dat je shrnuta v tabulkách 1, 2, 3, 4.

4.1. První příznak klinického obrazu u pacientů CMT1A

Nejčastějším prvním pozorovaným příznakem onemocnění, dle rodičů, byla u všech symptomatických pacientů (14/16) atypická chůze s častým zakopáváním, kdy pacient nestačil v chůzi svým vrstevníkům. Tyto obtíže se typicky objevily ve věku od 2 do 3 let (13/14), u všech pacientů pak do 7 let věku. Všichni pacienti měli normální psychomotorický vývoj a samostatná chůze byla u všech pacientů před 18.měsícem věku. Průběh onemocnění byl vždy chronický, pomalu progredientní. Většina pacientů pravidelně užívala vitaminy skupiny B,C,E a pravidelně rehabilitovala. Žádný z pacientů nepoužíval jiné ortopedické pomůcky než vložky do bot a ortopedické boty.

4.2. Vliv možných zevních faktorů a vlivů na rozvoj a progresi příznaků u dětských pacientů s CMT1A

Nebyly nalezeny žádné potenciálně zhoršující faktory, jako jsou například infekty, antibiotická léčba nebo očkování, žádný z pacientů neměl diabetes.

4.3. Nejčastější klinické příznaky nemoci CMT1A a jejich progrese v průběhu první dekády věku

4.3.1. Porucha stoje na patách

Při klinickém vyšetření byly pozorovány dva nejčastější příznaky onemocnění. Prvním z nich byla porucha stoje na patách, která byla pozorována u 15 pacientů (15/16, 93%) včetně 1, z pohledu rodičů asymptomatického pacienta. Osm pacientů (50 %) nebylo schopno stoje na patách vůbec, 7 pacientů (43%) bylo schopno stoje na patách s porušením pohybového stereotypu a s významným zkrácením vzdálenosti mezi hlavičkou V. metatarsu a podložkou (méně jak 3 cm, blíže viz metodika). Pouze 5 pacientů (5/15, 33%), u kterých byla prokázána porucha stoje na patách, mělo objektivně zkrácené Achillovy šlachy.

Tabulka 1

4.3.2. Hypo až areflexie DK

Druhým nejčastěji pozorovaným příznakem onemocnění byla hypo až areflexie DK. Byla přítomna u 13 pacientů (13/16, 81%). Dva pacienti s areflexií DK byli mladší 4 let věku a byli klinicky asymptomatičtí, bez známek svalové slabosti. Jeden pacient s areflexií ve 3 letech věku měl kromě neuropatie i známky lehkého smíšeného cerebellárního syndromu. Tři pacienti s normálními reflexy byli ve věku od 6 do 9 let, 1 z těchto pacientů měl známky svalové slabosti s oslabením extenze palce DK a atrofie drobných svalů nohy.

4.3.3. Atrofie svalů nohy

Jedenáct pacientů (11/16, 69%) mělo atrofie drobných svalů nohy. Atrofie m.EDB byly patrné u 6 pacientů (6/16, 37%) a vždy byly jen mírného charakteru. Dva pacienti měli i atrofie svalstva distální třetiny lýtek (2/16, 13%). Sedm pacientů (7/16, 44%) mělo známky svalové slabosti, vždy se jednalo o lehké oslabení extenze palce na DK.

4.3.4. Deformity nohou

Patnáct pacientů (15/16, 93%) mělo deformitu nohy. U šesti pacientů (6/15, 40%) se jednalo o pedes plani nebo pedes planovalgii, věk těchto pacientů byl od 5 do 9 let. U dvou z těchto pacientů se během období 2 let deformita nohy typu pedes planii změnila na deformitu typu pedes cavii, tato deformita byla na závěr studie přítomná u 9 pacientů (9/16, 56%). Věk pacientů s pedes cavii byl vždy více jak 6 let.

4.3.5. Progrese nejčastějších klinických příznaků choroby CMT1A v období 2 let

V průběhu 2 let došlo k progresi deformit nohou u 2 již výše popsaných pacientů, kdy deformita nohy typu pedes planii se změnila na deformitu typu pedes cavii. U jednoho pacienta byla nově popsána deformita typu pedes planii.U třech pacientů se rozvinula areflexie DK. U jednoho pacienta se nově objevily atrofie drobných svalů nohy a u jednoho pacienta byla nově pozorována porucha stoje na patách. U dvou pacientů se v intervalu 2 let nově rozvinuly kontraktury AŠ, jeden z těchto pacientů prodělal operaci kontraktur Achillových šlach ve věku 10 let.

Tabulka č.2

4.4. Citlivost škály CMTNS (Charcot-Marie-Tooth Neuropaty Score) pro pacienty s chorobou CMT1A v průběhu první dekády věku

Skóre CMTNS u všech pacientů bylo nižší než 10, průměrná hodnota byla 6 bodů. CMTNS bylo maximálně patologické ve 4 kategoriích z 9, pacienti nikdy neměli subjektivní senzitivní příznaky, neměli subjektivní ani objektivní známky svalové slabosti na HK a měli povšechně normální taktilní i hluboké čití (souhrn je v tabulce č.3). Při elektrofyziologické kondukční studii u 4 pacientů (25%) ve věku od 4 do 9 let nebyl výbavný SNAP n.ulnaris na HK. CMAP n. ulnaris byl výbavný u všech pacientů.

4.5. Využitelnost CMTNS k zachycení progrese nemoci CMT1A v intervalu dvou let věku

CMTNS škála zaznamenala progresi u 4 pacientů z 8, tedy jen u 50 %, a to s maximem zhoršení o 2 body během jednoho roku. Ve všech případech zhoršení se však jednalo pouze o zhoršení nálezu při elektrofyziologickém vyšetření. Objektivní neurologický nález i subjektivní obtíže pacienta se u žádného pacienta během dvou let nezměnily (souhrn je uveden v tabulce č.4).

Článek - CMT1A in children - clinical testing of disease severity and progression (viz publikace autora), shrnující tyto výsledky studie u dětí s CMT1A byl odeslán do European Journal of Neurology.

4.6. Další výsledky disertační práce

Kromě studie dětských pacientů s CMT1A jsou součástí disertace i dvě publikace popisující zcela nové fenotypy dědičné neuropatie se začátkem v dětském věku (přílohy č. 2, 3, 4). Dále jsem se autorsky podílela na publikovaných studiích popisujících nové poznatky o geneticky definovaných typech choroby CMT (přílohy č. 5, 6, 7) .

Tabulka č.3

Tabulka č.4

4.6.1. Nové fenotypy dědičné periferní neuropatie

4.6.1.1. Nový fenotyp spojený s mutací v SPG3A genu u pacienta s dědičnou spastickou paraparesou komplikovaný velmi časným začátkem a zcela neobvykle těžkým postižením a se závažnou periferní axonální polyneuropatií.

Byl diagnostikován, objasněn a popsán první případ pacienta v České republice s poruchou SPG3A genu. Tento fenotyp, podmíněný doposud nepopsanou mutací (M408T v exonu 12) je zcela výjimečný i v rámci SPG3A a to vzhledem k časnému začátku obtíží a tíži klinického obrazu. Jedná se o nejčasnější vznik obtíží u doposud popsaných pacientů s SPG3A, kdy začátek obtíží je již v kojeneckém věku s velmi výrazným opožděním časného motorického vývoje a je komplikován periferní motoricko-senzitivní primárně axonální polyneuropatií. Nově popsaný fenotyp SP3A svou tíží a začátkem obtíží již v kojeneckém věku rozšiřuje diferenciální diagnostiku dětské mozkové obrny (příloha č.3).

Pacient byl zahrnut do mezinárodní studie výzkumu dědičných spastických parapares. Studie byla provedena na 182 pacientech s diagnosou dědičné spastické paraparesy, u kterých byla předem vyloučena dědičná spastická paraparesa typ 4 (SPG4). Diagnosa SPG3A byla potvrzena u 12 pacientů ze souboru (6,6%) a u 6 pacientů byla SPG3A komplikována výskytem periferní primárně axonální neuropatie. Souhrnem: SPG3A byla potvrzena jako druhá nejčastější příčina dědičné spastické paraparesy. Byl potvrzen typický časný začátek obtíží a to již v první dekádě věku. SPG3A je častěji komplikována výskytem periferní primárně axonální neuropatie než bylo v literatuře dříve uváděno. Tento článek je přílohou č. 4.

4.6.1.2. Nový fenotyp distální motorické neuropatie (dHMN)

Diagnostikovali jsme zcela neobvyklý, nový, dosud nepopsaný fenotyp distální motorické neuropatie (dHMN) s postižením hlavových nervů jako iniciální příznak onemocnění u matky a její dcery.

Již v časném kojeneckém věku se u těchto dvou pacientek objevila inkompletní paresa hlavových nervů (n.VII, VIII, IX, X, XI, XII) v kombinaci s paresou hlasivek, ke které se ke konci první dekády připojuje distální slabost dolních končetin, atypicky pro CMT jsou více oslabeny flexory než extenzory. U matky došlo k postupnému rozvoji hypo až areflexie a rozvoji mírných deformit nohou. Maximum oslabení na HK je na drobných svalech rukou v oblasti thenarů. Progrese slabosti je pomalá a mírná, pacientka je ve věku 30 letech schopna pracovat jako švadlena. Dědičnost je s největší pravděpodobností autosomálně dominantní -

obdobné postižení u matky a dcery. Podobný fenotyp dosud nebyl popsán. Etiologicky byla genetickými testy vyloučena delece *SMN1* (survival motor neuron gene 1) genu a mutace v genu pro *GARS* (Glycyl-tRNA-synthetase), *VAPB* (Vesicle-associated membrane protein B) a *DCTN1* (Dynactin) jako možné příčiny dominantně dědičné distální hereditární motorické neuropatie. Fenotyp atypické formy distální hereditární motorické neuropatie (dHMN) rozšiřuje klinický obraz heterogenní skupiny dHMN a tím i přináší nové informace k hledání příčin dHMN, což je podmínkou vývoje kauzální terapie. Tato publikace v NMD je přílohou č. 2.

4.6.2 Jiné vzácnější typy CMT

4.6.2.1. Lamin A/C gen

Ve velkém souboru 94 pacientů s časným začátkem primárně axonální periferní neuropatie - s nedominantním typem přenosu v rodině (sporadický výskyt nebo recesívní), na jejichž výběru při klinickém a elektrofyziologickém vyšetření jsem se podílela, nebyla nalezena žádná bialelická kauzální mutace v genu pro Lamin A/C (LMNA). Z této studie vyplynulo, že mutace v LMNA jsou u českých pacientů s CMT2 buď velice vzácné, nebo se u nich vůbec nevyskytují. Diagnostické vyšetřování LMNA genu tedy není u českých pacientů s CMT2 opodstatněné. Tato publikace vyšla v J Hum Genet 2009 (příloha č.5).

4.6.2.2. SIMPLE (small integral membrane protein of lysosome/late endosome) gen

Ve spolupráci s kolegy v Seattle jsme popsali první rodinu s CMT1C v České repubice. Klinické postižení 14 leté pacientky bylo jen velmi mírné a CMT jsme u ní diagnostikovali spíše náhodně a následně i u její matky. Elektrofyziologický nález u těchto pacientek byl však překvapivě abnormální s difusním a výrazným snížením rychlosti vedení periferním nervem připomínajícím nálezy u CMT1A (příloha č.6).

4.6.2.3 Mitofusin (MFN2) gen

Mutace v *MFN2* genu jsou příčinou choroby CMT2A. V souboru 47 nepříbuzných pacientů s diagnosou primárně axonální motoricko-senzitivní periferní neuropatií s autosomálně dominantním nebo sporadických výskytem v rodině byla vyšetřena kolegou MUDr. J. Posádkou celá kodující oblast MFN2 genu. Většina pacientů před zařazením do souboru již byla vyšetřena na mutace v genu pro *GJB1* (Cx32), *GDAP1* (Ganglioside-induced differentiation-associated protein 1) a *MPZ* genu s negativním výsledkem. V souboru bylo

nalezeno 5 kauzálních mutací v *MFN 2* genu (10% z vyšetřených pacientů) u pěti nepříbuzných pacientů. Dvě mutace byly již z literatury známé: c.280C→T, c.493 C→T. Tři mutace byly byly zatím v literatuře nepopsané c.193G→T, c.496G→A, c.2113G→A. U těchto nových mutací jsme prokázali segregaci s fenotypem CMT2 v rodině nebo šlo o de-novo vznik. Mutace v *MFN2* genu jsou nečastější příčinu primárně axonálních CMT s možností genetického potvrzení diagnosy. Pacienti a jejich příbuzní, u kterých byly prokázány mutace v *MFN2* genu byli následně podrobně vyšetřeni klinicky i elektrofyziologicky a vyhodnoceny jejich nálezy. U pacientů s mutacemi *MFN2*, tedy pacientů s CMT2A, jsme pozorovali dva odlišné klinické průběhy onemocnění a různý stupeň postižení. Typ s časným začátkem již v první dekádě věku a těžkým průběhem (až ztráta schopnosti samostatné chůze) v našem souboru zastoupený mutací c.280C→T. Typ s pozdějším nástupem klinických obtíží až ve druhé dekádě věku a mírnějším klinickým obrazem, v souboru zastoupený mutacemi c.493 C→T, c.193G→T, c.496G→A, c.2113G→A.

Tyto výsledky jsme prezentovali formou posteru na konferenci Peripheral Nerve Society v Utahu v roce 2007 (příloha č. 7).

5. DISKUZE

5.1. Diskuze k prvnímu příznaku choroby CMT1A

Podle našich výsledků sledování souboru dětských pacientů s CMT1A je atypický stereotyp chůze nejčasnějším příznakem choroby CMT1A, což je v souladu s dříve publikovanými údaji na menších počtech pacientů (Garcia et.al., 1998, Berciano et al., 2000, 2003).
V literatuře je některými autory zmiňován jako první příznak CMT onemocnění opožděný psychomotorický vývoj (PMV) s opožděným začátkem samostatné chůze (Vanesse et al., 1981; Gabreels et al, 1992). Jednalo se však vždy o heterogenní soubory pacientů s různými typy CMT a opoždění časného motorického vývoje je tedy vysvětlitelné jiným genetickým typem CMT (např. CMT2A nebo HMSN III). V našem soboru dětských pacientů, výhradně CMT1A byl časný PMV u všech v normě a i dle většiny dostupné literatury PMV u CMT1A není uváděn jako opožděný (Garcia et al., 1998; Berciano et al., 2000). Věk začátku obtíží byl v našem souboru nejpozději v 5 letech. I tento údaj je ve shodě s literaturou, kde jako nejpravděpodobnější věk rozvoje klinických příznaků u CMT1A byl pozorován interval mezi 6.-10. rokem věku (Garcia et al., 1998). Existují však i výjimky, jako např. 10 letý pacient bez subjektivních i objektivních příznaků nemoci (Nicholson et al., 1991).

5.2. Diskuze k nejčastějším klinickým příznakům nemoci CMT1A a k jejich progresi v průběhu první dekády věku

V našem souboru jsme jako první objektivní příznak onemocnění pozorovali poruchu stoje na patách, která byla patrná u všech symptomatických pacientů. Druhým nejčastějším klinickým projevem v našem souboru byla hypo až areflexie DK (u 13 ze 16 pacientů = 81%). Byla přítomna u většiny symptomatických ale i obou asymptomatických pacientů.

U poruchy stoje na patách se jako pravděpodobná zdá souvislost se slabostí a atrofiemi drobných svalů nohy včetně m.EDB a rozvojem deformit DK (Berciano et al., 2006). Podle této teorie, atrofie drobných svalů nohy a vznik deformit DK předchází oslabení peroneálních svalů (Berciano et al. 2003, 2006). Výsledky naší studie na větším souboru pacientů toto pozorování potvrzují. Čtyři pacienti, u kterých jsme pozorovali drobné atrofie svalů nohy,

měli normální objektivní svalovou sílu dle MRC. U 14 pacientů byla pozorována porucha stoje na patách a současně byla popsána deformita DK. Naše výsledky nepotvrdily teorii, která tvrdí, že deformita DK vzniká až důsledkem oslabení peroneálních svalů (Burns, Ouvrier, 2006). V našem souboru byla pozorována deformita DK u 15 pacientů (u 9 pacientů typu pes cavus) a peroneální svalová slabost jen u 7 pacientů.
U hypo až areflexie DK není jasná souvislost s tíží fenotypu ani s věkem pacienta. Dá se usuzovat, že výbavnost šlachookosticových reflexů je na počátku onemocnění ovlivněna i jinými faktory než je samotná neuropatie. Jedním z možných faktorů je u dětských pacientů vliv opožděného vyzrávání cerebella (viz asymptomatický pacient s areflexií a pozitivním cerebel.sy ve 4 letech věku, tabulka 1B). Svalová slabost byla pozorována pouze u 7 pacientů (43%) a vždy se jednalo jen o mírné oslabení extenze palce DK.

5.3. Diskuze ke škále CMTNS (Charcot-Marie-Tooth Neuropaty Score) a její využitelnosti u CMT1A pacientů ve věku do deseti let

CMTNS byla původně validizována na dospělých pacientech bez rozdílu typu CMT (Shy et al., 2005). Škála CMTNS dělí tíži fenotypu na mírnou formu (do 10 bodů), střední (do 20 bodů) a těžkou klinickou formu (nad 20 bodů) (Shy et al., 2005). V našem souboru bylo u všech dětských pacientů skóre (CMTNS) vždy nižší než 10 bodů, což odpovídá jen mírnému stupni postižení. Pět z 9 kategorií CMTNS bylo u vyšetřených dětských CMT1A pacientů vždy s normálním nálezem.
Škála CMTNS u dospělých pacientů zachycuje progresi nemoci CMT v průměru o 0.686 bodu, tzn. 2 roky jsou dostatečnou dobou k zachycení progrese nemoci (Shy et al., 2008). Naše výsledky ze souboru dětských pacientů se liší od pozorování na dospělých pacientech, neboť u dětských pacientů s CMT1A ve věku do 10 let došlo během dvou let k progresi pouze u 4 pacientů z 8 (jen 50 %). Zdá se tedy, že 2 roky jsou u dětí s CMT1A do 10 let věku nedostatečné k zachycení progrese nemoci škálou CMTNS. Jelikož však neexistují žádné jiné škály hodnocení progrese CMT1A v časných stádiích nemoci (Shy, 2009), nejsou dětští pacienti do 10 let věku s diagnosou CMT 1A zařazováni do klinických studií. Naše výsledky nelze srovnat s literaturou, neboť zatím nebyla provedena žádná studie dětských pacientů s CMT ve věku do 10 let ověřující využitelnost škály CMTNS k zachycení progrese nemoci (Shy, 2009).

6. ZÁVĚR:

CMT1A u dětí do 10 let věku způsobuje pouze mírné klinické obtíže. Mezi první příznaky onemocnění patří atypický stereotyp chůze, který se typicky objevuje do 5 let věku.
V objektivním neurologickém nálezu se jako první příznak objevuje porucha stoje na patách a hypo až areflexie DK s postupným rozvojem deformit DK. Svalová slabost není typickým příznakem nemoci v první dekádě věku. Test stoje na patách se zdá jako citlivý screeningový test periferních neuropatií u dětských pacientů a je použitelný v široké pediatrické praxi.

Při hodnocení dětí s CMT1A v první dekádě věku pomocí škály CMTNS odpovídá tíže postižení mírnému klinickému fenotypu (skore do 10 bodů). Progrese nemoci v tomto období během 2 let je jen velmi mírná, a škálou CMTNS není vždy měřitelná. Tato skutečnost limituje hodnocení progrese onemocnění u dětských pacientů a tím limituje možnost hodnocení eventuelního terapeutického efektu v klinických studiích.

Pokračování longitudinálního sledován těchto pacientů a další rozšíření souboru by mělo v budoucnu dále upřesnit poznatky o časných stádiích choroby CMT1A u dětí.

7. LITERATURA

Barisic N, Claeys K.G., Sirotkovic´-Skerlev M., Lo¨ fgren A., Nelis E., De Jonghe P., Timmerman V.. Charcot-Marie-Tooth Disease: A Clinico-genetic Confrontation. Annals of Human Genetics . 2008; 72,416–441.

Berciano J, Garcı´a A, Calleja J, Combarros O. Clinico-electrophysiological correlation of extensor digitorum brevis muscle atrophy in children with Charcot-Marie-Tooth disease 1A duplication. Neuromuscul Disord. 2000; 10: 419–24.

Berciano J, Garcı´a A, Combarros O. Initial semiology in children with Charcot-Marie-Tooth disease. Muscle Nerve; 2003;27: 34–9.

Berciano J, Gallardo E, García CA, Combarros O. Pes cavus pathogenesis in Charcot–Marie–Tooth disease type 1A. Brain; 2006;129:E50.

Birouk N, Gouider R, Le Guern E, Gugenheim M, Tardieu S, Maisonabe T, et al.. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p11.2 duplication. Clinical and electrophysiological phenotype study and factors influencing disease severity in 119 cases. Brain; 1997;120: 813–23.

Burns J, Ouvrier RA, Yiu EM, Joseph PD, Kornberg AJ, Fahey MC, Ryan MM. Ascorbic acid for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A in children: a randomised, double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy trial.The Lancet Neurology. 2009;Volume 8, Issue 6, Pages 537 – 544.

Dyck PJ, Chance P, Lebo R, Carney JA. Hereditary motor and sensory neuropathies, In:Dyck PJ, ed.Peripheral neuropathy, vol.2, 3rd ed. Phiadelphia:WB Saunders, 1993;1094-1132

Gabreels-Festen AAWM, Joosten EM, Gabreels FJM, Jennekens FG, Janssen-van-Kempen TW. Early morphological features in dominantly inherited demyelinating motor and sensory neuropathy (HMSN type I). J. Neurol. Sci.. 1992;107 , 145-154.

Garcia CA, Malamut RE, England JD, Parry GS, Liu P, Lupski JR. Clinical variability in two pairs of identical twins with the Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication. Neurology. 1995; 4 5, 2090-2093.

Garcia A, Combarros O, Calleja J, Berciano J. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p duplication in infancy and early childhood: a longitudinal clinical and electrophysiologic study. Neurology.1998;50 , 1061-1067.

Haladová, E., Nechvátalová, L, Vyšetřovací metody hybného systému. Institut pro další vzdělávání pracovníku ve zdravotnictví v Brně. .2005; ISBN: 80-7013-393-7.

Janda, V.: Funkční svalový test. Grada Publishing 1998. ISBN: 80-7169-208-5.

Judlová, T. Snížení rozsahu dorsální flexe hlezenního kloubu jako časný příznak u dětí s chorobou CMT 1A. 2009. Diplomová práce, UK 2.LF, Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství

Krajewski KM, Lewis RA, Fuerst DR, Turansky C, Hinderer SR, Garbern J, et al.. Neuronal dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Brain. 2000; 123: 1516–27.

Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, Pentao L, GuzzettaV, Trask BJ, et al.. DNA duplication associated with Charcot–Marie–Tooth disease type IA. Cell. 1991;66: 219–32.

Nelis, E.; Haites, N.; Van Broeckhoven, C.. Mutations in the peripheral myelin genes and associated genes in inherited peripheral neuropathies. Hum. Mutat. 1999; 13: 11-28, 1999.

Nicholson GA.. Penetrance of the hereditary motor and sensory neuropathy Ia mutation: assesment by nerve conduction studies. Neurology. 1991; 41.547-552

Burns J, Ouvrier B. Pes cavus pathogenesis in Charcot–Marie–Tooth disease type 1A.Brain. 2006;129,E50.

Passage E, Norreel JC, Noack-Fraissignes P, et al. Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. Nat Med..2004;10:396-401.

Pestronk A.; Florence, J.; Levine T.; Al-Lozi M.T.; Lopate G.; Miller, T.; Ramneantu, I.; Waheed W.; Stambuk M.. Sensory exam with a quantitative tuning fork. Rapid, sensitive and predictive of SNAP amplitude. Neurology. 2004);62:461-464

Sahenk Z, Nagarja H.N, McCracken B.S, King W.M., Freimer M.L., Cedarbaum J.M., Mendell J.R.. NT-3 promotes nerve regenration and senosky improvement in CMT1A mouse models and in patients. Neurology 2005;65:681-689

Seeman P., Cíbochová R., Beneš V. jr., Loefgren A.. Kongenitální hypomyelinizace v souvislosti s de-novo mutací genu pro PMP 22, první prokázaný případ v ČR. Čes Slov Neurol Neurochir. 2002;65/98: 206–212.

Seeman P., Mazanec R., Horáček O., Svobodová V., Ridzoň P., Beneš V.jr, Mlíková M., Sixtová K., Šišková D., Špaček J., Rautenstrauss B.. Divergentní fenotypy choroby CMT: demyelinizační s infantilním začátkem a axonální s pozdním začátkem a zpomalenou fotoreakcí následkem různých mutací P0 genu. Čes Slov Neurol Neurochir. 2004; 67/100: 321–329.

Sereda MW, Meyer zu Horste G, Suter U, Uzma N, Nave KA. Therapeutic administration of progesterone antagonist in a model of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT-1A). Nat Med . 2003;9:1533-1537

Shy ME, Blake J, Krajewski K, et al. Reliability and validity of the CMT neuropathy score as a measure of disability. Neurology.2005; 64:1209-1214.

Shy ME, Chen L, Swan ER, et al. Neuropathy progression in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Neurology. 2008; 70:378-383.

Shy ME, (2009) http://www.charcot-marie-tooth.org/AA_Reply.php

Skre H.. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. Clin Genet. 1974; 6:98-118

Szigeti K., Lupski JR. Charcot-Marie- Tooth disease. EJHG (2009) 17,703-710.

Tooth HH The peroneal type of progressive muscular atrophy. 1886; Thesis, University of Cambridge. London: H.K. Lewis and Co.

Vanasse M , Dubowitz V. Dominantly inherited peroneal muscular atrophy (hereditary motor and sensory neuropathy type I) in infancy and childhood. Mucle Nerve. 1981; 4:26-30

8. PUBLIKACE AUTORA

Původní práce v časopisech s IF (součet IF 21.2)

Haberlova J, Seeman P. CMT1A in children - clinical testing of disease severity and progression je odeslán do European Journal of Neurology

1. **Haberlová J.**, Claeys K.G., De Jonghe P., Seeman P. (2009). Cranial nerves palsy as an initial feature of an early onset distal hereditary motor neuropathy – A new dHMN phenotype Neuromuscular Disorders 2009 – in press (**IF 2,667**)

2. **Haberlová J**., Claeys K.G., Zámečník J., De Jonghe P., Seeman P. (2006). Extending the clinical spectrum of SPG3A mutations to a very severe and very early complicated phenotype, J Neurol. Apr 30. (**IF 2,98**)

3. Laššuthova´ P, Baránková L, **Haberlová J** ,Mazanec R, Wallace A, Huehne K ,Rautenstrauss B, Seeman P.(2009) Mutations in the LMNA gene do not cause axonal CMTin Czech patiens. Journal of Human Genetics 0, 1–4. (**IF 2.27**)

4. Ivanova N, Claeys KG, Deconinck T, Litvinenko I, Jordanova A, Auer-Grumbach M , **Haberlova J**, Lofgren A , Smeyers G , Nelis E , Mercelis R , Plecko B , Priller J , Zamecnik J , Ceulemans B , Erichsen AK , Bjorck E , Nicholson G , Sereda MW , Seeman P, Kremensky I , Mitev V, De Jonghe P (2007) Hereditary spastic paraplegia 3A associated with axonal neuropathy . Archives of Neurology 64 (5): 706-713 May (**IF 5,2**)

5. Bennett CL, Shirk AJ, Huynh HM, Street VA, Nelis E, Van Maldergem L, De Jonghe P, Jordanova A, Guergueltcheva V, Tournev I, Van Den Bergh P, Seeman P, Mazanec R, Prochazka T, Kremensky I, **Haberlova J**, Weiss MD, Timmerman V, Bird TD, Chance PF (2004). SIMPLE mutation in demyelinating neuropathy and distribution in sciatic nerve Annals of Neurology 55 (5): 713-720 May (**IF 8,09**)

Původní práce v časopisech bez IF

1. **J.Haberlová**, R.Mazanec, P.Seeman (2006).Dědičné periferní neuropatie, Neurologie pro praxi;3.
2. **J.Haberlová**, P.Hedvičáková (2002). Spinální svalové atrofie v dětském věku, Neurologie pro praxi;4.

3. J. Škovránková, V.Komárek, **J.Haberlová** (2005); Vedlejší reakce po očkování živou poliovakcinou: chabost a myalgie dolních končetin. Pediatr. pro Praxi, 1.

Autor 2 kapitol v monografii:
Kazuistiky z molekulární genetiky, Jan Lebl, Milan Macek jr. a kolektiv , Galén 2006

Postery na mezinárodních konferencích

1. J.Haberlova, P.Seeman (2009) CMT1A in children - clinical testing of disease severity and progression. Peripheral nerve society, Wurzburg, Germany 4.-8. July

2. J.Haberlova, , D.Brožková, R.Mazanec, I.Sakmaryová, P. Seman (2009) Eight novel myelin protein zero gene (MPZ) mutations in Czech Charcot-Marie-Tooth (CMT) patients. CMT Consortium, Antwerp, 9.-11. July.

3. J.Haberlova, P.Seeman (2007) Usefulness of the CMTNS in childhood i CMT1A before the age of 10 in 15 Czech patients. CMT Consortium, Snowbird (Utah) 19 July -21 July

4. J. Haberlova, J. Posadka, R.Mazanec, P. Seeman. Three novel and two known mitofusin 2 gene (MFN2) mutations among 47 Czech Charcot-Marie-Tooth type 2 (CMT2) unrelated patiens (2007). Peripheral nerve society, Snowbird (Utah) 14 July 18 July.Journal of the peripheral nervous system 12: 35-36 Suppl. 1, Jul

5. J.Haberlova, M.Novotna, P.Seeman (2006).Autosomal dominant distal hereditary motor neuropathy with infantile onset and early cranial nerves involvement. XIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Istanbul, Turkey, between 2-8 July,. Neuromuscular Disorders 16: S133-S133 Suppl. 1, Jul

6. J.Haberlova, P.Seeman, R.Mazanec (2004). Congenital hereditary motor and senosky axonal neuroapthy with spastic quadruparesis and normal menatl development – a new disease ? CMT Consortium, Antwerp. July.

Přednášky na národních konferencích

1. J.Haberlová a CMT tým FN Motol (2007) CMT 1A v dětském věku. XVIII. Neuromuskulární sympózium Brno 11. - 12. května

2. J.Haberlová , P.Seeman , M.Putzová, D. Šišková (2006). Diagnostika syndromu kongenitální myastenie u Českých Rómů, VI. Hradecký den cytogenetiky a molekulární genetiky, Hradec Králové, 12.4.2006

Zvané semináře

1. J.Haberlová, J.Kraus, L.Paulas, V.Komárek (2008). Myastenia gravis v dětském věku Lesného Motolský Den 2008, FN Motol, Praha

2. J.Haberlová, Kde může pomoci genetika u „DMO“ (2007) , Kurz IPVZ Genetika v každodenní praxi dětského neurologa, 29.-30-3. Praha

3. J.Haberlová a CMT tým FN Motol (2007). CMT 1A v dětském věku, odborný seminář společnosti CMT v Sanatoriích Klimkovice 6.10.2007

4. J.Haberlová, P.Seeman.(2006) Chronická svalová slabost, Lesného Motolský Den, FN Motol, Praha

Postery na národních konferencích

1. J.Haberlová, P.Seeman. (2008) Využitelnost CMTNS škály pro sledování progrese dědičné neuropatie CMT 1A v první dekádě Studentská vědecká konference 2.LF UK

2.J.Haberlová, P.Seeman. (2007) Klinická studie dětských pacientů s dědičnou neuropatií CMT1A .Studentská vědecká konference 2.LF UK

PUBLIKACE AUTORA

Původní práce v časopisech s IF (součet IF 21.2)

Haberlova J, Seeman P. CMT1A in children - clinical testing of disease severity and progression je odeslán do European Journal of Neurology

1. **Haberlová J.**, Claeys K.G., De Jonghe P., Seeman P. (2009). Cranial nerves palsy as an initial feature of an early onset distal hereditary motor neuropathy – A new dHMN phenotype Neuromuscular Disorders 2009 – in press (**IF 2,667**)

2. **Haberlová J**., Claeys K.G., Zámečník J., De Jonghe P., Seeman P. (2006). Extending the clinical spectrum of SPG3A mutations to a very severe and very early complicated phenotype, J Neurol. Apr 30. (**IF 2,98**)

3. Laššuthova´ P, Baránková L, **Haberlová J** ,Mazanec R, Wallace A, Huehne K ,Rautenstrauss B, Seeman P.(2009) Mutations in the LMNA gene do not cause axonal CMTin Czech patiens. Journal of Human Genetics 0, 1–4. (**IF 2.27**)

4. Ivanova N, Claeys KG, Deconinck T, Litvinenko I, Jordanova A, Auer-Grumbach M , **Haberlova J**, Lofgren A , Smeyers G , Nelis E , Mercelis R , Plecko B , Priller J , Zamecnik J , Ceulemans B , Erichsen AK , Bjorck E , Nicholson G , Sereda MW , Seeman P, Kremensky I , Mitev V, De Jonghe P (2007) Hereditary spastic paraplegia 3A associated with axonal neuropathy . Archives of Neurology 64 (5): 706-713 May (**IF 5,2**)

5. Bennett CL, Shirk AJ, Huynh HM, Street VA, Nelis E, Van Maldergem L, De Jonghe P, Jordanova A, Guergueltcheva V, Tournev I, Van Den Bergh P, Seeman P, Mazanec R, Prochazka T, Kremensky I, **Haberlova J**, Weiss MD, Timmerman V, Bird TD, Chance PF (2004). SIMPLE mutation in demyelinating neuropathy and distribution in sciatic nerve Annals of Neurology 55 (5): 713-720 May (**IF 8,09**)

Původní práce v časopisech bez IF

1. **J.Haberlová**, R.Mazanec, P.Seeman (2006).Dědičné periferní neuropatie, Neurologie pro praxi;3.

2. **J.Haberlová**, P.Hedvičáková (2002). Spinální svalové atrofie v dětském věku, Neurologie pro praxi;4.

3. J. Škovránková, V.Komárek, **J.Haberlová** (2005); Vedlejší reakce po očkování živou poliovakcinou: chabost a myalgie dolních končetin. Pediatr. pro Praxi, 1.

Autor 2 kapitol v monografii:

Kazuistiky z molekulární genetiky, Jan Lebl, Milan Macek jr. a kolektiv , Galén 2006

Postery na mezinárodních konferencích

1. J.Haberlova, P.Seeman (2009) CMT1A in children - clinical testing of disease severity and progression. Peripheral nerve society, Wurzburg, Germany 4.-8. July

2. J.Haberlova, , D.Brožková, R.Mazanec, I.Sakmaryová, P. Seman (2009) Eight novel myelin protein zero gene (MPZ) mutations in Czech Charcot-Marie-Tooth (CMT) patients. CMT Consortium, Antwerp, 9.-11. July.

3. J.Haberlova, P.Seeman (2007) Usefulness of the CMTNS in childhood i CMT1A before the age of 10 in 15 Czech patients. CMT Consortium, Snowbird (Utah) 19 July -21 July

4. J. Haberlova, J. Posadka, R.Mazanec, P. Seeman. Three novel and two known mitofusin 2 gene (MFN2) mutations among 47 Czech Charcot-Marie-Tooth type 2 (CMT2) unrelated patiens (2007). Peripheral nerve society, Snowbird (Utah) 14 July 18 July.Journal of the peripheral nervous system 12: 35-36 Suppl. 1, Jul

5. J.Haberlova, M.Novotna, P.Seeman (2006).Autosomal dominant distal hereditary motor neuropathy with infantile onset and early cranial nerves involvement. XIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Istanbul, Turkey, between 2-8 July,. Neuromuscular Disorders 16: S133-S133 Suppl. 1, Jul

6. J.Haberlova, P.Seeman, R.Mazanec (2004). Congenital hereditary motor and senosky axonal neuroapthy with spastic quadruparesis and normal menatl development – a new disease ? CMT Consortium, Antwerp. July.

Přednášky na národních konferencích
1. J.Haberlová a CMT tým FN Motol (2007) CMT 1A v dětském věku. XVIII. Neuromuskulární sympózium Brno 11. - 12. května

2. J.Haberlová , P.Seeman , M.Putzová, D. Šišková (2006). Diagnostika syndromu kongenitální myastenie u Českých Rómů, VI. Hradecký den cytogenetiky a molekulární genetiky, Hradec Králové, 12.4.2006

Zvané semináře
1. J.Haberlová, J.Kraus, L.Paulas, V.Komárek (2008). Myastenia gravis v dětském věku Lesného Motolský Den 2008, FN Motol, Praha

2. J.Haberlová, Kde může pomoci genetika u „DMO“ (2007) , Kurz IPVZ Genetika v každodenní praxi dětského neurologa, 29.-30-3. Praha

3. J.Haberlová a CMT tým FN Motol (2007). CMT 1A v dětském věku, odborný seminář společnosti CMT v Sanatoriích Klimkovice 6.10.2007

4. J.Haberlová, P.Seeman.(2006) Chronická svalová slabost, Lesného Motolský Den, FN Motol, Praha

Postery na národních konferencích
1. J.Haberlová, P.Seeman. (2008) Využitelnost CMTNS škály pro sledování progrese dědičné neuropatie CMT 1A v první dekádě Studentská vědecká konference 2.LF UK

2.J.Haberlová, P.Seeman. (2007) Klinická studie dětských pacientů s dědičnou neuropatií CMT1A .Studentská vědecká konference 2.LF UK