

Hereditære nevropatier

Sammendrag

Bakgrunn. Arvelige nevropatier er en heterogen gruppe av sykdommer og utgjør en stor andel av de perifere nervesykdommene.

Materiale og metoder. Artikkelen er basert på gjennomgang av nyere litteratur, inkludert søk på Medline, og på egen klinisk og forskningsmessig erfaring.

Resultater. Charcot-Marie-Tooths sykdom, som i seg selv er en heterogen sykdom, er den vanligste. Flere nevropatiformer er assosiert med arvelige metabolske forstyrrelser. Aktuelle diagnostiske metoder omfatter bl.a. måling av nerveledningshastighet og elektromyografi, kvantitativ sensorisk testing og molekylærgenetisk diagnostikk, og i spesielle tilfeller nervebiopsi og hudbiopsi for kvantitering av epidermale nervefibrer.

Fortolkning. Grundig anamnese angående nevropatiske symptomer og tegn hos slektninger og helst klinisk og elektrofysiologisk undersøkelse av aktuelle familiemedlemmer er fortsatt fundamentalt for diagnostikk av denne type nevropatier. Molekylærgenetiske metoder er svært nyttig ved mer nøyaktig klassifisering. Nervebiopsi er sjeldent indisert.

I Tidsskriftet nr. 18–19/2003 publiseres en serie artikler om genetikk og nevrologi. Serien er initiert av Leif Gjerstad, Erik Taubøll og Jahn M. Nesland.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

> Se også side 2555

Svein Ivar Mellgren

svein.ivar.mellgren@unn.no
Nevrologisk avdeling
Universitetssykehuset Nord-Norge
9038 Tromsø

Christian Vedeler

Nevrologisk avdeling
Haukeland Universitetssykehus

Arvelige nevropatier utgjør en relativt stor andel av perifere nevropatier. I en pasientserie ved Mayo Clinic hadde 42 % av de udiagnostiserte nevropatier arvelig etiologi (1). Charcot-Marie-Tooths sykdom (CMT) er den vanligste, med en estimert prevalens på 40 per 100 000 (2). Sykdommen er imidlertid en heterogen gruppe av hereditær motorisk og sensorisk nevropati (HMSN). De fleste arvelige nevropatier skyldes duplikasjon, mutasjon eller deleksjon i genene for forskjellige myelinkomponenter: perifer myelinprotein 22 (PMP 22), myelinprotein null (P0) og kanalproteinet connexin 32 (Cx32).

Vi gir i denne artikkelen en kortfattet oversikt over kliniske og andre karakteristika ved de viktigste arvelige perifere nevropatier. For en mer detaljert beskrivelse av gendefekter og molekylærgenetisk diagnostikk ved Charcot-Marie-Tooths sykdom og hereditær nevropati med tryktpareser henvises det også til en tidligere artikkel i Tidsskriftet (3).

Hereditær motorisk og sensorisk nevropati

Charcot-Marie-Tooths sykdom er altså den tallmessig dominerende blant de arvelige nevropatiene. Det finnes to hovedtyper – type 1 (CMT1) og type 2 (CMT2). Begge har oftest dominant arvegang.

CMT1 (50 % av pasientene) inndeles igjen i bl.a. type 1A og 1B. Ved type 1A (ca. 80 % av tilfellene med CMT1) (4) foreligger det en molekylær duplikasjon på 1,5 megabaser (Mb) (1,5 millioner basepar) på kromosom 17 i området p11.2-12 i genet for PMP22 (5–9). Enkelte CMT1-pasienter med dominant arvelig CMT1A uten duplikasjon kan ha mutasjoner i PMP22-genet, og sporadiske tilfeller som har vært antatt å være autosomt recessive, har de novo-duplikasjon (10). CMT1B (5–10 % av dem med CMT1) har en mutasjon i P0-genet som er lokalisert til 1q21-23. P0 er hovedstrukturproteinet i myelinet i perifere nerver.

Ved type 1 begynner symptomene hos de fleste før 20 års alder. Distale pareser og

atrofi i underekstremitetene er det dominerende trekk, med spesiell affeksjon av tibialis anterior og peroneusmusklene. Det typiske kliniske bilde preges av «storkelegger», med den uttalte distale atrofien. Lette sensoriske utfall forekommer også hos de fleste. Sykdommen sprer seg langsomt, slik at den også kan affisere overekstremitetene med distal atrofi og svakhet og gi «klohender».

Gangvansker blir etter hvert dominerende, og skyldes en kombinasjon av pareser og sensorisk ataksi. Droppfoot og instabilitet i ankene er også typisk. Et annet svært vanlig trekk er hulfotdanning (pes cavus) og hammertær (fig 1). Belastningssmerter kan hos noen være utpreget, men spontane smerter av typen nevropatiske smerter forekommer sjelden.

Sykdommen kjennetegnes patologisk-anatomisk av uttalt dysmyelinisering og hypertrofi av nervene, som av og til lar seg påvise klinisk (ved palpasjon av fortykkede perifere nerver). Mikroskopisk ses segmental demyelinisering med såkalte løkformasjoner (onion bulb formations), som skyldes gjentatt demyelinisering og remyelinisering med deling av schwannske celler. Nerveledningshastigheten er sterkt redusert, med verdier som i overekstremitetene minst representerer 25 % reduksjon av nedre normale grenseverdi og i underekstremitetene enda mer. Det er typisk at ledningshastigheten er redusert langs hele nervenes forløp, uten fokale ledningsblokk.

CMT2 er den aksonale varianten, og rammer 20–40 % av pasientene med Charcot-Marie-Tooths sykdom. Som regel er det autosomt dominant arvegang. Sykdommen preges først og fremst av aksonal degenerasjon og lite demyelinisering, med bare lett reduserte eller normale ledningshastigheter i de perifere nervene. CMT2A har locus i 1p35-36 (11), med mutasjon i genet for kinesin-familie KIF1B-beta, hvor genproduktet er et transportprotein. CMT2B (3q13-22) kjennetegnes av uttalt tendens til fotsår med dårlig tilheling. CMT2C er fenotypisk spesiell, med symptomstart i barnealder. Det er denervasjon av diafragma og interkostalmuskler, noe som fører til dyspné og stridor (12). Charcot-Marie-Tooths sykdom med mutasjon i neurofilament lettjede-gen (NF-L) på 8p21 har fått betegnelsen CMT2E (3).

For CMT1 og CMT2 finnes det ingen kausal behandling. Det kan imidlertid være aktuelt å stabilisere ankelledd, i enkelte tilfeller operativt, i andre tilfeller med ortopediske hjelpemidler for spesielt å kompensere for droppfoot. De færreste får behov for rulle-



Figur 1 Hulftot og hammertær, typisk for Charcot-Marie-Tooths sykdom

stol. Disse to variantene er altså sykdommer som man «dør med og ikke av».

Dejerine-Sottas sykdom (DSS), som tidligere ble betegnet som CMT3, er en alvorlig form av hereditær motorisk sensorisk nevropati. Den viser seg i barnealder og fører til stor funksjonssvikt. Hos de fleste dreier det seg om svært uttalt myelinopati, med sterkt reduserte ledningshastigheter. Sykdommen betraktes nå som en alvorlig variant av CMT1, med affeksjon av PMP22, P0 eller ERG2 (tidlig vekstrespons-gen) (3). CMT3 er foreslått som betegnelse for autosomt recessive aksonale nevropatier (7).

X-bundet sykdom (CMTX) (10–20% av tilfellene) skyldes mutasjoner i connexin 32-genet på Xq12-13 (4, 13) og kjennetegnes av en defekt i kanalproteinet connexin 32. Connexiner finnes i bl.a. i ranvierske innsnøringer og i Schmidt-Lantermans incisurer og er nødvendige for normal transport av ioner og små molekyler mellom celler. Connexin finnes også i sentralnervesystemet, og ved CMTX kan det være forlenget ledningshastighet ved auditivt fremkalt hjernestammerespons (14). Sykdommen likner klinisk på CMT1, og det er ingen fenotypiske trekk som skiller CMT1 og CMTX. Palperbare fortykkede nerver finnes imidlertid ikke ved CMTX, og ledningshastighetene er mindre nedsatt. CMTX opptrer med kliniske manifestasjoner praktisk talt bare hos menn og med debut i tidlig barndom, mens kvinnelige bærere av mutasjonen vanligvis bare er subklinisk affisert.

Hereditær nevropati med trykkpareser kjennetegnes av abnorm følsomhet for trykk mot perifere nerver. Sykdommen er autosomt dominant arvelig (delesjon eller punktmutasjon i kromosom 17p11.2-12), med bare én kopi av genet for PMP22, og viser seg vanligvis i 20- og 30-årene. Pasientene har bl.a. smertefrie, forbigående pareser, og ved elektrofysiologisk undersøkelse finnes ofte generalisert (subklinisk) nevropati med ledningsblokk. Patologisk-anatomisk er det karakteristisk med fokale pøseliknende fortykkelser av myelin (såkalte tomaculi). Hereditær nevropati med trykkpareser er tidligere omtalt mer detaljert i Tidsskriftet (15).

Genetisk testing kan per i dag utføres for CMT1A, CMT1B, CMTX og hereditær nevropati med trykkpareser i Norge. Dette er til dels ressurskrevende arbeid. Figur 2 (16) illustrerer genetisk utredning av Charcot-Marie-Tooths sykdom.

Kjempeaksonnevropati er en sjelden autosomt recessiv sykdom med start i de første barneår og med relativt hurtig progresjon mot rullestol og død i 30-årene. Det er karakteristisk med svært oppsvulmede aksoner (17). Dette er en av de få arvelige nevropatier hvor nervebiopsi viser spesifikke forandringer.

Hereditær sensorisk og hereditær autonom nevropati

Sykdomsformene hereditær sensorisk og hereditær autonom nevropati er sjeldne. Det er holdepunkter for at den molekylære basis for disse tilstandene er knyttet til familien av nervevekstfaktorer (neurotrofiner). Neurotrofinenes funksjon formidles via tyrosinkinaseresepser (TRK) (18). Genet for en av disse, TRKA, som er reseptor for nervevekstfaktoren NGF, er vist å ha en mutasjon ved HSAN V (19) nevnt nedenfor.

Type I (Denny-Browns type), som er den hyppigste formen, arves autosomt dominant, har locus på kromosom 9 (q22.1-q22.3) og manifesterer seg ofte i alderen 20–40 år. Pasienten er preget av sensorisk svikt, spesielt av smerte- og temperatursans, hulftot og ulcerasjoner i føttene, samt redusert eller opphevet svettefunksjon i samme område som sensorisk tap forekommer. Sensoriske aksjonspotensialer mangler, og det er markert reduksjon av tynne, umyeliniserte fibrer og relativt preservasjon av tykke, myeliniserte fibrer. Patologisk-anatomisk kan det ses sekundær degenerasjon av bakstrengene.

Type II arves autosomt recessivt. Den likner type I, men symptomstart er i barneårene og alle sansekvantiteter er nokså likt affisert. Smertefrie ulcerasjoner og frakturer er relativt vanlig.

Type III, eller familiær dysautonomi (Riley-Days sykdom), arves autosomt recessivt, og affiserer først og fremst jødiske barn, med symptomstart kort tid etter fødselen. Den kjennetegnes av hyporefleksi, bortfall av eller redusert smerte- og temperatursans og tegn på autonom svikt.

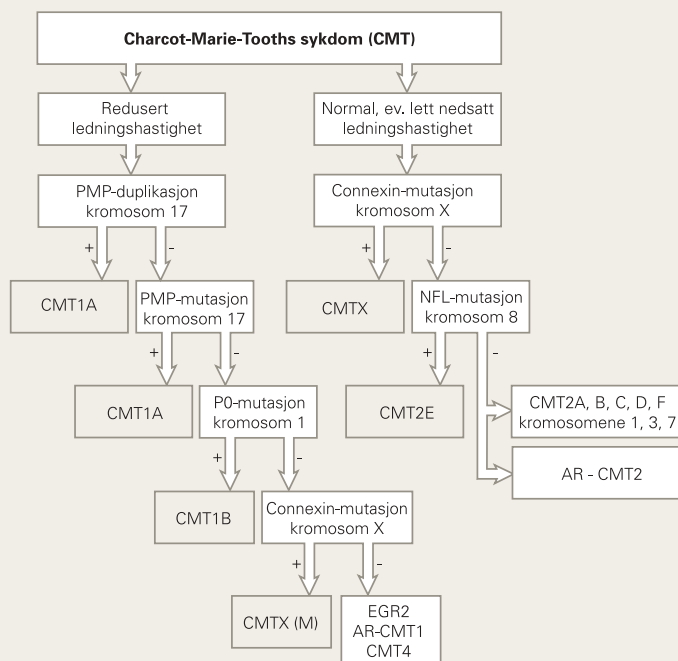
Kongenital sensorisk nevropati (HSN IV) arves autosomt recessivt. Sykdommen kjennetegnes av medfødt anhidrose, utfall i smerte- og temperatursans, mental retardasjon og episodisk pyreksi.

HSN V forekommer svært sjelden. Karakteristisk er ufølsomhet for smerte og temperatur, mens det er intakte senere reflekser, muskelkraft og proprioseptiv sans.

Arvelige nevropatier forekommer også sammen med Friedreichs ataksi og andre heredoataksier, og det kan være en glidende fenotypisk overgang mellom disse tilstandene.

Ved utredning av disse pasientene inngår, i tillegg til EMG og nevrografi (som kan være

Figur 2



Genetisk utredning av Charcot-Marie-Tooths sykdom. Modifisert etter en skisse av og med tillatelse fra forfatteren (16). Forkortelser: AR = autosomt recessiv; CMT = Charcot-Marie-Tooth; ERG2 = tidlig vekstrespons-gen; M = mann; NFL = neurofilament lettjede-gen; PMP = perifert myelinprotein-gen; P0 = myelinprotein 0-gen

normale), autonome funksjonsundersøkelser, bl.a. undersøkelse av kardiovaskulære reflekser, kvantitativ sensorisk testing (20) og hudbiopsi for kvantifisering av epidermale nervefibrer (21), eventuelt suralisbiopsi (22).

Andre arvelige nevropatier

Tilstandene nevnt nedenfor er mer bredt omtalt av bl.a. Houlden og medarbeidere (19), men det gis her en summarisk beskrivelse.

Arvelig plexus brachialis-nevropati (hereditær nevraltgisk amyotrofi) begynner vanligvis i alderen 10–30 år. Den antas å arves autosomt dominant. Det opptrer eventuelt gjentatte episoder med smerter i skulder og arm, etterfulgt av svakhet, men med bedring mellom anfallene. Muskelsvakhet dominerer over sensoriske symptomer.

Refsums sykdom arves autosomt recessivt. Dette er en av de arvelige sykdommene med erkjent metabolsk forstyrrelse (peroksisomal sykdom), og den ytrer seg som svikt i fytansyremetabolismen. Symptomene starter i løpet av de første 20 leveår. Sykdommen kjennetegnes av pigmental netthinne-degenerasjon, progredierende sensorimotorisk perifer nevropati og døvheter. I tillegg ses kardiomyopati, hudforandringer, med tørre, skjellende flekker, og skjelettabnormiteter, særlig forkortede metatarsalbein. Retinadegenerasjonen fører til nattblindhet, og det er typisk med en perifer konstriksjon av synsfeltet (kikkertsyn). Histologisk ses redusert antall myeliniserte nervefibrer, med proliferasjon av schwannske celler. Diagnosen verifiseres ved å måle fytansyrenivået i serum og i urin. En diett med lavt fytolinnhold kan være gunstig, men etter et akutt anfall kan det også ses en naturlig remisjon av sykdommen. Hos noen pasienter er det en langsom og gradvis progrediering, mens det hos andre er en raskere utvikling, eventuelt med dødelig utgang på grunn av f.eks. hjertekomplikasjoner.

Nevropati ved porfyri forekommer spesielt i forbindelse med akutt intermitterende porfyri med abdominal smerteanfall og psykiske forstyrrelser. De aktuelle porfyriformene er dominant arvelige og kjennetegnes av forstyrrelser i hemsyntesen, med overproduksjon av porfyriener. Akutt intermitterende porfyri er vanligst. Det skyldes en defekt i enzymet porfobilinogendeaminase, og spesielt ved anfall er det høye nivåer av porfobilinogen og deltaaminolevulinsyre i urinen (23). Tegn på motorisk nevropati dominerer (akutt eller subakutt proksimal motorisk nevropati).

Metakromatisk leukodystrofi skyldes mangel på arylsulfatase A, med det resultat at myelin degenererer både i det perifere og det sentrale nervesystem. Sen infantil form med debut av gangvansker ved 12–30 måneders alder er vanligst. En adult form kan ha perifer nevropati som initialt dominerende trekk. Klinisk undersøkelse avdekker tegn på både perifer og sentralnervøs skade. Det ses metakromatiske korn i de schwannske

cellene og i makrofagene i de perifere nerver, samt forskjellige andre inklusjonslegemer.

Amyloid nevropati kan ha autosomt dominant arvegang. Familiær amyloid nevropati er lokalisert til kromosom 18 (transtyretin), 11 (apolipoprotein A-I) og 9 (gelsolin). Sykdommen kan begynne tidlig i livet, med affeksjon av spesielt smerte- og temperatursans. Etter hvert involveres også andre sensoriske funksjoner, og det kan opptre distal svakhet og atrofi. Autonom affeksjon er også dominerende, med impotens, obstipasjon, inkontinens og tap av svettefunksjon. Likeledes ses postural hypotensjon og svikt i hjertets ledningssystem samt pupillabnormiteter. Nevropatologisk er det først og fremst tap av myeliniserte fibrer og fokale nedslag av amyloid, noe som også kan føre til f.eks. canalis carpi-syndromet.

Muligheten for amyloid polynevropati skal spesielt vurderes ved sensorimotorisk polynevropati med autonom svikt hvor ikke diabetes mellitus er en mer sannsynlig årsak. Amyloid kan eventuelt påvises i rectumbiopsi.

Tangiens sykdom er en meget sjelden tilstand, med autosomt recessiv arvegang. Her finnes HDL-mangel, lavt kolesterolnivå, reduserte mengde fosfolipider og eventuelt høye triglyseridverdier i serum. Om trent halvparten av pasientene har nevraltgiske symptomer, som regel i form av asymmetrisk sensorimotorisk nevropati, som kan fluktuere.

Fabrys sykdom arves X-bundet recessivt og skyldes svikt i enzymet alfagalactosidase A, med opphopning av ceramidtriheksosid i vev, inklusive de dorsale sensoriske ganglier. Nevropatien hos disse pasientene er preget av brennende smerter.

Sammenfatning og konklusjon

Arvelig nevropati er en svært heterogen gruppe av sykdommer, men utgjør samlet en betydelig andel hos pasientene med polynevropati. Charcot-Marie-Tooths sykdom er den vanligste form for arvelig nevropati. Grundig anamnese angående nevraltgiske fenomener hos familiemedlemmer og ev. undersøkelse av disse er fortsatt viktig for å øke sannsynligheten for å kunne stille diagnosen arvelig nevropati, i tillegg til de muligheter molekylærgenetisk diagnostikk gir. De sensoriske og autonome nevropatier som er beskrevet ovenfor, er for en stor del alvorlige former med uttalt funksjonssvikt, men det finnes også pasienter med lettere symptomer og funn, f.eks. brennende fornemmelse i føttene, med autosomt dominant arv (24). Når ikke grundig utredning har avdekket noen åpenbar årsak til pasientens plager (f.eks. diabetes mellitus), bør spesielt fravær av positive sensoriske symptomer i form av parestesier føre til en grundig evaluering av andre familiemedlemmer med tanke på å avdekke arvelig nevropati (25).

Litteratur

- Dyck PJ, Oviatt KF, Lambert EH. Intensive evaluation of unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann Neurol* 1981; 10: 222–6.
- Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clin Genet* 1974; 6: 98–118.
- Aarskog NK, Vedeler CA. Molekylærgenetisk diagnostikk av Charcot-Marie-Tooths sykdom og hereditær nevropati med trykkløst. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 382–5.
- Nelis E, Van Broeckhoven C, De Jongshe P, Lofgren A, Vandenberghe A, Latour P et al. Estimation of the 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; 2: 25–33.
- Raeymaekers P, Timmerman V, Nelis E, Van Hul W, De Jonghe P, Martin JJ et al. Estimation of the size of the chromosome 17p11.2 duplication in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1A (CMT1A). *J Med Genet* 1992; 29: 5–11.
- Chance PF. Molecular basis of hereditary neuropathies. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 2001; 12: 277–91.
- Vance JM. The many faces of Charcot-Marie-Tooth disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 638–40.
- Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy: duplication, gene dosage, and genetic heterogeneity. *Pediatr Res* 1999; 45: 159–65.
- Nelis E, Timmerman V, De Jonghe P, Van Broeckhoven C, Rautenstrauss B. Molecular genetics and biology of inherited peripheral neuropathies: a fast-moving field. *Neurogenetics* 1999; 2: 137–48.
- Hoogendijk JE, Hensels GW, Gabreels-Festen AA, Gabreels FJ, Janssen EA, de Jonghe P et al. De novo mutation in hereditary motor and sensory neuropathy type 1. *Lancet* 1992; 339: 1081–2.
- Ben Othmane K, Middleton LT, Loprest LJ, Wilkinson KM, Lennon F, Rozear MP et al. Localization of a gene (CMT2A) for autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth type 2 to chromosome 1p and evidence of genetic heterogeneity. *Genomics* 1993; 17: 370–5.
- Dyck PJ, Litchy WJ, Minnerath S, Bird TD, Chance PF, Schaid DJ et al. Hereditary motor and sensory neuropathy with diaphragm and vocal cord paresis. *Ann Neurol* 1994; 35: 608–15.
- 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.
- Nicholson G, Corbett A. Slowing of central conduction in X-linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy shown by brain stem auditory evoked responses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 43–6.
- Gjerde IO, Aarskog N, Vedeler C. Hereditær nevropati med trykkløst. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 426–8.
- Jaradeh S. Hereditary neuropathies. I: *Peripheral neuropathy. Educational program syllabus*. St Paul, MN: American Academy of Neurology, 2002: 169–90.
- Ouvrier RA. Giant axonal neuropathy: a review. *Brain Dev* 1989; 11: 207–14.
- Mendell JR, Kissel T, Cornblath DR. Diagnosis and management of peripheral nerve disorders. Oxford: Oxford University Press, 2001.
- Houlden H, King RH, Hashemi-Nejad A, Wood NW, Mathias CJ, Reilly M et al. A novel TRK A (NTRK1) mutation associated with hereditary sensory and autonomic neuropathy type V. *Ann Neurol* 2001; 49: 521–5.
- Johnsen SH, Løseth S, Mellgren SI. Tynnfiberneuropati. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 1476–9.
- Mellgren SI, Omdal R, Fosse E, Skjesol A, Goransson L, Lindal S. Hudbiopsi for kvantifisering av epidermale nervefibrer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 2159–61.
- Mellgren SI, Moxnes W, Lindal S, Johansen R, Solberg T. Nervebiopsi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 3146–9.
- Tollåi G, Nielsen EW, Brekke O-L. Akutt intermitterende porfyri. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 1102–5.
- Dyck PJ, Low PA, Stevens JC. «Burning feet» as the only manifestation of dominantly inherited sensory neuropathy. *Mayo Clin Proc* 1983; 48: 426–9.
- Dyck PJ, Dyck PJ, Chalk CH. The 10 P's: a mnemonic helpful in characterization of differential diagnosis of peripheral neuropathy. *Neurology* 1992; 41: 14–8.