



Choroby kręgu Charcot-Marie-Tooth o dziedziczeniu recesywnym

Charcot-Marie-Tooth disease with recessive trait of inheritance

Andrzej Kochański

Zespół Badawczo-Leczniczy Chorób Nerwowo-Mięśniowych Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk
Kierownik: prof. dr hab. n. med. I. Hausmanowa-Petrusewicz

Streszczenie

Słowa kluczowe: Choroby kręgu Charcot-Marie-Tooth, dziedziczenie autosomalne recesywne, podłoże genetyczne

Abstract

Key words: Charcot-Marie-Tooth disorders, autosomal recessive trait of inheritance, genetic background

Choroby kręgu Charcot-Marie-Tooth (CMT) to heterogenna grupa chorób obwodowego układu nerwowego o częstości 1:2500 urodzeń. Jak dotychczas opisano wszystkie znane sposoby dziedziczenia chorób kręgu CMT z wyjątkiem dziedziczenia sprzężonego z chromosomem Y. Badania ostatnich lat dowodzą, że recesywne formy CMT mogą w niektórych krajach przeważać nawet nad formami o dziedziczeniu autosomalnym dominującym. Co więcej, odnotowano przypadki recesywnych form CMT w krajach, w których małżeństwa krewniacze należą do rzadkości. Praca podejmuje problem charakterystyki chorób kręgu CMT o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym ze szczególnym uwzględnieniem ostatnich odkryć genetyki molekularnej w tej dziedzinie.

Charcot-Marie-Tooth disorders (CMT) are an extremely heterogenous group of disorders of peripheral nervous system with a frequency of 1: 2500 newborns. To date, all known traits of inheritance have been reported in CMT disorders with an exception for chromosome Y-linked inheritance. Charcot-Marie-Tooth disorders with an autosomal recessive trait of inheritance, however, known since 100 years, were to date considered as a rare cause of CMT. The recent studies showed, that in some countries, CMT disorders with an autosomal recessive trait of inheritance may dominate over the autosomal dominant forms. Moreover, the recessive forms of CMT were reported even in the countries with a low ratio of consanguineous marriages. In this study we attempted to characterize CMT disorders with an autosomal recessive trait of inheritance with a special attention paid to the recent discoveries of molecular genetics.

Choroby kręgu Charcot-Marie-Tooth o dziedziczeniu recesywnym – pierwsze odkrycia

Historia badań nad recesywnymi formami chorób kręgu Charcot-Marie-Tooth rozpoczyna się w 1893 r. w Paryżu, ówczesnej stolicy światowej neurologii. Spośród dziewięciorga dzieci zdrowych rodziców pięcioro zmarło w dzieciństwie z nieznanymi przyczynami, dwoje dzieci było zdrowych, natomiast u rodzeństwa (Fanny i Henry Roy) Dejerine i Sottas opisali chorobę, którą nazwali: *névrite interstitielle hypertrophique et progressive de l'enfance*. Choć nie ma dowodów (w świetle współczesnych standardów genetyki molekularnej) na recesywność neuropatii przerostowej opisanej przez Dejerine i Sottasa, to wystąpienie choroby u dwojga z dziewięciorga dzieci zdrowych rodziców, wczesny i ciężki przebieg choroby stanowią poważne

argumenty przemawiające za recesywnością występującą w opisanym rodzeniu [1].

Klasyfikacja choroby Dejerine-Sottas budzi do dziś kontrowersje, których przyczyną jest brak ostrych kryteriów. W 1968 roku Dyck i Lambert w dużej grupie chorych z rozpoznaniem strzałkowego zaniku mięśni opisali 5 chorych u których: początek choroby przypadł na wczesne dzieciństwo, rozwój ruchowy był opóźniony, wystąpiły poważne zaburzenia chodu, ataksja, pogrubienie nerwów. W badaniach dodatkowych u tych chorych stwierdzono: podwyższony poziom białka w płynie mózgowo-rdzeniowym, bardzo niskie wartości szybkości przewodzenia impulsu w nerwach obwodowych, odcinkową demielinizację, tworzenie struktur cebulopodobnych oraz zmniejszenie grubości osłonki mielinowej. Już w trzeciej dekadzie życia chorzy musieli korzystać z wózka inwalidzkiego [2].

W klasycznej już pracy z 1980 roku Harding i Thomas wyodrębnili 6 rodzin (cztery z fenotypem CMT1

i dwie z fenotypem CMT2), w których choroba CMT była dziedziczona najprawdopodobniej (trzeba pamiętać o braku możliwości wykonania badań genetycznych w latach 80.) w sposób autosomalny recesywny. Podobnie do wcześniejszych obserwacji Dycka i Lamberta, A. Harding i P.K. Thomas stwierdzili cięższy przebieg choroby i znaczny stopień zwolnienia szybkości przewodzenia impulsów w nerwach obwodowych w postaci recesywnej choroby CMT [3]. Dopiero w 1993 roku stwierdzono sprzężenie genetyczne w jednej z arabskich rodzin z fenotypem CMT o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym z *locus* 8q [4] jako że, zgodnie z podziałem Dycka i Lamberta, znane były formy CMT1, 2 i 3, postaci recesywne oznaczono akronimem CMT4.

Współczesne kryteria rozpoznania choroby CMT o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym

Podstawowe pytanie, jakie należałoby postawić, brzmi: Kiedy należy podejrzewać chorobę Charcot-Marie-Tooth o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym? Odpowiedź na to pytanie nie jest trudna w przypadku rodzin, w których co najmniej dwoje dzieci zdrowych, spokrewnionych rodziców, jest chorych. Niestety takie rodziny zdarzają się niezwykle rzadko. Poza sporadycznymi przypadkami bardzo trudno uzyskać wiadomości dotyczące spokrewnienia. W krajach, w których odsetek małżeństw krewniaczych sięga 25%, pytanie o pokrewieństwo jest zasadne, natomiast w pozostałych krajach, w tym w Polsce, kryterium pokrewieństwa ma ograniczone znaczenie [5]. Trzeba pamiętać, że przypadki dwojga, trojga chorych dzieci w polskich rodzinach należą do rzadkości.

Ciężki przebieg kliniczny neuropatii o recesywnym sposobie dziedziczenia jest również tylko kryterium pomocniczym w ocenie ewentualnej recesywności, gdyż znane są przypadki ciężkich form CMT o dominującym sposobie dziedziczenia. Pewne znaczenie w ocenie możliwej recesywności neuropatii wydają się mieć korelacje genotypowo-fenotypowe. Należy jednak pamiętać, że zbyt rygorystyczne stosowanie się do znanych korelacji genotypowo-fenotypowych może prowadzić do pominięcia przypadków znajdujących się jakoby „poza nawiasem znanych korelacji”. Przykładowo, porażenie strun głosowych przypisywane początkowo chorobie CMT4A uznano błędnie za cechę charakterystyczną choroby CMT4A, gdyż tylko u części chorych, u których stwierdza się mutacje w genie *GDAP1*, występuje porażenie strun głosowych.

W świetle przedstawionych zastrzeżeń wobec powszechnie znanych kryteriów recesywności należy

zadać pytanie o kryterium włączenia próbki DNA do badań genetycznych obejmujących recesywne formy choroby CMT. Wydaje się, że poszukiwania mutacji dziedziczących się w sposób recesywny w chorobach kręgu CMT należy podjąć w rodzinach, w których z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć można dominujący sposób dziedziczenia. Oznacza to, że badania w kierunku recesywnych form CMT należałoby wykonywać w sporadycznych przypadkach chorób kręgu CMT, w których wykluczono częste mutacje, tj. duplikację w regionie 17p11.2-p12.

Formy demielinizacyjne choroby CMT4

Choroba Charcot-Marie-Tooth typu 4A

Choroba Charcot-Marie-Tooth typu 4A została zmapowana w regionie 8q13 w czterech tunezyjskich rodzinach [4]. Początkowo błędnie sądzono, że występowanie choroby CMT4A ograniczone jest do małżeństw krewniaczych. Odkrycia genu *GDAP1* w chorobie CMT4A dokonały dwie niezależne grupy naukowców pracujących w Stanach Zjednoczonych i w Hiszpanii [6, 7]. Według Cuesty choroba CMT4A miałaby należeć do aksonopatii, natomiast Baxter zaliczył tę chorobę do neuropatii demielinizacyjnych. Spór o aksonalny czy demielinizacyjny charakter choroby CMT4A, choć nosi znamiona sporu akademickiego, ma znaczenie w diagnostyce choroby CMT4A. Chodzi bowiem o kwalifikację chorych (CMT1 lub CMT2) do badań molekularnych genu *GDAP1*. Wydaje się, że stwierdzenie aksonalnego czy demielinizacyjnego charakteru choroby CMT4A w dużym stopniu zależy od okresu rozwoju choroby, typu mutacji w genie *GDAP1* oraz innych, jak dotąd nierozpoznanych czynników. Brak wyraźnego związku pomiędzy fenotypem morfologicznym i elektrofizjologicznym choroby CMT4A a genotypem wskazuje na konieczność poszukiwania innych kryteriów, które mogłyby stanowić o podjęciu badań molekularnych genu *GDAP1*. Pod względem klinicznym choroba CMT4A nie różni się zasadniczo od innych dziedzicznych neuropatii rozpoczynających się w wieku wczesnodziecięcym [8]. Jedynym jak dotąd istotnym wyróżnikiem choroby CMT4A jest częstość występowania. Jak dotąd, mutacje w genie *GDAP1* stanowią najczęstszą przyczynę neuropatii o autosomalnym recesywnym sposobie dziedziczenia. Wydaje się więc, że gen *GDAP1* powinien być badany jako pierwszy w przypadku podejrzenia choroby CMT4.

Choroby Charcot-Marie-Tooth typu B1 i B2, CMT4H

Istnieją dwa wyróżniki choroby CMT4B. Pierwszy z nich to charakterystyczny obraz uzyskiwany

w biopsji nerwu łydkowego, w którym stwierdza się znacznego stopnia pofałdowanie osłonki mielinowej zarówno wewnątrz (*infoldings*), jak i zewnątrz aksonu (*outfoldings*). Drugim wyróżnikiem chorób CMT4B1 i B2 jest podłoże genetyczne, tj. występowanie mutacji w genach miotubularyn, odpowiednio 2. i 13. [9, 10]. Jeśli idzie o pozostałe cechy fenotypu chorób CMT4B1 i B2, to obraz kliniczny tych neuropatii odpowiada wczesnodziecięcej neuropatii demielinizacyjnej.

Choroby CMT4B1 i CMT4B2 występują w różnych populacjach. Opisano również polską rodzinę, w której wykazano sprzężenie genetyczne z *locus* choroby CMT4B1 (11q22) [9].

W przypadku choroby CMT4B2 w większości rodzin stwierdza się rozpoczynającą się w dzieciństwie jaskrę, choć w jednej z rodzin tureckich z fenotypem CMT4B2 i mutacją w genie *MTMR13* jaskry nie stwierdzono [10]. Nazywanie choroby CMT4B2 neuropatią z pofałdowaną mieliną z jaskrą nie jest więc uzasadnione. Choć występowanie pofałdowanej mielinę wydaje się typowe dla chorób CMT4B1 i B2, to jednak zjawisko to może wystąpić również w innych neuropatiach o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym. W badaniach własnych stwierdziliśmy współistnienie zjawiska ogniskowo pofałdowanej mielinę z mutacją *Leu239Phe* w genie *GDAP1* (dane dotąd niepublikowane). Wydaje się, że badanie genów *MTMR2* i *MTMR13* należałoby wykonać u chorych, u których wykluczono mutacje w genach *GDAP1* i *PRX*, u których w biopsji nerwu stwierdza się fenotyp pofałdowanej mielinę.

Niewiele jak dotąd wiadomo o chorobie CMT4H. Poznano dotychczas zaledwie dwie rodziny (jedna z Libanu, druga z Algierii). Choroba CMT4H została zmapowana w regionie 12p11.21-q13.1. Wyróżnikiem morfologicznym choroby CMT4H miałyby być znaczny ubytek włókien mielinowych oraz pofałdowanie mielinę. Trzeba jednak pamiętać, że dane o chorobie CMT4H pochodzą z opisu dwóch rodzin, stąd trudno obecnie podjąć próbę charakterystyki choroby CMT4H. Warto dodać, że w badanych dwóch rodzinach z fenotypem CMT4H stwierdza się różne haplotypy, co wskazuje na brak efektu założyciela w CMT4H. Brak efektu założyciela pozwala przypuszczać, że mutacje w nieznanym jeszcze genie, w chorobie CMT4H powstają w różnych rodzinach, a sama choroba może występować w różnych grupach etnicznych [11].

Choroba Charcot-Marie-Tooth typu 4C

Choroba Charcot-Marie-Tooth typu 4C jest jedną z najciekawszych neuropatii genetycznie uwarunkowanych z uwagi na „silną korelację genotypowo-fenotypową”. Spośród innych neuropatii o autosomalnym

recesywnym sposobie dziedziczenia, chorobę CMT4C wyróżnia dysproporcja pomiędzy progresją zmian kostnych (pojawiających się około 5 r.ż.) a występowaniem ubytkowych objawów neurologicznych. Wiodącym i pierwszym objawem choroby CMT4C jest szybko postępująca (2-3° rocznie) skolioza. Osłabienie i zanik mięśni odsiebnych jest nieporównywalnie łagodniejszy w stosunku do postępującej skoliozy. Przebieg choroby CMT4C jest powolny, w dużej grupie chorych zaledwie jeden chory musiał używać wózka inwalidzkiego od 45 r.ż.

W badaniach dodatkowych zwraca uwagę umiarkowane zwolnienie szybkości przewodzenia (wartość średnia MNCV wynosi 24±5 m/s) [12]. Obraz biopsji nerwu łydkowego w chorobie CMT4C jest charakterystyczny. Stwierdza się liczne struktury cebulopodobne utworzone z błony podstawnej (pomiędzy dwiema blaszkami błony podstawnej stwierdza się niekiedy nieznaczna ilość cytoplazmy komórek Schwanna). Ponadto tylko w chorobie CMT4C stwierdza się liczne wypustki komórek Schwanna łączące aksony [13].

Obraz histopatologiczny choroby CMT4C jest tak charakterystyczny, że w 5 rodzinach z typowym dla choroby CMT4C obrazem biopsji nerwu wykazano sprzężenie genetyczne z *locus* choroby. Choroba CMT4C jest sprzężona z *locus* 5q23-q33, w którym zidentyfikowano gen *KIAA1985*. W przeciwieństwie do pozostałych genów poznanych w chorobach kręgu CMT nie poznano białka kodowanego przez ten gen. Opisano już kilkanaście recesywnych mutacji w genie *KIAA1985* [14]. U jakich chorych z fenotypem CMT można rozważać badanie genu *KIAA1985*? Wydaje się, że gen *KIAA1985* należałoby badać w przypadkach sporadycznych CMT u chorych, u których stwierdza się skoliozę znacznego stopnia.

Choroba Charcot-Marie-Tooth typu 4E

Chorobą Charcot-Marie-Tooth typu 4E przyjęło się nazywać przypadki choroby CMT o recesywnym sposobie dziedziczenia wywołane mutacjami w genach *EGR2*, *MPZ* i *PMP22*.

Nie stwierdzono dotychczas żadnych charakterystycznych cech klinicznych, elektrofizjologicznych czy morfologicznych dla choroby CMT4E. W odróżnieniu od uprzednio opisanych genów większość mutacji w genach: *EGR2*, *MPZ* i *PMP22* wywołuje choroby kręgu CMT o autosomalnym dominującym sposobie dziedziczenia [baza danych belgijska]. Spośród 108 mutacji w genie *MPZ* zaledwie dwie występują również w homozygotie. Co interesujące, zarówno w przypadku mutacji *Thr124Met*, jak i *Phe64del* występowanie mutacji w homozygotie związane jest z ciężkim przebiegiem klinicznym choroby, podczas gdy w formie heterozygotycznej mutacje te segregują z typowymi postaciami

choroby CMT. Podobnie w genie *PMP22* zaledwie 3 mutacje dziedziczą się w sposób recesywny. Dwie z nich, tzn. Thr118Met i Arg157Gly, występują w tzw. heterozygocie złożonej wraz z delecją w regionie 17p11.2-p12. Trzecia mutacja i zarazem jedyna występująca w homozygocie w genie *PMP22* to segregująca z fenotypem zespołu DSS mutacja Arg157Trp. Spośród 9 dotychczas poznanych mutacji w genie *EGR2* zaledwie dwie mutacje dziedziczą się w sposób recesywny. Na uwagę zasługuje mutacja Ile268Asn w genie *EGR2*, która choć dziedziczy się w sposób recesywny, to w heterozygocie jest związana z typową formą demielinizacyjną choroby CMT. Druga z mutacji w genie *EGR2* segreguje z fenotypem neuropatii hipomielinizacyjnej i występuje w heterozygocie złożonej (Ser382Arg/ Asp383Tyr) [15].

Trudno umiejscowić badanie genów *EGR2*, *MPZ* i *PMP22* w porządku badania genów u chorych z podejrzeniem rozpoznania neuropatii o recesywnym sposobie dziedziczenia z dwóch względów. Choroba CMT4E nie posiada żadnych znaczących cech odróżniających ją od innych form CMT4. Ponadto, jak wiadomo, zaledwie znikoma część mutacji genów *MPZ*, *PMP22* i *EGR2* to mutacje, które dziedziczą się w sposób recesywny, stąd wykrycie tych mutacji jest raczej możliwe w przypadku badania dominujących form choroby CMT.

Choroba Charcot-Marie-Tooth typu 4F

Choroba Charcot-Marie-Tooth typu 4F została zmapowana w regionie 19q13.1-13.3 w sześciopokoleniowej rodzinie z południowego Libanu. Niedługo po identyfikacji *locus* wykazano, że chorobę CMT4F w libańskiej rodzinie wywołuje mutacja R196X w genie *PRX* kodującym białko Periaksyny [16, 17]. Periaksyna jest białkiem, któremu przypisuje się udział w stabilizacji struktury osłonki mielinowej [18, 19]. Chorobę CMT4F opisaną dotychczas w siedmiu rodzinach na świecie charakteryzuje wczesny początek wystąpienia pierwszych objawów oraz ciężki przebieg kliniczny. W badaniu elektrofizjologicznym zwraca uwagę znacznego stopnia zmniejszenie szybkości przewodzenia we włóknach ruchowych n. pośrodkowego (MNCV). Dość interesujący jest obraz biopsji nerwu łydkowego w CMT4F, który charakteryzuje współwystępowanie zmian demielinizacyjnych, typowych i atypowych struktur cebulopodobnych, ogniskowo pofałdowanej mielinie oraz ubytek aksonów [8, 20]. Wstępna charakterystyka fenotypu choroby CMT4F opiera się na opisie niewielkiej grupy chorych, stąd trudno formułować obecnie korelacje genotypowo-fenotypowe. Choroba CMT4F choć początkowo została opisana w rodzinach z małżeństwami krewniaczymi z krajów Basenu Morza Śródziemnego, obecnie opisywana jest w krajach,

w których odsetek małżeństw krewniaczych jest niski. Ostatnio opisano przypadek polskiej rodziny z nową mutacją w genie *PRX* [21]. Wydaje się, że nie należy ograniczać charakterystyki fenotypu CMT4F do wczesnodziecięcych postaci CMT ze znacznym obniżeniem wartości MNCV w badaniu EMG. Ostatnio opisano bowiem przypadki choroby CMT4F rozpoczynającej się w 4 dekadzie życia oraz CMT4F z nieznacznym obniżeniem wartości MNCV. Oznacza to, że badanie genu *PRX* należałoby wykonywać w przypadku podejrzenia choroby CMT o dziedziczeniu recesywnym, po wykluczeniu mutacji w genie *GDAP1*.

Choroby kręgu Charcot-Marie-Tooth występujące u Romów

Podobnie jak w przypadku innych chorób genetycznych uwarunkowanych wśród chorób kręgu Charcot-Marie-Tooth spotyka się postaci, których występowanie jest ograniczone do określonych grup etnicznych.

Jak dotąd, znane są trzy „etniczne” formy choroby CMT o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym. Pierwsza z nich, tzw. neuropatia z Lom (CMT4D), została po raz pierwszy zidentyfikowana wśród Romów mieszkających w bułgarskiej miejscowości Lom [22]. Jest to ciężka neuropatia demielinizacyjna rozpoczynająca się we wczesnym dzieciństwie, której charakterystyczną cechą jest współwystępowanie niedosłuchu.

Jak dotychczas opisano jedną mutację R148X w genie *NDRG1* (*N-myc downstream regulated gene*) [23]. Kolejna neuropatia występująca wyłącznie u Romów została po raz pierwszy opisana u chorych pochodzących z bułgarskiej miejscowości Russe (CMT4G) [24]. Nieznany jest gen, którego mutacje stwierdza się w chorobie CMT4G, stwierdzono sprzężenie genetyczne z *locus* 10q22 [25]. Choroba CMT4G ma łagodniejszy przebieg niż choroba CMT4D i późniejszy początek. Trzecia z neuropatii opisywanych u Romów stanowi część zespołu wad CCFDN (wrodzona zaćma, dysmorfia twarzy oraz neuropatia). Dodatkowo w zespole CCFDN stwierdza się głębokie upośledzenie umysłowe, niskorosłość i hipogonadyzm hipogonadotropowy. Zespół CCFDN jest spowodowany mutacjami w genie czynnika wchodzącego w skład polimerazy RNA [26]. Co interesujące, również w Polsce odnotowano dwa przypadki zespołu CCFDN w rodzinie nienależącej do społeczności Romów [informacja ustna, dr H. Mierzewska]. Zarówno choroby CMT4D, jak i CMT4G opisywane są u Romów zamieszkujących południową Europę (Rumunia, Bułgaria) i Romów z krajów nadbałtyckich (Litwa, Łotwa). Biorąc pod uwagę szlaki wędrowki Romów z południa na północ Europy, nie można pominąć Polski, co pozwala wysunąć przypuszczenie, że te choroby występują również u Romów zamieszkujących nasz kraj.

Postacie aksonalne choroby CMT4

Aksonalne odmiany choroby Charcot-Marie-Tooth o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym należą do rzadkości. Jak dotąd opisano zaledwie dwie.

Pierwsza z nich określana jako (AR-CMT2A) jest sprzężona z *locus* 1q21.2 [27]. Choroba AR-CMT2A jest wywołana mutacjami w obrębie genu *LMNA* kodującym białko laminy A/C.

Dotychczas opisano zaledwie dwie mutacje w genie *LMNA* z fenotypem AR-CMT2A. Pierwsza z nich to mutacja R298C, która została opisana już w kilku rodzinach u kilkudziesięciu niespokrewnionych chorych. Choroba AR-CMT2A wywołana mutacją R298C charakteryzuje się dużą rozpiętością wieku wystąpienia pierwszych objawów (od 6 do 27 r.ż.), znacznym ubytkiem włókien o dużej średnicy w badaniu biopsji nerwu, dużą rozpiętością wartości obniżenia amplitudy CMAP (od 0,6 do 10,8 mV) [28]. Druga mutacja w genie *LMNA* w chorobie AR-CMT2A to Glu33Asp opisana jak dotąd tylko w jednej rodzinie. Mutacja Glu33Asp jest bardzo interesująca, gdyż występuje zarówno u chorych z fenotypem CMT2, jak i u chorych z fenotypem przejściowym pomiędzy chorobą CMT a dystrofią mięśniową Emery-Dreifussa. Na uwagę zasługuje również fakt, że mutacja Glu33Asp przekazywana jest w sposób autosomalny dominujący [29].

Druga z poznanych form choroby CMT2 o autosomalnym recesywnym sposobie dziedziczenia jest określana jako AR-CMTB2. Choroba AR-CMTB2 została opisana w dużej rodzinie z Kostaryki, w której stwierdzono obecność małżeństw krewniaczych. Choroba

AR-CMTB2 jest sprzężona z *locus* 19q13.3. Jak dotąd nie poznano genu. Choroba AR-CMTB2 charakteryzuje się późnym początkiem wystąpienia pierwszych objawów (trzecia dekada życia) oraz łagodnym przebiegiem [30]. Na dalszą charakterystykę choroby AR-CMTB2 należy poczekać do czasu identyfikacji kolejnych rodzin i genu, którego mutacje odpowiadają za rozwój AR-CMTB2.

Uwagi końcowe

Choć początkowo uważano, że recesywne odmiany chorób kręgu CMT są rzadkie, to jednak wyniki badań genetycznych ostatnich lat przeczą tej wstępnej obserwacji. Wydaje się również, że przypisywanie recesywnym formom CMT wczesnego początku i ciężkiego przebiegu nie jest słuszne, gdyż opisuje się również dominujące postacie CMT o ciężkim przebiegu. Wreszcie, co najważniejsze, nie należy kojarzyć występowania recesywnych odmian choroby CMT z wysokim odsetkiem małżeństw krewniaczych. Zaledwie w ciągu dwóch lat badań wykryto kilka rodzin z recesywnymi formami CMT wśród polskich chorych. Tylko w jednej rodzinie udało się potwierdzić spokrewnienie rodziców probanda. Oznacza to, że w każdej rodzinie, w której wykluczono dominujący sposób dziedziczenia oraz częste mutacje (duplikacja w regionie 17p11.2-p12, mutacje w genie *Cx32*), należy rozważyć wykonanie badań genetycznych w kierunku CMT 4. Pytanie o kolejność badanych genów, jak na razie, pozostaje bez odpowiedzi. Nie dysponujemy bowiem danymi o częstości poszczególnych mutacji w chorobie CMT4 w populacji polskiej.

Tab. 1. Choroby CMT4: loci, geny, mutacje oraz występowanie w populacji polskiej. *CMT4 disease: loci, genes, mutations and their occurrence in Polish population.*

Akronim	Locus	Gen	Liczba mutacji	Występowanie w populacji polskiej
CMT 4A	8q13	GDAP1	23	+
CMT 4B1	11q22	MTMR2	20	+
CMT 4B2	11p13	MTMR13	5	nie badano
CMT 4C	5q23-q33	KIAA1985	10	+
CMT 4D	8q24	NDRG1	1	nie badano
CMT 4E	1q21-q23, 17p11.2-p12, 10q21.1-q22.1	MPZ, PMP22, EGR2	2 (MPZ), 3(PMP22), 2(EGR2)	jak dotychczas nie stwierdzono
CMT 4F	19q13	PRX	8	+
CMT 4G	10q22	nieznany	-	-
CMT 4H	12p11	nieznany	-	-
AR-CMT2	1q21.2	LMNA	2	jak dotychczas nie stwierdzono
AR-CMT B2	19q13.3	nieznany	-	-

Piśmiennictwo

- [1] Dejerine M.M., Sottas J.: Sur la nevríte interstitielle, hypertrophique et progressive de l'enfance. *C. R. Soc. Biol.*, 1893:45, 63–96.
- [2] Dyck P.J., Lambert E.H.: Lower motor and primary sensory neuron disease with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic and electrophysiological findings in hereditary polyneuropathy. *Arch. Neurol.*, 1968:18, 603–618.
- [3] Harding A.E., Thomas P.K.: The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain*, 1980:103, 259–280.
- [4] Ben Othmane K., Hentati F., Lennon F. et al.: Linkage of a locus (CMT4A) for autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 8q. *Hum. Mol. Genet.*, 1993:2, 1625.
- [5] Vallat J.M., Tazir M., Magdelaine C. et al.: Autosomal-recessive Charcot-Marie-Tooth diseases. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2005:64(5), 363.
- [6] Cuesta A., Pedrola L., Sevilla T. et al.: The gene encoding ganglioside-induced differentiation protein-1 is mutated in axonal Charcot-Marie-Tooth type 4A disease. *Nat. Genet.*, 2001:30, 22.
- [7] Baxter R.V., Ben Othmane K., Rochelle J.M. et al.: Ganglioside-induced differentiation – associated protein-1 is mutated in Charcot-Marie-Tooth disease type 4A/8q21. *Nat. Genet.*, 2002:30, 21.
- [8] Parman Y., Battologlu E., Baris J. et al.: Clinicopathological and genetic study of early-onset demyelinating neuropathy. *Brain*, 2004 :127, 2540.
- [9] Bolino A., Levy E.R., Muglia M. et al.: Genetic refinement and physical mapping of the CMT4B gene on chromosome 11q22. *Genomics*, 2000:63(2), 27.
- [10] Hirano R., Takashima H., Umehara F. et al.: SET binding factor 2(SBF2) mutation causes CMT4B with juvenile onset glaucoma. *Neurology*, 2004:63, 577.
- [11] De Sandre-Giovannoli A., Delague V., Hamadouche T. et al.: Homozygosity mapping of autosomal recessive demyelinating Charcot-Marie-Tooth neuropathy (CMT4H) to a novel locus on chromosome 12p11.21-q13.1. *J. Med. Genet.*, 2005:42(3), 260.
- [12] Kessali M., Zemmouri R., Guilbot A. et al.: A clinical, electrophysiologic, neuropathologic, and genetic study of two large Algerian familie with an autosomal recessive demyelinating form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurol.*, 1997:48, 867.
- [13] Gabreëls-Festen A., Van Beersum S. et al.: Study of the gene and phenotypic characterization of autosomal recessive demyelinating motor and sensory neuropathy (Charcot-Marie-Tooth disease) with a gene locus on chromosome 5q23-q33. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.*, 1999:66, 569.
- [14] Senderek J., Bergmann C., Stendel C. et al.: Mutations in a gene encoding a novel SH3/TPR domain protein cause autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth type 4C neuropathy. *Am. J. Hum. Genet.*, 2003:73, 1106.
- [15] Baza danych: www.Molgen.ua.uia.ac.be
- [16] Delague V., Bareil C., Tuffery S. et al. : Mapping of a new locus of autosomal recessive demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease to 19q13.1-q13.3 in a large consanguineous Lebanese family: exclusion of MAG as a candidate gene. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000:67, 236–243.
- [17] Guilbot A., Williams A., Ravise N. et al.: A mutation in periaxin is responsible for CMT4F, an autosomal recessive form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Hum. Mol. Genet.*, 2001:4, 415–421.
- [18] Sherman D.L., Brophy P.J.: A tripartite nuclear localization signal in the PDZ – domain protein L-periaxin. *J. Biol. Chem.*, 2000:275, 4537–4540.
- [19] Dytrych L., Sherman D.L., Gillespie C.S. et al.: Two PDZ domain proteins encoded by the murine periaxin gene are the result of alternative intron retention and are differentially targeted in Schwann cells. *J. Biol. Chem.*, 1998:273, 5794–5800.
- [20] Boerkoel C.F., Takashima H., Stankiewicz P. et al.: Periaxin mutations cause recessive Dejerine-Sottas neuropathy. *Am. J. Hum. Genet.*, 2001:68, 325–333.
- [21] Kabzińska D., Drac H., Sherman D.L. et al.: Charcot-Marie-Tooth type 4F disease (CMT4F) caused by S399fsx410 mutation in the *PRX* gene. *Neurol.* (w druku).
- [22] Kalaydjieva L., Nikolova A., Turnev I. et al.: Hereditary motor and sensory neuropathy-Lom, a novel demyelinating neuropathy associated with deafness in gypsies. Clinical, electrophysiological and nerve biopsy findings. *Brain*, 1998:121, 399.
- [23] Berger P., Sirkowski E.E., Scherer S.S. et al.: Expression analysis of the N-Myc downstream regulated gene 1 indicates that myelinating Schwann cells are the primary disease target in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Neurobiol. Dis.*, 2004:17, 290–299.
- [24] Thomas P.K., Kalaydjieva L., Youl B. et al.: Hereditary motor and sensory neuropathy-Russe: New autosomal recessive neuropathy in Balkan Gypsies. *Ann. Neurol.*, 2001:50, 452–455.
- [25] Hantke J., Rogers T., French L. et al.: Refined mapping of the HMSNR critical gene region-construction of high-density integrated genetic and physical map. *Neuromusc. Disord.*, 2003:13, 729–736.
- [26] Varon R., Gooding R., Steglich C. et al.: Partial deficiency of the C-terminal – domain phosphatase of RNA polymerase II is associated with congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy syndrome. *Nat. Genet.*, 2003:35(2), 185.

- [27] Bouhouche A., Benamar A., Birouk N. et al.: A locus for an axonal form of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease maps to chromosome 1q21.2-q21.3. *Am. J. Hum. Genet.*, 1999;65(3), 722.
- [28] Tazir M., Azzedine H., Assami S. et al.: Phenotypic variability in autosomal recessive axonal Charcot-Marie-Tooth disease due to the R298C mutation in lamin A/C. *Brain*, 2004;127, 154
- [29] Goizet C., Yaou R.B., Demay L. et al.: A new mutation of the lamin A/C gene leading to autosomal dominant axonal neuropathy, muscular dystrophy, cardiac disease and leuconychia. *J. Med. Genet.*, 2004;41(3), 29.
- [30] Leal A., Morera B., Del Valle G. et al.: A second locus for an axonal form of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease maps to chromosome 19q13.3. *Am. J. Hum. Genet.*, 2001;68(1), 269.

Podziękowania:

Składam serdeczne podziękowania Pani Profesor Hausmanowej-Petrusewicz za krytyczne uwagi podczas pisania manuskryptu. *Praca finansowana ze środków Projektu Badawczego Zamawianego KBN/122/P05/2005: Badania nad podłożem genetycznym dziedzicznych neuropatii ruchowo-czuciowych o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym*

Adres autora:

Zespół Badawczo-Lecznicy Chorób Nerwowo-Mięśniowych
Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN
ul. A. Pawińskiego 5
02-106 Warszawa
E-mail: andko@cmdik.pan.pl