
Paveldima neuropatija su polinkiu suspaudimo paralyžiams: atvejų aprašymai ir literatūros apžvalga

J. Švilpaukaitė*
M. Ališauskienė*
N. Vaičienė*
A. Utkus**
M. R. Magistris***

*Kauno medicinos universitetas,

Neurologijos klinika

**Vilniaus universitetas,

Žmogaus ir medicininės
genetikos katedra

***Ženevos universiteto liginė,
Neurologijos klinika

Santrauka. Paveldima neuropatija su polinkiu suspaudimo paralyžiams (PNSP) yra autosominiu dominantiniu būdu paveldima liga, kuriai būdinga pasikartojanti sensorinė ar motorinė disfunkcija, atsirandanti spontaniškai ar po minimalios nervo traumos. Šis sutrikimas atsiranda dėl periferinio mielino baltymo 22 (PMP22) geno delecijos 17 chromosomoje, sukeliančios Švano ląstelių sutrikimą ir mielino pakitimą, dėl kurio sustiprėja nervo jautrumas suspaudimui. Liga paprastai prasideda ūmia beskausme lokalia sensorine ir motorine neuropatija. Pacientas patiria tirpimo, dilgčiojimo ir raumenų silpnumo epizodus, kurie tęsiasi nuo kelių minučių iki kelių mėnesių. Dažnai pasveikstama visiškai, atkryčiai gali pasireikšti skirtingose vietose. Elektroneuromiografijos tyrimas (ENMG) rodo demielinizuojančios neuropatijos požymius, pasireiškiančius impulso plitimo greičio sulėtėjimu motoriniuose ir sensoriniuose nervuose, ryškiausiu nervo suspaudimu vietose, kuriose galima rasti laidumo blokus. Šie pokyčiai galimi ir besimptomiams pacientams. Diagnozė patvirtina molekulinis genetinis tyrimas.

Mes aprašome tris pacientus, kuriems nustatėme PNSP. Ankstyva diagnostika įgalins imtis profilaktinių priemonių, vengiant nervo traumos ar suspaudimo.

Santrumpos: PNSP – paveldima neuropatija su polinkiu suspaudimo paralyžiams; PMP22 – periferinio mielino baltymas 22; ENMG – elektroneuromiografija.

Raktažodžiai: šeiminė pasikartojanti neuropatija; periferinio mielino baltymas 22; Švano ląstelių sutrikimas, tomakulė

Neurologijos seminarai 2004; 4(22): 48–54

ĮVADAS

Paveldima neuropatija su polinkiu suspaudimo paralyžiams (PNSP) yra periferinės nervų sistemos liga, kuri viena domina tiek pacientą, tiek gydytoją. Atpažinti šią ligą nėra lengva, todėl, nepaisant pasikartojančių sensorinio ir motorinio deficito epizodų, PNSP diagnozė dažniausiai nustatoma vėlai, tik po daugelio metų. Tai nutinka dėl kelių priežasčių. Pažeisti pacientai yra susigyvenę (dažnai nuo pat vaikystės) su savo simptomais, kurie yra beskausmiai ir praeinantys. Taigi švelniai pažeistas pacientas (ligos išraiška labai įvairuoja) ilgai išlieka neįtariamais. PNSP yra gana reta liga, todėl dauguma neurologų nėra su ja susidūrę. Stebinantis šio periferinės nervų sistemos sutrikimo ypatumas yra tas, kad raumenų silpnumo ilgai nelydi amiotrofija. Taigi klinicistas dažnai neįvertina simptomų iki tol, kol elektroneuromiografijos metu nustatytas laidumo blokas nepaaiškina šio fenomeno. Ligos atpažinimas yra svarbus tiek PNSP pacientui, tiek jo šeimai. Pacientui, nes pažeidimas tęsis visą jo gyvenimą, šeimai, nes pusė jos narių taip pat gali turėti šią ligą. Šiuo metu ligos dar negalima

išgydyti, tačiau ankstyva diagnozė įgalina imtis apsauginių priemonių.

Mes pristatome tris pacientus bei siūlome literatūros apžvalgą šia tema.

ATVEJŲ APRAŠYMAS

Pirmas atvejis. 9 metų mergaitė staiga pradėjo šlubčioti ir skųstis kairės blauzdos išorinės pusės aptirpimu. Ji buvo tirta KMUK Neurochirurgijos klinikoje. Neurologinės apžiūros metu rasta kairės pėdos nugarinio paviršiaus ir išorinės blauzdos dalies hipestezija bei silpnesnė pėdos dorzalinė fleksija. Buvo įtarta L5 šaknelės radikulopatija. Atliktoje kompiuterinėje tomografijoje ir magnetinio rezonanso tomografijoje pakitimų nerasta. Elektroneuromiografija (ENMG) nustatė dalinį kairiojo šėivinio nervo laidumo bloką ties šėivikaulio galvute bei nežymų laidumo greičio sulėtėjimą šėivinio ir blauzdos nervo motorinėmis ir sensorinėmis skaidulomis. Kitų nervų laidumo greitis buvo normalus. Per keletą mėnesių visi simptomai visiškai išnyko. Po ketverių metų, patyrus nežymią kairės rankos traumą, mergaitė pradėjo skųstis penktojo piršto aptirpimu ir dilgčiojimu. Kairės rankos jėga buvo pakankama, skausmo nepažymėjo. Simptomai tęsėsi apie vieną mėnesį ir savaime visiškai išnyko. Po dviejų savaičių, bedirbdama so-
de, ji pajuto kairės blauzdos išorinio paviršiaus tirpimą.

Adresas:

Jovita Švilpaukaitė

Kauno medicinos universiteto Neurologijos klinika,

Eivenių g. 2, 50009 Kaunas

El. paštas: svilpjovita@takas.lt

Klinikinio tyrimo metu rasta kairės pėdos nugarinio paviršiaus ir išorinės blauzdos dalies hipestezija, taip pat nežymiai susilpnėjusi nykščio dorzalinė fleksija. Achilo sausgyslės refleksas buvo nedaug susilpnėjęs, kiti refleksai nepakitę, eisena normali. ENMG tyrimas rodė išplitusias prailgėjusias distalines latencijas, impulso plitimo sulėtėjimą motoriniais ir sensoriniais nervais, dominuojant sulėtėjimui *n. ulnaris* ties alkūne ir *n. peroneus* ties šėvikaulio galvute. Remiantis anamneze ir neurologinio bei ENMG tyrimo duomenimis, buvo įtarta PNSP. Renkant šeimos anamnezę paaiškėjo, kad tėvas gali turėti tokį pat sutrikimą. Jis buvo pakviestas tyrimui.

Antras atvejis. 43 metų vyrui, aprašytos mergaitės tėvui, nuo 16–17 metų dažnai tirpdavo rankų pirštai ir kojos. Dažniausiai rytais tik atsikėlęs ar ilgai skaitęs, būdamas pasirėmęs alkūnėmis, jis pajusdavo protarpinį abiejų rankų aptirpimą ir dilgčiojimą. Aptirpimą kojose pajusdavo ilgiau pasėdėjęs sukryžiuotomis kojomis. Kartais be paaiškinamos priežasties nukardavo kairioji pėda. Buvę simptomai tęsdavosi nuo kelių valandų iki kelių dienų ir visiškai praeidavo. Simptomai pasikartodavo dažnai, bet nebūtinai toje pačioje vietoje. Jis niekada nesikreipė į gydytojus, nevartojo jokių vaistų, nes simptomai trukdavo neilgai. ENMG tyrimas parodė išplitusias prailgėjusias distalines latencijas, ypač viduriniame nerve, vidutiniškai išreikštą impulso plitimo sulėtėjimą sensoriniais ir motoriniais nervais, dominuojant sulėtėjimui virš suspaudimo, vadinamojo „pagavimo į spastus“ vietų (*entrapment sites, angl.*), ypač viduriniame nerve ties riešu, bei prailgėjusias F bangas ir H reflekso latentiskumą. Genetinis tėvo ir dukters tyrimas parodė PMP22 deleciją, kas leido patvirtinti diagnozę. Dvi paciento seserys turi panašius simptomus, tačiau jos atsisakė tolesnių tyrimų dėl įprastinio ir laikino simptomų pobūdžio. Tėvo brolis buvo operuotas dėl stuburo išvaržos, jis buvo nuvykęs genetiniam tyrimui (rezultatai dar nežinomi).

Trečias atvejis. 31 metų vyras patyrė kairės kojos traumą, dėl kurios lūžo apatinė šėvikaulio dalis. Gydytas konservatyviai. Nuėmus gipsą, pacientas ėmė skųstis kairiosios pėdos nugarinio paviršiaus tirpimu, pėda nukaro. Traumatologas, norėdamas išsiaiškinti pėdos silpnumo priežastį, nukreipė pacientą į KMUK Neurologijos kliniką ENMG tyrimui. Tikslingos anamnezės metu išaiškinta, kad pacientas ir seniau turėjo keletą tirpimo ir dilgčiojimo epizodų ketvirtame ir penktame rankų pirštuose nakties metu, kojose po ilgesnio pasėdėjimo jas sukryžius ar palaikius vienoje padėtyje. Tirpimas trukdavo keletą valandų ir visuomet praeidavo. Šie požymiai pasikartodavo dažnai ir skirtingose vietose. Epizodų metu niekuomet neskaudėdavo. Renkant šeimos anamnezę paaiškėjo, kad paciento sesuo bei duktė turi panašius simptomus. Neurologinio tyrimo metu rastas silpnumas kairiojo šėviniio nervo srityje, nežymi atrofija, hipestezija, difuziškai susilpnėję sausgyslių refleksai. Atliekant ENMG tyrimą rastas kairiojo šėviniio nervo ūmus dalinis laidumo blokas ties šėvikaulio galvute, generalizuotai prailgėjusios distalinės latencijos, nežymus laidumo greičio sulėtėjimas sensoriniais ir motoriniais nervais, ryškiausiai alkūnės nerve ties alkūne ir šėvi-

niame nerve ties šėvikaulio galvute, bei prailgėjusios F bangos ir H reflekso latencija. PNSP diagnozė nustatyta remiantis klinikinio neurologinio tyrimo duomenimis, ENMG duomenimis bei šeimine anamneze. Pacientas nukreiptas genetiniam tyrimui. Delecija, rasta PMP22 gene, patvirtino diagnozę.

LITERATŪROS APŽVALGA

Paveldima neuropatija su polinkiu suspaudimo paralyžiams (PNSP) yra autosominiu dominantiniu būdu paveldima liga, kuriai būdingi pasikartojantys sensorinės ir motorinės disfunkcijos epizodai, dažniausiai atsirandantys po nežymios periferinių nervų traumos [1, 2, 3, 4]. Šeimą, turinčią PNSP, pirmasis aprašė De Jong 1947 metais [1].

PNSP dažniausiai prasideda ūmia beskausme vieno nervo židinine sensorine ir motorine neuropatija [4, 5, 6, 7]. Pacientas dažnai patiria tirpimo, dilgčiojimo, raumenų silpnumo epizodus tam tikro nervo ar rezginio inervuojamoje zonoje. Kartais įtraukiami ir galviniai nervai [3, 8]. Epizodai gali tęstis nuo kelių minučių iki kelių mėnesių, tačiau dažniausiai visiškai atsistato. Kai kurie autoriai yra aprašę eigos progresavimą [9, 10, 11]. Simptomai dažnai pasikartoja, bet ne visuomet toje pačioje vietoje. Gali atsirasti riešo tunelio sindromo simptomai [12, 13]. Liga kartais vadinama pasikartojančia (rekurentine) šeimine poli-neuropatija.

Klinikinė PNSP diagnozė nustatoma, kai kartojasi židininės suspaudimo neuropatijos ir yra teigiama šeiminė anamnezė.

Genetika. PNSP yra autosominė dominantinė liga, kurią sukelia periferinio mielino baltymo 22 geno delecija ar kiti šio geno pakitimai 17p11.2-p12 chromosomoje [14, 15, 16, 17]. Šis sutrikimas turi labai įvairų penetrantiškumą ir ekspresyvumą. 85% pacientų turi 1.5 Mb deleciją 17p11.2-p12 chromosomoje [5, 18, 19, 20]. Kai kuriose šeimose, turinčiose neišreikštą PNSP, sutrikimas vystosi dėl 3' srities mutacijos PMP22 gene [21, 22]. Aprašyti ir sporadiniai atvejai [2, 3, 23, 24]. Delecija apsprendžia Švano ląstelių ir mielino pažeidimą, dėl kurio padidėja jautrumas nervo suspaudimui.

Paplitimas. Tikslus PNSP paplitimas nėra žinomas. Manoma, kad sutrikimas atsiranda 2–5 iš 100 000 gyventojų ir greičiausiai yra nepakankamai nustatomas [19].

Klinikinė diagnozė. Vyrų ir moterų pažeidžiami vienodai, bet vyrų simptomai stipriau išreikšti dėl jų profesinės veiklos [8].

PNSP simptomai gali atsirasti bet kuriame amžiuje nuo vaikystės [24] iki vėlyvo suaugusiųjų amžiaus [25], bet dažniausiai išryškėja antrą ar trečią gyvenimo dešimtmetį. Jei šeimoje liga nežinoma, diagnozė paprastai nustatoma pavėluotai. Nustatyti susirgimo pradžią yra sunku, nes tik diagnozavus prisimenami buvę epizodai. Simptomai gali būti labai įvairaus sunkumo, nuo trumpų parestzijų ir tirpimų iki lėtinių paralyžių. Epizodinės nesimetrisinės parėzės dažniausiai atsiranda staiga dėl menkos nervo traumos,

Lentelė. Paveldima neuropatija su polinkiu suspaudimo paralyžiams: apibendrinimas

Paplitimas	2-5/100 000 individų (?)
Lytis; amžius	Vyrai moterys; bet kuris
Paveldėjimas	Autosominis dominantinis su įvairiu ekspresyvumu
Klinikiniai simptomai	Mono-, multi- ir/ar polineuropatija Beskausmiai židininiai sensoriniai-motoriniai, atsirandantys spontaniškai ar po banalios traumos
Eiga	Pasikartojantys epizodai; skirtingas išreikštumas ir prognozė
Neurologinis tyrimas	Hipestezija ir raumenų silpnumas nervo suspaudimo teritorijoje Normalūs, susilpnėję ar išnykę sausgyslių refleksai Pradinių epizodų metu nėra amiotrofijos Nežymi ar vidutinė <i>pes cavus</i> deformacija (20%)
Neuropatija	<i>N. peroneus</i> ties šėvikaulio galvute <i>N. ulnaris</i> ties alkūne <i>N. medianus</i> ties riešu Kartais <i>plexus brachialis</i> ; <i>n. radialis</i> , galviniai ar kiti nervai
ENMG	Nežymus nervų laidumo greičio sulėtėjimas Židininis laidumo sulėtėjimas ir laidumo blokas nervo suspaudimo vietose Fascikuliacijos (kartais grupinės, kliniškai sukeliančios miokimiją) Denervacijos ir lėtinės reinervacijos požymiai; motorinio aksono refleksai
Molekulinė genetika	1.5 Mb delecija 17p11.2-12 chromosomoje; taškinės mutacijos
Nervo biopsija	„Dešrelės pavidalo“ mielino sustorėjimai (tomakulės)
Gydymas	Specifinio nėra Vengti precipituojančių veiksnių

tempimo ar suspaudimo (pvz., miegant ant rankos, sėdint sukryžiuotomis kojomis, ilgiau būnant pasirėmus alkūnėmis). PNSP dažniausiai prasideda kaip mononeuropatija, o vėliau kartojasi ūmūs beskausmiai įvairios lokalizacijos sensorinio ir motorinio deficito epizodai [8]. Susirgimas gali prasidėti ir kaip daugiažidininė neuropatija su nervo laidumo pakitimais jų suspaudimo vietose ar kaip polineuropatija. Pacientai skundžiasi raumenų silpnumu, negalėjimu judinti visos galūnės ar valdyti tam tikrą rankos (negali praustis, valgyti) ar riešo (sunku paimti smulkius daiktus) raumenų. Jie taip pat nurodo tirpimo, dilgčiojimo, bendro nuovargio, skausmingų raumenų susitraukimų epizodus.

Neurologinio tyrimo metu dažniausiai nustatomas raumenų silpnumas ir jutimo sutrikimas nervo suspaudimo teritorijoje. Kartais klinikinio tyrimo metu galima nerasti jokių objektyvių pažeidimo požymių arba jie yra labai nežymūs [26]. Apie 50–80% pacientų nerandama Achilo refleksų, 15–30% turi difuziškai susilpnėjusius sausgyslių refleksus. Apie 20% pacientų turi nežymią ar vidutiniškai išreikštą *pes cavus* tipo pėdos deformaciją. Pradinių PNSP epizodų metu amiotrofija yra nebūdinga. Besikartojant parėzių epizodams, pamažu vystosi raumenų atrofijos; didžiausią riziką nukentėti turi tam tikri pėdos raumenys bei tie rankos raumenys, kuriuos inervuoja alkūnės nervas [8]. Yra aprašyti PNSP atvejai, kurių metu vystosi ilgalaikiai kintančio išreikštumo laidumo blokai [3, 27, 28]. Magistris ir kt. [27] mano, kad raumenų atrofija nesivysto, jei laidumo blokas nepažeidžia aksono vientisumo, todėl trofinių faktorių akso-plazminis transportavimas nesutrunka. Kai kada galima stebėti fascikuliacijas ir miokimiją – nevalingą raumenų aktyvumą, kuris būdingas pastoviam laidumo blokui PNSP ir kitų ligų atveju [29].

Pačios dažniausios lokalių neuropatijų vietos yra *n. peroneus* ties šėvikaulio galvute, sukeliančiame kojos nukarimą, *n. ulnaris* ties alkūne, dėl ko vystosi mažylio pakylės ir tarpkaulinių raumenų silpnumas bei hipestezija, *n. medianus* ties riešu, sukeliančiame riešo tunelio sindromą, pasireiškiantį pakitusiu pirmų trijų pirštų ir ketvirto piršto radialinės pusės jutimu, nykščio pakylės raumenų silpnumu. Taip pat gali būti pakenktas *plexus brachialis* ir *n. radialis* [2, 3, 30, 31, 32, 33, 34]. Kartais pažeidžiami ir galviniai nervai [3, 8, 25, 35, 36, 37]. Asahina ir kt. [38] aprašė neįprastą PNSP atvejį, kai pacientui išsivystė difuzinis proksimalinių ir kvėpavimo raumenų silpnumas.

PNSP eiga yra įvairi. Dažniausiai simptomai visiškai išnyksta per kelias dienas – mėnesius (kas nurodo, jog paralyžius išsivystė dėl laidumo bloko), taigi daugelio pacientų prognozė yra palanki. Jei pažeidžiamas aksonas, atstatymas būna dalinis. Kai kuriais atvejais paralyžiai sukelia sunkią pastovią negalią [10, 11, 25].

Elektrofiziologiniai tyrimai. Elektroneurografija rodo pokyčius, būdingus generalizuotai demielinizuojančiai neuropatijai su vidutiniškai ar nežymiai sulėtėjusiu motorinių ir juntamųjų nervų laidumo greičiu. Laidumo greičio sulėtėjimas vyrauja nervo suspaudimo vietose ir jų distalinėse dalyse [2, 4, 26, 27, 32, 39, 40] su santykinai normaliu laidumo greičiu jų proksimalinėse dalyse [8, 9, 23]. Nervo suspaudimo vietose galimas dalinis laidumo blokas [3, 27, 28, 41]. Dažniausiai židininiai laidumo greičio pakitimai randami *n. peroneus* ties šėvikaulio galvute ir *n. ulnaris* ties alkūne [8]. Šie pakitimai gali būti randami asimptomiems pacientams ar jų šeimos nariams. Iki lytinio subrendimo vaikui su HNPP nervo laidumo tyrime rastos nežymiai prailgėjusios distalinės latencijos su normaliu laidumo greičiu, tuo tarpu jo tėvas turėjo tipiškus HNPP požy-

mius su pasikartojančiomis mononeuropatijomis [42]. Ligoniu su HNPP gali būti randami motorinio aksono refleksai [3, 27]. Tai elektrofiziologiniai atsakai, randami tuo atveju, kai pakenkti aksonai regeneruoja į daugiau negu vieną aksono išsišakojimą. Jų buvimas rodo, kad neuropatija yra lėtinė ir dažnai daug senesnė, negu atrodytų iš ligonio anamnezės.

Adatinė elektromiografija (EMG) rodo patologinius neurogeninius pokyčius kliniškai pakenktuose ir nepakenktuose raumenyse (fibriliacijas, teigiamas aštrias bangas, išretėjusią interferencinę kreivę, atliekant maksimalų valingą judesį, vyrauja polifaziniai potencialai ir yra padidėjusi motorinio vieneto potencialo vidutinė trukmė) [2, 10, 25, 36]. Motorinio vieneto potencialo dydžio padidėjimas rodo ilgai trunkantį denervacijos-reinervacijos procesą. Dažnai registruojami grupiniai fascikuliacijų potencialai, kurie yra susiję su pastoviu laidumo bloku [29].

Patologija. Atliekant kliniškai pažeistų ir nepažeistų nervų šviesos mikroskopiją, matomas nevienodas mielino apvalkalas. Tai multižidininiai segmentiniai „dešrelės pavidalo“ mielino apvalkalo sustorėjimai, vadinamosios tomakulės [2, 4, 8, 24, 41, 43]. Išilginis šių sustorėjimų diameteras varijuoja tarp 30 ir 300 μm [8]. Segmentų ilgio įvairovė, daug disproporciškai storų, lyginant su aksonu, segmentų buvimas liudija lėtinę demielinizaciją ir remielinizaciją.

Tiriant elektroniniu mikroskopu, kai kurie „dešrelės pavidalo“ mielino sustorėjimai sudaryti iš gausių periodinių koncentriškai apie aksoną susisukusių mielino lapelių. Dažniau mielino sustorėjimai formuojasi iš pasikartojančių dvigubai sulankstytų ir apgaubiančių aksoną mielino kilpų. Tarp šių kilpų išlieka nedidelis Švano ląstelių citoplazmos kiekis. „Dešrelės pavidalo“ segmentuose stebima mielino ultrastruktūros dezintegracija. Sulankstytose kilpose gali būti pūslelinis mielino suirimas. Kai kuriose mielino skaidulose destrukcija vyksta dėl plataus Švano ląstelių citoplazmos išsiplėtimo. Dėl šių mielino pakitimų sutrikimas dar vadinamas „tomakuline neuropatija“. Vis dėlto tomakuliniai pakitimai nėra specifiniai šiai ligai ir gali būti randami kitų neuropatijų metu [3].

Genetiniai tyrimai. Molekuliniai genetiniai tyrimai (mutacijų nustatymas, sekvenavimas ir sankibos analizė) naudojami PMP22 geno, esančio 17p11.2 chromosomoje, delecijai nustatyti, jei diagnozė įtarta remiantis klinikinių ir elektrofiziologinių tyrimų rezultatais. Pacientų, kuriems neuropatija įtarta, tačiau yra neigiama šeiminė anamnezė, genetinio tyrimo rezultatai gali patvirtinti PMP22 geno sporadinę mutaciją [14, 32, 44, 45]. Apie 80% pacientų mutantinį geną paveldėja iš tėvų (motinos ar tėvo) [46]. Jei šeimoje vienas iš tėvų serga HNPP, tai genetinė rizika palikuonims, nepriklausomai nuo jų lyties, yra 50%. Retais atvejais HNPP pacientų šeimose 17p11.2 delecija nenustatoma [16, 47]. Kai kuriose šeimose, kuriose HNPP eiga yra lengva, nustatoma PMP22 geno 3' srities mutacija [21, 22].

Diferencinė diagnostika. PNSP gali būti nelengva atskirti nuo kitų paveldėtų ar įgytų demielinizuojančių neuropatijų [8]. Diferencinė diagnozė turi būti grindžiama

anamnezės, neurologinės apžiūros, šeimos istorijos, ENMG ir genetinio tyrimo duomenimis. Jei klinika ir elektrofiziologiniai duomenys yra tipiniai, nervo biopsijos nereikia [3], nes 1993 metais įdiegtas molekulinis genetinis tyrimas patvirtina diagnozę.

Paveldimos demielinizuojančios neuropatijos. Charcot-Marie-Tooth ligos 1A tipas ir PNSP yra dismielinizuojančios neuropatijos, atsirandančios dėl 1.5 Mb mutacijos PMP22 gene, koduojančiame periferinio mielino baltymą. Kai kurie šių ligų klinikiniai požymiai persidengia. Vis dėlto Charcot-Marie-Tooth ligos 1A tipo metu randama PMP22 geno duplikacija, o PNSP atveju – delecija [14]. Abiem atvejais yra teigiama šeimos anamnezė, gali būti *pes cavus*. Skirtingai nuo PNSP, Charcot-Marie-Tooth 1A tipo liga paprastai yra lėtinė, pasireiškianti simetriniu lėtai progresuojančiu periferinių nervų pažeidimu, kurio klinikoje dominuoja arefleksija, ryški pėdos deformacija, kojų raumenų silpnumas ir atrofija [48, 49]. ENMG nustatomas nervų laidumo sulėtėjimas (<38 m/s motoriniu *n. medianus*). *N. suralis* biopsijos tyrimu nustatoma segmentinė demielinizacija ir remielinizacija su „svogūno pavidalo“ dariniais, kurie skiriasi nuo tomakulų, randamų PNSP atveju [49, 50].

Dejerine Sottas neuropatija (dar žinoma kaip Charcot-Marie-Tooth ligos III tipas) gali atsirasti dėl taip pat PMP22 geno mutacijos [51, 52]. Dejerine Sottas neuropatija yra labai reta autosominė recesyvinė liga, prasidedanti kūdikystėje ir susijusi su taškine mutacija PMP22 gene arba P0 gene, ji kliniškai ir patologiškai panaši į Charcot-Marie-Tooth 1 tipą [52]. Ryškiausiai pažeidžiami motoriniai nervai, o sensorinių ir autonominių nervų pažeidimas atsiranda vėliau. Būdingas išreikštas galūnių silpnumas, ryškus nervų laidumo sulėtėjimas (motorinio laidumo greitis 12 m/s ar mažiau), nervo biopsijoje randami „svogūno pavidalo“ dariniai. Dauguma pacientų 2-ajame ar 3-iajame dešimtmetyje būna prikaustomi prie vežimėlio.

Paveldimą neuralginę amiotrofiją (paveldimą peties rezginio neuropatiją) gali būti sunku atskirti nuo PNSP. Tai reta autosominė dominantinė liga, kuriai būdingi pasikartojantys, ūmūs, skausmingi peties rezginio neuropatijos epizodai [53]. Skausmas ir amiotrofija yra patognomiški šiam sutrikimui, tuo tarpu PNSP paralyžiai yra beskausmiai, o amiotrofija atsiranda vėlai. Skirtingai nei PNSP metu, randami normalūs greičiai sensorinėmis ir motorinėmis skaidulomis [3, 8, 53]. Kai kuriems pacientams randamos tomakulės, kurios rodo, kad paveldima neuralginė amiotrofija galėtų būti genetiškai susijusi su PNSP [52]. Gouider ir kt. [54] nustatė, kad paveldimos neuralginės amiotrofijos metu PMP22 genas neturi delecijos, duplikacijos ar mutacijos ir kad ši liga nėra susijusi su jokių kitų genu PNSP delecijos regione. Taigi jie patvirtino, kad liga yra genetiškai skirtinga.

Įgytos demielinizuojančios neuropatijos. Pasikartojančios mononeuropatijos gali būti dėl vaskulito kolageninių ligų ar esant cukriniam diabetui. Abiem atvejais neurografijos metu registruojamas generalizuotas laidumo greičio sulėtėjimas motoriniais ir sensoriniais nervais. Specifiniai laboratoriniai tyrimai ir tipiniai nervo biopsijos

duomenys gali padėti atskirti šias ligas. Lėtiniam poliradikuloneuritui būdingi pasikartojantys simetriški distalinio silpnumo ir jutimų sutrikimo epizodai. Nervo biopsijoje randami gausūs Švano ląstelių svogūniniai dariniai, atsirandantys dėl pakartotinės demielinizacijos ir remielinizacijos.

Dažniausios nervo suspaudimo neuropatijos gali neturėti nieko bendra su PNSP. Pati dažniausia neuropatija yra riešo kanalo sindromas, pasireiškiantis vidurinio nervo kompresija ties riešu, alkūnės nervo kompresija ties alkūne ar paviršinio šėivinio nervo kompresija ties šėivikaulio galvute. Skirtingai nei PNSP atveju, pažeidžiama dėl tiesioginio suspaudimo fibroziniame-kauliniame kanale, nesant genetiškai apspręsto mielino struktūros pažeidimo. Nervai pažeidžiami dėl tempimo, užsilenkimo ar trinties, kurie būna gerokai stipresni, nei banali trauma, kurios pakanka PNSP simptomams atsirasti. PNSP nėra būdinga idiopatinio izoliuoto riešo kanalo sindromo atsiradimo priežastis [55].

Išsėtine skleroze sergantys pacientai, kaip ir PNSP pacientai, skundžiasi pasikartojančios beskausmės sensorinės (tirpimas, dilgčiojimas) ar motorinės (nuovargis, skausmingi raumenų susitraukimai) disfunkcijos epizodais. Pacientai gali patirti neįprastus subjektyvius jutimus, kuriuos jiems sunku aprašyti ir kurių neįmanoma objektyvizuoti. Galūnių silpnumas yra dažniausias ligos požymis ir gali pasireikšti kaip monoparezė. Šiuo atveju taip pat nėra atrofijos, sausgyslių refleksai gali būti normalūs ar tik nežymiai pakitę, o simptomai dažnai atsistato spontaniškai. ENMG padeda diferencijuoti su PNSP. Jos metu periferinių nervų laidumas būna nepakitęs, o sukeltų potencialų tyrimas gali patvirtinti centrinio laidumo sutrikimą.

Gydymas. Specifinio gydymo nėra. Ūmių epizodų metu parėzės paprastai susijusios su laidumo bloko atsiradimu, kuris praeina, jei vengiama tolesnės kompresijos. Pacientams, kuriems laidumo blokas nepraeina ir tęsiasi, gali būti naudinga chirurginė nervo dekompresija ar transpozicija [3, 27]. Riešo įtvaras ar čiurnos ortezas gali padėti palaikyti galūnės padėtį parėzės epizodų metu.

Svarbu vengti nervo spaudimo. Pacientas turi vengti ilgų ir pakartotinių judesių, kurie suspaudžia nervą, ilgalaikio sėdėjimo vienoje padėtyje ar sukryžiuotomis kojomis. Jis turėtų nelaikyti vienoje padėtyje telefono, vengti spaudžiančių ar aukštakulnių batų.

Pacientas neturėtų greitai mesti svorio [56, 57], nenaudoti vibruojančių įrankių, vengti patologinio miego (sukelto vaistų, alkoholio ar anestezijos) ar kitų situacijų, kurių metu gali būti išstempiami ar suspaudžiami nervai. Tais atvejais, kai po operacijos ar anestezijos atsiranda sunkiai paaiškinama periferinio nervo parėzė ir įtariama PNSP, pacientas turi būti nukreipiamas neurologinei apžiūrai, ENMG ir genetiniam tyrimui. PNSP diagnozės patvirtinimas pašalina chirurgo atsakomybę ir paaiškina sutrikimo kilmę. Kita vertus, pacientas, kuriam jau diagnozuota PNSP, operacijos ar gimdymo atveju turi informuoti ortopedą, anesteziologą ar akušerį-ginekologą apie savo ligą. Vinkristinas, plačiausiai naudojamas limfomos chemoterapijai, gali pabloginti PNSP [58].

APIBENDRINIMAS

PNSP turi būti įtarta, kai pasikartoja beskausmiai periferinės sensorinės-motorinės neuropatijos epizodai, atsirandantys spontaniškai ar dėl minimalios nervo traumos. Dėl toli paciento ir jo šeimos anamnezė gali būti labai naudinga. Neurologinio tyrimo metu randami periferinio nervo disfunkcijos požymiai be amiotrofijos.

Elektrofiziologinis tyrimas yra labai svarbus. ENMG gali: 1) parodyti laidumo bloką, kuris paaiškina simptomus ir 2) nustatyti lėtinės polineuropatijos požymius su laidumo pakitimais suspaudimo vietose, rodančiais, kad disfunkcija atsiranda jautrių suspaudimui nervų teritorijoje.

Ūmių epizodų eiga paprastai yra gerybinė, bet gali būti stebimas ir progresuojantis ar netgi išreikštas funkcijos pažeidimas. Jį sukelia nuolatinis besitęsiantis laidumo blokas ir vėliau besivystanti aksono degeneracija.

Sutrikimas nėra dažnas; vis dėlto jis daugiau ar mažiau paliečia keletą šeimos narių. Molekulinis genetinis tyrimas patvirtina diagnozę. Delecija gali būti rasta ir besimptominiams individams, ir šeimos nariams, taigi turintiems susirgimo riziką tikslinga atlikti genetinį tyrimą. Delecijos 17 chromosomoje nebuvimas neatmeta ligos, nes ją gali sukelti taškinės mutacijos.

Nervo biopsija buvo vertinga dėl morfologinio ligos pagrindo supratimo ir gali būti įdomi moksliniams tyrimams, tačiau diagnozei patvirtinti jos nereikia.

Liga šiuo metu yra neišgydoma. Prevencinės priemonės yra naudingos, išvengiant nervo suspaudimo, traumos ar kitų precipituojančių veiksnių. Nepaisant morfologinio mielino pakitimo, chirurginė nervo dekompresija ar transpozicija gali susilpninti pastovų laidumo bloką.

Gauta:
2004 09 30

Priimta spaudai:
2004 10 22

Literatūra

1. De Jong JGY. Over families met hereditaire dispositie tot het optreden van neuritiden gecorreleerd met migraine. *Psychiat Neurol B1* 1947; 50: 60-76.
2. Behse F, Buchthal F, Carlsen F, Knappeis GG. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Electrophysiological and histopathological aspects* 1972; 95: 777-94.
3. Roth G, Magistris M. Fragilité héréditaire des nerfs périphériques. *Arch Suisses Neurol Neurosurg Psychiat* 1984; 135: 243-64.
4. Verhagen WI, Gabreels-Festen AA, van Wensen PJ, Joosten EM, Vingerhoets HM, Gabreels FJ, de Graaf R. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a clinical, electroneurophysiological and morphological study. *J Neurol Sci* 1993; 116: 176-84.
5. Gouider R, LeGuern E, Gugenheim M, Tardieu S, Maisonobe T, Leger JM, Vallat JM, Agid Y, Bouche P, Brice A. Clinical, electrophysiologic, and molecular correlations in 13 families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and a chromosome 17p11.2 deletion. *Neurology* 1995; 45: 2018-23.
6. Pareyson D, Scaiola V, Taroni F, Botti S, Lorenzetti D, Solari A, Ciano C, Sghirlanzoni A. Phenotypic heterogene-

- ity in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies associated with chromosome 17p11.2-12 deletion. *Neurology* 1996; 46: 1133-7.
7. Kumar N, Muley S, Pakiam A, Parry GJ. Phenotypic variability leads to under-recognition of HNPP. *J Clin Neuromusc Dis* 2002; 3: 106-12.
 8. Meier C, Moll C. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Report of two families and review of the literature. *J Neurol* 1982; 228: 73-95.
 9. Earl C, Fullerton PM, Wakefield GS, Schutta HS. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. A clinical and electrophysiological study of four families. *J Med* 1964; 33: 481-9.
 10. Roos D, Thygesen P. Familial recurrent polyneuropathy. A family and a survey. *Brain* 1972; 95: 235-48.
 11. Cruz-Martinez A, Perez Conde M, Ramon Y Cajal S, Martinez A. Recurrent familial polyneuropathy with liability to pressure palsies. Special regards to electrophysiological aspects of twenty five members from seven families. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1977; 17: 101-24.
 12. Del Colle R, Fabrizi GM, Turazzini M, Cavallaro T, Silvestri M, Rizzuto N. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: electrophysiological and genetic study of a family with carpal tunnel syndrome as only clinical manifestation. *Neurol Sci* 2003; 24: 57-60.
 13. Meir N, De Smet L. Carpal tunnel syndrome in children. *Acta Orthop Belg* 2003; 69: 387-95.
 14. Chance PF, Alderson MK, Leppig KA, Lensch MW, Matsunami N, Smith B, Swanson PD, Odelberg SJ, Distèche CM, Bird TD. DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Cell* 1993; 72: 143-51.
 15. Chance PF. Two autosomal dominant neuropathies result from reciprocal duplication/deletion of a region of chromosome 17. *Human Molecular Genetics* 1994; 3: 223-8.
 16. Mariman EC, Gabreels-Festen AA, van Beersum SE, Valentijn LJ, Baas F, Bolhuis PA, Jongen PJ, Ropers HH, Gabreels FJ. Prevalence of the 1.5-Mb 17p deletion in families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Ann Neurol* 1994; 36: 650-5.
 17. Verhale D, Lofgren A, Nelis E, Dehaene I, Theys P, Lammens M, Dom R, Van Broeckhoven C, Robberecht W. Deletion in the CMT1A locus on chromosome 17p11.2 in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Ann Neurol* 1994; 35: 704-8.
 18. Tyson J, Malcolm S, Thomas PK, Harding AE. Deletions of chromosome 17p11.2 in multifocal neuropathies. *Ann Neurol* 1996; 39: 180-6.
 19. Nelis E, Van Broeckhoven C, De Jonghe P, Lofgren A, Vandenberghe A, Latour P, Le Guern E, Brice A, Mostacciuolo ML, Schiavon F, Palau F, Bort S, Upadhyaya M, Rocchi M, Archidiacono N, Mandich P, Bellone E, Silander K, Savontaus ML, Navon R, Goldberg-Stern H, Estivill X, Volpini V, Friedl W, Gal A. Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a European collaborative study. *Eur J Hum Genet* 1996; 4: 25-33.
 20. Shaffer LG, Kennedy GM, Spikes AS, Lupski JR. Diagnosis of CMT1A duplications and HNPP deletions by interphase FISH: implications for testing in the cytogenetics laboratory. *Am J Med Genet* 1997; 69: 325-31.
 21. Meuleman J, Pou-Serradell A, Lofgren A, Ceuterick C, Martin JJ, Timmerman V, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. A novel 3'-splice site mutation in peripheral myelin protein 22 causing hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neuromuscul Disord* 2001; 11: 400-3.
 22. Van de Wetering RA, Gabreels-Festen AA, Timmerman V, Padberg GM, Gabreels FJ, Mariman EC. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies with a small deletion interrupting the PMP22 gene. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 651-5.
 23. Mayer RF, Garcia-Mullin R. Hereditary neuropathy manifested by pressure palsies. A Schwann cell disorder? *Trans Ann Neurol Assoc* 1968; 93: 238-40.
 24. Madrid R, Bradley WG. The pathology of neuropathies with focal thickening of the myelin sheath (tomaculous neuropathy): studies on the formation of abnormal myelin sheath. *J Neurol Sci* 1975; 25: 415-48.
 25. Stall A, Deweerdt CJ, Went LN. Hereditary compression syndrome of peripheral nerves. *Neurology* 1965; 15: 1008-17.
 26. Li J, Krajewski K, Lewis RA, Shy ME. Loss-of-function phenotype of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Muscle Nerve* 2004; 29: 205-10.
 27. Magistris MR, Roth G. Long-lasting conduction block in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurology* 1985; 35: 1639-41.
 28. Sellman MS, Mayer RF. Conduction block in hereditary neuropathy with susceptibility to pressure palsies. *Muscle Nerve* 1987; 10: 621-5.
 29. Roth G, Magistris MR. Neuropathies with prolonged conduction block, single and grouped fasciculations, localized limb myokymia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 67: 428-38.
 30. Bradley WG, Madrid R, Thrush DC, Campbell MJ. Recurrent brachial plexus neuropathy. *Brain* 1975; 98: 381-98.
 31. Bosh EP, Chui HC, Martin MA, Cancilla PA. Brachial plexus involvement in familial pressure-sensitive neuropathy: electrophysiological and morphological findings. *Ann Neurol* 1980; 8: 620-4.
 32. Lenssen PP, Gabreels-Festen AA, Valentijn LJ, Jongen PJ, van Beersum SE, van Engelen BG, van Wensen PJ, Bolhuis PA, Gabreels FJ, Mariman EC. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Phenotypic differences between patients with the common deletion and a PMP22 frame shift mutation. *Brain* 1998; 121: 1451-8.
 33. Orstavik K, Skard Heier M, Young P, Stogbauer F. Brachial plexus involvement as the only expression of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Muscle Nerve* 2001; 24: 1093-6.
 34. Marriott M, Macdonell R, McCrory P. Flail arms in a parachutist: an unusual presentation of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Br J Sports Med* 2002; 36: 465-6.
 35. Davies DM. Recurrent peripheral nerve palsies in a family. *Lancet II* 1954; 552-60.
 36. Herlicoviez D, Lechevalier B, L'Hirondel J, Coquerel G, Lucas P. Neuropathie récurrente par compression. Etude d'une famille de 13 membres. *Rev Neurol* 1979; 135: 541-56.
 37. Debruyne J, Dehaene I, Martin JJ. Hereditary pressure-sensitive neuropathy. *J Neurol Sci* 1980; 47: 385-94.
 38. Asahina M, Kuwabara S, Hattori T, Asahina M, Katayama K. Respiratory insufficiency in a patient with hereditary neuropathy with liability to pressure palsy [letter]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 110-1.

39. Li J, Krajewski K, Shy ME, Lewis RA. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy: the electrophysiology fits the name. *Neurology* 2002; 58: 1769–73.
40. Lonnqvist T, Pihko H. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) in a toddler presenting with toe-walking, pain and stiffness. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 827–9.
41. Felice KJ, Poole RM, Blaivas M, Albers JW. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies masquerading as slowly progressive polyneuropathy. *Eur Neurol* 1994; 34: 173–6.
42. Goikhman I, Meer J, Zelnik N. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in infancy. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 307–9.
43. Maycox PR, Ortuno D, Burrola P, Kuhn R, Bieri PL, Arrezo JC, Lemke G. A transgenic mouse model for human hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Mol Cell Neurosci* 1997; 8: 405–16.
44. Reisecker F, Leblhuber F, Lexner R, Radner G, Rosenkranz W, Wagner K. A sporadic form of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: clinical, electrodiagnostic, and molecular genetic findings. *Neurology* 1994; 44: 753–5.
45. Gonnaud PM, Sturtz F, Fourbil Y, Bonnebouche C, Tranchant C, Warter JM, Chazot G, Bady B, Vial C, Brechard AS. DNA analysis as a tool to confirm the diagnosis of asymptomatic hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) with further evidence for the occurrence of de novo mutations. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 313–8.
46. Infante J, Garcia A, Combarros O, Mateo JJ, Berciano J, Sedano MJ, Gutierrez-Rivas EJ, Palau F. Diagnostic strategy for familial and sporadic cases of neuropathy associated with 17p11.2 deletion. *Muscle Nerve* 2001; 24: 1149–55.
47. Harding AE. From the syndrome of Charcot, Marie and Tooth to disorders of peripheral myelin proteins. *Brain* 1995; 118: 808–18.
48. Dyck PJ, Chance P, Lebo R, Carney JA. Hereditary motor and sensory neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK eds. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia 1993; 2: 1137–48.
49. Birouk N, Gouider R, Guern E, Gugenheim M, Tardieu S, Maissonobe T, Forestier N, Agid Y, Brice A, Bouche P. 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.
50. Meier C, Maibach R, Isler W, Bischoff A. Dynamic aspects of peripheral nerve changes in progressive neural muscular atrophy: light- and electromicroscopic studies of serial nerve biopsies. *J Neurol* 1976; 211: 111–24.
51. Roa BB, Dyck PJ, Marks HG, Chance PF, Lupski JR. Dejerine-Sottas syndrome associated with point mutation in the peripheral myelin protein (PMP 22) gene. *Nat Genet* 1993; 5: 269–73.
52. Chance PF. Molecular basis of hereditary neuropathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2001; 12: 277–91.
53. Windebank AJ. Inherited recurrent focal neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK, eds. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia 1993; 2: 1137–48.
54. Gouider R, LeGuern E, Emile J, Tardieu S, Cabon F, Samid M, Weissenbach J, Agid Y, Bouche P, Brice A. Hereditary neuralgic amyotrophy and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: two distinct clinical, electrophysiologic, and genetic entities. *Neurology* 1994; 44: 2250–2.
55. Stockton DW, Meade RA, Netscher DT, Epstein MJ, Shenaq SM, Shaffer LG, Lupski JR. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies is not a major cause of idiopathic carpal tunnel syndrome. *Arch Neurol* 2001; 58: 1635–7.
56. Cruz-Martinez A, Bort S, Arpa J, Palau F. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) revealed after weight loss. *Eur Neurol* 1997; 37: 257–60.
57. Cruz-Martinez A, Arpa J, Palau F. Peroneal neuropathy after weight loss. *J Peripher Nerv Syst* 2000; 5: 101–5.
58. Kalfakis N, Panas M, Karadima G, Floroskufi P, Kokolakis N, Vassilopoulos D. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies emerging during vincristine treatment. *Neurology* 2002; 59: 1470–1.

J. Švilpaukaitė, M. Ališauskienė, N. Vaičienė, A. Utkus, M. R. Magistris

HEREDITARY NEUROPATHY WITH LIABILITY TO PRESSURE PALSY: CASE REPORTS AND REVIEW OF THE LITERATURE

Summary

Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) is an autosomal dominant disorder characterized by repeated sensory or motor dysfunction that occur spontaneously or after minor trauma. The disorder, caused by the deletion of the peripheral myelin protein 22 (PMP22) gene, on chromosome 17, causes a disorder of the Schwann cell and an alteration of the myelin leading to an increased sensitivity of the nerves to pressure. The onset is usually that of an acute and painless focal sensory and motor mononeuropathy. Patients have episodes of numbness, tingling, muscle weakness that last from several minutes to several months. Recovery is often complete. Recurrence may concern different sites. Electroneuromyography (ENMG) shows evidence of a demyelinating polyneuropathy with slowing of motor and sensory nerve conduction velocities that predominate at nerve entrapment sites where distally conduction blocks may also be found. These abnormalities can be existing in asymptomatic patients. Genetic molecular testing assesses the diagnosis.

We report three patients with HNPP in whom early diagnosis can help to take preventive measures to avoid nerve pressure or trauma.

Keywords: familial recurrent polyneuropathy; peripheral myelin protein 22; Schwann cell disorder; tomacula.