

## ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΝΤΑΣ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Μπρέζα Μ., Κούτσις Γ., Καραδήμα Γ., Πάνας Μ.

Μονάδα Νευρογενετικής, Α΄ Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

### Περίληψη

Οι κληρονομικές πολυνευροπάθειες είναι μια κλινικά και γενετικά ετερογενής ομάδα πολυνευροπαθειών και από τα πιο συχνά κληρονομούμενα νευρολογικά νοσήματα. Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι να βοηθήσει τον κλινικό νευρολόγο στην προσέγγιση, στη διαφοροδιάγνωση και το γενετικό έλεγχο του ασθενούς με κληρονομική πολυνευροπάθεια. Αρχικά προτείνεται ένας διαγνωστικός αλγόριθμος για την γενική προσέγγιση ασθενών με πιθανή κληρονομική πολυνευροπάθεια. Στη συνέχεια αναλύονται μερικές από τις συχνότερες κληρονομικές πολυνευροπάθειες, όπως η νόσος Charcot-Marie-Tooth και αναφέρονται κάποιες πιο σπάνιες με κλινικό ενδιαφέρον. Τέλος, παρουσιάζεται η θεραπευτική προσέγγιση των κληρονομικών πολυνευροπαθειών, ο γενετικός έλεγχος και οι νεότερες εξελίξεις με κλινικό αντίκτυπο.

**Λέξεις ευρητηρίου:** Κληρονομικές πολυνευροπάθειες, νόσος Charcot-Marie-Tooth, CMT, κινητική και αισθητική πολυνευροπάθεια, HMSN, HMN, HSAN, CMT1A, CMTX, HNPP

## APPROACHING THE PATIENT WITH HEREDITARY NEUROPATHY

Breza M., Koutsis G., Karadima G., Panas M.

Neurogenetics Unit, 1st Department of Neurology, Eginition Hospital, National and Kapodistrian University of Athens

### Abstract

Inherited neuropathies are a clinically and genetically heterogeneous group of diseases, which, taken together, are the commonest inherited neuromuscular disorder. The objective of the present review is to assist the clinical neurologist in approaching a patient with inherited neuropathy, focusing on the identification and differential diagnosis of these disorders. A diagnostic algorithm is proposed and the most common types of inherited polyneuropathies are discussed. Finally, the treatment of inherited neuropathies is discussed and some recent, clinically significant advances in the field are briefly outlined.

**Key words:** inherited neuropathies, Charcot-Marie-Tooth disease, CMT, hereditary motor and sensory neuropathies, HMSN, HMN, HSAN, CMT1A, CMTX, HNPP

### Εισαγωγή

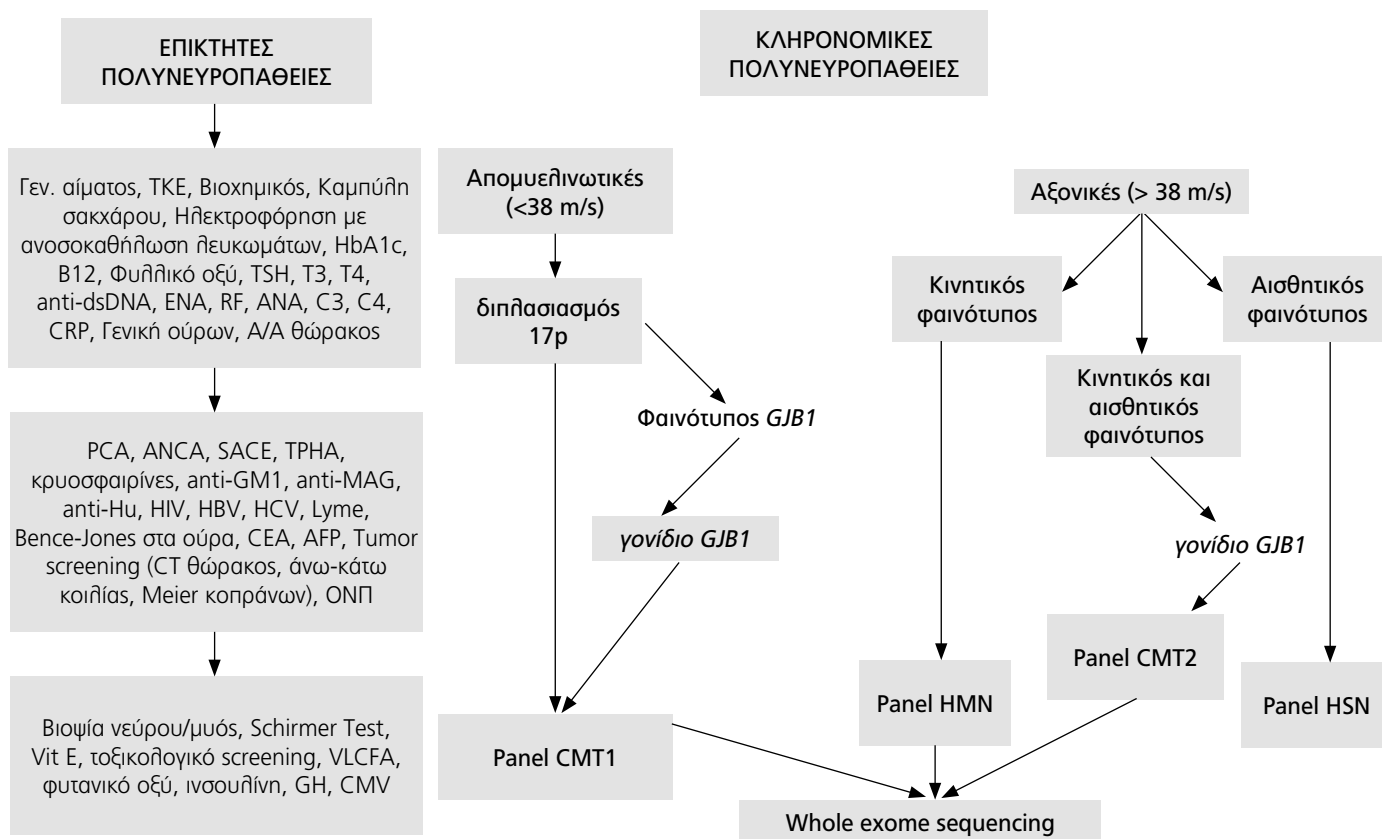
Η πολυνευροπάθεια είναι μια κλινική οντότητα που απαντάται συχνά στην κλινική πράξη και προσβάλλει κυρίως τις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες. Στην ηλικιακή ομάδα τους οι πολυνευροπάθειες είναι δευτεροπαθούς αιτιολογίας (1). Δεδομένου ότι κάποια από τα δευτεροπαθή αίτια είναι αναστρέψιμα, είναι απαραίτητο κάθε ασθενής με πολυνευροπάθεια να υποβάλλεται στον κατάλληλο ενδελεχή παρακλινικό έλεγχο.

Αν και οι κληρονομικές πολυνευροπάθειες είναι σπάνιες, αποτελούν το 2% όλων των πολυνευροπαθειών και ανήκουν στα συχνότερα κληρονομούμενα

νευρολογικά νοσήματα (2). Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να μιμηθούν την κλινική εικόνα επίκτητων πολυνευροπαθειών (3). Επομένως, ο νευρολόγος οφείλει να διατηρεί την κλινική υποψία, ιδιαίτερα σε ασθενείς νεαρής ηλικίας με αργή προοδευτική εξέλιξη της νόσου, ακόμα και όταν δεν υπάρχει σαφές οικογενειακό ιστορικό.

Το κλινικό φάσμα των κληρονομικών πολυνευροπαθειών περιλαμβάνει κινητικά ή/και αισθητικά συμπτώματα, δυσπλασίες άκρων όπως κοιλοποδία (εικόνα 1) και πλατυποδία αήλη και άλλες μυοσκελετικές βλάβες όπως σκολίωση και δυσπλασίες του

**Πίνακας 1:** Διαγνωστικός αλγόριθμος ασθενούς με πολυνευροπάθεια



ισχίου. Ορισμένες μορφές μπορεί να προσβάλλουν και κρανιακά νεύρα ή την αναπνευστική λειτουργία. Ωστόσο, στην πλειονότητα των ασθενών με κληρονομική πολυνευροπάθεια δεν επηρεάζεται το προσδόκιμο επιβίωσης (3).

Οι κληρονομικές πολυνευροπάθειες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ανάλογα με το αν η πολυνευροπάθεια αποτελεί την κύρια εκδήλωση της νόσου ή αποδίδεται σε ένα ευρύτερο νευρολογικό ή πολυσυστηματικό νόσημα (πίνακας 2). Επιπλέον, στις περιπτώσεις όπου η πολυνευροπάθεια είναι η κύρια εκδήλωση της νόσου ταξινομούνται περαιτέρω σε τέσσερις βασικές κατηγορίες: 1) κληρονομικές κινητικές και αισθητικές πολυνευροπάθειες (HMSN) ή αλλιώς νόσος Charcot-Marie-Tooth (CMT), 2) κληρονομικές κινητικές πολυνευροπάθειες (HMN) και 3) κληρονομικές αισθητικές και αυτόνομες πολυνευροπάθειες (HSN/HSAN) και 4) κληρονομική νευροπάθεια με επιρρέπεια σε πιεστικές βλάβες (HNPP).

Η πιο συχνή κληρονομική πολυνευροπάθεια είναι η νόσος Charcot-Marie-Tooth. Η πάθηση πήρε το όνομα της από τους τρεις νευρολόγους που πρώτοι την αναγνώρισαν το 1886 (Jean-Martin Charcot, Pierre Marie, Howard Henry Tooth) (4). Ο όρος Charcot-Marie-Tooth περιλαμβάνει μια ευρεία ομάδα κληρονομικών κινητικών και αισθητικών πολυνευροπαθειών, οι οποίες συνήθως εκδηλώνονται μέσα στις πρώτες

δύο δεκαετίες της ζωής. Ο επιπολασμός της νόσου παγκοσμίως ανέρχεται σε 1 στα 2500 άτομα, αν και ενδέχεται να είναι υψηλότερος εξαιτίας του ότι η νόσος υποδιαγιγνώσκεται (5,6). Χαρακτηρίζεται από μεγάλη κλινική και γενετική ετερογένεια. Πάνω από 60 γονίδια ευθύνονται για τις διάφορες μορφές της νόσου Charcot-Marie-Tooth.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να συμβάλει στην προσέγγιση, στη διαφορική διάγνωση και στο γενετικό έλεγχο του ασθενή με κληρονομική πολυνευροπάθεια. Θα αναλυθούν οι συχνότερες κληρονομικές πολυνευροπάθειες, και θα αναφερθούν και κάποιες από τις πιο σπάνιες με κλινικό ενδιαφέρον.

### Γενική προσέγγιση του ασθενούς με πιθανή κληρονομική πολυνευροπάθεια

Ο ασθενής με πιθανή κληρονομική πολυνευροπάθεια προσέρχεται συνήθως με προοδευτική συμμετρική αδυναμία που ξεκινάει περιφερικά από τα κάτω άκρα, εξελίσσεται αργά και μπορεί να ακολουθείται από προσβολή των άκρων χειρών. Σε προσβολή και της αισθητικότητας, μπορεί να εμφανιστούν παραισθησίες, αν και οι παραισθησίες συχνά παραπέμπουν σε επίκτητες πολυνευροπάθειες και όχι σε κληρονομικές. Ο πόνος είναι συχνό κλινικό σύμπτωμα και αποδίδεται συνήθως στις μυοσκελετικές επιπλοκές της νόσου.

**Πίνακας 2:** Α. Ταξινόμηση κληρονομικών πολυνευροπαθειών ανάλογα με το αν η νευροπάθεια εμφανίζεται ως το κύριο νόσημα ή αν αποτελεί μέρος άλλου νευρολογικού ή συστηματικού νοσήματος. Β. Ταξινόμηση των συχνών τύπων της νόσου Charcot-Marie-Tooth

**A.**

Πολυνευροπάθεια ως κύρια εκδήλωση	Πολυνευροπάθεια ως μέρος νευρολογικού ή συστηματικού νοσήματος
Κληρονομική αισθητική και κινητική πολυνευροπάθεια - HMSN ή νόσος Charcot-Marie-Tooth (CMT)	Κληρονομικές αταξίες Αυτοσωμικές επικρατές: Νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες Αυτοσωμικές Υπολειπόμενες: Αταξία Friedreich, έλλειψη βιτ. Ε, ARSACS, AOA1
Κληρονομικές κινητικές νευροπάθειες (HMN)	Κληρονομική σπαστική παραπληγία ( <i>BSCL2</i> , <i>REEP1</i> , <i>Atlastin</i> , <i>KIF1A</i> )
Κληρονομικές αισθητικές και αυτόνομες πολυνευροπάθειες (HSAN)	Μεταβολικές διαταραχές (Λευκοδυστροφίες, γαγγλιοσιδώσεις, νόσος Refsum's, νόσος Fabry's)
Κληρονομική νευροπάθεια με επιρρέπεια σε πιεστικές βλάβες (HNPP)	Μιτοχονδριακά νοσήματα (SANDO, NARP, MNGIE)
Κληρονομική νευραλγική μυατροφία	Πορφυρίες
	Άλλα: Νευροινωμάτωση 1 και 2, Νευροακανθοκύτωση, Οικογενής αμυλοειδική πολυνευροπάθεια

**B.**

Ταχύτητες αγωγής κινητικών νευρών	Ταξινόμηση	Γονίδιο	Κληρονομικότητα	Φαινότυπος
<b>Charcot-Marie-Tooth(CMT)</b>				
Απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες (<38m/s)	CMT1A	Διπλάσιασμός <i>PMP22</i>	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική CMT
	CMT1B	<i>MPZ</i>	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική/Βαριά CMT
	CMT4C	<i>SH3TC2</i>	Αυτοσωμική Υπολειπόμενη	Κλασική/Βαριά CMT/σκολίωση
	HNPP	Έλλειψη 17p. ( <i>PMP22</i> ) <i>PMP22</i> -σημειακή μεταλλάξη	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική HNPP
Αξονικές πολυνευροπάθειες (>38m/s)	CMT2A	<i>MFN2</i>	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική CMT/οπτική ατροφία
	CMT2B	<i>RAB7</i>	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική CMT (Κυρίως αισθητική συμμετοχή)
	CMT2C	<i>TRPV4</i>	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική CMT (Παράλυση φωνητικής χορδής) / Ωμοπερονιαία μυική ατροφία
	CMT2I	<i>MPZ</i>	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική CMT (όψιμη έναρξη)
Ενδιάμεσες πολυνευροπάθειες (25-45m/s)	CMTX	<i>GJB1</i>	Φυλοσύνδετη Επικρατής	Κλασική CMT
<b>Hereditary motor neuropathy (HMN)</b>				
	HMN2A	<i>HSPB8</i>	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική HMN
	HMN2B	<i>HSPB1</i>	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική HMN
	HMN2C	<i>HSPB3</i>	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική HMN
	HMN2D	<i>FBXO38</i>	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική HMN
<b>Hereditary sensory and autonomic neuropathy (HSAN)</b>				
	HSAN1A	<i>SPTLC1</i>	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική HSAN
	HSAN1C	<i>SPTLC2</i>	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική HSAN

Κάποιοι τύποι κληρονομικών πολυνευροπαθειών, ειδικά οι σχετιζόμενοι με τα γονίδια *SPTLC1*, *GJB1*, *MPZ* μπορεί να εμφανίζουν και νευροπαθητικό πόνο (7).

Από το ατομικό ιστορικό θα πρέπει να ερωτηθούν πληροφορίες που αφορούν τις πρώτες δυο δεκαετίες της ζωής όπως η καθυστέρηση στην επίτευξη αναπτυξιακών κινητικών ορόσημων (π.χ ηλικία έναρξης βάδισης), η επίδοση στις αθλητικές δραστηριότητες, συχνές πτώσεις και διαστρέμματα ή ανάγκη χρήσης ειδικών ορθωτικών ναρθίκων (3).

Από τον παρακλινικό έλεγχο, ασθενείς με πιθανή κληρονομική πολυνευροπάθεια θα διερευνηθούν εκτενώς για συχνές αιτίες επίκτητης πολυνευροπάθειας με γενικές, βιοχημικές και απεικονιστικές εξετάσεις (πίνακας 1) (8,9). Επιπλέον, θα διενεργηθεί ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος, με τις μελέτες ταχύτητας αγωγής κινητικών και αισθητικών νεύρων (nerve conduction studies, NCS) και ηλεκτρομυογράφημα.

### Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος κληρονομικών πολυνευροπαθειών

Στις κληρονομικές κινητικές και αισθητικές πολυνευροπάθειες διακρίνονται τρεις κατηγορίες με βάση τις κινητικές ταχύτητες αγωγής του μέσου νεύρου (πίνακας 2). Οι απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες (CMT τύπου 1), χαρακτηρίζονται από μεγάλη μείωση των κινητικών ταχυτήτων αγωγής (κινητική ταχύτητα αγωγής μέσου νεύρου <38-40 m/s) και φυσιολογικά ύψη προκλήτων δυναμικών. Οι αξονικές πολυνευροπάθειες (CMT τύπου 2), χαρακτηρίζονται από ελάχιστη μείωση των κινητικών ταχυτήτων αγωγής (κινητική ταχύτητα αγωγής μέσου νεύρου >38-40 m/s), και μείωση του ύψους των προκλήτων δυναμικών (10). Τα τελευταία χρόνια έχει καθιερωθεί από ορισμένους μελετητές ως ξεχωριστή ομάδα πολυνευροπαθειών και αυτή με ενδιάμεσες ταχύτητες (25-45 m/s). Όσον αφορά την κατανομή της βλάβης, συνήθως οι βλάβες στις κληρονομικές πολυνευροπάθειες εμφανίζουν συμμετρική κατανομή κυρίως περιφερικά των άκρων. Εξαίρεση αποτελεί η κληρονομική νευροπάθεια με επιρρέπεια σε πιεστικές βλάβες (HNPP), όπου παρατηρούνται μεγάλες καθυστερήσεις των ταχυτήτων αγωγής στις θέσεις πίεσης των νεύρων. Επίσης, αξίζει να αναφερθεί ότι μεταλλάγες στο ίδιο γονίδιο μπορεί να οδηγούν άλλοτε σε απομυελινωτική και άλλοτε σε αξονική βλάβη (π.χ. *GJB1*, *MPZ*).

### Πότε τίθεται υποψία κληρονομικής πολυνευροπάθειας;

Η παρουσία ασθενούς με παρόμοια συμπτωματολογία στο οικογενειακό ιστορικό αποτελεί ισχυρή ένδειξη που παραπέμπει σε γενετικό νόσημα. Το οικογενειακό ιστορικό θα πρέπει να λαμβάνεται ενδελεχώς και να περιλαμβάνει τουλάχιστον τρεις γενιές. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων κληρονομικής πολυ-

νευροπάθειας, η μεταβίβαση του γονιδίου γίνεται με αυτοσωματικό επικρατητικό τρόπο. Δηλαδή, η πιθανότητα μεταβίβασης του παθολογικού γονιδίου που προκαλεί τη νόσο ισούται με 50% για κάθε απόγονο. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι στις επικρατείς μορφές της CMT εμφανίζεται υψηλή διεισδυτικότητα αλλά μειωμένη εκφραστικότητα, που συνεπάγεται ότι είναι δυνατόν να υπάρχουν «ασυμπτωματικοί» ασθενείς με παθολογικές κινητικές ή/και αισθητικές ταχύτητες αγωγής. Συνεπώς, συχνά κρίνεται απαραίτητη η κλινική εξέταση και των συγγενών και σε πολλές περιπτώσεις και ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος αυτών. Επίσης, το ίδιο γονίδιο μπορεί να προκαλεί απομυελινωτική μορφή της νόσου στους άνδρες και αξονική μορφή στις γυναίκες (π.χ. CMTX). Στη περίπτωση υπολειπόμενης CMT δύναται να υπάρχουν περισσότεροι από έναν πάσχοντες στην ίδια γενιά (οριζόντια κληρονομικότητα), χωρίς πάσχοντα γονέα. Συχνά παρατηρείται ενδογαμία στους γονείς. Στην φυλοσύνδετη CMT (CMTX) η μεταβίβαση του γονιδίου γίνεται από ασυμπτωματικές ή ολιγοσυμπτωματικές μητέρες σε άρρενα τέκνα τα οποία εμφανίζουν βαρύτερη κλινική εικόνα και οι θηλυκοί απόγονοι είναι υποχρεωτικοί φορείς της μεταλλαγής. Δεν παρατηρείται ποτέ μεταβίβαση από άρρενα σε άρρενα (male-to-male).

Επιπλέον στοιχεία που υποδεικνύουν την ύπαρξη μιας γενετικής πολυνευροπάθειας είναι η αργή προοδευτική εξέλιξη της νόσου και ηλικία έναρξης μέσα στις δυο πρώτες δεκαετίες. Ωστόσο, σε κάποιες αξονικές μορφές CMT (CMT2) η ηλικία έναρξης μπορεί να τοποθετείται ακόμη και στην τέταρτη δεκαετία.

### Το πρόβλημα του σποραδικού ασθενή

Ο τύπος κληρονομικότητας της γενετικής πολυνευροπάθειας ενδεχομένως να είναι σαφής σε περιπτώσεις που οι ασθενείς προέρχονται από πολυμελείς οικογένειες, με πολλά πάσχοντα μέλη. Ωστόσο, αυτό δεν ισχύει για άτομα από μικρές οικογένειες, σε περιπτώσεις υιοθεσίας, ψευδούς πατρότητας, όπου τίθεται το πρόβλημα του σποραδικού ασθενούς. Επιπλέον, είναι δυνατόν η νόσος να διαδράμει υποκλινικά ή με ήπια συμπτωματολογία σε άλλα μέλη της οικογένειας. Τέλος, η κληρονομική πολυνευροπάθεια μπορεί να κληρονομηθεί με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο ή να υπάρχει de novo μεταλλαγή επικρατούς γονιδίου. Περίπου το ένα τρίτο των σημειακών μεταλλαγών στα γονίδια *PMP22*, *GJB1* ή *MPZ* που προκαλούν CMT φαινότυπο είναι de novo μεταλλαγές (11).

Η εθνικότητα του ασθενούς θα πρέπει να ληφθεί υπόψη καθώς οι αυτοσωμικές επικρατείς και οι de novo μεταλλαγές είναι πιο συχνές στις ΗΠΑ, στη δυτική Ευρώπη και στην Ελλάδα ενώ στις περιοχές με υψηλή συχνότητα ενδογαμίας, οι υπολειπόμενες μορφές αποτελούν έως και το 50% των ασθενών με κληρονομική πολυνευροπάθεια (12).

## ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΕΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΕΣ

### Νόσος Charcot-Marie-Tooth (CMT) ή κληρονομικές κινητικές και αισθητικές πολυνευροπάθειες (HMSN)

Ο κλασικός φαινότυπος της νόσου περιλαμβάνει μυϊκή αδυναμία και ατροφία των περιφερικών μυών των άνω και κάτω άκρων, καψαστική βόδιση, κοιλοποδία, σφυροδακτυλία (εικόνα 1), πόδια πελταργού, διαταραχή της αισθητικότητας κατανομής τύπου γάντι-κάλλτσας και κατάργηση των τενόντιων αντανακλάσεων. Άλλοι φαινότυποι της νόσου είναι η βαριά κληνική εικόνα που απαντάται στη μορφή CMT3 ή αλλιώς νόσο Dejerine-Sottas (DSD) και ο φαινότυπος της HNPP, μιας ασύμμετρης απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας που χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες μονονευροπάθειες.

Η νόσος Charcot-Marie-Tooth μπορεί να κληρονομηθεί και με τα τρία μενδελιανά πρότυπα (επικρατητικό, υποχωρητικό, φυλοσύνδετο), ανάλογα με τον τύπο, αν και συχνότερα κληρονομείται ως αυτοσωμικό επικρατές νόσημα. Έως σήμερα πάνω από 60 γονίδια εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της νόσου (13). Η ταξινόμηση των κληρονομικών κινητικών και αισθητικών πολυνευροπαθειών είναι περίπλοκη με πολλές κατηγοριοποιήσεις ως προς τα γονίδια, τις ταχύτητες αγωγής κινητικών νεύρων, τον τύπο κληρονομικότητας (πίνακας 2). Οι πιο συχνό τύποι Charcot-Marie-Tooth είναι οι CMT1A, CMTX, CMT1B, CMT2A, CMT4C και HNPP. Οι υπόλοιποι τύποι ευθύνονται για λιγότερο από 1% του συνόλου ο καθένας (14).

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η έναρξη της νόσου ή επιδείνωση της συμβαίνει μετά από έκθεση σε συγκεκριμένα νευροτοξικά φάρμακα. Ο οργανισμός της Charcot-Marie-Tooth δημοσιεύει ειδικό κατάλογο με φαρμακευτικές ουσίες που θα πρέπει οι ασθενείς αυτοί να αποφεύγουν (<http://www.cmtausa.org/resource-center/treatment-management/neurotoxic->

medications/). Ενδεικτικά αναφέρονται vincristine, paclitaxel, amiodarone, leflunomide (και κατ' επέκταση πιθανώς teriflunomide), fluoroquinolones (15).

#### CMT1A

Πρόκειται για το συχνότερο τύπο πολυνευροπάθειας (40% του συνόλου), που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατητικό τρόπο. Στο 60-80% των οικογενειών με CMT τύπου 1 το γενετικό σφάλμα συνίσταται σε διπλάσιασμό τμήματος DNA, μεγέθους 1,5 Mb στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 17 (17p11.2) (16). Στη περιοχή αυτή βρίσκεται και το γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη της περιφερικής μυελίνης PMP22. Στο γονίδιο αυτό έχουν εντοπιστεί και πολλές διαφορετικές σημειακές μεταλλάξεις (ορισμένες φορές η μορφή οφειλόμενη σε σημειακές διαχωρίζεται ως CMT1E) (17,18). Η κληνική εικόνα της CMT1A είναι στην πλειονότητα των περιπτώσεων η κλασική CMT. Σε ασθενείς με σημειακές μεταλλάξεις η εικόνα μπορεί να είναι βαριά CMT (DSD) ή και HNPP (σε περιπτώσεις όπου η μεταλλαγή οδηγεί σε απώλεια λειτουργίας του αλληλομόρφου). Στη βιοψία νεύρου παρατηρούνται «κρομμυοειδείς σχηματισμοί», ένδειξη χρόνιας περιφερικής απομυελίνωσης. Στο ηλεκτρομυογράφημα εμφανίζεται ως απομυελινωτική πολυνευροπάθεια με μεγάλη επιβράδυνση της ταχύτητας αγωγής ή του ύψους των προκλητών δυναμικών των κινητικών και των αισθητικών νεύρων (19). Ένας άλλος φαινότυπος της CMT1A είναι και το σύνδρομο Rousy-Levy, όπου στην κληνική εικόνα προεξάρχει ο νευροπαθητικός τρόμος. Το σύνδρομο Rousy-Levy, πέραν της CMT1A, μπορεί να οφείλεται και σε μεταλλάξεις στο γονίδιο *MPZ*.

#### CMTX

Η CMTX είναι ο δεύτερος σε συχνότητα τύπος όλων των περιπτώσεων νόσου CMT (7-12%). Η CMTX οφεί-

**Εικόνα 1:** Μυϊκές ατροφίες άνω άκρων περιφερικά (ραχιαίοι μεσόστεοι), κοιλοποδία σε ασθενή με CMT1A.



ληται σε σημειακές μεταλλαγές στο γονίδιο *GJB1* που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη κοννεξίνη-32 (Cx32) και εδράζεται στο μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος X (Xq13.1) (20). Ως φυλοσύνδετο επικρατές νόσημα, οι φαινομενικά υγιείς ή ολιγοσυμπτωματικές μητέρες μεταφέρουν τη νόσο στα άρρενα παιδιά τους. Σε μερικούς ασθενείς με CMTX συνυπάρχουν συμπτώματα και από το περιφερικό νευρικό σύστημα και από το κεντρικό νευρικό σύστημα (21–24). Αυτό οφείλεται στο ότι η κοννεξίνη-32 είναι μια πρωτεΐνη που εκφράζεται τόσο στη μυελίνη των κυττάρων του Schwann όσο και στα γλοιοκά κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι μέσες ταχύτητες αγωγής των κινητικών νεύρων είναι στις ενδιάμεσες τιμές (25–40m/s) (25). Στις γυναίκες παρατηρείται συχνά η αξονική μορφή της νόσου.

### **CMT1B**

Είναι ο τρίτος συχνότερος τύπος CMT και κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατητικό τρόπο. Στη CMT1B εντοπίζονται μεταλλαγές στο γονίδιο *MPZ*, στο χρωμόσωμα 1 (1q22-q23) (5). Το γονίδιο *MPZ* κωδικοποιεί μια άλλη πρωτεΐνη της μυελίνης των περιφερικών νεύρων, που ονομάζεται myelin protein zero (Po). Η συνήθης κλινική εικόνα είναι σχετικά βαριάς μορφής CMT1. Κλινικά εμφανίζει ομοιότητες με τη CMT1A αλλά μπορεί να έχει έναρξη σε μικρότερες ηλικίες και βαρύτερη κλινική εικόνα. Ηλεκτροφυσιολογικά παρουσιάζει την ίδια εικόνα απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας με τη CMT1A (3). Μεταλλαγές στο γονίδιο *MPZ* ευθύνονται και για μια ηπιότερη μορφή όψιμου ενάρξεως τύπου CMT2 (26).

### **CMT2A**

Είναι αξονική μορφή περιφερικής πολυνευροπάθειας. Η αιτία της CMT2A είναι σημειακές μεταλλαγές στο γονίδιο *MFN2* (mitofusin 2) (25). Εκδηλώνεται είτε ως ο κλασικός φαινότυπος της CMT ή με βαρύτερη κλινική εικόνα σε σχέση με άλλες μορφές και μπορεί να οδηγήσει τον ασθενή σε αναπηρικό αμαξίδιο. Μπορεί να συνοδεύεται από οπτική ατροφία και σπανιότερα από πυραμιδικά (27). Η ηλικία έναρξης είναι συνήθως την πρώτη δεκαετία κυρίως με δυσμορφίες κάτω άκρων, ατροφίες και περιφερική μυϊκή αδυναμία. Οι ταχύτητες αγωγής είναι συνήθως φυσιολογικές, και σπάνια οριακά πιο χαμηλές (5).

### **CMT4C**

Ανήκει στις απομυελινωτικές κληρονομικές πολυνευροπάθειες και κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Συχνά χαρακτηρίζεται από βαριά σκολίωση, ενώ σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί και συμμετοχή των κρανιακών νεύρων (28). Μεταλλαγές στο γονίδιο *SH3TC2* είναι υπεύθυνες για τη μορφή CMT4C (28). Πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι

η CMT4C πιθανόν να αποτελεί και την συχνότερη υπολειπόμενη μορφή κληρονομικής πολυνευροπάθειας (28).

### **CMT3 ή νόσος Dejerine-Sottas (DSD)**

Ο σπάνιος τύπος CMT3, ή αλλιώς νόσος Dejerine-Sottas, είναι μια σοβαρή κληρονομική απομυελινωτική πολυνευροπάθεια και αποτελεί το βαρύ φαινότυπο της CMT (14). Η έναρξη τοποθετείται στη βρεφική ηλικία με βαριά μυϊκή αδυναμία, πολύ χαμηλές ταχύτητες αγωγής (<10-12 m/s), κατάργηση τενόντιων αντανάκλασεων και δυσμορφίες κάτω άκρων. Προκαλείται από σημειακή μεταλλαγή του γονιδίου *PO* ή του γονιδίου *PMP22* και σπανιότερα του γονιδίου *EGR2* (18,29,30).

### **Κληρονομική νευροπάθεια με επιρρέπεια σε πιεστικές βλάβες (HNPP)**

Πρόκειται για ένα ειδικό τύπο αυτοσωμικής επικρατούς απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας. Το γενετικό σφάλμα συνίσταται σε έλλειψη στην ίδια χρωμοσωμική περιοχή (17p11.2) που είναι διπλασιασμένη στη CMT1A, όπου βρίσκεται και το γονίδιο *PMP22* (31). Κλινικά χαρακτηρίζεται από παροδικές παρέσεις νεύρων έπειτα από μικροτραυματισμό ή άσκηση πίεσης. Συνήθως οι παρέσεις αποκαθίστανται σε σύντομο χρονικό διάστημα, αλλά η υποκείμενη πολυνευροπάθεια εξελίσσεται βραδέως (31). Το ηλεκτρομυογράφημα μπορεί να είναι παθολογικό, με μείωση της ταχύτητας αγωγής μόνο στις θέσεις παγίδευσης των νεύρων και άλλα διάχυτα ευρήματα όπου προεξάρχουν οι παρατεταμένοι τελικοί χρόνοι (16). Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, συγκεκριμένες σημειακές μεταλλαγές στο γονίδιο *PMP22* (loss-of-function) μπορούν να οδηγήσουν σε εικόνα HNPP.

### **Κληρονομικές κινητικές πολυνευροπάθειες (distal hereditary motor neuropathies-dHMN)**

Αποτελούν περίπου το 10% όλων των κληρονομικών πολυνευροπαθειών. Πρόκειται για μια γενετικά και κλινικά ετερογενή ομάδα πολυνευροπάθειας που χαρακτηρίζεται από εκλεκτική προσβολή κινητικών νεύρων του περιφερικού νευρικού συστήματος (32). Ο πιο συχνός τύπος είναι η κληρονομική κινητική πολυνευροπάθεια τύπου 2 (dHMN II). Υπάρχει αλληλοεπικάλυψη των μεταλλαγών στα εμπλεκόμενα γονίδια με τις αξονικές μορφές της CMT τύπου 2, των νεανικών μορφών πηλαγίας μυατροφικής σκλήρυνσης και της σπαστικής παραπληγίας. Συνεπώς, συχνά ανακύπτει διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα μεταξύ αυτών των νοσημάτων. Παρά τη χρήση νεότερων τεχνολογιών για το 80% των ασθενών οι υπαίτιες μεταλλαγές βρίσκονται σε άγνωστα γονίδια (32).

### **Κληρονομική κινητική πολυνευροπάθεια τύπου 2 (dHMN II)**

Είναι η κλασική μορφή των κληρονομικών κινητικών πολυνευροπαθειών που εμφανίζεται με περιφερική μυϊκή αδυναμία κυρίως κάτω άκρων, χωρίς αισθητική προσβολή. Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Αναφέρονται μεταλλάξεις στα γονίδια *HSPB1*, *HSPB3*, *HSPB8*, *FBXO38* (3). Η ηλικία έναρξης είναι μεταξύ της πρώτης και τρίτης δεκαετίας.

### **Κληρονομικές αισθητικές και αυτόνομες πολυνευροπάθειες (HSAN)**

Πρόκειται για μια πολύ σπάνια ετερογενή ομάδα αισθητικών πολυνευροπαθειών, στις οποίες επικρατεί η απώλεια της αισθητικότητας. Η ηλικία έναρξης είναι συνήθως μεταξύ 2<sup>ης</sup> και 4<sup>ης</sup> δεκαετίας και ο επιπολασμός ανέρχεται σε 1:25.000 (33).

### **Κληρονομική αισθητική και αυτόνομη πολυνευροπάθεια τύπου 1 (HSAN1)**

Η κληρονομική αισθητική και αυτόνομη πολυνευροπάθεια τύπου 1 αποτελεί το συχνότερο τύπο κληρονομικής αισθητικής πολυνευροπάθειας (34). Μεταλλάξεις έχουν εντοπιστεί στα γονίδια *SPTLC1*, *SPTLC2* (33). Στο τύπο 1 συνήθως δεν υπάρχει σημαντική συμμετοχή του αυτόνομου συστήματος και επικρατεί η μυϊκή αδυναμία, ειδικά στους άρρενες. Το πιο χαρακτηριστικό σημείο της νόσου, είναι τα σοβαρά δερματικά έλκη (3). Το ηλεκτρομυογράφημα συνήθως εμφανίζει εικόνα αξονικής αισθητικοκινητικής πολυνευροπάθειας.

### **Άλλες πολυνευροπάθειες:**

#### **Κληρονομική νευραλγική μυατροφία (Hereditary neuralgic amyotrophy-HNA)**

Η κληρονομική νευραλγική μυατροφία είναι μια πολύ σπάνια εστιακή αυτοσωμική επικρατής κληρονομική νευροπάθεια. Η ηλικία έναρξης τοποθετείται μεταξύ της δεύτερης και τρίτης δεκαετίας. Χαρακτηρίζεται από επεισόδια πλεγματοπάθειας με μυϊκή αδυναμία και ατροφία. Ενδεχομένως να προηγείται έντονο άλγος στο προσβεβλημένο μέλος (35). Το *SEPT9* (Septin 9) είναι το μοναδικό γονίδιο στο οποίο έχουν εντοπιστεί μεταλλάξεις σε ασθενείς με κληρονομική νευραλγική μυατροφία (36).

#### **Οικογενής αμυλοειδική πολυνευροπάθεια (Familial Amyloid Polyneuropathy-FAP)**

Οι οικογενείς αμυλοειδικές νευροπάθειες είναι μια σπάνια ομάδα νοσημάτων που κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό επικρατή τύπο. Χαρακτηρίζονται από προοδευτική εναπόθεση αμυλοειδικής πρωτεΐνης στα περιφερικά νεύρα. Σε αυτήν την ομάδα ανήκει και η αμυλοείδωση συσχετιζόμενη με τρανσθυρετίνη (TTR-FAP) (37).

Η εναπόθεση τρανσθυρετίνης προκαλεί αργή προοδευτική περιφερική κινητική, αισθητική και αυτόνομη πολυνευροπάθεια με ταυτόχρονη προσβολή του μυοκαρδίου, των νεφρών και του υαλοειδούς. Η έναρξη της νόσου συνήθως είναι μεταξύ της 3<sup>ης</sup> και της 5<sup>ης</sup> δεκαετίας. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι μυϊκή αδυναμία, αιμωδίες και αδυναμία διάκρισης της θερμοκρασίας στα κάτω άκρα, ορθοκυστικές διαταραχές με επίσχεση και ακράτεια ούρων και εναλλαγή δυσκοιλιότητας-διάρροιας, ακούσια απώλεια βάρους και ορθοστατική υπόταση. Η μεταμόσχευση ήπατος έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική για την οικογενή αμυλοειδική νευροπάθεια, λόγω Val30Met μετάλλαξης (38). Το σκεύασμα tafamidis είναι η πρώτη φαρμακευτική ουσία που κυκλοφόρησε για την οικογενή αμυλοειδική πολυνευροπάθεια και έως σήμερα η μοναδική εγκεκριμένη από τον EMA. Η κύρια δράση του συνίσταται στην σταθεροποίηση των τετραμερών τρανσθυρετίνης, απαλλοττώντας τον οργανισμό από την περαιτέρω φόρτιση με αμυλοειδές όταν δοθεί στα αρχικά στάδια της νόσου (37).

### **Θεραπευτική προσέγγιση**

Η θεραπεία παραμένει έως και σήμερα συμπτωματική για όλους του τύπους της CMT (3). Ωστόσο, η ποιότητα ζωής των ασθενών μπορεί να βελτιωθεί με φυσικοθεραπεία, χρήση ορθωτικών ναρθήκων πέλματος και τακτική ήπια άσκηση όπως η κοχύμβηση. Δεν είναι σαφές το πότε και σε ποιες περιπτώσεις βοηθούν οι χειρουργικές επεμβάσεις των κάτω άκρων (39,40).

### **Γενετικός έλεγχος-Προγενετικός έλεγχος**

Ανάλογα με το φαινότυπο του ασθενή και τις τιμές του ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου, θα ακολουθηθεί και ο αντίστοιχος μοριακός έλεγχος για το πιο πιθανό υποψήφιο γονίδιο, όπως φαίνεται αναλυτικά στον πίνακα 1. Στη περίπτωση απομυελινωτικής μορφής, ο έλεγχος περιλαμβάνει αρχικά MLPA για να ανιχνευθεί ο συχνότερος διπλάσιασμός στο χρωμόσωμα 17 και ακολούθως Sanger sequencing για σημειακές μεταλλάξεις στο γονίδιο *GJB1* σε περιπτώσεις χωρίς male-to-male transmission (πίνακας 1). Αυτή η προσέγγιση ενδείκνυται για ασθενείς με CMT1 αλλά δεν είναι κατάλληλη σε άλλες περιπτώσεις. Για παράδειγμα, στις αξονικές μορφές (CMT2) είναι ιδιαίτερα χρονοβόρα και ακριβή (διαδοχικό Sanger sequencing), λόγω του μεγέθους του συχνότερου γονιδίου (*MFN2*) και των πολλών διαφορετικών γονιδίων που ευθύνονται το καθένα για ένα μικρό ποσοστό των αξονικών μορφών (19). Νεότερες τεχνικές όπως το Next-Generation sequencing με τη χρήση panel γονιδίων ή exome sequencing μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε αυτές τις περιπτώσεις (πίνακας 1).

Γενετική διάγνωση με προσδιορισμό του υπαίτιου γονιδίου τίθεται σε περίπου 50-70% των ασθενών με νόσο Charcot-Marie-Tooth (5,14), 30% σε

ασθενείς με κληρονομικές αισθητικές και αυτόνομες πολυνευροπάθειες (41) και 20% σε περιφερικές κινητικές πολυνευροπάθειες (42). Στις οικογένειες που έχει εντοπιστεί η μεταλλάξη μπορεί να διενεργηθεί προγενετικός έλεγχος σε μελλοντικά έμβρυα. Επίσης, αναφέρονται περιπτώσεις προεμφυτευτικής διάγνωσης σε οικογένειες με γνωστή μεταλλάξη (43,44). Στην εικόνα 2 παρατίθενται οι συχνότητες γνωστών υποτύπων της CMT1 και HNPP στον Ελληνικό πληθυσμό με βάση τα δεδομένα από τη Μονάδα Νευρογενετικής του Αιγινήτειο Νοσοκομείου (6,18,31).

### Νεότερα δεδομένα

Ήδη στη κλινική πράξη έχουν τεθεί σε εφαρμογή τα panel γονιδίων για τις γενετικά ετερογενείς μορφές των κληρονομικών πολυνευροπαθειών. Τα panels έχουν ακόμα ένα σημαντικό πλεονέκτημα απέναντι στην αλληλούχιση όλων των εξονίων που σχετίζεται με την ευαισθησία της μεθόδου στον εντοπισμό σημειακών μεταλλαγών. Η αλληλούχιση όλων των εξονίων του γονιδιώματος (exome sequencing), ιδίως όταν λυθεί ο παραπάνω περιορισμός, φαίνεται ότι θα αποτελέσει το διαγνωστικό μέσο των επόμενων ετών, γεγονός που θα θέσει τη διάγνωση σε πολλούς έως τώρα αδιάγνωστους ασθενείς και θα συμβάλει στην ανακάλυψη νέων μεταλλαγών (45). Ωστόσο, κρίνεται απαραίτητη η λεπτομερής φαινοτύπωση των ασθενών, ο έλεγχος segregation μιας μεταλλαγής μέσα στην οικογένεια, καθώς και η βελτίωση των βάσεων δεδομένων, λόγω της ανίχνευσης πολλών μεταλλαγών άγνωστης κλινικής σημασίας (VUS-variant of unknown clinical significance). Οι μεταλλαγές αυτές συχνά δεν

μπορούν να ερμηνευτούν ως προς το εάν πρόκειται για παθογόνες μεταλλαγές ή απλώς για πολυμορφισμούς. Για τον λόγο αυτό, η γενετική συμβουλή πρέπει να δίνεται από κατάλληλη εκπαιδευμένο νευρολόγο-γενετιστή ώστε να είναι προσαρμοσμένη στο ιστορικό, στον κλινικό φαινότυπο και στον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο του εκάστοτε ασθενούς.

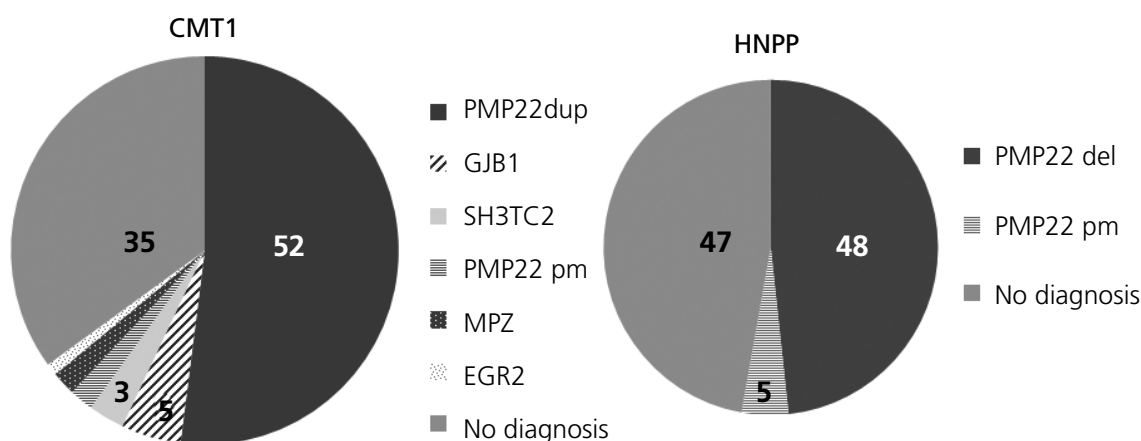
### Συμπεράσματα

Η μεγάλη ετερογένεια των κληρονομικών πολυνευροπαθειών, τόσο κλινικά όσο και γενετικά θέτει συχνά διαγνωστικά προβλήματα. Τα τελευταία χρόνια νέες μεταλλαγές εντοπίζονται με ταχύ ρυθμό και ταυτόχρονα διευρύνεται και το φαινοτυπικό φάσμα των κληρονομικών νευροπαθειών. Οι περισσότεροι κλινικοί νευρολόγοι θα κληθούν να διαγνώσουν τουλάχιστον ένα περιστατικό κληρονομικής πολυνευροπάθειας. Με τη σωστή διάγνωση, τον κατάλληλο γενετικό και προγενετικό και τη συμπτωματική αντιμετώπιση θα αποφευχθούν σε αυτούς τους ασθενείς ανώφελες ανοσοθεραπείες όπως γ-σφαιρίνη, κορτιζόνη, ώσπου να υπάρξουν περαιτέρω εξελίξεις στην έρευνα της γονιδιακής θεραπείας.

### Σημεία-Κλειδιά

- Οι κληρονομικές πολυνευροπάθειες ανήκουν στα συχνότερα κληρονομούμενα νευρολογικά νοσήματα.
- Διακρίνονται τέσσερις βασικές κατηγορίες κληρονομικών πολυνευροπαθειών: 1) κληρονομικές κινητικές και αισθητικές πολυνευροπάθειες (HMSN)

**Εικόνα 2:** Δεδομένα στον ελληνικό πληθυσμό από τη Μονάδα Νευρογενετικής, Α΄ Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, 2015. (dup: duplication, del: deletion, pm: point mutation)



Συχνότητα (%) γενετικών υποτύπων της νόσου των Charcot-Marie-Tooth σε Έλληνες ασθενείς με CMT1 και HNPP



- ή αλλιώς νόσος Charcot-Marie-Tooth (CMT), 2) κληρονομικές κινητικές πολυνευροπάθειες (HMN), 3) κληρονομικές αισθητικές και αυτόνομες πολυνευροπάθειες (HSN/HSAN) και 4) κληρονομική νευροπάθεια με επιρρέπεια στις πιεστικές βλάβες (HNPP).
- Η νόσος Charcot-Marie-Tooth είναι η συχνότερη κληρονομική πολυνευροπάθεια.
  - Οι πιο συχνοί τύποι Charcot-Marie-Tooth είναι οι CMT1A, CMTX, CMT1B, CMT2A, CMT4C και HNPP.
  - Η CMT1A είναι απομυελινοτική, αυτοσωμική επικρατής κληρονομική πολυνευροπάθεια και η πιο συχνή μορφή CMT.
  - Η θεραπεία των κληρονομικών πολυνευροπαθειών παραμένει συμπτωματική.
  - Νεότερες τεχνικές όπως η χρήση panel γονιδίων και το exome sequencing επιτρέπουν την ανίχνευση περισσότερων μεταλλάξεων.
- Βιβλιογραφία:**
1. Mathis S, Vallat JM, Ingrand P, Neau JP, Bouche P. Causes of neuropathy in the elderly: A retrospective study with 785 patients. *Eur Geriatr Med.* 2015;6(2):114–8.
  2. Hughes RC. Peripheral neuropathy. *BMJ.* 2002;324:466–9.
  3. Fridman V, Reilly MM. Inherited Neuropathies. *Semin Neurol.* 2015;35(4):407–23.
  4. Harding AE. From the syndrome of Charcot, Marie and Tooth to disorders of peripheral myelin proteins. *Brain.* 1995;118,Pt 3:809–18.
  5. Vallat JM, Mathis S, Funalot B. The various Charcot-Marie-Tooth diseases. *Curr Opin Neurol.* 2013;26(5):473–80.
  6. Καραδήμα Γ, Κούτσος Γ, Φλωροσκούφη Π, Houlden H, Πάνας Μ. Μελέτη των κληρονομικών πολυνευροπαθειών (νόσος των Charcot-Marie-Tooth) στον ελληνικό πληθυσμό. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2013, 30(2):186-196
  7. Ribiere C, Bernardin M, Sacconi S, Delmont E, Fournier-Mehouas M, Rauscent H, et al. Pain assessment in Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease. *Ann Phys Rehabil Med.* 2012;55(3):160–73.
  8. Manji H, Connolly S, Kitchen N, Wills A, Mehta A DN. *Oxford Handbook of Neurology.* 2nd edition, Oxford University Press; 2014.
  9. Ropper HA, Samuels MA KJ. *Adams and Victor's principles of Neurology.* 10th edition, McGraw-Hill Education; 2014.
  10. Mario A. Saporta, MD MES. Inherited Peripheral Neuropathies Inherited Peripheral Neuropathies. *Neurol Clin NA.* 2012;31(32):2–4.
  11. Boerkoel CF, Takashima H, Garcia CA, Olney RK, Johnson J, Berry K, et al. Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: Mutation distribution and genotype-phenotype correlation. *Ann Neurol.* 2002;51(2):190–201.
  12. Tazir M, Bellatache M, Nouioua S, Vallat JM. Autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease: from genes to phenotypes. *J Peripher Nerv Syst.* 2013;18(2):113–29.
  13. Mathis S, Goizet C, Tazir M, Magdelaine C, Lia AS, Magy L, et al. Charcot-Marie-Tooth diseases: an update and some new proposals for the classification. *J Med Genet.* 2015;-103272.
  14. Saporta ASD, Sottile SL, Miller LJ, Shawna ME, Siskind CE, Shy ME. Charcot Marie Tooth (CMT) subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol.* 2012;69(1):22–33.
  15. Weimer LH, Podwall D. Medication-induced exacerbation of neuropathy in Charcot Marie Tooth Disease. *J Neurol Sci.* 2006;242(1–2 SPEC. ISS.):47–54.
  16. Van Paassen BW, Van der Kooi AJ, Van Spaendonck-Zwarts KY, Verhamme C, Baas F, De Visser M. PMP22 related neuropathies: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1):38.
  17. Fabrizi GM, Taioli F, Cavallaro T. Reply: Novel peripheral myelin protein 22 (PMP22) micromutations associated with variable phenotypes in Greek patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain.* 2012;135(8).
  18. Koutsis G, Pandraud A, Karadima G, Panas M, Reilly MM, Floroskufi P, et al. Mutational analysis of PMP22, EGR2, LITAF and NEFL in Greek Charcot-Marie-Tooth type 1 patients. *Clin Genet.* 2013;83(4):388–91.
  19. Rossor AM, Evans MRB, Reilly MM. A practical approach to the genetic neuropathies. *Pract Neurol.* 2015;15(3):187–98.
  20. Yiu EM, Geevasinga N, Nicholson GA, Fagan ER, Ryan MM, Ouvrier RA. A retrospective review of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease in childhood. *Neurology.* 2011;76:461–6.
  21. Panas M, Karadimas C, Avramopoulos D, Vassilopoulos D. Central nervous system involvement in four patients with Charcot-Marie-Tooth disease with connexin 32 extracellular mutations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(6):947–8.
  22. Karadima G, Koutsis G, Raftopoulou M, Floroskufi P, Karletidi KM, Panas M. Four novel connexin 32 mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Phenotypic variability and central nervous system involvement. *J Neurol Sci.* 2014;341(1–2):158–61.
  23. Zambelis T, Panas M, Kokotis P, Karadima G, Kararizou E, Karandreas N. Central motor and sensory pathway involvement in an X-linked Charcot-Marie-Tooth family. *Acta Neurol Belg.* 2008;108(2):44–7.
  24. Panas M, Kalfakis N, Karadimas C, Vassilopoulos

- D. Episodes of generalized weakness in two sibs with the C164T mutation of the connexin 32 gene. *Neurology*. 2001;57(10):1906–8.
25. Tazir M, Hamadouche T, Nouioua S, Mathis S, Vallat JM. Hereditary motor and sensory neuropathies or Charcot-Marie-Tooth diseases: An update. *J Neurol Sci*. 2014;347(1–2):14–22.
26. Sanmaneechai O, Feely S, Scherer SS, Herrmann DN, Burns J, Muntoni F, et al. Genotype-phenotype characteristics and baseline natural history of heritable neuropathies caused by mutations in the MPZ gene. *Brain*. 2015;138(11):3180–92.
27. Stuppia G, Rizzo F, Riboldi G, Del Bo R, Nizzardo M, Simone C, et al. MFN2-related neuropathies: Clinical features, molecular pathogenesis and therapeutic perspectives. *J Neurol Sci*. 2015;356(1–2):7–18.
28. Piscoquito G, Saveri P, Magri S, Ciano C, Gandioli C, Morbin M, et al. Screening for SH3TC2 gene mutations in a series of demyelinating recessive Charcot-Marie-Tooth disease (CMT4).
29. Sevilla T, Sivera R, Martínez-Rubio D, Lupo V, Chumillas MJ, Calpena E, et al. The *EGR2* gene is involved in axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Neurol*. 2015;22(12):1548–55.
30. Baets J, Deconinck T, De Vriendt E, Zimo M, Yperzeele L, Van Hoorenbeeck K, et al. Genetic spectrum of hereditary neuropathies with onset in the first year of life. *Brain*. 2011;134(9):2664–76.
31. Karadima G, Koutsis G, Raftopoulou M, Karletidi K, Zambelis T, Karandreas N, et al. Mutational analysis of Greek patients with suspected hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP): a 15-year experience. 2015;85:79–85.
32. Rossor AM, Kalmar B, Greensmith L, Reilly MM. The distal hereditary motor neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(1):6–14.
33. Murphy SM, Ernst D, Wei Y, Laurà M, Liu YT, Polke J, et al. Hereditary sensory and autonomic neuropathy type 1 (HSANI) caused by a novel mutation in *SPTLC2*. *Neurology*. 2013;80(23):2106–11.
34. Houlden H, King R, Blake J, Groves M, Love S, Woodward C, et al. Clinical, pathological and genetic characterization of hereditary sensory and autonomic neuropathy type 1 (HSAN I). *Brain*. 2006;129:411–25.
35. Van Alfen N. Clinical and pathophysiological concepts of neuralgic amyotrophy. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(6):315–22.
36. Kuhlenbäumer G, Hannibal MC, Nelis E, Schirmacher A, Verpoorten N, Meuleman J, et al. Mutations in *SEPT9* cause hereditary neuralgic amyotrophy. *Nat Genet*. 2005;37(10):1044–6.
37. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:S14–26.
38. Mariani LL, Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Signate A, Ducot B, et al. Genotype-phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in France. *Ann Neurol*. 2015.
39. Burns J, Crosbie J, Ouvrier R, Hunt A. Effective Orthotic Therapy for the painful cavus foot. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2006;96(3):205–11.
40. Yagerman SE, Cross MB, Green DW, Scher DM. Pediatric orthopedic conditions in Charcot-Marie-Tooth disease: a literature review. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(1):50–6.
41. Rotthier A, Baets J, Timmerman V, Janssens K. Mechanisms of disease in hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(2):73–85.
42. Murphy SM, Laura M, Fawcett K, Pandraud A, Davidson GL, Rossor AM, et al. and Guidelines for Genetic Testing. 2013;83(7):706–10.
43. Lee H, Kim MJ, Ko DS, Jeon EJ, Kim JY, Kang IS. Preimplantation genetic diagnosis for Charcot-Marie-Tooth disease. 2013;40(4):163–8.
44. De Vos A, Sermon K, De Rijcke M, Goossens V, Henderix P, Van Ranst N, et al. Preimplantation genetic diagnosis for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Mol Hum Reprod*. 2003;9(7):429–35.
45. Rossor AM, Polke JM, Houlden H, Reilly MM. Clinical implications of genetic advances in Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(10):562–71.