

Dominik Siutka¹, Katarzyna Bonek², Małgorzata Fudala¹, Waldemar Broła³

Dziedziczna neuropatia z nadwrażliwości na ucisk – epidemiologia i diagnostyka

Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy – epidemiology and diagnosis

¹ Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym, Zespół Opieki Zdrowotnej w Skarżysku-Kamiennej, Skarżysko-Kamienna, Polska

² Świętokrzyskie Centrum Neurologii Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach, Kielce, Polska

³ Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Kielce, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Waldemar Broła, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, ul. IX Wieków Kielc 19, 25-317 Kielce, tel.: +48 41 390 22 59, 601 313 415, e-mail: wbroła@wp.pl

Streszczenie

Celem pracy jest przedstawienie przyczyn, epidemiologii, symptomatologii i diagnostyki dziedzicznej neuropatii z nadwrażliwości na ucisk. Ta wcale nierzadka neuropatia ujawnia się zazwyczaj w 2. i 3. dekadzie życia, ale może występować w każdym wieku. Jej podłoże genetyczne stanowi delecja lub, rzadziej, punktowa mutacja genu *PMP22* na chromosomie 17p11. Objawy pojawiają się po niewielkim rozciągnięciu lub uciśnięciu nerwu. W ostatnich latach zwraca się szczególną uwagę na występowanie zespołu w przebiegu intensywnych ćwiczeń fizycznych. Najczęstszymi objawami i zespołami klinicznymi występującymi w przebiegu choroby są niedowłady i zaburzenia czucia w zakresie nerwów pośrodkowego, łokciowego, promieniowego, strzałkowego oraz porażenie splotu barkowego. Dla choroby charakterystyczna jest obecność struktur zwanych tomakulami w biopsji nerwu. W diagnostyce kluczową rolę odgrywają badanie elektrofizjologiczne i badania genetyczne. Dotychczas podawana częstość występowania dziedzicznej neuropatii z nadwrażliwości na ucisk w świetle najnowszych badań wydaje się znacznie niedoszacowana i waha się od 0,84 do 58,9 na 100 000. Omawianą neuropatię należy różnicować z zespołami z ucisku, dziedziczną neuropatią ruchowo-czuciową o podłożu demielinizacyjnym (*hereditary motor and sensory neuropathy*, HMSN IA), wielogniskową neuropatią aksonalną i rodzinnym porażeniem splotu barkowego. Po rozpoznaniu zespołu istotną kwestią jest odpowiednia rehabilitacja i unikanie sytuacji, w których może dochodzić do ucisku na nerwy obwodowe. Dodatkowo przedstawiono przypadek genetycznie potwierdzonej rodzinnej neuropatii z nadwrażliwości na ucisk u 24-letniego pacjenta płci męskiej z ujemnym wywiadem rodzinnym.

Słowa kluczowe: dziedziczna neuropatia z nadwrażliwości na ucisk, obwodowy układ nerwowy, tomakule, badania elektrofizjologiczne

Abstract

The aim of the work is to present current knowledge on epidemiology, causes, symptomatology and diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. This neuropathy usually manifests itself in the 2nd and 3rd decade of life, but also can occur at any age. Its genetic basis is the deletion or, less frequently, a point mutation of the *PMP22* gene in chromosome 17p11. Symptoms appear after a small extension or compression of a nerve. In the recent years, special attention has been paid to its occurrence in the course of intense physical exercises. The most common clinical syndromes occurring in the course of the disease are paresis and sensory disturbances in the area of the median, ulnar, radial and peroneal nerves as well as brachial plexus palsy. Presence of structures called tomaculus in a nerve biopsy is characteristic for the disease. Electrophysiological and genetic studies play a key role in diagnostics. In the light of the recent studies, the frequency of occurrence of hereditary neuropathy with liability to pressure palsy seems to be significantly underestimated and ranges from 0.84 to 58.9 per 100,000. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies should be differentiated from compression syndromes, hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN IA), multifocal axonal neuropathy and familial brachial plexus palsy. After recognising the syndrome, it is important to properly rehabilitate and avoid situations where there may be compression on peripheral nerves. In addition, the paper presents a case of genetically confirmed familial neuropathy with hypersensitivity to pressure in a 24-year-old male patient with a negative family history.

Keywords: hereditary neuropathy with liability to pressure palsy, peripheral nervous system, tomaculus, electrophysiological studies

WSTĘP

Dziedziczna neuropatia z nadwrażliwości na ucisk (*hereditary neuropathy with liability to pressure palsy*, HNPP, zespół Dejerine'a i Sottasa, *tomaculous neuropathy*) jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalnie dominujący. Spowodowana jest delecją lub rzadziej mutacją punktową genu *PMP22* na chromosomie 17p11. Dziedziczna neuropatia z nadwrażliwości na ucisk charakteryzuje się epizodyczną, nawracającą neuropatią demielinizacyjną, objawiającą się niedowładami i zaburzeniami czucia bez dolegliwości bólowych. Zespół po raz pierwszy został opisany przez de Jonga w 1947 roku, który zaobserwował występowanie nawracających neuropatii w trzech pokoleniach dwóch duńskich rodzin i niesłusznie powiązał je z niedoborem witaminy B₁ (Koehler, 2003). W pracy dodatkowo przedstawiono przypadek genetycznie potwierdzonej rodzinnej neuropatii z nadwrażliwości na ucisk u 24-letniego pacjenta płci męskiej z ujemnym wywiadem rodzinnym.

EPIDEMIOLOGIA

Częstość występowania HNPP nie jest dokładna znana. Związane jest to z dość dużą liczbą przypadków skąpoobjawowych, które nie zostały zdiagnozowane. Największe badanie epidemiologiczne przeprowadzono na populacji Finlandii w 1997 roku (Meretoja *et al.*, 1997); wykazało ono chorobowość wynoszącą 16/100 000. W badaniu z Korei z roku 2018 oceniano występowanie u noworodków delecji *PMP22* będącej najczęstszą przyczyną HNPP. Częstość występowania delecji określono na 58,9/100 000 (Park *et al.*, 2018). Dane te kontrastują z wcześniejszymi badaniami, w których częstość występowania HNPP szacowana była na 0,84–7,3/100 000.

OBJAWY KLINICZNE

Pierwsze objawy HNPP pojawiają się zwykle w 2. i 3. dekadzie życia, ale znane są również przypadki występowania u dzieci i osób po 70. roku życia. Najczęściej poprzedzone są niewielkim urazem lub rozciągnięciem nerwu w sytuacjach typowych dla zespołów z ucisku (uciśnięcie kończyny w czasie snu – zespół sobotniej nocy, noszenie niedopasowanego obuwia, praca w niewygodnej pozycji lub przymusowe ułożenie pacjenta na stole chirurgicznym w czasie zabiegu operacyjnego). Niekiedy pacjent nie jest w stanie dokładnie określić czynnika wyzwalamającego.

W ostatnim czasie występuje coraz więcej doniesień o manifestowaniu się choroby w wyniku intensywnych ćwiczeń fizycznych i w zawodach związanych z dużym, regularnym wysiłkiem fizycznym, np. u żołnierzy (Kodaira *et al.*, 2017; Nakamura *et al.*, 2017; Perugula *et al.*, 2017).

Do najczęściej zajętych struktur nerwowych należą nerwy pośrodkowy, łokciowy, promieniowy, strzałkowy oraz spłot barkowy. Początek choroby jest ostry, przebiega w postaci

parestezji, drętwienia i bezbolesnego niedowładu. Nerwy uszkodzone są w typowych miejscach ich ucisku (cieśń nadgarstka, rowek nerwu łokciowego, odcinek ramienny nerwu promieniowego i główka strzałki). Nawracające porażenie spłotu barkowego może być jedynym objawem. W badaniu neurologicznym poza niedowładem obserwuje się zaburzenia czucia w obrębie unerwienia danego nerwu i często osłabienie lub brak odruchów głębokich. Objawy narastają przez kilka tygodni, po czym u około połowy pacjentów ustępują. U niewielkiej liczby chorych zajęte są nerwy czaszkowe, zwłaszcza nerw trójdzielny i twarzowy (Drac i Rowińska-Marcińska, 1999). Opisywano rzadkie przypadki zajęcia drogi wzrokowej, rozlanego niedowładu proksymalnego, zajęcia mięśni oddechowych z niewydolnością oddechową oraz występowania nadmiernego wydrążenia stóp (*pes excavatus*), bez innych cech dysmorfizmu (Asahina *et al.*, 2000; Brandt *et al.*, 2016; Emeryk-Szajewska, 2003; Windebank, 1984).

RÓŻNICOWANIE

Dziedziczną neuropatię z nadwrażliwości na ucisk należy różnicować z zespołami z ucisku, dziedziczną neuropatią ruchowo-czuciową o podłożu demielinizacyjnym (*hereditary motor and sensory neuropathy*, HMSN IA), wielogniskową neuropatią aksonalną i rodzinnym porażeniem spłotu barkowego. Dziedziczną neuropatię z nadwrażliwości na ucisk, w postaci nawracającego porażenia spłotu barkowego, różnicujemy z dziedziczną neuralgią amiotroficzną, na którą wskazują dolegliwości bólowe, brak związku uszkodzenia nerwów z cieśniami anatomicznymi i wyraźne cechy dysmorficzne. Neuropatie z ucisku zazwyczaj ograniczone są do jednego nerwu. Dziedziczna neuropatia ruchowo-czuciowa o podłożu demielinizacyjnym nie ma związku z urazem (Emeryk-Szajewska, 2003). Ostatnio opisano również przypadki HNPP naśladujące przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (Ózel *et al.*, 2018).

DIAGNOSTYKA

W badaniach laboratoryjnych poziom białka w płynie mózgowo-rdzeniowym jest zwykle prawidłowy lub lekko podwyższony.

Badanie elektroneurograficzne ujawnia zaburzenia przewodzenia we włóknach czuciowych i ruchowych. Proces nie ma charakteru uogólnionego, ale zajęte mogą być włókna nerwowe w miejscach odległych od nerwu dającego objawy. Zaburzenia przewodzenia ujawniają się w postaci odcinkowej demielinizacji, najbardziej wyrażonej w cieśniach, z nieproporcjonalnie wysokim wydłużeniem latencji końcowej w odniesieniu do zwolnienia szybkości przewodzenia. Stosunek ten rzadko przekracza 85% dolnej granicy normy. Znaczne zwolnienie szybkości przewodzenia aż do całkowitego braku odpowiedzi występuje we włóknach czuciowych. W odcinkach cieśni mogą być stwierdzane bloki

przewodzenia, które korelują z nasileniem objawów. Amplitudy potencjałów czuciowych i ruchowych są zwykle miernie obniżone. W 90% badanych nerwów występuje wydłużenie latencji fali F (Andersson *et al.*, 2000; Emeryk-Szajewska, 2003; Infante *et al.*, 2001). Najczęstszymi miejscami, w których dochodzi do zmian uciskowych, są: nerw łokciowy na wysokości rowka (85,7%), nerw pośrodkowy na wysokości nadgarstka (84,4%) i nerw strzałkowy na wysokości głowy strzałki (36,7%) (Takahashi *et al.*, 2017).

W biopsji nerwu obwodowego charakterystyczne są widoczne na przekroju poprzecznym włókna z grubą osłonką mielinową, zwane tomakulami lub strukturami kielbaskopodobnymi. Widoczne są również odcinki demielinizacji i remielinizacja (Dura-Kęsy, 2014; Emeryk-Szajewska, 2003). Wykazano związek powstawania tomakuli z integralną $\alpha 6\beta 4$ (Poitelon *et al.*, 2018).

Decydujące znaczenie diagnostyczne mają badania genetyczne. W analizie DNA chorego najczęściej wykazywana jest delecja w obrębie genu *PMP22* na chromosomie 17p11.2, co stanowi przyczynę choroby u 80% pacjentów. Białko *PMP22* bierze udział w tworzeniu mieliny, ale nie jest znany dokładny mechanizm jego działania. Zmianę o charakterze delecji można wykazać u bezobjawowych członków rodziny chorego. Objawów klinicznych choroby nie prezentuje 15% osób będących nosicielem delecji (Kochański, 2005). Zdecydowanie rzadziej opisywana jest delecja *de novo*, występująca tylko u chorego i nieobecna u członków jego rodziny. Najczęściej zmiana ma charakter mutacji punktowej (Young *et al.*, 1997).

LECZENIE

Leczenie w większości przypadków polega na rehabilitacji, fizykoterapii i unikaniu ucisku nerwu (stosowanie wygodnego obuwia, spanie w wygodnej pozycji itp.). Pacjenci z częstymi nawrotami sami uczą się unikać pozycji zwiększających ryzyko urazu nerwu. Postępowanie chirurgiczne przynosi niewiele korzyści. W przypadku utrwalonych niedowładów stosuje się ortezy (Emeryk-Szajewska, 2003).

OPIS PRZYPADKU

Pacjent, lat 24, student, niechoryjący przewlekle, palący około 10 papierosów dziennie, zgłosił się do szpitala z powodu przewlekłego osłabienia lewej kończyny górnej. Objawy pojawiły się mniej więcej półtora roku przed przyjęciem, po uciśnięciu ramienia lewego. Początkowo wystąpiło drętwienie i mrowienie ręki i przedramienia lewego, do którego z czasem dołączyły osłabienie siły i zaniki mięśniowe. Pacjent skarżył się na wypadanie przedmiotów z ręki i trudności w podnoszeniu cięższych przedmiotów. Dodatkowo podawał, że około rok przed przyjęciem nastąpił epizod kilkunastodniowego drętwienia prawej ręki po śnie z ręką podłożoną pod głowę. Pacjent skarżył się również na wielokrotnie występujące drętwienie podudzi po założeniu nogi na nogę.

W chwili przyjęcia na oddział w badaniu neurologicznym pacjent był w stanie ogólnym dobrym, przytomny, w kontakcie słowno-logicznym, zorientowany co do czasu, miejsca i własnej osoby. W zakresie głowy i szyi bez odchyień. W kończynach górnych widoczny niedowład zgięcia w stawie łokciowym lewym i prostowania nadgarstka lewego, zaniki mięśnia dwugłowego ramienia lewego i trójgłowego lewego, dyskretne zaniki mięśni przedramienia lewego i mięśni krótkich ręki lewej. Brak odruchu głębokiego z mięśnia dwugłowego ramienia lewego. Pozostałe odruchy głębokie w zajętej kończynie znacznie osłabione. Tułów i kończyny dolne bez odchyień w badaniu. Chód prawidłowy. Pacjent negował zaburzenia czucia.

Pierwsze badanie elektrofizjologiczne wykonane kilkanaście tygodni po pojawieniu się objawów wykazało ubytek czynnych włókien czuciowych nerwów promieniowego, łokciowego i mięśniowo-skrótnego po stronie lewej z wydłużeniem latencji końcowej powyższych nerwów oraz uszkodzeniem pnia nerwu łokciowego lewego na poziomie łokcia. Kolejne badanie, które przeprowadzono trzy miesiące później, wykazało uszkodzenie włókien czuciowych obu nerwów pośrodkowych na poziomie kanału nadgarstka, uszkodzenie pnia nerwu łokciowego lewego na poziomie rowka oraz uszkodzenie nerwu mięśniowo-skrótnego lewego i nerwu promieniowego lewego. Podejrzewano dziedziczną neuropatię wrażliwą na ucisk. Badanie wykonane w czasie hospitalizacji (po kolejnych trzech miesiącach) potwierdziło znacznego stopnia uszkodzenie nerwu mięśniowo-skrótnego lewego z cechami dojrzałej reinerwacji w mięśni dwugłowym lewym oraz uszkodzenie pnia obu nerwów pośrodkowych i łokciowego lewego w miejscach cieśni anatomicznych. W badaniu stwierdzono zaniki mięśni unerwianych przez powyższe nerwy ze znacznym zanikiem mięśnia dwugłowego ramienia lewego.

Podstawowe badania laboratoryjne wykonane w trakcie hospitalizacji wykazały niewielkie podwyższenie wartości TSH przy prawidłowych wolnych hormonach tarczycy oraz niewielkie podwyższenie wartości kreatyniny. Badanie w kierunku obecności autoprzeciwciał paranowotworowych ujemne. Nie stwierdzono autoprzeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów ANCA, przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwciał przeciwcytoplazmatycznych ANA. Białko monoklonalne we krwi i moczu ujemne. Wykonano badania genetyczne w kierunku HNPP.

Pacjenta wypisano z rozpoznaniem prawdopodobnej dziedzicznej neuropatii z podatnością nerwów na porażenia spowodowane uciskiem, w postaci mononeuropatii mnogiej. Wyniki badań genetycznych dostarczone w późniejszym czasie wykazały delecję w genie *PMP22*, potwierdzając rozpoznanie.

PODSUMOWANIE

Przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat HNPP. W opisanym przypadku młodego mężczyzny brak dodatkowego wywiadu rodzinnego nie wykluczył rozpoznania.

Dokładne badanie kliniczne i elektrofizjologiczne wykazało cechy uszkodzenia charakterystyczne dla zespołu, który potwierdzono badaniem genetycznym. Przy podejrzeniu HNPP należy wziąć pod uwagę zróżnicowanie obrazu klinicznego, jakim się manifestuje. Ostatnie badania i coraz lepszy dostęp do badań genetycznych ujawniają znacznie większą częstość występowania choroby, niż wcześniej zakładano. Aby uniknąć utrwalonych niedowładów, należy dążyć do jak najwcześniejszego rozpoznania i rozpoczęcia skutecznej rehabilitacji i działań prewencyjnych.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Andersson PB, Yuen E, Parko K et al.: Electrodiagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurology* 2000; 54: 40–44.
- Asahina M, Kuwabara S, Hattori T et al.: Respiratory insufficiency in a patient with hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 110–111.
- Brandt AU, Meinert-Bohn E, Rinnenthal JL et al.: Afferent visual pathway affection in patients with PMP22 deletion-related hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *PLoS One* 2016; 11: e0164617.
- Drac H, Rowińska-Marcińska K: Genetycznie uwarunkowane neuropatie ruchowo-czuciowe. In: Hausmanowa-Petrusewicz I (ed.): *Choroby nerwowo-mięśniowe*. PWN, Warszawa 1999.
- Dura-Kęsy M: Neuropatie. In: Stępień A (ed.): *Neurologia*. Vol. II, Medical Tribune Polska, Warszawa 2014.
- Emeryk-Szajewska B: Dziedziczna neuropatia z nadwrażliwością na ucisk. In: Banach M, Bogucki A: *Zespoły z ucisku*. Diagnostyka i leczenie. Medycyna Praktyczna, Kraków 2003.
- Infante J, García A, Combarros O et al.: Diagnostic strategy for familial and sporadic cases of neuropathy associated with 17p11.2 deletion. *Muscle Nerve* 2001; 24: 1149–1155.
- Kochański A: Heterogenność dziedzicznych neuropatii ruchowo-czuciowych w świetle badań genetycznych. Zespół badawczo-leczniczy chorób nerwowo-mięśniowych Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk, Warszawa 2005.
- Kodaira M, Kodama S, Kamijo Y et al.: Muscle training-induced bilateral brachial plexopathy in an adolescent with sporadic hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Brain Behav* 2017; 7: e00783.
- Koehler PJ: Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: the first publication (1947). *Neurology* 2003; 60: 1211–1213.
- Meretoja P, Silander K, Kalimo H et al.: Epidemiology of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) in south western Finland. *Neuromuscul Disord* 1997; 7: 529–532.
- Nakamura T, Kawarabayashi T, Seino Y et al.: A case of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies due to push-up exercise. *Rinsho Shinkeigaku* 2017; 57: 383–386.
- Özel G, Maisonobe T, Guyant-Maréchal L et al.: Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Rev Neurol (Paris)* 2018; 174: 575–577.
- Park JE, Noh SJ, Oh M et al.: Frequency of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) due to 17p11.2 deletion in a Korean newborn population. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 40.
- Perugula M, Uppal G, Chuquilin M: Acute demyelinating polyneuropathy as presentation of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in a patient who exercised regularly in the army. *J Clin Neuromuscul Dis* 2017; 18: 228–234.
- Poitelon Y, Matafora V, Silvestri N et al.: A dual role for Integrin $\alpha6\beta4$ in modulating hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *J Neurochem* 2018; 145: 245–257.
- Takahashi S, Chum M, Kimpinski K: Electrodiagnostic characterization of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *J Clin Neuromuscul Dis* 2017; 18: 119–124.
- Windebank AJ: Inherited recurrent focal neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH et al. (eds.): *Peripheral Neuropathy*, vol. II, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1984: 1656–1679.
- Young P, Wiebusch H, Stögbauer F et al.: A novel frameshift mutation in PMP22 accounts for hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurology* 1997; 48: 450–452.