

HEREDITÁRNÍ NEUROPATIE S KONGENITÁLNÍ KATARAKTOU A FACIÁLNÍ DYSMORFII

MUDr. Dana Šišková

Dětská neurologie FTN a IPVZ, Praha

V roce 1999 vyčlenila skupina bulharských a dalších autorů novou jednotku z okruhu hereditárních neuropatií – onemocnění, jež se kromě neuropatie vyznačuje dalšími rysy, kongenitální kataraktou, faciální dysmorfii, kognitivním deficitem apod. Anglické pojmenování Congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy syndrom je zkracováno jako CCFDN. Chceme toto onemocnění více přiblížit a uvádíme dva případy z naší praxe.

Klíčová slova: hereditární neuropatie, Congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy, CCFDN.

Hereditární neuropatie jsou heterogenní skupinou onemocnění a právě v poslední době byl zaznamenán velký nárůst poznatků v souvislosti s pokrokem v molekulárně genetických metodikách (2). Je známo asi 30 lokusů na 14 genech, jejichž mutace způsobují nemoc Charcot Marie Tooth (CMT) čili hereditární motoricko senzorké neuropatie (HMSN). Nejznámější z nich jsou geny kódující periferní myelinový protein 22 (PMP22) na 17p chromozomu, myelin protein zero (MPZ) na 1q chromozomu, a early growth response 2 (ERG2) gen na chromozomu 10q21 pro autozomálně dominantní CMT. Gen pro connexin 32 na X chromozomu je zodpovědný za X vázané CMT. Recessivní HMSN jsou nesourodou skupinou s dalšími, již identifikovanými geny (NDRG1 na 8q24, PRX na 19q13 atd.) (3).

Kromě těchto neuropatií se popisují další syndromy, kde je léze periferního nervového systému pouze jednou součástí komplexnějšího postižení. Do této skupiny patří i obraz hereditární neuropatie s kongenitální kataraktou a faciální dysmorfii (Congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy syndrome – CCFDN). První zmínka o tomto onemocnění pochází z roku 1999 (1, 4, 5), kdy v rámci studia jiného typu recesivně dědičné hereditární neuropatie (HMSN – Lom) u romského etnika v Bulharsku bylo u izolované skupiny Romů zachyceno poněkud odlišné onemocnění. Na našem pracovišti jsme mohli pozorovat dva pacienty, kteří fenotypicky odpovídají právě diagnóze CCFDN.

Kazuistika 1

Nyní již pětiletá romská dívka byla opakovaně vyšetřena na našem oddělení pro opoždění zejména motorického vývoje a podezření na neuromuskulární onemocnění. Je první dítě mladých, zdravých, nepříbuzných rodičů, sourozence nemá. V příbuzenstvu se obdobná nemoc nevyskytuje. V začátku těhotenství matka trpěla hyperemézou, ke konci pak byla sledovaná pro otoky dolních končetin a hypertenzi. Porod byl nekomplikovaný v termínu, dítě vážilo 2 690 g. Ještě v porodnici byla zjištěna oboustranná kongenitální katarakta, pro kterou dívka podstoupila operaci ve 2,5 měsících. Její motorický vývoj byl od počátku opožděný, teprve ve 30 měsících začala chodit bez opory a patologickým stereotypem, který trvá nadále. Kognitivní vývoj je na hranici lehkého deficitu. V objektivním nálezu ve čtyřech letech dominovala mírná stigmatizace obličeje s lehkým konvergentním strabismem a mikrokorneou.

Byla drobnější a menší k věku (96 cm, 16 kg) s proporcionální mikrocefalií (46 cm). Měla generalizovanou hypotonii, svalovou slabost, šlachosvalovou hyporeflexii na horních a areflexii na dolních končetinách. Chodila nestabilně, atakticky, na planovalgozních akrech s rekurvaci kolen, raději s přidržením za ruku.

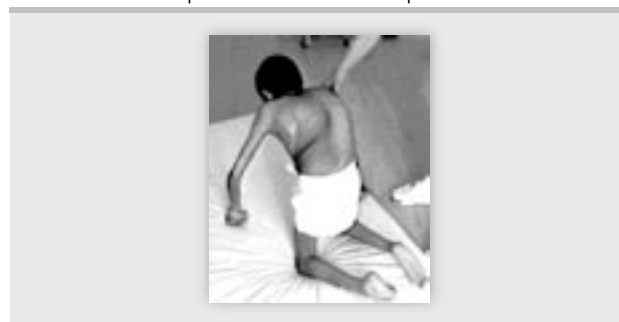
Vyšetření

Nálezy v rutinním hematologickém a biochemickém vyšetření včetně kreatinkinázy (CK), myoglobinu a laktátů byly v normě. Neprokázaly se odchylky metabolismu urátů, deficit adenysukcinátlyázy, karnitinu, organických kyselin, vyloučila se galaktosémie. Provedené enzymologické vyšetření na m. Krabbe a metachromatickou leukodystrofii bylo normální. Metabolické vyšetření velmi dlouhých mastných kyselin a laktátů neprokázalo peroxizomální a mitochondriální onemocnění. Normální nálezy byly dále i v elektrokardiografii (EKG), elektroencefalografii (EEG) a na sonografii břišních orgánů. Magnetická rezonance (MRI) mozku ve věku 30 měsíců byla rovněž normální. Oftalmolog popisuje strabismus, stav po operaci pro kataraktu a normální oční pozadí. Sluch byl normální, včetně vyšetření BAEP. V likvoru byla lehce zvýšená bílkovina na 562 mg/l, s normální cytologií. Kondukční studie ukázala snížené rychlosti vedení motorickými vlákny (n. tibialis 20 m/s, n. peroneus 25 m/s), senzitivní se nedařilo vybavit. V jehlové EMG byl normální nález ve svalu. Biopsii z nervu si rodiče nepřáli. Byla vyloučena delece/duplikace v PMP 22 genu, další DNA je izolovaná.

Kazuistika 2

Romský chlapec byl ve věku 17 let jednou hospitalizován pro těžkou hybnou poruchu a deformity na našem od-

Obrázek 1. Deformita páteře a dolních končetin u pacienta 2



dělení, další spolupráce s rodinou nebyla možná. Má o tři roky staršího, oligofrenního, obdobně postiženého bratra, s kataraktou, těžkými skeletálními deformitami, jenž je umístěn v ústavu sociální péče na Slovensku, kde rodina dříve žila. Rodiče nejsou spřízněni, dalších pět sourozenců je zdravých. Těhotenství a porod proběhly bez komplikací. Chlapec byl pro vrozenou oboustrannou kataraktu operován ve třech letech. Jeho vývoj se od počátku opožďoval. Po druhém roce se u něho začaly rozvíjet deformity dolních končetin, byl operován bez většího efektu. Chůze byla možná s oporou mezi 4. a 5. rokem života, pak pro progresi deformit nohou tuto dovednost ztratil. Vyšetření počítačovou tomografií (CT) mozku bylo normální. Byl doma s matkou, nenavštěvoval žádnou školu ani stacionář.

Při přijetí byl malý a dystrofický k věku (130 cm, 20 kg) s mikrocefalií (49 cm), dysmorfickými rysy, mikrokorneou a nystagmem oboustranně. Šokující byly rozsáhlé kontraktury, svazující chlapce do polohy skrčence. Měl kontraktury a deformity loketních, kyčelních, kolenních i hlezenných kloubů, těžkou skoliózu a deformitu hrudníku (obrázek 1). Obtížně lezl, stoj a chůze možná nebyla. Svalové atrofie měly povšechný charakter, s hyporeflexií na horních a areflexií na dolních končetinách. Zaznamenali jsme i mírné choreiformní dyskinezy. Středně těžká mentální retardace byla asi zčásti způsobena i trvalou deprivací.

Vyšetření

Běžná hematologická a biochemická vyšetření včetně CK, myoglobinu, laktátu byla v normě. V mozkomíšním moku byla lehká elevace bílkovin na 656 mg/l s normálním počtem buněk. Oční vyšetření potvrzuje stav po operaci katarakt, mikrokorneu, normální oční pozadí. Vyšetření evokovaných potenciálů: zrakové a sluchové byly normální, v somatosenzorických bylo zpomalení hlavně v periferní složce. Kondukční studie ukázala snížení motorických (n. tibialis 17 m/s, peroneus 20 m/s, ulnaris 30 m/s) i senzitivních (ulnaris 25 m/s) rychlostí vedení. V jehlové EMG byla zaznamenána simplifikace interferenční křivky a potenciály motorických jednotek s vysokou amplitudou. Izolovali jsme DNA pacienta, MRI mozku a biopsii z nervu se pro nespolečnou spolupráci s rodinou již nepodařilo doplnit.

Diskuze

Domníváme se, že pacienti odpovídají fenotypicky syndromu hereditární neuropatie s kongenitální kataraktou a faciálním dysmorfizmem (CCFDN), což je podpořeno i příslušností k romskému etniku, kde se mnohé recesivní choroby vyskytují častěji. Naše mladší pacientka ještě nemá plně vyjádřený obraz nemoci, faciální dysmorfie je minimální, stejně tak jako skeletální deformity. U staršího pacienta je již onemocnění plně rozvinuto, včetně kontraktur a deformit. Jehlová EMG prokazuje známky axonálního postižení. DNA obou pacientů byla izolována a pokud by se objevila možnost molekulárně genetické analýzy, může být použita.

Syndrom CCFDN byl popsán během studie bulharských Romů s jinou autozomálně recesivní hereditární neuropatií. Kromě již definovaného syndromu HMSN – Lom, který se projevuje přidruženou hluchotou, se vylíčila další fenotypická jednotka, a to právě CCFDN. Její výskyt je v uzavřené skupině Romů v Bulharsku, která tam migrovala z oblastí dnešního Rumunska a Moldavie. Klinicky, elektrofyziologicky a molekulárně geneticky bylo vyšetřeno 19 rozsáhlých rodin (1, 4, 5).

Klinický obraz CCFDN je charakterizován komplexní vývojovou poruchou postihující primárně nervový systém. Onemocnění se nejdříve projevuje kongenitální kataraktou a mikrokorneou. V dalším průběhu je patrné opoždění motorického i mentálního vývoje. Stigmatizace facies je nápadná až během dětství, projevuje se promínající střední partií obličeje, zduřením měkkých tkání rtů a mikrognacií. Neuropatie je progresivní, distálního typu, převážně motorická, nejdříve postihuje dolní končetiny. Během dětství a adolescence se přidávají i horní končetiny a nemoc postupně vede až ke skeletálním deformitám.

Postižení centrálního nervového systému se projevuje lehkým, neprogresivním kognitivním deficitem. U některých nemocných se popisovala lehká chorea, ataxie a tremor horních končetin. Dalším rysem CCFDN je menší vzrůst, hypogonadismus, případně i se sekundární amenoreou. Hormonální vyšetření ukázalo nižší hladiny testosteronu a estradiolu.

Elektromyografické vyšetření vykazuje zpomalení rychlosti vedení typické pro demyelinizaci periferního neuronu (4).

Biopsie byla provedena u čtyř nemocných z různých věkových skupin. V biotických vzorcích se zachytila hypomyelinizovaná až demyelinizovaná vlákna, u starších nemocných i axonální degenerace (5).

Metodou genetického mapování byl gen pro tuto chorobu lokalizován na chromozom 18q23 – qter. Předpokládá se takzvaný efekt zakladatele („founder efekt“). Vyšetření mutace je zatím zcela na experimentální úrovni. Vzhledem k multisystémovému postižení (centrální nervový systém (CNS), periferní nervový systém (PNS), oko, gonády) se zdá pravděpodobné, že gen je důležitý v časném ontogenetickém vývoji a může být z rodiny růstových faktorů, receptorů růstových faktorů či regulačních genů (1).

Některé rysy onemocnění se překrývají se syndromem Marinesco – Sjogren, kde se popisuje mentální retardace, kongenitální katarakta, hluchota, hypertrofická neuropatie se sníženou rychlostí vedení periferním nervem a spinocerebellární ataxie. Autoři se však domnívají, že se jedná o dvě rozdílné jednotky (1).

Tímto sdělením chceme upozornit na neustále složitější situaci ve skupině hereditárních neuropatií, kde každým dnem přibývají zprávy o nových mutacích na již známých genech, identifikují se nové geny a s tím i nové syndromy. Toto samozřejmě nabývá na významu jednak na zcela experimentální úrovni, ale v praxi nelze zapomenout na rozvíjející se možnosti prenatální diagnostiky, hudební budovnosti by byla i možnost léčby.

Literatura

1. Angelicheva D, et al. Congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy (CCFDN) syndrome: a novel developmental disorder in Gypsies maps to 18qter. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 560–566.
2. Nelis E, et al. Molecular genetics and biology of inherited peripheral neuropathies: a fast moving field. *Neurogenetics* 1999; 2: 137–148.
3. On line Mendelian Genetics (OMIM).
4. Tournev I, et al. Congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy syndrome, a novel complex genetic disease in Balcan Gypsies: clinical and electrophysiological observations. *Ann neurol* 1999; 6: 742–750.
5. Tournev I, et al. Peripheral nerve abnormalities in the congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy (CCFDN) syndrome. *Acta Neuropathol* 1999; 98: 165–170.