

CMT / HMSN

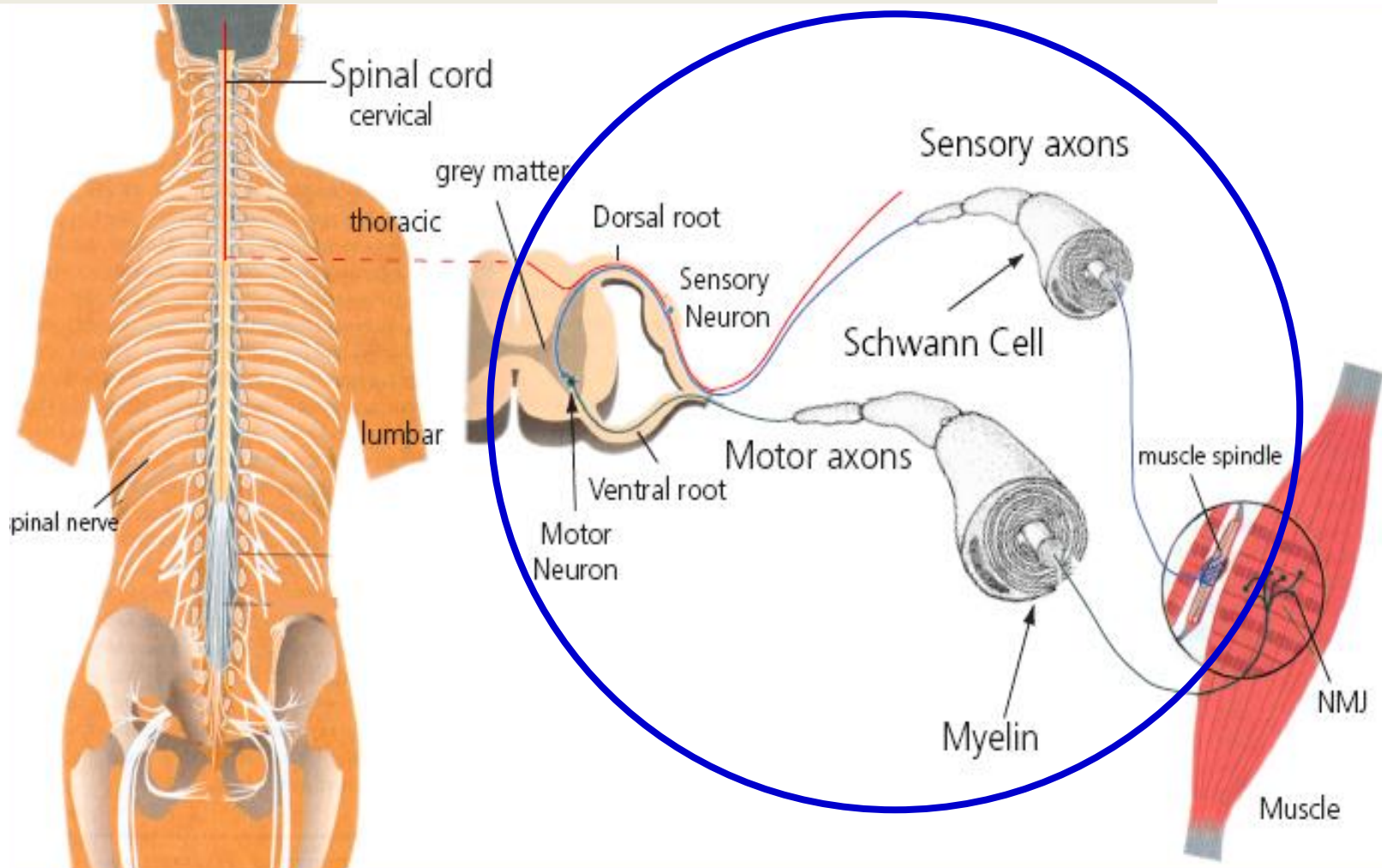
Symptome, klinische Diagnostik, Unterformen

P. Young

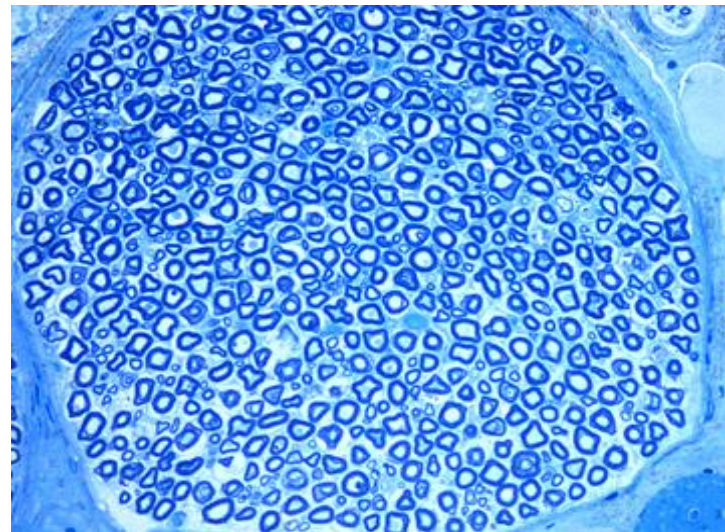
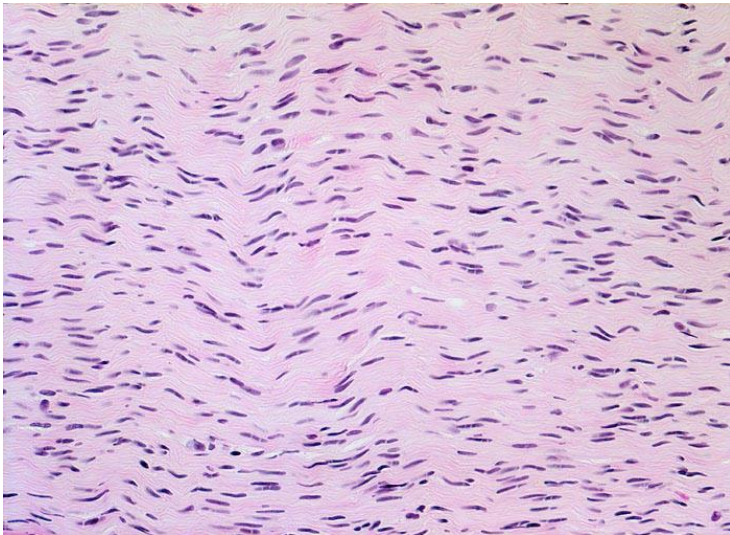
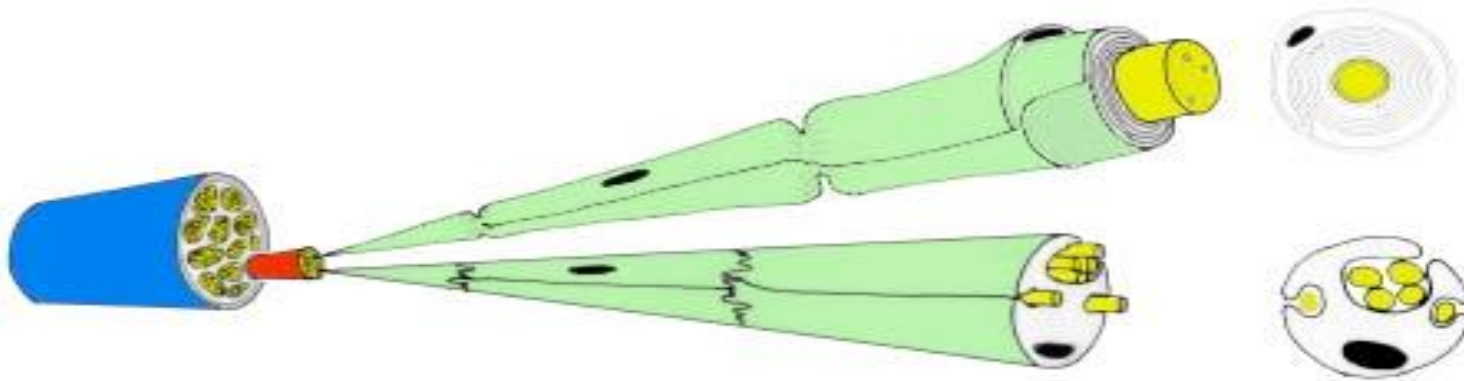
Medical Park, Bad Feilnbach
Reithofpark

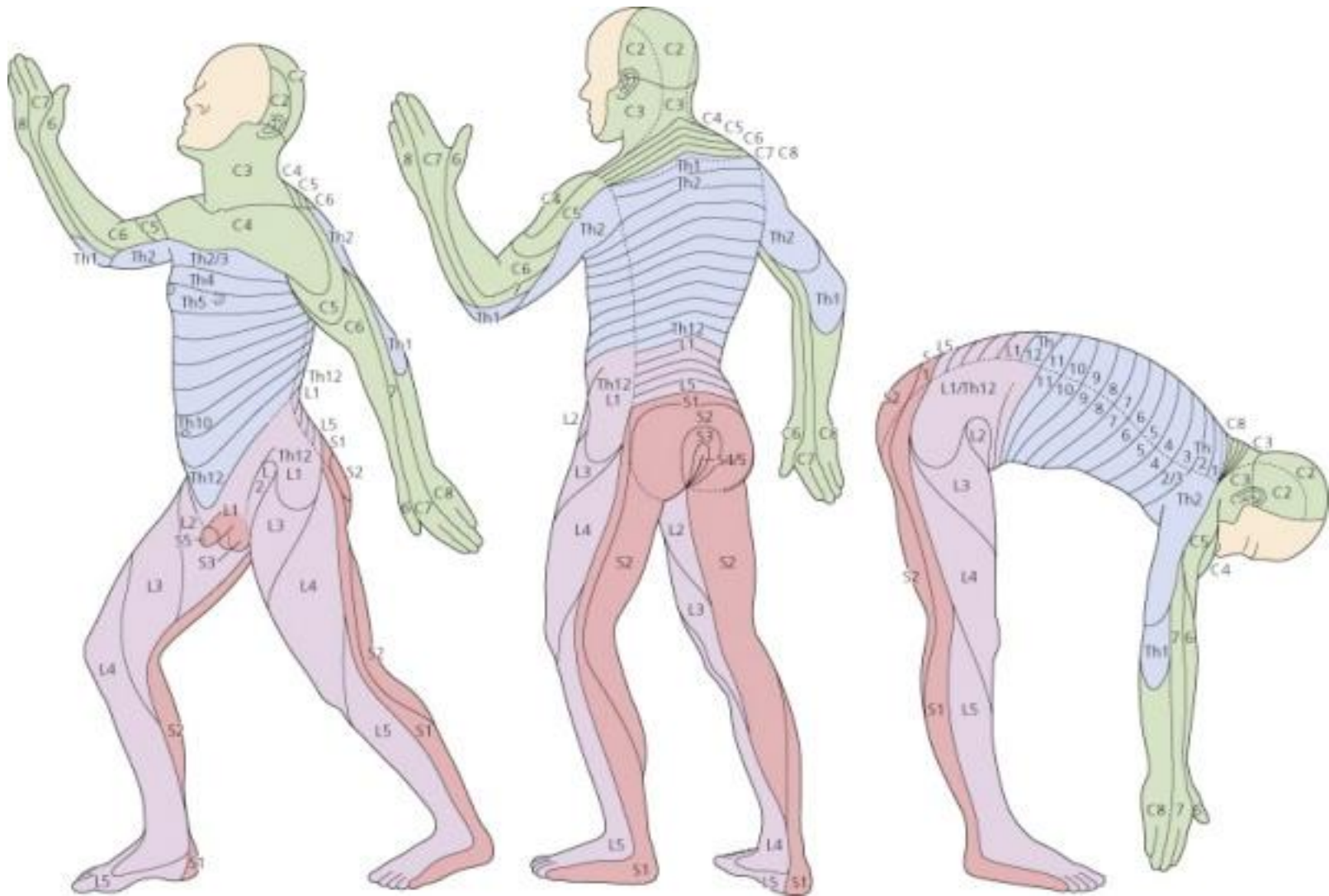


Das Periphere Nervensystem (PNS)



Peripherer Nerv

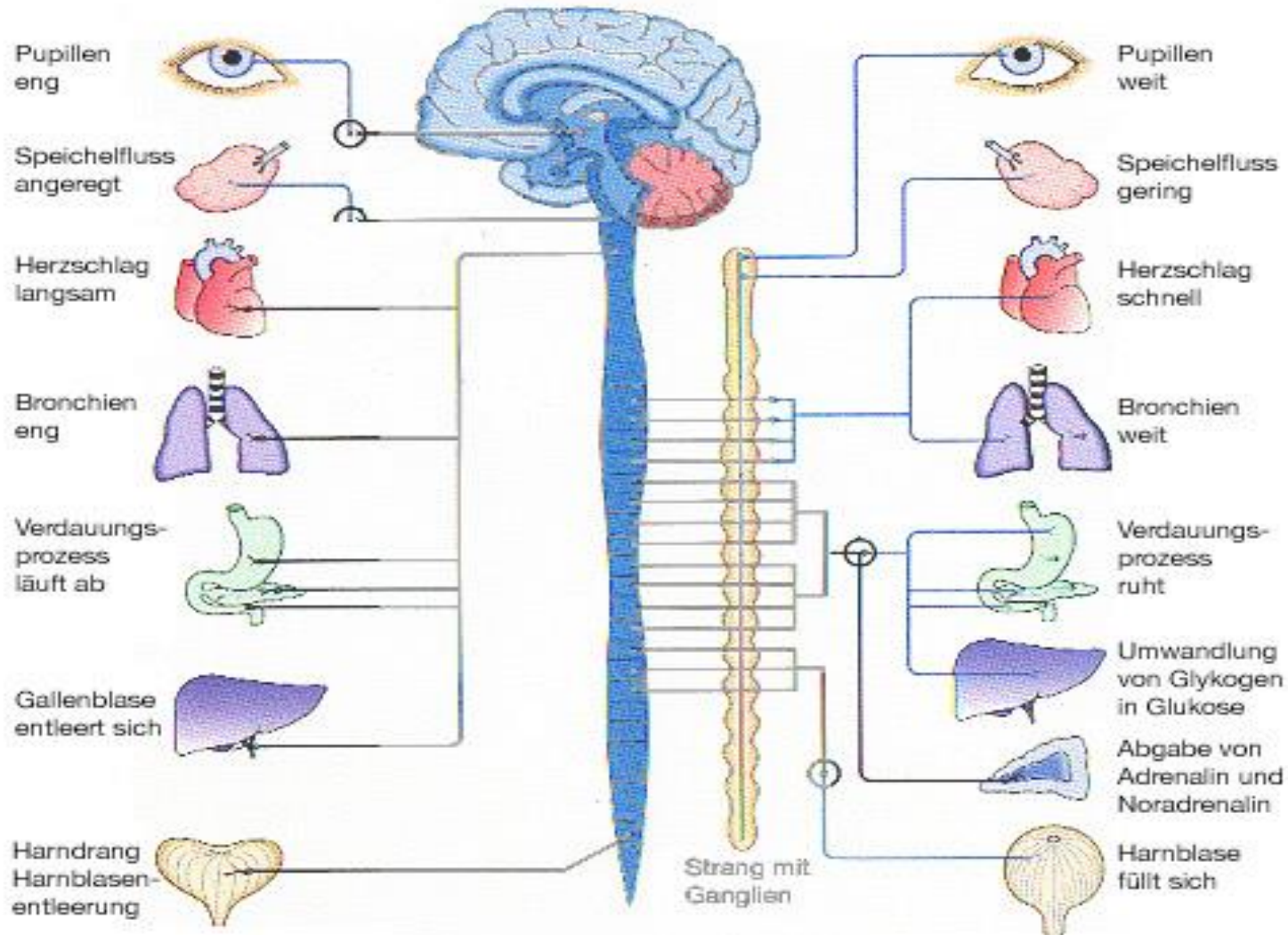




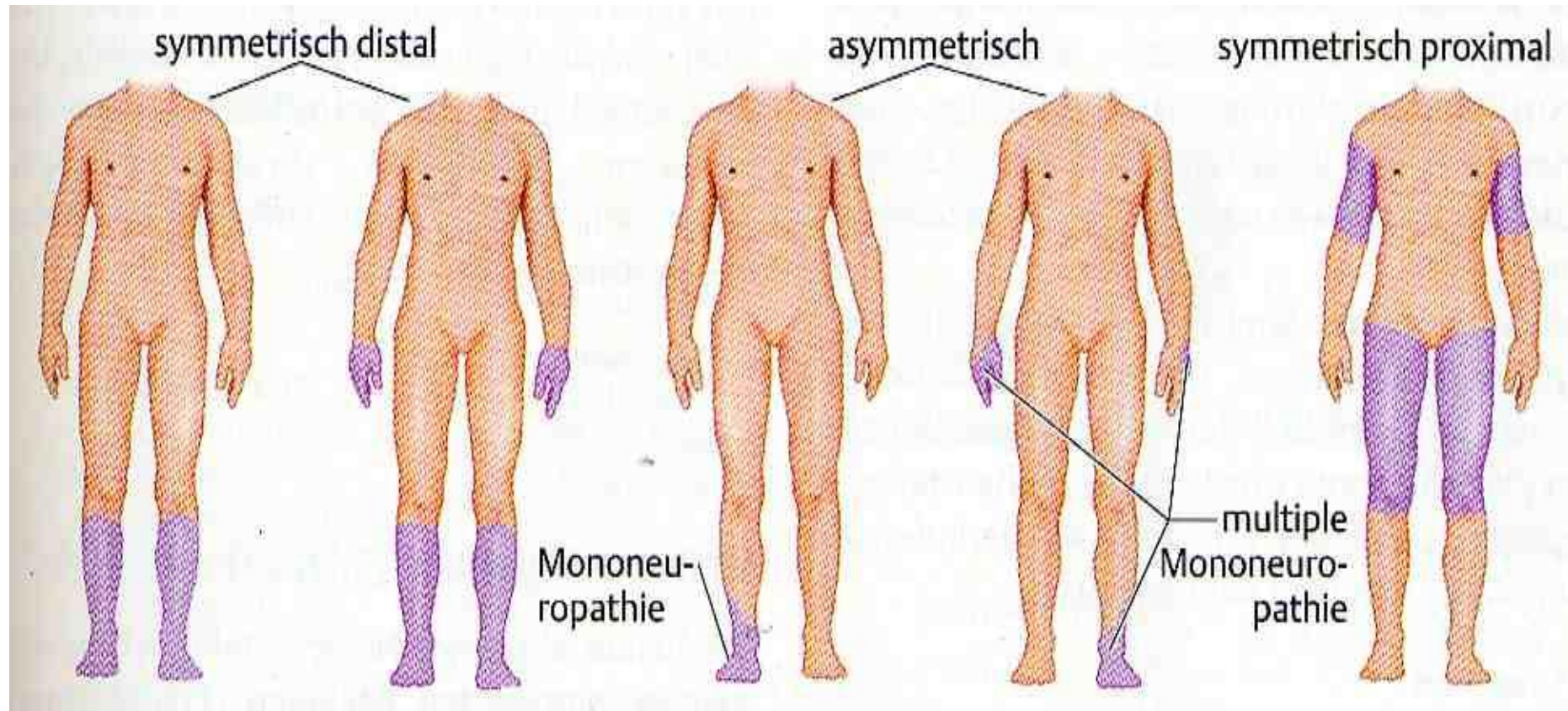
Autonomes Nervensystem



MEDICAL PARK



Verteilung



Zeichen einer Neuropathie

Muskelschwund (Atrophie)



„trophische“ Störungen

Verhornungsstörungen



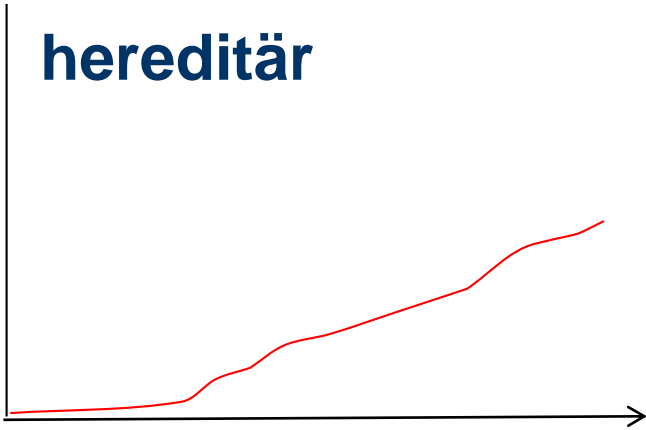
Hohlfüße, Krallenzehen



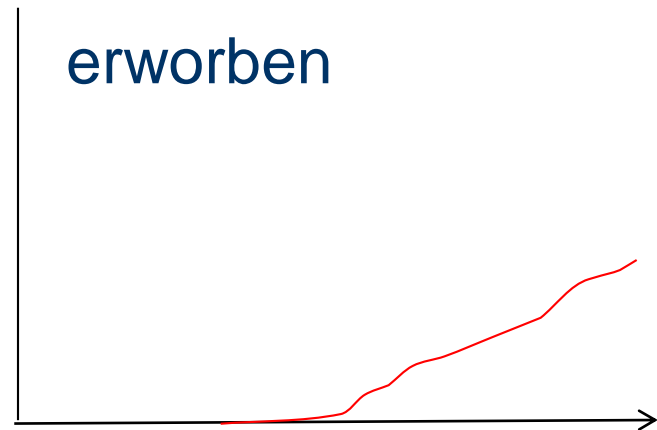


Verlauf der meisten CMT

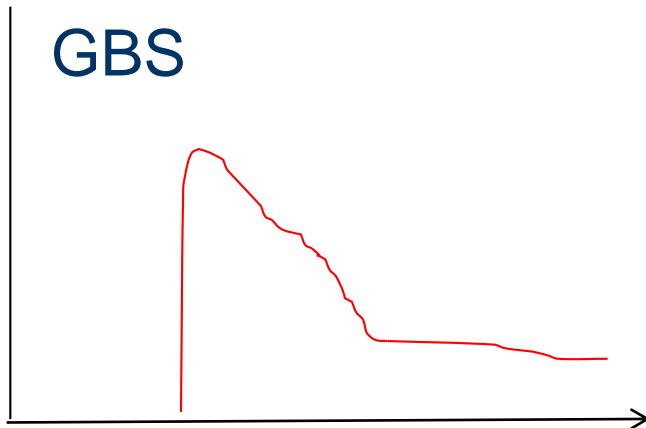
hereditär



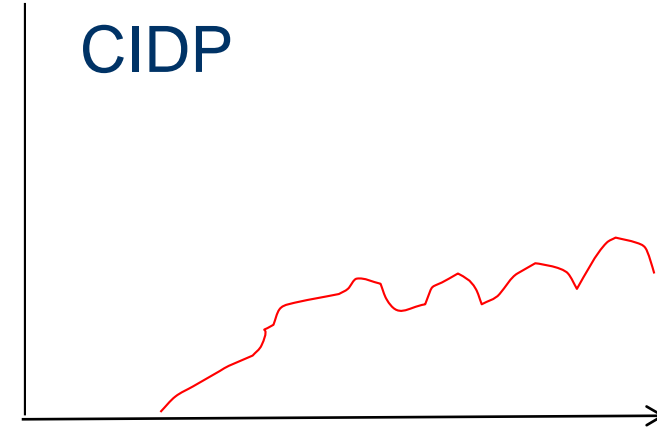
erworben



GBS



CIDP



- **Subjektive Beschwerden**

Schmerzen, Kälte-, Hitzegefühl, Parästhesien, Muskelkrämpfe, Atrophie, Kraftminderung, Gangunsicherheit, Stürze, Restless Legs

- **Gefühlsstörungen**

- Hyp-,Dysästhesien, Pallhypästhesie
- Störung von Schmerz-, Temperatur- und Lagesinn

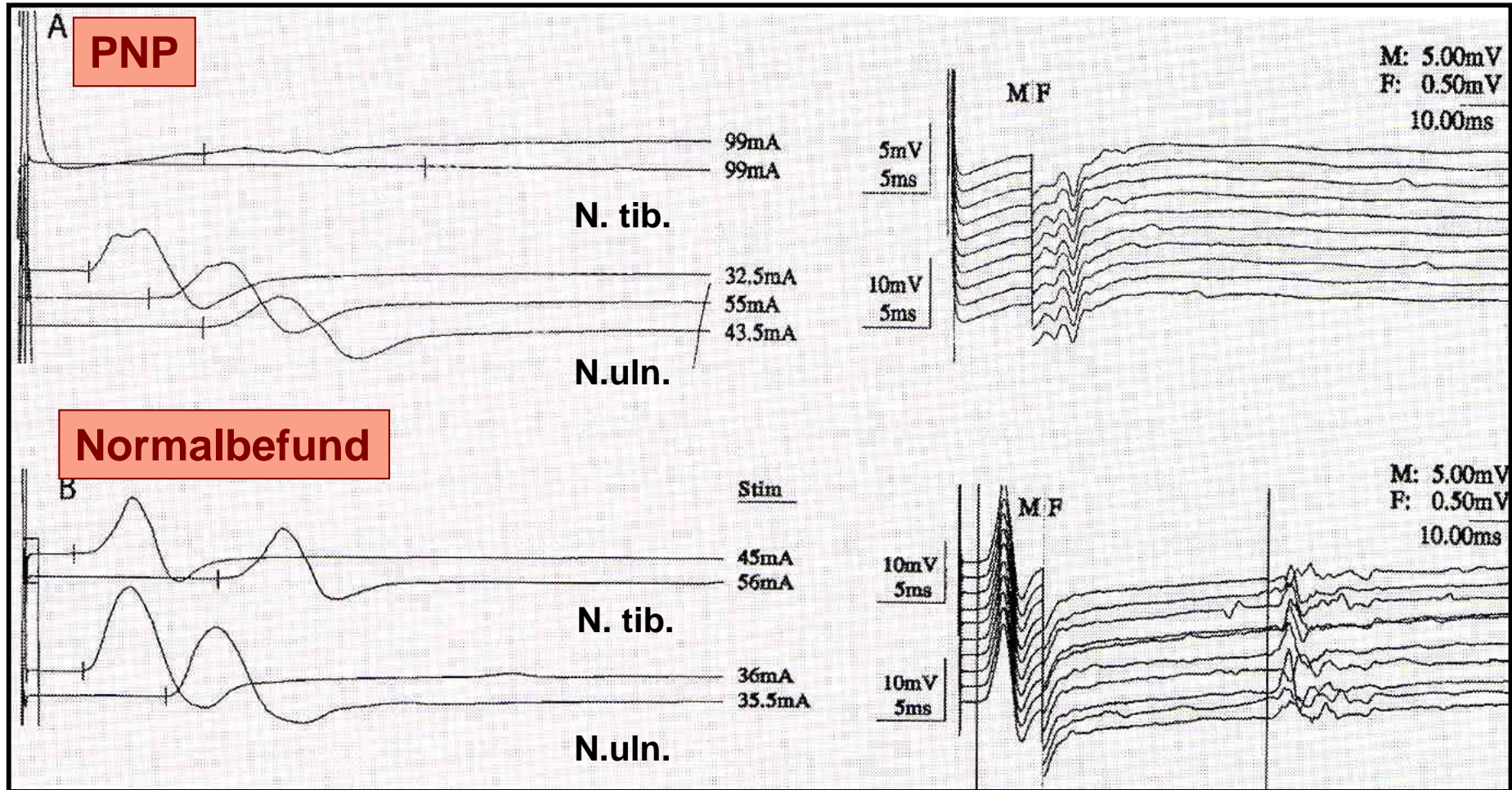
- **Muskelschwund (Atrophie)**

initial kleine Hand- und Fußmuskulatur, insbesondere IOD1 und EDB

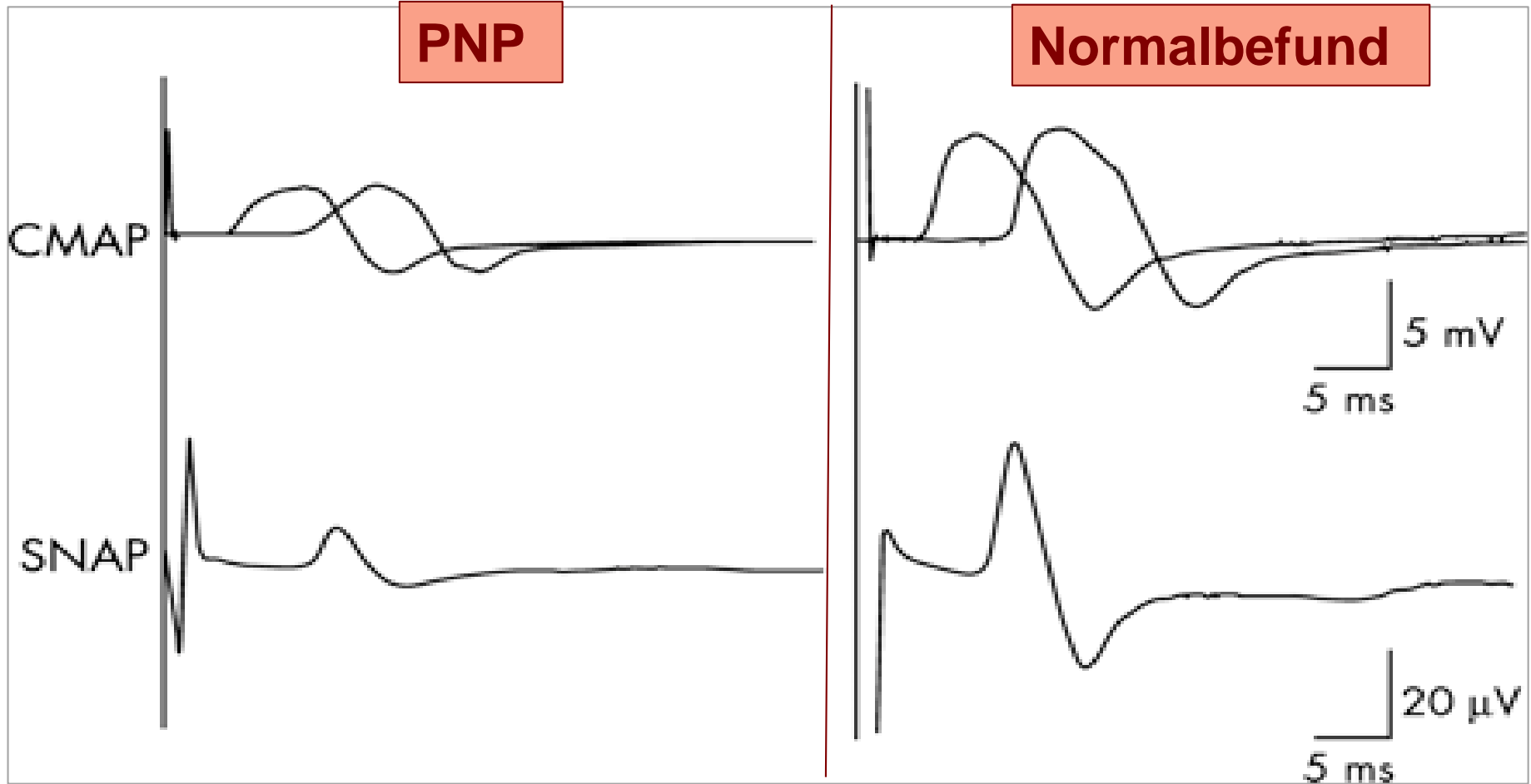
Symptome

- **Reflexe**
Abschwächung, anfangs oft Verlust d. Achillessehnenreflexe
- **Hirnnervenausfälle**
z. B. N. facialis, N. trigeminus
- **autonome Störungen**
Arrhythmien, Hypotonie, Obstipation, Erektionsstörungen
- **trophische Störungen der Haut**
Nageldystrophie, Haarverlust, Hyperpigmentierung

Nervenleitgeschwindigkeit

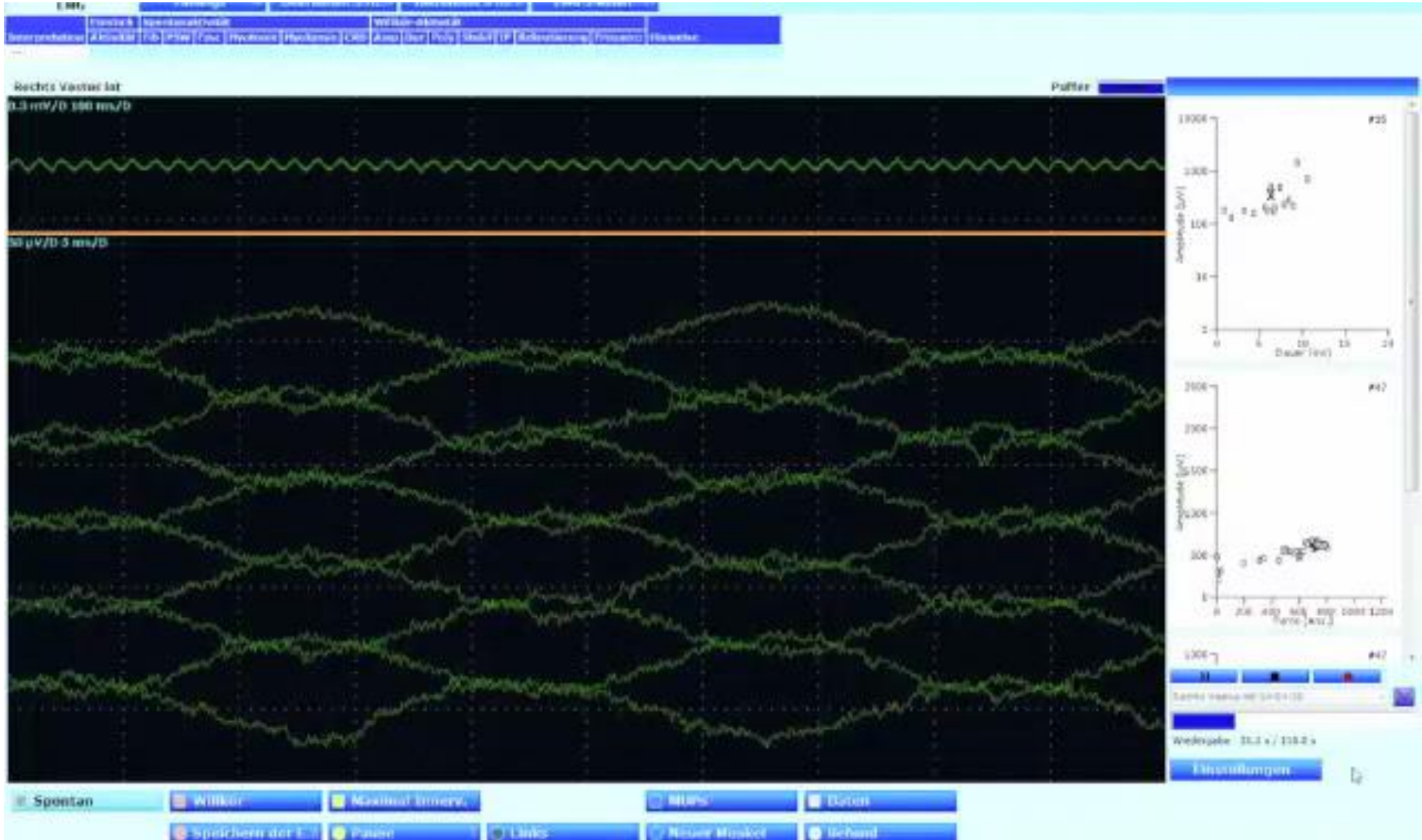


Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit



Reduktion der Amplituden

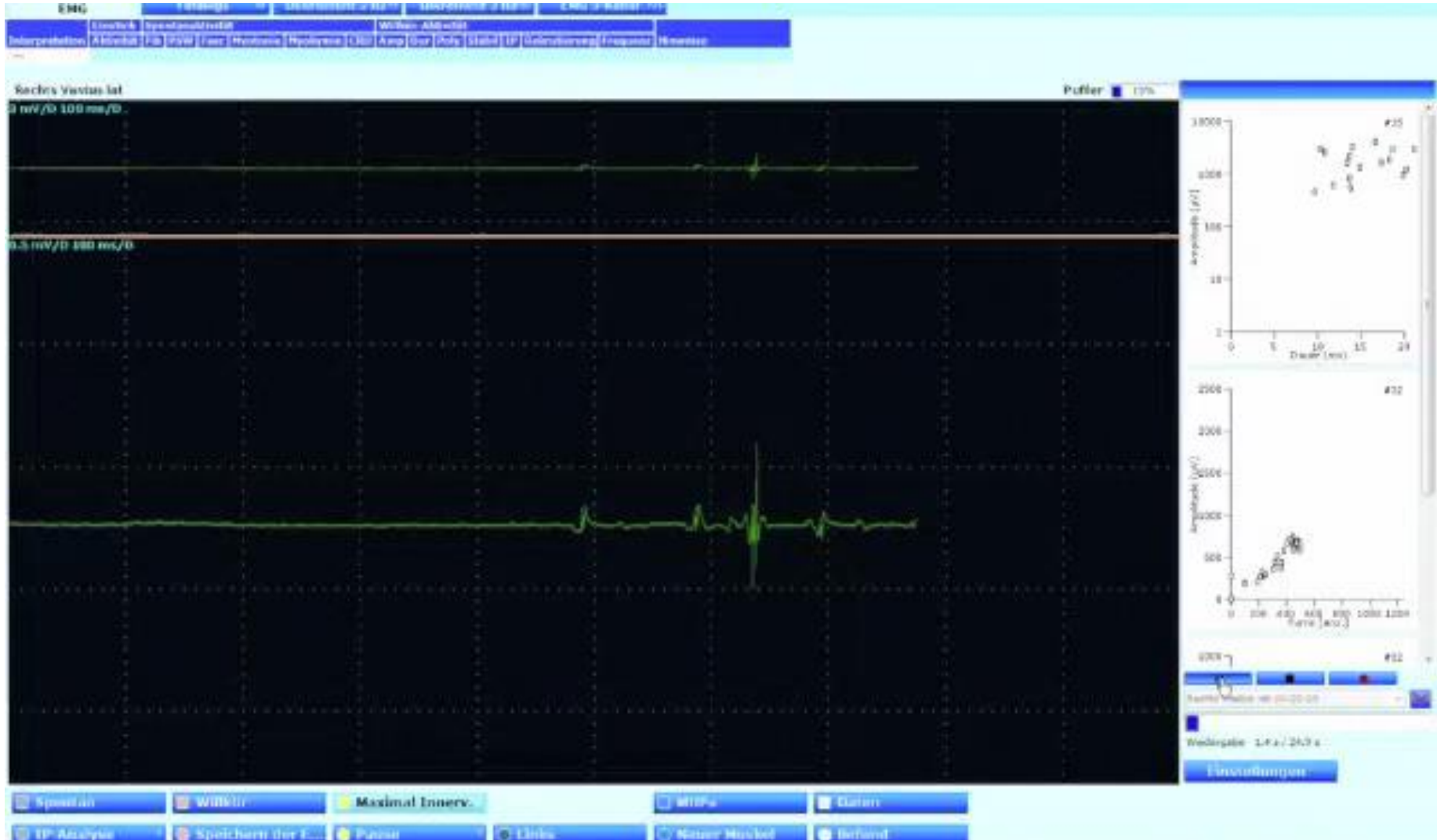
Elektromyographie (EMG)



EMG

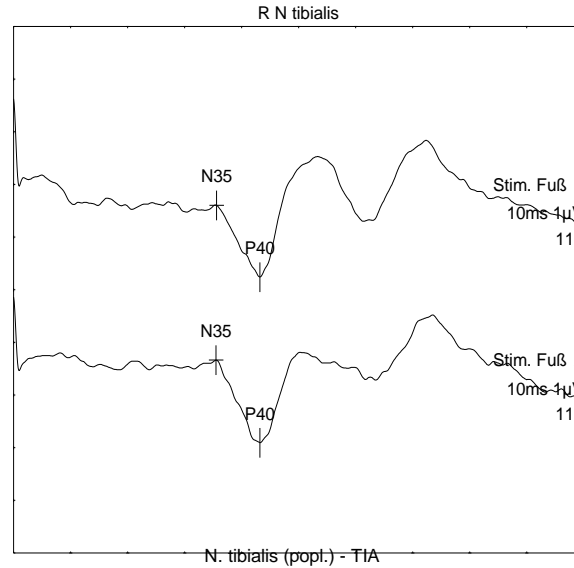
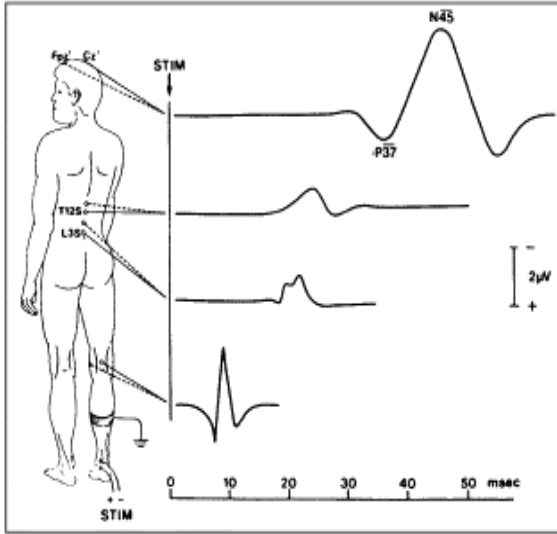


MEDICAL PARK



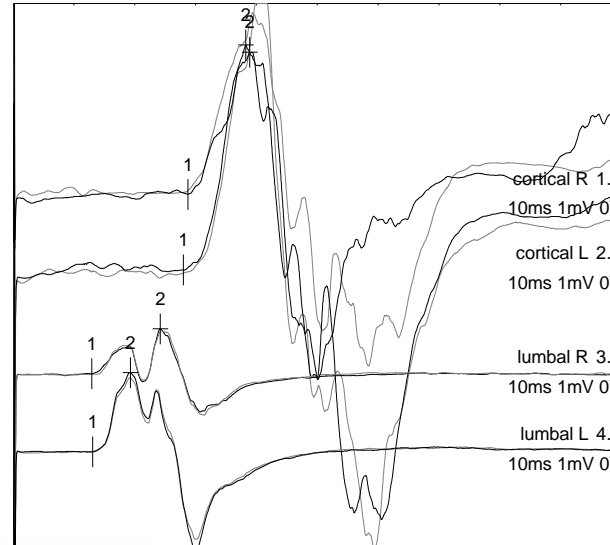
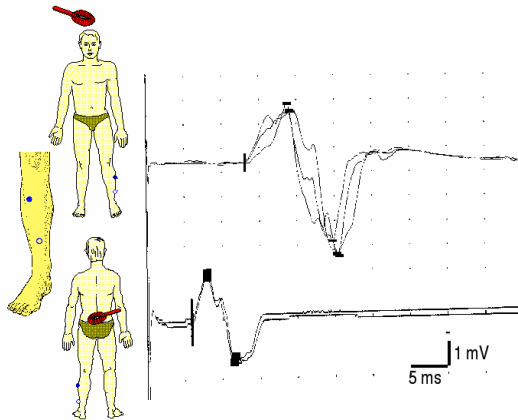
Evozierte Potentiale bei PNP

SSEP



Latenz↑/
Amplitude↓

MEP

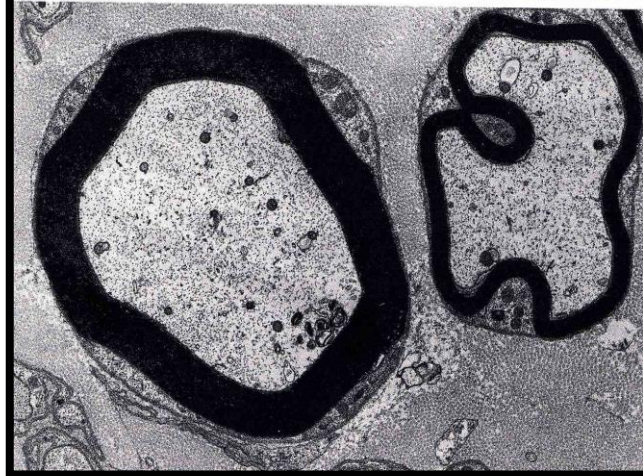
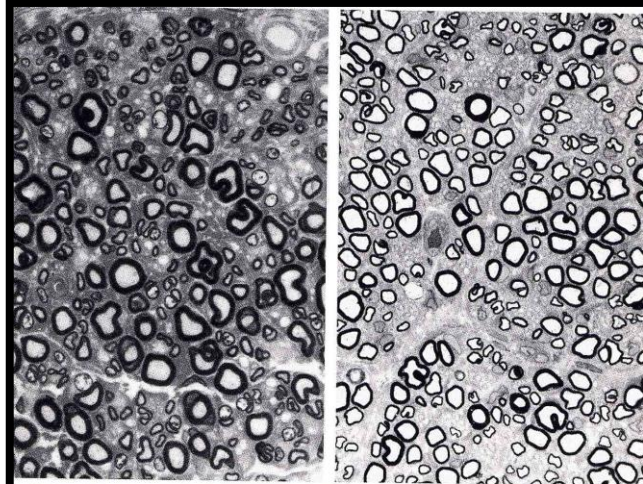


Gesamt-
und
periphere
Latenz↑/
Amplitude↓

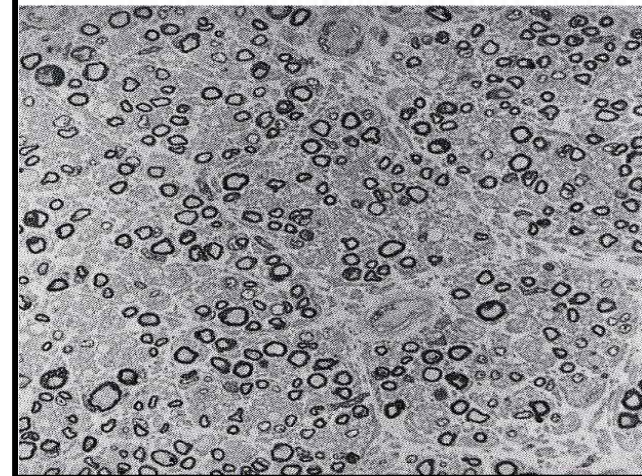
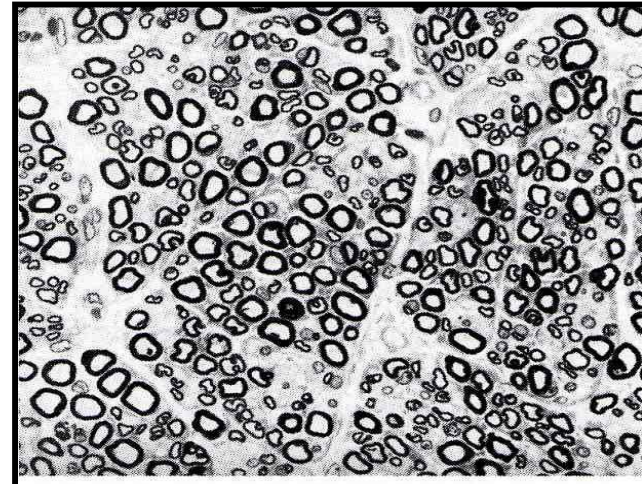
Nervenbiopsie: LM/EM



MEDICAL PARK

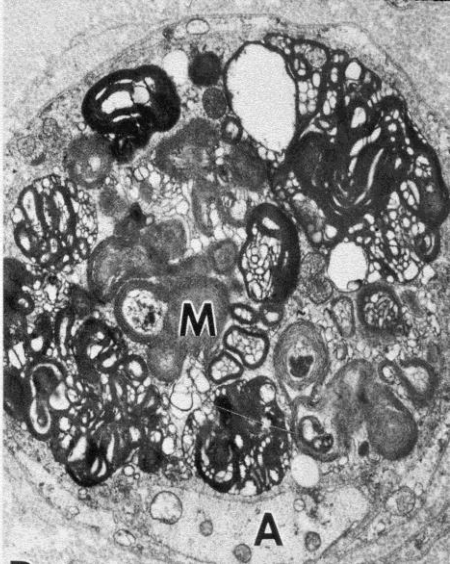
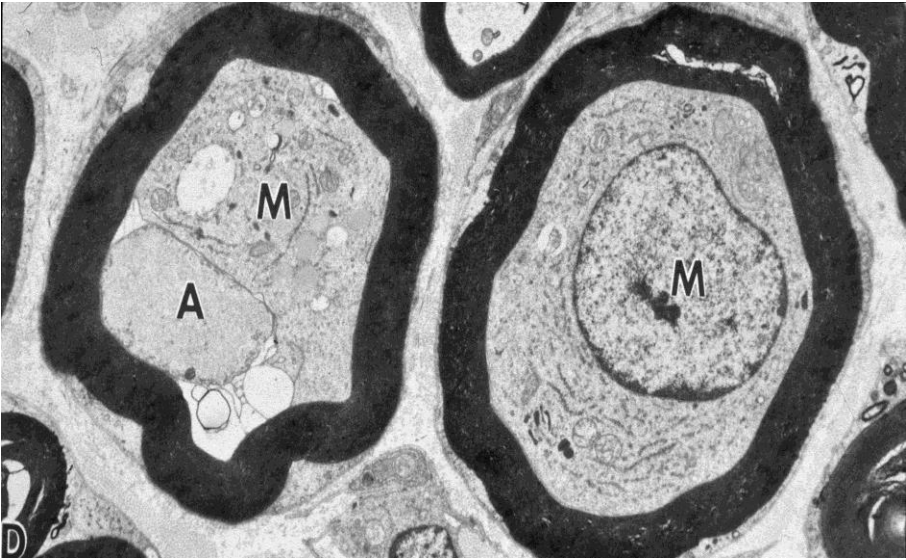


Demyelinisierung

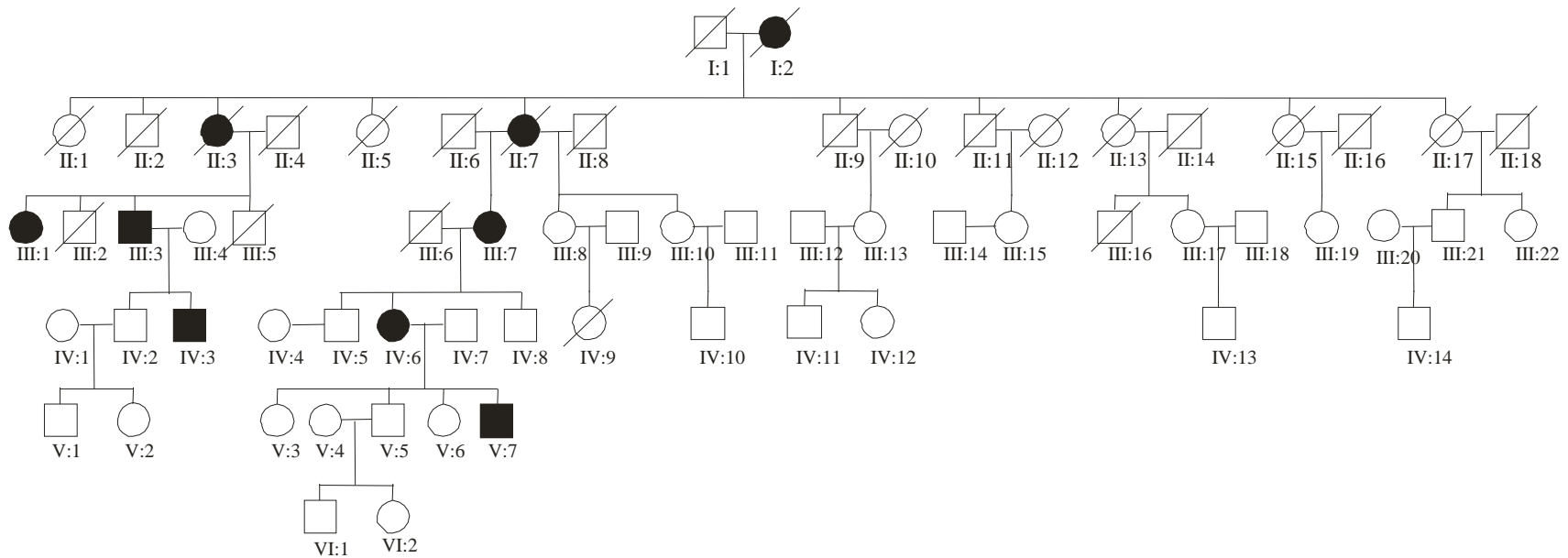


Axonaler Verlust

Nervenbiopsie

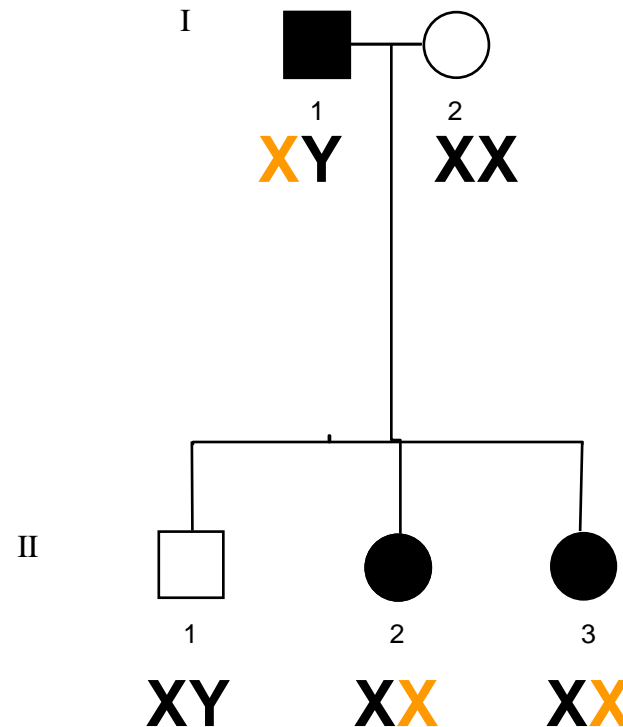


Autosomal dominanter Erbgang (CMT1, CMT2, HNPP, HNA)



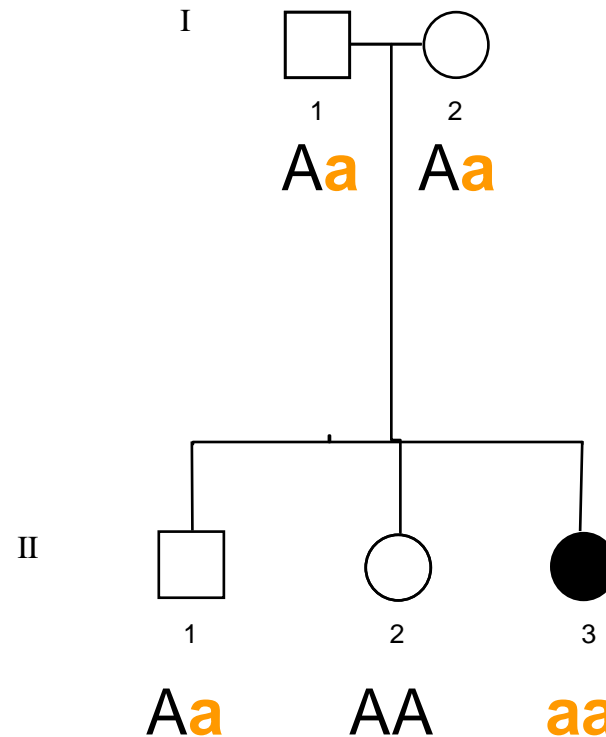
- ✓ - Erkrankte (mutierte) Anlage dominiert über gesunde Anlage
- ✓ - 50% der Folgegeneration tragen mutierte Anlage und erkranken
- ✓ - Kein Überspringen von Generationen
- ✓ - Neumutationen möglich

X-chromosomal dominanter Erbgang (HMSN X)



- ✓ Keine Vererbung von Vater auf Sohn
- ✓ Alle Töchter betroffen (erkrankte Anlage auf väterlichem X)

Autosomal rezessiver Erbgang (CMT 4)



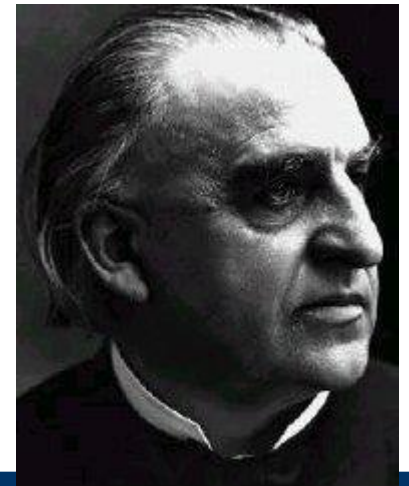
- ✓ Gesunde Eltern tragen erkrankte (mutierte Anlage)
- ✓ In der Folgegeneration sind 25% der Nachkommen erkrankt
- ✓ „Überspringen“ von Generationen möglich / häufig



- **Hereditäre Motorische und Sensible Neuropathie = HMSN**

• **Charcot-Marie-Tooth Syndrom = CMT**

- Peroneale Muskelatrophie
- Neurale Muskelatrophie



Vorkommen /Häufigkeit

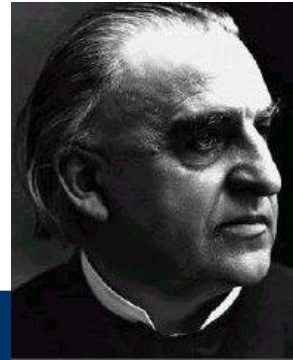
- **Häufigste erbliche Erkrankungen in der Neurologie**
- **Vorkommen/Häufigkeit (Prävalenz): 1:2500**
- **Primäre hereditäre Neuropathien**
HMSN, HNPP, HMN, HSAN
- **Sekundäre Formen**
Assoziiert mit Kleinhirnerkrankungen (spinozerebellären Ataxien), Stoffwechselerkrankungen (z.B. Porphyrien, ...), Amyloidneuropathien

Epidemiologie CMT

- **Häufigsten erblichen Erkrankungen in der Neurologie**
- **Vorkommen/Häufigkeit (Prävalenz): 1:2500**
- **ca. 70% Hereditäre CMT 1**

Klinische, neuropathologische und neurophysiologische Kriterien (Dyck 1968)

- Hereditäre **motorische und sensible** Neuropathien (**CMT**) (Synonym: Charcot-Marie-Tooth Syndrom = **CMT**)
- Hereditäre **rezidivierende fokale Neuropathien**
 - ✓ Hereditäre Neuropathie mit **Neigung zu Druckpareesen (HNPP)**
 - ✓ Hereditäre **neuralgische Amyotrophie (HNA)**
- Hereditäre **sensible und autonome** Neuropathien (**HSAN**)
- Hereditäre **motorische** Neuropathien (**HMN**)



CMT I (*PMP22, P0, LITAF*)

(CMT IA, CMT IB, CMT IC, CMT ID)

Progrediente **demyelinisierende** Neuropathie

- ✓ Beginn 1-2. Lebensdekade
- ✓ Autosomal dominanter Erbgang
- ✓ Progrediente distal symmetrische Paresen und Atrophien (primär Beine, im Verlauf Hände)
- ✓ Sensible Symptome weniger stark ausgeprägt (Pallhypästhesie)
- ✓ Hypo-, Areflexie (früh PSR und ASR reduziert)
- ✓ Hohlfuß und Krallenzehen fakultativ





MEDICAL PARK

Beispiele CMT 1



CMT II

(CMT IIA- CMT IIJ)

progrediente **axonale** Neuropathie

Klinisch nicht sicher von CMT I abgrenzbar

- ✓ Manifestation 2. (aber auch Spätmanifestationen)
- ✓ Autosomal dominanter Erbgang
- ✓ Progrediente distal symmetrische Paresen und Atrophien (primär Beine, im Verlauf Hände)
- ✓ Sensible Symptome häufig stark ausgeprägt (Pallanästhesie bimallollar)
- ✓ Hypo-, Areflexie (insb. ASR bei erhaltenen PSR)
- ✓ Hohlfuß und Krallenzehen selten





Beispiele: CMT 2



CMT X (GJB2)

(CMT X1 - CMT X4)

progrediente **axonale** und **demyelinisierende** Neuropathie

- ✓ Manifestation 1.-2. Lebensdekade
- ✓ X-chromosomal (keine Vater-auf-Sohn Vererbung)
- ✓ Männer in der Regel stärker betroffen
- ✓ Progredient distal symmetrisch
(primär Beine, im Verlauf Hände)
- ✓ Sensible Symptome häufig
stark ausgeprägt (Schmerzkrisen)
- ✓ Hypo-, Areflexie wie CMT II
- ✓ Hohlfuß und Krallenzehen selten
- ✓ Zentrale Beteiligung beschrieben
(Paraspastik, zerebelläre Symptome, zentrales SAS)



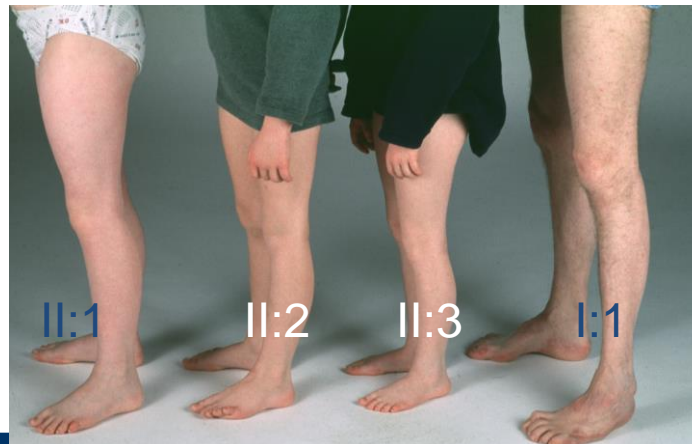
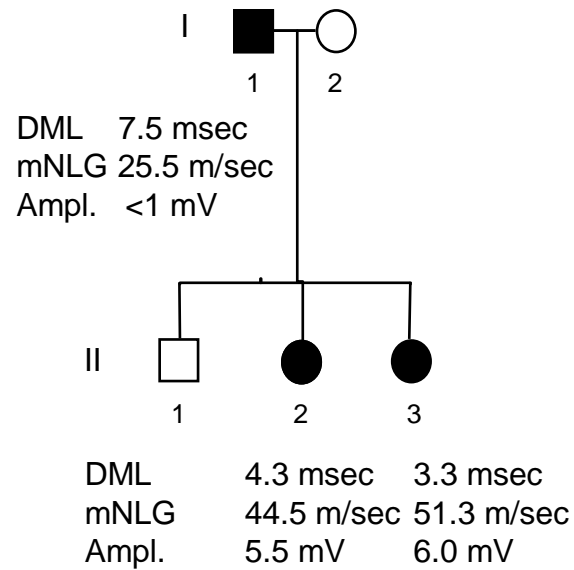
CMT X (GJB2)

(CMT X1 - CMT X4)





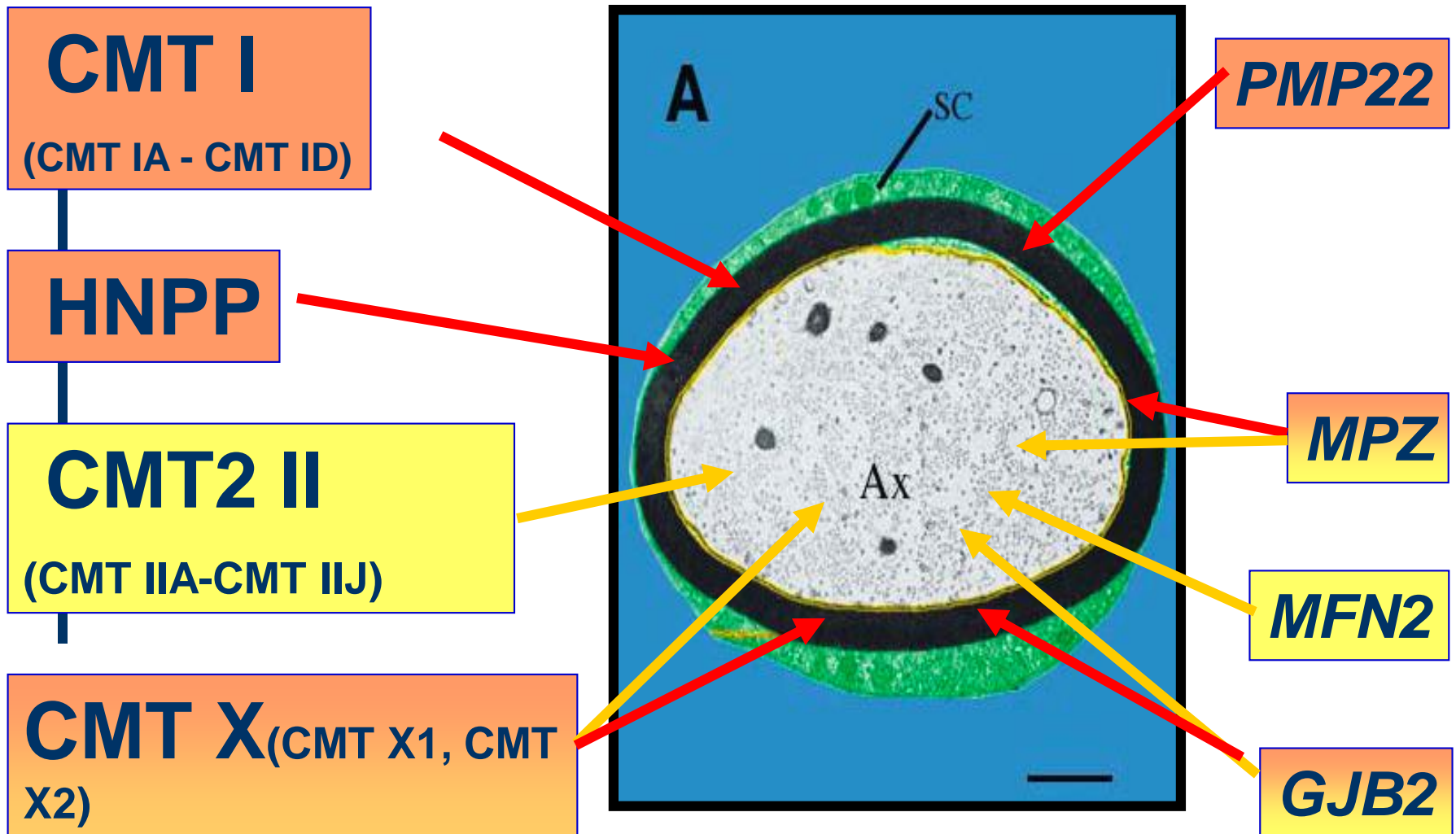
Beispiele CMT X: GJB1 Leu24Met



Beispiele CMT X



„Häufigere“ Gene bei CMT



Type	Gene/locus	Specific phenotype
<i>Autosomal dominant</i>		
<i>CMT1 (AD CMT1)</i>		
CMT 1A	Dup 17p (PMP22) PMP22 (point mutation)	Classic CMT1 Classic CMT1/DSD/CHN
CMT 1B	MPZ	CMT1/DSD/CHN/CMT2
CMT 1C	LITAF	Classic CMT1
CMT 1D	EGR2	Classic CMT1/DSD/CHN
CMT 1	NEFL	CMT2 but can have slow MCVs in CMT1 range +/- early onset severe disease
<i>Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP)</i>		
HNPP	Del 17p (PMP-22) PMP-22 (point mutation)	Typical HNPP Typical HNPP
<i>X linked CMT1 (CMT 1X)</i>		
CMT 1X	GJB1	Males CMT1(+/- patchy MCVs)/females CMT2
<i>Autosomal recessive CMT1 (AR CMT1)</i>		
CMT4A	GDAP1	CMT1 or CMT2 usually early onset and severe/vocal cord and diaphragm paralysis described/rare AD CMT2 families described
CMT4B1	MTMR2	Severe CMT1/facial/bulbar/focally folded myelin
CMT4B2	MTMR13	Severe CMT1/glaucoma/focally folded myelin
CMT4C	KIAA1985	Severe CMT1/scoliosis/cytoplasmic expansions
CMT4D (HMSNL)	NDRG1	Severe CMT1/gypsy/deafness/tongue atrophy
CMT4E	EGR2	CMT1/DSD/CHN phenotype
CMT4F	PRX	CMT 1/more sensory/focally folded myelin
CCFDN	CTDP1	CMT 1/gypsy/cataracts/dysmorphic features
HMSN Russe	10q22-q23	CMT1
<i>Autosomal dominant CMT2 (AD CMT2)</i>		
CMT 2A	KIF1Bβ (?)	Classic CMT2
CMT 2A	MFN 2	Classic CMT2/more progressive/optic atrophy
CMT 2B	RAB7	CMT2 with predominant sensory involvement and sensory complications
CMT 2C	12q23-q24	CMT2 with vocal cord and respiratory involvement
CMT 2D	GARS	CMT2 with predominant hand wasting/weakness or dHMN-V
CMT 2E	NEFL	CMT2 but can have slow MCVs CMT1 range +/- early onset severe disease
CMT 2F	HSP27	Classic CMT2 or dHMN-II
CMT 2G	12q12-q13.3	Classic CMT2
CMT 2L	HSP22	Classic CMT2 or dHMN-II
CMT 2	MPZ	CMT 1 or CMT2
CMT 2 (HMSNP)	3q13.1	CMT2 with proximal involvement
<i>Autosomal recessive CMT 2 (AR CMT2)</i>		
ARCMT2A	LMNA	CMT2 proximal involvement and rapid progression described/also causes muscular dystrophy/cardiomyopathy/lipodystrophy
ARCMT2B	MED25	Typical CMT2

Schwerhörigkeit CMT4A (NDRG1)



Skoliose CMT 4C (SH3TC2)



Autosomal rezessive HMSN

Tab. 4 Genetik der Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie 4^a

Subtyp	Gen	Pathologisches Muster	Klinische Besonderheiten
CMT4A	<i>GDAP1</i>	Axonal/demyelinisierend	
CMT4B1	<i>MTMR2</i>	Demyelinisierend, Myelinausfaltungen	
CMT4B2	<i>SBF2</i>	Demyelinisierend, Myelinausfaltungen	z. T. mit Glaukom
CMT4C	<i>SH3TC2</i>	Demyelinisierend	Häufig früh einsetzende, hochgradige Skoliose
CMT4D	<i>NDRG1</i>	Demyelinisierend	Schwerhörigkeit/Taubheit, häufiger in Sinti und Roma
CMT4E	<i>EGR2</i>	Demyelinisierend	
CMT4F	<i>PRX</i>	Demyelinisierend	Früher Beginn, langsam progredient, schlechte elektrische Erregbarkeit
CMT4H	<i>FGD4</i>	Demyelinisierend	Früher Beginn, langsam progredient
CMT4J	<i>FIG4</i>	Axonal/demyelinisierend	Variables Manifestationsalter, proximale und distale Muskulatur etwa gleich stark betroffen

^aAutosomal-rezessive Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie.



Was bedeutet „schwer betroffen“ ? MEDICAL PARK



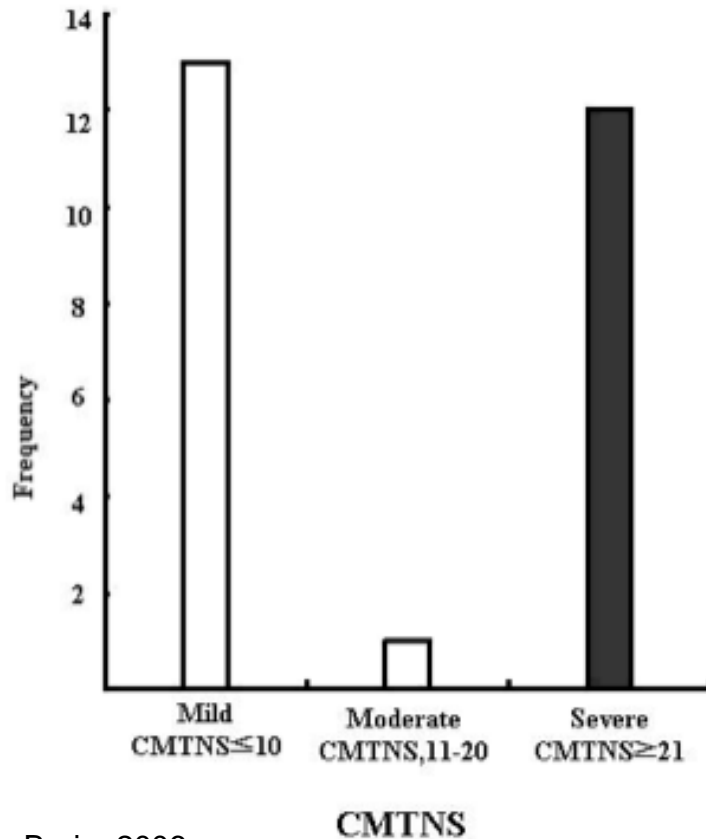
MFN2



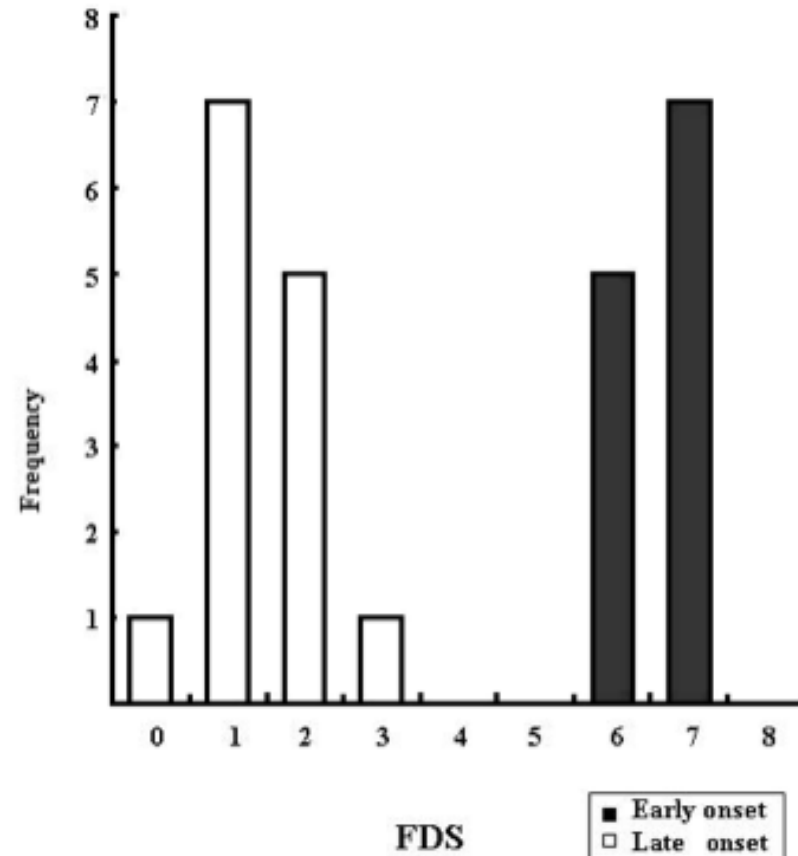
PMP22 Punktmutation

Spektrum der MFN2 Mutationen (24% aller axonalen HMSN)

- Früh-Manifestation
mit schwerem



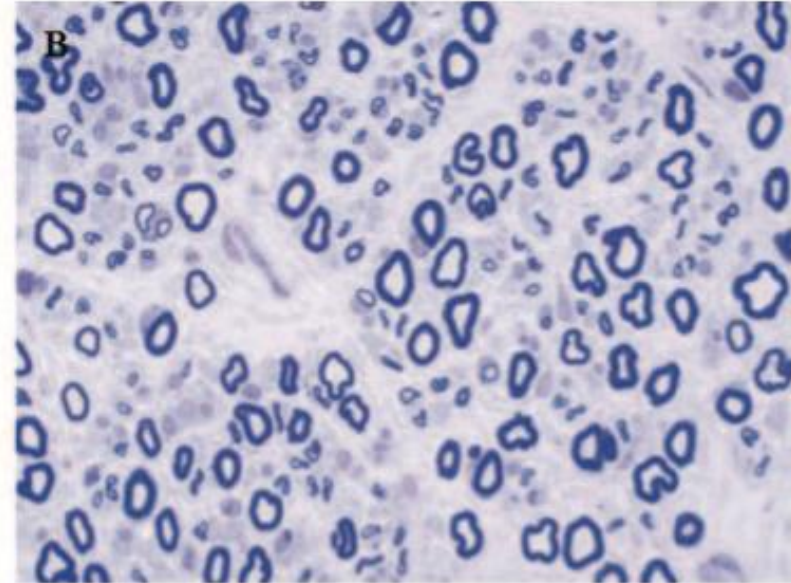
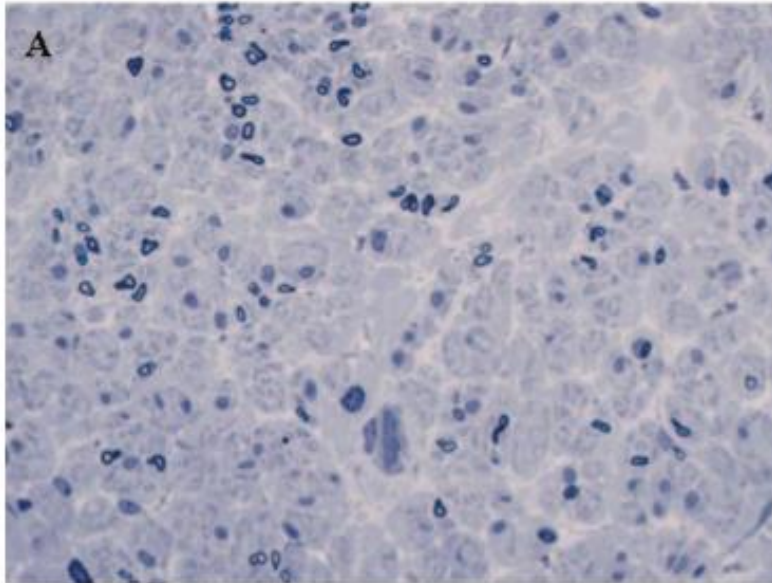
- Spät-Manifestation
mit leichtem Phänotyp



Spektrum der MFN2 Mutationen

- Früh-Manifestation mit schwerem Phänotyp

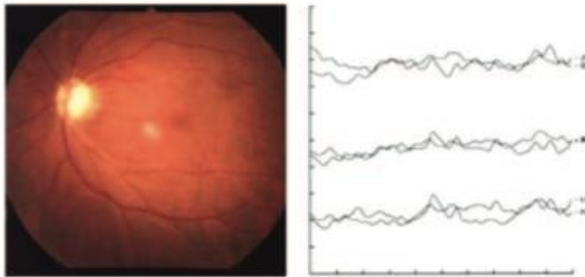
- Spät-Manifestation mit leichtem Phänotyp



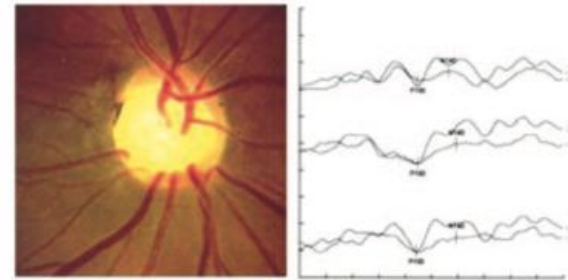
Spektrum der MFN2 Mutationen

Atrophie des Sehnerven in schweren Fällen

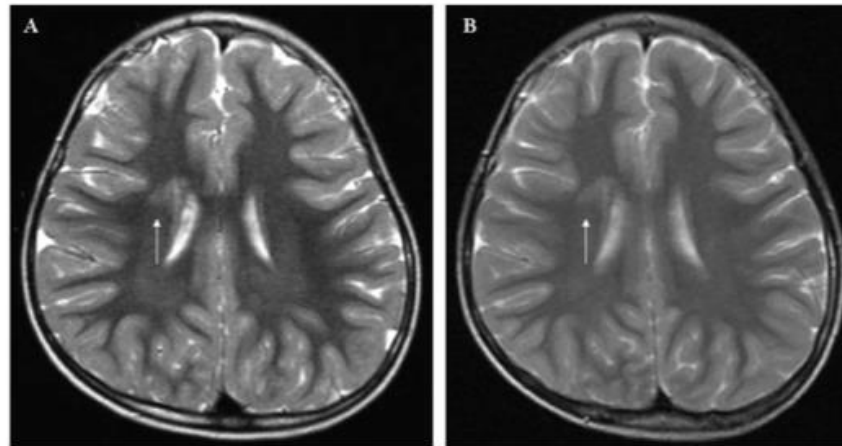
(A) FC1 (II-3), c.1090C→T, p.R364W



(B) FC6 (II-6), c.1090C→T, p.R364W

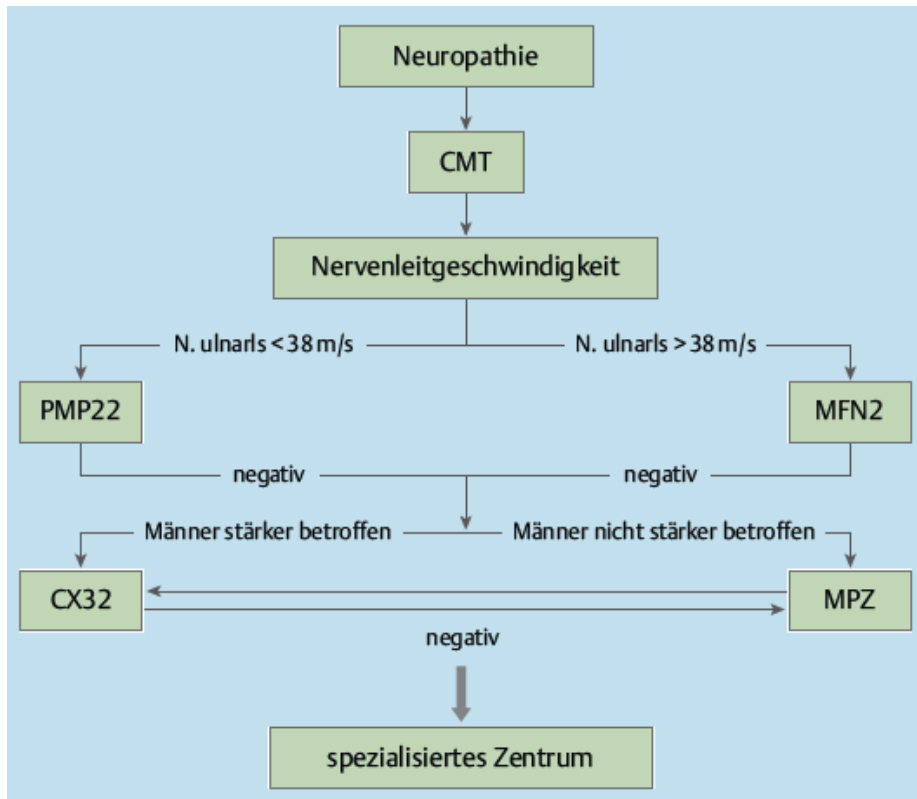


Gehirn Läsionen





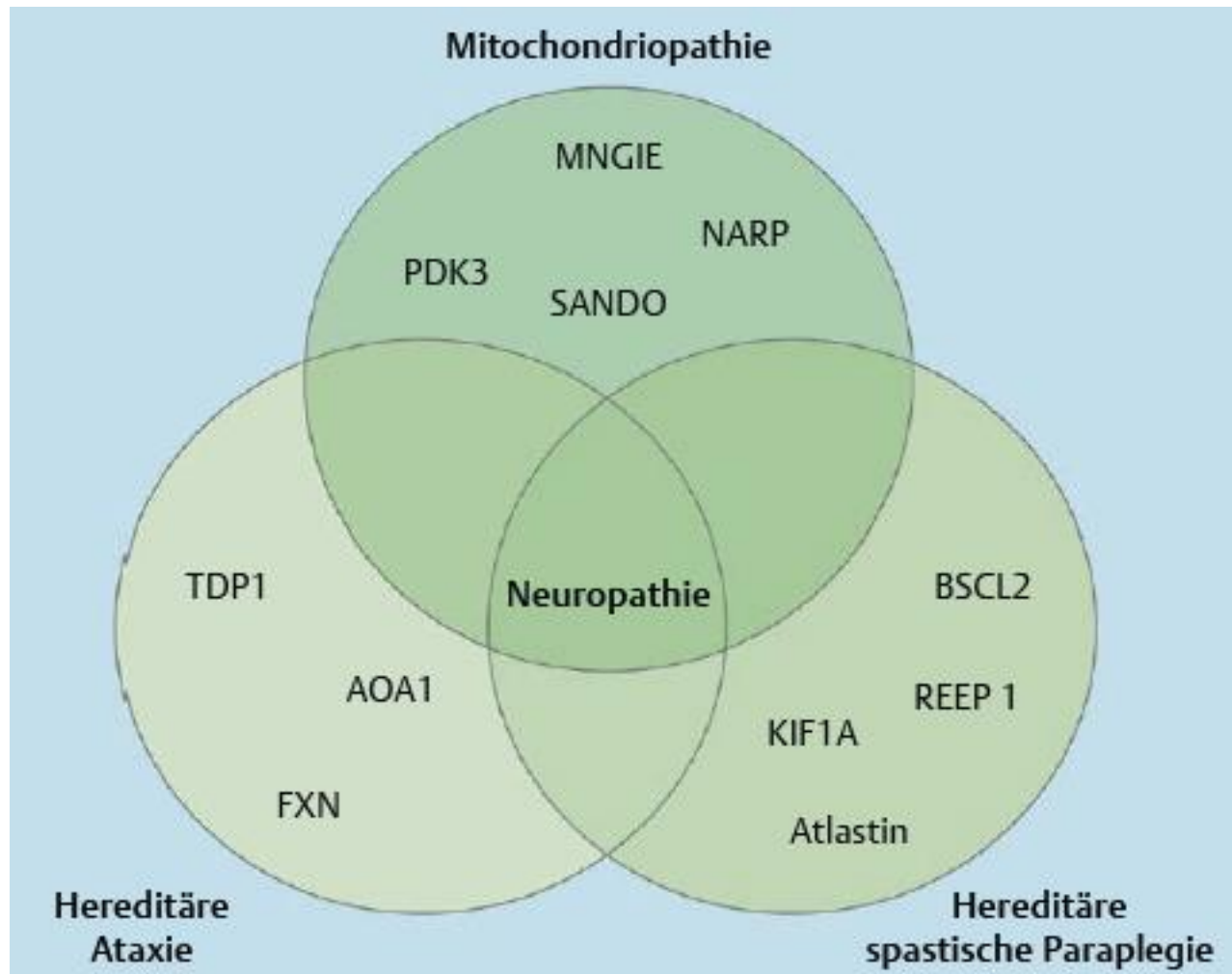
Genetische Diagnostik der CMT



	CMT1	CMT2	HNPP	Total
Number of patients	355	151	83	589
Positively diagnosed patients	233 (66%)	53 (35%)	53 (64%)	339 (58%)

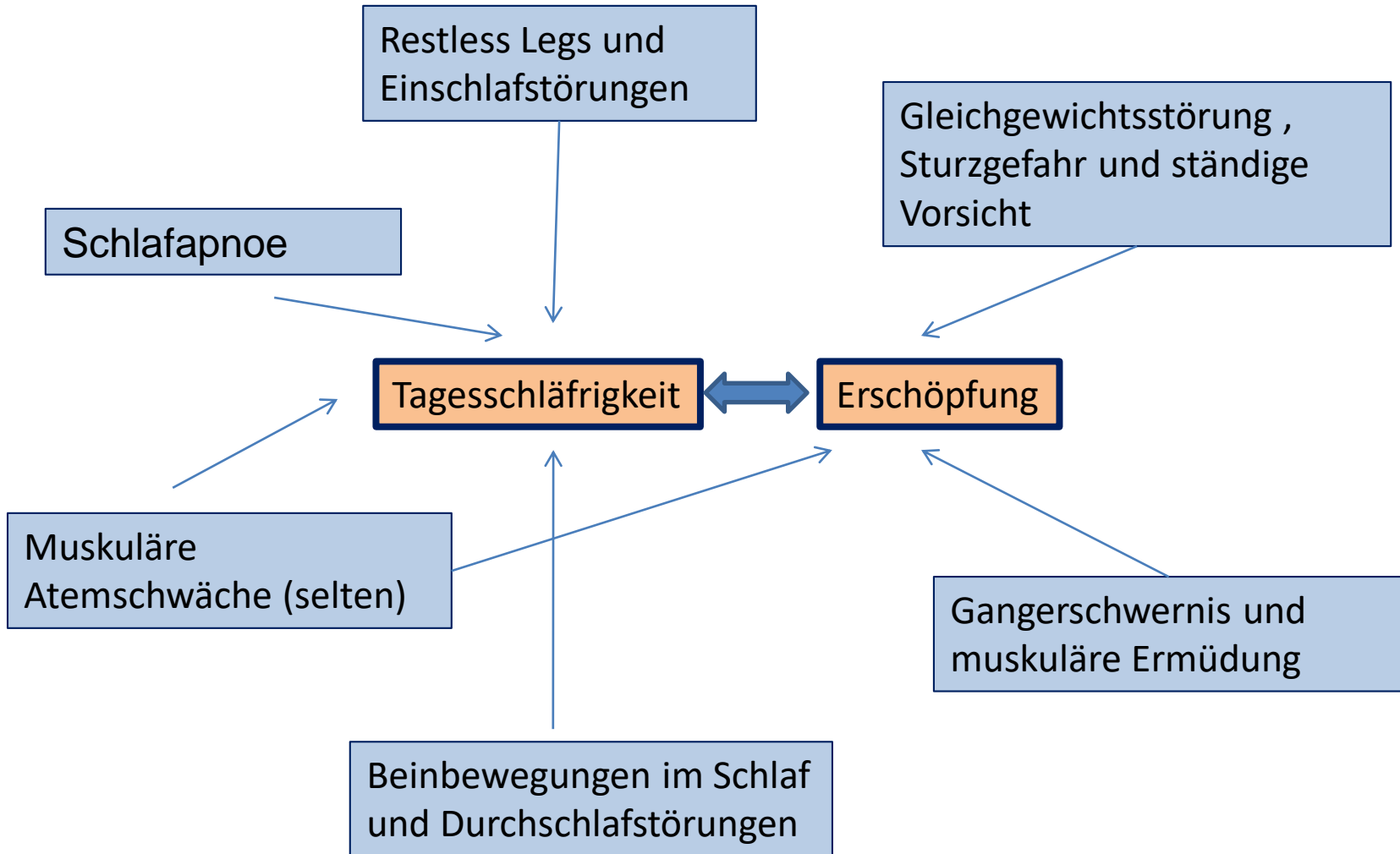
Gess et al., 2012

CMT und andere genetische Krankheiten mit Polyneuropathie





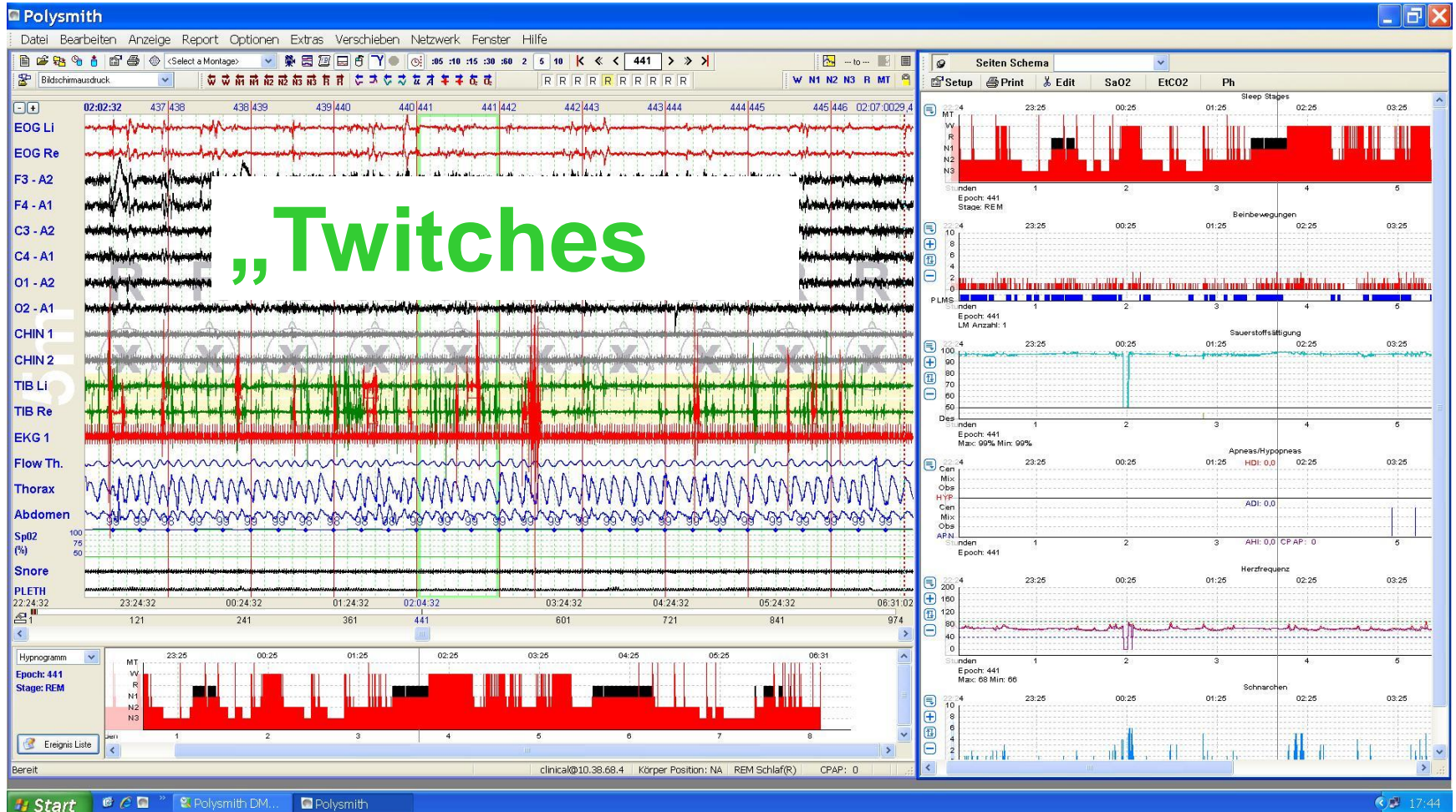
Tagesschläfrigkeit und Erschöpfung



Schlaf bei CMT

	CMT	Kontrollen
n	227	234
„schlechte Schläfer“ (PSQI >5)	79,3%	17,2%
RLS	18,1%	5,6%
Schweregrad des RLS (IRLS)	19,3	7,4
	Schweregrad des RLS signifikant korreliert mit - reduzierter Schlafqualität - Tagesschläfrigkeit (ESS) - quality of life (SF-36)	

Schlaflabor-Befunde bei CMT





CMT

Polysomnographie-Studie

n	38
Alter	48 (SD 12,7)
M : F	11:27
CMT Ia (CMT1A)	29
CMT Ib (CMT1B)	6
CMT II (CMT2)	0
CMT X (CMTX)	5
„schlechte Schläfer“ (PSQI>5)	73,7%
ESS >10	44,7%
AHI >10/h	28,9%

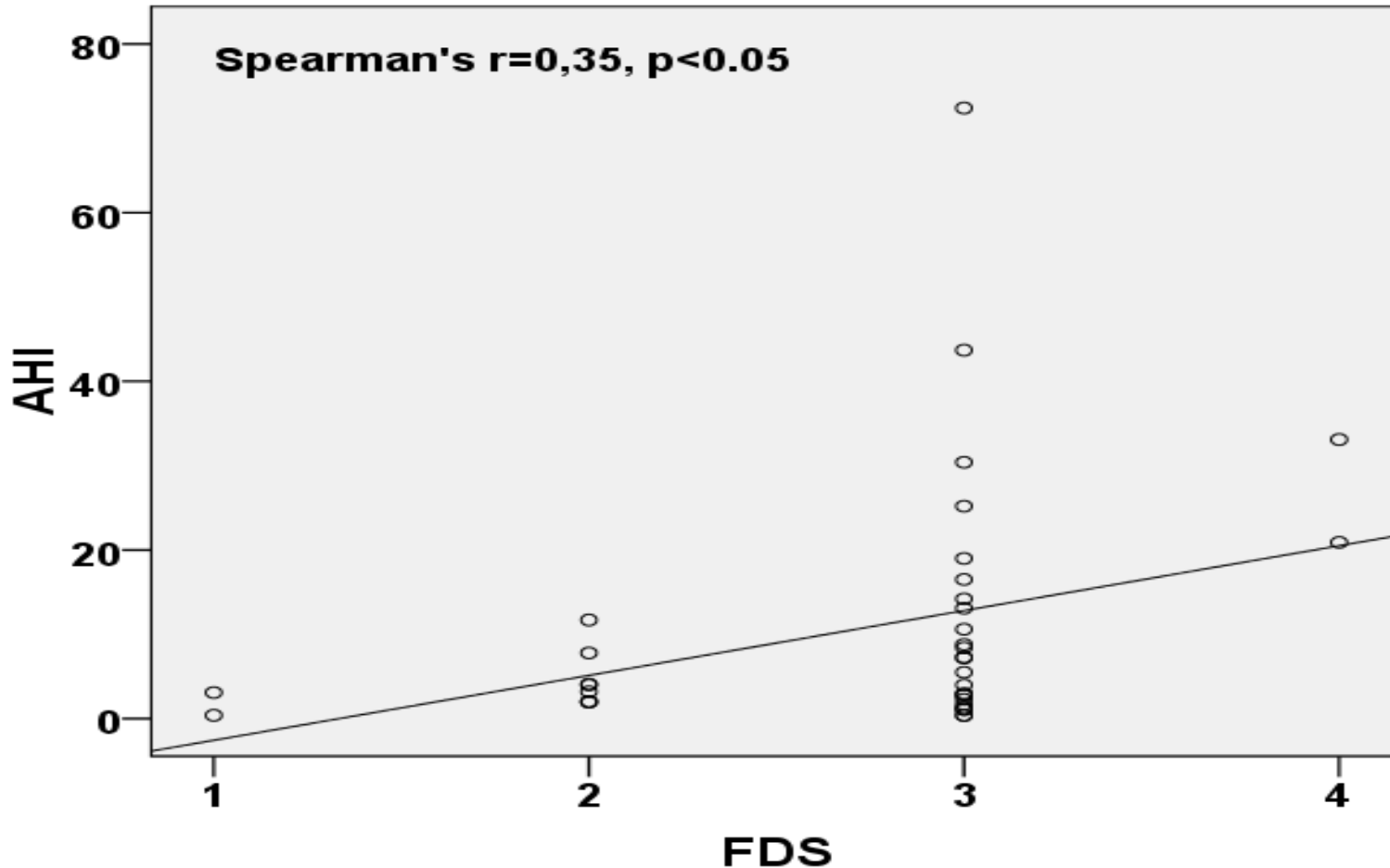
CMT

Polysomnographie-Studie

RLS-Prävalenz	50%
Schweregrad des RLS (IRLS)	24,4 (SD 9,1)
Schweres RLS (IRLS >20)	14 von 19 Patienten (73,7%)
PLM-Index	19,6/h (SD 25,7)
PLM-Index >5/h	57,9%
Arousalindex	10,9/h (SD 19,8)



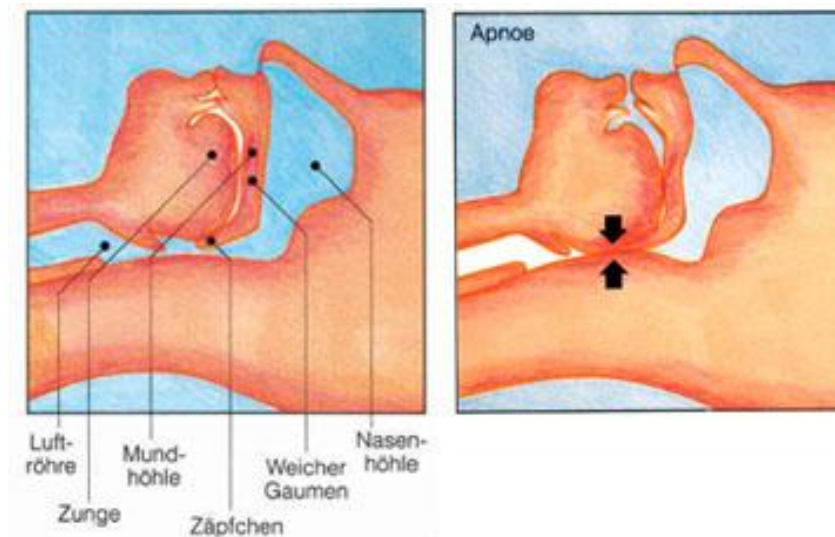
Schwere CMT = schwereres OSAS



Grad der neurologischen Beeinträchtigung (FDS – Skala)

CMT und schlafbezogene Atemstörungen

- Obstruktive Schlafapnoe durch Kollaps der oberen Atemwege
- Minderatmung im Schlaf durch Schwäche der Atemmuskulatur



CMT und Restless Legs

- Bewegungsdrang und Missempfindungen in den Beinen
- Auftreten ausschließlich in Ruhe
- Verstärkung abends und nachts
- Linderung durch Bewegung

Restless Legs...

- treten oft bei Polyneuropathien auf, besonders oft bei CMT und HSAN
- können zu Einschlaf- und Wiedereinschlafstörungen führen
- können gemeinsam mit störenden Beinbewegungen im Schlaf auftreten



Erektile Dysfunktion Hyperhidrosis, seltene Symptome

- ED bei HMSN
- Vermehrtes Schwitzen
- Gleichgewichtsstörung
- Schluckstörungen

Erschöpfung und CMT

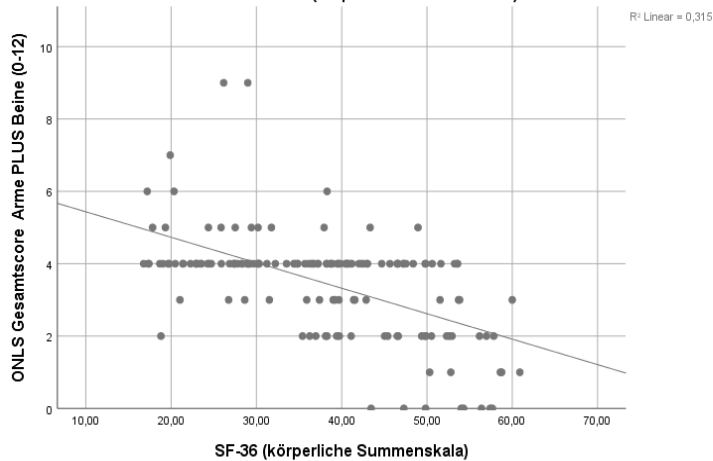
	HMSN-Patienten	Kontrollen
n	227	234
„schlechte Schläfer“	79,3%	17,2%
krankhafte Tagesschläfrigkeit	32,2%	12,2%
RLS	18,1%	5,6%
Schweregrad des RLS (IRLS)	19,3 Pkte.	7,4 Pkte.
	Schweregrad des RLS signifikant korreliert mit - reduzierter Schlafqualität - Tagesschläfrigkeit (ESS) - reduzierter Lebensqualität (SF-36)	

Lebensqualität bei CMT

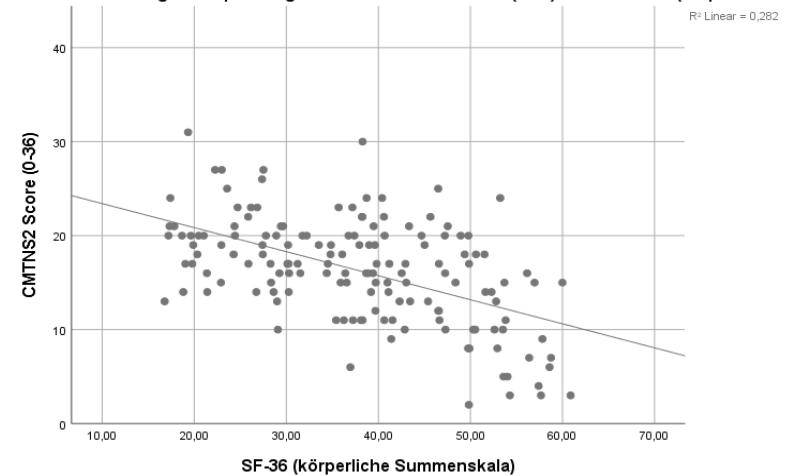
ONLS

CMT-NSv2

Einfache Streuung mit Anpassungslinie von ONLS Gesamtscore Arme PLUS Beine (0-12) Schritt: SF-36 (körperliche Summenskala)



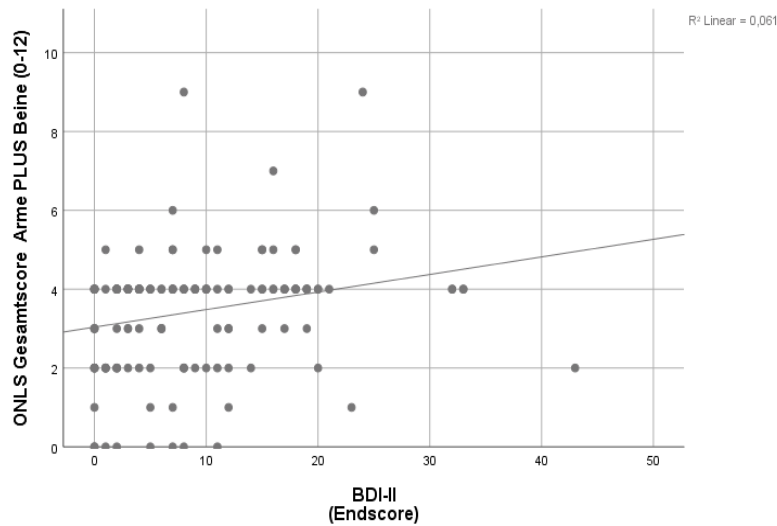
Einfache Streuung mit Anpassungslinie von CMTNS2 Score (0-36) Schritt: SF-36 (körperliche Summenskala)



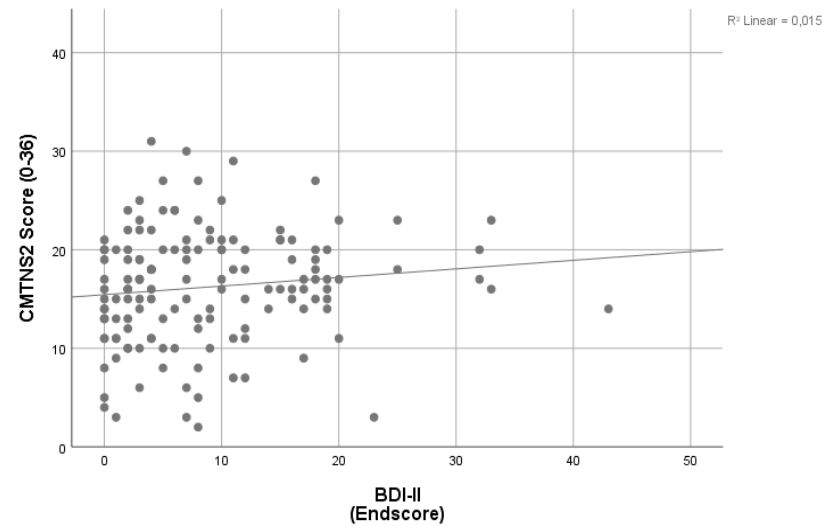


Depressivität bei CMT

ONLS



CMT-NSv2





MEDICAL PARK

Welche Fragen haben Sie???

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

