

# Charcot-Marie-Tooths sykdom (CMT)

Charcot-Marie-Tooths sykdom (CMT) er den mest vanlige formen for arvelig nevropati og inndeles igjen i flere undergrupper. Det finnes to hovedtyper av CMT, type 1 og 2. Begge har oftest dominant arvegang, dvs. at sykdommen kan nedarves uavhengig av kjønn fra generasjon til generasjon. Autosomalt dominant og recessiv arvegang er vanlige begreper i omtale av CMT og det redegjøres kort for dette i det nedenstående:

Vi har 23 kromosomer, hvorav 22 er autosomer og ett kjønnskromosom (X eller Y). I alle celler utenom kjønnscellene (sædcellene og eggcellen) har vi to kopier av hvert av disse kromosomene. De to kopiene av samme kromosom anses å være *homologe*, men er likevel ikke helt like. Et gen for en bestemt egenskap har en fast plass (locus) på et kromosom. Det kan imidlertid være ulike varianter (alleler eller genutgaver) på et gitt locus på to homologe kromosomer. Dette medfører små ulikheter fra individ til individ, selv om hoveddelene er like.

Et *autosomalt dominant* gen sitter på et autosom og blir uttrykt i det vi kaller en heterozygot tilstand. Genet behøver da bare å være til stede på det ene av to homologe kromosomer for å bli uttrykt. Dette er i motsetning til *autosomalt recessive* gener, som må være til stede på begge homologe kromosomer for å bli uttrykt. Det betyr at et autosomalt dominant gen kun trenger å arves fra én av foreldrene for at egenskapen (sykdommen) det koder for skal uttrykkes, mens recessive gener må arves fra begge foreldrene for å gi sykdom.

Selv om cellene kopierer DNA-molekylene med stor nøyaktighet, skjer det noen ganger feil, slik at rekkefølgen av baser i genet bli forandret, og det oppstår *mutasjoner*. Mange av CMT-formene skyldes mutasjoner. Se for øvrig mer om arv i linken nevnt under avsnittet om Svangerskap nedenfor.

## CMT1

Type 1 inndeles igjen i type 1A til F. Alle undergruppene gir forstyrrelser i isolasjonen rundt de perifere nervetrådene (demyelinisering) som igjen medfører at signalene transporteres langsommere langs nervetrådene. Nerveledningshastigheten er sterkt redusert med verdier som i armene minst representerer 25 % reduksjon og i bena enda mer. Ved type 1a, som er den vanligste, finner man en duplikasjon ("fordobling") av PMP22 regionen inkludert PMP22 genet, en slik duplikasjon er rapportert hos 70 % av CMT1 pasientene. Andre pasienter med klinisk bilde som CMT1 har en mutasjon i selve PMP22 genet (2 %), mutasjoner i MPZ genet, LITAF, EGR2 eller NEFL (1, 2, 3). Flere laboratorier kan analysere disse genene (4, 5) og med neste generasjons sekvensering kan enda flere mutasjoner kartlegges (6). Ved klinisk typisk CMT 1 vil man da finne årsaken hos en stor andel av de som testes.

Ved CMT1 begynner symptomene som regel før 20 års alder. Det dreier seg om muskelsvinn og lammelser i bena, spesielt leggene, og det typiske bilde preges av "storkelegger". Varierende grad av forstyrrelser i hudfølelse og vibrasjonssans forekommer hos de fleste. Sykdommen kan spre seg langsomt slik at den også påvirker underarmer og hender, med muskelsvinn og svakhet. Hendene kan etter hvert få preg av såkalt "klohånd".

Gangvansker blir etter hvert dominerende, og skyldes en kombinasjon av lammelser og koordinasjonsforstyrrelser på grunn av at også sensoriske nerver ("følenerver" fra hud, ledd osv.) rammes. Drop-fot og ustabilitet i anklene er også typisk. Et annet svært vanlig trekk er hulfotdannelse ("pes cavus") og "hammertær" hos disse pasientene. Belastningssmerter kan hos noen være utpreget, men ellers er spontane smerter sjeldne. Dog kan nevrogene smerter forekomme og tynne smerteførende fibre i hudens epidermis (det overfladiske cellelag) kan være redusert (såkalt tynnfibernevropati) (7).

I mikroskop kjennetegnes sykdommen av uttalt demyelinisering (svinn av myelin) og hypertrofi ("fortykkelse") av nervene, som i 1/3 av tilfellene lar seg påvise klinisk (ved at man kan kjenne at nervene er fortykket). Mikroskopisk sees segmental demyelinisering med såkalte løkformasjoner ("onion bulb formations") som skyldes at man har gjentatte prosesser med ødeleggelse av myelin og nydannelse av myelin med deling av Schwannske celler (som egentlig utgjør myelinet).

## **CMT2**

Dette er den aksonale eller nevronale formen hvor selve nervecelleutløperen, aksonet er rammet av sykdomsprosessen. Den preges først og fremst av aksonal degenerasjon og lite demyelinisering med bare lett reduserte eller normale ledningshastigheter i de perifere nervene. Såkalte MFN2 (mitofusin)-mutasjoner er hyppigst. Sjeldnere er MPZ- og en rekke andre typer mutasjoner. Per i dag vil man ved klinisk typisk CMT2 bare finne den molekylærgenetiske årsaken hos noen av pasientene.

Det er beskrevet enkelte CMT-kasus med tilleggsfenomener som synsnerveskade, nystagmus (ufrivillige, rykkvise øyebevegelser), hormonforstyrrelser, epilepsi, ryggmargsbrokk og skjelving i hendene (benign aksjonstremor). Disse er ellers klinisk nokså lik type 1, men nervene blir ikke i samme grad fortykket. De begynner ofte senere enn type 1 og hulfottendensen er mindre vanlig.

For CMT1 og 2 har det hittil ikke vært noen helbredende behandling. C-vitamin kan påvirke PMP-22 genet og føre til redusert nivå av PMP-22, men C-vitamin-behandling syntes dessverre ikke å ha noen effekt (8). I en nylig publisert fase 2 studie av en kombinasjon av baklofen, naltrexon og sorbitol på pasienter med mild til moderat CMT type 1A syntes det å være en stabilisering og til dels bedring av funksjon (9) og en ny fase 3 studie er planlagt å starte i 2015. Bakgrunnen er at medikamentkombinasjonen i forutgående eksperimenter er vist å redusere ekspresjon av PMP-22.

Det kan i en del tilfeller være aktuelt å stabilisere ankelledd, i enkelte tilfeller operativt, i andre tilfeller med ortopediske hjelpemidler for spesielt å kompensere for drop-fot tendensen. Se for øvrig nedenfor om behandling for øvrig. De færreste får behov for rullestol. Disse to variantene av CMT er altså sykdommer som man "dør med og ikke av".

## **X-bundet CMT**

Denne regnes oftest som en egen variant av CMT. Genet er lokalisert til kromosom Xq13 og kjennetegnes av defekt i det såkalte "gap junction" proteinet "connexin-32" (gap-junction protein  $\beta$ -1). "Connexiner" er viktige proteiner som utgjør byggelementer i ionekanalssystemet i myelinet. Disse er nødvendige for normal transport av ioner og små molekyler mellom celler.

## **Andre CMT-varianter**

Det vises til tabell med systematisk inndeling, men som imidlertid ikke er helt fullstendig. Klassifikasjon av undertyper baseres på både arvegang og graden av forsinket ledning i de motoriske nervene (som uttrykker skade av myelin (demyelinisering)). Den demyeliniserende varianten av CMT, CMT1, og den aksonale varianten CMT2 er autosomt dominante, mens CTMX er en X-bundet sykdom. Varianter av autosomt recessiv CMT har fått betegnelsen CMT4 hvis det har vært demyelinisering og CMT2B eller AR CMT2 ved aksonal form. Dette har vært forvirrende og autosomal recessive demyeliniserende CMT bør derfor betegnes AR CMT1 i stedet for CMT4. Svært mange av de med AR CMT1 og AR CMT2 begynner tidlig i livet og flere har en uttalt alvorlighetsgrad.

## **Svangerskap**

Kvinner med CMT har vanligvis ikke økt risiko for komplikasjoner rundt fødselen. Det er heller ikke økt risiko for komplikasjoner hos barnet under fødselen.

Det oppleves forskjellig om graviditeten fører til økende CMT-relaterte symptomer. Kvinner med CMT-symptomer fra barnealder eller ungdom, og kvinner som har vært gravide flere ganger, synes å ha en litt økt risiko for forverring.

Siden CMT er en arvelig sykdom har barna opptil 50% risiko for å få sykdommen selv, alt avhengig av hvilke type CMT mor eller far har.

Genetisk veiledning anbefales før en planlagt graviditet.

## Tabell med inndeling av CMT-former og aktuelle gener

### Autosomal dominant CMT1 (AD-CMT1)

CMT1A	PMP22 (duplikasjon)
HNPP	PMP22 (delesjon)
CMT1B	MPZ
CMT1C	LITAF
CMT1D	EGR2
CMT1E	PMP22
CMT1F	NEFL
CMT "plus"	FBLN5

### Autosomal dominant CMT2 (AD-CMT2)

CMT2A til Q	
CMT2A	MFN2
CMT2E	NEFL
CMT2I	MPZ
CMT2J	MPZ

### Dominant og recessiv X-bundet CMT

CMTX1 til 6	
CMTX1	GBJ1

### Dominant intermediær CMT

DI-CMTA til F

### Autosomal recessiv CMT1 AR-CMT1 (CMT4)

AR-CMT1A til J

### Autosomal recessiv CMT2 AR-CMT2 (CMT2)

AR-CMT2A til C, F, H, K og P

### Forkortelser

AD: autosomal dominant; AR: autosomal recessiv; DSS, Dejerine Sottas Syndrome; EGR2: early growth response 2; GAN: Giant axonal neuropathy; GJB1, gap-junction protein  $\beta$ -1; dHMN: distal hereditary motor neuropathy; HMSN: hereditary motor and sensory neuropathy; HNPP: hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (arvelig trykkneuropati); LITAF: lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor; MFN2: mitofusin 2; MPZ: myelin protein zero; NEFL: neurofilament light chain; PMP22: peripheral myelin protein 22.

### Referanser

1. Murphy SM, Laura M, Fawcett K, Pandraud A, Liu Y-T, Davidson GL, Rossor AM, Polke JM, Castleman V, Manji H, Lunn MPT, Bull K, Ramdharry G, Davis M, Blake JC, Houlden H, Reilly MM: Charcot–Marie–Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:706-10.
2. Sagnelli A, Piscoquito G, Pareyson D: Inherited neuropathies: an update. *J Neurol* 2013; 260: 2684–90.
3. Tazir M, Hamadouche T, Nouioua S, Mathis S, Vallat J-M: Hereditary motor and sensory neuropathies or Charcot–Marie–Tooth diseases: An update. *Journal of the Neurological Sciences* 2014; 347: 14–22.
4. Østern R, Fagerheim T, Hjellnes H, Nygård B, Mellgren SI, Nilssen O. Diagnostic laboratory testing for Charcot Marie Tooth disease (CMT): the spectrum of gene defects in Norwegian patients with CMT and its implications for future genetic test strategies. *BMC Med Genet.* 2013; 14: 94, 11 pages.
5. Østern R, Fagerheim T, Hjellnes H, Nygård B, Mellgren SI, Nilssen Ø. Segregation analysis in families with Charcot Marie-Tooth disease allows reclassification of putative disease causing mutations. *BMC Med Genet.* 2014; 15: 12, 7 pages.
6. Høyer H, Braathen GJ, Busk ØL, Holla ØL, Svendsen M, Hilmarsen HT, Strand L, Skjelbred CF, Russell MB et al., Genetic Diagnosis of Charcot-Marie-Tooth Disease in a Population by Next-Generation Sequencing. *BioMed Research International* 2014, Article ID 210401, 13 pages. doi:10.1155/2014/210401
7. Mellgren SI, Nolano M, Sommer C. The cutaneous nerve biopsy: technical aspects, indications, and contribution. *Handb Clin Neurol.* 2013; 115: 171-88.
8. Lewis RA, McDermott MP, Herrmann DN, Hoke A, Clawson LL, Siskind P, Luebke E, Wu X, Shy ME, for the Muscle Study Group. High-Dosage Ascorbic Acid Treatment in Charcot Marie Tooth Disease Type 1A. *Muscle Nerve* 2013; 70: 981-7. doi:10.1002/mus.23011
9. Attarian S, Vallat J-M, Magy L, Funalot B, Gonnaud P-M, Lacour A, Péréon Y, Dubourg O, Pouget J, Micallef J et al. An exploratory randomized double-blind and placebo-controlled phase 2 study of a combination of baclofen, naltrexone and sorbitol (PTX3003) in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014; 9: 199 doi:10.1186/s13023-014-0199-0.

Oppdatert 17.02.2015.

Professor emeritus dr.med., overlege Svein Ivar Mellgren, Nevromuskulært kompetansesenter, Universitetssykehuset Nord-Norge og Forskningsgruppe nevromuskulære sykdommer, Institutt for klinisk medisin, UiT Norges arktiske universitet, Tromsø