

Emil Ylikallio, Henna Tyynismaa ja Mari Auranen

Perinnöllinen neuropatia ja spastinen parapareesi

Perinnöllinen neuropatia eli Charcot–Marie–Toothin tauti (CMT) on sairaus, jossa ääreishermoston aksonit tai niitä ympäröivä myeliinikerros rappeutuvat. Perinnöllisessä spastisessa parapareesissa (HSP) vastaavasti rappeutuvat keskushermoston ylempien liikehermojen aksonit. Rappeutuminen on tavallisesti pituusriippuvaista, joten CMT:ssä lihasheikkous ja tunnon heikkeneminen alkavat jalkojen ääreisosista ja etenevät yleensä vuosien kuluessa ylöspäin. CMT jaetaan neurofysiologian perusteella demyelinoivaan ja aksonaaliseen tautimuotoon. HSP:ssä spastisuus rajoittuu pitkälti alaraajoihin, mutta komplisoituneissa tautimuodoissa potilailla on muitakin neurologisia oireita. CMT ja HSP ovat hitaasti etenevän kävelyvaikeuden erotusdiagnooseja. Tautigeenejä tunnetaan yli sata, mikä vaikeuttaa geenidiagnostiikkaa. Hoito perustuu kuntoutukseen ja oireenmukaisiin lääkityksiin sekä apuvälineiden käyttöön. Tautimekanismien ymmärryksen kehittyminen voi tulevaisuudessa edistää taudinkulkua muokkaavien lääkkeiden kehitystä.

Perinnöllinen neuropatia (Charcot–Marie–Toothin tauti, CMT) on kliinisesti ja geneettisesti monimuotoinen ääreishermoston pisimpiä tunto- ja liikehermoja rappeuttava tautiryhmä. Maailmanlaajuisesti esiintyvyydeksi on arvioitu noin 1:2 500, mikä vastaa hiljattain Pohjois-Pohjanmaalla mitattua (1,2). CMT on siis yleisimpiä perinnöllisiä neurologisia sairauksia.

Klassisen CMT:n tyypioire on hitaasti etenevä distaalinen lihasheikkous ja tunnon heikkeneminen. Varhaiskehitys on normaalia, ja taudin oireet alkavat yleensä ensimmäisen tai toisen elinvuosikymmenen aikana. Tauti alkaa käytännössä aina jaloista ja etenee vuosien kuluessa proksimaalisuuntaan. Käsoireiden ilmaantuessa alaraajaoireet ovat yleensä edenneet polvien tasolle, jolloin oireina voivat olla muun muassa sormien tunnottomuus ja sorminäppäryyden huononeminen. Korkeat jalkaholvit (pes cavus) ja vasaravarpaat ovat tyypillisiä löydöksiä, joita löydetään joskus myös oireettomilta tai lieväoireisilta sairauden geenivirheen kantajilta (KUVA 1) (3).

Perinnöllinen spastinen parapareesi (hereditary spastic paraparesis, HSP) on keskus-

hermoston sairaus, joka patofysiologialtaan muistuttaa CMT:tä. HSP:ssä erityisesti kortikospinaalirata rappeutuu, minkä seurauksena potilaille kehittyy vähitellen paheneva alaraajojen spastinen heikkous ja usein virtsarakon toimintahäiriö. Kliinisessä tutkimuksessa havaitaan kiihtyneet jänneheijasteet ja positiivinen Babinskin merkki. Distaalista ja värinäntunnon heikkenemistä voidaan myös todeta, ja ne ovat merkkejä selkäytimen dorsaalipuolella sijaitsevien tuntoaistiratojen pitkien aksonien vauriosta (TAULUKKO 1). HSP:n esiintyvyyden on noin 1,8:10 000 (4).

CMT ja HSP ovat hitaasti etenevän kävelyvaikeuden mahdollisia erotusdiagnooseja. Taudit ovat kliinisesti hyvin monimuotoisia. Tyypillisessä taudinkuvassa oireet alkavat lapsuudessa tai varhaisessa aikuisuudessa ja aiheuttavat vuosien tai vuosikymmenien kuluessa vähitellen lisääntyvää toiminnallista haittaa. Pahimmillaan taudit voivat kuitenkin edetä nopeasti ja olla vaikeasti invalidisoivia. Toisaalta tunnetaan myös vasta 60–70 vuoden iässä alkavia lieviä tautimuotoja. Oireiden tarkkaa alkuajankohtaa voi olla vaikea määrittellä potilaan sairauskuvauksen perusteella. Lapsuudessa



KUVA 1. CMT:ssä tapahtuu lihaskatoa yleensä jalkojen ääreisosista lähtien. Vuosien saatossa voi kehittyä virheasentoja, kuten vasaravarpaita ja korkeita jalkaholveja. Kuvan potilaan jalkaholvit ovat korkeat ja sääri- ja käsi-ohuet reisilihaksiin verrattuna. Käsissä tapahtuu pikkulihasten surkastumista, mikä tällä potilaalla voidaan havaita ennen kaikkea ensimmäisten kädenselän luuvälilihasten (mm. interossei dorsales manus) alueella.

esiintyneet vaikeudet esimerkiksi luistelussa ja maastossa kulkemisessa voivat viitata jo silloin alkaneeseen motoriseen ongelmaan. Kliininen kirjo selittyy osittain geneettisellä monimuotoisuudella, sillä CMT:n ja HSP:n tautigeenejä tunnetaan yhteensä yli sata. Lähisukulaistenkin kliininen ilmiasu saattaa tosin vaihdella (4,5). Kaikkien lääkäreiden on hyvä tuntea CMT ja HSP verrattain yleisinä, kroonisina sairauksina, joista kärsivät potilaat voivat tarvita monen erikoisalalan asiantuntemusta.

CMT ja HSP jaotellaan kliinisen kuvan ja geenivirheen mukaan

CMT:n jaottelu. CMT:n vaihtoehtoinen nimitys on perinnöllinen sensomotorinen neuropatia (hereditary motor and sensory neuropathy, HMSN). Puhtaammin liike-, tunto- tai autonomisiin hermoihin vaikuttavista perinnöllisistä

neuropatioista on käytetty termejä distaalinen perinnöllinen motorinen neuropatia (distal hereditary motor neuropathy, dHMN) tai perinnöllinen sensorinen ja autonominen neuropatia (hereditary sensory and autonomic neuropathy, HSAN). Käytännössä HMSN:ssä, dHMN:ssä ja HSAN:ssä esiintyy kliinistä ja geneettistä päällekkäisyyttä, joten kirjallisuudessa ja sairaskertomuksessa puhutaan usein CMT:stä ja sensukuisista sairauksista (5).

Hermosto- ja lihassähköstimulaatio (ENMG) on ensisijainen konetutkimus CMT:n diagnostiikassa ja luokittelussa. CMT:n kaksi päämuotoa ovat demyelinoiva CMT1- ja aksonaalinen CMT2-sairaus. Demyelinaatio hidastaa hermojohtumista, ja siten CMT1:ssä keskushermon (n. medianus) motorinen hermojohtonopeus on määritelmän mukaan alle 38 m/s ja CMT2:ssa yli 38 m/s. Välimuotoisessa CMT:ssä sairastuneiden lähisukulaisten her-

TAULUKKO 1. CMT:n ja HSP:n tärkeimpiä kliinisiä löydöksiä.

	CMT	HSP
Alaraajojen lihasvoimat	Heikentyneet (distaalisesti)	Heikentyneet
Lihassurkastuma	Melko voimakas (distaalisesti)	Mahdollinen
Spastisuus	Ei	Runsasta
Jänneheijasteet	Ei	Runsaasti
Tasapaino	Heikentynyt	Heikentynyt
Aistitoiminnot	Heikentyneet (distaalisesti)	Heikentyneet (joissakin tapauksissa)
Babinskin merkki	Negatiivinen	Positiivinen

CMT = Charcot–Marie–Toothin tauti, HSP = perinnöllinen spastinen parapareesi

mojohtonopeus voi olla 35–45 m/s. Neurofysiologinen tutkimus auttaa potilaan sairauden etiologisissa selvittelyissä. Potilaan kliinisen kuvan perusteella on haastavaa arvioida, onko kyseessä ensisijaisesti demyelinoiva vai aksonaalinen tauti. Peittyvästi periytyvistä tautimuodoista käytetään nimitystä CMT4 ja X-kromosomaalisista CMTX. CMT3 tarkoittaa varhain alkavaa vaikeaa demyelinoivaa neuropatiaa, joka tunnetaan myös nimellä Dejerine–Sottasin tauti (1).

Taudinnimityksen perään lisätään kirjain niissä tapauksissa, joissa tautigeeni tunnetaan. Yleisin tautimuoto on CMT1A, joka johtuu 17p-kromosomin *PMP22*-geenin (peripheral myelin protein 22) sisältämän 1,4 miljoonan emäsparin alueen kahdentumisesta tai saman geenin pistemutaatiosta. CMT1-sairauksessa ensisijainen testaus onkin *PMP22*-geenin kopioluvun määrittäminen. CMT2 on osoittautunut geneettisesti erittäin monimuotoiseksi, ja alaluokitus on edennyt jo CMT2Z:aan (1).

Muita perinnöllisiä neuropatioita. Jotkin perinnölliset neuropatiat eroavat taudinkulultaan olennaisesti CMT:stä. Haurashermooireyhtymä johtuu 17p-segmentin deletiosta. Tässä taudissa kehittyy toistuvia ohimeneviä mononeuropatioita yksittäisiin hermoihin, etenkin hermojen puristuskohtiin kuten ranne- tai kyynärkanavaan (5).

Neuropatia voi esiintyä osana perinnöllistä oireyhtymää muiden elinmanifestaatioiden kanssa, kuten esimerkiksi suomalaisen tautiperintöön kuuluvassa suomalaistyyppisessä suvuittaisessa amyloidoosissa sekä monissa lysosomaalisissa kertymätaudeissa ja mitokondriotaudeissa (6,7). Isoloitunut ohutsäieneuropatia

on spesifisesti ohuisiin (myeliinitupettomiin) sensorisiin hermosäikeisiin vaikuttava neuropatia, jonka tavallisia oireita ovat distaaliset tuntopuutokset ja parestesiat. Ohutsäieneuropatian diagnostiikassa käytetään tuntokynnysmittausta sekä ihobiopsian ohuiden hermosäikeiden immunohistokemiallista värjäystä niiden tiheyden määrittämiseksi, sillä ENMG analysoi ainoastaan myeliinitupellisia niin sanottuja paksuja hermosyitä. Ohutsäieneuropatiaa voi esiintyä transtyretiiniamyloidoosissa ja Fabryn taudissa, mutta puhdas ohutsäieneuropatia ilman samanaikaisia muiden elinjärjestelmien vikoja on harvoin perinnöllinen (8).

HSP jaotellaan kliinisesti puhtaaseen (noin 80 % tapauksista) ja komplisoituneeseen tautimuotoon (9). Jälkimmäiseen liittyy spastisuuden lisäksi muita neurologisia oireita. Jaottelu tautigeenin perusteella tehdään numeroimalla SPG (spastic paraplegia gene) yhdestä alkaen. Tautigeenejä tunnetaan yli 70, ja kaikki periytyvät ovat mahdollisia (4). Vallitsevasti periytyvät tautimuodot edustavat noin 70–80 %:ia HSP:stä, ja melkein puolet näistä johtuvat spastiinia koodaavan *SPAST*-geenin mutaatiosta (SPG4) (4). Osa mutaatioista syntyy de novo sikiökehityksen aikana, jolloin sukuanamneesi on negatiivinen.

Peittyvästi periytyvät HSP:n muodot ovat vallitsevasti periytyviä muotoja useammin komplisoituneita ja varhain alkavia. Komplisoituneiden muotojen jotkin erityispiirteet ovat yleisempiä ja yhteydessä tiettyihin geenivirheisiin, esimerkiksi aivokurkiaisien ohuus SPG11-sekä ataksia ja näköhermon surkastuma SPG7-taudissa (4). Naispotilaan aikuisiässä alkaneen spastisuuden osalta on hyvä pitää mielessä

X-kromosomissa periytyvä *ABCD1*-geenin mutaatio, joka voi aiheuttaa pojille tai miehille huomattavasti vaikeamman ja laajemman oirekuvan (10).

Erotusdiagnostiikka

Perinnöllisen tautimuodon tunnistaminen on vaativaa, koska neuropatian ja spastisuuden taustalla voi olla monia hankinnaisia syitä. Perinnöllisyyteen viittaavat taudin alkaminen alle 40-vuotiaana, hitaasti kehittyvät symmetriset oireet sekä positiivinen sukuhistoria (11).

CMT:n erotusdiagnostiikka. Tulehduselliset neuropatiat, kuten krooninen tulehdusellinen demyelinoiva polyneuropatia (CIDP), paraneoplastinen neuropatia tai vaskuliitin aiheuttama neuropatia, kehittyvät yleensä CMT:tä nopeammin, viikoissa tai kuukausissa, kun CMT etenee vuosien kuluessa. Vaskuliittineuropatia on lisäksi tyypillisesti kivulias ja jakaumaltaan multifokaalinen, mikä poikkeaa CMT:n symmetrisyydestä. Lisäksi tulehdusellisiin neuropatioihin voi liittyä systeemi-oireita, hermojuurten varjoainetehostumista magneettikuvauksessa sekä selkäydinnesteen proteiinipitoisuuden lisääntymistä yli arvon 1 000 mg/l (normaalisti 150–450 mg/l), mitä CMT:ssä ei yleensä tavata (5,12).

Aikuisiässä hitaasti kehittyvän neuropatian taustalla voi olla suuri määrä hankinnaisia syitä, joista yleisimpiä ovat diabetes, alkoholin liikakäyttö ja muut toksiinit (13). Neuropatian yleisyys lisääntyy voimakkaasti vanhenemisen myötä. Yhdysvaltalaisessa aineistossa havaittiin, että neuropatiaa esiintyy 6,6 %:lla yli 60-vuotiaista ja 11 %:lla yli 80-vuotiaista (14). On mahdollista, että osa vanhuksilla tavattavista muuten selittämättömistä neuropatioista johtuu geneettisistä syistä, mutta vanhusväestön geenitestaus on harvoin perusteltua.

CMT:n erotusdiagnostiikassa on hyvä huomioida myös distaalinen myopatia. Suomessa varsin yleisessä tibiaalisessa lihasdystrofiassa lihassurkastuma painottuu etenkin etumaiseen säärilihakseen (m. tibialis anterior) (15). Motorisen neuropatian erotusdiagnostiikassa on huomioitava perinnölliset alemman motoneuronin sairaudet kuten spinaalinen lihasatrofia

Ydinasiat

- ▶ Perinnöllinen neuropatia eli Charcot–Marie–Toothin tauti (CMT) on pitkien ääreishermostojen rakenteita rappeuttava sairaus.
- ▶ Perinnöllisessä spastisessa parapareesissa (HSP) kortikospinaalirata rappeutuu pituusriippuvaisesti, mikä johtaa etenevään alaraajojen jäykkyyteen.
- ▶ CMT ja HSP ovat yleensä vuosien aikana vähitellen eteneviä tauteja, joiden kliininen kuva vaihtelee.
- ▶ Geneettisiltä etiologioiltaan taudit ovat erittäin monimuotoisia, koska tautigeenejä tunnetaan yhteensä yli sata.
- ▶ Hoito on oireenmukaista, ja tautimekanismin ymmärryksen lisääntyminen voi tulevaisuudessa edistää lääkehoitojen kehitystä.

(SMA), johon liittyy myös geneettistä päällekkäisyyttä motorisen neuropatian kanssa. SMA:n oireet ovat yleensä proksimaalisempia kuin neuropatian. Muita erotusdiagnostiikassa huomioitavia tauteja ovat spinobulbaarinen lihasatrofia eli Kennedyn tauti, johon liittyy yleensä bulbaari- ja endokriinisia oireita, sekä suomalaisen tautiperintöön kuuluva myöhään alkava spinaalinen motoneuronisairaus (late onset spinal motor neuronopathy, LOSMoN) eli Jokelan spinaalinen lihasatrofia, joka alkaa tyypillisesti noin 40 vuoden iässä lihaskouristuksilla ja jatkuu vähitellen etenevänä kävelyheikkoutena (16).

HSP:n erotusdiagnostiikka. Selän magneettikuvaus, harkinnan mukaan aivo-selkäydinnesteen tutkimuksella täydennettynä, on etenevän alaraajojen spastisuuden ensisijainen tutkimus, jolla suljetaan pois muut spastisuutta aiheuttavat selkäytimen tautiprosessit (**TAULUKKO 2**). Vaikka kuvantamislöydös jääkin usein normaaliksi, HSP voi aiheuttaa magneettikuvissa näkyvää selkäytimen ohentumista (**KUVA 2**) (17). Motoriset ja somatosensoriset herätevästetutkimukset voivat osoittaa sentraa-

TAULUKKO 2. Myelopatian erotusdiagnostiikkaa. Selän magneettikuvaus on alaraajojen etenevän spastisuuden ensisijainen tutkimus. Akuutisti alkaneen oireen tutkimus on syytä tehdä päivystyksellisesti. Anamneesissa pitää etsiä altistavia tekijöitä mahdollisille tartuttaville, metabolisille ja toksisille selkäydinsairauksille. Kun muut spastisuuden syyt on suljettu pois, on epäiltävä HSP:tä.

Spastisuuden syy	Esimerkkejä tautitiloista	Ensisijaiset tutkimukset	Kliinisiä vihjeitä
Selkäytimen mekaaninen puristus	Kasvaimet ja etäpesäkkeet, nikamävälilevyn esiinluiskahdukset, kaularankakanavan ahtauma, verenpurkaumat, epiduraalinen märkäkertymä	Selkäytimen magneettikuvaus	Nopea alku, selän kipu
Selkäydintulehdus	Aseptinen myeliitti, MS-tauti, neuromyelitis optica, sarkoidoosi, paraneoplasia, vaskuliitti	Selkäytimen magneettikuvaus, seerumin ja aivo-selkäydinnesteen tulehdusmerkkiaineet	Akuutti tai subakuutti alku, muut neurologiset puutosoireet, systeemioireet
Selkäytimen iskemia	Etumaisen selkäydinvaltimon (a. spinalis anterior) tukos	Selkäytimen magneettikuvaus, angiografia	Taustalla esimerkiksi aortan dissekoituma
Selkäytimen infektio	Neurotrooppiset virukset, monet bakteerit kuten neuroborreliosisin ja neurosyfiliksen aiheuttajat, sienet ja loiset	Seerumin ja aivo-selkäydinnesteen vasta-ainemääritykset, nukleiinihapon osoitukset, viljelyt ja bakteerivärykset	Kuumeilu, riskikäyttäytyminen, immuunivajaus, matkustelu riskialueilla
Rakennepoikkeavuus	Syringomyelia, verisuonten epämuodostumat	Selkäytimen magneettikuvaus, angiografia	Synnynnäiset epämuodostumat, vamman jälkitilat
Metabolinen poikkeavuus	Folaatin, kuparin tai B ₁₂ - ja E-vitamiinien puutostilat	Vitamiini- ja hivenainemääritykset	Suolistoleikkaukset, poikkeavat ruokavaliot
Toksinen selkäydinsairaus	Typpioksiidi, heroini, manokin aiheuttama etenevä neuropatia (konzo), <i>Lathyrus</i> -suvun eli nätkelmien aiheuttama neurolatyrismi, sädehoito	Selkäytimen magneettikuvaus, toksiinimääritykset	Anamneesissa aiempi riskikäyttäytyminen, asuminen riskialueella

listen pitkien ratojen hidastuneen johtumisen alaraajoissa, mutta yläraajojen mittaustulokset ovat yleensä normaalit. Aivojen kuvantaminen voi antaa lisätietoa komplisoituneiden tautimuotojen erottamiseen (4,18).

Muita neurodegeneratiivisia sairauksia, jotka voivat muistuttaa HSP:tä, ovat motoneuroniaudit ja spinoserebellaariset ataksiat (18). Motoneuroniaudit alkavat yleensä epäsymmetrisesti ja etenevät nopeammin kuin HSP. Niiden suvuittainen esiintyminen on harvinaisempaa. Spinoserebellaarisen ataksian johto-oireita ovat yleensä pikkuaivo-oireet, kuten hapuilu ja leveäraiteinen kävely. HSP:n ja perinnöllisen neuropatian esiintyminen samalla potilaalla ei ole tavatonta, koska sama geenivirhe saattaa vaikuttaa sekä ääreis- että keskushermostoon (18). Kun oirekuvaan kuuluu perifeerinen neuropatia, saattaa vallitseva ylemmän motoneuronin vikaan viittaava heijasteiden kiihtyminen

puuttua ja spastisuus jäädä vähälle huomiolle. Vastaavasti HSP-potilaan neuropatia saattaa olla vähäoireinen ja löytyä vasta ENMG:ssä.

Geenidiagnostiikka

CMT:n tai HSP:n epäilyn vahvistuessa on tehtävä päätös geenidiagnostiikan tarpeesta ja tilattavasta testistä. Eksomisekvensoinnista, jossa sekvensoidaan kaikki geenin proteiinia koodaavat alueet, ja tunnettuihin tautigeeneihin kohdistetuista geenipaneeleista on saatu tehokas lisä CMT:n ja HSP:n diagnostiikkaan. Näiden menetelmien rajoitteena on edelleen huono kyky tunnistaa suurten kromosomialueiden kopolukumuutokset, toistojaksot ja geenien ulkopuolisten säätelyalueiden muutokset. Lisäksi laajojen sekvensointien tulkinnessa voi olla vaikeaa erottaa merkityksettömiä muutoksia taudinaiheuttajista (19,20). Geenipaneelin etu

suhteessa eksomisekvensointiin on, että pienemmän sekvensoitavan geenimäärän myötä samalla hinnalla saadaan suurempi lukusyvyyden geeniä kohden, jolloin väärän negatiivisen löydöksen riski pienenee.

Geenitestausta. Demyelinioivassa CMT1:ssä ensisijainen geenitesti on *PMP22*-geenin kopioluvun määrittäminen. CMT1A-diagnoosin varmentava geenialueen kahdentuminen löytyy jopa 70 %:lta näistä potilaista. Koska kyseessä on ison alueen kopiolukumuutos, tämä mutaatio ei näy eksomi- tai paneelisekvensoinnissa vaan vaatii erillisen geenitestauksen. Haurashermo-oireyhtymän diagnostiikassa käytetään samaa testiä.

Aksonaalisen CMT2:n ja HSP:n mahdollisia taudinaiheuttajageenejä on niin paljon, että tautigeenien tutkiminen yksitellen on hidasta, kallista ja usein tuloksetonta. Tautigeenien runsaus kuvastaa myös tautimekanismien kompleksisuutta. Aksonirappeuman taustalta onkin löydetty vikoja hyvin monessa eri solunsisäisessä prosessissa, kuten mitokondrioiden toiminnassa, proteiinien laskostumisessa sekä geenien ilmentymisen ja proteiinisynteesin säätelyssä (4). Koska tunnetuista taudinaiheuttajista suuri osa on pistemutaatioita, on paneelisekvensointi näissä tapauksissa yleensä ensisijainen geenidiagnostiikan väline. Paneelisekvensoinnin tulosten tulkintaa saattavat helpottaa sukuhistoria ja epäilty sairauden periytymistapa, potilaan etninen tausta sekä mahdolliset liitännäisoireet. HSP:n geenidiagnosi voidaan kattavalla geenipaneelilla, jota täydennetään *SPAST*-geenin kopiolukumuutosten haulla, saavuttaa jopa 80 %:lla potilaista, joiden sukuanamneesi on positiivinen, sekä 50 %:ssa sporadisista tapauksista (4). CMT2:n geenitausta tunnetaan edelleen vaivallisesti, ja geenidiagnosiin päästään kattavalla paneelilla vain noin 30 %:ssa tapauksista (5). Suuntaa antava algoritmi CMT:n geenitestaukseen esitetään **KUVASSA 3** (2).

Suomalaispotilaiden geneettiset erityispiirteet. Tutkimusryhmässämme olemme tehneet CMT:n ja HSP:n paneeli- ja eksomisekvensointia noin 300 suomalaiselle potilaalle. Suomalaispotilaiden geenikirjo on paria poikkeusta lukuun ottamatta näyttänyt pitkälti yhtä monimuotoisena kuin ulkomaistenkin ai-



KUVA 2. HSP:ssä selän magneettikuvaus on usein normaali, mutta joskus voidaan havaita selkäytimen atrofiaa, kuten tällä potilaalla (nuolet). Potilaalla oli ilmennyt alaraajojen spastisuutta syntymästä lähtien ilman muita neurologisia ongelmia. Kuva on julkaistu aiemmin ja julkaistaan uudelleen Oxford University Pressin luvalla (17).

neistojen potilaiden. Erityisesti pohjoispohjalaista syntyperää olevilla CMT2-potilailla yleiseksi on osoittautunut *GDAP1*-geenin suomalainen perustajamutaatio p.His123Arg (2,21). Tämä vallitsevasti periytyvä mutaatio aiheuttaa CMT2-fenotyyppiin, jonka alkamisikä voi vaihdella lapsuudesta myöhäiseen aikuisikään (21). Itäsuomalaisessa väestössä on rikastunut *CHCHD10*-geenin mutaatio p.Gly66Val, joka aiheuttaa LOSMoN-taudin tai harvemmin CMT2-tyyppisen taudinkuvan (16,22).

HSP:n osalta ei toistaiseksi ole löytynyt suomalaisissa rikastuneita mutaatioita, mutta systemaattisia tutkimuksia suomalaisista potilaista ei ole vielä tehty. Omassa tutkimuslaboratoriossamme olemme eksomisekvensoinnilla löytäneet aiemmin tuntemattomia taudinaiheuttajia yksittäisistä perheistä (**TAULUKKO 3**) (10,17,21–27).

TAULUKKO 3. Tutkimuslaboratoriomme havaitsemia suomalaisten CMT2- ja HSP-potilaiden geenivirheitä. Taulukossa esitetään ainoastaan tähän mennessä julkaistut tapaukset.

Geeni	Taudin nimitys	Potilaita (perheitä)	Kommentti	Viite
<i>CHCHD10</i>	CMT2	12 (4)	Sama p.G66V-mutaatio aiheuttaa yleisemmin LOSMoN-taudin	(22)
<i>GDAP1</i>	CMT2K	11 (4)	Suomalainen perustajamutaatio p.H123R	(21)
<i>HSPB1</i>	CMT2F	21 (3)	Motorispainotteinen neuropatia	(23,24)
<i>SPTLC2</i>	HSAN1C	6 (2)	Sensorispainotteinen neuropatia ja ohutsäieni neuropatia	(25)
<i>TRIM2</i>	CMT2R	1 (1)	Peittyvästi periytyvä, varhain alkanut, vaikea tauti	(26)
<i>ABCD1</i>	Adrenomyeloneuropatia	3 (1)	Seerumin erittäin pitkien rasvahappoketjujen arvot suurentuneet	(10)
<i>ATAD3A</i>	Vielä nimeämätön	2 (1)	Äidillä HSP, lapsella dyskineettinen CP-oireyhtymä	(17)
<i>KIF1A</i>	SPG30	3 (2)	Sporadinen tai vallitseva periytyminen	(27)

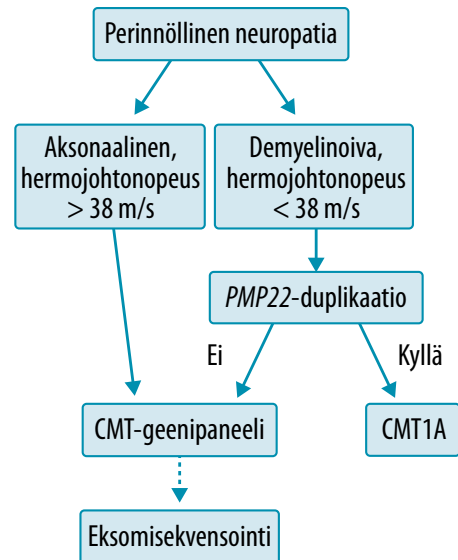
CMT2 = aksonaalinen Charcot–Marie–Toothin tauti, HSP = perinnöllinen spastinen parapareesi, HSAN1C = tyypin 1C perinnöllinen sensorinen ja autonominen neuropatia, LOSMoN = myöhään alkava spinaalinen motoneuronisairaus

Hoito

CMT:n ja HSP:n hoito on oireenmukaista. Kipua hoidetaan neuropaattisen kivun lääkityksellä (28). Spastisuutta voidaan lievittää säännöllisellä fysioterapialla ja liikunnalla. Potilas voi lisäksi hyötyä esimerkiksi titaanidiini- tai baklofeenilääkityksestä. Vaikeissa tapauksissa voidaan kokeilla botuliinitoksiiniruiskeita lihakseen, ja HSP-potilas voi hyötyä myös intratekaalisesti annettavasta baklofeenista (29,30). Potilasta kannattaa haastatella virtsarakon toimintahäiriöistä, ja yliaktiivisen rakon hoitoon voi käyttää esimerkiksi antikolinergisia lääkkeitä (4).

Kuten diabeettista neuropatiaa sairastavien, myös CMT-potilaiden on tärkeää kiinnittää huomiota jalkojensa ihoon. Potilas tulee ohjata herkästi jalkahoitajalle. Yhteistyössä fysioterapeutin kanssa suunnitellaan tarvittavien apuvälineiden tarvetta, esimerkiksi pohjehermotuki on monelle hyödyllinen. Vaikeiden jalan virheasentojen osalta ortopedin konsultaatio on tarpeellinen. Virheasentojen leikkaushoidossa on käytetty muun muassa jänteiden siirtoa jalkapöydän dorsifleksion voiman lisäämiseksi, ja lantsisäisten nivelten jäykistämistä tai kantaluun osteotomiaa varuksen korjaamiseksi (5).

CMT ja HSP periytyvät tavallisesti autosomaalisesti vallitsevasti, ja potilaille on hyvä tarjota mahdollisuutta perinnöllisyysneuvontaan.



KUVA 3. Perinnöllisessä neuropatiassa voidaan ENMG:n perusteella erottaa demyelinoivat CMT1- ja aksonaaliset CMT2-muodot hermojohtonopeuden perusteella. CMT1:n yhteydessä tutkitaan ensin omalla testillä *PMP22*-geenin kopioluku, joka ei näy paneeli- tai eksomisekvensoinnissa. Seuraavaksi yleisimmät CMT1:n aiheuttajat ovat *MPZ*-geenin mutaatiot (CMT1B) ja X-kromosomaalisen *GJB1*-geenin mutaatiot (CMTX1), jotka käyvät yleensä ilmi paneelisekvensoinnissa. CMT2:n tautigeenejä on kymmeniä, ja ne kaikki ovat yksittäin hyvin harvinaisia. Pohjois-Pohjanmaalla jopa 48 % CMT2-potilaista kantaa *GDAP1*-geenin perustajamutaatiota (CMT2K) (2). Vastaavanlaisia tarkkoja selvityksiä ei ole käytettävissä muualta Suomesta. *GDAP1*-geenin testaamista voidaan tässä väestössä harkita ennen paneeliin menemistä.

Tautien laajan geenikirjon takia yksittäisen geenivariantin patogeneisuus voi olla epävarmaa, ja tulosten tulkitseminen vaatii usein perinnöllisyyslääkäreiden, neurologien ja muiden asiantuntijoiden yhteistyötä. Sikiödiagnostiikka tai oireettomien henkilöiden ennakoiva testaus edellyttävät aina sitä, että perinnöllisyyslääkäri informoi potilasta asianmukaisesti ennen testin tilaamista.

Lopuksi

CMT:n ja HSP:n diagnostiikassa ensisijaista on hankinnaisten syiden poissulkeminen. Taudin perinnöllisyyden vahvistaminen geenitestillä varmentaa diagnoosin, mahdollistaa tarkan perinnöllisyysneuvonnan ja helpottaa monessa tapauksessa ennusteen arviointia. Ongelmaksi voi muodostua, että geenitestin negatiivinen tulos ei sulje pois perinnöllistä tautia. Tämä koskee erityisesti aksonaalista neuropatiaa, jonka tautigenien kirjo on hyvin laaja ja edelleen vaillinaisesti tunnettu. Päätös geenitestauksesta tai sen tekemättä jättämisestä on hyvä tehdä yhteisymmärryksessä potilaan kanssa asianmukaisen tiedottamisen ja keskustelun jälkeen.

CMT:n ja HSP:n geenitaustan ja tautimekanismien tutkimus on antanut paljon uutta tietoa myeliinin ja aksonien biologiasta, mikä on auttanut ponnisteluissa kohti taudinkulkua muokkaavia hoitoja. Nämä taudit voivat soveltaa geenivian perusteella yksilöllistetysti räätälöityjen hoitojen kehittämiseen. CMT1A:ssa myeliinin muodostus häiriintyy liiallisen PMP22-proteiinin takia, ja hoitokokeissa onkin pyritty vähentämään PMP22:n ilmentymistä askorbiinihappoa käyttämällä. Valitettavasti askorbiinihappohoito ei ole tehonnut geneettiseen sairauteen varsin suurissa satunnaistetuissa, useiden satojen potilaiden hoitokokeissa (31). Viimeisimpiä edistysaskeleita on tehty CMT1A-hiirimallissa, jossa saatiin lupaavia tuloksia PMP22-geeniin kohdistuvalla antisense-oligonukleotidilla (32). Pienimuotoisia aksonaalisen CMT2:n ja HSP:n hoitokokeita on tehty tapauksissa, joissa geenivirheen aiheuttamaan aineenvaihdunnan poikkeavuuteen on pystytty vaikuttamaan olemassa olevilla lääkkeillä tai ravintolisillä (33). Tautimekanismeista tarvitaan kuitenkin enemmän tietoja ennen kuin voidaan kehittää hoitoja, jotka hyödyttävät suurempaa potilasryhmää. ■

EMIL YLIKALLIO, LT, neurologiaan erikoistuva lääkäri, Suomen Akatemian kliininen tutkija
HYKS, neurologian poliklinikka
Molekyylineurologian tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

HENNA TYYNISMAA, FT, apulaisprofessori, tutkimusryhmän johtaja
Molekyylineurologian tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

MARI AURANEN, LT, neurologian dosentti
HYKS, neurologian poliklinikka
Molekyylineurologian tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET
Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

SUMMARY

Hereditary neuropathy and spastic paraplegia

Hereditary neuropathy or Charcot–Marie–Tooth disease (CMT), is a length-dependent degenerative disease of the axons or myelin of the peripheral nervous system. Hereditary spastic paraplegia (HSP) entails length-dependent axonal degeneration of the upper motor neurons. In CMT muscle weakness and sensory loss begin in the distal legs and slowly progress upwards. In pure HSP, spasticity is largely restricted to the lower limbs. More than 100 disease genes are known for CMT and HSP. Treatment is based on rehabilitation, assistive devices and symptomatic medications. Advancing understanding of disease mechanisms may in the future contribute to the development of disease-modifying treatment.

KIRJALLISUUTTA

1. Pareyson D, Saveri P, Pisciotta C. New developments in Charcot-Marie-Tooth neuropathy and related diseases. *Curr Opin Neurol* 2017;30:471–80.
2. Marttila M, Kytövuori L, Helisalme S, ym. Molecular epidemiology of Charcot-Marie-Tooth disease in Northern Ostrobothnia, Finland: a population-based study. *Neuroepidemiology* 2017;49:34–9.
3. Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, ym. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol* 2011;69:22–33.
4. Lo Giudice T, Lombardi F, Santorelli FM, ym. Hereditary spastic paraplegia: clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms. *Exp Neurol* 2014; 261C:518–39.
5. Rossor AM, Evans MR, Reilly MM. A practical approach to the genetic neuropathies. *Pract Neurol* 2015;15:187–98.
6. Nikoskinen T, Schmidt E, Kiuru-Enari S, ym. Meretojan taudista uutta tietoa kansallisen potilasrekisterin avulla. *Suom Lääkäril* 2016;71:2717–22.
7. Saporta MA. Charcot-Marie-Tooth disease and other inherited neuropathies. *Continuum (Minneapolis)* 2014;20(5 Peripheral nervous system disorders):1208–25.
8. Ainiala H, Hietaharju A. Jalkoja polttaa ja pakottaa – ohutsäineuropatiaa? *Suom Lääkäril* 2017;72:197–204.
9. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983;1:1151–5.
10. Ylikallio E, Rahikkala E, Keski-Filppula R, ym. ABCD1-geenin mutaatiosta johtuva adrenomyeloneuropatia spastisen paraparesin taustatekijänä. *Duodecim* 2017; 133:683–7.
11. Wang W, Wang C, Dawson DB, ym. Target-enrichment sequencing and copy number evaluation in inherited polyneuropathy. *Neurology* 2016;86:1762–71.
12. Hietaharju A. Immuunivälitteisten neuropatioiden hoito. *Duodecim* 2007;123: 335–42.
13. Palmio J, Auranen M. Polyneuropatia – oireista täsmädiagnoosiin. *Suom Lääkäril* 2014;69:3069–76.
14. Hoffman EM, Staff NP, Robb JM, ym. Impairments and comorbidities of polyneuropathy revealed by population-based analyses. *Neurology* 2015;84:1644–51.
15. Palmio J, Jokela M, Sandell S, ym. Distaaliset myopatiat – laajeneva kirjo erilaisia tauteja myös Suomessa. *Duodecim* 2016; 132:1635–44.
16. Penttilä S, Jokela M, Bouquin H, ym. Late onset spinal motor neuronopathy is caused by mutation in CHCHD10. *Ann Neurol* 2015;77:163–72.
17. Cooper HM, Yang Y, Ylikallio E, ym. ATPase-deficient mitochondrial inner membrane protein ATAD3A disturbs mitochondrial dynamics in dominant hereditary spastic paraplegia. *Hum Mol Genet* 2017;26:1432–43.
18. Klebe S, Stevanin G, Depienne C. Clinical and genetic heterogeneity in hereditary spastic paraplegias: from SPG1 to SPG72 and still counting. *Rev Neurol (Paris)* 2015; 171:505–30.
19. Saarela J, Kettunen K. Kenelle eksomisekvensointi? *Duodecim* 2017;133:481–8.
20. Myllykangas S, Koskenvuo JW, Alastalo TP. Uuden polven sekvensointimenetelmät geenidiagnostiikassa. *Duodecim* 2013; 129:141–8.
21. Auranen M, Ylikallio E, Toppila J, ym. Dominant GDAP1 founder mutation is a common cause of axonal Charcot-Marie-Tooth disease in Finland. *Neurogenetics* 2013;14:123–32.
22. Auranen M, Ylikallio E, Shcherbii M, ym. CHCHD10 variant p.(Gly66Val) causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurol Genet* 2015;1. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000003.
23. Ylikallio E, Konovalova S, Dhungana Y, ym. Truncated HSPB1 causes axonal neuropathy and impairs tolerance to unfolded protein stress. *BBA Clin* 2015;3:233–42.
24. Ylikallio E, Johari M, Konovalova S, ym. Targeted next-generation sequencing reveals further genetic heterogeneity in axonal Charcot-Marie-Tooth neuropathy and a mutation in HSPB1. *Eur J Hum Genet* 2014;22:522–7.
25. Suriyanarayanan S, Auranen M, Toppila J, ym. The variant p.(Arg183Trp) in SPTLC2 causes late-onset hereditary sensory neuropathy. *Neuromolecular Med* 2016; 18:81–90.
26. Ylikallio E, Pöyhönen R, Zimon M, ym. Deficiency of the E3 ubiquitin ligase TRIM2 in early-onset axonal neuropathy. *Hum Mol Genet* 2013;22:2975–83.
27. Ylikallio E, Kim D, Isohanni P, ym. Dominant transmission of de novo KIF1A motor domain variant underlying pure spastic paraplegia. *Eur J Hum Genet* 2015;23: 1427–30.
28. Haanpää M. Neuropaattisen kivun näyttöön perustuva hoito. *Duodecim* 2004; 120:213–20.
29. Sätälä H. Lasten spastisuuden botuliinihoito Suomessa. Kyselytutkimus sairastuneiden hoitokäytännöistä. *Suom Lääkäril* 2006;61:2991–6.
30. Motta F, Antonello CE. Analysis of complications in 430 consecutive pediatric patients treated with intrathecal baclofen therapy: 14-year experience. *J Neurosurg Pediatr* 2014;13:301–6.
31. Gess B, Baets J, De Jonghe P, ym. Ascorbic acid for the treatment of Charcot-Marie-Tooth disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD011952.
32. Zhao HT, Damle S, Ikeda-Lee K, ym. PMP22 antisense oligonucleotides reverse Charcot-Marie-Tooth disease type 1A features in rodent models. *J Clin Invest* 2018;128:359–68.
33. Schöls L, Rattay TW, Martus P, ym. Hereditary spastic paraplegia type 5: natural history, biomarkers and a randomized controlled trial. *Brain* 2017;140:3112–27.