
Hereditær nevropati med trykkpareser

KLINIKK OG FORSKNING

IVAR OTTO GJERDE

Email: iogj@haukeland.no

NINA AARSKOG

CHRISTIAN VEDELER

Haukeland Sykehus
5021 Bergen
Nevrologisk avdeling

Hereditær trykknevropati er en arvelig nevropati med autosomal dominant arvegang. Sykdommen skyldes som oftest en delesjon i genet for perifert myelinprotein 22 (PMP22), dvs. samme genet som er defekt ved den vanligste formen for Charcot-Marie-Tooths polynevropati. Gendefekten fører til at nervene ikke tåler vanlige mekaniske belastninger. Symptomene er episodiske og multifokale i motsetning til ved andre arvelige nevropatier. Oftest inntreffer spontane bedringer, men symptomene er ofte residiverende og noen ganger persisterende.

Vi beskriver to pasienter fra ulike familier som vi har undersøkt klinisk og nevrofysiologisk, og i tillegg har vi undersøkt dem genetisk med Southern blot og PCR-teknikk.

Begge pasientene hadde kliniske og nevrofysiologiske funn typiske for denne sykdom, og i tillegg viste DNA-analysen delesjon i PMP22-genet.

Vi diskuterer klinisk, nevrofysiologisk og molekylær diagnostikk av denne tilstanden, samt patogenese, behandling og sekundærprofylakse. Vi tror tilstanden er underdiagnostisert i Norge. Vi mener tidlig diagnostikk er viktig for best mulig behandling, sekundærprofylakse og rådgivning.

Arvelige polynevropatier er relativt vanlig forekommende. I Håvard Skres arbeid fra Vestlandet i 1960-årene var prevalensen av Charcot-Marie-Tooths polynevropati ca. 40/100 000 (1).

I de senere år er det blitt påvist flere gendefekter som årsak til arvelige polyneuropatier. I noen tilfeller inngår arvelige polyneuropatier som ledd i et mer omfattende syndrom, f.eks. familiær amyloid polyneuropati. I andre tilfeller har pasienten mer eller mindre ren polyneuropati som er det vanlige ved Charcot-Marie-Tooths polyneuropati. Klassifikasjonen av slike hereditære neuropatier er vanskelig. Ny molekylærgenetisk kunnskap setter dessuten spørsmålsteget ved gamle inndelinger idet samme gendefekt kan gi ulike fenotyper, og omvendt kan samme fenotyp sees ved ulike gendefekter.

Betegnelsen Charcot-Marie-Tooths polyneuropati brukes om hereditære motorisk-sensoriske polyneuropatier som ikke inngår i mer omfattende syndromer, og tidligere har man ikke kjent de genetiske mekanismer. Hovedinndelingen har tradisjonelt gått mellom de *myelinopatiske* (også kalt demyeliniserende) neuropatiene med sterkt redusert ledningshastighet på den ene side, og på den annen side de *aksonale* som har godt bevart ledningshastighet, men EMG-tegn på aksonskade. Denne inndeling har fortsatt praktisk verdi. Første gruppe kalles Charcot-Marie-Tooths polyneuropati type 1 (CMT1), mens den andre gruppen kalles Charcot-Marie-Tooths polyneuropati type 2 (CMT2). Det finnes imidlertid flere andre typer.

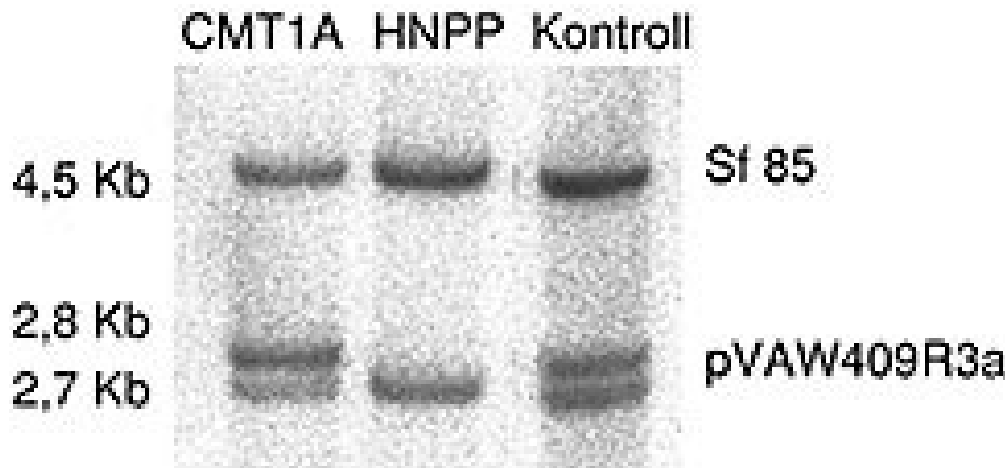
Hittil har man kommet lengst med genetisk kartlegging av Charcot-Marie-Tooths polyneuropati type 1. Disse neuropatiene er oftest autosomt dominante og utgjorde i Skres arbeid ca. ti ganger så mange som de recessive og X-bundne. Det er påvist defekter i flere gener, bl.a. i genet for perifert myelinprotein 22 (PMP22) på kromosom 17. Dette er ett av flere myelinproteiner som produseres av den schwannske celle. Charcot-Marie-Tooths polyneuropati pga. defekt i PMP22-genet kalles CMT1A og er antakelig den vanligste arvelige polyneuropati i Norge. Her dreier det seg som oftest om duplikasjon av genet, dvs. det finnes i dobbelt utgave på ett av allelene og samlet sett altså i tre kopier. Defekt i genet for PMP22 kan imidlertid gi annen sykdom enn CMT1A, nemlig hereditær trykknervropati som vi her skal omtale. Det dreier seg altså om det samme genet, men genfeilen er annerledes ved trykknervropatien. Her foreligger en delesjon i PMP22-genet, dvs. at genet ikke finnes på ett av allelene, og pasientene har bare én utgave av genet. Det er også påvist punktmutasjon i genet som kan gi både relativt mild fenotypi (trykknervropati) eller mer alvorlig (CMT1A).

På engelsk brukes forkortingen HNPP for "hereditary neuropathy with pressure palsies". På norsk brukes ofte betegnelsen hereditær trykknervropati eller hereditær neuropati med trykklammelser, men vi kan beholde forkortingen på norsk ved å la den stå for *h* ereditær *n* evropati med *p* resse *p* areser. Det dreier seg dog ikke bare om pareser, men også om sensoriske symptomer, og den siste P i forkortingen kan også stå for *p* arestesier som er like vanlige.

Hereditær trykknervropati er spesiell blant de arvelige neuropatiene. For det første dreier det seg ikke om en vanlig generell distal symmetrisk polyneuropati, men om fokale nerveskader. Videre er det typisk at symptomene ofte går spontant tilbake. Symptomene dukker altså opp i ulike nerver og spesielt i dem som er utsatt for mekanisk belastning, slik som medianus-, ulnaris- og peroneusnervene. Eksempler kan være karpaltunnelsyndrom i hånden og droppfot pga. peroneusaffeksjon på lateralsiden av kneet.

I denne artikkel gjennomgår vi to typiske pasienthistorier samt gir en generell redegjørelse for sykdommen. Vi vil spesielt understreke at både behandling og sekundærprofylakse er viktig til tross for at det dreier seg om en genfeil som man jo per

i dag ikke kan behandle direkte. Det finnes DNA-tester for påvisning av gendefekten slik at diagnosen kan gjøres raskere og sikrere og uten at man trenger å foreta undersøkelser av flere familiemedlemmer først.

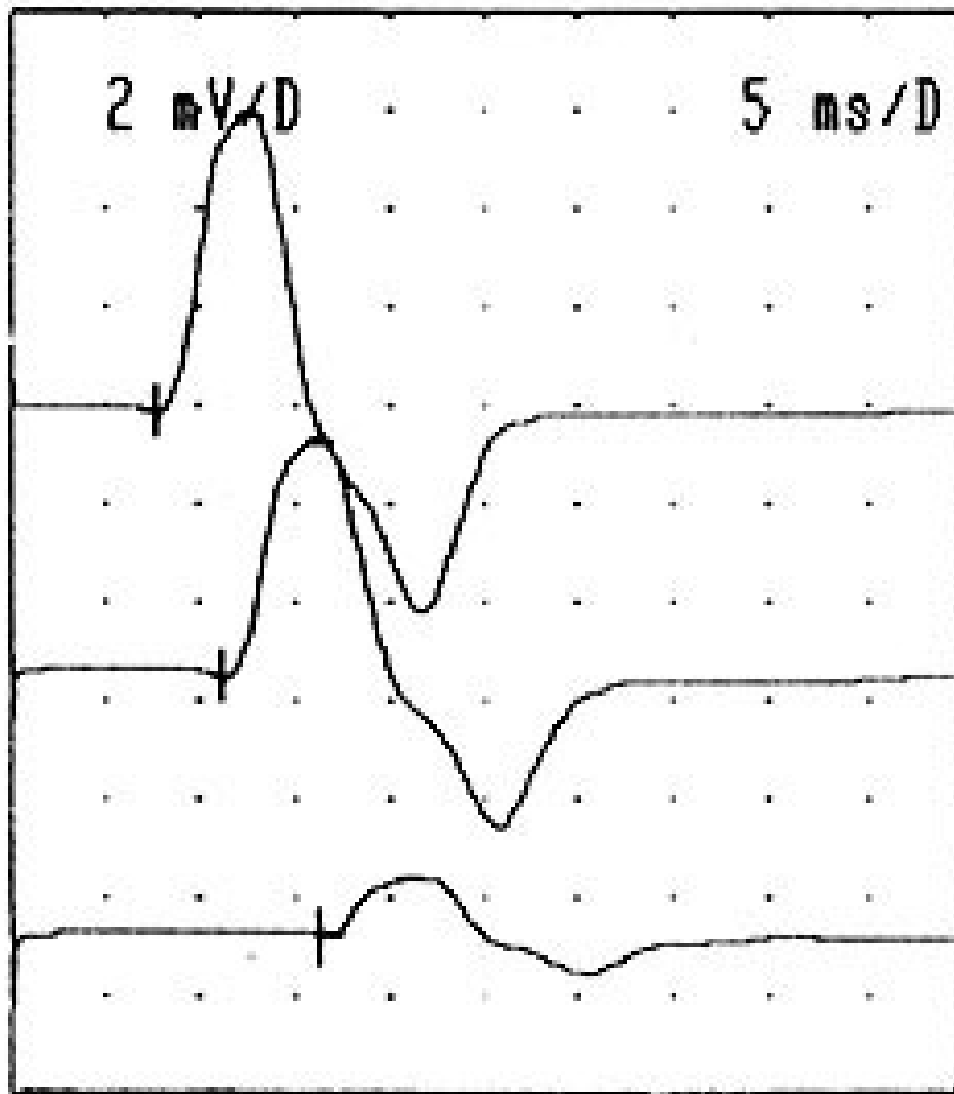


PSL-ratio

2,8 Kb-allel	1,9	1,2
2,7 Kb-allel	1,1	1,0

Figur 1 Southern blot som viser duplikasjon ved Charcot-Marie-Tooths polyneuropati type 1A (CMT1A), delesjon ved hereditær trykknervopati (HNPP) og normal kontroll. "Photostimulated luminescence" (PSL) er brukt for å måle hvor kraftig båndene er. Pasienten med hereditær trykknervopati har bare ett pVAW409R3a allelbånd, mens CMT1A-pasienten (heterozygot) har to slike allelbånd hvor det ene er 50 % kraftigere enn det andre. Sf85 representerer en DNA kontrollprobe

Pasient 2. Mann, født 1962, av chilensk avstamning som for tiden gikk på sveisekurs. I løpet av de to-tre siste årene hadde han hatt ulike forbigående lammelser. For det første hadde han hatt symptomer forenlig med peroneusparese tre ganger på høyre side, hver gang med en varighet fra to dager til en uke. For det andre hadde han for ca. 1 år siden forbigående lammelse i høyre hånd, og dette gjentok seg noen ganger. Endelig hadde han kort tid før innleggelse forbigående lammelse i venstre overarm. Ved nevrologisk undersøkelse ble det funnet lett affeksjon av venstre sides n. ulnaris, høyre sides n. ulnaris og n. peroneus. Det var normale supplerende prøver bortsett fra den nevrofysiologiske undersøkelsen som viste en motorisk-sensorisk polyneuropati med generell ledningsreduksjon både i klinisk affiserte og uaffiserte nerver pluss fibrillasjoner som tegn på lett aksonal affeksjon. I tillegg var det distinkt fokal nerveblokkering av høyre ulnaris i albuen (fig 2). Hastighet på underarmen var 40 m/s, men redusert til 24 m/s på albuen. Tilsvarende var amplituden redusert fra 5,5 mV til 1,1 mV. Like uttalt nerveblokk ble funnet i høyre n. peroneus ved fibulahodet. Det var ingen tilsvarende tilfeller i familien, men pasienten hadde dårlig kjennskap til sin mors slekt. DNA-testingen viste delesjon av PMP22-genet. Ved siste kontroll forelå klinisk affeksjon både av medianus-, ulnaris- og tibialisnervene. Pasienten hadde søkt om uføretrygd, men vi anbefalte omskolering til mindre fysisk krevende yrke.



Figur 2 Pasient 2. Motorisk nevrografi av høyre n. ulnaris, registrert fra hypothenar, stimulert på hhv. (ovenfra og ned) håndledd, distalt og proksimalt for sulcus cubitalis. Undersøkelsen viser partielt nerveblokk i sulcusområdet

Diskusjon

Våre pasienter illustrerer godt det essensielle ved denne sykdommen, nemlig klinisk fokale nevropatier som kan bedres spontant, men også residivere ved ny mekanisk belastning. I tillegg til dette klare fokale mønster er det også visse tegn til mer generell nevropati. Videre viser kasuistikkene at en nøye anamnese og klinisk undersøkelse kan gi mistanke om mer omfattende nevropati, og ikke minst kan den nevrofysiologiske undersøkelse avdekke en omfattende nevropati som dog altså i det vesentlige er subklinisk. Pasientene illustrerer også at nevropatiene ofte kommer på de "vanlige" stedene, dvs. de anatomiske stedene hvor nervene hos andre pasienter hyppigst skades av trykk og mindre traumer, først og fremst karpaltunnelen, sulcus cubitalis og peroneustunnelen ved kneet. Hvorvidt det dreier seg om trykk eller mindre traumer er vanskelig å vite i det enkelte tilfelle. Symptomene kan også debutere etter slanking (2), og såkalt slankenevropati er velkjent i andre sammenhenger også.

Hereditær trykknevropati (OMIM-nummer 162500 – Online Mendelian Inheritance in Man (3)) ble første gang beskrevet av de Jong i 1947 (4). Senere er tilstanden beskrevet klinisk, histopatologisk og elektrofysiologisk en rekke ganger. Tilstanden debuterer vanligvis i ungdommen, men kan debutere i alle aldre (5). Oftest dreier det seg om ren (ikke-syndromatisk) nevropati, men tilleggsmanifestasjoner sees, f.eks. hulføtter, skoliose og andre ortopediske symptomer (pasient 1). I sjeldnere tilfeller kan man, likesom for andre typer av Charcot-Marie-Tooths polynevropati, også se affeksjon av hjernenerver (6). Prevalensen av hereditær trykknevropati i Sørvest-Finland er omtrent 16/100 000 i et område hvor Meretoja og medarbeidere (7) fant 23 uavhengige familier. Forekomsten av genetiske sykdommer kan imidlertid variere sterkt fra område til område. Vi har ingen nøyaktige opplysninger om hyppigheten i Norge.

Gendelelesjonen i PMP22-genet hos pasienter med hereditær trykknevropati ble påvist i 1993 av Chance og medarbeidere (8), og dette viste seg å være den vanligste mekanismen. Det viste seg imidlertid også snart at punktmutasjon uten delesjon kunne foreligge i noen familier (9). PMP22-genet (OMIM-nummer 601097 (3)) koder for PMP22-proteinet som utgjør ca. 5 % av myelinproteinene i perifert nervemyelin. PMP22-proteinets nøyaktige funksjon er fortsatt ukjent. Det forbinder den ytre og indre del av myelinskjeden og kan derfor være et kanalprotein. Dessuten kan PMP22-proteinet ha en adhesjonsfunksjon og holde myelinlamellene sammen, og i tillegg kan en viktig funksjon være å kontrollere myelinets tykkelse og stabilitet.

Patomekanismene ved defekter i PMP22-genet er flere (10). For det første endres myelinets egenskaper seg. I tillegg hoper det patologiske protein seg opp i det endoplasmatiske retikulum eller i golgiapparatet i de schwannske celler ved duplikasjon av genet. Dette kan derved forstyrre syntesen av andre myelinproteiner. Ved delesjon av genet skjer ikke dette, og det kan være en av forklaringene på at hereditær trykknevropati er en mildere sykdom enn Charcot-Marie-Tooths polynevropati type 1. Det synes således å være flere molekylære mekanismer som gjør at nervene ikke tåler vanlig mekanisk belastning. Mekanismen bak de forbigående fokale symptomene antas å være demyelinisering med etterfølgende remyelinisering.

Diagnostikk

Diagnosen bygger både på anamnese, klinikk og nevrofysiologi, og i tillegg har vi nå fått muligheten til molekylærgenetisk verifikasjon. Vår erfaring er at pasientene kommer til nevrolog pga. det som tilsynelatende er et lokalt problem, f.eks. en ulnarislammelse. Grundig pasientanamnese frembringer da at pasienten også har hatt andre nervesymptomer tidligere. Familienanamnesen gir oftest holdepunkter for lammelser eller parestesier hos familiemedlemmer siden det som oftest dreier seg om en autosomalt dominant sykdom hvor i prinsippet hver generasjon rammes. Sykdommen kan imidlertid også opptre spontant (de novo-mutasjon) (5), og inkomplett penetrans kan også være et diagnostisk problem (5). Nevrofysiologisk undersøkelse påviser, som forventet, tegn til lokal nerveskade der hvor pasienten har symptomene. Det er imidlertid viktig å foreta en mer omfattende undersøkelse fordi det da ofte vil påvises subklinisk affeksjon av andre nerver. Man må være klar over at den nevrofysiologiske nerveaffeksjon kan være generell og at dette ikke taler mot

diagnosen, selv om man kanskje ut ifra klinikken skulle vente bare fokale forandringer. Det typiske mønsteret er altså en generell nevropati av vesentlig demyeliniserende eller myelinopatisk type med noen fokale blokkeringer i tillegg (11).

I typiske tilfeller stilles en sikker diagnose ved hjelp av forannevnte undersøkelser. Erfaringen viser imidlertid at diagnosen stilles sent. Hos våre pasienter hadde både pasienten selv og familiemedlemmer hatt symptomer i årevis uten at diagnosen var blitt stilt. Vi tror derfor at DNA-diagnostikk vil være viktig for å stille diagnosen tidligere og i uklare tilfeller også sikrere. Ulike DNA-tester er tatt i bruk for å påvise duplikasjon eller delesjon i PMP22-genet. Ved Nevroimmunologisk forskningslaboratorium og Senter for medisinsk genetikk og molekulærmedisin i Bergen har vi tatt i bruk Southern blot (fig 1) og nylig sanntids kvantitativ PCR-teknikk for slik diagnostikk.

Hos en av pasientene viste MR fortykkelse av nerven, hvilket er i overensstemmelse med vår kunnskap om at myelinet i uttalte tilfeller kan palperes fortykket ved hereditære nevropatier. Tilstanden har vært kalt tomaculanevropati av det latinske ordet for pølse – tomaculum. Denne betegnelsen har også sammenheng med det histologiske bilde hvor man kan få økt myelintykkelse. Nervebiopsi er imidlertid i dag ikke indisert ved denne tilstand. Det er også tvilsomt om radiologisk diagnostikk kan bidra vesentlig og ansees ikke nødvendig, spesielt ikke hvis man har adgang til DNA-diagnostikk. I noen tilfeller kan muligens MR være til hjelp dersom man overveier kirurgisk avlastning av nerven, dvs. dersom man har mistanke om at nerven kan være under trykk av tilleggsfaktorer som f.eks. artrotiske leddforandringer eller i karpaltunnelen.

DNA-diagnostikk vil være nyttigst hos pasienter uten positiv familieanamnese, slik som pasient 2. Negativ familieanamnese kan enten skyldes nyoppstått gendefekt hos pasienten, eller det kan skyldes manglende kjennskap til familiemedlemmers helse, f.eks. adopsjon. Familieopplysningene kan også være av usikker betydning, f.eks. innskrenke seg til at en av foreldrene har vært operert for karpaltunnelsyndrom som er en vanlig tilstand med mange andre årsaker.

Behandling og sekundærprofylakse

Selve gendefekten kan naturligvis ikke behandles i dag, men det er allikevel mye legen kan gjøre for å minske plagene. Det viktigste er å erkjenne at pasientens nerver ikke tåler vanlig mekanisk belastning. Pasienten må informeres om dette slik at det kan tas forholdsregler. For eksempel må pasienten ikke sitte lenge med beina i kors da dette kan gi peroneuslammelse. Langvarig fleksjon av albuen kan gi ulnarislammelse. Bæring av tung ryggsekk kan gi skade på plexus brachialis eller n. thoracicus longus.

Det er også viktig å vite at det ofte inntreffer spontan bedring når nerveskaden er inntrådd. Et vanskelig spørsmål kan være om pasienten i noen tilfeller bør behandles kirurgisk. Hovedproblemet er hvorvidt nevropatien skyldes vedvarende trykk, f.eks. pga. stramt bindevev som kan løsnes, eller om mekanismen er mindre traumer hvor man ikke vil forvente bedring etter operasjon, kanskje til og med forverring. Oftest vil det antakelig være riktigst å se tilstanden an og håpe på spontan bedring dersom nerven ikke utsettes for mekanisk belasting. I noen tilfeller kan det være riktig å henvise til f.eks. operasjon på karpaltunnelen.

Sykdommen har også yrkesmessige og trygdemessige aspekter. Riktig og tidlig diagnostikk kan, som hos begge våre pasienter, legge grunnlaget for bedre råd om skifte av yrke eller omskolering. En fokal nerveskade i seg selv gir vanligvis ikke yrkesmessige konsekvenser, men hvis man oppdager at denne nerveskaden er ledd i en generell nevropati som sannsynligvis vil gi nye symptomer, er dette en viktig diagnose med hensyn til videre rådgivning av pasienten. Denne sykdommen illustrerer derfor godt samspillet mellom genetisk sykdom og ytre og ervervede faktorer.

Konklusjon

Hereditær trykknevropati er en sykdom som i typiske tilfeller er lett å diagnostisere hvis man først husker på diagnosen. Vår erfaring tyder på at sykdommen er underdiagnostisert i Norge. Det er viktig med rask og sikker diagnose både av terapeutiske, sekundærprofylaktiske og yrkesmessige grunner.

Nina Aarskog har stipend fra Gerda Meyer Nyquist Gulbranson og Gerdt Meyer Nyquists legat.

Pasient 1. Kvinne, født 1966, ble henvist under mistanke om venstresidig ulnarisnevropati. Hun var frisør av yrke og var sykmeldt pga. lammelse i hånden. Hun hadde flere år tidligere vært undersøkt av ortoped pga. pes cavus og hammertær. Håndsymptomene hadde debutert en måned tidligere subakutt over noen få dager med lammelse i hånden og parestesier på ulnarsiden av hånd og femte finger og ulnare del av fjerde finger. Imidlertid hadde hun i flere år merket litt smerter i albuen og parestesier i hånden når hun holdt albuen flektert lenge. Klinisk forelå det en ulnarisnevropati som passet med affeksjon av nerven på albuenivå. Motorisk nevrografi viste betydelig amplitudereduksjon over sulcussegmentet med 9 mV ved stimulering distalt for sulcus og 0,6 mV ved proksimal stimulering, men ingen hastighetsreduksjon her. Sensorisk nevrografi viste lett affeksjon av nerven. Magnetisk resonanstomografi (MR) av sulcus cubitalis viste lett fortykkelse av ulnarisnerven. Pasienten fortalte at hennes mor var blitt operert for bilateral karpaltunnelsyndrom. Både mor, mormor og mormors søster hadde ”krokete” fingrer og tær, og det samme mente hun egen datter hadde begynt å utvikle. Under mistanke om mer generell nevropati ble derfor den nevrofysiologiske undersøkelsen utvidet, og den viste at det forelå en generell nevropati av myelinopatisk mønster med bl.a. ledningshastigheter ned i 26 m/s på n. medianus og 27 m/s på høyre sides n. suralis uten at hun hadde symptomer. DNA-testing viste delesjon av PMP22-genet (fig 1). Ved kontroll to måneder senere fortalte pasienten at ulnarissymptomene hadde forsvunnet i løpet av noen dager mens hun gikk sykmeldt og ikke brukte armen. Etter at hun deretter var begynt med skolegang og satt og leste med albuen flektert, hadde symptomene delvis residivert.

LITTERATUR

1. Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. Clin Genet 1974; 6: 98 – 118.

2. Cruz-Martinez A, Bort S, Arpa J, Palau F. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) revealed after weight loss. *Eur Neurol* 1997; 37: 257 – 60.
 3. www.ncbi.nlm.nih.gov/gov/Omim/searchomim.html
 4. de Jong JGY. Over families met hereditaire dispositie tot het optreden van neuriteden, gecorreleerd met migraine. *Psychiatr Neurol Bull* 1947; 50: 60 – 76.
 5. Dubourg O, Mouton P, Brice A, LeGuern E, Bouche P. Guidelines for diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 206 – 8.
 6. Schneider C, Reiners K, Friedl W, Ebner R, Toyka KV. Involvement of the visual pathway in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *J Neurol* 2000; 247: 222 – 3.
 7. Meretoja P, Silander K, Kalimo H, Aula P, Meretoja A, Savontaus ML. Epidemiology of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) in south western Finland. *Neuromuscul Disord* 1997; 7: 529 – 32.
 8. Chance PF, Alderson MK, Leppig KA, Lensch MW, Matsunami N, Smith B et al. DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Cell* 1993; 72: 143 – 51.
 9. Nicholson GA, Valentijn LJ, Cherryson AK, Kennerson ML, Bragg TL, DeKroon RM et al. A frame shift mutation in the PMP22 gene in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Nat Genet* 1994; 6: 263 – 6.
 10. Kamholz J, Menichella D, Jani A, Garbern J, Lewis RA, Krajewski KM et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1: molecular pathogenesis to gene therapy. *Brain* 2000; 123: 222 – 33.
 11. Andersson PB, Yuen E, Parko K, So YT. Electrodiagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. *Neurology* 2000; 54: 40 – 4.
-

Publisert: 10. februar 2001. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 9. september 2026.