

ZMĚNY NA MR MOZKU U ONEMOCNĚNÍ CHARCOT-MARIE-TOOTH TYP X1

MAGNETIC RESONANCE BRAIN FINDINGS IN CHARCOT-MARIE-TOOTH DISEASE, TYPE X1

původní práce

Jiří Lisý¹
Radim Mazanec²
Jaroslav Tintěra³
Václav Šimonovský¹
Pavel Seeman⁴

¹Klinika zobrazovacích metod,
2. LF UK a FN Motol, Praha

²Neurologická klinika 2. LF UK a FN
Motol, Praha

³Radiologické oddělení, Institut
klinické a experimentální medicíny,
Praha

⁴Klinika dětské neurologie,
DNA laboratoř 2. LF UK a FN Motol,
Praha

Přijato: 1. 6. 2009.

Korespondenční adresa:

MUDr. Jiří Lisý, CSc.
Klinika zobrazovacích metod
2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 05 Praha 5
e-mail: jilisy@yahoo.com

SOUHRN

Lisý J, Mazanec R, Tintěra J, Šimonovský V, Seeman P. Změny na MR mozku u onemocnění Charcot-Marie-Tooth typ X1

Cíl. Onemocnění Charcot-Marie-Tooth typ X1 (CMT X1) je 2. nejčastějším typem dědičné neuropatie, způsobeným mutacemi v genu *GJB1* na chromosomu X a kódujícím connexin 32. V kazuistických sděleních v literatuře bývají u těchto pacientů na MRI mozku popisovány změny v bílé hmotě podobné ADEM a změny v oblasti corpus callosum. Cílem práce bylo prověřit charakter změn na MRI mozku a četnost jejich výskytu ve větším souboru pacientů s CMT X1.

Metoda. Soubor tvořilo 27 pacientů (14 mužů a 13 žen ve věku 17–62 le, průměr 34 let) s molekulárně geneticky prokázanou chorobou Charcot-Marie-Tooth typ X1. MR mozku bylo provedeno na 1,5T přístroji sekvencemi T2/TSE a FLAIR v transverzální rovině, T1/IR-TSE v koronální rovině a T2/TSE v sagitální rovině s úzkými vrstvami cílenými na oblast střední čáry.

Výsledky. U 16 pacientů bylo postiženo splenium corpus callosum. Postižení splenia corpus callosum bylo u dvou pacientů hodnoceno jako těžké, u devíti pacientů jako střední a u pěti pacientů jako lehké. Corpus callosum bylo normální u 11 pacientů. U 14 pacientů bylo patrné zvýšení signálu v bílé hmotě parietálních laloků. Naopak ložiskové změny podobné ADEM nebyly u žádného pacienta prokázány. Další nálezy nebyly specifické.

Závěr. Zvýšení T2 signálu ve spleniu corpus callosum je prokazatelné u 59 % pacientů s CMT X1. U 52 % pacientů bylo patrné difúzní zvýšení signálu na T2 v bílé hmotě parietálně periventrikulárně. Naopak změ-

SUMMARY

Lisý J, Mazanec R, Tintěra J, Šimonovský V, Seeman P. Magnetic resonance brain findings in Charcot-Marie-Tooth disease, type X1

Aim. Charcot-Marie-Tooth disease related on X chromosome (CMT X1) is 2nd most common inherited demyelinating neuropathy, caused by mutation in *GJB1* gene, encoding connexin 32. In case reports are on MRI of brain of CMT X1 patients described white matter changes resembling acute disseminated encephalomyelitis and changes in corpus callosum. Aim was to prove character and frequency of changes on MRI of brain in larger group of patients

Method. Group consisted of 27 patients (14 male and 13 female in age 17–62 years mean 34 years) with proven *GJB1* related Charcot-Marie-Tooth disease. MR of the brain has been performed on 1,5T equipment by T2/TSE a FLAIR sequence in transversal plane, T1/IR-TSE in coronal plane and T2/TSE in sagittal plane with narrow slices centred on midline area.

Results. Splenium of corpus callosum was involved by 16 patients. Involvement of splenium of corpus callosum was considered as severe in 2 cases, in 9 patients as middle and by 5 patients as mild. Corpus callosum was normal in 11 patients. Diffusely increased T2 signal in periventricular white matter parietally was seen in 14 CMT X1 patients. On contrary focal changes similar to ADEM were not seen in any of CMT X1 patients. Other findings were not specific.

Conclusion. Increased T2 signal in splenium of corpus callosum was detectable in 59% of CMT X1 patients. Diffuse increase of T2 signal in periventricular white matter pari-

ny v bílé hmotě, podobné ADEM, nebyly u CMT X1 pacientů patrné.

Klíčová slova: Charcot-Marie-Tooth, X1 vázané Charcot-Marie-Tooth, dědičná demyelinizační neuropatie, connexin 32, *GJB1*, corpus callosum, splenium, MRI.

etally was seen in more than 1/2 of patients. Vice versa changes in white matter similar to ADEM weren't seen.

Key words: Charcot-Marie-Tooth, X1 Charcot-Marie-Tooth, hereditary demyelinating neuropathy, connexin 32, *GJB1*, corpus callosum, splenium, genu, MRI.

ÚVOD

Onemocnění Charcot-Marie-Tooth (CMT) je nejčastější dědičnou nervově svalovou chorobou s prevalencí až 1 : 2500. Onemocnění Charcot-Marie-Tooth je fenotypicky, geneticky a elektrofyziologicky heterogenní skupinou onemocnění periferních nervů vyvolanou mutacemi mnoha různých genů. Nejčastějšími formami CMT je autozomálně dominantní typ 1A a typ CMT X1, vázaný na X chromosom (1, 2).

Charcot-Marie-Tooth onemocnění typ X1 (CMT X1) tvoří 10–20 % případů CMT (1, 3), a tím je 2. nejčastějším typem dědičné neuropatie. CMT X1 je způsobená mutacemi genu gap junction beta 1 (*GJB1*) na X chromosomu, který kóduje protein connexin 32 (Cx32) (4, 5). Connexin 32 je tvořen myelin produkujícími Schwannovými buňkami v periferním nervovém systému, které formují tzv. těsná spojení (gap junctions) (6). Cx32 je ale také produkován oligodendrocyty a neurony centrálního nervového systému (CNS), kde se podílí na spojení oligodendrocytů a astrocytů (6). Porušení těchto spojení mezi oligodendrocyty a astrocyty může být podkladem „CNS fenotypu“ u CMT X1 pacientů (6).

Fenotypem CMT X1 je periferní dysfunkce, jako jsou poruchy chůze, které se objevují u chlapců v dětství nebo dorostovém věku. Distální symetrická svalová atrofie, zvláště dolních končetin, distální symetrická hypoestézie a oboustranné deformity nohou (pes cavus a kladívkové prsty) se vyvíjejí následně. Kromě periferní neuropatie jsou u CMT X1 choroby mnohé mutace *GJB1* spojené se známkami poškození bílé hmoty mozku různého typu a důležitosti.

Elektrofyziologické testy, jako jsou kmenové sluchové evokované (BAEP), zrakové evokované potenciály (VEP) a motorické evokované potenciály (MEP), prokazují centrální zpomalení vedení (7, 8). SPECT prokázalo hypoperfuzi v oblasti mozečku (7, 8).

V literatuře bylo popsáno několik různých typů poškození centrálního nervového systému, většinou ve formě kauzistik – trvalé zvýšení T2 signálu kortikospinálních drah, dočasně zvýšený T2 signál periventrikulární bílé hmoty, středních mozečkových pedunkulů a splenia corpus callosum.

MATERIÁL A METODA

V souboru pacientů s molekulárně geneticky prokázaným onemocněním CMT X1 bylo 27 pacientů (14 mužů a 13 žen ve věku 17–62, průměr 34 let) s různými mutacemi genu *GJB1*. Abnormální kmenové sluchové evokované potenciály

zaznamenané u všech těchto pacientů potvrdily elektrofyziologické změny odpovídající poškození bílé hmoty mozku u těchto pacientů.

U všech pacientů bylo provedeno MR vyšetření mozku na přístroji MRI Philips 1,5T Intera (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). MR vyšetření zahrnovalo:

a) T2/TSE sekvenci v axiální rovině (T2/TSE 4455/100 22 vrstev, šíře vrstvy 5mm/mezera 1 mm, 1 echo 1, NSA 3, TSE fact 15, FOV 230, RFOV 80%, čas 3,38),

b) FLAIR sekvenci v axiální rovině (11000/140/TI 2800, 22 vrstev, šíře vrstvy 5mm/mezera 1 mm, 1 echo 1, NSA 2, TSE fact 32, FOV 230, RFOV 80%, čas 3,18),

c) T1/IR-TSE sekvenci v koronální rovině (3167/20/TI 400, 22 vrstev, šíře vrstvy 5mm/mezera 1 mm, 1 echo, NSA 1, TSE fact 4, FOV 230, RFOV 80%, čas 2,26).

d) T2/TSE sekvenci v sagitální rovině (3227/100, 16 vrstev, šíře vrstvy 3mm/mezera 0,6 mm, echo 1, NSA 4, TSE fact 15, FOV 270, RFOV 85%, čas 2,38).

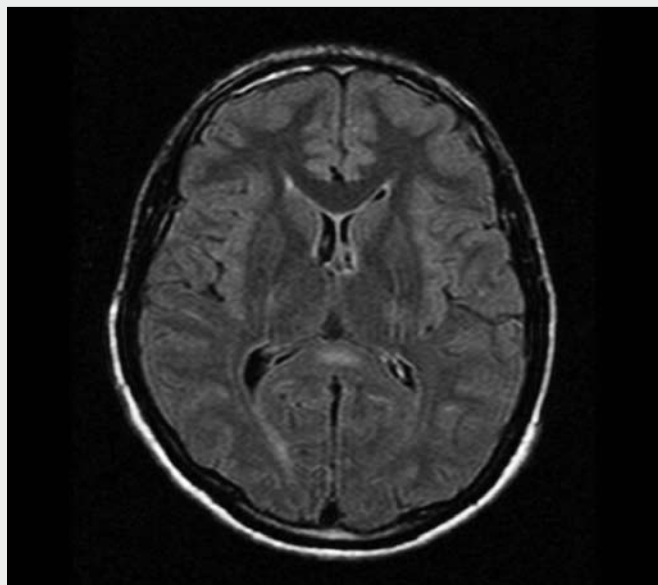
VÝSLEDKY

U 16 pacientů (59 %) (9 mužů a 7 žen) bylo prokázáno poškození splenium corpus callosum. Toto poškození bylo u dvou případů (2 mužů a 0 žen) hodnoceno jako těžké (obr. 1), u devíti pacientů (7 mužů a 2 ženy) jako střední (obr. 2) a u pěti pacientů (0 mužů a 5 žen) jako lehké (obr. 3). Corpus callosum bylo normální u 11 pacientů (41 %) (5 mužů a 6 žen). Nejčastějšími mutacemi byly Glu208Lys u sedmi pacientů – čtyři z nich poškození corpus callosum (CC), Leu9Phe u pěti pacientů – čtyři z nich poškození CC a Arg183Cys u pěti pacientů – dva z nich poškození CC.

Ložiskové změny podobné ADEM jsme u žádného pacienta neprokázali. U 14 pacientů (52 %) (9 mužů a 5 žen) bylo patrné difúzní zvýšení signálu bílé hmoty na T2 periventrikulárně parietálně (obr. 4). Dvanáct z těchto pacientů mělo ložiskově vyšší signál ve spleniu corpus callosum, u dvou pacientů byl ve spleniu obvyklý signál.

DISKUSE

Skupina onemocnění Charcot-Marie-Tooth zahrnuje různé typy autozomálně dominantního, autozomálně recesivního i X vázaného poškození. CMT je klasifikované mj. podle odlišného klinického průběhu, neurofyziologických, neuropatologických rysů a typu genetického přenosu či genové poruchy



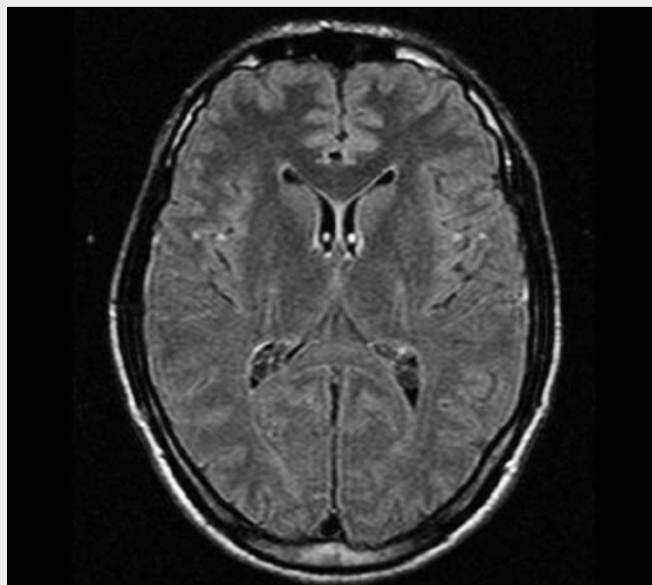
▲ Obr. 1

Obr. 1. Muž s Charcot-Marie-Tooth X1 (CMT X1), 41 let

Fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) – ložiskové výrazné zvýšení signálu ve spleniu corpus callosum

Fig. 1. Male with Charcot-Marie-Tooth X1 (CMT X1), 41 years

Fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) – distinct focal increase of signal in the splenium of corpus callosum



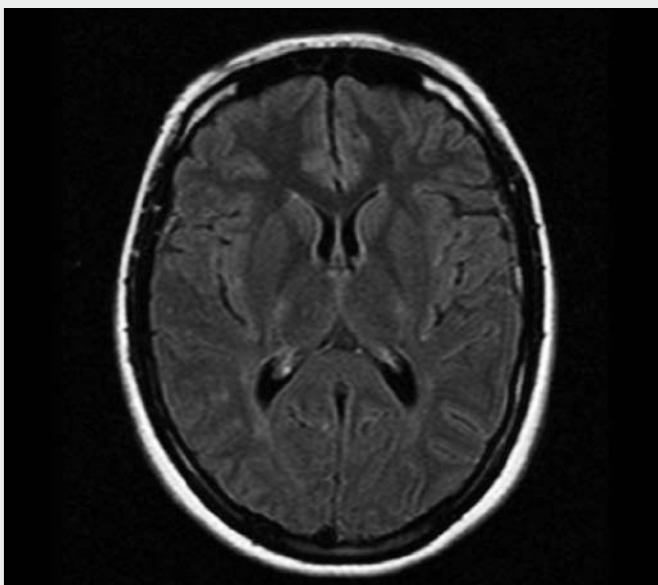
▲ Obr. 2

Obr. 2. Muž s CMT X1, 28 let

FLAIR – středně výrazné zvýšení signálu ve spleniu corpus callosum

Fig. 2. Male with CMT X1, 28 years

FLAIR – middle increased signal in the splenium of corpus callosum



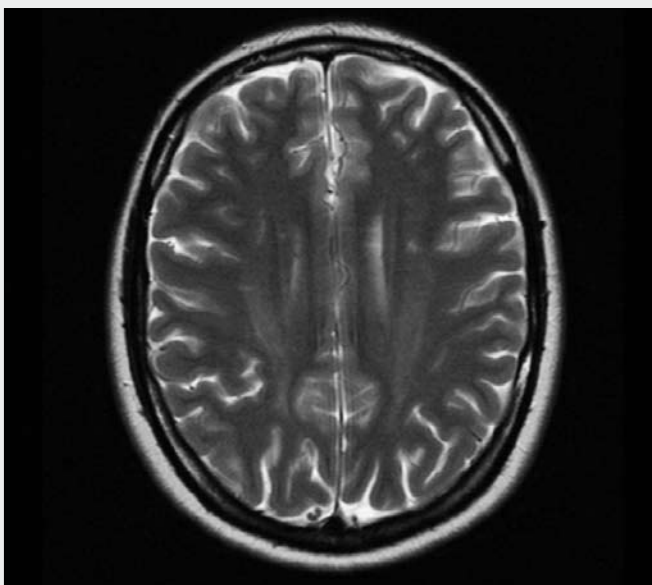
▲ Obr. 3

Obr. 3. Žena s CMT X1, 22 let

FLAIR – mírně vyšší signál ve spleniu oproti genu corpus callosum, obdobný nepoměr je často patrný i u zdravých jedinců

Fig. 3. Female with CMT X1, 22 years

FLAIR – mildly increased T2 signal in the splenium compared with genu of corpus callosum, similar disproportion is often seen in healthy individuals



▲ Obr. 4

Obr. 4. Tatáž žena s CMT X1

T2/TSE – difúzně vyšší signál bílé hmoty parietálně periventrikulárně

Fig. 4. Similar female with CMT X1

T2/TSE – diffusely increased signal in periventricular parietal white matter

(1, 2). Klinicky se obvykle CMT choroba projeví do konce druhé dekády života (2, 9).

Průběh choroby, závažnost klinických příznaků a další abnormality se u různých typů CMT překrývají. Přesná klasifi-

kace onemocnění pacienta je tak obtížná, že vyžaduje DNA testování k identifikaci jedinců, u nichž se mohou příznaky choroby projevit v budoucnu či u nichž hrozí přenos na další generaci (1, 2).

U pacientů s CMT X1 byly popsány různé typy postižení centrálního nervového systému. Trvalá T2 hypersignální ložiska v oblasti kortikospinálních traktů podobná postižení motorických neuronů, jako je tomu u amyotrofické laterální sklerózy, jsme v našem souboru pacientů nepozorovali (10). U dvou pacientů s CMT X byla prokázána symetrická splývající ložiska v bílé hmotě, výraznější dorzálně, bez zesílení po aplikaci Gadolinia, která vymizela během několika měsíců (11). Pozorovány byly rovněž přechodné, reverzibilní změny bílé hmoty, zvláště periventrikulárně a v mozečkových pedunkulech (12). Další autoři našli zvýšený T2 signál oboustranně v zadní části centrum semiovale, vyjma subkortikálních U vláken, ve středních mozečkových pedunkulech a ve spleniu corpus callosum (6). Tato ložiska bez postkontrastního zesílení po aplikaci paramagnetické kontrastní látky byla pozorována přechodně během projevení se neurologických symptomů. Difuzní zvýšení signálu bílé hmoty periventrikulárně parietálně bylo patrné rovněž u 52 % našich pacientů.

Okada et al. popsali abnormální zvýšení signální intenzity ve spleniu corpus callosum na difuzní a FLAIR sekvenci bez post-

kontrastního zesílení, regredující po 2 měsících (13). Postižení splenia corpus callosum bylo nejčastější i u našeho souboru pacientů, vyskytovalo se u 59 % pacientů. Toto postižení bylo častější a výraznější u mužů než u žen. Jeden zdravý nepostižený GJB1 gen na druhém X chromosomu u žen zmírňuje tíži postižení. I u zdravých jedinců bývá pozorován vyšší T2 signál ve spleniu oproti genu corpus callosum (14), sporné je tak nevýrazné zvýšení signálu ve spleniu u nejmírněji postižené skupiny pěti žen s CMT X1. Další studie s využitím T2 relaxometrie by mohla pomoci tento rozpor objasnit.

ZÁVĚR

Splenium corpus callosum je nejčastěji postiženou strukturou mozku u 59 % pacientů s chorobou Charcot-Marie-Tooth typ X1. U 52 % pacientů bylo patrné i difuzní T2 hypersignální postižení bílé hmoty parietálních laloků periventrikulárně. V obou případech byli častěji postižení muži než ženy.

LITERATURA

1. Dyck PJ, Chance P, Lebo R, Carney JA. Hereditary motor and sensory neuropathies. In Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Law PA, Podusko JF eds. *Peripheral neuropathy* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders 2005; 1623–1751.
2. Martinoli C, Schenone A, Bianchi S, et al. Sonography of the median nerve in Charcot-Marie-Tooth disease. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 1553–1556.
3. Janssen EA, Kemp S, Hensels GW, et al. Connexin 32 gene mutations in X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease (CMT X1). *Human Genetics* 1997; 9: 501–505.
4. Hahn AF, Brown WF, Koopman WJ, Feasby TE. X-linked dominant hereditary motor and sensory neuropathy. *Brain* 1990; 113(Pt 5): 1511–1525.
5. Seeman P, Mazanec R, Hrušáková Š, et al. Charcot-Marie-Tooth – gonozomálně dominantní typ (CMT X1) – první nálezy mutací v genu pro connexin 32 v České republice. *Čes a Slov neurol a neurochir* 2000; 4: 219–225.
6. Taylor RA, Simon EM, Marks HG, Scherer SS. The CNS phenotype of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease: more than a peripheral problem. *Neurology* 2003; 61: 1475–1478.
7. Nicholson G, Corbett A. Slowing of central conduction in X-linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy shown by brain stem auditory evoked potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 43–46.
8. Seeman P, Mazanec R, Ctvrtěcková M, Smilková D. Charcot-Marie-Tooth type X: A novel mutation in the Cx32 gene with central conduction slowing. *Int J Mol Med* 2001; 8: 461–468.
9. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980; 103: 259–280.
10. Kassubek J, Bretschneider V, Sperfeld AD. Corticospinal tract MRI hyperintensity in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Journal of Clinical neuroscience* 2005; 12: 588–589.
11. Paulson HL, Garbern JY, Hoban TF, et al. Transient central nervous system white matter abnormality in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann Neurol* 2002; 52: 429–434.
12. Hanemann CO, Bergmann C, Senderek J, Zerres K, Sperfeld AD. Transient, recurrent, white matter lesions in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with novel connexin 32 mutation. *Arch Neurol* 2003; 60: 605–609.
13. Okada K, Fujiwara H, Tsuji S. X-linked Charcot-Marie-Tooth Disease with Transient Splenium Lesion on MRI. *Intern Med* 2006; 45: 33–34.
14. Supprian T, Hofmann E, Warmuth-Metz M, Franzek E, Becker T. MRI T2 relaxation times of brain regions in schizophrenic patients and control subjects. *Psychiatry Res* 1997; 75: 173–182. Erratum in: *Psychiatry Res* 1998; 82: 63.