

Nasljedna neuropatija sa sklonošću kljenuti zbog pritiska u odraslih hrvatskih pacijenata – prikaz triju slučajeva

Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies in Adult Croatian Patients: A Report of Three Cases

Denis Čerimagić^{1*}, Marija Mašanović²

Sažetak. Cilj: Prikazati osobitosti anamneze, kliničke slike, elektroneurografske obrade i molekularno-genetičke dijagnostike triju pacijenata s nasljednom neuropatijom sa sklonošću kljenuti zbog pritiska. Ova rijetka bolest nasljeđuje se autosomno dominantno, a klinički se prezentira rekurentnim i obično tranzitornim kompresivnim mononeuropatijama različite lokalizacije. Elektroneurografija predstavlja zlatni standard u dijagnostici ove bolesti, a klinička sumnja potvrđuje se dokazom delecije (češće) veličine 1,5 Mb na 17. kromosomu (17p11.2) ili točkaste mutacije (rjeđe), koja uključuje gen za periferni mijelinski protein 22.

Prikaz slučajeva: U radu prikazujemo tri pacijenta, dva muškarca i jednu ženu, kod kojih je bolest dijagnosticirana u 85., 63. i 43. godini života. Osim kod posljednje pacijentice bolest je dijagnosticirana kasno, što ukazuje na činjenicu da se nasljedna neuropatija sa sklonošću kompresivnim kljenutima rijetko razmatra kao mogući uzrok pojave rekurentnih kompresivnih mononeuropatija. Klinička je slika heterogena, u slučajevima dvaju pacijenata klinička je prezentacija tipična (sindrom kubitalnog tunela i sindrom peronealnog tunela), dok je kod jednog pacijenta atipična (akroparestezije), pri čemu se radi o superponiranju Miller Fisherove varijante Guillain-Barréova sindroma na vulnerabilne periferne živce od ranije oštećene ovom nasljednom neuropatijom. **Zaključci:** Kod pacijenata s rekurentnim kompresivnim mononeuropatijama različite lokalizacije, a osobito kod onih s pozitivnom obiteljskom anamnezom i demijelinizacijskom polineuropatijom, bitno je diferencijalno-dijagnostički isključiti nasljednu neuropatiju sa sklonošću kompresivnim kljenutima. Značajan je broj pacijenata s ovom bolešću neprepoznat, stoga je od osobite važnosti upoznati liječnike različitih specijalnosti s karakteristikama ove nasljedne bolesti te mogućnostima dijagnostičiranja, liječenja i genetskog savjetovanja.

Ključne riječi: kompresivna neuropatija; molekularna biologija; tomakulozna neuropatija

Abstract. Aim: To present the main features of the medical history, clinical picture, nerve conductive studies, and molecular-genetic diagnosis in three patients with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. This rare disease is inherited in an autosomal dominant manner, and clinically it is presented by recurrent and usually transient entrapment syndromes of different localizations. Nerve conduction studies are the gold standard in the diagnosis of this disease, and clinical suspicion is confirmed by evidence of a 1.5 Mb deletion (more often) on chromosome 17 (17p11.2) or a point mutation (less frequently), which includes the gene for peripheral myelin protein 22. **Case reports:** In the paper, we present 3 patients, 2 men and 1 woman, in whom the disease was diagnosed at 85, 63, and 43. Except for the last patient, the disease was diagnosed late, which points to the fact that hereditary neuropathy with a liability to pressure palsies is rarely considered a possible cause of recurrent entrapment syndromes. The clinical picture is heterogeneous; in the cases of patients 1 and 3, the clinical presentation is typical (cubital tunnel syndrome and peroneal tunnel syndrome), while in patient 2, it is atypical (acroparesthesia), where it is a matter of superimposing the Miller Fisher variant of Guillain-Barré syndrome on vulnerable peripheral nerves previously damaged by this hereditary neuropathy. **Conclusions:** It is important to rule out hereditary

¹ Sveučilište u Dubrovniku, Odjel za stručne studije, Dubrovnik, Hrvatska

² Zavod za javno zdravstvo Dubrovačko-neretvanske županije, Odjel za socijalnu medicinu, Dubrovnik, Hrvatska

***Dopisni autor:**

Doc. prim. dr. sc. Denis Čerimagić, dr. med.
Sveučilište u Dubrovniku,
Odjel za stručne studije
Ulica branitelja Dubrovnika 29,
20000 Dubrovnik, Hrvatska
E-mail: deniscerimagic@yahoo.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

neuropathy with a liability to pressure palsies in the differential diagnosis in patients with recurrent entrapment syndromes of different localizations, especially in those with a positive family history and demyelinating polyneuropathy. Many patients with this disease are unrecognized; therefore, it is particularly important to familiarize physicians of various specialties with the characteristics of this hereditary disease and the possibilities of diagnosis, treatment, and genetic counselling.

Keywords: molecular biology; nerve compression syndromes; tomaculous neuropathy

Na HNPP treba posumnjati kod bolesnika s epizodičnim, rekurentnim, kompresivnim mononeuropatijama različite lokalizacije. Dijagnoza se temelji na anamnezi, kliničkoj slici, elektroneurografskoj obradi i rezultatima molekularno-genetičke analize, koja ukazuje na deleciju ili točkastu mutaciju gena za periferni mijelinski protein (PMP22) na kromosomu 17p11.2.

UVOD

Nasljedna neuropatija sa sklonošću kljenuti zbog pritiska (engl. *Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies*; HNPP) autosomno je dominantna genetska bolest koja se karakterizira osobitom osjetljivošću perifernih živaca na pritisak na mjestu prolaska živca kroz anatomska suženja (kanale/tunele)^{1,2}. Deleciju gena za periferni mijelinski protein 22 (PMP22) na kromosomu 17p11.2 kao genetsku osnovu HNPP-a otkrio je 1993. dr. Phillip Chance, godinu dana nakon što je nalaz duplikacije PMP22 identificiran kao uzrok najčešće nasljedne (također autosomno dominantne) demijelinizirajuće polineuropatije Charcot-Marie-Tooth tip 1A (CMT1A)³⁻⁵. Glavne kliničke manifestacije HNPP-a uključuju simptome i znakove izolirane, epizodičke, rekurentne, najčešće bezbolne, kompresivne mononeuropatije (tzv. kanalikularni ili tunelarni sindromi; engl. *entrapment syndromes*), kao i brahijalne pleksopatije, polineuropatije, radikulopatije i multiple mononeuropatije⁶⁻⁹. U kliničkoj praksi, kod HNPP-a najčešće se verificiraju kompresivne mononeuropatije *n.medianusa* (sindrom karpalnog tunela), *n.ulnarisa* (sindrom kubitalnog tunela i sindrom Guyonova kanala), *n.radialis* (uslijed kompresije

u području radijalnog sulkusa humerusa) i *n.peroneusa communisa* (sindrom peronealnog, odnosno fibularnog tunela)¹⁰. Dijagnostički algoritam za HNPP temelji se na detaljnoj anamnezi, neurološkom pregledu, elektroneurografskoj obradi i molekularno-genetičkoj analizi^{6,7}. S obzirom na dobru prognozu pacijenti s HNPP-om najčešće ne trebaju kirurško liječenje^{11,12}. Konzervativno liječenje pacijenata s kliničkim deficitom podrazumijeva ciljanu rehabilitaciju, primjenu različitih ortoza i zaštitnih jastučića, posebno dizajnirane obuće te odabir profesije koja isključuje teži fizički rad i rad u nefiziološkom položaju, koji predstavljaju precipitirajuće čimbenike za izvanjsku kompresiju perifernih živaca^{10,13}. Prema rezultatima epidemioloških studija, prevalencija HNPP-a kreće se u rasponu od 0,84 / 100 000 (Republika Irska) do 16 / 100 000 (jugozapadna Finska)^{14,15}. S obzirom na to da je HNPP često neprepoznat, a rezultati korejske epidemiološke studije pokazuju prevalenciju kod asimptomatske novorođenčadi od čak 58,9 / 100 000, možemo pretpostaviti da je stvarna prevalencija HNPP-a značajno podcijenjena¹⁶.

U ovom radu prikazat ćemo glavne anamnestičke, kliničke i elektroneurografске karakteristike triju pacijenata s HNPP-om dijagnosticiranih u Laboratoriju za elektromioneurografiju Poliklinike Glavič u Dubrovniku.

PRIKAZI SLUČAJEVA

Pacijent 1

85-godišnji muškarac upućen je na neurološki pregled zbog suspektne lezije lijevog *n.ulnarisa*. Pacijent zadnjih 20-ak dana primjećuje utrnulost IV. i V. prsta lijeve šake. Smetnje su se javile nakon protražiranog oslanjanja laktom na tvrdu podlogu. Iz obiteljske anamneze saznajemo da pacijent ima četvero djece te da su u ranijem periodu sva imala prolazne peronealne kljenuti.

U neurološkom statusu nalazimo: pozitivan „znak zvonca“ (perkusijski *n.ulnarisa* iznad kubitalnog tunela) i Fromentov znak na lijevoj ruci, hipesteziju lijeve šake i podlaktice u području inervacije *n.ulnarisa* te oslabljenu abdukciju V. prsta lijeve šake. Trofika je uredna i nema znakova hipotrofije/atrofije mišića hipotenara niti I. dorzalnog interosealnog mišića (Tablica 1).

Tablica 1. Kliničke karakteristike pacijenata

Pacijent	Spol	Dob	Obiteljska anamneza	Klinička slika	Okidač	ENG	Genetička analiza
1	M	85	Pozitivna	Lezija lijevog ulnarnog živca	Oslanjanje lakta na tvrdu podlogu	Obostrani sindrom kubitalnog i karpalnog tunela	Delecija PMP22
2	M	63	Negativna	Polineuropatija	Nepoznat	Senzomotorna aksonalna polineuropatija	Delecija PMP22
3	Ž	43	Pozitivna	Polineuropatija Lezija desnog peronealnog živca	Rad u čučućem položaju	Senzomotorna demijelinizacijska polineuropatija Sindrom peronealnog tunela	Delecija PMP22

M = muški; ENG = elektroneurografija; PMP = periferni mijelinski protein; Ž = ženski

Elektroneurografska obrada ukazala je na teže smetnje provođenja *n.ulnarisom* obostrano u kubitalnom tunelu (na desnoj ruci asimptomatske), kao i smetnje provođenja *n.medianusom* obostrano u karpalnom tunelu (Tablica 2).

Rezultati laboratorijske obrade, uključujući kompletnu krvnu sliku (KKS), sedimentaciju eritrocita (SE), C-reaktivni protein (CRP), kreatin-kinazu (CK), glukozu, ureu, kreatinin, elektrolite, urat, hepatogram, lipidogram, analizu urina, reumatoidni faktor (RF), elektroforezu serumskih bjelančevina, vitamin B12, folnu kiselinu, karcinoembrijski antigen (CEA), karbohidratni antigen 19-9 (CA 19-9), prostata-specifični antigen (PSA), alfa-fetoprotein (AFP), citokeratinski fragment 21-1 (CYFRA 21-1), antimijelinski glikoprotein (anti-MAG) te antigangliozidna protutijela, bili su uredni.

S obzirom na pozitivnu obiteljsku anamnezu prolaznih peronealnih klijenuti kod djece pacijenta te elektroneurografsku detekciju multiplih kanalikularnih sindroma kod samog pacijenta (obostrani sindrom kubitalnog i karpalnog tunela), učinjena je molekularno-genetička analiza na CMT1A/HNPP, koja je pokazala deleciju gena za PMP22, čime je dijagnosticiran HNPP.

Pacijent 2

63-godišnji muškarac upućen je na neurološki pregled zbog akroparestezija na rukama i nogama, koje su se javile tri mjeseca ranije. Prije šest mjeseci imao je febrilnu dijareju, nakon koje je primijetio nestabilnost pri hodu i tranzitornu diplopiju koje su spontano regresirale tijekom mjesec dana. Zbog navedenih smetnji nije se javljao liječniku.

U neurološkom statusu nalazimo: miotatsku arefleksiju na rukama i nogama te hipesteziju za sve kvalitete površinskog osjeta na šakama i stopalima (Tablica 1).

Elektroneurografskom obradom verificirana je distalna, senzomotorna, dominantno aksonalna polineuropatija (Tablica 2).

S obzirom na detektiranu polineuropatiju napravljena je dodatna laboratorijska obrada, kojom su utvrđena pozitivna anti-GQ1b antigangliozidna protutijela i delecija gena PMP22. Pozitivan nalaz anti-GQ1b protutijela karakterističan je za Miller Fisherovu varijantu Guillain-Barréova sindroma, a delecija gena PMP 22 ukazuje na HNPP.

Rezultati laboratorijske obrade, uključujući KKS, SE, CRP, CK, glukozu, glikirani hemoglobin (HbA1c), ureu, kreatinin, elektrolite, urat, hepatogram, lipidogram, analizu urina, tireotropni hormon (TSH), RF, elektroforezu serumskih bjelančevina, vitamin B12, folnu kiselinu, CEA, CA 19-9, PSA, AFP, CYFRA 21-1, antinuklearna antitijela (ANA), antineutrofilna citoplazmatska antitijela (ANCA), serološke testove na virus humane imunodeficiencije (HIV), Epstein-Barrov virus (EBV), citomegalovirus (CMV), virus herpes simpleks (HSV), Borreliju burgdorferi te anti-MAG, bili su uredni.

Pacijent 3

43-godišnja žena upućena je na neurološki pregled zbog peronealne klijenuti desnog stopala. Pacijentica primjećuje slabost odizanja (dorzifleksije, ekstenzije) desnog stopala zadnjih mjesec dana. Smetnje su se javile nakon dužeg rada u stakleniku (branje jagoda) u čučućem položaju. Slične tranzitorne smetnje imala je i majka pacijentice prije 10-ak godina na lijevoj nozi.

Tablica 2. Zbirni prikaz rezultata elektroneurografske obrade

Elektroneurografija			Amplituda (m = mV, s = μ V)			Distalna/"Peak" latencija (ms)			Brzina provodljivosti (m/s)			Latencija F-vala (ms)		
Živac/pacijent	Stimulacija	Detekcija	D	L	N	D	L	N	D	L	N	D	L	N
Suralis (s)	List	Gležanj			$\geq 4,0$			$\leq 4,5$			≥ 40			
1			NR	NR		NR	NR		NR	NR				
2			NR	1,60		NR	5,00		NR	36,4				
3			3,40	5,60		5,30	4,70		30,1	31,1				
Peroneus (m)	Gležanj	EDB			$\geq 1,3$			$\leq 6,5$			≥ 38			≤ 50
1			NR	NR		NR	NR					NR	NR	
2			0,20	0,30		4,80	5,90					NR	NR	
3			1,90	4,60		5,70	7,00					55,2	51,8	
Peroneus (m)	Koljeno	EDB												
1			NR	NR					NR	NR				
2			0,37	0,52					39,8	34,8				
3			0,40	4,90					44,4	47,4				
Peroneus (m)	Koljeno +	EDB												
1			NR	NR					NR	NR				
2			NR	NR					NR	NR				
3			0,50	NR					35,1	NR				
Tibialis (m)	Gležanj	M. stopalo			$\geq 4,4$			$\leq 6,1$			≥ 39			≤ 50
1			NR	NR		NR	NR					NR	NR	
2			NR	NR		NR	NR					NR	NR	
3			3,70	4,20		5,00	4,10					NR	NR	
Tibialis (m)	Koljeno	M. stopalo												
1			NR	NR					NR	NR				
2			NR	NR					NR	NR				
3			2,70	3,00					34,6	36,4				
Medianus (s)	Zapešće	II. prst			≥ 13			$\leq 4,0$			≥ 50			
1			10,0	13,9		4,50	4,90		33,6	37,8				
2			1,70	1,40		6,20	7,20		23,7	20,6				
3			NR	NR		NR	NR		NR	NR				
Ulnaris (s)					≥ 9			$\leq 4,0$			≥ 50			
1	Lakat +	Lakat -	27,6	16,9		3,10	4,90		25,8	32,3				
2	Zapešće	V. prst	1,50	4,50		3,60	4,10		40,7	45,2				
3	Zapešće	V. prst	NR	NR		NR	NR		NR	NR				
Medianus (m)	Zapešće	APB			$\geq 4,1$			$\leq 4,5$						≤ 30
1			4,10	4,20		6,60	6,80					39,3	41,0	
2			2,60	3,20		6,90	7,00					NR	NR	
3			NR	NR		NR	NR					NR	NR	
Medianus (m)	Lakat	APB									≥ 49			
1			4,10	4,50					53,0	49,3				
2			2,40	2,30					45,5	49,8				
3			NR	NR					NR	NR				
Ulnaris (m)	Zapešće	ADM			$\geq 7,9$			$\leq 3,7$						
1			0,20	4,80		5,40	4,80					45,6	45,5	≤ 30
2			6,80	2,60		3,80	3,90					NR	NR	
3			NR	NR		NR	NR					NR	NR	
Ulnaris (m)											≥ 50			
1	Lakat -	ADM	0,43	5,20					52,6	52,3				
2	Lakat +	ADM	7,40	2,40					44,8	42,5				
3	Lakat +	ADM	NR	NR					NR	NR				
Ulnaris (m)	Lakat +	ADM												
1			0,44	0,89					20,6	25,8				
2			NR	NR					NR	NR				
3			NR	NR					NR	NR				

ADM = *abductor digiti minimi*; APB = *abductor pollicis brevis*; D = desno; EDB = *extensor digitorum brevis*; L = lijevo; M = medijalno; m = motorička; N = normala; NR = nije rađeno; s = senzorna; + = iznad; - = ispod

Podebljane su patološke vrijednosti elektroneurografske obrade.

U neurološkom statusu nalazimo: atenuirane miotatske reflekse na nogama, oslabljenu ekstenziju desnog stopala, pri čemu je gruba motorička snaga (engl. *manual muscle testing*; MMT) bila 3/5, hipesteziju na desnoj potkoljenici i stopalu (inervacijsko područje *n.peroneus superficialis*) te hipesteziju za sve kvalitete površinskog osjeta na stopalima (Tablica 1).

Elektroneurografska obrada ukazala je na umjerenu, distalnu, senzomotornu, dominantno demijelinizacijsku polineuropatiju na nogama te blaže smetnje provođenja desnim *n.peroneusom* u segmentu koljena (Tablica 2).

Rezultati laboratorijske obrade, uključujući KKS, SE, CRP, CK, glukozu, HbA1c, ureu, kreatinin, elektrolite, urat, hepatogram, lipidogram, analizu urina, TSH, RF, elektroforezu serumskih bjelancevina, vitamin B12, folnu kiselinu, CEA, CA 19-9, AFP, CYFRA 21-1, karcinomski antigen 125 (CA 125), karcinomski antigen 15-3 (CA 15-3), ANA, ANCA, serološke testove na HIV, EBV, CMV, HSV, Borreliju burgdorferi, anti-MAG i antigangliozidna antitijela, bili su uredni.

S obzirom na pozitivnu obiteljsku anamnezu prolažne peronealne kljenuti kod majke pacijentice te elektroneurografsku detekciju sindroma peronealnog tunela na podlozi polineuropatije, učinjena je molekularno-genetička analiza, kojom je utvrđena delecija gena za PMP22 i dijagnosticiran HNPP.

RASPRAVA

Nasljedne periferne neuropatije klinički i genetički vrlo su raznolika skupina bolesti perifernih živaca, koje se dijagnosticiraju na temelju anamneze, kliničke slike, elektroneurografske obrade te molekularno-genetičke analize. Postavljanje ispravne dijagnoze osobito je važno zbog genetskog savjetovanja, a u perspektivi i zbog razvoja etiološke terapije. HNPP je prvi opisao de Jong 1947. godine kod nizozemskog rudara u ugljenokopu te četiri rođaka iz triju generacija kopača krumpira (odatle potječe naziv „bolest kopača krumpira“, engl. *potato grubbing disease*) sa sindromom peronealnog tunela¹⁷. De Jong je pretpostavio da je uzrok HNPP-a deficit vitamina B1, dok je danas poznato da je uzrok izvanjska kompresija perifernih živaca uslijed dugotrajnog rada u čučućem ili klečućem položaju¹⁷. U literaturi se kao sinonim za HNPP može naći

i termin „paraliza kopača lukovica tulipana“ (engl. *tulip-bulb digger's palsy*) pri čemu je mehanizam nastanka peronealne kljenuti identičan prethodno opisanom¹⁸. S obzirom na navedeno možemo zaključiti da je kod pacijenta 2 uzrok peronealne kljenuti dugotrajan rad u čučućem položaju pri berbi jagoda, pa možemo govoriti o „paralizi berača jagoda“ (engl. *strawberry pickers' palsy*)¹⁹. Peronealna kljenut stopala kao posljedica kompresije zajedničkog peronealnog (fibularnog) živca u peronealnom tunelu predstavlja najčešću inicijalnu kliničku manifestaciju HNPP-a⁷. U literaturi su opisani slučajevi obostrane peronealne kljenuti stopala kod pacijenata s HNPP-om nakon dugotrajnog sjedenja na podu s prekriženim nogama kod japanske populacije te ipsilateralne peronealne kljenuti stopala nakon revizije endoproteze kuka^{20,21}.

Chance i sur. su 1993. godine kod pacijenta s HNPP-om otkrili DNA deleciju od 1,5 MB na 17. kromosomu (17p11.2.)³. Tek 37 % pacijenata s delecijom ima pozitivnu obiteljsku anamnezu, a 20 % pacijenata ima deleciju *de novo*. Budući da duplikacija istog segmenta dovodi do nastanka CMT1A, možemo reći da su HNPP i CMT1A svojevrtni genski antipodi. Deletirani ili duplicirani segment sadrži gen za PMP22 čija je funkcija učvršćivanje i povezivanje mijelinskih ovoja perifernih živaca tijekom rasta i regeneracije živca. Jedna kopija gena smatra se nedostatnom za punu funkcionalnu ekspresiju proteina, što znači da nedovoljna ekspresija gena za PMP22 uzrokuje HNPP. S druge strane, nije jasno zašto duplikacija, pri čemu pacijent ima tri umjesto dvije kopije gena, dovodi do teže kliničke slike²².

Poznato je da blaga kompresija perifernog živca na predilekcijskim mjestima uzrokuje lokalnu demijelinizaciju i remijelinizaciju, a dugotrajna kompresija i aksonalnu leziju²³. Vulnerabilni periferni živci kod pacijenata s HNPP-om osjetljivi su i na minorne traume i kompresiju⁶. Patohistološki, HNPP je karakteriziran nepravilnim nakupljanjem i zadebljanjem mijelinskih ovoja aksona, koji poprimaju kobasičast izgled (engl. *tomaculous neuropathy*; lat. *tomacula* = kobasica)²⁴. Dayan i suradnici za ove patohistološke promjene uvode termin „globularna neuropatija“²⁵.

Klinički, tipično se radi o simptomima i znakovima pritiska na periferne živce na mjestima gdje su oni najbliže površini, odnosno pri prolasku kroz

anatomska suženja kao što su peronealni tunel (*n.peroneus communis*), kubitalni tunel ili Guyonov kanal (*n.ulnaris*), radijalni sulkus humerusa (*n.radialis*) i karpalni tunel (*n.medianus*). Simptomi se obično javljaju između 20. i 40. godine života, ali se mogu javiti i kasnije¹¹. Kod prikazanih pacijenata dijagnoza HNPP-a utvrđena je u 85. (!), 63. i 43. godini života iako je pozitivna obiteljska anamneza i klinička slika bila temeljito suspekt na HNPP. Nažalost, pacijenti u ranijem periodu nisu bili upućeni na neurološki pregled i elektro-

Prevalencija ove nasljedne neuropatije značajno je podcijenjena, kod velikog broja bolesnika HNPP ostaje neprepoznat ili je utvrđena pogrešna dijagnoza. Stoga je nužno širi krug liječnika različitih specijalnosti upoznati s karakteristikama ove nasljedne bolesti te mogućnostima njezina dijagnosticiranja, liječenja i genetskog savjetovanja.

neurografsku obradu vjerojatno zbog tranzitorne prirode neurološkog deficita. Kasno dijagnosticiranje HNPP-a ukazuje na činjenicu da se klinički simptomi i znakovi rekurentne kompresivne mononeuropatije često zanemaruju.

Elektroneurografska obrada predstavlja zlatni standard u dijagnostici HNPP-a²⁶. Osobito je karakterističan nalaz demijelinizacijske polineuropatije sa superponiranim kompresivnim mononeuropatijama. Obično se registriraju produljene latencije (distalna motorna latencija i senzorna „peak“ latencija), usporenje motornih i senzornih brzina provodljivosti, produžene latencije F-vala, a u težim slučajevima i blokovi provođenja^{11, 27, 28}. Iako je polineuropatija kod pacijenata s HNPP-om primarno demijelinizacijska, sličnost kliničkih simptoma i znakova kod pacijenata s HNPP-om i CMT1/CMT2 sugerira da je sekundarna degeneracija aksona također uključena u patogenezu ove bolesti¹.

Za razliku od elektroneurografske obrade, koja nam pruža uvid u funkcionalni status, ultrazvuk perifernih živaca kod pacijenata s HNPP-om omogućuje uvid u morfološke promjene, od kojih su najkarakterističnija zadebljanja živaca/živčanih fascikula, poglavito na mjestu kompresije^{29, 30}.

Kod pacijenta 2 radilo se o aksonalnoj, anti-GQ1b pozitivnoj, a ne demijelinizacijskoj polineuropati-

ji. Pretpostavljamo da se u ovom slučaju radilo o sekvelama Miller Fisherove varijante Guillain-Barréova sindroma superponiranim na vulnerabilne periferne živce prethodno oštećene u sklopu HNPP-a³¹. Za ovu varijantu karakterističan je trijas koji uključuje ataksiju, oftalmoplegiju i arefleksiju te pozitivan nalaz anti-GQ1b antigangliozidnih antitijela u serumu. Često se javlja nakon prethodne infekcije *Campylobacterom jejuni* pa je moguće da ju je pacijent prebolio, u klinički blažem obliku, nakon epizode febrilne dijareje^{32–34}.

HNPP se rijetko inicijalno manifestira Bellovom paralizom, lezijom brahijalnog plexusa, aksilarnog, tibijalnog, femoralnog ili ishijadičnog živca^{9, 35–39}. Tohge i sur. opisali su rijedak slučaj HNPP-a s bulbarnom paralizom i progresivnom mišićnom atrofijom na ekstremitetima⁴⁰. Slučajevi pacijenata 1 i 3 mogu se smatrati tipičnim prezentacijama HNPP-a (sindrom kubitalnog tunela i sindrom peronealnog tunela), za razliku od pacijenta 2 (akroparestezije), koji se klinički prezentirao simptomima i znacima polineuropatije. Prema podacima u literaturi čak 10–15 % slučajeva HNPP-a klinički su asimptomatski⁶. Klinička slika HNPP-a izrazito je heterogena, pri čemu okolišni čimbenici imaju važnu ulogu u inicijalnoj prezentaciji ovog poremećaja. Ne postoji etiološko liječenje ovog nasljednog poremećaja. Pacijentima s kliničkim deficitom preporučuje se ciljana rehabilitacija, koja podrazumijeva radnu i fizikalnu terapiju s ciljem poboljšanja fine i grube motorike te izvođenja svakodnevnih aktivnosti, primjena različitih ortoza (za ručni zglob, gležanj i stopalo), zaštitnih jastučića na laktovima i koljenima, posebno dizajnirane obuće s potporom za gležnjeve, izbjegavanje težeg fizičkog rada i rada u nefiziološkom položaju koji dovodi do izvanjske kompresije na periferne živce (npr. repetitivne kretnje u ručnom ili lakatnom zglobu, oslanjanje lakta na tvrdu podlogu, dugotrajan rad u čučaćem ili klečećem položaju, sjedenje s prekrštenim nogama), kao i prilagođen izbor zanimanja^{10, 13}. S obzirom na dobru prognozu i najčešće spontan oporavak, ne preporučuje se žuriti s operacijskom dekompresijom perifernog živca, koja se može razmotriti jedino u slučajevima težih oštećenja s blokom provođenja^{11, 12}. Genetskim savjetovanjem potrebno je upoznati pacijenta s time da je

HNPP bolest koja se nasljeđuje autosomno dominantno što znači da je rizik prijenosa na potomstvo 50 %^{10, 13}. Ograničenja ove retrospektivne studije slučajeva odnose se na sljedeće: mali uzorak pacijenata i možda nedovoljna ekstenzivnost obrade, pri čemu nije određena razina teških metala (arsen, olovo, živa, talij), kao ni vitamin E, vitamin B6, selen, cink, laktat, angiotenzin-konvertirajući enzim (ACE), krioglobulini, antitijela protiv ekstraktibilnih nuklearnih antigena (ENA), homocistein, analiza likvora, ultrazvučni pregled perifernih živaca i biopsija suralnog živca.

S druge strane, u slučajevima polineuropatije vrijedi pravilo „manje je ponekad više.“ Naime, smjernice Američke akademije za neurologiju sugeriraju da su najkorisniji testovi za utvrđivanje etiologije polineuropatije: razina glukoze u krvi (povišena u 11 % pacijenata), elektroforeza serumskih bjelanjčevina s imunofiksacijom (nalazi su patološki u 9 % pacijenata) te određivanje razine vitamina B12 u serumu (snižena u 3,6 % pacijenata)⁴¹. Prema tome, pri indiciranju dodatnih pretraga s ciljem utvrđivanja etiologije polineuropatije treba biti racionalan, slijediti smjernice i obradom prvo isključiti najčešće uzroke.

ZAKLJUČCI

Iako je HNPP još uvijek neizlječiva genetska bolest, treba izbjegavati okolišne čimbenike koji mogu pogoršavati ili provocirati simptome. Važno je diferencijalno-dijagnostički isključiti HNPP kod pacijenata s rekurentnim kompresivnim mononeuropatijama različite lokalizacije, a osobito kod onih s pozitivnom obiteljskom anamnezom i elektroneurografskim nalazom demijelinizacijske polineuropatije. Iz prikazanih slučajeva vidljivo je: da se HNPP može dijagnosticirati u bilo kojoj, pa i u trećoj životnoj dobi (pacijent 1); da aksonalna polineuropatija ne isključuje dijagnozu HNPP-a i da su pacijenti s HNPP-om skloniji superponiranju dodatnih oštećenja perifernih živaca različite etiologije (pacijent 2); da polineuropatija može biti asimptomatska ili oligosimptomatska i da su simptomi i znakovi kompresivne mononeuropatije različite lokalizacije najčešći razlog zbog kojega se pacijenti s HNPP-om javljaju liječniku (pacijent 3). Rana dijagnoza može spriječiti daljnje oštećenje vulnerabilnih perifernih živaca u pacijenata s

HNPP-om. Možemo pretpostaviti da je značajan broj pacijenata s HNPP-om neprepoznat, odnosno da im je utvrđena pogrešna dijagnoza te da nisu liječeni na adekvatan način. Stoga je nužno širi krug liječnika različitih specijalnosti upoznati s karakteristikama ove nasljedne bolesti te mogućnostima njezina dijagnosticiranja, liječenja i genetskog savjetovanja.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Attarian S, Fatehi F, Rajabally YA, Pareyson D. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *J Neurol* 2020;267:2198-2206.
2. Windebank AJ. Inherited recurrent focal neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF (eds). *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia: Saunders, 1993;1144.
3. 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;72:143-151.
4. Chance PF, Bird TD, Matsunami N, Lensch MW, Brothman AR, Feldman GM. Trisomy 17p associated with Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1A phenotype: evidence for gene dosage as a mechanism in CMT1A. *Neurology* 1992;42:2295-2299.
5. Chance PF, Matsunami N, Lensch W, Smith B, Bird TD. Analysis of the DNA duplication 17p11.2 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1 pedigrees: additional evidence for a third autosomal CMT1 locus. *Neurology* 1992;42:2037-2041.
6. Dubourg O, Mouton P, Brice A, LeGuern E, Bouche P. Guidelines for diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neuromuscul Disord* 2000;10:206-208.
7. de Oliveira AP, Pereira RC, Onofre PT, Marques VD, de Andrade GB, Barreira AA et al. Clinical and neurophysiological features of the hereditary neuropathy with liability to pressure palsy due to the 17p11.2 deletion. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74:99-105.
8. Saurabh K, Ahmad R. An Unusual Case of Hereditary Neuropathy With Liability to Pressure Palsy: A Diagnostic Challenge. *Cureus* 2023;15:33306.
9. Ørstavik K, Skard Heier M, Young P, Stögbauer F. Brachial plexus involvement as the only expression of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Muscle Nerve* 2001;24:1093-1096.
10. Chrestian N. Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A (eds). *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle: University of Washington, 1998;1993-2024. [cited: 2024 Dec 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1392/>.
11. Mitrović Z. Nasljedna neuropatija sa sklonošću kljenuti zbog pritiska. In: Žagar M, Bilić E (eds). *Fokalne neuropatije – dijagnostika i liječenje*. Zagreb: Medicinska naklada, 2007;39-41.
12. Chance PF. Inherited focal, episodic neuropathies: hereditary neuropathy with liability to pressure palsies

- and hereditary neuralgic amyotrophy. *Neuromolecular Med* 2006;8:159-174.
13. van Paassen BW, van der Kooij AJ, van Spaendonck-Zwarts KY, Verhamme C, Baas F, de Visser M. PMP22 related neuropathies: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:38.
 14. Lefter S, Hardiman O, Ryan AM. A population-based epidemiologic study of adult neuromuscular disease in the Republic of Ireland. *Neurology* 2017;88:304-313.
 15. 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;7:529-532.
 16. Park JE, Noh SJ, Oh M, Cho DY, Kim SY, Ki CS. Frequency of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) due to 17p11.2 deletion in a Korean newborn population. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:40.
 17. De Jong JG. Over families met hereditaire dispositie tot het optreden van neuritiden, gecorreleerd met migraine [About families with hereditary disposition to the development of neuritides, correlated with migraine]. *Monatsschr Psychiatr Neurol* 1947;50:60-76.
 18. Koehler PJ. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: the first publication (1947). *Neurology* 2003;60:1211-1213.
 19. Koller RL, Blank NK. Strawberry pickers' palsy. *Arch Neurol* 1980;37:320.
 20. Kawaguchi N, Suzuki N, Tateyama M, Takai Y, Misu T, Nakashima I et al. Two cases of elderly-onset hereditary neuropathy with liability to pressure palsy manifesting bilateral peroneal nerve palsies. *Case Rep Neurol* 2012;4:149-155.
 21. Logroscino G, Del Tedesco F, Cambise C, Coraci D, Donati F, Santilli V et al. Fibular nerve palsy after hip replacement: Not only surgeon responsibility. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) a rare cause of nerve liability. *Orthop Traumatol Surg Res* 2016;102:529-531.
 22. Timmerman V, Nelis E, De Jonghe P, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Hereditary neuropathies. In: Emery A (ed). *Neuromuscular disorders: clinical and molecular genetics*. Chichester: Wiley, 1998;487-511.
 23. Schmid AB, Fundaun J, Tampin B. Entrapment neuropathies: a contemporary approach to pathophysiology, clinical assessment, and management. *Pain Rep* 2020;5:829.
 24. Amato AA, Gronseth GS, Callera KJ, Kagan-Hallet KS, Bryan WW, Barohn RJ. Tomaculous neuropathy: a clinical and electrophysiological study in patients with and without 1.5-Mb deletions in chromosome 17p11.2. *Muscle Nerve* 1996;19:16-22.
 25. Dayan AD, Graveson GS, Robinson PK, Woodhouse MA. Globular neuropathy. A disorder of axons and Schwann cells. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1968;31:552-560.
 26. Luigetti M, Del Grande A, Conte A, Lo Monaco M, Bisogni G, Romano A et al. Clinical, neurophysiological and pathological findings of HNPP patients with 17p12 deletion: a single-centre experience. *J Neurol Sci* 2014;341:46-50.
 27. Hong YH, Kim M, Kim HJ, Sung JJ, Kim SH, Lee KW. Clinical and electrophysiologic features of HNPP patients with 17p11.2 deletion. *Acta Neurol Scand* 2003;108:352-358.
 28. Takahashi S, Chum M, Kimpinski K. Electrodiagnostic Characterization of Hereditary Neuropathy With Liability to Pressure Palsies. *J Clin Neuromuscul Dis* 2017;18:119-124.
 29. Goedee HS, Brekelmans GJ, van Asseldonk JT, Beekman R, Mess WH, Visser LH. High resolution sonography in the evaluation of the peripheral nervous system in polyneuropathy--a review of the literature. *Eur J Neurol* 2013;20:1342-1351.
 30. Padua L, Coraci D, Lucchetta M, Paolasso I, Pazzaglia C, Granata G et al. Different nerve ultrasound patterns in Charcot-Marie-Tooth types and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Muscle Nerve* 2018;57:18-23.
 31. Bilić Erv, Apostolski S, Sanader B, Anić B, Žagar M, Bilić Ern et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy superimposed on hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. *Neurol Croat* 2015;64:53-59.
 32. Čerimagić D, Bilić E. Reversible splenial lesion syndrome in patient with acute motor and sensory axonal neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg* 2024;237:108122.
 33. Kim KW, Kim YH, Kim BH, Lee CY, Oh MS, Yu KH et al. Miller Fisher syndrome related to Orientia tsutsugamushi infection. *J Clin Neurosci* 2014;21:2251-2252.
 34. Davis SJ, Salib R, Buchan H, Nilssen E. Miller Fisher syndrome: a diagnosis not to be missed. *J Laryngol Otol* 2008;122:82-85.
 35. Karadima G, Kokotis P, Kalfakis N, Vassilopoulos D, Panas M. Bell's palsy and hereditary neuropathy with liability to pressure palsy (HNPP): is there a common genetic background? *J Clin Neurosci* 2013;20:1042.
 36. Simonetti S. Lesion of the anterior branch of axillary nerve in a patient with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Eur J Neurol* 2000;7:577-579.
 37. Zhu G, Nie X, Qi W, Ma Y, Hao L, Guo X. Tibial neuropathy, a rare manifestation of hereditary neuropathy with liability to pressure palsy: A case report. *Heliyon* 2023;9:18340.
 38. Schuh A, Dürr V, Weier H, Zeiler G, Winterholler M. Tomakulöse Neuropathie (HNPP) als Ursache einer verzögerten Parese des N. femoralis nach Hüfttotalendoprothesenimplantation [Delayed paresis of the femoral nerve after total hip arthroplasty associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP)]. *Orthopade* 2004;33:836-840.
 39. Topakian R, Wimmer S, Pischinger B, Pichler R. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies presenting with sciatic neuropathy. *BMJ Case Rep* 2014;2014:2014206883.
 40. Tohge R, Shinoto Y, Takahashi M. Case of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies presenting progressive muscular atrophy with lower motor neuron degeneration in the spinal cord and the brainstem. *Neurol Clin Neurosci* 2016;4:19-21.
 41. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA et al. American Academy of Neurology. Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuro-muscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2009;72:185-192.