

## סוגים של CMT

### רקע

### רקע

מערכת העצבים כוללת ניורונים מוטוריים וניורונים סנסוריים

נירון = תא עצב

נירון מוטורי = מפעיל שריר, יוצר תנועה

נירון סנסורי = מעביר תחושה, יוצר תחושת מגע, כאב, טמפרטורה, יציבות

הניורונים המוטוריים מעבירים מסרים מהמוח לגוף והניורונים הסנסוריים מחזירים מסרים מהגפיים אל המוח המסרים שעוברים מהמוח אל עמוד השדרה דרך הניורונים המוטורים התחתונים (LOWER MOTOR NEURONS) אל השרירים של הגוף – הם חלק מהמעגל העצבי המוטורי

המסרים שעולים למעלה מהקלט התחושתי לעמוד השדרה ואז למוח - מועברים דרך הניורונים הסנסוריים מחלת CMT משפיעה על מערכת העצבים ההיקפית, הכוללת גם סיבי עצב מוטוריים וגם סנסוריים ולכן היא גורמת לתסמינים מוטוריים (חולשה ודלדול שריר) וסנסוריים (נימול וחוסר תחושה)

ניתן לתאר את העצבים ההיקפיים כמו חוטי חשמל עם ליבה (אקסון) שעטופה בחומר מבודד (מיאלין) כשהמיאלין נפגע (כמו ב CMT1) המסרים העצביים מועברים לאט מהרגיל כאשר האקסון נפגע (כמו ב CMT2) מהירות ההולכת העצבית כמעט נורמלית אך עוצמת האות מופחתת

סוגי CMT מתחלקים באופן כללי ל- 2 סוגים: דמיאלינטיביים או אקסונליים בד"כ אך קיימים גם סוגי ביניים, המשלבים את שניהם. ישנם גנים רבים שמוטציה (טעות) בהם יכולה לגרום ל CMT. מאז 1991, זוהו מעל 100 גנים שונים שגורמים ל CMT והרשימה עדיין גדלה. החלוקה לסוגים 1 או 2 היא לפי מהירות ההולכה, שמשקפת אם מדובר במחלה שמקורה במיאלין (סוג 1) או באקסון (סוג 2). החלוקה לתת סוגים היא לפי סוג המוטציה הגנטית, שמיצגות ע"י אותיות. לכל תת סוג מוטציה משלו.

### CMT1

- מחלה דמיליניאטיבית
- הורשה דומננטית אוטוזומלית
- 55% מכל המקרים של CMT

### CMT1A

גן: PMP22

כרומוזום: 17

שכיחות: 66% מהמאובחנים עם CMT1

נגרם מדופליקציה (הכפלה) של גן בכרומוזום 17.

במקום עותק אחד מכל הורה, וסה"כ שני עותקים, נוצר מצב בו ישנם 3 עותקים, ולכן עודף בחלבון שמיוצר מהגן. התסמינים אופייניים למחלת CMT:

ריצה איטית בילדות, קשת גבוהה בכף הרגל ואצבעות פטיש.

לעיתים קרובות יש צורך בסדים לרגליים לשם תמיכה בקרסול.

יכולה להיות חולשה בכפות הידיים שתופיע לרוב כ 10 שנים לאחר הופעת התסמינים ברגליים.

לעיתים קרובות קיימת בעיית שיווי משקל שנגרמת מחולשה בקרסוליים ומבעיות בפרופוספציה – החוש המסייע לנו לדעת את מיקום (מנח) חלקי הגוף בחלל.

תוחלת החיים במחלה זו היא רגילה ורוב החולים עצמאיים וניידים עד סוף חייהם.

### CMT1B

גן: MPZ

תסמינים: טווח החומרה הוא רחב.

כ-40 אחוז מהם מתחילים ללכת בשלב מאוחר יחסית עם תסמינים נוספים שמופיעים לפני גיל 40. חלקם סובלים מדיספלסיה (הפרעה התפתחותית) של מפרק הירך, אטרופיה (ניוון) של עצבי הראייה ומהירות הולכה עצבית איטית מאוד. כ-7% מהם עם תסמינים בין גיל 6 ל-20 וגם הם עם מהירות הולכה עצבית איטית. יתר האנשים עם סוג זה יפתחו תסמינים קלים ורק לאחר גיל 40, עם איטיות בינונית בהולכה עצבית.

### CMT1C

גן: LITAF

סוג נדיר של CMT (מהווה פחות מ-1% מחולי CMT)

התסמינים: יתחילו בין העשור הראשון לשלישי, כוללים חולשה בכפות הרגליים והידיים, דלדול שריר ואובדן התחושה, מהירות ההולכה העצבית: נמוכה

### CMT1D

גן: EGR2

כרומוזום: 10

סוג נדיר של CMT (מהווה פחות מ-1% מחולי CMT)

תסמינים: בחומרה קשה כבר בעשור הראשון לחיים, כולל התפתחות מוטורית מאוחרת מהירות הולכה עצבית: נמוכה מאוד

בחלק מהמקרים ישנם תסמינים קלים יותר שמופיעים בשלב מאוחר יותר בחיים עלולים להיות תסמינים נוספים הכוללים בעיות בתפקוד עצבי הגולגולת וקשיי נשימה

### CMT1E

מוטציה בגן: PMP22

סוג נדיר של CMT (מהווה פחות מ-1% מחולי CMT)

תסמינים: מופיעים בגיל מוקדם, במהלך השנתיים הראשונות ב"כ, ובחומרה רבה יחסית, רבים מהם נעזרים בשלב מסוים בהליכון או כיסא גלגלים מהירות ההולכה העצבית: איטית מאוד

### CMT1F

גן: NEFL

כרומוזום: 8

סוג נדיר מאוד של CMT

תסמינים: טווח החומרה נע בין פגיעה קשה כבר בילדות פגיעה קלה במהלך הבגרות

### CMT1X

גן: GJB1

כרומוזום X

הסוג השני בשכיחותו המהווה עשרה עד 16% מחולי CMT

נשים מושפעות פחות, אך ל-90% מהן יש תסמינים כלשהם.

כשני שלישים מהאנשים סובלות מתסמינים קלים ושליש עם תסמינים בינוניים

לרוב הגברים יש נירופתיה בינונית עד קשה

גברים עם סוג זה יעבירו את המוטציה לכל הבנות שלהם אך לא לבנים, נשים יעבירו למחצית מהבנים שלהם.

### HNPP

גן: PMP22

כרומוזום: 17

אותו גן כמו ב CMT1A אך במקרה הזה במקום הכפלה של הגן יש חוסר בגן

נירופתיה שנגרמת מלחץ על העצבים

התסמינים: מופיעים בדרך כלל בעשור השני או השלישי והם כוללים נימולים, עקצוצים, חולשת שרירים וכאבים, יכולים להופיע בעקבות פעילות גופנית מאוד קלה שכוללת לחץ על העצבים, כמו לאחר ישיבה ברגליים שלובות או ביצוע תנועות חוזרות ומתיחות יתר התקף של תסמינים יכול להמשך ימים ואף חודשים ולרוב חולפים בשלב מסוים, עלולה להיות גם חולשה כרונית ועייפות קיצונית חלק מהמאובחנים עשויים להיות ללא סימנים וחלקם עם תסמינים אופייניים

אצל חולים ללא תסמינים שלא אובחנו, עלולה להיגרם חולשת גפיים לאחר ביצוע פעילות גופנית מאומצת



## CMT2

מחלה אקסונלית

הורשה אוטוזומלית דומיננטית או רצסיבית.

כ 1/3 מחולי CMT עם הורשה דומיננטית הם עם CMT2

הסמפטומים דומים לשל סוג 1 – חולשה דיסטאלית (בקצות הגפיים), דלדול שרירים, אובדן תחושת, עיוותים בכפות הרגליים טווח גילאים רחב לתחילת הסמפטומים ולחומרת הנכות

### CMT2A

כרומוזום: 1P36, גן: MFN2

השכיח ביותר תחת סוג CMT2

סימפטומים: לעיתים קרובות בחומרה רבה, עלולה להיות גם פגיעה אופטית

### CMT2B

כרומוזום: 3 גן: RAB7

תסמינים: נירופתיה חושית בעיקר וכיבים

### CMT2C

כרומוזום: 12 גן: TRPV4

סמפטומים: עלולים להיות קשורים גם לסרעפת או למיתרי הקול

סוג מאוד נדיר

### CMT2D

כרומוזום: 7 גן GARS

סמפטומים: חלק מהמאובחנים סובלים מנירופתיה חושית מוטורית וחלק מוטורית בלבד

### CMT2E

כרומוזום 8O21 גן NEFL

תסמינים אופייניים ל CMT

מהירות הולכה עצבית: בינונית

### CMT2F

כרומוזום HSPB1

תסמינים מופיעים בין העשור השני לרביעי ומתפתחים לחולשת שרירים ברגליים ובידיים

מהירות הולכה עצבית: כמעט תקינה

### CMT2K

גן GDAP1 חלק מהמאובחנים עם תסמינים לפי גיל 10, פחות מ 10% נזקקים לכיסא גלגלים

עד כה דווח על 3 משפחות בעולם עם סוג זה

### CMT2O

גן DYNC1H1

תסמינים: בעיקר פגיעה מוטורית ומעט חושית

### CMT2P

גן LRSAM1 מאוד נדיר, תסמינים מתונים והתקדמות איטית, מתחילים בעשור השני או השלישי

## CMT2S

גן IGHMBP2 – סוג נדיר ורצסיבי – נזירופתיה אקסונלית

## CMT2Z

גן: MORC2

תסמינים: חולשה של השרירים הפרוקסימליים, אובדן חושי, התכוונויות, חלקם מהחולים ידקקו לכיסא גלגלים



## SORD

סוג חדש שהתגלה לאחרונה ונגרם ממוטציה בגן הנקרא SORD, המוטציה גורמת לרמות סורביטול גבוהות ומכך נגרם נזק עצבי. במחקר נמצא כי תרופה לסוכרת יכולה לסייע לרמות סורביטול נורמליות. SORD הוא אנזים שהופך את הסורביטול לפרוקטוז (בעבר היה מקושר לנזירופתיה שנגרמה מסכרת) בתאים של חולי SORD לא נמצא כלל חלבון SORD ונמצאו רמות סורביטול גבוהות, גם בבדיקות שנעשו בצום.

## CMT3

יודע גם כתסמונת, DEJERINE SOTTAS

סוג נדיר, התסמינים מופיעים לרוב בגיל צעיר ובחומרה ניכרת, צורת ההורשה היא רצסיבית בד"כ, עם הולכה עצבית מאוד איטית דמילינטיבית המוטציות מופיעות בגנים שגורמים לסוגי CMT אחרים כמו CMT1A AMT1B CMT1D CMT4

## CMT4

מחלה דמילינטיבית / הורשה אוטוזומלית רצסיבית  
מהווה 5% מחולי CMT  
תסמינים: בטווח רחב של חומרה (מקרים קלים עד קשים)  
ישנה היתכנות לתסמינים שאינם אופייניים כמו קטרקט או חרשות

גן	סוג
GDAP1	CMT4A
MTMR2	CMT4B1
SBF2/MTMR13	CMT4B2
SH3TC2	CMT4C
NDRG1	CMT4D
EGR2	CMT4E
PEX	CMT4F
FGD4	CMT4H
FIG4	CMT4J

## תסמונת רסי-לוי

מתארת את הביטוי של התסמינים של CMT  
התסמינים: קשת גבוהה בכף הרגל, אובדן הרפלקסים, חולשת גפיים דיסטליות (בקצות הגפיים), רעד בגפיים העליונות, אובדן תחושת דיסטלי, חוסר קואורדינציה בהליכה (אטקסיה)  
בעיות שיווי משקל הנגרמות ככל הנראה מהחסרים התחושתיים  
תיתכן סקוליוזיס (עקמת) מסוג קיפוזיס  
רעד (יותר שכיח בסוגים הדה-מילינטיביים)

## נזירופתיה GAN

הפרעה גנטית תורשתית נדירה שמשפיעה גם על מערכת העצבים המרכזית וגם על ההיקפית, ועוברת בהורשה אוטוזומלית רצסיבית. רוב הילדים יהיו עם תסמינים לפני גיל 5, שתחילתם במערכת העצבים ההיקפית גם בתנועה וגם בתחושה, שמתפאיין במגושות וחולשת שרירים, מתבטאת ב"הליכת ברווז" וקושי ניכר בהליכה, נימול וחוסר תחושה בזרועות וברגליים, פרכוסים, ניסטגמוס (בפרעה בתנועות עיניים) ופגיעה בהתפתחות הקוגניטיבית.  
סימן אופייני הוא שיער גס מקורסל ששונה משמעותית מהשיער של ההורים.  
נתגלו מעל 20 מוטציות שונות הקשורות לנזירופתיה מסוג GAN בגן שנקרא GAN1 שיוצר את החלבון ג'יגקסונין. המוטציות האלה משבשות את היצור התקין של חלבון זה במערכת העצבים, ובעקבות כך האקסונים מתנפחים והופכים ללא תקינים.

האבחנה מתבצעת בעקבות בדיקת הולכה עצבית, MRI של המוח וביופסיית עצב פריפרי (שבה ניתן לראות את הנפיחות של האקסון)  
האבחנה הסופית (גנטית) נמצאת כרגע בשלבי מחקר.

#### למידע נוסף באנגלית

[https://www.malacards.org/card/charcot\\_marie\\_tooth\\_disease?search=cmt](https://www.malacards.org/card/charcot_marie_tooth_disease?search=cmt)  
[https://en.wikipedia.org/wiki/Charcot%E2%80%93Marie%E2%80%93Tooth\\_disease\\_classifications](https://en.wikipedia.org/wiki/Charcot%E2%80%93Marie%E2%80%93Tooth_disease_classifications)  
[/https://www.cmtausa.org/understanding-cmt/types-of-cmt](https://www.cmtausa.org/understanding-cmt/types-of-cmt)  
<https://www1.rarediseasesnetwork.org/cms/inc/Healthcare-Professionals/CMT>  
[/https://charcot-marie-toothnews.com](https://charcot-marie-toothnews.com)