



Elīna Kalniņa (Millere)

**Šarko-Mari-Tūta slimības  
klīnisko izpausmju dažādība  
un tās saistība ar neurofilamentu  
un ģenētisko tipu**

Promocijas darbs zinātnes doktora grāda  
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – neiroloģija

Rīga, 2023

Elīna Kalniņa (Millere)

ORCID 0000-0001-5387-122X

Šarko-Marī-Tūta slimības  
klīnisko izpausmju dažādība  
un tās saistība ar neurofilamentu  
un ģenētisko tipu

Promocijas darbs zinātnes doktora grāda  
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – neiroloģija

Promocijas darba vadītājas:

*Dr. med. Linda Gailīte*, Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

*Dr. med. docente Viktorija Ķēniņa*, Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Rīga, 2023

## Anotācija

Šarko-Marī-Tūta (ŠMT) slimība ir lēni progresējoša, klīniski un ģenētiski ļoti heterogēna slimība. Ar ŠMT saistīti slimību izraisošie varianti gandrīz 100 dažādos gēnos, kas var izpausties ar ļoti atšķirīgu fenotipu starp ģenētiskajiem tipiem un arī viena tipa ietvaros. Šobrīd ŠMT slimībai specifiska ārstēšana nav zināma un pieejama. Slimības progresēšanas un smaguma biomarkieru trūkums ierobežo klīniskos pētījumus terapijas efektivitātes izvērtēšanā, tomēr vairāki potenciāli biomarkieri ir pētīti. Viens no daudzsološākajiem ir neurofilamenta vieglās ķēdes (NfL), dati norāda par tā biomarkiera potenciālu perifēro nervu sistēmas slimību gadījumā, līdz šim plašāk tas ir pētīts centrālās nervu sistēmas slimību gadījumā. Darba mērķis ir noteikt un aprakstīt NfL koncentrācijas un ģenētiskā slimības tipa saistību ar ŠMT klīnisko izpausmju dažādību.

Darba ietvaros vērtēta ŠMT slimības ģenētiskā tipa un NfL koncentrācijas saistība ar slimības klīnisko izpausmju dažādību. Pētījumā piedalījās 101 ŠMT pacients no piecu līdz 81 gada vecumam, kā arī kontroles grupa ( $n = 60$ ) NfL līmeņa noteikšanai – no pieciem līdz 62 gadiem. Ģenētiskā testēšana iekļāva perifērā mielīna proteīna (*PMP22*) gēna kopiju skaita noteikšanu un eksoma sekvencēšanu (ES). Klīniskā izvērtēšanā izmantoja ŠMT slimībai specifiskas smaguma skalas, kā arī papildus veikta muskuloskeletālu un neiroloģisku sāpju, trauksmes līmeņa un atmiņas / kognitīvo spēju testēšana. Neirofizioloģisks raksturojums iekļāva neurogrāfijas izmeklējuma datu analīzi. Asins plazmas NfL koncentrācija tika noteikta, izmantojot vienas molekulas testu (*Simoa*).

Rezultāti liecināja, ka pēc *PMP22* kopiju skaita noteikšanas diagnozi apstiprināja 45,8 % gadījumu, savukārt pēc ES – 77,8 %. Biežākais ģenētiskais slimības tips bija ŠMT1A, kuru izraisa *PMP22* gēna duplikācija, otrs biežākais – ŠMTX1, kuru izraisa *GJB1* gēna slimību izraisošs vairants. Slimības smaguma izvērtēšana norādīja augstu klīnisko dažādību starp ģenētiskajiem tipiem, kā arī viena ģenētiskā tipa ietvaros. Vismaz zems trauksmes līmenis bija piektdaļai pacientu (20,7 %), divas reizes vairāk pacientu bija sāpes (41,0 %). Pacientu grupā ar sāpēm nozīmīgi vairāk atklāja vismaz zemu trauksmes līmeni. Laiks no pirmo simptomu parādīšanās līdz diagnozes noteikšanai bija vairāk nekā 13 gadi. NfL koncentrācija bija ievērojami augstāka ŠMT pacientu grupā nekā kontroles grupā ( $p < 0,001$ ). ŠMTX1 pacientiem bija augstāks NfL līmenis nekā divās citās analizētajās apakšgrupās ( $p = 0,0498$ ). NfL koncentrācijai bija nozīmīga, bet vāja korelācija ar slimības smaguma rādītāju ( $r_s = 0,25$ ,  $p = 0,012$ ). Uztvērēja operatora līknes (ROC, angļu valodā *receiver operator curve*) datu analīze parādīja, ka 8,9 pg/ml NfL koncentrāciju var izmantot, lai izšķirtu ŠMT slimības pacientus no kontroles grupas.

Pētījums aktualizē ŠMT klīnisko un ģenētisko profilu Latvijas populācijā, kā arī apliecina augstu slimības klīnisko dažādību. Ilgumu no pirmo simptomu parādīšanās līdz diagnozes noteikšanai var uzlabot, sākotnēji nosakot ŠMT1A tipu (testējot *PMP22* gēna duplikāciju / delēciju) un turpinot ar ES, lai pārbaudītu pārējos ŠMT tipus. Lai gan netika pierādīta ģenētiskā tipa saistība ar slimības klīnisko smagumu, tomēr ŠMTX1 pacientiem bija tendence uz smagāku klīnisko ainu salīdzinājumā ar citiem ŠMT tipiem, īpaši vīriešu grupā. Dati apstiprina, ka plazmas NfL koncentrācija ŠMT slimības pacientiem ir nozīmīgi augstāka nekā kontroles grupā, papildus konstatēts, ka NfL koncentrācija plazmā būtiski, kaut arī vāji, korelē ar ŠMT slimības smagumu. Nākotnē NfL varētu tikt izmantots individuāli vai kombinējot ar citiem rādītājiem kā biomarķieris ŠMT slimības klīniskajā kontekstā.

**Atslēgvārdi:** pārmantota neiropātija, Šarko-Marī-Tūta slimība, dažādība, biomarķieris.

## Abstract

### **Clinical variability of Charcot-Marie-Tooth disease and its association with neurofilament and genetic type of disease**

Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease is a slowly-progressing, clinically and genetically very heterogeneous disease. There are disease causing variants associated with CMT in almost 100 different genes, which may have very different phenotypes between subtypes and within a single subtype. Until now no specific treatment for the disease is currently available. The lack of specific disease progression biomarkers limits the execution of clinical trials, however, different biomarkers have been studied. One of the most promising is neurofilament light chain (NfL) that has been suggested as a potential biomarker for peripheral nervous system disorders, although previously more studied in central nervous system disorders. Aim of this study was to determine and describe the association between clinical variability of CMT disease and the neurofilament light chain concentration as well as the genetic type of CMT.

In this study the genetic type of disease and NfL concentration association to the clinical heterogeneity has been evaluated. The study included 101 CMT patients, aged 5 to 81 year old as well as a control group (n = 60), aged 5 to 62 year old. Genetic testing included peripheral myelin protein 22 (*PMP22*) gene copy number detection and exome sequencing (ES). In the clinical evaluation CMT disease-specific severity scales was used as well as additional neuropathic and musculoskeletal pain, anxiety level, and memory / cognitive ability testing was done. Neurophysiological analysis included evaluation of nerve conduction study data. Blood plasma NfL concentrations were measured using the single-molecule array (Simoa) NfL assay.

After determining the *PMP22* copy number variations, the CMT diagnosis was confirmed in 45.8 % of cases, while after ES – in 77.8 % cases. Most common confirmed genetic type was CMT1A, caused by *PMP22* duplication, followed by CMTX1, caused by *GJB1* gene disease causing variant. Evaluation of disease severity indicated high clinical variability between genetic groups as well as within one genetic type group. At least mild anxiety level was present in fifth (20.7 %) of patients, twice as much (41.0 %) patients reported pain – these patients had significantly more common at least low levels of anxiety. The time from the onset of the first symptoms to the CMT diagnosis was more than 13 years. The NfL concentration was significantly higher in the CMT disease patient group than in the controls ( $p < 0.001$ ). Of the CMT disease patients, those with type CMTX1 had a higher NfL level than those in the two other analysed subgroups ( $p = 0.0498$ ). The NfL concentration had a significant, but weak correlation with the disease severity score ( $r_s = 0.25$ ,  $p = 0.012$ ).

Receiver operating characteristic (ROC) analysis showed that an NfL concentration of 8.9 pg/ml could be used to discriminate CMT disease patients from controls.

The study raises awareness of the CMT clinical and genetic profile in the Latvian population, as well as confirms the high clinical heterogeneity of the disease. The time spend from first symptoms to confirm diagnosis should be improved by the initial testing of *PMP22* duplication / deletion followed by ES. Genetic type was not associated with clinical severity, however CMTX1 patients tended to have more severe phenotype compared to other CMT types, especially in males. The data confirms that plasma NfL levels in patients with CMT are significantly higher than in controls, in addition, plasma NfL levels are significantly, albeit weak, reflecting the disease severity of CMT. In the future, NfL may be used, either individually or collaboratively, as a biomarker in the clinical context of suspected CMT disease.

**Keywords:** inherited neuropathy, Charcot-Marie-Tooth disease, heterogeneity, biomarker.

## Saturs

Anotācija .....	2
Abstract .....	4
Darbā izmantotie saīsinājumi .....	7
Ievads .....	9
Darba mērķis.....	9
Darba uzdevumi.....	10
Darba hipotēzes .....	10
Darba novitāte.....	10
1. Literatūras apskats .....	12
1.1. Šarko-Marī-Tūta (ŠMT) slimības klasifikācija un klīniskās izpausmes .....	12
1.2. ŠMT klīniskā diagnoze un ģenētiskās testēšanas stratēģijas .....	21
1.3. ŠMT prognostiskie un diagnostiskie biomarkēri .....	25
1.4. ŠMT medikamentozā terapija un rehabilitācija .....	27
2. Materiāli un metodes .....	30
2.1. Pētījuma ētiskie apsvērumi .....	30
2.2. Pētījuma dalībnieku iekļaušana pētījumā .....	30
2.3. Pētījuma dalībnieku raksturojums un izvērtēšana .....	31
2.4. Asins paraugu ņemšanas kārtība un testēšana .....	33
2.4.1. Ģenētiskā testēšana .....	33
2.4.2. Neurofilamenta vieglo ķēžu koncentrācijas noteikšana .....	35
2.5. Statistiskā analīze.....	36
3. Rezultāti.....	37
3.1. ŠMT pacientu grupas raksturojums un ģenētiskās testēšanas rezultāti .....	37
3.2. Klīniskās ainas dažādība un atšķirības starp ģenētiskajiem tipiem .....	41
3.3. Neurofilamenta vieglo ķēžu koncentrācijas nozīmība .....	45
4. Diskusija .....	50
4.1. ŠMT klīnisko izpausmju dažādība un tās saistība ar ģenētisko tipu .....	50
4.2. ŠMT klīnisko izpausmju dažādības saistība ar neurofilamenta vieglajām ķēdēm ...	56
Secinājumi.....	60
Publikācijas un ziņojumi par promocijas darba tēmu .....	61
Literatūras saraksts .....	62
Pielikumi .....	72
1. pielikums. Centrālās medicīnas ētikas komitejas atzinums .....	73
2. pielikums. Biežāko pārmantotas neiropātijas simptomu apkopojums .....	74
3. pielikums. ŠMT neiropātijas vērtējums, otrā versija .....	75
4. pielikums. DN4 skala .....	77
5. pielikums. Ģeneralizētas trauksmes skala 7 .....	78
6. pielikums. Eksoma sekvencēšanā iekļautie analizētie gēni .....	79
7. pielikums. Darbā identificētie neskaidras nozīmes varianti.....	80

## Darbā izmantotie saīsinājumi

ACMG	Amerikas Medicīnas ģenētikas koledža
AFO	potītes pēdas ortoze (angliski <i>ankle foot orthosis</i> )
AD	autosomāli dominants pārmantošanas veids
AR	autosomāli recesīvs pārmantošanas veids
AUC	laukums zem līknes (angliski <i>area under the curve</i> )
ADP	adenozīndifosfāts
ATP	adenozīntrifosfāts
CMAP	kopējais muskuļu darbības potenciāls (angliski <i>compound muscle action potential</i> )
CMTES	ŠMT izmeklēšanas vērtējums (angliski <i>CMT Examination Score</i> )
CMTNSv2	ŠMT neiropatijas vērtējums, otrā versija (angliski <i>CMT Neuropathy Score version 2</i> )
CNS	centrālā nervu sistēma
Cx32	koneksīna proteīns 32
DN4	franciski <i>Douleur Neuropathique 4</i>
DSS	Dežerīna-Sotā sindroms
EMG	elektromiogrāfija
FDA	(angliski <i>Food and Drug Administration</i> )
FRM	fizikālā un rehabilitācijas medicīna
GAD-7	ģeneralizētas trauksmes skala (angliski <i>General Anxiety Disorder-7</i> )
GFSP	glijas fibrilārais skābais proteīns
GJB1	spraugas savienojuma proteīns beta 1
HIDP	hroniska iekaisīga demielinizējoša polineuropātija
HNPP	pārmantota neiropatija ar kompresijas parēzēm (angliski <i>hereditary neuropathy with pressure palsies</i> )
HMSN	hereditāra motoriska un sensoriska neiropatija
HSAN	hereditāra sensorisku un autonomu neiropatija
MAM	mitohondrija saistītā endoplazmatiskā tīkla membrāna (angliski <i>mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane</i> )
mRNS	informācijas jeb kodējošā ribonukleīnskābe
MFN2	mitofuzīns 2
miRNS	mikroribonukleīnskābe
Mit	mitohondriāls pārmantošanas veids
MLPA	multipleksās ligācijas atkarīgo zonžu pastiprināšana (angliski <i>multiplex ligation-dependent probe amplification</i> )
MPZ	mielīna proteīns nulle
MRI	magnētiskās rezonanses izmeklējums



NA	nav attiecināms
NCAM	neirālo šūnu adhēzijas molekula
NCV	nervu pārvades ātrums (angliski <i>nerve conduction velocity</i> )
NfH	neurofilamenta smagās ķēdes
NfL	neurofilamenta vieglās ķēdes
NfM	neurofilamenta vidējās ķēdes
NSPL	nesteroīds pretiekaisuma līdzeklis
OMIM	angliski <i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
PMP22	perifērais mielīna proteīns 22
PNS	perifērā nervu sistēma
PRX	periaksīns
ROC	uztvērēja operatora līkne (angliski <i>receiver operator curve</i> )
<i>Simoa</i>	vienas molekulas tests (angliski <i>single molecule array</i> )
SKA	starpkvartiļu amplitūda
SN	standartnovirze
SNAP	jušanas nerva darbības potenciāls (angliski <i>sensory nerve action potential</i> )
Spo	sporādisks
SSRI	selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori
ŠMT	Šarko-Marī-Tūta slimība
TCA	tricikliskie antidepresanti
TI	ticamības intervāls
TMPRSS5	transmembrānas proteāzes serīns 5
UNK	nezināms (angliski <i>unknown</i> )
NNV	neskaidras nozīmes variants
ES	eksoma sekvencēšana
XL	ar X hromosomu saistītā pārmantošana

## Ievads

Šarko-Marī-Tūta (ŠMT) slimība ir pārmantota motoriska un sensoriska polineuropātija, saukta arī par hereditāru motorisku un sensorisku neiropātiju (HMSN). Slimība pirmo reizi publikācijās aprakstīta 1886. gadā. To vienlaikus pētījušas divas neatkarīgas zinātnieku grupas – Francijā jau atzīts neirologs Žans Mārtins Šarko kopā ar savu studentu un jauno kolēģi Pjēru Marī, kā arī Hovards Henrijs Tūts, kas pievērsās slimības analīzei Apvienotajā Karalistē (1, 2).

ŠMT ir biežākā no retajām neiroloģiskajām slimībām ar prevalenci 1:2500. Tā ir ģenētiski un klīniski ļoti heterogēna un saistīta ar variantiem gēnos, kas nosaka nerva mielinizāciju, regulē neironu izdzīvošanu, funkcijas un citoskeleta uzbūvi, darbību. Ar ŠMT saistīti gandrīz 100 dažādi gēni, kas var izpausties ar ļoti atšķirīgu fenotipu starp subtipiem un arī viena ģenētiskā tipa ietvaros (2–4).

Slimība ir lēni progresējoša un nereti rada funkcionālus ierobežojumus. Diemžēl šobrīd nav pieejama specifiska ārstēšana, bet būtiska loma ir regulāriem rehabilitācijas pasākumiem. Ir vairāki noritoši klīniskie pētījumi ar iespējamās ārstēšanas izstrādi, taču augstā klīniskā un ģenētiskā dažādība, kā arī lēnā slimības progresija rada grūtības slimības klīnisko pētījumu izstrādē un klīniskā iznākuma izvērtēšanā ar pieejamiem instrumentiem salīdzinoši īsā klīniskā pētījuma norises laikā. Šobrīd nav specifiska prognostiska biomarkiera, kas palīdzētu izskaidrot un novērtēt slimības attīstības ātrumu un dažādu funkcionālo stāvokli pacientiem ar viena veida ģenētisku slimības izraisīto variantu. Tāda markiera identificēšana būtu viens no faktoriem, kas palīdzētu precīzi izvērtēt un paredzēt slimības progresēšanu, kas ir viens no svarīgākajiem posmiem klīnisko pētījumu plānošanā un rezultātu interpretācijā (2, 5–7).

Kā viens no iespējamiem biomarkieriem tiek pētītas neirofilamenta vieglās ķēdes (NfL). Neirofilamenti ir neironu citoskeleta proteīni aksona struktūras sastāvā centrālā un perifērā nervu sistēmā un veido struktūru, savijoties kopā NfL, vidējām (NfM) un smagajām (NfH) ķēdēm. Aksonāls bojājums noved pie šīs olbaltumvielas atbrīvošanās, kas nosakāma ārpusšūnu telpā, likvorā un asinīs. Šobrīd ir vairāki pētījumi, kas apliecina NfL biomarkiera īpašības centrālās nervu sistēmas slimībām, piemēram, multiplai sklerozei, neurodeģeneratīvām slimībām, taču nav pietiekamu datu par NfL biomarkiera potenciālu perifēru nervu slimību, t. sk. pārmantotu, polineuropātiju grupā (8–12).

### Darba mērķis

Noteikt un aprakstīt NfL koncentrācijas un ģenētiskā slimības tipa saistību ar ŠMT klīnisko izpausmju dažādību.

## Darba uzdevumi

1. Noteikt un aprakstīt ŠMT slimības pacientu grupas epidemioloģiskos, klīniskos, elektrofizioloģiskos raksturlielumus.
2. Noteikt slimības ģenētisko tipu pacientiem ar ŠMT slimību un aprakstīt tā saistību ar klīniskām slimības izpausmēm.
3. Noteikt NfL koncentrāciju plazmā pacientiem ar ŠMT slimību un aprakstīt to saistību ar klīniskām slimības izpausmēm.

## Darba hipotēzes

1. Ģenētiskais slimības tips ietekmē klīnisko izpausmju dažādību pacientiem ar ŠMT slimību.
2. Neurofilamenta vieglo ķēžu koncentrācija plazmā korelē ar klīnisko izpausmju smagumu un ir biomarkieris pacientiem ar ŠMT slimību.

## Darba novitāte

Klīniskā dažādība ir viens no šķēršļiem un apgrūtinājumiem homogēnas populācijas iegūšanai klīnisko pētījumu ietvaros un rezultātu interpretēšanai pēc iespējas lielākā pacientu populācijā. Ģenētiskā tipa saistība ar klīniskās ainas smagumu varētu skaidrot daļu no klīniskās heterogenitātes un noteikt slimības prognozi, prognozēt pacienta funkcionālo stāvokli dinamikā.

Līdzšinējās klīniskā iznākuma novērtēšanas iespējas un instrumenti nav pietiekami sensitīvi, taču NfL līdz šim ir parādījis daudzsoļus datus ar biomarkiera īpašībām, kas varētu dinamiski novērtēt slimības progresiju un arī slimības prognozi, par kuru varētu izteikties pēc citoskeleta proteīna koncentrācijas asinīs, kas atspoguļo neirona bojājumu un norāda neiropatijas smagumu. Pirmo reizi par neurofilamenta lomu pārmantotu neiropatiju grupā 2018. gadā *Sandelius et al.* (12) pētījumā publicēti daudzsoļi dati, ka NfL koncentrācija asinīs bija palielināta pacientiem ar ŠMT un tās līmenis bija saistīts ar slimības smagumu – klīniskām izpausmēm. Minētajā pētījumā (12) piedalījās 75 ŠMT pacienti un 68 pētījuma dalībnieku kontroles grupa, pacienti tika izvērtēti ar ŠMT specifiskām slimības smaguma skalām – CMTNSv2 (ŠMT slimības neiropatijas vērtējums, otrā versija, angļiski *Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score version 2*) un CMTES (ŠMT izmeklēšanas vērtējums, angļiski *Charcot-Marie-Tooth Examination Score*). Visi pētījuma dalībnieki tika izvērtēti pēc CMTES, taču vien 40 % jeb 30 dalībnieki tika novērtēti pēc paplašinātās CMTNSv2 skalas, kas papildus iekļauj arī neirofizioloģisko datu analīzes sadaļu. Šī darba ieguvumi, salīdzinot ar līdzšinēji publicēto, ietver lielākas pētījuma dalībnieku pacientu grupas analīzi, nekā līdz šim pieejamos datus, kā

arī visiem pētījuma dalībniekiem veikta padziļināta slimībai specifiskā izvērtēšana ar CMTNSv2, kurā iekļauts gan klīniskās ainas raksturojums, gan arī neurofizioloģisko datu atspoguļojums un vērtēta tā iespējamā saistība ar NfL koncentrāciju serumā. Terapijas efektivitātes monitorēšana, slimības fenotipiskas dažādības izskaidrošana, slimības prognoze un nerva bojājuma dziļuma pakāpes noteikšana – šī darba rezultātu izmantošanas virzieni.

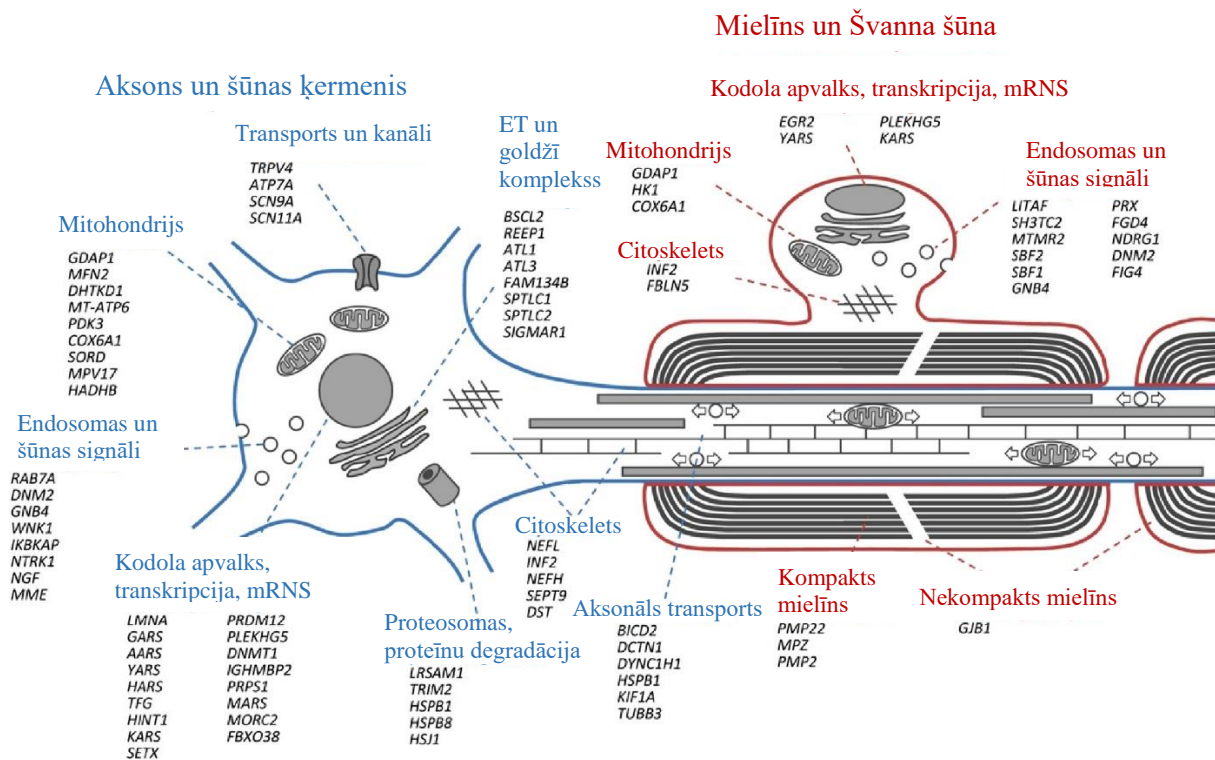
Latvijā līdz šim nav veikti pārmantotu neiropātiju epidemioloģiski pētījumi ar klīnisko izpausmju smaguma un to ietekmējošo faktoru analīzi, arī pasaules literatūrā tādu pētījumu nav daudz. Izstrādātā darba rezultāti noderēs arī jaunu zināšanu iegūšanai par biomarķieriem un to lietojumu klīniskajā praksē pacientiem ar ŠMT slimību.

## 1. Literatūras apskats

### 1.1. Šarko-Marī-Tūta (ŠMT) slimības klasifikācija un klīniskās izpausmes

Kaut arī ir zināmi jau vairāk nekā 100 ar ŠMT slimību saistītu gēnu un to slimību izraisošie varianti, klasifikācija, kas pamatojas tikai uz ģenētisku komponenti, nav ne iespējama, ne praktiska. Klīniskajā praksē biežāk lietotajā ŠMT klasifikācijā tā tiek iedalīta, pamatojoties neirofizioloģiskajos datos, kas norāda par prevalējošo nerva bojājuma veidu – mielīna vai aksona, dažkārt arī jauktu bojājumu (2–5).

Lai izvērtētu dažādu perifēro nervu šķiedru funkciju un precizētu dominējošā bojājuma veidu – demielinizācija vai aksonāls bojājums –, veic neurogrāfiju. Tas ir viens no svarīgākajiem izmeklējumiem, kuru lieto perifēru nervu sistēmas slimību aizdomu gadījumā. Neurogrāfija sniedz informāciju par lielajām, mielinizētajām nervu šķiedrām. Motoriskās šķiedras nodrošina muskuļu kustību, spēku, savukārt sensoriskās – pieskāriena, vibrācijas sajūtu. Izmeklējums nesniedz ieskatu un neatspoguļo mazmielinizēto vai nemielinizēto perifēro nervu šķiedru funkciju, kas var izpausties ar autonomo disfunkciju, arī jušanas traucējumiem – sāpēm, izmainītu aukstuma un karstuma uztveri. Ja prevalē šīs sūdzības, būtu apsverams cits izmeklējums – kvantitatīvā sensorā testēšana (13–15). Neurogrāfija atspoguļo gan mielīna, gan aksona integritāti un funkcijas mielinizētajām motoriskajām un sensoriskajām šķiedrām. Jušanas nerva darbības potenciāla (SNAP, angļiski *sensory nerve action potential*) amplitūda sniedz informāciju par sensoriskā nerva aksona funkciju, tā ceļu no distālajiem receptoriem ādā līdz spinālajam ganglijam, savukārt kopējā muskuļu darbības potenciāla (CMAP, angļiski *compound muscle action potential*) amplitūda atspoguļo motorisko šķiedru aksonālo pārvadi no muguras smadzeņu priekšējiem ragiem līdz muskulim. Aksona bojājuma vai traucētas tā funkcijas raksturo samazināta SNAP vai CMAP amplitūda. Savukārt mielīna funkciju novērtē pēc darbības potenciāla nervu pārvades ātruma jeb NCV (angļiski *nerve conduction velocity*) un latences. Ja ir pagarināta latence vai NCV, tas liecina par mielīna funkcijas traucējumiem jeb demielinizāciju (13, 15, 16). Pēc neurogrāfijas izmeklējuma iegūst informāciju par prevalējošo bojājuma veidu – aksonāls vai demielinizējošs, kā arī vairāk skartās šķiedras – motoriskās vai sensoriskās. Aksona vai mielīna funkciju uzturēšanu nodrošina dažādas struktūras, ja kāda no tām tiek izmainīta, var rasties nerva impulsa vadīšanas traucējumi. Izmaiņas Švanna šūnu, kas veido mielīna apvalku, vai aksona funkcijās atkarībā no slimību izraisošā gēna var būt dažādas (1.1. attēls).



1.1. attēls. **Izmaiņas aksona un mielīna funkcijās atkarībā no ŠMT slimības izraisošā gēna** (adaptēts no (17))

Aksonālu ŠMT formu slimību izraisošie gēni zilā krāsā, demielinizējošu – sarkanā. ET – endoplazmatiskais tīkls.

Demielinizējošu formu ar autosomāli dominantu pārmantošanu dēvē par ŠMT1, aksonālu formu – ŠMT2, savukārt demielinizējošas formas ar autosomāli recesīvu pārmantošanas gaitu veido ŠMT4 grupu. Agrāk klasifikācijā lietotā ŠMT3 forma apzīmēja klīniski smagu, agrīnu sākuma pārmantotas neiropatijas formu, ko sauc arī par Dežerīna-Sotā sindromu vai pārmantotu hipomielinējošu neiropatiju, dažkārt pieskaitīta demielinizējošām ŠMT formām (2, 4, 5, 18). Katrai formai pēc tam seko latīņu alfabēta burts, kas saistīts ar konkrētu slimību izraisošu gēna variantu, piemēram, perifērā mielīna proteīna 22 (*PMP22*) gēna duplikācija izraisa ŠMT1A un mitofusīna 2 (*MFN2*) gēna variants izraisa ŠMT2A (2, 18).

Pēdējo gadu laikā pieaugošais atklāto slimību izraisošu gēnu variantu skaits ir rezultējis klasifikācijas sarežģītībā. Piemēram, ar ŠMT2 formu atklātie saistīti gēni jau pārsniedz latīņu alfabētā pieejamo burtu skaitu, kurā pamatota OMIM (angliski *Online Mendelian Inheritance in Man*) nomenklatūra, kā arī ir vairākas ar vienu gēnu saistītas ŠMT formas ar dažādu pārmantošanas veidu, šo un vēl citu apsvērumu dēļ tiek piedāvāts jauns ŠMT klasifikācijas modelis (19, 20).

Jaunā klasifikācija paredz 3 moduļu klasifikācijas pieeju. Pirmkārt, norādīt pārmantošanas veidu – AD (autosomāli dominants), AR (autosomāli recesīvs), XL (ar X hromosomu saistīts), Mit (mitohondriāls), Spo (sporādisks). Otrs modulis ietver raksturot neirofizioloģisko atradi – “De” demielinizējošs, “Ax” aksonāls vai “In” starpforma. Noslēdzošā

daļa attiecas uz slimību izraisošā gēna variantu. Jāņem vērā, ka nozīmīgai pārmantotu neiropātiju pacientu daļai nav identificēts slimību izraisošais gēna variants, tāpēc klasifikācija paredz norādīt “Nezināms” (19, 20). Pamatojoties jaunajā klasifikācijā, biežāk sastopamā ŠMT1A forma, kas saistīta ar *PMP22* duplikāciju, pēc piedāvātās klasifikācijas, būtu jānorāda kā *AD-CMTDe-PMP22dup*, kas skaidri jau nosaukumā norāda gan pārmantošanas veidu (autosomāli dominants), gan prevalējošo neirofizioloģijas atradi (demielinizējoša neiropātija), gan slimību izraisošo gēnu, gēna variantu (1.1. tabula).

1.1. tabula

**Jaunās un līdzšinējās ŠMT klasifikācijas salīdzinājums ar piemēriem, uzsverot darbā diagnosticētās ŠMT (19, 20)**

Līdzšinēji	Jaunais piedāvājums			Nosaukums
	1. solis Pārmantošana	2. solis Fenotips	3. solis Genotips	
Nosaukums	AD AR XL Mit Spo	De Ax In	Zināms vai nezināms (UNK) gēns	
ŠMT1A	AD	De	<i>PMP22dup</i>	<i>AD-CMTDe-PMP22dup</i>
ŠMT2A	AD	Ax	<i>MFN2</i>	<i>AD-CMTAx-MFN2</i>
ŠMTX1	XL	In	<i>GJB1</i>	<i>XL-CMTIn-GJB1</i>
ŠMT1B	AD	De	<i>MPZ</i>	<i>AD-CMTDe-MPZ</i>
ŠMT2F	AD	Ax	<i>HSPB1</i>	<i>AD-CMTAx-HSPB1</i>
ŠMT2Z	AD	Ax	<i>MORC2</i>	<i>AD-CMTAx-MORC2</i>

AD – autosomāli dominants, AR – autosomāli recesīvs, XL – ar X hromosomu saistīts, Mit – mitohondriāls, Spo – sporādisks, De – demielinizējošs, Ax – aksonāls, In – jaukts bojājums jeb starpforma, UNK – nezināms, angļiski *unknown*.

Pēc vairākuma ekspertu un speciālistu domām, līdzšinējai klasifikācijai bija nepieciešamas izmaiņas un piedāvātā jaunā klasifikācija ietver vairākus būtiskus uzlabojumus, kaut arī daļa speciālistu norāda, ka līdzšinējā vēsturiskā klasifikācija ir labāka (19). Jāatzīst, ka joprojām plašāk klīniskajā praksē un zinātniskajā literatūrā tiek izmantota jau zināmā, iepriekšējā klasifikācija. Arī šī darba ietvaros tiek lietots līdzšinējais un biežāk atpazītais klasifikācijas modelis.

Demielinizējošām ŠMT formām raksturīgs samazināts nervu pārvades ātrums, raksturīgi < 35–38 m/s, kas atspoguļo Švanna šūnu (mielīna) bojājumu un disfunkciju. ŠMT1 grupa ar autosomāli dominanto pārmantošanas veidu veido 50–80 % no visiem ŠMT gadījumiem. Pirmie simptomi pacientiem var parādīties jau no jaundzimušo perioda līdz pat ceturtai, piektajai dekādei, taču visbiežāk pirmie simptomi parādās intervālā no 5 līdz 25 gadu vecumam ar turpmāku simptomu pievienošanos un progresiju dzīves gaitā. Klīniskās ainas smaguma dažādība ir liela, simptomi pacientiem ar ŠMT1 var būt viegli, pat pašam pacientam

nemanāmi, līdz pat izteiktam vājumam un funkcionālo spēju ierobežojumam. Klīniskā atradē raksturīgs lēni progresējošs distālo muskuļu vājums un atrofija kājās agrīnāk, izteiktāk nekā rokās, jušanas traucējumi, kā arī samazināti līdz neesoši cīpslu refleksi. Bieža atrade ir dobā pēda (latīniski *pes cavus*), kā arī krītošā pēda, dažkārt abpusēja, kā arī āmurveida pirksti. Slimībai progresējot, nereti pacientiem novēro mugurkaula deformācijas, biežāk skoliozi. ŠMT1 slimībai nav ietekme uz pacienta dzīvildzi, taču dažiem pacientiem ir īpaši ierobežota ikdienas funkcionēšana un nepieciešama arī asistēšana, regulāra tehnisko palīglīdzekļu lietošana ilgtermiņā (2, 4, 21).

Biežāko ŠMT, t. sk. izplatītāko ŠMT1 formu ŠMT1A, izraisa *PMP22* gēna duplikācija. *PMP22* ir glikoproteīns, kas lokalizēts Švanna šūnu kompaktajā mielīnā (1.1. attēls) un veido līdz 5 % no kopējā mielīna proteīna. *PMP22* mijiedarbojas ar citiem mielīna proteīniem, lai saglabātu mielīna struktūru. *PMP22* duplikācijas gadījumā rodas *PMP22* pārprodukcija, kas var radīt kompaktā mielīna nestabilitāti, un tas rezultējas ar demielinizāciju, remielinizāciju. Atkārtota demielinizācija un remielinizācija var veidot Švanna šūnu sakopojumus – sīpolveida mezglus, kas ir tipiska atrade (22). ŠMT1A veido apmēram 60–70 % no visiem ŠMT1 tipa pacientiem. Pirmie simptomi parādās pirms 20 gadu vecuma, lielākoties līdz 10 gadu vecumam, un dinamikā lēni progresē. Aprakstīti atsevišķi klīniskie gadījumi ar simptomu sākumu 6. vai 7. dekādē, taču slimībai tas nav tipiski. Apakšējās ekstremitātes parasti tiek skartas vairāk, retos gadījumos apakšstilbu hipotrofijas vietā dažkārt var novērot hipertrofiju, bieža atrade ir sīkās motorikas traucējumi rokās. Tipiska atrade ir dobā pēda ar āmurveida pirkstiem, līdz pat 90 % pacientu ar ŠMT1A ir dobā pēda, un līdz 35 % pacientu – mugurkaula deformācija (skolioze). Sensoriski traucējumi parasti ir mazāk izteikti nekā motoriskie un raksturīgi pēc cimdu un zeķu tipa, kājās biežāk konstatējami, nekā rokās. Lielo sensorisko šķiedru bojājums rada propriorecepcijas traucējumus, kas rezultējas līdzsvara un gaitas traucējumos. Smalko šķiedru bojājums var izpausties ar aukstām pēdām / plaukstām, samazinātu temperatūras izšķiršanas sliekšni. Nozīmīga ŠMT1A pacientu daļa (līdz 70 %) sūdzas par sāpēm, predominējoši nociceptīvām. ŠMT1A pieaugušo pacientu daļa (līdz 60 %) sūdzas par lielu nogurumu, to novēro arī bērnu populācijā līdz pat 24 % pacientu. Pacientiem ar ŠMT1A var būt tremors, īpaši rokās, muskuļu krampji, kā arī neprogresējoši sensoneirāli dzirdes traucējumi. Atsevišķos pētījumos ar nelielu pacientu skaita norādīts arī par kognitīviem traucējumiem ŠMT1A grupā un samazinātu smadzeņu baltās vielas tilpumu. Kopumā 1–7 % ŠMT1A pacientu kļūst ratiņkrēsli atkarīgi, taču 3–14 % pacientu regulāri lieto citu tehnisko palīglīdzekli, piemēram, kruķi, staiguli u. c. Kaut arī pacientu grupa ar ŠMT1A ir ar vienādu slimību izraisošā gēna variantu, klīniskās dažādības spektrs ir plašs, pat vienas ģimenes ietvaros, un pat starp monozigotiskiem dvīņiem ziņota klīniskā heterogenitāte (3, 18, 21, 23, 24).



Retāk sastopamā ŠMT1B pacientiem mielīna proteīna nulle (*MPZ*) gēna variants ir atbildīgs par slimības attīstību un nosaka mielīna bojājumu. *MPZ* ir 219 aminoskābju glikoproteīns, kas ekspresēts Švanna šūnās, kuras veido mielīna apvalku. *MPZ* veido tetramērus un darbojas kā adhēzijas molekula, kas lokalizēta kompaktajā mielīnā (1.1. attēls). Pusi no mielīna perifēros nervos veido *MPZ* proteīns, taču šis proteīns nav atrodamas centrālajā nervu sistēmā (CNS). Proteīns sastāv no imūnglobulīnam līdzīgas struktūras ārpusšūnas daļā, starpmembrānas daļa un iekššūnas jeb citoplazmatiskā daļa. ŠMT1B gadījumā tiek izjaukta *MPZ* trīsdaļu struktūra, kas izraisa nespēju veidot kompakto mielīnu un rezultējas mielīna bojājumā, demielinizācijā (22). ŠMT1B veido apmēram 5–10 % no ŠMT gadījumiem, arī šo tipu raksturo autosomāli dominants pārmantošanas veids. Simptomu sākums parasti ir pirms 20 gadu vecuma. Prevalējošie simptomi ir distāls muskuļu vājums, atrofija, stepāžas gaita un krītošā pēda, tāpat arī aukstuma provocēti muskuļu krampji, cimdu un zeķu tipa jušanas traucējumi un muskuloskeletālas deformācijas (kifoze, skolioze, dobā pēda, āmurveida pirksti un citas pēdas deformācijas). Daļai pacientu var novērot toniski paplašinātas acu zīlītes jeb Adija acu zīlīti, kad vēro samazinātu zīlītes kontrakciju, izteiktāk uz gaismas stimulu, parasti vienpusēju. Šī atrade nebūs tipiska citiem ŠMT tipiem un raksturo tieši ŠMT1B pacientus (5, 21, 25).

Retāk sastopamo formu īpatnības var palīdzēt diagnozes noteikšanā, piemēram, ŠMT1E tips (*PMP22* punktveida mutācija) ir asociēts ar sensoneirālu vājdzirdību, ŠMT1C (*LITAF* gēna variants) un ŠMT1F (*NEFL* gēna variants) tipi lielākoties sākas jau agrīni, pirmie simptomi var attīstīties jau no viena gada vecuma, kas var izpausties ar kavētu motoro attīstību zīdainim, bērnam (21).

ŠMT2 formai dominē bojājums pašā nervu šūnā, precīzāk, aksonā, kas neirofizioloģiski izpaudīsies kā pazeminātas darbības potenciālu amplitūdas ar normālu vai minimāli izmainītu pārvades ātrumu > 45 m/s, kas norāda par salīdzinoši saglabātu mielīna integritāti un funkciju. ŠMT2 sastopama retāk nekā ŠMT1 forma, apmēram 1/3 no visiem ŠMT pacientiem pārstāv ŠMT2 grupu. Pirmo simptomu sākums var būt ļoti variabls pat vienas ģimenes ietvaros – ar pirmo simptomu sākumu bērnībā vai arī pat pēc 60 gadu vecuma. Līdzīgi ŠMT1 pacientiem raksturīgs lēni progresējošs distālo muskuļu vājums un atrofija kājās vairāk nekā rokās, salīdzinoši mazāk izteikti jušanas traucējumi. ŠMT2 grupas pārmantošanas veids var būt gan autosomāli dominants, gan recesīvs (2, 5, 21).

Biežākā ŠMT2 forma ir ŠMT2A, kuru izraisa *MFN2* gēna variants, kas kodē proteīnu mitofuzīnu. Šis proteīns atrodas mitohondrija ārējā membrānā un iestiepjas arī citoplazmā. *MFN2* proteīnam ir divas funkcijas: tas veicina mitohondriju saplūšanu un piedalās endoplazmatiskā tīkla sasaistē ar mitohondriju, veidojot mitohondrija saistīto endoplazmatiskā

tīkla membrānu jeb MAM (angliski *mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane*). *MFN2* proteīna traucējumu gadījumā tiek ietekmētas vairākas šūnas funkcijas, taču vislielākā loma ir šūnas transporta traucējumiem, kas noved pie aksonālas disfunkcijas (26, 27). Kaut arī ŠMT2A ir biežākā aksonālā ŠMT forma, kas veido vairāk nekā trešdaļu ŠMT2 pacientu, no visiem ŠMT pacientiem ŠMT2A ir mazāk nekā 5 %. Simptomu sākums variē no bērnības līdz pat 50 gadu vecumam, jāņem vērā, ka agrīnāks slimības sākums saistīts ar smagāku slimības gaitu. Līdz pat ¼ pacientu slimības gaita ir ar viegliem simptomiem vai pat asimptomātiska, kas var norādīt nepilnīgu penetranci. Kaut arī hiporefleksija, arefleksija ir bieža atrade, šiem pacientiem reti var novērot arī paaugstinātu muskuļu tonusu, hiperrefleksiju un pozitīvu Babinska refleksu. ŠMT2A pacientiem var būt redzes nerva atrofija un balss saišu parēze, kā arī tremors. Līdz pat ¼ pacientu var būt CNS iesaiste ar muguras vai galvas smadzeņu izmaiņām attēldiagnostikā. Aprakstīti gadījumi, kad ŠMT2A forma saistīta ar fatālu, subakūtu encefalopātiju. Atsevišķos avotos tiek izdalītas ŠMT2A1 un ŠMT2A2 formas, kur ŠMT2A1 ir ļoti reti (mazāk nekā 1/1 000 000) sastopamā *KIF1B* gēna varianta izraisīta slimība ar tipisku ŠMT2 fenotipu un ŠMT2A2 forma ir iepriekš aprakstītā *MFN2* gēna varianta izraisīta slimība, kas sastopama daudz biežāk (2, 5, 21, 28).

Ar *HINT1* gēnu saistītās pārmantotās neiropātijas ar neiromiotoniju pamatā ir izmaiņas histidīna triādes nukleotīda saistošajā proteīnā 1 jeb HINT1, precīzāk, šī proteīna funkciju zudums. HINT1 proteīna traucējumu dēļ rodas izmaiņas transkripcijā, kā arī signāla pārvades ceļos, taču precīza proteīna slimības izraisošā loma perifērajā nervu sistēmā nav zināma. Proteīna darbības traucējumi izraisa aksonālās membrānas hiperuzbudināmību, kas papildus klīniskajā atradē izpaužas ar neiromiotoniju. HINT1 proteīns ekspresēts daudzviet, turklāt ļoti izteikti galvas un muguras smadzenēs, proteīns piedalās arī šūnas apoptozes norisē, kā arī iegūti dati par proteīna onkoloģiska procesa nomākšanas īpašībām. Starp recesīvām pārmantošanas formām ar *HINT1* saistītā neiropātija sasniedz līdz 10 % izplatību. Simptomu sākums lielākoties ir pirmajā dekādē, taču ziņoti gadījumi arī par vēlāku sākumu līdz pat trešajai dekādei. Pirmās sūdzības ir distālo muskuļu grupu vājums kājās ar gaitas izmaiņām, papildu sūdzības par muskuļu stīvumu, muskuļu raustīšanos, fascikulācijām un muskuļu krampjiem rokās un kājās, kas pastiprinās aukstumā. Augšējo ekstremitāšu iesaiste notiek vēlāk slimības gaitā, īpaši raksturīga ir *hypothernar* un *thenar* hipotrofija plaukstās, kas nereti noved pie kontraktūrām. Neiromiotonija ir raksturīga šīs formas pazīme un novērota 70–80 % pacientu, taču ne visiem pacientiem ir arī perifēra neiropātija, tāpēc šīs formas noteikšana var radīt diagnostisku izaicinājumu. Tāpat kā citām formām raksturīgas pēdu deformācijas vai Ahileja cīpslas saīsināšanās, apmēram trešdaļai pacientu ir skolioze. Pacientiem dominē motorisks bojājums, taču tas var kombinēties ar viegliem sensoriskiem traucējumiem. Neurogrāfija atklāj

aksonāla bojājuma ainu, un elektromiogrāfijā vērojamas neiromiotoniskas izlādes, taču tās var nebūt ap 20–30 % pacientu vai arī parādīties vēlāk slimības gaitā. Šīs neiropātijas gadījumā iespējams arī paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis, kas var būt, sākot no nepaaugstināta, līdz pat piecām reizēm paaugstināta, to skaidro ar muskuļu atrofiju kombinācijā ar neiromiotoniju (29–32).

Retāk sastopamo aksonālo ŠMT formu klīniskā dažādība ir plaša. *RAB7A* gēna varianta izraisītās ŠMT2B fenotips daļēji pārklājas ar pārmantotu sensorisku un autonomu neiropātiju (HSAN1), sensorisko traucējumu dēļ pacientiem var attīstīties čūlas ar sekojošu infekciju, osteomielīts, nekroze un pat autoamputācija. Novēro arī distrofiskas nagu izmaiņas. Savukārt *TRPV4* gēna varianta izraisītā ŠMT2C var būt saistīta ar starpribu muskulatūras un diafragmas vājumu, balss saišu parēzi, dzirdes zudumu, kā arī *n. oculomotorius* un *n. abducens* nervu parēzēm. Šo pazīmju kopums var novest pie elpošanas nepietiekamības, miega apnojas, stridora. Atsevišķos gadījumos tiek konstatēta plecu iegurņa muskuļu atrofija, urīna nesaturēšana, kā arī pacientiem var būt īss augums. ŠMT2D formas īpatnība ir prevalējoša augšējo ekstremitāšu iesaiste, īpaši *thenar* un pirmā pirksta *m. interosei dorsales*, šāda atrade var būt mulsinoša un nereti novest pie sākotnēji nepareizas diagnozes, šo formu izraisa *GARS* gēna variants. ŠMT2E formai, kuru izraisa *NEFL* gēna variants, klīniskā dažādība ir izteikti plaša, no minimāliem simptomiem līdz par ratiņkrēsla atkarībai ikdienas aktivitāšu veikšanai. Dažiem pacientiem var būt skolioze, sejas mīmikas muskulatūras vājums, ptoze un augstas cietās aukslējas, citiem ŠMT2E pacientiem var būt aizkavēta motorā attīstība vai proksimāls – muskulatūras vājums plecu joslā. ŠMT2H (*GDAP1* gēna variants) pacientu izmeklēšanas objektīvajā atradē jāņem vērā, ka patellārais reflekss un augšējo ekstremitāšu cīpslu refleksi var būt paaugstināti, kā arī papildu atrade var būt pozitīvs Hofmana reflekss, palmomentālais reflekss. *MPZ* gēna varianta izraisītai ŠMT2J formai tipiska klīniskā atrade iekļauj sensoneirālu vājdzirdību ar progresējošu tendenci līdz pat kurlumam, kā arī izmainītu acu zīlīšu reakciju uz gaismu, nereti šiem pacientiem var būt arī disfāģija. ŠMT2K raksturīgs agrīns sākums (< 5 g. v.) ar augšējo ekstremitāšu iesaisti jau līdz 10 gadu vecumam, agrīnāks sākums paredz smagāku slimības norisi dzīves laikā, šo formu izraisa *GDAP1* gēna variants. ŠMT2R (*TRIM2* gēna variants) klīniskā aina izpaudīsies gan apakšējās, gan augšējās ekstremitātēs, būtiski ņemt vērā, ka šīs formas pacientiem ir ietekmēta arī mielīna funkcija, kas neurogrāfijā izpaudīsies ar salīdzinoši būtiski palēninātu nervu pārvades ātrumu (< 30 m/s), tomēr šī forma ir zem aksonālās grupas. Kaut arī ŠMT2S (*IGHMBP2* gēna variants) formai raksturīga lēna progresija, tās agrīnais sākums pirmās dekādes laikā noved pie ratiņkrēsla atkarības lielākajai pacientu daļai. Pacientiem skartas augšējās un apakšējās ekstremitātes, t. sk. salīdzinoši lielā mērā proksimālo muskuļu grupu vājums. ŠMT2V (*NAGLU* gēna variants) pacientiem ir sūdzības par

sāpēm kājās un parestēzijām rokās, pacientiem ir jušanas traucējumi ekstremitātēs distāli un sensoriska ataksija, nereti miega traucējumi. ŠMT2X (*SPG11* gēna variants) formas pacientiem papildus tipiskajiem pārmantotas neiropātijas simptomiem var būt uroģenitālās sistēmas disfunkcija, viegli kognitīvi traucējumi un CNS attēldiagnostikā šaurs *corpus callosum*. ŠMT2Z (*MORC2* gēna variants) pacientiem raksturīga asimetriska muskuļu iesaiste rokās, kājās, muskuļu krampji, spontāna muskuļu aktivitāte, fascikulācijas, miokīmijas, turklāt pacientiem nereti ir mācīšanās grūtības (2, 21).

Dežerīna-Sotā sindroms (DSS) lielākoties netiek atsevišķi izdalīts kā ŠMT3, bet drīzāk kā ŠMT1 slimības spektra ietvaros. Ģenētiskā atrade šiem pacientiem saistīta ar *MPZ*, *PMP22*, *PRX* vai *EGR2* gēnu slimību izraisošiem ģenētiskajiem variantiem. *MPZ* un *PMP22* proteīnu loma aprakstīta iepriekš, savukārt periaksīna (*PRX*) proteīna loma ir mielīna integritātes nodrošināšanā un signālpārvadē, bet *EGR2* proteīns ir nepieciešams perifēro nervu mielinizācijai, tas tiek aktivēts Švanna šūnās pirms mielinizācijas sākšanas. *EGR2* traucētas funkcijas gadījumā Švanna šūnu diferenciācija tiek bloķēta. Gēna kodētais transkripcijas faktors tālāk regulē tādus proteīnus kā *PMP22*, *PRX*, *MPZ*, koneksīnu 32, kas skaidro ar *EGR2* proteīna disfunkciju paredzamo smago klīnisko fenotipu. DSS manifestējas jau agrīni zīdaiņa, pat arī jaundzimušo vecumā ar kavētu motoro attīstību un smagu klīnisko gaitu, slimībai progresējot, pacientiem bieži ir kāju un roku kontraktūras distāli, dažkārt arī kifoskolioze un nistagms. Pacientu funkcionālais līmenis ir īpaši ierobežots, lielākajai daļai nepieciešama nepārtraukta asistēšana, daudziem ir elpošanas nepietiekamība. Neurogrāfijas atrade liecina par būtiski samazinātu nervu pārvades ātrumu (< 12 m/s), un cerebrospinālā šķidrumā raksturīga atrade ir paaugstināts olbaltuma līmenis (21, 24, 33–35).

ŠMT starpformai jeb formai ar jauktu nervu bojājumu (gan ar demielinizāciju, gan aksonālu bojājumu) ir raksturīgs nervu pārvades ātrums 35–45 m/s. Neurogrāfijas atrade vienas ģimenes ietvaros var būt ārkārtīgi variabla, dažiem ģimenes locekļiem atbilstot demielinizējošās formas kritērijiem, dažiem aksonālās formas. Variabla neurogrāfijas atrade, kas atbilst starpformai, ir arī ar X hromosomu saistītai ŠMTX1 formai. Šī forma ir otrā biežākā ŠMT forma, taču daudz retāk sastopama nekā biežākā ŠMT1A forma. Pacientiem slimību izraisa spraugas savienojuma proteīna beta 1 (*GJB1*) gēna varianti, kas atrodas X hromosomā un kodē koneksīna 32 proteīnu (Cx32), kurš veido perifērās nervu sistēmas nekompakto mielīnu (1.1. attēls), taču tas atrodas arī mielīna sastāvā CNS. Cx32 proteīnam ir vairākas ārpusšūnas, starpmembrānu un iekššūnas proteīna daļas. Spraugas proteīni veido savienojumus starp šūnām un nodrošina jonu un mazu molekulu transportu. Sešu koneksīnu savienojums veido kanālu, ko sauc par koneksonu. ŠMTX1 gadījumā ir samazināta Cx32 proteīna ekspresija, kas noved pie šūnas transporta traucējumiem un nespējas veidot savienojumus un koneksonus vai arī

samazinātas spējas transportēt molekulas pa tiem. ŠMTX1 veido 10–20 % no visiem ŠMT pacientiem. Klīniskā atradē ir raksturīgs distālo muskuļu vājums un atrofija, dobā pēda, jušanas traucējumi distāli ekstremitātēs, staigāšana uz pirkstgaliem, Ahileja cīpslas kontraktūras, reti var būt arī dzirdes zudums, agrīna sākuma formu raksturo motorās attīstības aizture. ŠMTX1 nereti tiek uzskatīta par perifērās un centrālās nervu sistēmas slimību. Pacienti var piedzīvot pārejošas neiroloģiska deficīta epizodes ar monoparēzi, paraparēzi, jušanas traucējumiem, motoru afāziju, dizartriju, disfāgiju, kraniālo nervu deficītu, tremoru un citām neiroloģiskām pazīmēm. Magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI) galvas smadzenēm redzami hiperintensi perēkļi baltajā vielā, *corpus callosum* T2 un FLAIR uzsvērtajās sekvencēs, kas dinamikā izzūd. Šādas epizodes var radīt diagnozes noteikšanas grūtības, īpaši, ja šādas pārejošas CNS simptomu epizodes ir pirmā ŠMTX1 izpausme. Aprakstītās epizodes var tikt interpretētas kā akūts diseminēts encefalomiēlīts, tranzitori asinsrites traucējumi vai cita patoloģija. Diagnozes noteikšanā var palīdzēt ģimenes anamnēze, objektīvā apskate, kā arī neurogrāfija, kas apstiprinās polineuropātiju. Jāņem vērā, ka baltās vielas izmaiņas CNS ŠMTX1 pacientiem var būt arī asimptomātiskas. Pacienti aprakstīti arī kognitīvi traucējumi, ņemot vērā Cx32 disfunkciju CNS, šāda atrade raksturīga arī ŠMTX2 un ŠMTX4 formām (2, 5, 21, 36–40).

Ar mitohondriālu pārmantošanas veidu saistīts *MT-ATP6* gēna variants, kas var izraisīt ŠMT2 līdzīgu klīnisko un neirofizioloģisko ainu. Mitohondriālā DNS kodētais adenofīntrifosfāta (ATP) 6 proteīns iesaistīts ATP sintēzē, precīzāk, mitohondriālās membrānas ATP sintāzes aktivitātē, kas veido ATP no adenoindifosfāta (ADP). ATP ir ļoti liela loma aksona enerģijas apgādē un attiecīgi tā funkciju realizēšanā. ATP6 proteīna funkciju traucējumi var izraisīt smagu aksonālu neuropātiju. Slimības sākums ir pirmā līdz otrā dekāde, un raksturīga augsta klīniskā dažādība, t. sk. līdz pat ratiņkrēsla atkarībai pusaudžu gados. Slimībai raksturīga salīdzinoši lēnāka simptomu attīstība līdz piektajai / sestajai dekādei ar sekojošu relatīvi strauju klīniskā stāvokļa pasliktināšanos, salīdzinoši agrīna proksimālo muskuļu iesaiste apakšējās ekstremitātēs, neskatoties uz salīdzinoši neizteikto muskuļu vājuma distāli. Neirofizioloģiski ir motora vai dominējoši motora aksonāla neuropātija. Raksturīgs, ka pacienti var piedzīvot būtisku klīniskā stāvokļa pasliktināšanos pēc infekciozas slimības. Jāņem vērā, ka mitohondriālai slimībai raksturīga vairāku orgānu sistēmu iesaiste pacientam un arī viņu radniekiem, būtiska ir detalizēta anamnēzes apkopošana (3, 41).

Kā jau iepriekš aprakstīts, ŠMT slimībai ir klīniskā dažādība, kas jāņem vērā diagnozes noteikšanā. ŠMT tipi ar dominantu (autosomālu vai ar X hromosomu saistītu) pārmantošanu var būt saistīti ar spārnveida lāpstiņām (*TRPV4*, *BICD2*, *DYNC1H1*), proksimālo muskuļu vājumu (*NEFH*, *HSPB8*, *MORC2*, *TFG*), dominējoši augšējo ekstremitāšu iesaisti (*GARS*, *BSCL2*, *REEP1*, *SLC5A7*), urīna nesaturēšanu (*MORC2*), ārējo oftalmoplēģiju (*DNM2*,

*TRPV4*), demenci (*DNMT1*, *PRNP*), kakla muskuļu vājumu (*MORC2*, *TRPV4*). Savukārt recesīvs tips, kas saistīts ar *HINT1* gēna variantu, izpaužas ar neiromiotonijām. Abu pārmantošanas veidu konkrētiem subtipiem var būt raksturīgs diafragmas vājums, autonomās nervu sistēmas iesaiste ar gastrointestinālām sūdzībām, distāla artrogriboze, sensorisku pārvades traucējumu komplikācijas ar čūlām, mācīšanās grūtības un autiskā spektra traucējumi, redzes nerva atrofija, kā arī cita oftalmoloģiska atrade (glaukoma, katarakta, makulas vai tīklenes deģenerācija), dzirdes traucējumi, balss saišu parēze. Ar mitohondriālu pārmantošanas veidu saistīts *MT-ATP6*, kas klīniski var izpausties ar tipisku ŠMT2 klīnisko ainu un iespējamu multisistēmisku iesaisti (2–5, 41). Klīnicistam ir jāņem vērā dažādu orgānu sistēmu iesaistes varbūtība un netipiska ŠMT atrades iespēja arī ar mazāk izteiktu perifēras polineuropātijas komponenti, kas var būt diagnostisks izaicinājums.

## 1.2. ŠMT klīniskā diagnoze un ģenētiskās testēšanas stratēģijas

Slimības ģenētiskā heterogenitāte vienas populācijas un starppopulāciju ietvaros, kā arī fenotipiskā dažādība starp ģimenēm un pat vienas ģimenes ietvaros nereti sagādā grūtības diagnozes noteikšanā. Nozīmīga loma ir klīniskai un neurofizioloģijas atradei, kā arī precīzai pacienta slimības un ģimenes anamnēzes ievākšanai. Pēc iespējas precīzāka diagnoze pacientam sniedz informāciju par slimību, t. sk. tās pārmantošanas veidu, kas ir būtiska ģimenes plānošanas jautājumos. Arī Latvijā šobrīd ir pieejama pirmsimplantācijas ģenētiskā testēšana uz monogēnu jeb 1 gēna mutāciju izraisītām slimībām. Dažādas pārmantotas neiroopātijas formas var progresēt atšķirīgos ātrumos un ar variablu klīnisko ainu, iespējama saistība ar blakusslimībām vai citu orgānu sistēmu simptomātiku un iesaisti (2–4, 21).

Pārmantotas neiroopātijas iespējamība ir augsta pacientiem ar simetrisku distālo muskuļu vājumu un jušanas traucējumiem, kas sākas jaunībā, *pes cavus* pēdas deformāciju ar āmurveida pirkstiem, palēninātu nervu pārvades ātrumu neurogrāfijas atradē, īpaši, ja ir pozitīva ģimenes anamnēze. Jāņem gan vērā, ka klīniskā dažādība pārmantotu neiroopātiju gadījumā ir augsta un ne vienmēr pacientiem būs visi vai biežāk sastopamie simptomi. Specifisku retāk sastopamu simptomu atrade var liecināt par noteiktu subtipu, piemēram, toniskas acu zīlīšu reakcijas ŠMT1B gadījumā vai cita apakštipam specifiska atrade, kas aprakstīta iepriekšējā apakšnodaļā. Diagnozes noteikšana var būt grūtāka, ja aizdomas par *de novo* mutāciju, simptomu sākums ir pieaugušo vai vecāka gadagājuma pacientiem un / vai prevalē aksonāla bojājuma aina neurogrāfijā, netipiska klīniskā atrade (2–4, 21, 42).

Pārmantotas neiroopātijas aizdomu gadījumā rekomendēta ģimenes anamnēzes apkopošana par vismaz trim paaudzēm. Ģimenes anamnēzē jāvērs uzmanība uz agrīnu nāvi ģimenes locekļu vidū, radniecīgām laulībām un ģimenes locekļiem ar pārvietošanās, gaitas

traucējumiem ar neprecizētu diagnozi. Visbiežāk ŠMT pārmanto autosomāli dominanti. Ja ciltskoka analīzē redzams, ka slima sieviete nodod slimību visiem saviem bērniem, tas var liecināt par iespējamu mitohondriālu pārmantošanas veidu (sastopams reti). Ar X hromosomu saistītu pārmantošanas veidu raksturo otra biežāk sastopamā forma ŠMTX1. Tāpat jāņem vērā, ka ar X hromosomu saistītām formām raksturīga smagāka klīniskā atrade vīriešiem un vieglāks fenotips dzimtas sievietēm. Slimības neizpaušanās katrā paaudzē var radīt aizdomas par recesīvu pārmantošanas veidu vai nepilnu slimības penetranci. Nedrīkst aizmirst, ka radniecīgas laulības paaugstina autosomāli recesīvu slimību iespējamību. *De novo* mutācijas var būt diagnostisks izaicinājums, bet dažkārt var tikt ziņota maldīgi negatīva ģimenes anamnēze slimības klīniskās dažādības dēļ – viegli simptomi var būt nepamanāmi gan radniekiem, gan pašam indivīdam. Pirmo simptomu sākums var sniegt papildu aizdomas par iespējamu pārmantošanas veidu un slimības subtipu, taču augstās klīniskās un ģenētiskās heterogenitātes dēļ slimības sākums var būt agrīna vai vēlīna sākuma jebkuram slimības pārmantošanas veidam. Arī šajā gadījumā būtiski atcerēties, ka pacienta ziņots pirmo simptomu sākums var būt neprecīzs un maldīgs, ja pirmie simptomi sākotnēji ir neizteikti un viegli. Slimības sākums pēc 40 gadu vecuma nav tipisks, biežāk raksturīgs ŠMT2 tipam un var radīt aizdomas arī par iespējamu iegūtu, nevis pārmantotu, polineuropātiju (3, 4, 42, 43).

Neurogrāfija ir pamatizmeklējums, kas apstiprina un raksturo neiropātiju – tās smagumu, skartās nervu šķiedras un bojājuma veidu, kā arī, iespējams, liek aizdomāties par pārmantotu etioloģiju pacientiem ar neprecizētu polineuropātiju. Dažkārt neurogrāfijas atrade ir iekļauta diagnozes precizēšanas ģenētiskos algoritmos, nosakot subtipu un ticamāk saistītos gēnus atkarībā no prevalējošā bojājuma ainas un smaguma. ŠMT neiropātiju pēc neurogrāfijas atrades iedala atkarībā no nevu pārvades ātruma augšējās ekstremitātēs, kas atspoguļo nerva apvalka jeb mielīna funkciju. Neizmainīts vai minimāli samazināts pārvades ātrums raksturīgs aksonālai ŠMT2, šajā gadījumā raksturīgāks būs CMAP amplitūdas samazinājums, starpformas gadījumā pārvades ātrums būs samazināts (45–35 m/s), savukārt demielinizējošas formas (ŠMT1) gadījumā ievērojami samazināts (> 35 m/s). Dažkārt atsevišķi tiek skatīts arī smags demielinizējošs bojājums ar ļoti samazinātu nervu pārvades ātrumu < 15 m/s, kas atsevišķos diagnostikas algoritmos paredz atšķirīgu ģenētiskās testēšanas pieeju, piemēram, ar aizdomām par DSS (4, 44).

Papildus neurogrāfijai veikta elektromiogrāfija (EMG) var dot pienesumu retāku ŠMT formu diagnostikā, piemēram, ar *HINT1* gēnu saistītās neiropātijas vai ŠMT2Z (*MORC2* gēna variants) gadījumā, īpaši, ja neurogrāfija norāda aksonāla bojājuma ainu. Proksimālo un distālo muskuļu EMG reģistrēs neiromiotoniskas izlādes, kas var rasties spontāni vai adatas kustības, muskuļa kontrakcijas provocētas. Neiromiotoniskās izlādes sastāv no multiplu darbības

potenciālu izlādēm augstās frekvencēs (150–300 Hz), sākums un beigas ir pēkšņas, tad var novērot amplitūdas samazināšanos. Var reģistrēt arī miokīmiskas izlādes, kuru gadījumā potenciāli sastāv no mazāk potenciālu skaita (parasti divi vai trīs) un to frekvence ir zemāka (50–150 Hz). Diemžēl līdz pat 20–30 % ar *HINT1* saistīto neiropatijas pacientu šo specifisko EMG atradi neregistrē, kas sarežģī diferenciāldiagnozi, taču tās var parādīties vēlāk slimības gaitā. Apsverams atkārtot EMG pacientiem ar aizdomām par *HINT1* saistītu aksonālo neiropatiju (29, 30, 45).

Neurogrāfija var būt arī informatīva metode, lai diferencētu pārmantotu neiropatiju no iegūtas. Iegūtu neiropatiju gadījumā neurofizioloģiskā atrade visbiežāk neuzrādīs tik smagu perifērās nervu sistēmas bojājumu ar relatīvi saglabātu funkcionālo līmeni. Hroniska iekaisīga demielinizējoša polineiropatija (HIDP) dažkārt var būt diferenciāldiagnostisks izaicinājums. HIDP ir imūnmediēta neiropatija, šīs slimības gadījumā mielīna bojājums rodas makrofāgu aktivācijas dēļ, kuri fagocitē mielīnu. Jaunākie dati norāda, ka daļa HIDP pacientu veidojas IgG4 antivielas pret noteiktām nerva struktūrām Ranvjē mezglā jeb nodāli vai tam blakus – paranodāli, kas izraisa mielīna bojājumu. Arī HIDP gadījumā var novērot demielinizācijas un remielinizācijas veidotas sīpola mezglam līdzīgas struktūras, kā ŠMT1 gadījumā. Klīniskā aina HIDP var būt ļoti heterogēna, neiropatija attīstās hroniski progresējošu, pakāpenisku gaitu vai ar paasinājumiem jeb klīniskā stāvokļa straujākas pasliktināšanās epizodēm. Pacientiem ir simetrisks proksimālo un distālo muskuļu vājums un jušanas traucējumi vismaz divus mēnešus un samazināti vai neesoši cīpslu refleksi. Šāda klīniskā aina var pārklāties ar ŠMT. Neurogrāfijā HIDP gadījumā reģistrē fokāli samazinātus nerva pārvades ātrumus, raksturīgi arī pārvades bloki, kad novēro CMAP amplitūdas samazinājumu par vismaz 30 %, kā arī pagarinātas latences, temporālu dispersiju, savukārt ŠMT raksturīgs simetriski samazinātu motoro nervu pārvades ātrums visos perifērajos nervos, pārvades bloki un temporāla dispersija nav raksturīga. Jāatzīmē, ka 48–64 % HIDP pacientu var nebūt tipiska iepriekš aprakstītā neurofizioloģiskā atrade, turklāt retos gadījumos ŠMT pacientiem arī var reģistrēt pārvades blokus vai temporālu dispersiju (16, 46–48).

Ģenētiski precizēta diagnoze tiek sasniegta apmēram 60 % ŠMT pacientu. Ģenētiskās testēšanas algoritmu analīze norāda, ka līdz pat 90 % ģenētiski apstiprinātie gadījumi ir saistīti ar četrus gēnus (*PMP22*, *MPZ*, *GJB1*, *MFN2*) slimību izraisošiem variantiem. Biežāko astoņu gēnu analīze vēl vairāk var palielināt ģenētiski precizēto pacientu skaitu, papildus iepriekš minētajiem gēniem pievienojot *GDAP1*, *HINT1*, *SH3CT2* un *SORD* gēnu analīzi multigēnu paneļa ietvaros. Pacientiem ar ŠMT1 jeb demielinizējošo slimības formu ir lielāka varbūtība ģenētiski apstiprināt diagnozi (> 85 %), salīdzinot ar ŠMT2 formas pacientiem (25–35 %). Lietojot nākamās paaudzes sekvenčēšanas paneļus, kas iekļauj apmēram 50–60 gēnu analīzi,



ģenētisku diagnozi sasniedz 50–90 % pacientu ar ŠMT1, turpretim ŠMT2 pacientiem tie ir 15–30 %. Jāņem vērā arī pacienta etniskā piederība – atsevišķiem slimību izraisošiem gēnu variantiem iespējams ciltstēva efekts, piemēram, konkrētos Somijas reģionos *GDAP1* gēna variants ir sastopams pat biežāk nekā *PMP22* duplikācija. Kopumā pacientiem ar pozitīvu ģimenes anamnēzi ir lielāka varbūtība ģenētiski precizēt diagnozi (2–4, 49–52).

Lielākoties, t. sk. Latvijā, pirmā veiktā ģenētiskā testēšana vērsta uz visbiežāk sastopamo formu ŠMT1A, tā veido vairāk nekā 60 % no ŠMT ģenētiski apstiprinātās populācijas. Varbūtību palielina tipiska ŠMT klīniskā atrade un prevalējoši demielinizējošs bojājums neurogrāfijā. *PMP22* gēna analīze ir informatīva arī citas pārmantotas neiropātijas gadījumā – pārmantotas neiropātijas ar kompresijas parēzēm (HNPP), kuras gadījumā ir atrodama *PMP22* gēna delēcija (2, 3, 24, 49). Ja *PMP22* kopiju skaita noteikšana neapstiprina diagnozi, turpmāka ģenētiskās testēšanas taktika var atšķirties.

Dažkārt var tikt izvēlēta noteiktu gēnu analīze atkarībā no klīniskās, neurofizioloģiskās atrades un ģimenes anamnēzes. Pacientiem ar demielinizējošu bojājumu var sekot *GJB1* un *MPZ* gēnu analīze, savukārt ar aksonālu bojājumu papildus iepriekš minētajiem nosaka arī *MFN2* gēna analīzi. Ja ir norādes par autosomāli recesīvu pārmantošanas veidu, būtu ieteicams apsvērt *SH3TC2*, *GDAP1* un *SORD* gēnu testēšanu vai arī uzreiz turpināt testēšanu ar nākamās paaudzes sekvencēšanu ar neiropātiju saistīto gēnu panelī. Gēnu paneļa apjoms un aptverto gēnu dažādība var atšķirties starp dažādām valstīm un laboratorijām. Šajos paneļos tiek iekļauti ar pārmantotu neiropātiju zināmu gēnu analīze, dažkārt specifiski orientējot panelī iekļauto gēnu analīzi tikai ŠMT1 vai ŠMT2 subtipam, kas samazina analizējamo gēnu skaitu līdz 10–15 gēniem. Lielākoties tiek izmantoti plašāki ar pārmantotu neiropātiju saistīto gēnu paneļi, kas iekļauj 60–200 gēnu analīzi. Plaša spektra ģenētiskā testēšana pamatojas uz augsto klīnisko un ģenētisko dažādību un rada grūtības pirms ģenētiskās testēšanas paredzēt iespējamo subtipu. Ģenētiska diagnozes noteikšana un precizēšana sasniedz 18–31 % pēc ŠMT gēnu paneļa testēšanas, tas atkarīgs no pacientu kohortas un iekļauto gēnu skaita panelī (2, 3, 49, 53). Latvijas praksē lielākoties pēc *PMP22* gēna kopiju skaita noteikšanas tiek veikta nākamās paaudzes sekvencēšana pārmantotu neiropātiju paneļa gēniem. Ja ģimenes anamnēze un klīniskie izmeklējumu dati liecina par iespējamu ar X hromosomu saistītu iedzimšanas tipu, pirms gēnu paneļa sekvencēšanas analizē *GJB1* gēnu, izmantojot Sangeru sekvencēšanu.

Ja līdzšinēji aprakstītā ģenētiskā testēšana nav apstiprinājusi slimību izraisīto gēna variantu, turpmāka testēšana var ietvert eksoma sekvencēšanu (ES) un, retāk, pilna genoma sekvencēšanu. Eksoma sekvencēšana ietver genoma kodējošās daļas analīzi, kuras rezultātā var noteikt proteīnu mainošus gēnu variantus – praksē biežāk tiek lietots klīniskais eksoms, kas ietver apmēram 5000 gēnu. Šāda plaša ģenētiskā testēšana ir ļāvusi atklāt arvien jaunus ar ŠMT

saistītus slimību izraisošo gēnu variantus. Pacienti ar līdzšinēji negatīvu ģenētisko testēšanu ES var precizēt ģenētisko diagnozi 19–45 % gadījumu pēc dažādu pētījumu datiem, precīzāk aprakstīts un specifiskāks fenotips šo varbūtību paaugstina (2, 3).

Pilna genoma sekvencēšana ietver visplašāko līdz šim pieejamo ģenētiskā materiāla testēšanu. Viena parauga analīze rezultējas ar apmēram piecu miljonu ģenētisko variantu atradi, no kuriem 30 000 ir olbaltumvielu kodējošo reģionu, kas apgrūtina analīzi, interpretāciju un rada nepieciešamību pēc optimālām datu filtrēšanas stratēģijām. Eksoma vai genoma sekvencēšana trim ģimenes locekļiem, analizējot probandu un viņa vecākus, atvieglo iegūto ģenētisko variantu analīzi un interpretāciju. Šajos gadījumos ir būtiska arī vecāku klīniska un pēc nepieciešamības arī neurofizioloģiska izmeklēšana, jo slimība, t. sk. perifēra polineuropātija, var būt subklīniska. Tas var precizēt informāciju par iespējamu pārmantošanas veidu, iepriekš ziņotiem asimptomātiskiem jeb šķietami veseliem vecākiem. Genoma analīze nereti var sniegt arī apstiprinošu atbildi par citu ģenētisku slimību, kas klīniski pārklājas ar ŠMT fenotipu un radījusi diagnozes noteikšanas grūtības (3, 54).

Nekodējošo reģionu izmaiņas ar ŠMT saistītos gēnos var būt slimību izraisošas, šādas izmaiņas iespējams noteikt, izmantojot transkriptoma sekvencēšanu. Nekodējošo daļu varianti var izraisīt samazinātu gēna transkripciju vai veidotās olbaltumvielas nestabilitāti. Pētījums, kas analizēja *GJB1* gēna nekodējošo daļu ŠMT pacientiem, atklāja, ka līdz pat 11,4 % pacientu ar ŠMTX1 slimību izraisošie varianti atrodas *GJB1* gēna proteīnu nekodējošā daļā. Ņemot vērā nozīmīgo īpatsvaru, nekodējošo daļu analīze arī tiek iekļauta atsevišķos ar pārmantotu neuropātiju saistītos gēnu paneļos (3, 55).

### **1.3. ŠMT prognostiskie un diagnostiskie biomarkieri**

ŠMT smagumu un klīnisko dažādību izvērtē fizikālās izmeklēšanas laikā, lietojot dažādas skalas, t. sk. ŠMT slimībai specifiskas, kā arī izvērtējot neurofizioloģijas atradi. Ar slimībai specifiskām skalām CMTNSv2, CMTES ir iespēja iedalīt slimību klīniski viegli, vidēji smagi vai smagi noritošā, bet šo skalu mainība laikā nav tik raksturīga un īsākā laika posmā neatspoguļo slimības progresiju (7, 56).

Slimībai šobrīd nav specifiska prognostiska un / vai slimības smaguma atspoguļojoša biomarkiera, bet šāda biomarkiera meklējumi notiek jau vairākus gadus. Tiek pētīti vairāki ŠMT potenciālie biomarkieri. Lielākā uzmanība tiek vērsta uz saistību ar slimības smagumu un tā mainību laikā, ņemot vērā lēni progresējošo slimības gaitu, augstāka lietojamība ir biomarkierim ar mainību īsā laika posmā. Sensitīva biomarkiera noskaidrošana palīdzētu klīnisko pētījumu virzībā kā slimības progresijas novērtēšanas instruments. Slimības

heterogenitātes dēļ lielākā daļa klīnisko, kā arī biomarkieru pētījumu orientēti uz biežāk sastopamā ŠMT subtipa ŠMT1A pētniecību (7, 24, 56–58).

Attēldiagnostika, precīzāk, MRI, muskuļiem, kurā tiek noteikta tauku frakcija, ir viens no ŠMT slimības pētītiem slimības progresijas biomarkieriem. Nervu deģenerācijas rezultātā notiek muskuļu denervācija, palielinās intramuskulāra tauku uzkrāšanās. Pētījumi norāda, ka kvantitatīva skeleta muskuļu MRI, kurā tiek aprēķināta tauku procentuālā daļa, ir sensitīva metode, kas atspoguļo slimības smaguma mainību 12 mēnešu laika periodā. Muskuļa tauku frakcija kā slimības progresijas biomarkieris pētīts ŠMT1A tipa un 1 tipa pārmantotas sensoriskas neiropatijas populācijā. Lielākā kritika tiek veltīta attiecībā uz muskuļa tauku frakcijas klīniskās nozīmības neesamību, taču ir pierādīts, ka muskuļu tauku frakcija korelē ar CMTNSv2, kurā ietilpst gan neurofizioloģijas, gan klīniskā atrade. Kaut arī potenciālais biomarkieris ir sensitīvs un atkārojams mērījums, MRI veikšana ir dārga un arī laikietilpīga, bērniem var būt saistīta ar sedācijas nepieciešamību, turklāt izmeklējuma precizitāte un atkārojamība var atšķirties atkarībā no veselības aprūpes speciālista un dažādiem MR tehniskajiem parametriem (7, 59–62).

Asins analīze ir ērta, pieejama, ātra un viegli iegūstama dažādos apstākļos un vairākos slimības brīžos, tāpēc ir pievilcīgs substrāts, kurā noteikt biomarkierus. Vairāki perifēru neiropatiju asins biomarkieri ir izpētīti un joprojām tiek pētīti, kas orientēti gan uz aksona, gan mielīna bojājuma līmeņa noteikšanu un monitorēšanu. Ar mielīna bojājumu saistītie potenciālie biomarkieri ir transmembrānas proteāzes serīns 5 (TMPRSS5), kas ir Švanna šūnu specifisks proteīns, kā arī neirālo šūnu adhēzijas molekula (NCAM), hronisku neiropatiju gadījumā aksonālu bojājumu var atspoguļot glijas fibrilārais skābais proteīns (GFSP), kā arī nervu sistēmas citoskeleta proteīns neurofilaments, precīzāk, neurofilamenta vieglās ķēdes (NfL). No visiem iepriekš minētajiem NfL ir visdaudzsološākais potenciālais biomarkieris ŠMT populācijā, kas atspoguļo aksonālu bojājumu (7, 12, 63–67).

Neurofilaments ir gan centrālās, gan perifērās nervu sistēmas strukturāla olbaltumviela un norāda uz nerva, precīzāk, aksona, deģenerāciju, tas sastāv no smagām, vidējām un vieglajām ķēdēm. Tā līmeņa izmaiņas ir pētītas gan cerebrospinālajā šķidrumā, gan asinīs. Līdzšinējie dati norāda, ka tieši NfL piemīt lielākais biomarkiera potenciāls, pētījumi par NfH nav rezultējušies klīniski nozīmīgos datus. Sākotnēji pētījumi par NfL vērsti uz CNS slimību un neurofilamenta līmeņa saistību, kur pārlicinoši dati iegūti tādām slimībām kā multiplā skleroze, demence un citām neurodeģeneratīvām CNS slimībām. Šobrīd ir dati arī par NfL lomu perifēro nervu sistēmu slimību gadījumā. Jau iepriekš minētais 2018. gada *Sandelius* un līdzautoru pētījums analizēja NfL līmeņa izmaiņas 75 ŠMT pacientu grupai ar daudzsološiem rezultātiem, dati norādīja, ka NfL pacientu grupai ir nozīmīgi augstāks nekā kontroles grupai,

kā arī NfL līmenis bija saistīts ar ŠMT klīniskās ainas smagumu, izteiktu ar CMTES. NfL līmenis ir pētīts un bijis nozīmīgi paaugstināts arī citu neiropatiju grupās, piemēram, hroniskas iekaisīgas demielinizējošas polineuropātijas, Gijēna Barē sindroma un vaskulītiskas neiropatijas gadījumā (7, 12, 64, 68–72).

Vērtējot mielīna bojājuma atspoguļojošus rādītājus (NCAM, Tmprss5 u. c.), pētījumos pierādīts, ka NCAM līmenis bija augstāks demielinizējošām polineuropātijām (iekaisīgu un pārmantotu neiropatiju grupā), salīdzinot ar kontroles grupu, kā arī salīdzinot ar aksonālu neiropatiju grupu, taču arī aksonālu neiropatiju grupā NCAM līmenis bija augstāks nekā kontroles grupai, bet mazizteiktāk nekā demielinizējošo neiropatiju grupā. Savukārt pētījumā ar Tmprss5 dati liecina, ka tā līmenis ir spējīgs izšķirt kontroles grupu no ŠMT1A grupas, taču citās ŠMT grupās nozīmīgas atšķirības netika novērotas (66, 73).

Daudzsološi dati publicēti arī par mikroRNS (miRNS) kā iespējamu biomarkķieri ŠMT1A grupā. MiRNS ir mazas molekulas, kas regulē gēnu ekspresiju pēctranskripcijas līmenī, un to ekspresijas līmeņi atspoguļo atšķirīgu šūnu fizioloģisko stāvokli vai konkrētu audu bojājumu. 2021. gada Wang un līdzautoru pētījums norāda, ka vairāku miRNS līmenis plazmā ir paaugstināts ŠMT1A pacientiem un tas varētu būt izmantojams kā biomarkķieris klīniskajos pētījumos. Dati norāda, ka vairākas muskuļiem specifiskas miRNS jeb myomiRNS (miR1, -133a, -133b, -206) un Švanna šūnām specifiska miRNS grupa bija paaugstināta ŠMT1A pacientiem, salīdzinot ar kontroles grupu. Ar atsevišķām miRNS bija iespējams diferencēt ŠMT1A no kontroles grupas paraugiem, turklāt miRNS korelēja ar NfL līmeni (miR133a), kā arī Švanna šūnām specifisko Tmprss5 proteīna līmeni (miR223, -199a, -328, -409, -431). Kopumā pētījumu dati liecināja par miRNS lietderību kā iespējamu slimības biomarkķieri (72, 74).

#### **1.4. ŠMT medikamentozā terapija un rehabilitācija**

Kā jau iepriekš aprakstīts, ŠMT slimību izraisa dažādu gēnu slimību izraisītie varianti, kas var novest pie traucējumiem mielīna veidošanā, tā integritātes nodrošināšanā, aksonālā transportā, mitohondriju darbībā, transporta kanālu veidošanā u. c. Pēdējo gadu laikā zināšanas un izpratne par šiem slimību izraisītiem mehānismiem ir uzlabojusies, taču joprojām nav pieejama ŠMT slimībai specifiska terapija, kas varētu mainīt slimības dabisko norises gaitu. Šobrīd ārstēšana ietver simptomātisku farmakoterapiju, multidisciplināru rehabilitāciju un skeleta deformāciju operatīvu terapiju (2, 6, 75, 76).

Sāpes ir bieža ŠMT pacientu sūdzība, par kuru ziņo 23–85 % pacientu. Pacienti var būt biomehāniskas, nociceptīvas sāpes, kas saistītas ar kustību un balsta aparāta deformācijām (mugurkaula, pēdu deformācijām), vai neiropatiskas sāpes. Lielākoties sāpes ir vieglas līdz

vidējas intensitātes. Vairāk nekā trešdaļa ŠMT pacientu lieto pretsāpju medikamentus, lielākoties nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus (NSPL) vai paracetamolu, retāk opioīdus. Līdz trešdaļai pacientu ir neiropātiskas sāpes, kuru ārstēšana iekļauj tricikliskos antidepresantus (TCA), selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus (SSRI), antikonvulsantus (gabapentīnu, pregabalīnu u. c.). Nogurums ir vēl viena pacientu ziņota sūdzība, kas būtiski var ietekmēt pacientu dzīves kvalitāti, simptomātiska farmakoterapija šajā gadījumā ir grūti piemērojama, drīzāk dzīvesveida rekomendācijas varētu mazināt šīs sūdzības. Muskuļu krampji ir bieža pacientu sūdzība, kuru ziņo līdz pat 85 % pacientu. Līdzšinējie dati norāda, ka arī šajā gadījumā nav efektīvas farmakoterapijas rekomendācijas, arī par bieži klīniskajā praksē ieteiktajiem magnija preparātiem dati nav pārliecinoši. Savukārt rehabilitācijas procedūras ar uzsvāru uz stiepšanās vingrojumiem var mazināt sūdzības par sāpēm un muskuļu krampjiem (6, 75, 77).

Fizioterapijas ārstēšanas protokoli ar uzsvāru uz muskuļu stiprināšanu, aerobo slodzi, muskuļu stiepšanu un vingrojumiem stājas un līdzsvara uzlabošanai ir visbiežāk rekomendēti ŠMT pacientiem. Ir daudz pētījumu, kas norāda uz rehabilitācijas labvēlīgo ietekmi uz ŠMT pacientu muskuļu spēku, līdzsvaru un kardiorespiratoro funkciju, kā arī var samazināt veiktā laiku ikdienas aktivitāšu veikšanai. Labvēlīgais efekts tiek sasniegts ne vien kopīgā darbā ar funkcionāliem speciālistiem, bet arī pacientiem saņemot videomateriālu ar rekomendētajām fizioterapijas tehnikām, kuras pacienti paši realizē mājās apstākļos. Jāņem vērā, kā šādu pētījumu rezultātus ietekmē pacientu ziņoti dati, kas var neatspoguļot patieso līdzestības līmeni neklātienē darbā. Lielākajā daļā pētījumu pacienti veic rehabilitācijas intervenci 8–12 nedēļas, vidēji trīs reizes nedēļā, izvērtējot veiktās rehabilitācijas efektivitāti, taču pētījumos sasniegtais ieguvums mēdz mazināties vai izzust. Tas tikai akcentē regulāras un nepārtrauktas rehabilitācijas nepieciešamību funkcionālo spēju saglabāšanā un uzlabošanā, nozīmīga loma ir pacienta līdzestībai, motivācijai un iesaistei rehabilitācijas procesā (6, 75, 78).

Daudzi ŠMT pacienti izmanto apavu ieliktnus vai ortopēdiskos apavus, lai samazinātu pēdas balsta asimetriju, sāpes, ko nosaka pēdas deformācija, un potītes pēdas ortozes (AFO), lai koriģētu krītošo pēdu pastaigas laikā, potītes nestabilitātes mazināšanai un kritienu riska mazināšanai. AFO lietošanai bieži vien ir zema līdzestība un panesamība spiediena sāpju, diskomforta vai estētisku iemeslu dēļ, taču jaunāku modeļu AFO ir vairāk pielāgojamas un vieglākas, kas palielina to lietošanu pacientu vidū (75). Pētījums (79), kurā salīdzināja ikdienas apavu lietošanu ar plastisko AFO un elastīgo AFO nēsāšanu, norādīja, ka plastisko AFO grupā bija uzlaboti gaitas parametri ar stājas kontroli un staigāšanu, taču elastīgo AFO grupā papildus uzlabojās dinamiskie gaitas parametri. Rezultāti liecināja, ka pacientiem ar AFO ir nozīmīgi gaitas un līdzsvara uzlabojumi ikdienas aktivitāšu veikšanā. Mazākajai daļai ŠMT pacientu ir nepieciešami palīglīdzekļi staigāšanai, piemēram, spieķis, kruķis vai staigulis, vai arī

nepieciešams ratiņkrēsls, kuru nepieciešamību izvērtē individuāli (75, 79). Pētījumi ir izvērtējuši arī AFO lietošanu nakts periodā, taču līdzšinējie dati nenorāda uz ilgtermiņa ieguvumu potīšu kustību amplitūdas palielināšanā, lietojot AFO nakts laikā (80, 81). Arī augšējās ekstremitātes ortozes var uzlabot pacienta ikdienas funkcionēšanu. Pacienti norāda, ka īkšķa opozīcijas ortozes lietošana uzlabo roku veiklību un plaukstu funkcionēšanu ikdienas darbos (76, 82).

Apmēram 20 % ŠMT pacientu tiek veikta operatīva pēdas deformācijas terapija. Ķirurģiskā iejaukšanās ir vērsta uz pēdas regulēšanu pareizā stāvoklī, muskuļu disbalansa korekciju un sāpju mazināšanu. Operācijas nepieciešamību vēlams individuāli izvērtēt starpdisciplinārā konsīlija formātā. Agrīna operācija ir vēlamāka, jo fiksētas un ilgstošas deformācijas ir grūtāk ārstēt. Skolioze rodas 20–30 % pacientu, un var būt nepieciešama cietās ortozes piemērošana un lietošana, fizioterapija, retos gadījumos ir jāveic operācija (75, 83).

Kaut arī joprojām nav pieejama slimības modificējoša terapija nevienam no ŠMT tipiem, ir vairākas vielas un jau zināmi ķīmiski savienojumi, kā arī gēnu terapijas iespējas, kas tiek pētītas un ir dažādās klīnisko pētījumu fāzēs. Visplašāk ārstēšanas iespējas pētītas tieši biežākajam ŠMT tipam ŠMT1A. Viens no zināmākajiem potenciāliem ŠMT1A medikamentiem ir PXT3003, kas sastāv no jau klīniskajā praksē lietotu medikamentu kombinācijas – zemas devas baklofēna, sorbitola un naltreksona. Šīs kombinācijas mehānisms paredz kavēt Švanna šūnu proliferāciju un samazināt *PMP22* sintēzi. PXT3003 veikts trešās fāzes klīniskais pētījums ( $n = 323$ ), taču pētījuma dalībnieku grupā bijušas problēmas ar pētījuma dubultakla formāta nodrošināšanu. Šī iemesla dēļ FDA jeb angļiski *Food and Drug Administration* norādīja atkārtot trešās fāzes klīnisko pētījumu, kas nesēn ir atkārtoti sācies, taču līdzšinēji publicētie dati ir daudzsološi ar nozīmīgu funkcionālā stāvokļa uzlabošanu un labu medikamenta drošuma profilu (75, 84). Askorbīnskābe jeb C vitamīns pētīts trešās fāzes klīniskajos pētījumos, taču nav iegūti dati par nozīmīgu efektu, un primārie pētījuma mērķi nav bijuši sasniegti. Progesterona antagonisti vai modulatori pētīti otrās fāzes pētījumos, taču bijuši nepieņemami blakusefekti un trešās fāzes pētījumi nav sākti (75). Apsver arī citu vielu vai mehānismu ietekmēšanu ŠMT slimības gaitas modifikācijā, t. sk. arī gēnu terapiju. Tiek pētītas gēnu terapijas iespējas ar gēnu daļēju klusināšanu (angļiski *silencing*) *PMP22* duplikācijas gadījumā, gēnu ievietošanu vai aizvietošanu, taču līdz šim gēnu terapija atrodas prekīnisko pētījumu fāzēs. Jāņem vērā, ka samazināta *PMP22* daudzuma gadījumā pacientiem ir risks attīstīties citai pārmantotai neiropātijai – HNPP (75, 85–88).

## **2. Materiāli un metodes**

### **2.1. Pētījuma ētiskie apsvērumi**

Pētījums veikts saskaņā ar Pasaules Medicīnas asociācijas Taipejas deklarāciju, Pasaules Medicīnas asociācijas Helsinku deklarāciju, Konvenciju par cilvēktiesību un cieņas aizsardzību bioloģijā un medicīnā – Konvenciju par cilvēktiesībām un biomedicīnu (Ovjedo konvenciju) un Latvijas Republikas spēkā esošiem normatīvajiem aktiem.

Pētījums apstiprināts Latvijas Centrālajā medicīnas ētikas komitejā (No. 3/18-03-21), 1. pielikums. Pētījuma dalībnieki tika iekļauti pētījumā tikai pēc tam, kad bija saņemts rakstisks apliecinājums par pētījuma skaidrojuma saņemšanu un piekrišanu dalībai pētījumā. Pētījuma dalībnieku, kuri nebija sasnieguši 18 gadu vecumu, gadījumā tika saņemts likumiskā vai ieceltā pārstāvja rakstisks apliecinājums.

### **2.2. Pētījuma dalībnieku iekļaušana pētījumā**

Pētījumā piedalījās 101 ŠMT pacientu kohorta (18 no tiem bērni) no ģenētiķa, neirologa un bērnu neirologa klīniskajām praksēm Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā, Neuroimunoloģijas un imūndeficītu centrā, vecumā no pieciem līdz 81 gadam.

Iekļaušanas kritēriji pētījumā pacientu grupai obligāti iekļāva piekrišanu dalībai pētījumā, kas apliecināta ar pētījuma pacienta vai tā likumiskā pārstāvja parakstu informētās piekrišanas veidlapā. Pacientu grupas pētījuma dalībniekam bija jāatbilst vismaz vienai no kritēriju grupām:

1. ŠMT atbilstoša klīniskā un / vai neurofizioloģiskā atrade un ģenētisks slimības apstiprinājums un / vai pozitīva ģimenes anamnēze.
2. ŠMT atbilstoša klīniskā un neurofizioloģiskā atrade.
3. Ģenētisks ŠMT slimības apstiprinājums.

Pacientu grupas izslēgšanas kritēriji bija zināma centrālās vai perifērās nervu sistēmas blakusslimība, kas varētu ietekmēt NfL rezultātus un to interpretāciju, kā arī atteikšanās dalībai pētījumā.

Pētījumā tika iekļauta arī NfL koncentrācijas kontroles grupa. Kontroles grupā bija 60 indivīdi (četri no tiem bērni) piecu līdz 62 gadu vecumā. Kontroles grupas dalībnieki tika uzrunāti, ņemot vērā arī pacientu grupas vecumu un dzimumu sadalījumu. Kaut arī kontroles grupā neizdevās iekļaut dalībniekus, kas ir vecāki par 62 gadiem, pētījuma dalībnieku vecums starp grupām statistiski nozīmīgi neatšķīrās, jāatzīmē, ka arī dzimumsadalījums starp grupām nebija nozīmīgi atšķirīgs. Kontroles grupas dalībnieki bija pētnieku grupai pieejamas personas, t. sk. medicīnas personāls, veseli pacientu radnieki (tikai ģimenēs ar identificētu slimību

izraisošu variantu, kas netika atrasts veselajam radniekam), pētniekiem citas fiziski pieejamas personas, kurām nav neiroloģisku simptomu.

Kontroles grupas dalībnieki netika papildus neiroloģiski izmeklēti vai izvērtēti, taču dalībniekiem bija jāatbilst diviem iekļaušanas kritērijiem.

1. Veseli indivīdi bez zināmas neiroloģiskas slimības un / vai neiroloģiskiem simptomiem.
2. Piekrišana dalībai pētījumā.

### **2.3. Pētījuma dalībnieku raksturojums un izvērtēšana**

Pacienti vai to likumiskie pārstāvji atbildēja uz sociodemogrāfiskiem jautājumiem – vecums, dzimums, apkopoti slimības anamnēzes dati par pirmo simptomu sākumu, kā arī ilgumu līdz diagnozes noteikšanai. Papildus pacienti tika klīniski un neirofizioloģiski izmeklēti un izvērtēti, lietojot standartizētus testus.

Pacientiem veica neirogrāfiju, lai raksturotu neirofizioloģiskos parametrus, izmeklējumu visiem veica viens neirogrāfijas metodes speciālists pēc standartizēta polineuropātiju protokola. Neurogrāfijā izmantota *Dantec Keypoint Focus EMG / NCS / EP* sistēma. Saskaņā ar polineuropātiju protokolu (89) neurogrāfija sāka ar motorisko nervu pārbaudi apakšējās ekstremitātēs, iekļaujot *n.peroneus* un *n.tibialis*, pēc tam veikta sensorisko nervu *n.suralis*, *n.peroneus superficialis* pārbaude; salīdzināta simetrija ar pretējo ekstremitāti. Pēc apakšējās ekstremitātes izmeklēšanas izvērtētas augšējās ekstremitātes. Izmeklē *n.ulnaris* motoriskās un sensoriskās šķiedras, kā arī *n.radialis* sensoriskās šķiedras; tiek salīdzināta simetrija ar pretējo ekstremitāti. Neurogrāfijas izmeklējums šī pētījuma ietvaros veikts, lai klasificētu slimības tipu, kā arī pilnvērtīgai datu ievadei ŠMT slimībai specifiskajās skalās. Pēc iegūtā izmeklējuma datiem pacienti tika grupēti, pamatojoties uz ŠMT klasifikācijas nervu pārvades ātrumu iedalījumu – demielinizējošā (ŠMT1), aksonālā (ŠMT2) vai jauktā formā (2).

Klīniskās ainas raksturošana iekļāva pacienta simptomus un objektīvo neiroloģiskā stāvokļa atradi, apkopojot datus par biežāko pārmantotas neiropatijas simptomu izplatību, kas varētu liecināt par pārmantotas neiropatijas esamību (2. pielikums). Klīniskā stāvokļa atspoguļošanā tika lietotas slimībai specifiskas klīniskā stāvokļa smaguma izvērtēšanas skalas CMTNSv2, CMTES (90) (3. pielikums). CMTNSv2 skala ietver sensorisko simptomu raksturojumu, norādot līmeni, līdz kuram apakšējās ekstremitātēs ir jušanas traucējumi, vibrācijas sajūtas pārbaudi, adatas dūriena pārbaudi; motoriskās funkcijas raksturojumu – atsevišķi izšķirot augšējās un apakšējās ekstremitātēs, kuras raksturo ar muskuļu spēku saskaņā ar Medicīnas pētījumu padomes (MRC, angļiski *Medical Research Council*) skalu, funkcionālo līmeni veicot ikdienas aktivitātēs. Aprakstītās septiņas sadaļas no CMTNSv2 veido klīnisko



skalas sadaļu jeb CMTES, papildus CMTNSv2 skala ietver arī neirofizioloģisko datu sadaļu. Šajā sadaļā tiek norādīti divu roku nervu neirofizioloģiskie dati. Pirmajā parametrā iespējama izvēle starp ulnāro vai mediāno nerva CMAP, otrs parametrs paredz radiālā nerva SAP amplitūdas intervāla norādīšanu. Tieši šo nervu funkcijas novērtējuma iekļaušana skalā var būt mulsinoša, jo ŠMT prevalējoši skar apakšējās, nevis augšējās, ekstremitātes, taču jāņem arī vērā, ka dažkārt kāju nervos iegūstamie neirofizioloģiskie dati jau sākotnēji ir ļoti izmainīti un to mainība laikā ir minimāla vai neesoša. Rezultātā pēc CMTNSv2 skalas aizpildīšanas tiek iegūti divi slimības smagumu raksturojoši rādītāji – CMTNSv2 jeb pilnā skalas versija, kas iekļauj neirofizioloģiskos datus, un CMTES, kas atspoguļo tikai klīniskā stāvokļa izvērtēšanas rezultātu un veido pirmās CMTNSv2 skalas daļas. Katras sadaļas iegūtais rezultāts tiek vērtēts no nulles līdz četri, kopvērtējumā, punktus saskaitot, CMTNSv2 rezultāts var variēt no 0 līdz 36, savukārt CMTES rezultāts no 0 līdz 28. Jo lielāks punktu skaits tiek iegūts, jo smagāka klīniskā aina ir pacientam. Dažkārt CMTNSv2 rezultāti interpretācijā tiek grupēti atkarībā no iegūtā punktu skaita: 0–10 viegla, 11–20 vidēji smaga un 21–36 smaga klīniskā aina. Abi iegūtie rezultāti (CMTNSv2 un CMTES) turpmāk darbā analizēti atsevišķi.

Lai apzinātu neiropatisku sāpju prevalenci ŠMT grupā, lietota neiropatisku sāpju 4 skala (DN4, franciski *Douleur Neuropathique 4*), kas sastāv no četrām sadaļām (4. pielikums). Katrā sadaļā jābūt vismaz vienai apstiprinošai, lai sāpes raksturotu kā neiropatiskas. Pirmā sadaļā noskaidro, vai sāpēm raksturīga dedzināšana, sāpīga salšanas sajūta, elektriskas strāvas sitiena sajūta; otrā sadaļā – vai sāpes pavada papildu pazīme – tirpšana, durstīšana kā ar adatiņām, nejutīgums, niezēšana; trešā sadaļā sāpju lokalizācijas atbilstība objektīvās atrades taktīlai hipestēzijai, hipalgēzijai; ceturta sadaļā norāda, vai sāpes izsauc / pastiprina pieskāriens. Jābūt pozitīvām atbildēm visās četrās jautājumu sadaļās (vismaz vienai apstiprinošai katrā), t. i., vismaz četri punkti no maksimāli 10 iespējamiem apstiprina sāpju neiropatisko raksturu.

Ģeneralizētas trauksmes skala 7 (GAD-7, angļiski *General Anxiety Disorder-7*) lietota (5. pielikums), lai analizētu iespējamās trauksmes asociācijas ar sāpēm un samazinātām funkcionālām spējām, ikdienas funkcionēšanu. Skala plaši izmantota pieaugušo populācijā (91), kas veido lielāko mūsu pētījuma dalībnieku skaitu. Skalā iekļauti septiņi apgalvojumi par pacienta sajūtām pēdējo divu nedēļu laikā, pacients atzīmē sev atbilstošāku biežumu aprakstītajai sajūtai. Biežums tiek izteikts ar “nemaz” (0 punkti), “dažas dienas” (1 punkts), “vairāk par nedēļu” (2 punkti) un “gandrīz katru dienu” (3 punkti). Pēc skalas aizpildīšanas tiek saskaitīts kopējais iegūtais punktu skaits. Pacientiem, kuri iegūst vairāk par 5 punktiem, ir vismaz viegls trauksmes līmenis, vairāk par 10 punktiem – vidējs trauksmes līmenis, vairāk par 15 punktiem – izteikts trauksmes līmenis.

Atmiņas un kognitīvo spēju objektīvam novērtējumam lietota datorizēta neiropsiholoģiska pārbaude ar brīvpieejas programmu *CNS Vital Signs* (CNVS), pieejama [www.cnvs.com](http://www.cnvs.com). Programma ir validēta (92), tās ietvaros iespējams izvēlēties pārbaudes veikšanu gan latviešu, gan krievu valodā, un tā nodrošina iespēju salīdzināt iegūtos pētījuma dalībnieka rezultātus ar vecumam atbilstošiem standartizētiem rezultātu intervāliem (virs vidējā jeb > 74. procentili, vidējais jeb 25.–74. procentile, zems vidējais jeb 9.– 24. procentile, zems jeb 2.–8. procentile, ļoti zems jeb < 2. procentili) verbālajai atmiņai un vizuālajai atmiņai.

Papildus iepriekš minētajam apkopota informācija par pacientu iesaisti un līdzdalību regulāros rehabilitācijas pasākumos, kā arī tehnisko palīgīdzekļu, piemēram, ortožu, regulāru lietošanu ikdienas aktivitāšu veikšanā.

## **2.4. Asins paraugu ņemšanas kārtība un testēšana**

Asins paraugu vākšana un uzglabāšana tika veikta, ievērojot stingru standarta procedūru. Pēc ambulatoras pacienta vizītes sertificēts medicīnas personāls paņēma divus asins stobriņus ar EDTA konservantu no pacientiem (NfL koncentrācijas noteikšanai, ģenētiskā slimības tipa precizēšanai) un vienu stobriņu no kontroles grupas (NfL koncentrācijas noteikšanai). Asins paraugi tika apstrādāti vienas stundas laikā. Lai tālāk veiktu NfL noteikšanu, viens EDTA saturošs stobriņš 10 minūtes centrifugēts istabas temperatūrā ar ātrumu 3500 apgr./min. Pēc tam plazmu sadalīja alikvotos un uzglabāja –20 °C. Otrs tika uzglabāts + 4 °C un transportēts uz RSU Molekulārās ģenētikas zinātnisko laboratoriju DNS izdalīšanai nedēļas laikā.

### **2.4.1. Ģenētiskā testēšana**

DNS izdalīšanai tikai izmantotas divas metodes. Gan komerciāli pieejamā (*Analytic Jena*, Vācija), gan pielāgota fenola-hloroforma metode tika lietota, lai izolētu DNS no perifērajām asinīm savāktajiem pētījuma dalībnieku pacientu grupas paraugiem (93).

### **PMP22 gēna kopiju skaita noteikšana**

DNS kvalitāte tika noteikta, kvantitatīvi to mērot ar *Nanodrop UV/VIS* spektrofotometru (*ThermoFisher Scientific*, ASV). Pirmais ģenētiskās testēšanas solis bija PMP22 kopiju skaita noteikšana, izmantojot multipleksās ligācijas atkarīgo zonžu analīzes (angliski *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA)) komplektu P405 (*MRC Holland*, Nīderlande). Tika izmantots reaģentu komplekts, kas vienlaikus nosaka kopiju skaitu PMP22, GJB1 un MPZ gēniem. Reakciju maisījums satur 42 MLPA zondes, ar amplifikācijas produktu

garumu starp 130 un 445 nukleotīdiem. No visām zondēm 17 ir 17p12 reģionam, divas apkārtesošam reģionam, septiņas zondes *MPZ* gēnam, piecas zondes *GJBI* gēnam. Papildus tiek izmantotas vēl 10 references zondes dažādos autosomālajos rajonos un trīs zondes X hromosomas reģionos. Reakcija tika veikta atbilstoši ražotāja protokolam. Pēc reakcijas 1 µl no paraugiem tika sajaukti ar Hi-Di formamīdu (12 µl) un *GeneScan* LIZ500 garuma standartu (0,5 µl) (*Thermo Fisher*, ASV) un tika izlaisti uz kapilārās elektroforēzes ABI 3500 (*Thermo Fisher*, ASV). Dati tika analizēti uz *Coffalyzer* programmatūras, atbilstoši ražotāja rekomendācijām. Kā kontroles tika izmantots DNS no indivīdiem ar zināmu *PMP22* kopiju skaitu. Fluorescentā signāla koeficients, kas atbilst divām gēna kopijām, tika definēts robežās no 0,7 līdz 1,3; zem 0,7 atbilstoši delēcijai un 1,3 – duplikācija.

### ***GJBI* gēna analizēšana**

Pacientiem, kuriem ir klīniskas norādes vai ģimenes anamnēzes dati par iespējamu *ŠMTX1* tipu, un pacientiem ar normālu *PMP22* kopiju skaitu tika analizēti *GJBI* gēna eksoni un eksonu / intronu jūgles ar divvirzienu Sangerā sekvencēšanu, izmantojot *BigDye Terminator* 3.1. komplektu (*ThermoFisher Scientific*, ASV) pēc adaptēta ražotāja protokola (attīrīšanai izmantojot eksonukleāzi I un garneļu sārmaino fosfatāzi, precipitēšanai etanolu un EDTA), ar praimeriem, kas redzami 2.1. tabulā (38).

2.1. tabula

**Praimeri (sintētisko oligonukleotīdu secības) *GJBI* gēnam (38)**

Nosaukums	Secība 5'-3'	Fragmenta garums, bp
1. fragments-F	TGGGACACAAGTGCTCTGTG	521
1. fragments-R	ACTCTTCCAAGAGCCAGTAG	
2. fragments-F	GAGGTCAAGTCAAGTGAGTG	571
2. fragments-R	TTCACCTCCTCCAGGTGTAG	
3. fragments-F	CTGCAGCTCATCCTAGTTTC	551
3. fragments-R	ATGTCTTTCAGGGAGCCATC	
4. fragments-F	AGGTGGTGTACCTCATCATC	524
4. fragments-R	CCATCTCTTGTACCCAGTGG	

Sekvencēšanas elektroferogrammas analizētas, izmantojot programmu *Chromas* 2.6.6. (<http://technelysium.com.au/wp/chromas/>). Iegūtās sekvenču salīdzinātas ar *Nucleotide BLAST* datubāzē pieejamo references sekvenci – NG\_008357.1, NM\_000166.6 (*BLAST: Basic Local Alignment Search Tool*, n.d.).

## Eksoma sekvencēšana

Pacientiem ar negatīvu rezultātu veica eksoma sekvencēšanu Medicīnas laboratorijā, kas akreditēta pēc ISO:15189 standarta *CeGaT* (Vācija), izmantojot *Twist Bioscience* reaģentus (*Twist Bioscience*, ASV). Bioinformātiskā datu analīze tika veikta RSU MGZL, izmantojot laboratorijā izstrādātas bioinformātikas analīzes metodes (angliski *bioinformatic pipeline*), kas ļauj analizēt viena nukleotīda variācijas, sīkas insercijas / delēcijas un kopiju skaita izmaiņas. Bioinformātikas algoritms tika validēts gan ar paraugiem, kuriem zināmi genotipi, gan ar mikrosatelītu atkārtojumiem, gan eksonu duplikācijām / delēcijām. Ģenētiskie varianti tika anotēti, izmantojot *Illumina Variant Interpreter* platformu (*Illumina*, ASV). Eksoma sekvencēšanā tika mērķtiecīgi iekļauti ar neiropātiju saistītie gēni (6. pielikums). Gēnu, kas iekļauti analīzei, saraksts tika veidots, atlasot gēnus, izmantojot publiski pieejamo informāciju no *Panelapp* (<http://panelapp.genomicsengland.co.uk/#/>), *Blueprint* laboratorijas, publikācijām.

Ģenētiskie varianti, kas tika identificēti atlasītajos gēnos, tika pārbaudīti un klasificēti saskaņā ar Amerikas Medicīnas ģenētikas koledžas (ACMG, angliski *American College of Medical Genetics*) ieteiktajiem kritērijiem šādās grupās – labdabīgi, ticamāk labdabīgi, neskaidras nozīmes varianti (NNV, angliski *variant of unknown significance*), ticamāk patogēni, patogēni varianti (94). Identificēti patogēnie un ticami patogēnie, kā arī atsevišķi NNV varianti tika apstiprināti, izmantojot divvirzienu Sangeru sekvencēšanu gan pacientam, gan ģimenes locekļiem, ja viņi bija piekrituši dalībai pētījumā.

Darbā turpmāk kā diagnozi apstiprinoši izmantoti patogēni un ticamāk patogēni gēnu varianti, kas norādīti saistībā ar gēnu, kurā mutācija ir atrasta. Papildus izdalīta pacientu grupa, kuriem atrasti gēnu varianti ar neskaidru nozīmi, jāatzīmē, ka šajā grupā iekļauti pacienti, kuru identificētais gēnu variants ar lielāku varbūtību saistās ar slimības izraisīšanu pēc ACMG vadlīnijām (94). Pacientiem, kuriem identificēts NNV, tika aicināti radinieki simptomātiski un / vai veseli, lai precizētu NNV klīnisko nozīmi. Jāatzīmē, ka ne visos gadījumos bija pieejama radnieku asins parauga iegūšana ar sekojošu ģenētisko analīzi. Pacienti, kuriem identificēti ticami labdabīgu gēnu varianti, klasificēti kā pacienti ar ES negatīvu atradi.

### 2.4.2. Neurofilamenta vieglo ķēžu koncentrācijas noteikšana

NfL analīzes tika veiktas Gēteborgas Universitātes Sahlgrenskas akadēmijas Neurozinātnes un fizioloģijas institūtā. Laiks no asins paraugu ņemšanas brīža līdz NfL analīzes veikšanai bija 3–4 mēneši, plazmas paraugi līdz tam tika uzglabāti –20 °C temperatūrā. NfL koncentrācija plazmā tika mērīta, izmantojot vienas molekulas testu (angliski *single molecule array* jeb *Simoa*) NfL testu (*Quanterix*, ASV). Paraugi tika analizēti, nezinot pacienta, kontroles

grupas paraugu iedalījumu un nejaušinātā secībā. Paraugi tika atšķaidīti četras reizes un apstrādāti atsevišķi, rezultātu interpretācija tika pielāgota, ņemot vērā atšķaidījuma pakāpi. Dinamiskais NfL līmeņa noteikšanas diapazons bija 1,9–1800 pg/ml.

## 2.5. Statistiskā analīze

Visi aprēķini tika veikti R v3.6.0 programmā (95), kā arī *IBM SPSS Statistics*, versijā 27.0. Nepārtraukto datu normālsadalījums tika novērtēts ar histogrammām, Q-Q diagrammām un *Shapiro-Wilk* testu. Normāli sadalītiem datiem tika izmantots t-tests, lai salīdzinātu vidējos rādījumus starp grupām, savukārt *Mann-Whitney U* tests tika izmantots datiem, kuri neatbilda normālsadalījumam. Diskrēti dati tika salīdzināti, izmantojot Pīrsona hī kvadrāta testu. Korelācija starp nepārtrauktiem datiem tika analizēta ar Spīrmena korelācijas koeficientu. Atšķirība starp korelācijas koeficientiem tika novērtēta, izmantojot Fišera Z testu, izmantojot Kokora paketi R programmā (96). Lai novērtētu NfL lietderīgumu kontroles grupas no ŠMT pacientu atšķiršanā, tika izveidota un analizēta uztvērēja operatora līkne (angliski *receiver operator curve*, ROC), izmantojot pROC paketi R programmā (97). Labākais NfL līmeņa sliekšnis tika noteikts, izmantojot Jūdena indeksu, kā arī ar pROC tika aprēķināts laukums zem līknes (angliski *area under the curve*, AUC) ar 95 % ticamības intervālu (95 % TI).

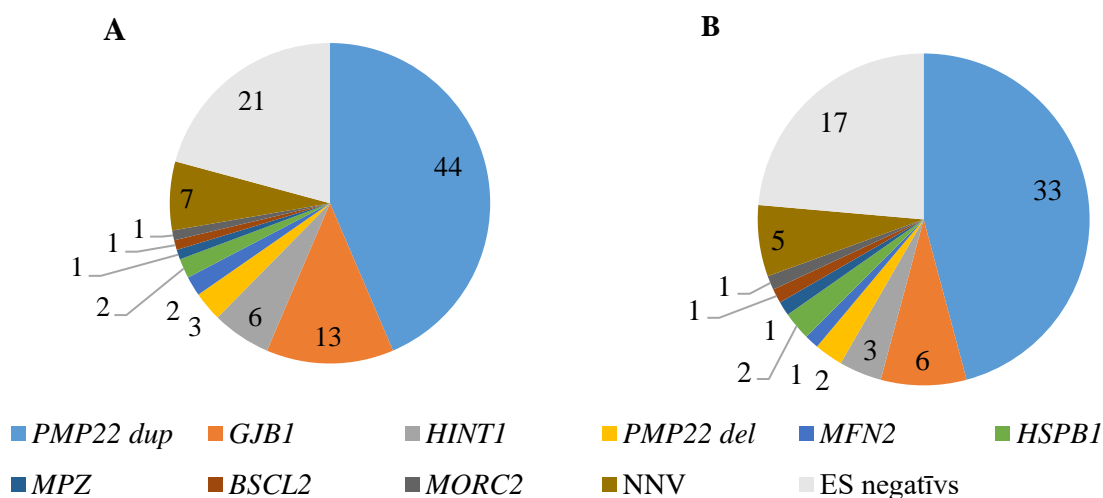
Vienam pacientam mūsu pētījumā ar NfL līmeni zem noteikšanas līmeņa (NfL rezultāts < 1,9 pg/ml) atbilstoši ieteikumiem (98, 99) tika piešķirta NfL vērtība, kas atbilst pusei no NfL noteikšanas limita jeb 0,95 pg/ml.

### 3. Rezultāti

#### 3.1. ŠMT pacientu grupas raksturojums un ģenētiskās testēšanas rezultāti

Pētījumā piedalījās 101 pārmantotas neiropātijas pacients no 72 ģimenēm. Vidējais vecums bija  $37,9 \pm 18,4$  gadi, un dzimuma sadalījums bija 46 vīrieši un 55 sievietes. No šīs grupas 18 pacienti bija bērni. Vidējais vecums šajā apakšgrupā bija  $12,6 \pm 3,7$  gadi, un tajā bija deviņi zēni un deviņas meitenes.

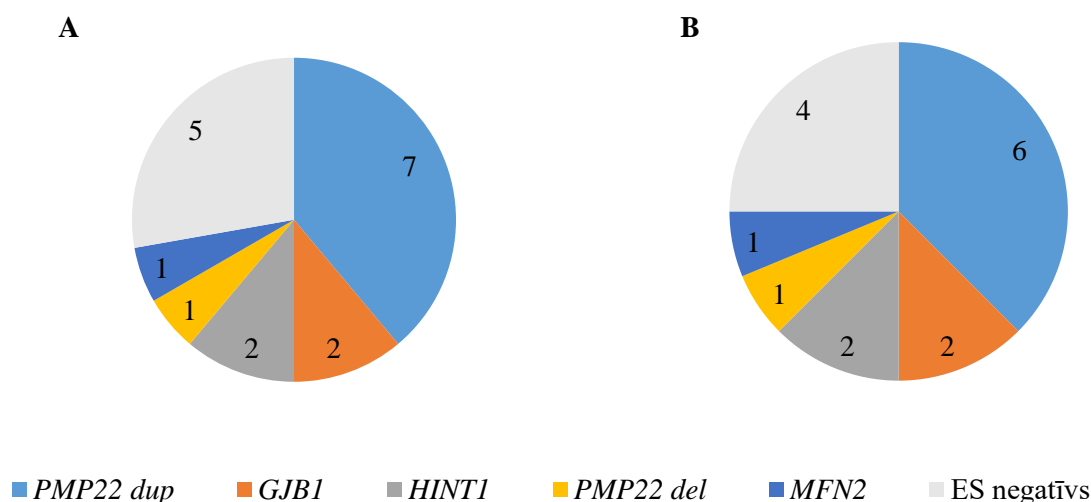
Ģenētisko analīžu rezultātu izvērtēšanā atsevišķi aprakstīta kopējo analīžu rezultāti pētījuma dalībniekiem, kā arī izdalīta indeksa pacientu grupa. Indeksa pacients atspoguļo pirmo identificēto gadījumu vienas ģimenes ietvaros, pēc kura varēja sekot šī pacienta citu ģimenes locekļu iesaiste pētījumā, ja tie atbilda iekļaušanas kritērijiem. Pēc ģenētisko analīžu veikšanas tika noskaidrots, ka 44 pacientiem (indeksa pacienti  $n = 33$ ) bija *PMP22* gēna duplikācija (ŠMT1A), skatīt 3.1. attēlā. Nākamā lielākā ŠMT pacientu grupa ( $n = 13$ ; indeksa pacienti  $n = 6$ ) bija ar *GJB1* gēna slimību izraisošo variantu (ŠMTX1), kam sekoja *HINT1* gēna slimību izraisošie varianti 6 pacientiem (indeksa pacienti  $n = 3$ ), izraisot aksonālu neiropātiju ar neiromiotoniju. Vairākiem pacientiem mūsu pētījuma grupā tika konstatēta *PMP22* delēcija jeb HNPP ( $n = 3$ ; indeksa pacienti  $n = 2$ ), kā arī slimību izraisošie varianti *MFN2* ( $n = 2$ ; indeksa pacienti  $n = 1$ ; izraisa ŠMT2A), *HSPB1* ( $n = 2$ ; izraisa distālu pārmantotu motoru neiropātiju), *MPZ* ( $n = 1$ ; izraisa ŠMT1B), *BSCL2* ( $n = 1$ ; izraisa distālu pārmantotu motoru neiropātiju) un *MORC2* ( $n = 1$ ; izraisa ŠMT2Z) gēnos. Daļai pacientu ( $n = 7$ ; indeksa pacienti  $n = 5$ ) tika atrasti NNV jeb gēnu varianti ar neskaidru nozīmi, turklāt 21 pacients (indeksa pacienti  $n = 17$ ) pēc ES ģenētiskās testēšanas joprojām palika ģenētiski neprecizēts (3.1. attēls).



3.1. attēls. Pētījuma dalībnieku (A;  $n = 101$ ) un indeksa pacientu (B;  $n = 72$ ) ģenētisks raksturojums pēc slimību izraisošā gēna

NNV – neskaidras nozīmes gēna variants, ES – eksoma sekvencēšana, *del* – delēcija heterozigotiskā formā, *dup* – duplikācija heterozigotiskā formā.

Atsevišķi vērtējot ģenētiskās testēšanas rezultātus nepilngadīgo pacientu grupā (n = 18; indeksa pacienti n = 16), *PMP22dup* (ŠMT1A) atrasta 7 pacientiem (indeksa pacienti n = 6), *GJB1* jeb ŠMTX1 – 2 pacientiem (indeksa pacienti n = 2), ar *HINT1* saistītā neiropātija ar neiromiotoniju – 2 pacientiem (indeksa pacienti n = 2), 1 pacientam apstiprināta HNPP, kuru izraisa *PMP22* gēna delēcija, savukārt 5 pacientiem (indeksa pacienti n = 4) netika atrasts slimību izraisošs gēna variants pat pēc ES veikšanas (3.2. attēls).



3.2. attēls. Pētījuma dalībnieku – bērnu (A; n = 18) – un indeksa pacientu (B; n = 16) ģenētiskais raksturojums pēc slimību izraisošā gēna

ES – eksoma sekvenčēšana, *del* – delēcija heterozigotiskā formā, *dup* – duplikācija heterozigotiskā formā.

Pētījuma grupā identificētie slimību izraisošie gēnu varianti apkopoti 3.1. tabulā.

3.1. tabula

Pētījuma grupā identificētie slimību izraisošie gēnu varianti

Saistītais gēns	Iedzimšanas tips*	Kopā	Indeksa pacienti	Variants pēc HGVS (tradicionālais nosaukums)	ClinVarID
<i>PMP22</i>	AD	44	33	NM_000304.3:c.(?-238)_(*1140_?)dup p.(?) (PMP22dup)	8427
<i>PMP22</i>	AD	3	2	NM_000304.3:c.(?-238)_(*1140_?)del p.(?) (PMP22del)	8430
<i>GJB1</i>	XR	5	1	NM_000166.6:c.415G>A p.(Val139Met)	10433
		4	1	NM_000166.6:c.643C>T p.(Arg215Trp)	246098
		1	1	NM_000166.6:c.307A>G p.(Lys103Glu)	429329
		1	1	NM_000166.6:c.124_125del p.(Ser42fs)	637569
		2	2	NM_000166.6:c.424C>T p.(Arg142Trp)	10431

## 3.1. tabulas turpinājums

Saistītais gēns	Iedzimšanas tips*	Kopā	Indeksa pacienti	Variants pēc HGVS (tradicionālais nosaukums)	ClinVarID
<i>HINT1</i> **	AR	6	3	NM_005340.7:c.110G>C p.(Arg37Pro)	37312
<i>MFN2</i>	AD, AR	2	1	NM_014874.4:c.748C>T p.(Arg250Trp)	543219
<i>HSPB1</i>	AD	2	2	NM_001540.5:c.452C>T p.(Thr151Ile)	7480
<i>MPZ</i>	AD	1	1	NM_000530.8:c.371C>T p.(Thr124Met)	14181
<i>BSCL2</i>	AD	1	1	NM_001130702.2:c.263A>G p.(Asn88Ser)	4543
<i>MORC2</i>	AD	1	1	NM_001303256.3:c.754C>T p.(Arg252Trp)	218307

\* Iedzimšanas tips noteikts, izmantojot OMIM datubāzes izrakstus, fenotipiem, kas saistīti ar neiropātiju, AD – autosomāli dominants, AR – autosomāli recesīvs, XR – X saistīts recesīvs, HGVS – cilvēka ģenētisko variāciju asociācija (angliski *Human Genome Variation Society*), ClinVarID – alēles identifikācijas numurs ClinVar datubāzē. \*\* Trim indivīdiem (diviem indeksa pacientiem) variants identificēts homozigotiskā stāvoklī un trim indivīdiem (viens indeksa pacients) kompaundheterozigotiskā stāvoklī ar *HINT1* gēna NNV NM\_005340.7:c.145C>T p.(Pro49Ser).

NNV pacientu grupā (n = 7; indeksa pacienti n = 5) tie atklāti sekojošos gēnos: *PMP22* (n = 1), *MFN2* (n = 3; indeksa pacienti n = 1), *AARS1* (n = 2; indeksa pacienti n = 2) un *BICD2* (n = 1) gēnā. Papildus jāatzīmē, ka ģimenē ar *HINT1* gēna slimību izraisošo variantu (n = 3; indeksa pacients n = 1) tika identificēts arī 1 NNV *HINT1* gēnā, kurš tiek uzskaitīts papildus darbā identificētajiem NNV (3.2. tabula). Uzskaitīto NNV interpretācija saskaņā ar ACMG pieejama 7. pielikumā.

## 3.2. tabula

## Pētījuma grupā identificētie varianti ar neskaidru nozīmi

Saistītais gēns	Iedzimšanas tips *	Kopā	Indeksa pacienti	Variants pēc HGVS (tradicionālais nosaukums)
<i>PMP22</i>	AD	1	1	NM_000304.3:c.421_422insAGGCCTTCCCCCTGG CCGGG p.(Trp140_Val141insGluAlaPheProLeuAlaArg)
<i>MFN2</i>	AD, AR	3	1	NM_014874.4:c.373G>A p.(Gly125Arg)
<i>AARS1</i>	AD	1	1	NM_001605.3:c.1815C>G p.(His605Gln)
		1	1	NM_001605.3:c.1823C>A p.(Thr608Lys)
<i>BICD2</i>	AD	1	1	NM_001003800.2:c.380A>G p.(Gln127Arg)
<i>HINT1</i>	AR	1	1	NM_0053407:c.145C>T p.(Pro49Ser)

\* Iedzimšanas tips noteikts, izmantojot OMIM datubāzes izrakstus, fenotipiem, kas saistīti ar neiropātiju, AD – autosomāli dominants, AR – autosomāli recesīvs, HGVS – cilvēka ģenētisko variāciju asociācija (angliski *Human Genome Variation Society*).

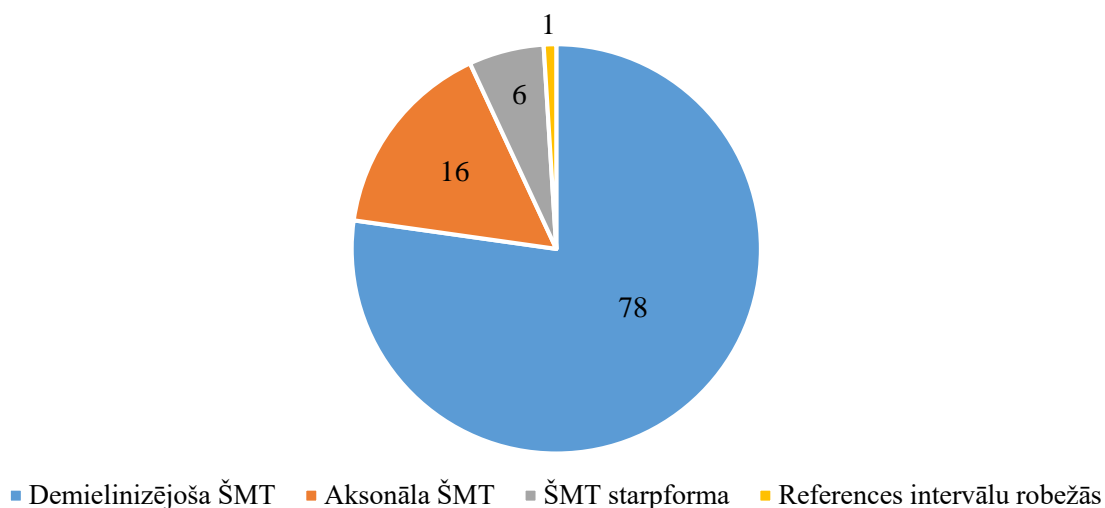
Analizējot ģenētiskās testēšanas lietotās stratēģijas, tika ņemti vērā indeksa pacientu (n = 72) ģenētiskās testēšanas rezultāti, lai ģimenes lielums un citu radnieku iesaiste pētījuma pacientu dalībnieku grupā neietekmētu rezultātu interpretāciju. Dati liecināja, ka pēc *PMP22*



kopiju skaita noteikšanas diagnoze 48,6 % gadījumu apstiprināta kā ŠMT1A (n = 33) un HNPP (n = 2). Papildus analizējot otru biežāk sastopamo ar slimību saistīto gēnu *GJB1*, sešiem pacientiem jeb 16,2 % līdz tam brīdim ģenētiski neprecizēto gadījumu tika apstiprināta ŠMTX1 diagnoze. Turpinot ģenētisko testēšanu atlikušajai pacientu grupai (n = 31), tika veikts ES, tas apstiprināja diagnozi 14 pacientiem jeb 45,2 % – patogēnu, ticami patogēnu vai NNV, kas ar lielāku varbūtību saistās ar slimības izraisīšanu saskaņā ar ACMG vadlīnijām. Kopumā pēc ģenētiskās stratēģijas DNS diagnostika spēja precizēt ģenētisko slimības tipu (t. sk. NNV) 76,4 % pacientu. Vērtējot datus tikai bērnu populācijā, *PMP22* kopiju skaita noteikšana precizēja diagnozi 37,5 %, *GJB1* gēna izvērtēšana – 20,0 %, savukārt ES – 50,0 % gadījumu. DNS testēšanas stratēģija spēja precizēt diagnozi 75,0 % gadījumu bērnu grupā. Salīdzinot ŠMT1 un ŠMT2 ģenētisku diagnozes precizēšanu, lielākā ŠMT2 pacientu daļa pēc ES veikšanas palika ģenētiski neprecizēta; 31,3 % (n = 5) ŠMT2 pacientu pret 19,2 % (n = 15) ŠMT1 pacientu.

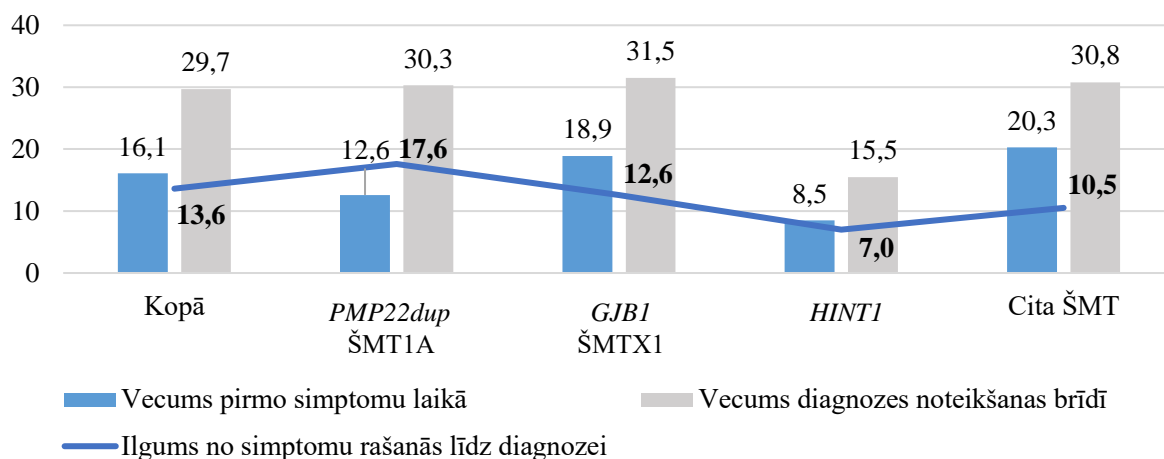
Turpmāk darbā ģenētisko tipu salīdzināšanai izdalīti biežāk pārstāvētie ŠMT tipi, savukārt retāk diagnosticētās un ģenētiski neprecizētās ŠMT formas apkopotas ar nosaukumu “Cita ŠMT”. Šāds grupējums veidots retāk pārstāvēto formu nelielā pacientu skaita dēļ, kas var neatspoguļot visus pacientus ar konkrēto slimības izraisošā gēna variantu.

Saskaņā ar veikto neurogrāfijas atradi ŠMT grupas tiek iedalītas, pamatojoties uz mielīna funkciju izvērtēšanu jeb nervu pārvades ātruma noteikšanu (3.3. attēls). Pēc izmeklējuma veikšanas noskaidrots, ka lielākajai daļai pacientu (n = 78) izmeklētajos nervos nervu pārvades ātrums nepārsniedza 35 m/s, kas atspoguļo mielīna disfunkciju un atbilst demielinizējošas pārmantotas neiropātijas (ŠMT1) kritērijiem. Bija 16 pacienti, kuriem neurogrāfijas atradē izmeklētajos nervos nervu pārvades ātrums bija relatīvi saglabāts (> 45 m/s), taču atradē prevalēja pagarinātas latences un samazinātas darbības potenciālu amplitūdas, kas norādīja uz aksona bojājumu salīdzinoši saglabātas mielīna funkcijas gadījumā, kas liecināja par pārmantotu aksonālu neiropātiju jeb ŠMT2 tipu. Sešiem pacientiem bija jaukta neurogrāfijas atrade ar demielinizējošu un aksonālu bojājumu, kur novēroja nedaudz samazinātu nervu pārvades ātrumu robežās no 35 līdz 45 m/s, šis raksturojums atbilst ŠMT starpformai. Vienam pētījuma dalībniekam nebija datu par neiropātiju saskaņā ar veikto neurogrāfijas atradi. Paciente iekļauta pētījumā, pamatojoties uz iekļaušanas kritēriju, kas nosaka ģenētisku slimības apstiprinājumu. Sieviete bija 33 gadus veca, kā viena no ŠMT1A ģimenes locekļiem ar ģenētiski apstiprinātu *PMP22* duplikāciju, kurai neurogrāfijas atrades parametri bija referenču intervāla robežās, turklāt pacientes klīniskā izvērtēšana neatklāja novirzes CMTNSv2, CMTES skalu ietvaros.



3.3. attēls. Pētījuma dalībnieku (n = 101) neurofizioloģiskā atrade pēc ŠMT klasifikācijas

Pētījuma dalībnieku vidējais vecums pirmo simptomu parādīšanās brīdī bija  $16,1 \pm 14,0$  gadi saskaņā ar pacientu ziņoto anamnēzi un vidējais laiks līdz diagnozes noteikšanai bija vairāk nekā 13 gadi (3.4. attēls). Neņemot vērā salīdzinoši nelielo pacientu skaitu dažādās ģenētiskajās grupās, iegūtie dati liecina, ka pacientiem ar ŠMT1A tipu jeb *PMP22dup* bija visilgākais laiks līdz diagnozes noteikšanai (17,6 gadi).

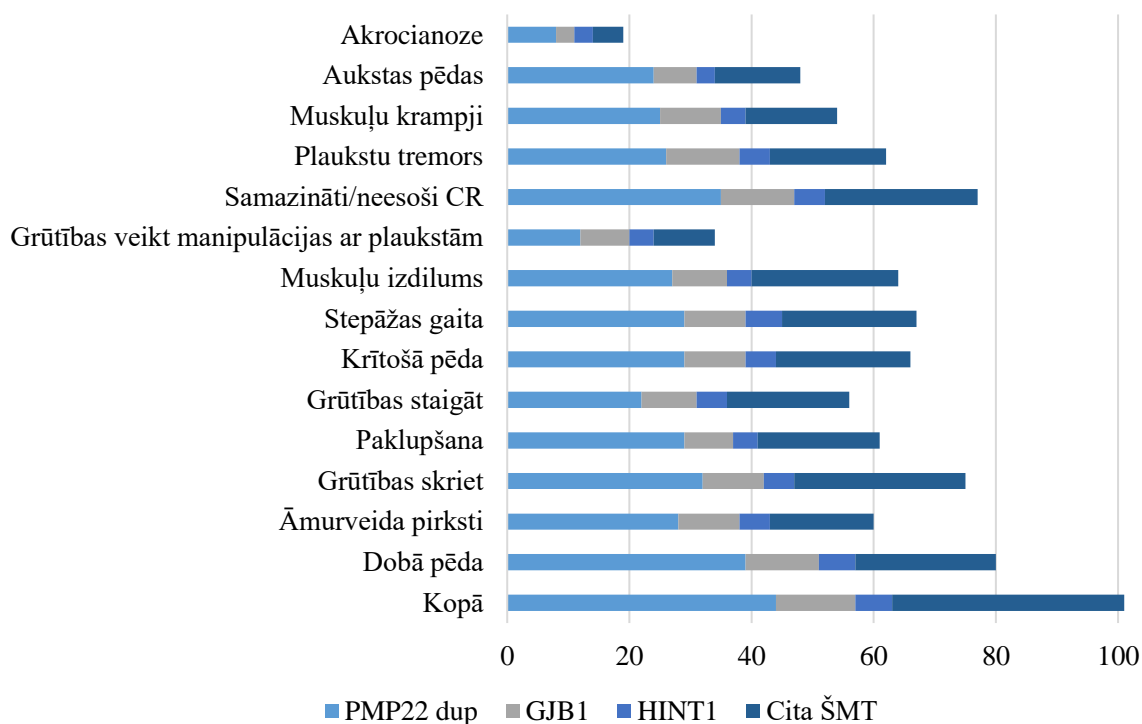


3.4. attēls. Diagnozes noteikšanas raksturojošie vidējie rādītāji kopā un atkarībā no slimības izraisošā gēna

### 3.2. Klīniskās ainas dažādība un atšķirības starp ŠMT ģenētiskajiem tiem

Pētījuma ŠMT grupai tika veikts detalizēts klīniskais raksturojums (3.5. attēls). Lielākajai daļai pacientu bija tipiski pārmantotas polineuropātijas simptomi, piemēram, dobā pēda, āmurveida pirksti, kā arī gaitas traucējumi. Biežāk sastopamā klīniskā pazīme bija dobā pēda jeb *pes cavus* (79,2 %), kam sekoja novājināti dziļo cīpslu refleksi (76,2 %) un grūtības skriet (74,3 %). Tādas pašas biežākās klīniskās izpausmes tika novērotas arī bērnu apakšgrupā.

Mazākā daļa pacientu ziņoja par grūtībām veikt manipulācijas ar rokām (33,7 %) un akrocianozi (18,8 %).



3.5. attēls. ŠMT pētījuma dalībnieku klīniskā dažādība kopā un atkarībā no slimības izraisošā gēna

CR – cīpslu refleksi.

Slimības smagums tika novērtēts, izmantojot CMTNSv2 un CMTES vērtēšanas skalas, tās izvērtētas saistībā ar noteikto ģenētisko tipu molekulāri apstiprinātiem pacientiem (3.3. tabula). Tika atrasta nozīmīga saistība starp pacienta vecumu un slimības smagumu (CMTNSv2, CMTES) ( $p < 0,05$ ). Saskaņā ar CMTNSv2 un CMTES rādītājiem vissmagākā klīniskā aina bija *GJB1* (ŠMTX1) grupā, tomēr atšķirības starp grupām nebija statistiski nozīmīgas ( $p > 0,05$ ). Izvērtējot atšķirības starp dzimumiem *GJB1* grupā, vīriešu kārtas pacientiem ( $n = 6$ ) bija augstāki neiropatijas smaguma rādītāji (CMTNSv2  $18,2 \pm 9,9$ ; CMTES  $12,7 \pm 6,8$ ), salīdzinot ar sievietēm ( $n = 7$ ; CMTNSv2  $12,7 \pm 9,8$ ; CMTES  $7,6$ ), atšķirība nebija statistiski nozīmīga ( $p > 0,05$ ). Interesanti, ka, pēc CMTES datiem, 13 pacienti neieguva nevienu punktu un pēc šīs skalas būtu vērtējami kā klīniski asimptomātiski. Šajā pacientu grupā ( $n = 13$ ), kura CMTES skalā neieguva nevienu punktu, vecuma diapazons bija no astoņiem līdz 52 gadiem (vidēji  $25,8 \pm 15,2$  gadi), dzimumu sadalījums bija vienlīdzīgs (7 vīrieši, 6 sievietes) un vairākumam bija ES negatīva atrade ( $n = 5$ ) vai *PMP22* duplikācija ŠMT1A ( $n = 5$ ), pārējie ( $n = 3$ ) bija HNPP pacienti.

## Slimības smaguma rādītāju raksturojums saistībā ar slimības ģenētisko tipu

Rādītājs	Kopā n = 101	<i>PMP22dup</i> (ŠMT1A) n = 44	<i>GJB1</i> (ŠMTX1) n = 13	<i>HINT1</i> n = 6	Cita ŠMT n = 38
CMTNSv2 (SN), diapazons (0–36)	10,7 (7,6), 0–33	11,9 (6,5), 0–29	15,2 (9,9), 2–30	10,2 (5,1), 2–15	7,9 (7,5), 0–33
CMTES (SN), diapazons (0–28)	7,2 (5,7), 0–25	7,0 (5,2), 0–22	10,8 (7,2), 2–24	8,2 (4,2), 2–12	6,1 (5,6), 0–25

SN – standartnovirze, CMTNSv2 – *CMT Neuropathy Score*, otrā versija, CMTES – *CMT Examination Score*.

Vairāk nekā trešdaļa (41,0 %) pieaugušo pacientu ziņoja par muskuloskeletālām sāpēm (3.4. tabula). DN4 novērtējuma skala atklāja, ka 27,7 % pacientu bija neiropātiskas sāpes – apmēram ceturtajai daļai *PMP22dup* (ŠMT1A) pacientu un pusei *GJB1* (ŠMTX1) pacientu. Pacienti ar neiropātiskām sāpēm bija augstāki neiropātijas smaguma rādītāji nekā pacientiem tajā pašā ģenētiskajā grupā bez neiropātiskām sāpēm: *PMP22dup* grupā – CMTNSv2  $14,0 \pm 7,4$  pret  $11,4 \pm 6,5$  un CMTES  $9,7 \pm 5,2$  pret  $6,5 \pm 4,9$ ; *GJB1* grupā – CMTNSv2  $20,0 \pm 8,3$  pret  $15,2 \pm 9,9$  un CMTES  $14,2 \pm 7,2$  pret  $10,5 \pm 6,9$ . Šī atšķirība nebija statistiski nozīmīga ( $p > 0,05$ ), netika novērotas nozīmīgas atšķirības starp dzimumiem.

## Sāpju raksturojums pieaugušo pacientu grupā kopā un atkarībā no slimības ģenētiskā tipa

Rādītājs	Kopā n = 83	<i>PMP22dup</i> (ŠMT1A) n = 37	<i>GJB1</i> (ŠMTX1) n = 11	<i>HINT1</i> n = 4	Cita ŠMT n = 31
Muskuloskeletālas sāpes	34 (41,0 %)	15 (40,5 %)	7 (63,6 %)	1 (25,0 %)	11 (35,5 %)
Neiropātiskas sāpes (DN4)	23 (27,7 %)	9 (24,3 %)	5 (45,5 %)	0 (NA)	9 (29,0 %)

DN4 – *Douleur Neuropathique 4* skala, NA – nav attiecināms.

GAD-7 skala tika izmantota, lai noteiktu trauksmes esamību un līmeni pieaugušo pacientu grupā ( $n = 82$ ;  $n = 1$  trūkstoši dati) (3.5. tabula). GAD-7 skalas rezultējošo punktu skaits 5, 10 un 15 tika ņemts par robežpunktu attiecīgi vieglam, vidējam un izteiktam trauksmes līmenim. Vismaz viegla trauksme bija 20,7 % no visiem pieaugušajiem pacientiem, turklāt tā bija vēl izplatītāka *GJB1* grupā (36,4 %) un *PMP22dup* grupā (25,0 %). Vidēja vai izteikta trauksme kopā bija 13,4 % no visiem pieaugušajiem pacientiem, biežāk *GJB1* grupā (27,3 %). Netika novērotas nozīmīgas atšķirības starp dzimumiem. Pacienti ar vismaz vieglu trauksmes līmeni bija augstāki slimības smaguma rādītāji CMTNSv2 ( $15,7 \pm 7,6$  pret  $10,7 \pm 7,4$ ) un CMTES ( $10,8 \pm 6,1$  pret  $7,4 \pm 5,3$ ) nekā pacientiem bez paaugstināta trauksmes līmeņa, tomēr atšķirība nebija nozīmīga ( $p > 0,05$ ). Turklāt pacientiem ar paaugstinātu GAD-7

punktu skaitu bija nozīmīgi augstāka muskuloskeletālo sāpju izplatība (70,6 % pret 33,8 %,  $p < 0,05$ ), arī lielāka neiropātisko sāpju izplatība, taču šī tendence nerasniedza statistisku nozīmīgumu (35,3 % pret 26,2 %,  $p > 0,05$ ). Gaitas traucējumi, piemēram, pakļupšana (76,5 % pret 63,1 %,  $p > 0,05$ ) un grūtības staigāt (64,7 % pret 61,5 %,  $p > 0,05$ ), bija biežāk sastopami pacientiem ar paaugstinātu trauksmes līmeni.

3.5. tabula

**Trauksmes raksturojums pieaugušo pacientu grupā kopā un atkarībā no slimības izraisošā gēna**

Rādītājs	Kopā n = 82	<i>PMP22dup</i> (ŠMT1A) n = 36	<i>GJB1</i> (ŠMTX1) n = 11	<i>HINT1</i> n = 4	Cita ŠMT n = 31
GAD-7 vērtējums $\geq 5$	17 (20,7 %)	9 (25,0 %)	4 (36,4 %)	0 (NA)	4 (12,9 %)
GAD-7 vērtējums $\geq 10$	11 (13,4 %)	5 (13,9 %)	3 (27,3 %)	0 (NA)	3 (9,7 %)
GAD-7 vērtējums $\geq 15$	3 (3,7 %)	2 (5,4 %)	0 (NA)	0 (NA)	1 (3,2 %)

GAD-7 – *General Anxiety Disorder-7* anketa, NA – nav attiecināms.

Daļai pacientu tika novērtētas atmiņas / kognitīvās spējas, veicot CNSVS programmas ([www.cnsvs.com](http://www.cnsvs.com)) atmiņas testus. Šajā pilotpētījuma grupā iekļauts 21 pacients no visām ģenētiskajām grupām – deviņi *PMP22dup* pacienti, pieci *GJB1* pacienti un septiņi citas ŠMT pacienti. Visi pacienti bija vecāki par 18 gadiem, kas atbilst minētās programmas lietošanas vecumam, vidējais vecums šajā grupā bija  $37,3 \pm 12,5$  gadi. Netika konstatētas nekādas novirzes attiecībā uz CNSVS atmiņas domēna rādītājiem verbālajā un vizuālajā atmiņā. Visu pacientu rādītāji bija vidējā references intervāla diapazonā saskaņā ar programmas vadlīnijām un intervāliem, kas radušies, pētot lielākas veselu indivīdu kohortas. Atšķirības starp dažādām ģenētiskām grupām mūsu pilotpētījuma ietvaros netika konstatētas.

Lielākā daļa mūsu pacientu ziņoja, ka viņi neveic regulārus rehabilitācijas pasākumus (3.6. tabula). Tikai 12,9 % ( $n = 13$ ) norādīja, ka viņiem ir regulāras rehabilitācijas aktivitātes, piemēram, fizioterapija. Turklāt tikai 6,9 % no visiem pacientiem (t. i., 7 no 13, kuri regulāri veic rehabilitāciju) izmantoja ortozes, kaut gan krītošā pēda bija vairāku pacientu (65,3 %). Salīdzinot grupas ar regulāru rehabilitāciju un bez tās, grupa ar regulāriem rehabilitācijas pasākumiem bija vecāka (vidējais vecums 38,5 pret 33,9), kā arī pirmo simptomu sākums bija vēlīnāks (vidējais vecums pirmo simptomu laikā 17,2 pret 13,8), taču atšķirības starp grupām nebija statistiski nozīmīgas. Salīdzinot klīnisko un slimības smaguma pakāpi pacientiem, dati norāda, ka pacientiem ar regulāru rehabilitāciju bija augstāki slimības smaguma rādītāji saskaņā ar CMTNSv2 un CMTES, kā arī biežāk sastopamas grūtības veikt ikdienas aktivitātes, muskuloskeletālo un neiropātisko sāpju biežums abās grupās bija līdzīgs

( $p > 0,05$ ). Jāatzīmē, ka arī grupā bez regulāriem rehabilitācijas pasākumiem un palīglīdzekļu lietošanas slimības smaguma specifiskās skalas norāda uz vieglu līdz vidēji smagu ŠMT klīnisko ainu ar funkcionālās nespējas parametriem veikt ikdienas aktivitātes (CMTNSv2  $10,4 \pm 7,6$ , CMTES  $6,9 \pm 5,5$ ).

3.6. tabula

**Klīniskās ainas atšķirības pacientiem, kuri saņem vai nesaņem rehabilitācijas pasākumus**

Rādītājs	CMTNSv2 (SN)	CMTES (SN)	Muskulo-skeletālas sāpes	Neiropātisk as sāpes	Grūtības staigāt
Saņem rehabilitācijas pasākumus, n = 13	12,8 (7,8)	9,4 (6,7)	5/13 (38,5 %)	3/13 (23,1 %)	9/13 (69,2 %)
Nesaņem rehabilitācijas pasākumus, n = 88	10,4 (7,6)	6,9 (5,5)	32/88 (36,4 %)	23/88 (26,1 %)	47/88 (53,4 %)

SN – standartnovirze, CMTNSv2 – *CMT Neuropathy Score*, otrā versija, CMTES – *CMT Examination Score*.

### 3.3. Neurofilamenta vieglo ķēžu koncentrācijas nozīmība

Šajā pētījuma daļā tika iesaistīti 96 ŠMT slimības pacienti un kontroles grupa (n = 60) (3.7. tabula).

3.7. tabula

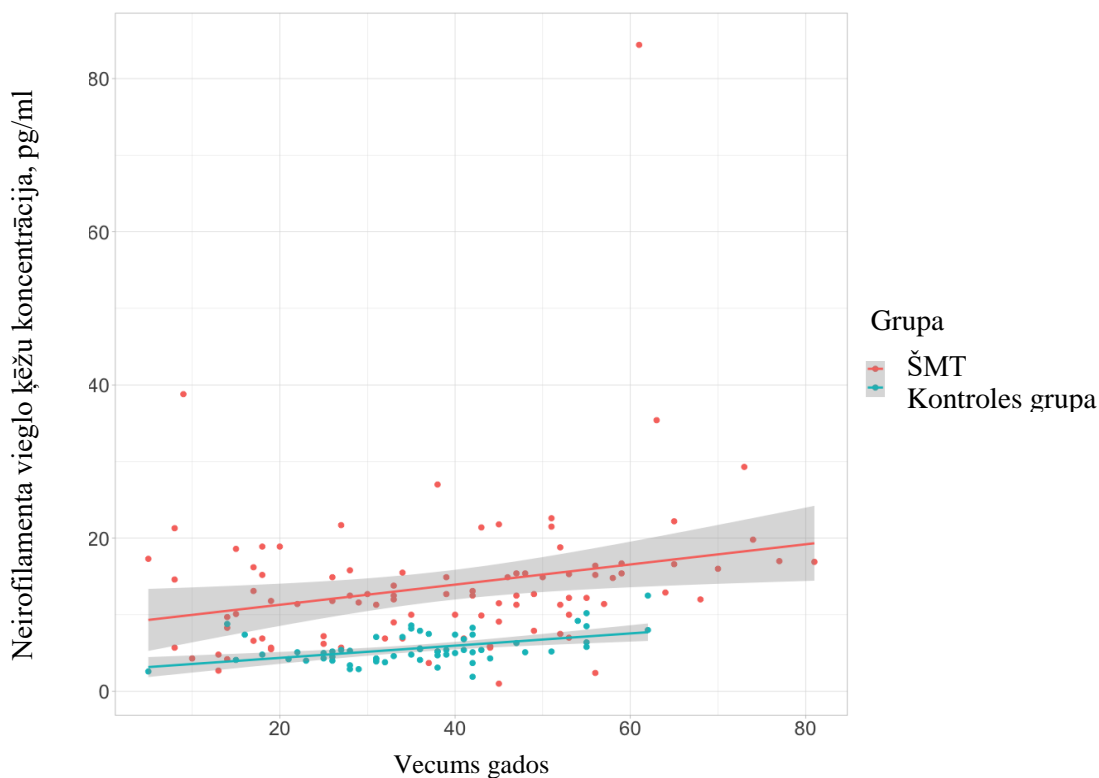
**Pētījuma dalībnieku slimības smaguma un NfL līmeņa raksturojums**

Rādītājs	Kopā	<i>PMP22dup</i> (ŠMT1A)	<i>GJB1</i> (ŠMTX1)	Cita ŠMT	Kontroles grupa
Kopā (sievietes / vīrieši)	96 (51/45)	43 (24/19)	10 (5/5)	43 (22/21)	60 (41/19)
Vidējais vecums (SN)	38,6 (18,4)	36,7 (16,3)	35,5 (17,7)	41,2 (20,5)	35,7 (11,8)
NfL mediāna, pg/ml (SKA)	12,5 (7,9)	12,5 (5,9)	16,0 (5,8)	11,8 (9,2)	5,2 (2,8)
CMTNSv2 mediāna (SKA)	10 (10,0)	12 (7,0)	10 (16,8)	9 (10,5)	NA
CMTES mediāna (SKA)	7 (6,5)	6 (5,0)	7,5 (11,2)	7 (9,0)	NA

SN – standartnovirze, NfL – neurofilamenta vieglās ķēdes, SKA – starpkvartiļu amplitūda, CMTNSv2 – *CMT Neuropathy Score*, otrā versija, CMTES – *CMT Examination Score*.

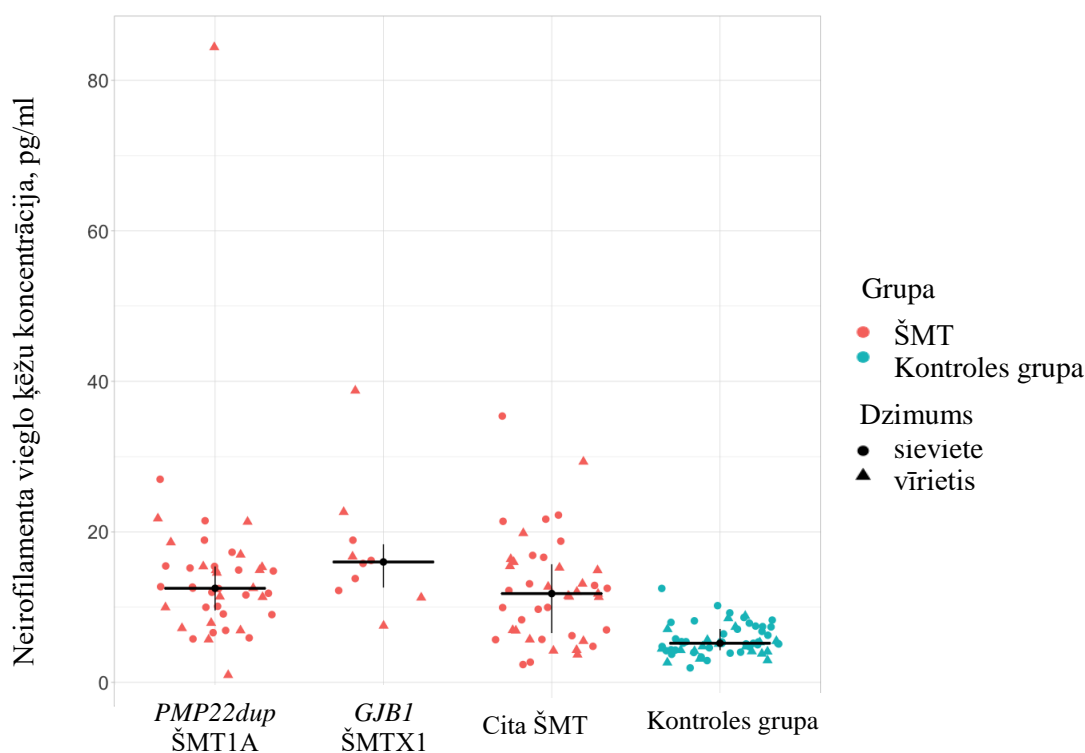
Kaut arī pacientu grupas vecuma izkliede bija no pieciem līdz 81 gada vecumam un kontroles grupā tie bija pacienti no pieciem līdz 62 gadiem, būtiski atzīmēt, ka pacientu un kontroles grupā nebija nozīmīgu vecuma vai dzimuma atšķirību ( $p = 0,238$  un  $p = 0,087$ ). Netika novērotas NfL līmeņa atšķirības starp dzimumiem pacientu un kontroles grupā ( $p = 1,00$  un  $p = 0,14$ ), tomēr NfL līmenis mēreni korelēja ar vecumu gan kontroles grupā, gan ŠMT pacientu grupā (attiecīgi  $r_s = 0,42$ ,  $p = 0,001$  un  $r_s = 0,31$ ,  $p = 0,002$ ) (3.6. attēls). Lai arī

kontroles grupa uzrādīja stiprāku korelāciju starp NfL līmeni un vecumu nekā ŠMT grupa, nozīmīgu atšķirību starp korelācijas līmeņiem nekonstatēja ( $z = -0,81$ ,  $p = 0,42$ ).



3.6. attēls. NfL korelācija ar vecumu ŠMT un kontrolis grupā

ŠMT pacientu grupā plazmas NfL koncentrācija bija ievērojami augstāka nekā kontrolis grupā ( $p < 0,001$ ). NfL koncentrācija pētījuma grupās atspoguļota 3.7. attēlā, NfL līmeņa mediāna ar starpkvartiļu amplitūdu (SKA) norādīta 3.7. tabulā. Pacientu grupā tika novērots viens izņēmums ar ārkārtīgi augstu NfL līmeni (NfL = 84,4 pret vidējo 12,5 pg/ml), kas tika iekļauts arī turpmākos aprēķinos.

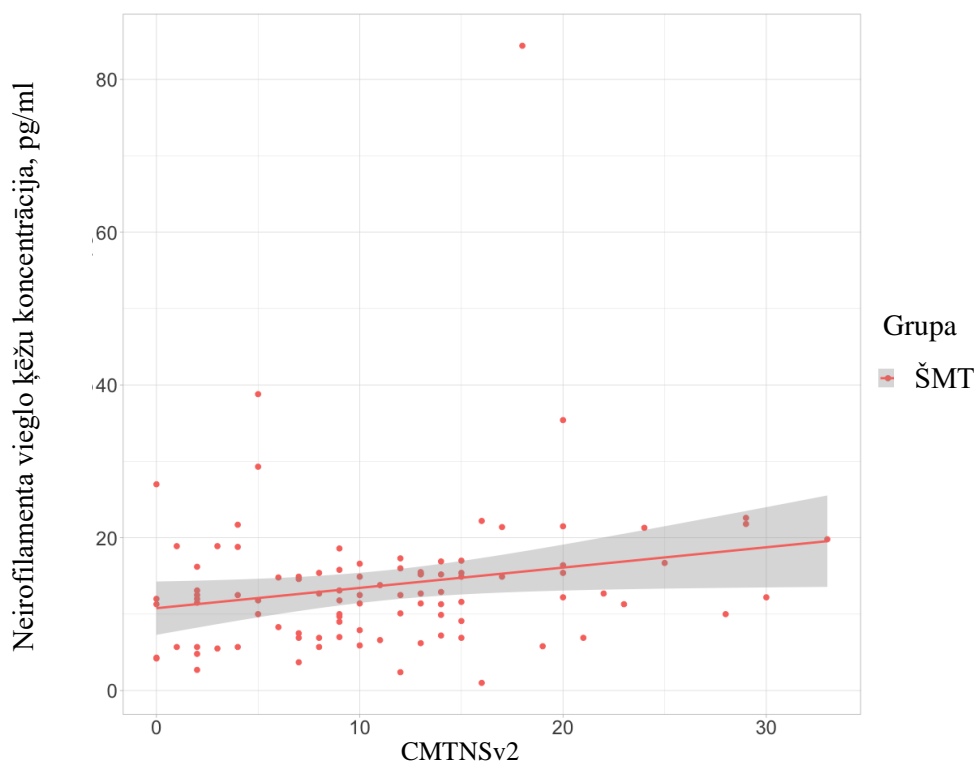


3.7. attēls. Neurofilamenta vieglo ķēžu līmenis dažādās pētījumu grupās

Salīdzinot NfL līmeni starp dažādiem ģenētiskiem tipiem, NfL bija augstāks ŠMTX1 grupā nekā divās citās ŠMT grupās ( $p = 0,0498$ ) (3.7. tabula un 3.7. attēls), kaut arī šajā pētījuma daļā ŠMTX1 subgroupā nebija augstākie slimības smaguma rādītāji saskaņā ar CMTNSv2. Lai gan ŠMTX1 sagaidāma smagāka klīniskā aina vīriešiem, mūsu grupas dati (piecas sievietes, pieci vīrieši) neatklāja nozīmīgu CMTNSv2 atšķirību starp dzimumiem ( $p = 0,222$ ), arī NfL līmenī ( $p = 0,841$ ). Jāņem vērā, ka ŠMTX1 grupas lielums bija salīdzinoši neliels, iesaistot lielāku pacientu skaitu, būtu vērtējamas statistiski nozīmīgās tendences. Šo iegūto rezultātu gadījumā, kuros  $p = 0,05$ , pat viens pacients varētu mainīt ŠMTX1 grupas rādījumus ar sekojošu statistiski nozīmīgas ticamības rādījumiem par vai pret nozīmīgām atšķirībām starp grupām.

Lai novērtētu NfL līmeņa korelāciju ar slimības smagumu, tika analizēta saistība ar kopējo CMTNSv2, kas ietver neurogrāfijas atradi, kā arī klīniskās pazīmes, un CMTES, kas orientēts tikai uz klīniskās ainas novērtējumu. NfL koncentrācija uzrādīja nozīmīgu, bet vāju korelāciju ar CMTNSv2 ( $r_s = 0,25$ ,  $p = 0,012$ ) (3.8. attēls). CMTNSv2 un SKA vidējās vērtības dažādām grupām ir norādītas 3.7. tabulā. Tā kā CMTES korelēja ar CMTNSv2 ( $r_s = 0,92$ ,  $p < 0,001$ ), NfL koncentrācija arī vāji korelēja ar CMTES ( $r_s = 0,24$ ,  $p = 0,016$ ).

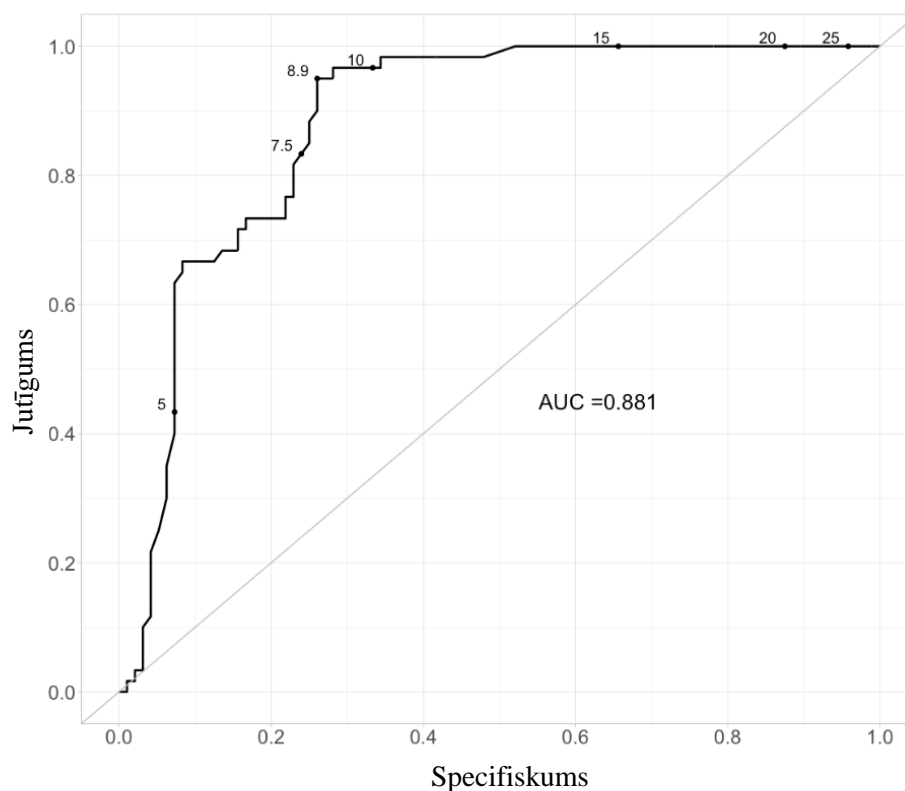




3.8. attēls. Neurofilamenta vieglo ķēžu koncentrācijas saistība ar ŠMT slimības smagumu

Lai gan pacientu ziņotajam simptomu ilgumam bija mērena korelācija ar vecumu ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,001$ ), tam bija vāja korelācija ar CMTNSv2 ( $r_s = 0,28$ ,  $p = 0,006$ ) un nebija saistības ar NfL līmeni ( $r_s = 0,15$ ,  $p = 0,16$ ).

ROC analīze parādīja, ka NfL līmeni var izmantot, lai atšķirtu ŠMT slimības pacientus no kontroles grupas ar AUC 0,881 (95 % TI: 0,83–0,93) (3.9. attēls).



3.9. attēls. Neurofilamenta vieglo ķēžu koncentrācijas specifiskums un jutīgums kā biomarķierim ŠMT slimībai

AUC – laukums zem līknes.

Optimālo plazmas NfL robežvērtību izvērtējums (3.8. tabula) norādīja, ka NfL 8,9 pg/ml koncentrācija identificēja ŠMT slimības pacientus ar augstāko precizitāti (jutīgums 74 % un specifiskums 95 %).

3.8. tabula

Specifiskums un jutīgums dažādām NfL koncentrācijām

NfL koncentrācija (pg/ml)	Jutīgums (%)	Specifiskums (%)
≥ 5	92,7	43,3
≥ 7,5	76,0	83,3
≥ 8,9	74,0	95,0
≥ 10	66,7	96,7
≥ 12,5	47,9	98,3

## 4. Diskusija

Šajā pētījumā aprakstīti klīniskie, ģenētiskie raksturlielumi un diagnostiskās īpatnības lielai pārmantotu perifēru polineuropātiju pacientu kohortai Latvijā, kā arī vērtētas NfL kā iespējami biomarķieri ŠMT pacientiem.

### 4.1. ŠMT klīnisko izpausmju dažādība un tās saistība ar ģenētisko tipu

Pēc ģenētiskās testēšanas rezultātiem, daļa pētījuma dalībnieku precizēja ģenētisko diagnozi pēc *PMP22* kopiju skaita noteikšanas ar sekojošu *GJB1* gēna analīzi un atlikušajai daļai papildus veikts ES, kura rezultātā vēl vairāk tika palielināts pacientu skaits ar identificētu ģenētisko iemeslu. Gandrīz puse pētījuma dalībnieku pārstāvēja ŠMT1A, nākamā lielākā grupa bija ŠMTX1, kas ir saskaņā ar iepriekš publicētajām ģenētisko tipu prevalences tendencēm (2, 100, 101). Dati liecina, ka 76,4 % pacientu pēc ES veikšanas noskaidroja slimību izraisošā gēna variantu (patogēnu, ticami patogēnu vai NNV), pārējā daļa arī pēc ES saņēma negatīvu atbildi. Starptautiski ziņojumi norāda, ka ES veikšanā labāki rezultāti diagnozes precizēšanā tiek sasniegti pediatrijas pacientu grupā (78 %), kā arī pacientiem ar prevalējoši neiroloģisku simptomātiku (65 %) (102). Šī pētījuma bērnu grupā 75,0 % tika precizēta ģenētiskā diagnoze pēc ES veikšanas. Tas ir tikai nedaudz mazāk nekā pētījuma grupā kopumā, tomēr pediatrijas izlases lielums bija mazs ( $n = 18$ ). Ģenētiskās diagnostikas precizitāte pediatrijā ir ļoti svarīga, jo visizplatītākā neiropatijas etioloģija bērniem ir ģenētiska, un pašlaik tiek izstrādātas iespējamās ārstēšanas metodes konkrētiem pārmantotās perifēras neiropatijas tipiem (103, 104). Šī pētījuma dati liecina, ka pacientiem ar demielinizējošas neiropatijas formu (ŠMT1; 80,8 %) biežāk precizēta ģenētiskā diagnoze, salīdzinot ar aksonālas neiropatijas pacientiem (ŠMT2; 68,7 %). Šī tendence saskan ar citiem starptautiskiem ziņojumiem, kaut arī pētījuma dati sasniedz lielāku precizētas diagnozes proporciju abās ŠMT grupās (49, 105, 106).

Pētījuma ietvaros varēja arī izvērtēt ģenētiskās testēšanas stratēģijas efektivitāti, jo sākotnēji pēc *PMP22* kopiju skaita noteikšanas tika veikta salīdzinoši īsu gēnu sekvencēšana, piemēram, *GJB1* (divi eksoni, no kuriem viens ir kodējošais – 852 nukleotīdus garš), *MPZ* (seši kodējošie eksoni), izmantojot Sangera sekvencēšanu. Analizējot kopumā pētījuma datus, gadījumos, ja nav pieejama nākamās paaudzes sekvencēšana, varētu tikt veikta arī *HINT1* gēnu sekvencēšana, jo tam ir trīs kodējošie eksoni, attiecīgi 111, 105 un 165 nukleotīdus gari. Tomēr ekonomiski pamatotāk būtu veikta eksoma sekvencēšana un lietot bioinformātisko apstrādi, lai analizētu gan viena nukleotīda izmaiņas gēnu kodējošās daļās un eksonu / intronu jūglēs, gan kopiju skaita izmaiņas, kas ļauj noteikt arī eksonu / gēnu duplikācijas / delēcijas. Ja pētnieku vai ārstniecības iestādes laboratorijai ir pieejami eksoma sekvencēšanas jēldati, tad arī

salīdzinoši viegli ir iespējams mainīt gēnu paneļus, kuros tiek analizēti patogēnie varianti. Šāda stratēģija arī samazinātu iespējamo kļūdu skaitu, kas var veidoties, ja Sangera sekvencēšanā izmantoto praimeru piesaistes vietās indivīdam ir ģenētiskas izmaiņas. Šādas situācijas ir aprakstītas arī literatūrā (107). Tomēr pilnībā Sangera sekvencēšanu tā nevar aizstāt, jo patogēnie varianti identificēti arī gēnu regulatorās daļās, kas ne vienmēr ir kodējošās daļas un tiek noklātas, izmantojot ES. Saistībā ar pārmantotām neiropatijām viens no šādiem gēniem ir *GJBI*, kuram daļa patogēno variantu ir gēna nekodējošajā pirmajā eksonā un tā regulatorā daļā, piemēram, ClinVar datubāzē, kā patogēns aprakstītais NM\_000166.6:c.-103C>T p.(?) (55). Šo atsevišķo gēna daļu sekvencēšana būtu jāveic, ja pēc ciltskoka ir X saistīta recesīva iedzimšana un eksoma sekvencēšana ir negatīva.

Pēc neurogrāfijas veikšanas vienai molekulāri apstiprinātai ŠMT1A pacientei netika reģistrētas neurofizioloģiskas novirzes, kas būtu raksturīgas pārmantotai neiropatijai. Paciente nebija indeksa patients, bet iekļauta pētījuma grupā, pamatojoties uz slimības ģenētisku apstiprinājumu bērniem. Pacientei bija divi bērni (15 gadu veca meita un 8 gadus vecs dēls), kuriem arī bija apstiprināta ŠMT1A slimība, taču pacientes bērnu neurogrāfija liecināja par prevalējoši demielinizējošu neiropatiju atbilstoši ŠMT1A sagaidāmajai atradei. Slimības smaguma rādītāji CMTNSv2 bija 7 zēnam un 12 meitenei, CMTES bija 0 un 5 meitenei. Respektīvi, dēls bija klīniski asimptomātisks saskaņā ar CMTES skalu, taču atšķirībā no mātes bija reģistrētas izmaiņas neurogrāfijā, kas iekļautas kopējā CMTNSv2 skalā. Asimptomātiska ŠMT1A slimība literatūrā aprakstīta arī iepriekš, tās iespējamā klīniskās ainas pasliktināšanās var tikt provocēta, piemēram, ar nervu sistēmai toksiskiem medikamentiem (75, 108–110), kurus vajadzētu atturēties noteikt ŠMT pacientiem. Kā arī joprojām nav skaidrs, cik liela daļa ŠMT1A pacientu paliek nediagnosticēta viegli izteiktas klīniskās ainas vai netipiskas atrades dēļ (109, 111), piemēram, pētījumi Dānijā, vērtējot neprecizētas polineiropatijas pacientu kohortu, liecināja, ka 21,5–42,0 % no šīs pacientu kohortas varētu būt pārmantotas etioloģijas (111). Nav pietiekamu datu, kas ziņotu par iespējamu ŠMT1A pacientu populāciju, kura ir ne tikai klīniski, bet arī neurogrāfiski asimptomātiska. Domājams, ka šādu pacientu identificēšana saistās ar vairākiem izaicinājumiem pacientu kohortas izvēlē un ētiskiem apsvērumiem saistībā ar ģenētiskas testēšanas nepieciešamību veseliem indivīdiem.

ŠMT1A pētījuma grupas neiropatijas smaguma rādītāji, kas tika vērtēti ar CMTNSv2, CMTES, bija zemāki par tiem, kas ziņoti pārmantoto neiropatiju konsorcija pētījumā, kur šķērsriezuma pētījumā tika analizēti 1652 ŠMT pacienti no 13 starptautiskiem centriem (52), savukārt par ŠMTX1 grupu ziņoti līdzīgi dati, kā norāda mūsu veiktās pētījuma grupas analīze. Neatkarīgi no dzimuma mēs atklājām, ka ŠMTX1 pacientu grupai bija tendence uz augstākiem neiropatijas smaguma rādītājiem nekā citiem ŠMT tipiem, kas saskan ar iepriekšējiem

ziņojumiem (52). Izteiktāk tas bija vīriešu subgroupā, kas ir raksturīgi ar X hromosomu saistītai slimībai, taču nerasniedza statistiski nozīmīgu atšķirību starp dzimumiem. Jāņem vērā salīdzinoši mazais ŠMTX1 grupas lielums, kā arī dzimumsadaliņums ģenētiskā tipa ietvaros, kas varēja ietekmēt rezultātus.

Slimības smaguma vērtējums pētījuma grupā kopumā un dažādās ģenētiskajās grupās norādīja uz plašu klīnisko dažādību un bija saistīts ar pacienta vecumu. Slimības smaguma spektrs bija no simptomu un neurofizioloģisko izmaiņu neesamības CMTNSv2 skalas ietvaros līdz pat smagai invaliditātei, t. sk. vienas ģenētiskās grupas ietvaros. Jāņem vērā, ka CMTNSv2 skala ar attiecīgu CMTES vērtējumu neatspoguļo visus pārmantotas neiropātijas iespējamus simptomus, klīnisko un neurofizioloģisko atradi. Atsevišķu pacientu salīdzinoši zemais vērtējums CMTNSv2 skalas ietvaros varēja neatspoguļot citus pacienta ŠMT raksturīgos simptomus, kas nav iekļauti skalas izvērtēšanas parametros. Zems CMTNSv2 vērtējums var nepilnīgi atspoguļot pacienta funkcionālos traucējumus un nespēju, veicot ikdienas aktivitātes. Ne tikai klīniski, bet arī neurofizioloģiski nepilnīgi CMTNSv2 skala atspoguļo polineiropātijas smagumu. Skalā iekļauti tikai roku nervu funkcionālie rādītāji, kas, slimībai sākoties, var būt funkcionāli nemainīti un radīt iespaidu par viltus negatīvu neurofizioloģisko atradi. Kāju nervu funkcionālo parametru iekļaušana skalu ietvaros var būt apsverama, taču dažkārt jau sākotnēji izteiktās izmaiņas neurogrāfijā neatspoguļos stāvokļa mainību dinamikā, atkārtoti izvērtējot pacienta stāvokli. Šie faktori tikai norāda uz nepieciešamību meklēt piemērotākus un sensitīvākus klīniskā stāvokļa novērtēšanas instrumentus. Turklāt jāņem vērā, ka atsevišķu slimības tipu nianšes, piemēram, HNPP pacientu grupas pētījuma dalībnieki, izvērtēšanas brīdī varēja būt asimptomātiski, jo šī slimība norit ar pārejošām klīniskā stāvokļa pasliktināšanās epizodēm. Klīniskā heterogenitāte ir ļoti raksturīga un izplatīta, taču joprojām nav pilnībā izprotama ŠMT populācijā, varētu būt iesaistīti vairāki ietekmējošie faktori – gan vides, gan ģenētiskie (112, 113).

Nozīmīga pacientu daļa sūdzējās par sāpēm, vairāk nekā trešdaļa – par muskuloskeletālām sāpēm. Dati norāda, ka nozīmīgai ŠMT pacientu daļai, dažkārt pat vairāk par pusi pacientu, var būt hroniskas sāpes, kur līdz 50 % pacientu tās ir arī neiropātiskas sāpes (114, 115). Daļai mūsu pacientu, pēc DN4, konstatēja neiropātiskas sāpes, kas liecina par iespējamu smalko nervu šķiedru bojājumu. Iepriekš veiktā pilotpētījumā tika novērota ievērojami augstāka neiropātisko sāpju izplatība pacientiem ar ŠMT1A un neiropātisko sāpju saistība ar neiropātijas smagumu (116). Tomēr, pētot lielāku pacientu kohortu, šī tendence nav pārlicinoši apstiprinājusies, atsevišķi pētījumi ziņo, ka arī biomehānisku, nociceptīvu sāpju izplatība ir lielāka tieši ŠMT1A grupā (75, 115, 117, 118). Dažāda veida sāpes var būt sūdzība, kuru ŠMT pacienti ziņo, tā ir jāatpazīst un jāpiemēro atbilstoša terapija.

Pacientu grupā ar paaugstinātu trauksmes līmeni (saskaņā ar GAD-7) bija ievērojami lielāka muskuloskeletālu sāpju izplatība. Trauksme ir izplatīts psiholoģisks traucējums pacientiem ar hroniskām sāpēm. Trauksme, kā arī emocionāls diskomforts var rasties pēc sāpīgiem notikumiem, kas var novest pie uzvedības izmaiņām, kuru pamatā ir izvairīšanās no atkārtotiem sāpju provocējošiem notikumiem, t. sk. arī ikdienas mobilitātes. Trauksme būtiski ietekmē arī sāpju uztveres saasināšanos. Trauksmes klātbūtne var palielināt funkcionālo invaliditāti ilgtermiņā un aizkavēt rehabilitāciju ar personalizētu fizioterapiju (119–121). Pētījumā ar 51 ŠMT1A pacientu atklāts, ka pacientiem ar neiropatiskām sāpēm ir augstāki funkcionālās nespējas rādītāji, kā arī biežāk sastopama depresija saskaņā ar Beka depresijas skalu (angliski *Beck Depression Inventory*). Jāatzīmē, ka depresijas pazīmes bija trešdaļai ŠMT pacientu grupā (117). Literatūras dati norāda, ka pacientiem ar sāpēm un depresiju ir samazinātas fiziskās, garīgās un sociālās funkcionēšanas spējas, kas būtiski ietekmē dzīves kvalitāti. Jāņem vērā, ka hronisku sāpju pacientiem būtiska loma ir arī psiholoģiskajiem faktoriem, pacientu ārstēšanai un aprūpei jābūt multidisciplinārai, pamatotai biopsihosociālā ārstēšanas modelī (121–124).

Realizēts pilotprojekts nelielai daļai ŠMT pacientu, kuriem tika novērtētas atmiņas un kognitīvās spējas. Atmiņas traucējumi netika novēroti nevienā no ŠMT ģenētiskajām subgrupām pēc CNSVS novērtējuma. Citos pētījumos, kuros vērtēta CNS iesaiste pacientiem ar ŠMT, ir publicēti pretrunīgi dati. Piemēram, prospektīvs pētījums ar 30 pacientiem atklāja, ka 70 % pacientu ar ŠMT1A un HNPP bija kognitīvi traucējumi un samazināts galvas smadzeņu baltās vielas tilpums (23, 125). Šobrīd nav skaidrs, vai šie dati ir nejauši iegūti, vai abiem procesiem ir kopīgs patoģenētisks mehānisms. Tāpēc ir nepieciešami pētījumi lielākām pacientu grupām ar attēldiagnostiku – MRI, lai detalizēti un precīzi izpētītu CNS un kognitīvo iesaisti ŠMT pacientiem. Šādi pētījumi būtu īpaši svarīgi ŠMTX1 pacientu kohortai, jo slimības attīstībā iesaistīts koneksīna 32 proteīns, kas ekspresēts arī CNS, un klīniski pacientiem var attīstīties pārejošas epizodes ar CNS simptomātiku, kā arī tiem ŠMT tipiem, kuru patoģenēzē izmainītie proteīni skar ne tikai PNS, bet arī CNS.

Pētījums aktualizē, ka laikus noteikta diagnoze un atbilstoša ārstēšana ar uzsvaru uz regulāriem rehabilitācijas pasākumiem ir svarīgi aspekti, kuri būtu jāuzlabo ŠMT pacientu aprūpē Latvijā. Laiks līdz diagnozes noteikšanai bija vairāk nekā 13 gadi pacientu grupai kopumā, un tas bija vēl ilgāks (vairāk nekā 17 gadi) visizplatītākajam ŠMT tipam (ŠMT1A). Šos datus ietekmē vairāki ar veselības aprūpes sistēmu, speciālistu, kā arī ar pacientu un slimību saistīti faktori. Speciālistu zināšanas un slimības atpazīstamība ne tikai sabiedrībā, bet arī speciālistu vidū ietekmē laiku līdz diagnozes noteikšanai. ŠMT ir retā slimība, ar kuru saskarties ārsta ikdienas darbā ne vienmēr izdodas. Tūklāt reto slimību speciālistu, kā arī ģenētiķu

pieejamībai ir būtiska loma diagnozes noteikšanā, kaut arī *PMP22* kopiju skaita noteikšanu var nosūtīt neirologs / bērnu neirologs, citu slimības ģenētisko tipu noteikšana iespējama ar ģenētiķa iesaisti, kas var rezultāties ar ilgu gaidīšanas laiku līdz konsultācijai ar sekojošu diagnozes precizēšanu. Pacienta un piederīgo saistītie faktori ietver paša pacienta motivāciju un iesaisti savā veselības aprūpē, t. sk. diagnozes precizēšanā, kaut arī ne vienmēr pacienta sūdzības un simptomi paredz grūtības ikdienas aktivitāšu veikšanā. Pacientam pašam ir jāvēršas pie veselības aprūpes speciālistiem, kā arī pēc nepieciešamības jāveic papildu izmeklējumi. ŠMT gadījumā nepieciešams neirogrāfijas izmeklējums ar elektromiogrāfiju vai bez tās, taču plašākas diferenciāldiagnozes gadījumā var būt noteikti arī citi izmeklējumi. Pacienta ietekmējošs faktors ir cita ģimenes locekļa diagnozes precizēšana, kas var pamudināt precizēt konkrēto diagnozi vai, tieši otrādi, patstāvīgi to attiecināt uz sevi bez speciālistu iesaistes un personalizētu rekomendāciju saņemšanas. Jāatzīmē, ka pacientiem ģenētiskie rezultāti tiek izskaidroti un konsultācijas laikā tiek zīmēts ģimenes ciltskoks, identificējot arī citus ģimenes locekļus, kuriem, iespējams, būtu nepieciešama ģenētiskā testēšana, – iegūtos rezultātus ietekmē pacienta zināšanas par saviem radniekiem. Tomēr pacientam ir izvēle, vai informēt ģimenes locekļus par savu un viņu iespējamo diagnozi, kā arī radniekiem nav pienākuma ierasties uz konsultāciju un apstiprināt diagnozi. Arī *Nagar* ar kolēģiem publicētā pētījumā (126) par citu slimību glaukomu publicēja rezultātus, ka kaskādes sijājošā diagnostika bija neveiksmīga, jo pacienti nevēlējās informēt savus ģimenes locekļus, līdz ar to nebija pieejami molekulārai analīzei.

Aptuvenā ŠMT izplatība dažādās valstīs ir ļoti atšķirīga, piemēram, 9,7 uz 100 000 Serbijā un 82,3 uz 100 000 Norvēģijā. Pamatojoties uz vidējo aprēķināto ŠMT izplatību (14,5 uz 100 000) (100), Latvijā būtu jābūt vismaz 270 ŠMT pacientiem, diemžēl dati liecina par mazāku diagnosticēto ŠMT pacientu skaitu. Agrīna atpazīšana un diagnozes noteikšana sniedz pacientiem informāciju par savu veselības stāvokli un tā iemesliem, pārliecību par savām ārstēšanās iespējām un nepieciešamībām šobrīd, kā arī pacients var saņemt specifisku ārstēšanu nākotnē vai arī jau līdz tam brīdim piedalīties klīnisko pētījumu realizācijā atbilstoši iekļaušanas kritērijiem. Diagnozes precizēšana un noteikšana ļauj informēti pieņemt lēmumus par ģimenes plānošanas jautājumiem un pēcnācējiem, kā arī uzlabo ar veselību saistīto un kopējo dzīves kvalitāti un apmierinātību ar sniegto veselības aprūpi (127–129). Arī no veselības aprūpes sniedzēju perspektīvas – pacientiem ar retām slimībām nepieciešama multidisciplināra aprūpe, kuras komandā ir speciālisti ar kompetenci noteiktajā jomā. Pacientiem, kuri nenonāk šādas speciālistu komandas redzeslokā, ir risks saskarties ar veselības aprūpes personāla nesagatavotību un neziņu, kā arī netīši iespējams kaitējums pacienta veselības stāvoklim, nezinot slimības gaitas un patoģenēzes īpatnības (127–129).

Lai veicinātu ŠMT slimības atpazīšanu un pacientu informētību, šī darba ietvaros tika izstrādāts informatīvs buklets pacientiem un piederīgajiem par slimības iemesliem, patoģenēzi, ārstēšanas iespējām, kā arī pacientu apzināšanas un iesaistes pētījumā ietvaros rīkota ŠMT diena, kas ļāva iesaistīt vairāk pacientu, t. sk. precizējot ģenētisko diagnozi un arī pirmreizēji diagnosticējot jaunus ŠMT pacientus. Arī nākotnē būtu svarīgi veidot ŠMT pacientiem orientētus informatīvus pasākumus, kas veicina pacienta iesaisti savā veselības aprūpē, līdzestību, slimības atpazīstamību kopumā, kā arī veicina pacientu iekšējā komunikācijas tīkla veidošanos, kas ir kā viens no psiholoģiskā atbalsta mehānismiem pacientiem ar hroniskām slimībām.

Rehabilitācija ar fizioterapiju, ergoterapiju un tehnisko palīg līdzekļu (īpaši ortožu) lietošanu ŠMT pacientiem ir ļoti svarīga, lai saglabātu ikdienas aktivitātes, uzlabotu funkcionālās spējas, neatkarību un dzīves kvalitāti (6, 17, 75, 76). Diemžēl tikai 12,9 % mūsu pacientu grupas ziņoja par regulāru rehabilitāciju, un vēl mazāk – aptuveni puse no šīs pacientu grupas – lietoja ortozes. Pētījuma dati norāda, ka pacienti, kuriem bija regulāra rehabilitācija, uzrādīja smagākus slimības rādītājus. Šie dati būtu jāvērtē ar piesardzību un nenorāda uz rehabilitācijas neefektivitāti. Pirmkārt, pacientu grupa ar rehabilitāciju bija maza (n = 13), otrkārt, arī pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem slimības smaguma rādītājiem rehabilitācija var palīdzēt palēnināt slimības progresiju un pēc iespējas ilgāk saglabāt funkcionālās spējas. Dati norāda, ka vairāk pacientiem ar smagāku klīnisko ainu tiek rekomendēts vērsties pie fizikālas un rehabilitācijas medicīnas ārsta vai arī paši pacienti proaktīvi meklē rehabilitācijas iespējas. Pētījumā netika apkopoti dati par iemesliem un veidiem, kā pacienti nonāk fizikālās un rehabilitācijas medicīnas (FRM) ārstu uzraudzībā. Šāda informācija palīdzētu izprast, vai būtu jāpalielina informētība par rehabilitācijas nozīmību ārstniecības personāla vidū vai arī vairāk jāakcentē tās nozīmība pacientam konsultācijas laikā, kad tiek saņemts nosūtījums. Rehabilitācijai ir liela loma pacienta neatkarības saglabāšanā vai paildzināšanā, un šobrīd tā ir galvenā ārstēšanas metode pacientiem ar ŠMT (2, 6, 75, 76); tas būtu jāuzsver, ne tikai tiekoties ar pacientu, bet arī pacienta tuviniekiem. Pētījums norāda, ka pacientiem ar smagāku klīnisko ainu biežāk tiek rekomendēta rehabilitācija vai arī šie pacienti ir vairāk motivēti, lai tajā iesaistītos. Palielināta motivācija varētu būt saistīta ar funkcionālu deficītu, veicot ikdienas aktivitātes, kas samazina dzīves kvalitāti, šie faktori varētu palielināt pacienta līdzestību. Lielāka pacientu grupa ar dažādu slimības smaguma izkliedi un to vērtēšanu dinamikā būtu nepieciešama rehabilitācijas efektivitātes izvērtēšanā, kur nozīmīga loma ir arī paša līdzestībai.



## 4.2. ŠMT klīnisko izpausmju dažādības saistība ar NFL

Pētījumā iesaistīta liela ŠMT grupa ar detalizēti raksturotu fenotipu un kontroles grupa, lai novērtētu NFL iespējamo izmantošanu klīniskajā praksē un turpmākajos pētījumos. Iegūtie dati apstiprina NFL plazmas koncentrāciju kā potenciālu ŠMT slimības smaguma biomarkieri.

*Sandelius et al.* (12) pētījums ziņojis, ka NFL līmenis plazmā ir saistīts ar slimības smagumu pacientiem ar ŠMT slimību, tādējādi palielinot varbūtību, ka to varētu izmantot slimības smaguma un progresēšanas uzraudzībai. Tomēr līdz šim viņu ziņotie dati nav apstiprināti atkārtotos un plašākos pētījumos. Lai samazinātu jebkādas atšķirības no pētījuma, ko veica *Sandelius et al.*, šajā darbā pacienti un kontroles grupa tika novērtēti līdzīgos apstākļos un izmantota tā pati NFL noteikšanas metode, kas tajā pašā laboratorijā pēc iepriekš aprakstīta protokola (12). Salīdzinot pētījumus, šī darba ietvaros bija iekļauts vairāk pacientu ar detalizētāku fenotipu raksturojumu un CMTNS novērtējums bija pieejams un analizēts ievērojami lielākam pacientu skaitam nekā *Sandelius et al.* pētījumā (12): pacientu skaits ar CMTNS novērtējumu / pacientu skaits kopā – *Sandelius et al.* 30/75, šī darba ietvaros 96/96. Jāatzīmē, ka CMTNS vērtējums iekļauj ne tikai klīniskā raksturojuma parametrus, bet arī neirofizioloģisko datu analīzi, kas daudzpusīgāk atspoguļo slimībai specifisko atradi. Jāņem vērā, ka NFL kā citoskeleta proteīns vairāk atspoguļos aksonāla bojājuma līmeni, kas tieši iekļauts CMTNS neirofizioloģisko datu sadaļā, norādot CMAP un SAP amplitūdas augšējās ekstremitātes nerviem (130).

Pētījums apstiprina, ka NFL koncentrācija plazmā ŠMT pacientiem ir ievērojami augstāka nekā kontroles grupā. Tāpat kā iepriekš ziņots (12), dati liecina, ka ŠMT pacientus var atšķirt no kontroles grupas, izmantojot plazmas NFL koncentrāciju. Lai izšķirtu ŠMT pacientus no kontroles grupas, AUC bija 0,881, bet līdzšinēji ziņots ievērojami zemāks AUC – 0,755 (12). Tomēr, neskatoties uz augsto AUC saskaņā ar šī pētījuma datiem, joprojām pastāv pārklāšanās starp ŠMT pacientu un kontroles grupu.

*Sandelius et al.* pētījumā (12) tika ziņota nozīmīga korelācija starp NFL koncentrāciju un slimības smagumu, kas izteikts ar CMTES un CMTNS, spēcīgāku korelāciju novēroja ar CMTES ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,0001$ ) nekā ar CMTNS ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,044$ ). Šī pētījuma dati apstiprina NFL līmeņa saistību ar ŠMT slimības smagumu, tomēr saistība bija vāja (CMTNS:  $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,012$  un CMTES:  $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,016$ ). Tā kā abi rādītāji ļoti korelēja savā starpā, netika novērota nozīmīga atšķirība starp NFL korelāciju ar CMTES vai CMTNS, par kurām ziņots *Sandelius et al.* pētījumā (12). Lai gan abi pētījumi apstiprina korelāciju starp ŠMT slimības smagumu (vērtējot ar CMTNS vai CMTES) un NFL līmeni, korelācija svārstās no vājas līdz vidējai, tāpēc ir nepieciešams vairāk datu, lai noteiktu, vai NFL līmeni plazmā var patiešām izmantot slimības progresēšanas novērtēšanai.

NfL līmenis plazmā mēreni korelēja ar vecumu ŠMT slimības pacientiem, bet šī atrade tika novērota arī kontroles grupā. Šī tendence nav negaidīta, jo ar vecumu saistīts NfL pieaugums ir daudzkārt ziņota atrade gan veseliem indivīdiem, gan dažādu slimību pacientu grupām (131). Ar vecumu saistītā NfL līmeņa paaugstināšanās varētu norādīt uz neironu bojājumu vecāka gadagājuma pacientiem, īpaši neiroloģisku slimību klātesamības gadījumā, kad NfL pieaugums ir vēl izteiktāks, taču tas var izšķirt arī vecāku pacientu populācijā pacientus no kontroles grupas (12, 132, 133). Jāņem vērā, ka NfL nav specifisks kādai slimībai un tā izdalīšanos vai līmeņa paaugstinājumu var izraisīt arī fizioloģiski procesi (11, 68, 134, 135). Līdzīgi kā *Sandelius et al.* (12), arī mūsu pētījumā netika konstatēta NfL līmeņa atšķirība starp dzimumiem ŠMT pacientu un kontroles grupā.

Pacientu ziņotais simptomu ilgums vidēji korelēja ar pacientu vecumu, vāji korelēja ar slimības smagumu un nekorelēja ar NfL līmeni. Pārmantotu slimību gadījumā pacienta vecums, nevis simptomu sākums, atspoguļo slimības ilgumu, kas var skaidrot šos iegūtos datus. Turklāt iespējami vairāki jaucējfaktori, aprēķinot pacientu ziņoto simptomu ilgumu, – pacientu uztvere un izpratne par klīnisko simptomu rašanos var atšķirties, vieglu simptomu gadījumā pacients tos var nemanīt, arī izteiktāku simptomu gadījumā var sekot neapzināta pielāgošanās funkcionālam defektam. Jāņem arī vērā, ka pacienti var neatcerēties precīzu savu pirmo simptomu rašanos un jaunāko pacientu gadījumā iespējama vecāku viedokļa ietekme par pirmo simptomu norādīšanas laiku. Visu šo faktoru kopums norāda, ka pacienta vecums ir uzticamāks neatkarīgais rādītājs nekā pacientu ziņots simptomu ilgums, jo tas var neatbilst patiesībai vairāku aprakstīto iemeslu dēļ.

Pētījuma dati liecina, ka ŠMTX1 pacientiem bija augstāks NfL līmenis plazmā, salīdzinot ar citām pētītajām ŠMT slimības apakšgrupām. Šī atšķirība nebija saistīta ar dzimumu vai slimības smagumu rādītājiem. Iespējams, ka paaugstināts NfL līmenis varētu būt radies no neironu deģenerācijas un slimības simptomātiskajām / asimptomātiskajām izpausmēm CNS, kas iepriekš ziņotas ŠMTX1 pacientiem (39), kā arī aprakstītas literatūras sadaļā. Lai gan pētījuma ŠMTX1 pacientiem izmeklēšanas un anamnēzes dati neliecināja par centrālās nervu sistēmas iesaisti, neironāls bojājums varēja būt subklīnisks un asimptomātisks. Tomēr jāņem vērā, ka tā varētu būt arī kļūdaini pozitīva atrade, jo ŠMTX1 grupas lielums bija mazs ( $n = 10$ ), to veidoja piecas sievietes un pieci vīrieši, kuru vidējais vecums bija 35,5 gadi, salīdzinot ar kopējo grupu ( $n = 96$ ), kur vidējais vecums bija nedaudz lielāks – 38,6 gadi, taču bez nozīmīgas atšķirības. Jāatzīmē, ka iegūtā statistiskā nozīmīguma vērtība  $p = 0,05$ , kas vērtē atšķirības starp grupām, varētu viegli variēt grupu, palielinot pat par vienu pacientu, kas varētu rezultēties nozīmīgu atšķirību neesamībā vai tieši pretēji. *Sandelius et al.* pētījumā (12) ar līdzīgu ŠMTX1 grupas lielumu ( $n = 11$ ) neizdevās atrast šādu saistību, to varēja ietekmēt

ŠMTX1 grupas dzimumsadalījums (deviņas sievietes un divi vīrieši), ŠMTX1 grupā vidējais vecuma bija 43,3 gadi, salīdzinot ar kopējo grupu (n = 75), kur vidējais vecums bija 46,2 gadi. Atšķirības neesamību nozīmīgi varēja ietekmēt salīdzinoši nelielais vīriešu skaits ŠMTX1 grupā. Varētu gaidīt, ka ŠMTX1 grupas vīriešiem, salīdzinot ar sievietēm, būtu smagāka klīniskā atrade, kas ir saistīta ar augstāku NfL līmeni, taču līdz šim tas nav apstiprināts. Papildu pētījumi ar lielāku ŠMTX1 pacientu grupu ar izklaidētu vecumsadalījumu būtu nepieciešami, lai precizētu šo hipotēzi par NfL atšķirībām starp ģenētiskiem slimības tipiem.

Jāatzīmē, ka NfL absolūtās koncentrācijas pētījumā bija zemākas, salīdzinot ar citiem publicētajiem NfL datiem (12, 132). Pētījumā ar 335 veselīgiem indivīdiem vecumā no 38,5 līdz 85,6 gadiem vidējais NfL līmenis plazmā bija 32,30 pg/ml (SKA: 23,15–43,95) (132). Citā pētījumā vidējais NfL līmenis plazmā veselām kontrolēm (n = 59) bija  $17,8 \pm 6,4$  pg/ml (136). Dānijā veiktais pētījums izteica priekšlikumu NfL references intervāliem veselām kontrolēm dažādās vecumgrupās; vecumgrupās 18–40, 41–65 un > 65 gadi attiecīgi 2,8–9,7 ng/l, 4,6–21,4 ng/l un 7,5–53,8 ng/l (137). Šī darba kontroles grupā ar to pašu NfL noteikšanas metodi noteiktais vidējais plazmas NfL līmenis bija 5,2 pg/ml, kas atbilst ieteiktajiem references intervāliem. Mērījumu dažādība var būt skaidrojama ar faktu, ka mērījumi pētījumos no dažādām laboratorijām nebija standartizēti viens pret otru un sertificēti references intervāli un / vai metodes globālai standartizācijai vēl nav pieejamas. Tas uzsvēr nepieciešamību standartizēt testu un NfL līmeņa robežvērtības starp laboratorijām, pirms tas ir droši izmantojams klīniskajā praksē, kā arī aktualizē nepieciešamību rādītājus dinamikā vērtēt vienas laboratorijas ietvaros.

Vienam ŠMT1A pacientam (61 gadu vecam vīrietim) bija ievērojami paaugstināts NfL līmenis plazmā (84,4 pg/ml) un klīniski vidēji smags fenotips (CMTNSv2 18). Šim pacientam bija aizdomas par blakusslimību – HIDP. Iegūtas neiropātijas (piemēram, HIDP) vienlaicīga rašanās pacientiem ar pārmantotu neiropātiju ir jau iepriekš novērota un ziņota atrade vairākos gadījumos (138–140). Šīs līdzās patstāvēšanas un simptomu pārklāšanās dēļ šādus pacientu gadījumus ir grūti diagnosticēt un nereti pacientiem gadiem ir neprecizēta diagnoze. Par vienu izņēmuma gadījumu ar NfL izteiktu paaugstinājumu starp ŠMT pacientiem tika ziņots arī *Sandelius et al.* pētījumā (12), taču netika atrasts iemesls pacienta paaugstinātajam NfL līmenim atšķirībā no mūsu pētījuma.

Pētnieciskā darba dati norāda, ka NfL līmenis ir daudzsološs biomarķieris ŠMT slimības pacientiem. Tomēr turpmākai NfL izmantošanai kā biomarķierim atsevišķi vai kombinācijā ar citiem biomarķieriem vispirms ir jāatrisina vairāki jautājumi: NfL līmeņa pārklāšanās starp ŠMT pacientu un kontroles grupu; metodes standartizācijas trūkums un robežvērtības, kas ir būtisks aspekts tā izmantošanai klīniskos apstākļos; NfL nespecifiskums – tas ir paaugstināts

dažādu neiroloģisku slimību gadījumā; kā arī kopumā ne ļoti izteiktā korelācija ar slimības smagumu. Turklāt šobrīd nav zināms, vai var izmantot NfL līmeņa izmaiņas laika gaitā, lai novērtētu slimības progresēšanu īstermiņā un / vai ilgtermiņā. Svarīgi atzīmēt, ka ir nepieciešams garengriezuma pētījums ar NfL, ne tikai lai apstiprinātu tā spēju atspoguļot neironu bojājumu, bet arī lai spriestu par NfL līmeņa potenciālu novērtēt slimības progresēšanu.

## Secinājumi

1. ŠMT slimība vienlīdz bieži sastopama vīriešiem un sievietēm, pirmās izpausmes sākas pusaudžu vecumā, klīniskā aina izteikti variabla ar perifēras polineuropātijas galvenajām pazīmēm, savukārt neirofizioloģiskā atrade iedalāma prevalējoši aksonālā vai demielinizējošā bojājumā, atsevišķos gadījumos jauktā.
2. ŠMT pacientu grupā visbiežāk apstiprinātie ģenētiskie tipi bija ŠMT1A un ŠMTX1. Ģenētiskā tipa saistība ar klīnisko atradi netika identificēta, taču ŠMTX1 grupas pacientiem, prevalējoši vīriešiem, bija tendence uz smagāku klīnisko ainu, salīdzinot ar citiem ŠMT pacientiem.
3. NfL koncentrācija plazmā ŠMT pacientiem ir ievērojami augstāka nekā kontroles grupā, taču rezultāts var pārklāties starp minētajām grupām. NfL līmenis ir saistīts ar ŠMT slimības smagumu, taču saistība ir vāja, kā arī neatšķiras starp dažādiem ģenētiskajiem tiem.

## **Publikācijas un ziņojumi par promocijas darba tēmu**

### **Uzstāšanās starptautiskā un vietējās nozīmes zinātniskajā konferencē ar stenda referātu:**

1. Millere, E., Seile, D., Kupats, E., Milta, S., Mičule, I., Gailite, L., Kenina, V. 2021. Memory Performance in Charcot-Marie-Tooth Disease Patients, Riga Stradins University International Research Conference on Medical and Health Care Sciences “Knowledge for Use in Practice”, Riga, Latvia.
2. Millere, E., Kupats, E., Kazaine, I., Micule, I., Rots, D., Gailite, L., Kurjane, N., Kenina, V. 2019. Neuropathic Pain and Clinical Characteristics in Charcot-Marie-Tooth Disease Subtypes, Peripheral Nerve Society Annual Meeting Genoa, Italy, Abstract book, 345.

### **Uzstāšanās starptautiskā un vietējās nozīmes zinātniskajā konferencē ar mutisku referātu:**

1. Millere, E., Kupats, E., Rots, D., Šetlere, S., Mičule, I., Gailite, L., Kenina, V. 2021. Diagnostic challenges in hereditary peripheral neuropathy in Latvia, Riga Stradins University International Research Conference on Medical and Health Care Sciences “Knowledge for Use in Practice”, Riga, Latvia.
2. Setlere, S., Millere, E., Kupats, E., Rots, D., Mičule, I., Gailite, L., Kenina, V. 2021. Genotype – phenotype associations in Charcot-Marie-Tooth disease. 79th Scientific Conference of the University of Latvia.
3. Millere, E., Seile, D., Kupats, E., Gailīte, L., Ķēniņa, V. 2020. Anxiety among Charcot-Marie-Tooth disease patients. 78th International Scientific Conference of the University of Latvia; Journal Medicina (Kaunas) 2020; 56(Supplement 1):121.
4. Millere, E., Kupats, E., Mičule, I., Kazaine, I., Rots, D., Gailīte, L., Šterna, O., Kurjāne, N., Ķēniņa, V. 2019. Neuropathic Pain in Hereditary Peripheral Neuropathy – Correlation with Clinical, Genetic and Neurophysiological Findings, Riga Stradins University Research week, Riga, Latvia, Abstract book, 285.
5. Millere, E., Šetlere, S., Keniņa, V. 2018. Coexistence of Charcot-Marie-Tooth disease and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy – Latvian experience, Kaunas, Lithuania, 9th Baltic Congress of Neurology.

### **Zinātniskās publikācijas izdevumos, kas iekļauti starptautiskajās datubāzēs:**

1. Millere, E., Rots, D., Simrén, J., Ashton, N. J., Kupats, E., Micule, I., Priedite, V., Kurjane, N., Blennow, K., Gailite, L. et al. 2021. Plasma neurofilament light chain as a potential biomarker in Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur. J. Neurol.*, 28, 974–981.
2. Kovale, S., Terauda, R., Millere, E., Taurina, G., Murmane, D., Isakova, J., Kenina, V. and Gailite, L. 2021. GJB1 Gene Analysis in Two Extended Families with X-Linked Charcot-Marie-Tooth Disease. *Case Rep. Neurol.*, 13, 422–428.
3. Millere, E., Kupats, E., Micule, I., Gailite, L. and Kenina V. 2022. Phenotypic variability and diagnostic characteristics in inherited peripheral neuropathy in Latvia. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. *Natural, Exact, and Applied Sciences*. 76, 2, 232–238.

## Literatūras saraksts

1. Kazamel, M. and Boes, C. J. 2015. Charcot Marie Tooth disease (CMT): historical perspectives and evolution. *J. Neurol.*, 262, 801–805. doi: 10.1007/s00415-014-7490-9.
2. Bird, T. D. 2021. Charcot-Marie-Tooth ( CMT ) Hereditary Neuropathy Overview 1. Clinical Characteristics of Charcot-Marie-Tooth (CMT) Hereditary Neuropathy.
3. Pipis, M., Rossor, A. M., Laura, M. and Reilly, M. M. 2019. Next-generation sequencing in Charcot-Marie-Tooth disease: opportunities and challenges. *Nat. Rev. Neurol.*, 15, 644–656. doi: 10.1038/s41582-019-0254-5.
4. Ramchandren, S. 2017. Charcot-Marie-Tooth Disease and Other Genetic Polyneuropathies. *Contin. Lifelong Learn. Neurol.*, 23, 1360–1377. doi: 10.1212/CON.0000000000000529.
5. Morena, J., Gupta, A. and Hoyle, J. C. 2019. Charcot-Marie-Tooth: From Molecules to Therapy. *Int. J. Mol. Sci.*, 20, 3419. doi: 10.3390/ijms20143419.
6. Corrado, B., Ciardi, G. and Bargigli, C. 2016. Rehabilitation Management of the Charcot-Marie-Tooth Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)*, 95, e3278–e3278. doi: 10.1097/MD.00000000000003278.
7. Rossor, A. M., Shy, M. E. and Reilly, M. M. 2020. Are we prepared for clinical trials in Charcot-Marie-Tooth disease? *Brain Res.*, 1729, 146625. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146625>.
8. Byrne, L. M., Rodrigues, F. B., Blennow, K., Durr, A., Leavitt, B. R., Roos, R. A. C., Scahill, R. I., Tabrizi, S. J., Zetterberg, H., Langbehn, D. et al. 2017. Neurofilament light protein in blood as a potential biomarker of neurodegeneration in Huntington's disease: a retrospective cohort analysis. *Lancet. Neurol.*, 16, 601–609. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30124-2.
9. Mariotto, S., Farinazzo, A., Magliozzi, R., Alberti, D., Monaco, S. and Ferrari, S. 2018. Serum and cerebrospinal neurofilament light chain levels in patients with acquired peripheral neuropathies. *J. Peripher. Nerv. Syst.*, 23, 174–177. doi: 10.1111/jns.12279.
10. Benatar, M., Wu, J., Andersen, P. M., Lombardi, V. and Malaspina, A. 2018. Neurofilament light: A candidate biomarker of presymptomatic amyotrophic lateral sclerosis and phenoconversion. *Ann. Neurol.*, 84, 130–139. doi: 10.1002/ana.25276.
11. Preische, O., Schultz, S. A., Apel, A., Kuhle, J., Kaeser, S. A., Barro, C., Gräber, S., Kuder-Buletta, E., LaFougere, C., Laske, C. et al. 2019. Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer's disease. *Nat. Med.*, 25, 277–283. doi: 10.1038/s41591-018-0304-3.
12. Sandelius, Å., Zetterberg, H., Blennow, K., Adutori, R., Malaspina, A., Laura, M., Reilly, M. M. and Rossor, A. M. 2018. Plasma neurofilament light chain concentration in the inherited peripheral neuropathies. *Neurology*, 90, e518–e524. doi: 10.1212/WNL.0000000000004932.
13. Tavee, J. 2019. Chapter 14 – Nerve conduction studies: Basic concepts. In Levin, K. H., Chauvel, P. (eds), *Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects*, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier, 160, 217–224.
14. Vinik, A., Ullal, J., Parson, H. and Casellini, C. 2006. Clinical Manifestations and Current Treatment Options for Diabetic Neuropathies. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, 2, 269–281. doi: 10.1038/ncpendmet0142.
15. Manganelli, F., Pisciotto, C., Reilly, M. M., Tozza, S., Schenone, A., Fabrizi, G. M., Cavallaro, T., Vita, G., Padua, L., Gemignani, F. et al. 2016. Nerve conduction velocity in CMT1A: what else can we tell? *Eur. J. Neurol.*, 23, 1566–1571. doi: 10.1111/ene.13079.
16. Banchs, I., Casasnovas, C., Albertí, A., de Jorge, L., Povedano, M., Montero, J., Martínez-Matos, J.A. and Volpini, V. 2009. Diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2009, 985415. doi: 10.1155/2009/985415.

17. Rudnik-Schöneborn, S., Auer-Grumbach, M. and Senderek, J. 2020. Charcot-Marie-Tooth disease and hereditary motor neuropathies – Update 2020. *Medizinische Genet.*, 32, 207–219. doi: doi:10.1515/medgen-2020-2038.
18. Reilly, M. M. 2009. Classification and diagnosis of the inherited neuropathies. *Ann. Indian Acad. Neurol.*, 12, 80–88. doi: 10.4103/0972-2327.53075.
19. Magy, L., Mathis, S., Le Masson, G., Goizet, C., Tazir, M. and Vallat, J.-M. 2018. Updating the classification of inherited neuropathies. *Neurology*, 90, e870 LP-e876. doi: 10.1212/WNL.0000000000005074.
20. Vallat, J.-M., Goizet, C., Magy, L. and Mathis, S. 2015. Too many numbers and complexity: Time to update the classifications of neurogenetic disorders? *J. Med. Genet.*, 53. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103477.
21. Nam, S. H. and Choi, B.-O. 2019. Clinical and genetic aspects of Charcot-Marie-Tooth disease subtypes. *Precis Futur. Med*, 3, 43–68. doi: 10.23838/pfm.2018.00163.
22. Murakami, T. and Sunada, Y. 2019. Schwann Cell and the Pathogenesis of Charcot-Marie-Tooth Disease. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1190, 301–321. doi: 10.1007/978-981-32-9636-7\_19.
23. Chanson, J.-B., Echaniz-Laguna, A., Blanc, F., Lacour, A., Ballonzoli, L., Kremer, S., Namer, I.-J., Lannes, B., Tranchant, C., Vermersch, P. et al. 2013. Central nervous system abnormalities in patients with PMP22 gene mutations: a prospective study. *J. Neurol. Neurosurg. & Psychiatry*, 84, 392 LP – 397. doi: 10.1136/jnnp-2012-303725.
24. Van Paassen, B. W., van der Kooi, A. J., van Spaendonck-Zwarts, K. Y., Verhamme, C., Baas, F. and de Visser, M. 2014. PMP22 related neuropathies: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies. *Orphanet J. Rare Dis.*, 9, 38. doi: 10.1186/1750-1172-9-38.
25. Sarao, M. S., Elnahry, A. G. and Sharma, S. 2021. Adie Syndrome. In. Treasure Island (FL).
26. Larrea, D., Pera, M., Gonnelli, A., Quintana-Cabrera, R., Akman, H. O., Guardia-Laguarta, C., Velasco, K. R., Area-Gomez, E., Dal Bello, F., de Stefani, D. et al. 2019. MFN2 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease alter mitochondria-associated ER membrane function but do not impair bioenergetics. *Hum. Mol. Genet.*, 28, 1782–1800. doi: 10.1093/hmg/ddz008.
27. Dorn, G. W. 2020. Mitofusin 2 Dysfunction and Disease in Mice and Men. *Front. Physiol.*, 11.
28. Bombelli, F., Stojkovic, T., Dubourg, O., Echaniz-Laguna, A., Tardieu, S., Larcher, K., Amati-Bonneau, P., Latour, P., Vignal, O., Cazeneuve, C. et al. 2014. Charcot-Marie-Tooth disease type 2A: from typical to rare phenotypic and genotypic features. *JAMA Neurol.*, 71, 1036–1042. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.629.
29. Peeters, K., Chamova, T., Tournev, I. and Jordanova, A. 2017. Axonal neuropathy with neuromyotonia: there is a HINT. *Brain*, 140, 868–877. doi: 10.1093/brain/aww301.
30. Zimoń, M., Baets, J., Almeida-Souza, L., de Vriendt, E., Nikodinovic, J., Parman, Y., Battaloglu, E., Matur, Z., Guerguelcheva, V., Tournev, I. et al. 2012. Loss-of-function mutations in HINT1 cause axonal neuropathy with neuromyotonia. *Nat. Genet.*, 44, 1080–1083. doi: 10.1038/ng.2406.
31. Zimoń, M., Battaloglu, E., Parman, Y., Erdem, S., Baets, J., de Vriendt, E., Atkinson, D., Almeida-Souza, L., Deconinck, T., Ozes, B. et al. 2015. Unraveling the genetic landscape of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth neuropathies using a homozygosity mapping approach. *Neurogenetics*, 16, 33–42. doi: 10.1007/s10048-014-0422-0.
32. De Aguiar Coelho Silva Madeiro, B., Peeters, K., Santos de Lima, E. L., Amor-Barris, S., de Vriendt, E., Jordanova, A., Cartaxo-Muniz, M. T. and da Cunha Correia, C. 2021. HINT1 founder mutation causing axonal neuropathy with neuromyotonia in South America: A case report. *Mol. Genet. Genomic Med.*, 9, e1783. doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1783>.



33. Hobbelink, S. M. R., Brockley, C. R., Kennedy, R. A., Carroll, K., de Valle, K., Rao, P., Davis, M. R., Laing, N. G., Voermans, N. C., Ryan, M. M. et al. 2018. Dejerine-Sottas disease in childhood-Genetic and sonographic heterogeneity. *Brain Behav.*, 8, e00919–e00919. doi: 10.1002/brb3.919.
34. Auer-Grumbach, M., Fischer, C., Papić, L., John, E., Plecko, B., Bittner, R. E., Bernert, G., Pieber, T. R., Miltenberger, G., Schwarz, R. et al. 2008. Two novel mutations in the GDAP1 and PRX genes in early onset Charcot-Marie-Tooth syndrome. *Neuropediatrics*, 39, 33–38. doi: 10.1055/s-2008-1077085.
35. Sevilla, T., Sivera, R., Martínez-Rubio, D., Lupo, V., Chumillas, M. J., Calpena, E., Dopazo, J., Vílchez, J. J., Palau, F. and Espinós, C. 2015. The EGR2 gene is involved in axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur. J. Neurol.*, 22, 1548–1555. doi: <https://doi.org/10.1111/ene.12782>.
36. Tian, D., Zhao, Y., Zhu, R., Li, Q. and Liu, X. 2021. Systematic review of CMTX1 patients with episodic neurological dysfunction. *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 8, 213–223. doi: <https://doi.org/10.1002/acn3.51271>.
37. Kasselimis, D., Karadima, G., Angelopoulou, G., Breza, M., Tsolakopoulos, D., Potagas, C., Panas, M. and Koutsis, G. 2020. Evidence for Cognitive Deficits in X-Linked Charcot-Marie-Tooth Disease. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 26, 294–302. doi: 10.1017/S1355617719001188.
38. Kovale, S., Terauda, R., Millere, E., Taurina, G., Murmane, D., Isakova, J., Kenina, V. and Gailite, L. 2021. *GJB1* Gene Analysis in Two Extended Families with X-Linked Charcot-Marie-Tooth Disease. *Case Rep. Neurol.*, 13, 422–428. doi: 10.1159/000515170.
39. Abrams, C. *GJB1 Disorders: Charcot Marie Tooth Neuropathy (CMT1X) and Central Nervous System Phenotypes*. Adam, M., Ardinger, H., Pagon, R., Al, E. (eds) Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
40. Kleopa, K. A., Abrams, C. K. and Scherer, S. S. 2012. How do mutations in *GJB1* cause X-linked Charcot-Marie-Tooth disease? *Brain Res.*, 1487, 198–205. doi: 10.1016/j.brainres.2012.03.068.
41. Pitceathly, R. D. S., Murphy, S. M., Cottenie, E., Chalasani, A., Sweeney, M. G., Woodward, C., Mudanohwo, E. E., Hargreaves, I., Heales, S., Land, J. et al. 2012. Genetic dysfunction of MT-ATP6 causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology*, 79, 1145–1154. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182698d8d.
42. Pareyson, D. and Marchesi, C. 2009. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol.*, 8, 654–667. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70110-3.
43. Lupo, V., Frasquet, M., Sánchez-Monteagudo, A., Pelayo-Negro, A. L., García-Sobrino, T., Sedano, M. J., Pardo, J., Misiago, M., García-García, J., Sobrido, M. J. et al. 2018. Characterising the phenotype and mode of inheritance of patients with inherited peripheral neuropathies carrying MME mutations. *J. Med. Genet.*, 55, 814 LP – 823. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105650.
44. Chung, T., Prasad, K. and Lloyd, T. E. 2014. Peripheral neuropathy: clinical and electrophysiological considerations. *Neuroimaging Clin. N. Am.*, 24, 49–65. doi: 10.1016/j.nic.2013.03.023.
45. Küçükali, C. I., Kürtüncü, M., Akçay, H. İ., Tüzün, E. and Öge, A. E. 2015. Peripheral nerve hyperexcitability syndromes. *Rev. Neurosci.*, 26, 239–251. doi: 10.1515/revneuro-2014-0066.
46. Koike, H. and Katsuno, M. 2020. Pathophysiology of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Insights into Classification and Therapeutic Strategy. *Neurol. Ther.*, 9, 213–227. doi: 10.1007/s40120-020-00190-8.
47. Van den Bergh, P. Y. K., van Doorn, P. A., Hadden, R. D. M., Avau, B., Vankrunkelsven, P., Allen, J. A., Attarian, S., Blomkwist-Markens, P. H., Cornblath, D. R., Eftimov, F. et al. 2021. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force – Second revision. *Eur. J. Neurol.*, 28, 3556–3583. doi: <https://doi.org/10.1111/ene.14959>.

48. Kang, J. H., Kim, H. J. and Lee, E. R. 2013. Electrophysiological evaluation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and Charcot-Marie-Tooth type 1: dispersion and correlation analysis. *J. Phys. Ther. Sci.*, 25, 1265–1268. doi: 10.1589/jpts.25.1265.
49. Rudnik-Schöneborn, S., Tölle, D., Senderek, J., Eggermann, K., Elbracht, M., Kornak, U., von der Hagen, M., Kirschner, J., Leube, B., Müller-Felber, W. et al. 2016. Diagnostic algorithms in Charcot-Marie-Tooth neuropathies: experiences from a German genetic laboratory on the basis of 1206 index patients. *Clin. Genet.*, 89, 34–43. doi: 10.1111/cge.12594.
50. Felice, K. J., Whitaker, C. H. and Khorasanizadeh, S. 2021. Diagnostic yield of advanced genetic testing in patients with hereditary neuropathies: A retrospective single-site study. *Muscle Nerve*, 64, 454–461. doi: 10.1002/mus.27368.
51. Saporta, A. S. D., Sottile, S. L., Miller, L. J., Feely, S. M. E., Siskind, C. E. and Shy, M. E. 2011. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann. Neurol.*, 69, 22–33. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.22166>.
52. Fridman, V., Bundy, B., Reilly, M. M., Pareyson, D., Bacon, C., Burns, J., Day, J., Feely, S., Finkel, R. S., Grider, T. et al. 2015. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross-sectional analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 86, 873–878. doi: 10.1136/jnnp-2014-308826.
53. Martin, A. R., Williams, E., Foulger, R. E., Leigh, S., Daugherty, L. C., Niblock, O., Leong, I. U. S., Smith, K. R., Gerasimenko, O., Haraldsdottir, E. et al. 2019. PanelApp crowdsources expert knowledge to establish consensus diagnostic gene panels. *Nat. Genet.*, 51, 1560–1565. doi: 10.1038/s41588-019-0528-2.
54. Laurá, M., Pipis, M., Rossor, A. M. and Reilly, M. M. 2019. Charcot-Marie-Tooth disease and related disorders: an evolving landscape. *Curr. Opin. Neurol.*, 32, 641–650. doi: 10.1097/WCO.0000000000000735.
55. Tomaselli, P. J., Rossor, A. M., Horga, A., Jaunmuktane, Z., Carr, A., Saveri, P., Piscosquito, G., Pareyson, D., Laura, M., Blake, J. C. et al. 2017. Mutations in noncoding regions of GJB1 are a major cause of X-linked CMT. *Neurology*, 88, 1445–1453. doi: 10.1212/WNL.0000000000003819.
56. Pareyson, D. and Shy, M. E. 2018. Neurofilament light, biomarkers, and Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology*, 90, 257–259. doi: 10.1212/WNL.0000000000004936.
57. Lombardi, V., Querin, G., Ziff, O. J., Zampedri, L., Martinelli, I., Heller, C., Foiani, M., Bertolin, C., Lu, C.-H., Malik, B. et al. 2019. Muscle and not neuronal biomarkers correlate with severity in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology*, 92, e1205 LP-e1211. doi: 10.1212/WNL.0000000000007097.
58. Fledrich, R., Mannil, M., Leha, A., Ehbrecht, C., Solari, A., Pelayo-Negro, A. L., Berciano, J., Schlotter-Weigel, B., Schnizer, T. J., Prukop, T. et al. 2017. Biomarkers predict outcome in Charcot-Marie-Tooth disease 1A. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 88, 941–952. doi: 10.1136/jnnp-2017-315721.
59. Kugathasan, U., Evans, M. R. B., Morrow, J. M., Sinclair, C. D. J., Thornton, J. S., Yousry, T. A., Hornemann, T., Suriyanarayanan, S., Owusu-Ansah, K., Lauria, G. et al. 2019. Development of MRC Centre MRI calf muscle fat fraction protocol as a sensitive outcome measure in Hereditary Sensory Neuropathy Type 1. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 90, 895–906. doi: 10.1136/jnnp-2018-320198.
60. Morrow, J. M., Sinclair, C. D. J., Fischmann, A., Machado, P. M., Reilly, M. M., Yousry, T. A., Thornton, J. S. and Hanna, M. G. 2016. MRI biomarker assessment of neuromuscular disease progression: a prospective observational cohort study. *Lancet. Neurol.*, 15, 65–77. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00242-2.
61. Mankodi, A., Bishop, C. A., Auh, S., Newbould, R. D., Fischbeck, K. H. and Janiczek, R. L. 2016. Quantifying disease activity in fatty-infiltrated skeletal muscle by IDEAL-CPMG in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.*, 26, 650–658. doi: 10.1016/j.nmd.2016.07.013.

62. Kim, H. S., Yoon, Y. C., Choi, B.-O., Jin, W. and Cha, J. G. 2019. Muscle fat quantification using magnetic resonance imaging: case-control study of Charcot-Marie-Tooth disease patients and volunteers. *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle*, 10, 574–585. doi: 10.1002/jcsm.12415.
63. Rossor, A. M., Sandelius, A., Adiutori, R., Malaspina, A., Blennow, K., Zetterberg, H. and Reilly, M. M. 2018. Plasma neurofilament light chain levels are raised in patients with inherited peripheral neuropathy and correlate with disease severity. *Neuromuscul. Disord.*, 28, S23. doi: 10.1016/S0960-8966(18)30356-0.
64. Rossor, A. M., Lu, C.-H., Petzold, A., Malaspina, A., Laura, M., Greensmith, L. and Reilly, M. M. 2016. Plasma neurofilament heavy chain is not a useful biomarker in Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve*, 53, 972–975. doi: 10.1002/mus.25124.
65. Notturmo, F., Capasso, M., DeLauretis, A., Carpo, M. and Uncini, A. 2009. Glial fibrillary acidic protein as a marker of axonal damage in chronic neuropathies. *Muscle Nerve*, 40, 50–54. doi: 10.1002/mus.21323.
66. Wang, H., Davison, M., Wang, K., Xia, T.-H., Kramer, M., Call, K., Luo, J., Wu, X., Zuccarino, R., Bacon, C. et al. 2020. Transmembrane protease serine 5: a novel Schwann cell plasma marker for CMT1A. *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 7, 69–82. doi: 10.1002/acn3.50965.
67. Wieske, L., Smyth, D., Lunn, M. P., Eftimov, F. and Teunissen, C. E. 2021. Fluid Biomarkers for Monitoring Structural Changes in Polyneuropathies: Their Use in Clinical Practice and Trials. *Neurotherapeutics*. doi: 10.1007/s13311-021-01136-0.
68. Kušnierová, P., Zeman, D., Hradílek, P., Čábal, M. and Zapletalová, O. 2019. Neurofilament levels in patients with neurological diseases: A comparison of neurofilament light and heavy chain levels. *J. Clin. Lab. Anal.*, 33, e22948–e22948. doi: 10.1002/jcla.22948.
69. Khalil, M., Teunissen, C. E., Otto, M., Piehl, F., Sormani, M. P., Gattringer, T., Barro, C., Kappos, L., Comabella, M., Fazekas, F. et al. 2018. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat. Rev. Neurol.*, 14, 577–589. doi: 10.1038/s41582-018-0058-z.
70. Maia, L. F., Maceski, A., Conceição, I., Obici, L., Magalhães, R., Cortese, A., Leppert, D., Merlini, G., Kuhle, J. and Saraiva, M. J. 2020. Plasma neurofilament light chain: an early biomarker for hereditary ATTR amyloid polyneuropathy. *Amyloid*, 27, 97–102. doi: 10.1080/13506129.2019.1708716.
71. Bergman, J., Dring, A., Zetterberg, H., Blennow, K., Norgren, N., Gilthorpe, J., Bergenheim, T. and Svenningsson, A. 2016. Neurofilament light in CSF and serum is a sensitive marker for axonal white matter injury in MS. *Neurol. Neuroimmunol. neuroinflammation*, 3, e271. doi: 10.1212/NXI.0000000000000271.
72. Barp, A., Ferrero, A., Casagrande, S., Morini, R. and Zuccarino, R. 2021. Circulating Biomarkers in Neuromuscular Disorders: What Is Known, What Is New. *Biomol.*, 11. doi: 10.3390/biom11081246.
73. Niezgodá, A., Michalak, S., Losy, J., Kalinowska-Łyszczarz, A. and Kozubski, W. 2017. sNCAM as a specific marker of peripheral demyelination. *Immunol. Lett.*, 185, 93–97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.03.011>.
74. Wang, H., Davison, M., Wang, K., Xia, T., Call, K. M., Luo, J., Wu, X., Zuccarino, R., Bacha, A., Bai, Y. et al. 2021. MicroRNAs as Biomarkers of Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A. *Neurology*, 97, e489 LP-e500. doi: 10.1212/WNL.00000000000012266.
75. Pisciotta, C., Saveri, P. and Pareyson, D. 2021. Challenges in Treating Charcot-Marie-Tooth Disease and Related Neuropathies: Current Management and Future Perspectives. *Brain Sci.*, 11, 1447. doi: 10.3390/brainsci11111447.
76. Kenis-Coskun, O. and Matthews, D. J. 2016. Rehabilitation issues in Charcot-Marie-Tooth disease. *J. Pediatr. Rehabil. Med.*, 9, 31–34. doi: 10.3233/PRM-160359.
77. Garrison, S. R., Korownyk, C. S., Kolber, M. R., Allan, G. M., Musini, V. M., Sekhon, R. K. and Dugré, N. 2020. Magnesium for skeletal muscle cramps. *Cochrane database Syst. Rev.*, 9, CD009402. doi: 10.1002/14651858.CD009402.pub3.

78. Chetlin, R. D., Gutmann, L., Tarnopolsky, M., Ullrich, I. H. and Yeater, R. A. 2004. Resistance training effectiveness in patients with Charcot-Marie-Tooth disease: recommendations for exercise prescription. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 85, 1217–1223. doi: 10.1016/j.apmr.2003.12.025.
79. Guillebastre, B., Calmels, P. and Rougier, P. R. 2011. Assessment of appropriate ankle-foot orthoses models for patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, 90, 619–627. doi: 10.1097/PHM.0b013e31821f7172.
80. Rose, K. J., Raymond, J., Refshauge, K., North, K. N. and Burns, J. 2010. Serial night casting increases ankle dorsiflexion range in children and young adults with Charcot-Marie-Tooth disease: a randomised trial. *J. Physiother.*, 56, 113–119. doi: 10.1016/s1836-9553(10)70041-2.
81. Refshauge, K. M., Raymond, J., Nicholson, G. and van den Dolder, P. A. 2006. Night splinting does not increase ankle range of motion in people with Charcot-Marie-Tooth disease: a randomised, cross-over trial. *Aust. J. Physiother.*, 52, 193–199. doi: 10.1016/s0004-9514(06)70028-9.
82. Videler, A., Eijffinger, E., Nollet, F. and Beelen, A. 2012. A thumb opposition splint to improve manual dexterity and upper-limb functioning in Charcot-Marie-Tooth disease. *J. Rehabil. Med.*, 44, 249–253. doi: 10.2340/16501977-0932.
83. Pfeffer, G. B., Gonzalez, T., Brodsky, J., Campbell, J., Coetzee, C., Conti, S., Guyton, G., Herrmann, D. N., Hunt, K., Johnson, J. et al. 2020. A Consensus Statement on the Surgical Treatment of Charcot-Marie-Tooth Disease. *Foot ankle Int.*, 41, 870–880. doi: 10.1177/1071100720922220.
84. Attarian, S., Young, P., Brannagan, T. H., Adams, D., van Damme, P., Thomas, F. P., Casanovas, C., Tard, C., Walter, M. C., Péréon, Y. et al. 2021. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of PXT3003 for the treatment of Charcot-Marie-Tooth type 1A. *Orphanet J. Rare Dis.*, 16, 433. doi: 10.1186/s13023-021-02040-8.
85. Sargiannidou, I., Kagiava, A. and Kleopa, K. A. 2020. Gene therapy approaches targeting Schwann cells for demyelinating neuropathies. *Brain Res.*, 1728, 146572. doi: 10.1016/j.brainres.2019.146572.
86. Fridman, V. and Saporta, M. A. 2021. Mechanisms and Treatments in Demyelinating CMT. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.*, 18, 2236–2268. doi: 10.1007/s13311-021-01145-z.
87. McCray, B. A. and Scherer, S. S. 2021. Axonal Charcot-Marie-Tooth Disease: from Common Pathogenic Mechanisms to Emerging Treatment Opportunities. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.*, 18, 2269–2285. doi: 10.1007/s13311-021-01099-2.
88. Sahenk, Z. and Ozes, B. 2020. Gene therapy to promote regeneration in Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain Res.*, 1727, 146533. doi: 10.1016/j.brainres.2019.146533.
89. Novello, B. J., Pobre, T. 2022. Electrodiagnostic Evaluation Of Peripheral Neuropathy. In *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.*
90. Murphy, S. M., Herrmann, D. N., McDermott, M. P., Scherer, S. S., Shy, M. E., Reilly, M. M. and Pareyson, D. 2011. Reliability of the CMT neuropathy score (second version) in Charcot-Marie-Tooth disease. *J. Peripher. Nerv. Syst.*, 16, 191–198. doi: 10.1111/j.1529-8027.2011.00350.x.
91. Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B. W. and Löwe, B. 2006. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch. Intern. Med.*, 166, 1092–1097. doi: 10.1001/archinte.166.10.1092.
92. Gualtieri, C. T. and Johnson, L. G. 2006. Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery, CNS Vital Signs. *Arch. Clin. Neuropsychol.*, 21, 623–643. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.05.007>.
93. Rovite, V., Wolff-Sagi, Y., Zaharenko, L., Nikitina-Zake, L., Grens, E. and Klovins, J. 2018. Genome Database of the Latvian Population (LGDB): Design, Goals, and Primary Results. *J. Epidemiol.*, 28, 353–360. doi: 10.2188/jea.JE20170079.

94. Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W. W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E. et al. 2015. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.*, 17, 405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30.
95. R Core Team, R Foundation for Statistical Computing 2013. R: A language and environment for statistical computing.
96. Diedenhofen, B. and Musch, J. 2015. Cocor: A Comprehensive Solution for the Statistical Comparison of Correlations. *PLoS One*, 10, e0121945.
97. Robin, X., Turck, N., Hainard, A., Tiberti, N., Lisacek, F., Sanchez, J.-C. and Müller, M. 2011. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*, 12, 77. doi: 10.1186/1471-2105-12-77.
98. Ogden, T. L. 2010. Handling results below the level of detection. *Ann. Occup. Hyg.*, 54, 255–256. doi: 10.1093/annhyg/mep099.
99. Huston, C. and Juarez-Colunga, E. 2009. Guidelines for computing summary statistics for datasets containing non-detects.
100. Theadom, A., Roxburgh, R., MacAulay, E., O’Grady, G., Burns, J., Parmar, P., Jones, K., Rodrigues, M. and Group, I. C. M. T. R. 2019. Prevalence of Charcot-Marie-Tooth disease across the lifespan: a population-based epidemiological study. *BMJ Open*, 9, e029240–e029240. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029240.
101. Barreto, L. C. L. S., Oliveira, F. S., Nunes, P. S., de França Costa, I. M. P., Garcez, C. A., Goes, G. M., Neves, E. L. A., de Souza Siqueira Quintans, J. and de Souza Araújo, A. A. 2016. Epidemiologic Study of Charcot-Marie-Tooth Disease: A Systematic Review. *Neuroepidemiology*, 46, 157–165. doi: 10.1159/000443706.
102. Reuter, C. M., Kohler, J. N., Bonner, D., Zastrow, D., Fernandez, L., Dries, A., Marwaha, S., Davidson, J., Brokamp, E., Herzog, M. et al. 2019. Yield of whole exome sequencing in undiagnosed patients facing insurance coverage barriers to genetic testing. *J. Genet. Couns.*, 28, 1107–1118. doi: 10.1002/jgc4.1161.
103. Attarian, S., Vallat, J.-M., Magy, L., Funalot, B., Gonnaud, P.-M., Lacour, A., Péréon, Y., Dubourg, O., Pouget, J., Micallef, J. et al. 2014. An exploratory randomised double-blind and placebo-controlled phase 2 study of a combination of baclofen, naltrexone and sorbitol (PXT3003) in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Orphanet J. Rare Dis.*, 9, 199. doi: 10.1186/s13023-014-0199-0.
104. Millere, E., Gribuste, L., Kazaine, I., Strautmanis, J., Gailite, L. and Kenina, V. 2020. Clinical and neurophysiological spectrum of polyneuropathies in children. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 54, 466–470. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0068.
105. Bacquet, J., Stojkovic, T., Boyer, A., Martini, N., Audic, F., Chabrol, B., Salort-Campana, E., Delmont, E., Desvignes, J.-P., Verschueren, A. et al. 2018. Molecular diagnosis of inherited peripheral neuropathies by targeted next-generation sequencing: molecular spectrum delineation. *BMJ Open*, 8, e021632–e021632. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021632.
106. Padilha, J. P. D., Brasil, C. S., Hoefel, A. M. L., Winckler, P. B., Donis, K. C., Brusius-Facchin, A. C. and Saute, J. A. M. 2020. Diagnostic yield of targeted sequential and massive panel approaches for inherited neuropathies. *Clin. Genet.*, 98, 185–190. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.13793>.
107. Arteché-López, A., Ávila-Fernández, A., Romero, R., Riveiro-Álvarez, R., López-Martínez, M. A., Giménez-Pardo, A., Vélez-Monsalve, C., Gallego-Merlo, J., García-Vara, I., Almoquera, B. et al. 2021. Sanger sequencing is no longer always necessary based on a single-center validation of 1109 NGS variants in 825 clinical exomes. *Sci. Rep.*, 11, 5697. doi: 10.1038/s41598-021-85182-w.

108. Jariwal, R., Shoua, B., Sabetian, K., Natarajan, P. and Cobos, E. 2018. Unmasking a Case of Asymptomatic Charcot-Marie-Tooth Disease (CMT1A) With Vincristine. *J. Investig. Med. high impact case reports*, 6, 2324709618758349. doi: 10.1177/2324709618758349.
109. Kitani-Morii, F., Noto, Y., Tsuji, Y., Shiga, K., Mizuta, I., Nakagawa, M. and Mizuno, T. 2020. Rate of Changes in CMT Neuropathy and Examination Scores in Japanese Adult CMT1A Patients. *Front. Neurol.*, 11. doi: 10.3389/fneur.2020.00626.
110. Hildebrandt, G., Holler, E., Woenkhaus, M., Quarch, G., Reichle, A., Schalke, B. and Andreesen, R. 2000. Acute deterioration of Charcot-Marie-Tooth disease IA (CMT IA) following 2 mg of vincristine chemotherapy. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, 11, 743–747. doi: 10.1023/a:1008369315240.
111. Vaeth, S., Andersen, H., Christensen, R. and Jensen, U. B. 2021. A Search for Undiagnosed Charcot-Marie-Tooth Disease Among Patients Registered with Unspecified Polyneuropathy in the Danish National Patient Registry. *Clin. Epidemiol.*, 13, 113–120. doi: 10.2147/CLEP.S292676.
112. Cornett, K. M. D., Menezes, M. P., Bray, P., Halaki, M., Shy, R. R., Yum, S. W., Estilow, T., Moroni, I., Foscan, M., Pagliano, E. et al. 2016. Phenotypic Variability of Childhood Charcot-Marie-Tooth Disease. *JAMA Neurol.*, 73, 645–651. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0171.
113. Tao, F., Beecham, G. W., Rebelo, A. P., Blanton, S. H., Moran, J. J., Lopez-Anido, C., Svaren, J., Abreu, L., Rizzo, D., Kirk, C. A. et al. 2019. Modifier Gene Candidates in Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A: A Case-Only Genome-Wide Association Study. *J. Neuromuscul. Dis.*, 6, 201–211. doi: 10.3233/JND-190377.
114. Ribiere, C., Bernardin, M., Sacconi, S., Delmont, E., Fournier-Mehouas, M., Rauscent, H., Benchortane, M., Staccini, P., Lantéri-Minet, M. and Desnuelle, C. 2012. Pain assessment in Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease. *Ann. Phys. Rehabil. Med.*, 55, 160–173. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2012.02.005>.
115. Azevedo, H., Pupe, C., Pereira, R. and Nascimento, O. 2018. Pain in Charcot-Marie-Tooth disease: an update. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 76, 273–276. doi: 10.1590/0004-282x20180021.
116. Millere, E., Kupats, E., Mičule, I., Kazaine, I., Rots, D., Gailīte, L., Šterna, O., Kurjāne, N. and Kēniņa, V. 2019. Neuropathic Pain in Hereditary Peripheral Neuropathy – Correlation with Clinical, Genetic and Neurophysiological Findings. *RSU Res. week Abstr. B. 2019*.
117. Bjelica, B., Peric, S., Basta, I., Bozovic, I., Kacar, A., Marjanovic, A., Ivanovic, V., Brankovic, M., Jankovic, M., Novakovic, I. et al. 2020. Neuropathic pain in patients with Charcot-Marie-Tooth type 1A. *Neurol. Sci.*, 41, 625–630. doi: 10.1007/s10072-019-04142-5.
118. Jeong, N. Y., Shin, Y. H. and Jung, J. 2013. Neuropathic pain in hereditary peripheral neuropathy. *J. Exerc. Rehabil.*, 9, 397–399. doi: 10.12965/jer.130057.
119. Millere, A., Kalnberza-Ribule, Z., Mezals, M., Nulle, A., Millere, I. and Deklava, L. 2020. Disability, pain catastrophizing and stress coping of patients with low back pain in rehabilitation practice in Latvia. *J. Back Musculoskelet. Rehabil.*, 33, 323–328. doi: 10.3233/BMR-170945.
120. Woo, A. K. 2010. Depression and Anxiety in Pain. *Rev. pain*, 4, 8–12. doi: 10.1177/204946371000400103.
121. Meints, S. M. and Edwards, R. R. 2018. Evaluating psychosocial contributions to chronic pain outcomes. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 87, 168–182. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.01.017.
122. IsHak, W. W., Wen, R. Y., Naghdechi, L., Vanle, B., Dang, J., Knosp, M., Dascal, J., Marcia, L., Gohar, Y., Eskander, L. et al. 2018. Pain and Depression: A Systematic Review. *Harv. Rev. Psychiatry*, 26, 352–363. doi: 10.1097/HRP.0000000000000198.
123. Mücke, M., Cuhls, H., Radbruch, L., Baron, R., Maier, C., Toelle, T., Treede, R.-D. and Rolke, R. 2016. Quantitative sensory testing (QST). English version. *Der Schmerz*, 10.1007/s00482-015-0093-2. doi: 10.1007/s00482-015-0093-2.

124. Linton, S. J., Flink, I. K. and Vlaeyen, J. W. S. 2018. Understanding the Etiology of Chronic Pain From a Psychological Perspective. *Phys. Ther.*, 98, 315–324. doi: 10.1093/ptj/pzy027.
125. Daniel, A, G.-E., Carmen, C.-R. and Guillermo, O.-A. 2019. Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A and Inflammatory-Demyelinating Lesions in the Central Nervous System. *Int. J. Neurol. Neurother.*, 6, 1–4. doi: 10.23937/2378-3001/1410080.
126. Nagar, A., Myers, S., Kozareva, D., Simcoe, M. and Hammond, C. 2022. Cascade screening for glaucoma in high-risk family members of African-Caribbean glaucoma patients in an urban population in London. *Br. J. Ophthalmol.*, 106, 376 LP – 380. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317373.
127. Wen, J. and Schulman, K. A. 2014. Can team-based care improve patient satisfaction? A systematic review of randomized controlled trials. *PLoS One*, 9, e100603. doi: 10.1371/journal.pone.0100603.
128. Van Groenendael, S., Giacobazzi, L., Davison, F., Holtkemper, O., Huang, Z., Wang, Q., Parkinson, K., Barrett, T. and Geberhiwot, T. 2015. High quality, patient centred and coordinated care for Alstrom syndrome: a model of care for an ultra-rare disease. *Orphanet J. Rare Dis.*, 10, 149. doi: 10.1186/s13023-015-0366-y.
129. Kliegman, R. M., Ruggeri, B. E. and Smith, M. M. 2017. The Team-Based Approach to Undiagnosed and Rare Diseases. *Pediatr. Clin. North Am.*, 64, 17–26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.08.003>.
130. Sadjadi, R., Reilly, M. M., Shy, M. E., Pareyson, D., Laura, M., Murphy, S., Feely, S. M. E., Grider, T., Bacon, C., Piscosquito, G. et al. 2014. Psychometrics evaluation of Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score (CMTNSv2) second version, using Rasch analysis. *J. Peripher. Nerv. Syst.*, 19, 192–196. doi: 10.1111/jns.12084.
131. Gaetani, L., Blennow, K., Calabresi, P., di Filippo, M., Parnetti, L. and Zetterberg, H. 2019. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 90, 870–881. doi: 10.1136/jnnp-2018-320106.
132. Khalil, M., Pirpamer, L., Hofer, E., Voortman, M. M., Barro, C., Leppert, D., Benkert, P., Ropele, S., Enzinger, C., Fazekas, F. et al. 2020. Serum neurofilament light levels in normal aging and their association with morphologic brain changes. *Nat. Commun.*, 11, 812. doi: 10.1038/s41467-020-14612-6.
133. Bridel, C., van Wieringen, W. N., Zetterberg, H., Tijms, B. M., Teunissen, C. E. and Group, and the N. F. L. 2019. Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein in Neurology: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.*, 76, 1035–1048. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.1534.
134. Barro, C., Chitnis, T. and Weiner, H. L. 2020. Blood neurofilament light: a critical review of its application to neurologic disease. *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 7, 2508–2523. doi: <https://doi.org/10.1002/acn3.51234>.
135. Sánchez-Valle, R., Heslegrave, A., Foiani, M. S., Bosch, B., Antonell, A., Balasa, M., Lladó, A., Zetterberg, H. and Fox, N. C. 2018. Serum neurofilament light levels correlate with severity measures and neurodegeneration markers in autosomal dominant Alzheimer’s disease. *Alzheimers. Res. Ther.*, 10, 113. doi: 10.1186/s13195-018-0439-y.
136. Lin, Y.-S., Lee, W.-J., Wang, S.-J. and Fuh, J.-L. 2018. Levels of plasma neurofilament light chain and cognitive function in patients with Alzheimer or Parkinson disease. *Sci. Rep.*, 8, 17368. doi: 10.1038/s41598-018-35766-w.
137. Hviid, C. V. B., Knudsen, C. S. and Parkner, T. 2020. Reference interval and preanalytical properties of serum neurofilament light chain in Scandinavian adults. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 80, 291–295. doi: 10.1080/00365513.2020.1730434.

138. Shimizu, K., Hanajima, R., Shimizu, T., Usui, R., Yanagida, A., Akutsu, T., Iizuka, T. and Nishiyama, K. 2016. Coexistence of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with conduction blocks. *Neurol. Clin. Neurosci.*, 4, 192–194. doi: 10.1111/ncn3.12071.
139. Ginsberg, L., Malik, O., Kenton, A. R., Sharp, D., Muddle, J. R., Davis, M. B., Winer, J. B., Orrell, R. W. and King, R. H. M. 2004. Coexistent hereditary and inflammatory neuropathy. *Brain*, 127, 193–202. doi: 10.1093/brain/awh017.
140. Vital, A., Vital, C., Lagueny, A., Ferrer, X., Ribi re-Bachelier, C., Latour, P. and Petry, K. G. 2003. Inflammatory demyelination in a patient with CMT1A. *Muscle Nerve*, 28, 373–376. doi: 10.1002/mus.10404.
141. Timmerman, H., Steegers, M. A. H., Huygen, F. J. P. M., Goeman, J. J., van Dasselaar, N. T., Schenkels, M. J., Wilder-Smith, O. H. G., Wolff, A. P. and Vissers, K. C. P. 2017. Investigating the validity of the DN4 in a consecutive population of patients with chronic pain. *PLoS One*, 12, e0187961. doi: 10.1371/journal.pone.0187961.



## **Pielikumi**

Centrālās medicīnas ētikas komitejas atzinums

## Centrālā medicīnas ētikas komiteja

Brīvības iela 72, Rīga, LV-1011 • Tālrunis: 67876182 • Fakss: 67876071 • E-pasts: vm@vm.gov.lv

Rīgā

21.03.2018. Nr.3/18-03-21

Rīgas Stradiņa universitātes  
Molekulārās Ģenētikas Zinātniskajai laboratorijai

*Atzinums par pētījumu  
„Pārmantoto neiromuskulāro  
slimību ģenētiskā analīze”*

Centrālā medicīnas ētikas komiteja 2017.gada 23.novembrī ir izskatījusi Rīgas Stradiņa Universitātes Molekulārās Ģenētikas Zinātniskās laboratorijas iesniegto pētījumu „Pārmantoto neiromuskulāro slimību ģenētiskā analīze”.

Pamatojoties uz Centrālās medicīnas ētikas komitejas 2017.gada 23.novembra sēdes protokola Nr.2017-4 punktu Nr.1 un iesniegtajiem labojumiem, tiek izsniegts atzinums, ka Rīgas Stradiņa Universitātes Molekulārās Ģenētikas Zinātniskās laboratorijas pētījums „Pārmantoto neiromuskulāro slimību ģenētiskā analīze” nav pretrunā ar bioētikas normām.

Centrālās medicīnas ētikas  
komitejas priekšsēdētājs

 V.Sīlis

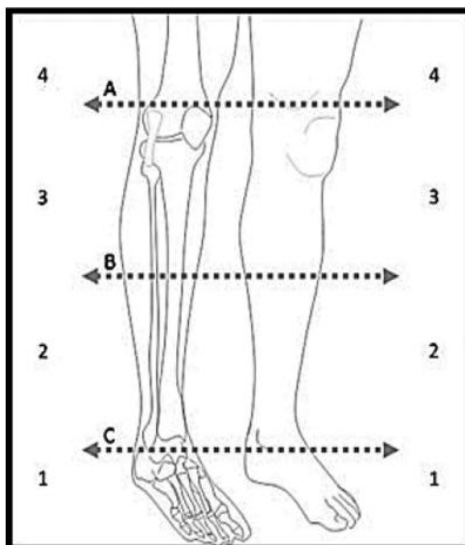
**Pētījuma autoru veidots biežāko pārmantotas neiropatijas simptomu apkopojums**

<b>Simptoms / sūdzība</b>	<b>Jā</b>	<b>Nē</b>
Dobā pēda		
Āmurveida pirksti		
Grūtības skriet		
Paklupšana		
Grūtības staigāt		
Krītošā pēda		
Stepāžas gaita		
Muskuļu izdilums		
Grūtības veikt manipulācijas ar plaukstām		
Samazināti / neesoši CR		
Plaukstu tremors		
Muskuļu krampji		
Aukstas pēdas		
Akrocianoze		
Muskuloskeletālas sāpes		

ŠMT neiropātijas vērtējums, otrā versija, angliki *CMT Neuropathy Score version 2* (130)

Parametrs	0	1	2	3	4
<b>Sensoriskie simptomi</b> <sup>1</sup>	Nav	Simptomi zem vai potītes līmenī	Simptomi līdz distālam apakšstilba līmenim	Simptomi līdz proksimālam apakšstilba līmenim, ieskaitot celi	Simptomi virs ceļa līmenim (virs ceļa kaula augšējai malai)
<b>Motoriskie simptomi</b> <sup>2</sup> (kājas)	Nav	Paklūp, kāju pirkstu aizķeršanās, krītošā pēda. Apavu ieliktni.	Potītes atbalsts vai stabilizācija (potītes pēdas ortoze). Pēdas operatīva terapija <sup>3</sup> .	Palīgīdzekļi staigāšanai (spieķis, staigulis)	Ratiņkrēsls
<b>Motoriskie simptomi</b> (rokas)	Nav	Vieglas grūtības ar pogām	Izteiktas grūtības vai nespēja aiztaisīt pogas	Nespēja sagriezt lielāko daļu ēdiena	Proksimāls vājums (ietekmētas kustības ar elkoņa iesaisti vai augstāk)
<b>Dūriena testa jutība</b> <sup>1,4</sup>	Norma	Samazināta zem vai potītes līmenī	Samazināta līdz distālam apakšstilba līmenim	Samazināta līdz proksimālam apakšstilba līmenim, ieskaitot celi	Samazināta virs ceļa līmenim (virs ceļa kaula augšējai malai)
<b>Vibrācijas sajūta</b> <sup>5</sup>	Norma	Samazināta pēdas īkšķa līmenī	Samazināta potītes līmenī	Samazināta ceļa līmenī (latīniski <i>Tuberositas tibiae</i> )	Neesoša ceļa un potītes līmenī
<b>Muskuļu spēks</b> <sup>6</sup> (kājas)	Norma	4+, 4 vai 4- balles pēdas dorsifleksijā vai plantārā fleksijā	≤ 3 balles pēdas dorsifleksijā vai plantārā fleksijā	≤ 3 balles pēdas dorsifleksijā un plantārā fleksijā	Proksimāls muskuļu vājums
<b>Muskuļu spēks</b> <sup>6</sup> (rokas)	Norma	4+, 4 vai 4- balles iekšējos plaukstu muskuļos <sup>7</sup>	≤ 3 balles iekšējos plaukstu muskuļos <sup>7</sup>	≤ 5 balles plaukstu ekstensori	Muskuļu vājums virs elkoņa līmeņa
<b><i>N.ulnaris</i> CMAP</b>	≥ 6 mV	4–5,9 mV	2–3,9 mV	0,1–1,9 mV	Nav reģistrējams
<b>(<i>n.medianus</i>)</b>	(≥ 4 mV)	(2,8–3,9 mV)	(1,2–2,7 mV)	(0,1–1,1 mV)	(nav reģistrējams)
<b><i>N.radialis</i> SAP amplitūda</b>	≥ 15 μV	10–14,9 μV	5–9,9 μV	1–4,9 μV	< 1 μV

CMAP – kopējais muskuļa darbības potenciāls (angliki *compound muscle action potential*); SAP – sensoriskais darbības potenciāls (angliki *sensory action potential*).



<sup>1</sup> Izmantot zemāk redzamo attēlu, lai izšķirtu simptomu līmeņus.

<sup>2</sup> Lieto palīglīdzekļus lielāko daļu laika. Pacientam tika rekomendēts valkāt, lietot vai pacientam vajadzētu valkāt, lietot palīglīdzekli saskaņā ar izvērtētāja viedokli.

<sup>3</sup> Skatīt indikācijas pēdas operatīvas terapijas atbilstībai.

<sup>4</sup> Neatbilst normai, ja pacients ir pārliccināts, ka ir samazināts, salīdzinot ar normālo references punktu.

<sup>5</sup> Lieto Rydel-Seiffer kamertoni. Norma definēta  $\geq 5$ .

<sup>6</sup> Muskuļu spēka izvērtēšana saskaņā ar MRC skalu.

<sup>7</sup> Iekšējo plaukstas muskuļu pārbaude: testē tikai īkšķa atvīlcēja muskuli (latīniski *m. abductor pollicis brevis*) un pirmo mugurējo starpkaulu muskuli (latīniski *m. interosseoos dorsalis manus*), no tiem izvēlas labāko rezultātu.

**DN4 skala (141)**

Vienkārša aptauja, kurā uz 2 jautājumiem atbild pacients pēc savām subjektīvajām izjūtām, 2 jautājumi paredz veikt vienkāršus izmeklējumus ar testiem, ko veic pārbaudītājs (ārsts, ārsta palīgs).

<b>Nr.</b>	<b>Jautājumi un izvēles varianti</b>	<b>Jā</b>	<b>Nē</b>
I.	Vai Jūsu sāpēm raksturīgas ir vismaz viena vai vairākas no sekojošām pazīmēm?		
	1. dedzināšana		
	2. sāpīga salšanas sajūta		
	3. elektriskās strāvas sitiena sajūta		
II.	Vai Jūsu sāpes pavada vismaz viena vai vairākas no sekojošām pazīmēm?		
	4. tirpšana		
	5. durstīšana kā ar adatiņām		
	6. nejutīgums		
III.	Vai sāpes lokalizējas zonā, kur fiziskās izmeklēšanas laikā konstatē vismaz vienu no sekojošām pazīmēm?		
	8. taktilā hipestēzija		
	9. hipalgēzija (pazemināta sāpju sajūta uz dūrienu ar asumu)		
IV.	Vai sāpju zonā sāpes izsauc vai pastiprina:		
	10. pieskāriens (ar vafīti, otiņu)		

Jābūt pozitīvām atbildēm visās 4 jautājumu daļās (vismaz pa vienai pozitīvai katrā no I līdz IV), t. i., vismaz 4–5 punkti no maksimāli 10 iespējamiem apstiprina sāpju neiropatisko dabu.

## Ģeneralizētas trauksmes skala 7 (GAD-7) (91)

<b>Cik bieži pēdējo 2 nedēļu laikā Jūs saskārāties ar kādu no zemāk minētajām problēmām? (Apvelciet atbilstošo atbildi katrā rindīnā)</b>	<b>Nemaz</b>	<b>Dažas dienas</b>	<b>Vairāk par nedēļu</b>	<b>Gandrīz katru dienu</b>
1. Jūtāt nervozitāti, raizes vai sasprindzinājumu	0	1	2	3
2. Nespējāt nomierināties vai kontrolēt satraukumu	0	1	2	3
3. Pārmērīgi satraucāties par dažādām lietām	0	1	2	3
4. Grūtības atslābināties	0	1	2	3
5. Bijāt tik nemierīgs, ka nespējāt nosēdēt uz vietas	0	1	2	3
6. Viegli kļūvat aizkaitināms	0	1	2	3
7. Jūtāt bailes, ka varētu notikt kaut kas šausmīgs	0	1	2	3
Kopvērtējums:				

**Eksoma sekvenčēšanā iekļautie analizētie gēni**

DCAF8; GLE1; ZFYVE26; TBK1; ZFYVE27; TFG; CLP1; SCN11A; AP1S1; MPV17; PRKCG; UNC13A; PDYN; SOX10; SLC5A7; SCN10A; SCO2; MAP1B; HMBS; FDX2; OPTN; GNE; MTMR2; COL13A1; DHH; XPA; PRDM12; AAAS; PLA2G6; SLC5A2; SLC5A3; GJC2; TTPA; PIP5K1C; ABCA1; DNAH10; HACE1; JAG1; PMM2; ERLIN1; TRIP4; ERLIN2; LICAM; SETX; FA2H; GJB1; LASIL; GJB3; TDP1; PAH; CDK16; LRSAM1; HEXB; HEXA; LITAF; LYST; FARS2; AIFM1; TRIM2; RARS; FLVCR1; NEFL; TK2; NEFH; SLC18A3; MYBPC1; ELOVL4; ELOVL5; ARG1; KCND3; NIPA1; TIMM22; TMEM173; FAM126A; HADHB; HADHA; MED25; INF2; MYOT; PTRH2; VAMP1; PMP2; GARS; L2HGDH; ASAH1; GRN; CTDTP1; AP5Z1; ATL3; WDR45B; ATL1; ATL2; KCNA2; PRUNE1; C1orf194; HOXD10; FGD4; CHRND; CHRNG; TMEM65; CHRNE; MFN2; ZNF106; HARS; GSN; KIDINS220; ELP1; TUBB4A; FIG4; PLP1; UBAP1; COQ8A; AGRN; RPH3A; ABHD12; NAGLU; TUBB3; CHP1; NEK1; SLC25A42; SLC16A2; MTPAP; SLC25A46; NKX6-2; DGAT2; PCYT2; AGTPBP1; GPT2; VRK1; TUBA4A; BSCL2; MAG; STIM1; SQSTM1; RNASEH2B; DNMT1; ITPR3; ATXN2; KLC2; BAG3; PSAP; CLTCL1; RNF170; AP4S1; SMN1; TIA1; FUS; WFS1; FBXO38; GFPT1; REEP1; DMXL2; REEP2; SLC25A1; SNAP25; CNTNAP1; PTEN; BICD2; AP4M1; ATP7B; OPA1; SPR; OPA3; EMILIN1; SERAC1; ATP7A; SPG11; SNAP29; COA7; DST; PLEKHG5; SIGMAR1; VPS13A; SORD; APOA1; VPS37A; NGF; COASY; DNAJC3; SLC25A15; NEMF; RRM2B; SLC25A19; ANG; AGXT; SLC25A4; FXN; C9orf72; PRPS1; LRP4; DNAJB2; TTR; MSTO1; DNAJB5; SH3BP4; IARS2; HNRNPA1; UBQLN2; NTRK1; MGME1; KCNJ10; TRPA1; ASCC1; AHNAK2; DDHD2; NAGA; PTPN11; DDHD1; MCM3AP; SUCLA2; POLR3A; VAPB; MYO1A; STUB1; MMACHC; SPG21; ARL6IP1; PRF1; NUDT2; GBA2; EDNRB; FLAD1; PIEZO2; PDK3; SLC12A6; SIL1; C12orf65; ARSA; ENTPD1; MUSK; ALG6; IFRD1; ALG2; CPT1C; CYP27A1; AFG3L2; BTBD; CYP2U1; KARS; SUCLG1; DNA2; PFN1; SPTBN4; MTP; PIK3R5; DGUOK; SGPL1; SPAST; MICAL1; B4GALNT1; SURF1; EGR2; XRCC4; SLC33A1; XRCC1; PRG4; NOTCH2NLC; SPART; AIMP1; TH; WNK1; NDUFAF5; ATM; ALDH18A1; RETREG1; TECPR2; FBXL4; AARS; FASTKD2; GBE1; AP4E1; SIPA1L2; UCHL1; HINT1; SPTLC1; SPTLC2; SPTLC3; PRX; KIF1C; KIF1B; KIF1A; SPTAN1; WARS; MME; MRPS25; TOP3A; AMPD2; CYP7B1; GAN; TNNT2; MAPT; RAPSN; RAB7A; IGHMBP2; HSD17B4; IBA57; TYMP; DRP2; LMNA; EXOSC8; CD59; EXOSC3; CCT5; DYNC1H1; GCH1; GBF1; PEX10; PEX12; FAH; C19orf12; MYO9A; APTX; COLQ; XK; KIF26B; MARS; CTNNB1; PNPLA6; TARDBP; SCARB2; DPAGT1; WASHC5; CPOX; COX6A1; COX6A2; YARS2; MPZ; SCN9A; KIF5A; SACS; CAPN1; SBF1; SBF2; CHRNB1; PHYH; PUS1; ALG14; ANXA11; ATAD3A; ALDH3A2; PREPL; POLG2; SCN8A; DOK7; TBC1D24; MATR3; CHRNA1; RTN2; VCP; UBA5; CHAT; SLC1A4; KLHL13; NDRG1; TOR1AIP1; FBLN5; CACNA1G; RNASEH1; MYH14; MORC2; COX10; PRPH; YARS; PRNP; DARS; SMAD3; PDHA1; SYT2; ZFH2; SLC52A2; SLC52A3; CHCHD10; COQ9; AP4B1; COQ7; PHOX2B; COQ6; COQ4; COQ2; GCLC; AMACR; TRPV4; CHMP2B; TBCE; GNB4; UBA1; DEGS1; COX20; KDM5C; HSPB8; NGLY1; SLC2A1; HSPB1; ADAR; LDB3; HSPB3; GRM1; DHTKD1; HK1; IRF2BPL; GMPPB; SEPT9; GMPPA; RBM7; ABCD1; SCYL1; POLG; ARHGEF10; MARS2; BCKDHB; TWNK; DARS2; PEX1; DNMT2; PEX7; ALS2; ACOX1; SCN4A; PLEC; LAMA5; DCTN2; DCTN1; PNKP; ETFDH; SPG7; ATP1A1; PPOX; NT5C2; CLCN2; HSPD1; ERBB3; SH3TC2; ERBB4; LRIG3; LAMB2; GDAP1; SOD1; RPIA; GALC; PMP22; ERCC8; ATP13A2; ERCC6; GLA.



## Darbā identificētie neskaidras nozīmes varianti pēc gēna, kurā atrasts variants

<i>PMP22</i>	<p>Variācija ar neskaidru nozīmi <i>PMP22</i> gēnā _c.421_422insAGGCCTTCCCCCTGGCCCCGGG (p.Trp140_Val141insGluAlaPheProLeuAlaArg)</p> <p>Interpretācija saskaņā ar ACMG (94): Variācija iepriekš nav aprakstīta nedz populāciju datubāzēs (gnomAD un TOPMED) (PM2), nedz literatūrā pacientiem ar perifērām neiropatijām. Variācija izraisa septiņu aminoskābju inserciju (PM4) <i>PMP22</i> gēna transmembranālajā reģionā, kur ir aprakstītas patogēnas <i>missense</i> variācijas, kas izraisa smagu neiropatiju (PMID: 23224996). Atbilstoši ACMG vadlīnijām minētā variācija ir klasificējama kā variācija ar neskaidru nozīmi (PM2+PM4).</p>
<i>MFN2</i>	<p>NM_014874.4(MFN2):c.373G&gt;A (p.Gly125Arg)</p> <p>Interpretācija saskaņā ar ACMG (94): Variācija c.373G&gt;A, p.Gly125Arg iepriekš nav aprakstīta zinātniskajā literatūrā, bet ClinVar datubāzē tiek minēta kā variants ar neskaidru nozīmi (<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/804715/">www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/804715/</a>). Tā kā tika veikta varianta noteikšana arī ģimenes locekļiem, tad pārvērtējām varianta patogenitāti: variācija iepriekš nedz literatūrā, nedz populāciju datubāzēs nav aprakstīta (PM2). Variācija atrodas MFN2 funkcionālajā domēnā (PM1), kā arī vairāki <i>in silico</i> algoritmi paredz, ka variācijai ir patogēns efekts uz proteīnu (PP3), kā arī pacienta fenotips un ģimenes vēsture ir specifiska (PP4), labdabīga aminoskābju nomaiņa reti sastopama gēna rajonā (PP2), variants tiek pārmantots ģimenē ģimenes locekļiem ar līdzīgiem simptomiem (PP1), ņemot visus kritērijus kopā, tie ļauj klasificēt doto variāciju kā ticami patogēnu.</p>
<i>AARS1</i>	<p>Variācija ar neskaidru nozīmi <i>AARS1</i> gēnā (c.1815C&gt;G; p.(His605Gln))</p> <p>Interpretācija saskaņā ar ACMG (94): Variācija iepriekš nav aprakstīta nedz populāciju datubāzēs (gnomAD un TOPMED) (PM2), nedz literatūrā pacientiem ar perifērām neiropatijām. Variācija lokalizējas <i>AARS1 editing</i> domēnā, kur ir aprakstītas citas patogēnas <i>missense</i> variācijas (PMID: 33236345) (PM1), turklāt tikai <i>missense</i> mutācijas heterozigotiskā stāvoklī ir aprakstītas kā patogēnas CMT2N. Variācijas kodona aminoskābe ir konservatīva starp sugām, kā arī daudzi <i>in silico</i> patogenitātes paredzēšanas rīki paredz, ka variācijai ir funkcionālais efekts uz proteīnu (PP3). Atbilstoši ACMG vadlīnijām minētā variācija ir klasificējama kā variācija ar neskaidru nozīmi (PM2+PM1+PP3).</p>
<i>AARS1</i>	<p>Variācija ar neskaidru nozīmi <i>AARS1</i> gēnā (c.1823C&gt;A; p.(Thr608Lys))</p> <p>Interpretācija saskaņā ar ACMG (94): Variācija iepriekš nav aprakstīta nedz populāciju datubāzēs (gnomAD un TOPMED) (PM2), nedz literatūrā pacientiem ar perifērām neiropatijām. Variācija lokalizējas <i>AARS1 editing</i> domēnā, kur ir aprakstītas citas patogēnas <i>missense</i> variācijas (PMID: 33236345) (PM1), turklāt tikai <i>missense</i> mutācijas heterozigotiskā stāvoklī ir aprakstītas kā patogēnas CMT2N. Variācijas kodona aminoskābe ir konservatīva starp sugām, kā arī daudzi <i>in silico</i> patogenitātes paredzēšanas rīki paredz, ka variācijai ir funkcionālais efekts uz proteīnu (PP3). Atbilstoši ACMG vadlīnijām minētā variācija ir klasificējama kā variācija ar neskaidru nozīmi (PM2+PM1+PP3).</p>
<i>BICD2</i>	<p>Variācija ar neskaidru nozīmi <i>BICD2</i> gēnā (c.380A&gt;G; p.(Gln127Arg))</p> <p>Interpretācija saskaņā ar ACMG (94): Variācija iepriekš nav aprakstīta nedz populāciju datubāzēs (gnomAD un TOPMED) (PM2), nedz literatūrā pacientiem ar perifērām neiropatijām vai spinālu muskuļu atrofiju. Variācija lokalizējas <i>BICD2 coiled-coil</i> domēnā, kur ir aprakstītas citas patogēnas <i>missense</i> variācijas (PMID: 32057122) (PM1). Variācijas kodona aminoskābe ir konservatīva starp sugām, kā arī daudzi <i>in silico</i> patogenitātes paredzēšanas rīki paredz, ka variācijai ir funkcionālais efekts uz proteīnu (PP3). Atbilstoši ACMG vadlīnijām minētā variācija ir klasificējama kā variācija ar neskaidru nozīmi (PM2+PM1+PP3).</p>

<i>HINT1</i>	<p>Variācija ar neskaidru nozīmi <i>HINT1</i> gēnā (c.145C&gt;T p.(Pro49Ser))</p> <p>Variācija p.Pro49Ser iepriekš nedz literatūrā, nedz populāciju datubāzēs nav aprakstīta (PM2). Variācija atrodas HIT funkcionālajā domēnā (PM1), kā arī vairāki <i>in silico</i> algoritmi paredz, ka variācijai ir patogēns efekts uz proteīnu (PP3), kā arī pacienta fenotips un ģimenes vēsture ir specifiska <i>HINT1</i> gēnam (PP4), kas ļauj klasificēt doto variāciju kā ticami patogēnu. Ņemot vērā, ka p.Arg37Pro nedz indivīdiem ar neiropātiju, nedz populāciju datubāzēs nav aprakstīta vienā alēlē ar p.Pro49Ser, ar lielāku varbūtību abas alēles atrodas transstāvoklī (iedzimst kompaundheterozigotiski).</p>
--------------	---