

## Zaburzenia chodu w neuropatiach dziedzicznych – na przykładzie choroby Charcota-Mariego-Tootha

### Gait disorders in hereditary neuropathies – based on an example of Charcot-Marie-Tooth disease

KATARZYNA BIENIAS<sup>1, A, B, D, E</sup>, JOANNA CEGIELSKA<sup>1, A, D, E</sup>, JOANNA ŚCIBEK<sup>2, A, E, F</sup>,  
JAN KOCHANOWSKI<sup>1, D</sup>

<sup>1</sup> Klinika Neurologii II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup> Wydział Rehabilitacji Akademii Wychowania Fizycznego w Warszawie

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych,  
**E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Dziedziczne neuropatie obwodowe to złożona i heterogenna grupa chorób, charakteryzująca się w większości przypadków powolnym postępem objawów klinicznych i różnym wiekiem ich wystąpienia. Najczęściej występującą neuropatią uwarunkowaną genetycznie jest choroba Charcota-Mariego-Tootha (CMT). Jej nazwa wywodzi się od nazwisk trzech badaczy, którzy jako pierwsi o niej donieśli. Znana jest również pod nazwą dziedziczna neuropatia ruchowo-czuciowa (*hereditary motor sensory neuropathy*, HMSN). Występuje z częstością 1 na 2500 osób. Jest to przewlekła symetryczna polineuropatia z przeważającymi objawami ruchowymi. Charakteryzuje się symetrycznym osłabieniem i zanikiem mięśni dystalnych, głównie w obrębie kończyn dolnych. Typowymi objawami choroby są: zaburzenia chodu, zniekształcenia stóp, zaburzenia postawy oraz osłabienie i zaniki mięśniowe początkowo dotyczące mięśni wewnętrznych stóp, a w miarę postępu choroby obejmujące kolejne mięśnie kończyn dolnych. Jednym z pierwszych, a jednocześnie dominujących w późniejszym okresie objawów są zaburzenia chodu, które wynikają z postępującego osłabienia mięśni oraz powstających na ich skutek deformacji kończyn dolnych. Na podstawie analizy chodu wyodrębniono u pacjentów dwa wzorce chodu. Pierwszy dotyczy pacjentów, u których obserwuje się opadanie stopy wynikające z niedowładu mięśni zginających stopę grzbietowo. Drugi wzorec opisuje chód u chorych, u których do opadania stopy dołącza się niewydolność mięśni zginających stopę podszwowo. Pomimo tego, że u większości chorych osłabienie siły mięśniowej ogranicza się do odcinków dystalnych kończyn dolnych, to wynikające z tego zaburzenia biomechaniczne i strategie kompensacyjne mają wpływ na zmianę całego wzorca chodu.

**Słowa kluczowe:** zaburzenia chodu, choroba Charcota-Mariego-Tootha, wzorec chodu.

**Summary** Hereditary peripheral neuropathies include a complex and heterogeneous group of diseases characterized by, in most cases, slow progress of clinical symptoms and varying age of occurrence. The most common genetically conditioned neuropathy is Charcot-Marie-Tooth disease (CMT). Its name is derived from the names of three researchers who were first to report it. It is also known as hereditary motor sensory neuropathy (HMSN). It occurs in 1 of 2,500 individuals. It is a chronic symmetric polyneuropathy with predominant symptoms of mobility. It is characterized by symmetrical weakness and atrophy of distal muscles, mainly in the lower limbs. Typical symptoms involve abnormal gait, deformation of feet, postural and muscular weakness and atrophy of muscles – initially on the inner foot, involving, as the disease progresses, more muscles of the lower limbs. One of the first and, simultaneously, continuously dominant symptoms is abnormal gait resulting from progressive muscle weakness and appearing in the lower limbs due to their deformation. Two gait patterns, based on gait analysis, were isolated from patients. The former applies to patients who observed foot drop resulting from paralysis of muscles of foot dorsal bending. The latter describes the gait pattern in patients with foot drop accompanied by a failure of the muscle flexing the foot plantar. Although in most patients the muscle weakness is restricted to the distal lower limbs, the resulting abnormal biomechanical and compensation strategies impact the entire gait pattern.

**Key words:** abnormal gait, disease of Charcot-Marie-Tooth, gait pattern.

Fam Med Prim Care Rev 2015; 17(4): 289–292

## Choroba Charcota-Mariego-Tootha – klasyfikacja, patogeneza i obraz kliniczny

### Klasyfikacja i patogeneza choroby CMT

Na podstawie badań histopatologicznych choroba CMT została podzielona na dwie główne grupy. Do pierwszej zalicza się postać demielinizacyjną (CMT1 lub HMSN typu I). Charakteryzuje się ona w badaniach elektrofizjologicznych znacznym zwolnieniem szybkości przewodzenia nerwowego (< 38 m/s we włóknach ruchowych nerwu pośred-

kowego) oraz widoczną w biopsji nerwu uogólnioną demielinizacją i obecnością struktur cebulopodobnych wynikających z procesów remielinizacji. Ponadto stwierdza się rozpeł kolagenu i ubytek włókien mielinowych. Druga grupa to postać aksonalna CMT (CMT2 lub HMSN typu II). W tej odmianie szybkość przewodzenia nerwowego jest w normie lub tylko nieznacznie zwolniona, a w biopsji nerwu obserwuje się głównie ubytek aksonów bez cech pierwotnego uszkodzenia mieliny [1–3].

Dalszy postęp w poznaniu neuropatii dziedzicznych łączy się z rozwojem badań genetycznych, które doprowa-



dziży w 1991 r. do poznania najczęstszego podłoża choroby CMT1, czyli genu *PMP22*. Do dziś badania molekularne ujawniły liczne mutacje w genach kodujących istotne dla funkcjonowania włókna nerwowego białka komórek Schwanna oraz białka neuronalne. W okresie między rokiem 1991 a 2012 zidentyfikowano 44 takie geny. Nieprawidłowości w ich budowie są odpowiedzialne za różne postaci neuropatii CMT. Z uwagi na nowe odkrycia klasyfikacja dziedzicznych neuropatii pozostaje dynamiczna i wciąż wzbogaca się o kolejne formy [2–7].

Polineuropatie czuciowo-ruchowe uwarunkowane genetycznie najczęściej dziedziczone są autosomalnie dominująco, choć występuje dziedziczenie autosomalne recesywne oraz przypadki przekazywania mutacji w sposób sprzężony z płcią. Najczęstszą mutacją występującą w dziedzicznych neuropatiach jest duplikacja w regionie p11.2-p12 chromosomu 17, obejmująca gen kodujący białko mieliny obwodowej (*peripheral myelin protein 22*, *PMP-22*). Odpowiada ona za postać CMT1A, która stanowi 40–50% wszystkich przypadków CMT i jednocześnie 80% CMT1 [1, 3, 8]. Drugą co do częstości występowania mutacją warunkującą demielinizacyjną postać choroby Charcota-Mariego-Tootha jest mutacja w genie *GJB1* (*gap junction protein beta-1 gene*) znajdującym się na chromosomie X i kodującym białko koneksynę 32 (Cx32). Dotyczy ona około 10% chorych z CMT.

W 3–5% przypadków CMT1 ma związek z mutacją genu kodującego białko mieliny zero (*myelin protein zero*, *MPZ*), a u 1% chorych jest spowodowana mutacjami punktowymi w obrębie genu *PMP22* [1].

Postaci aksonalne CMT spowodowane są przeważnie (do 20% przypadków CMT2) przez mutację w genie mitofuzyny 2 (*mitofusin-2*, *MFN-2*). Rzadziej spotyka się postaci CMT2 wywołane przez mutację genu *MPZ* (ok. 5% przypadków CMT2) oraz w obrębie genu *NEFL*, który koduje neurofilamenty o małej masie cząsteczkowej [1].

Polineuropatie genetyczne dziedziczone w sposób autosomalny recesywny mają zazwyczaj cięższy przebieg i wcześniejszy początek niż te dziedziczone autosomalnie dominująco. CMT o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym mogą występować zarówno jako postaci demielinizacyjne, jak i aksonalne. W obu przypadkach najczęstszą przyczyną autosomalnej recesywnej neuropatii CMT jest mutacja w genie *GDAP1* [1].

Istnieje jeszcze długa lista genów, których mutacje występują bardzo rzadko i warunkują różne fenotypowo postaci choroby Charcota-Mariego-Tootha.

## Obraz kliniczny choroby CMT

Neuropatie dziedziczne mają na ogół przebieg powoli postępujący lub nawet stacjonarny. Początek zachorowania przypada zazwyczaj na 1. lub początek 2. dekady życia. Typowymi objawami są: zaburzenia chodu, zniekształcenia stóp, zaburzenia postawy oraz osłabienie i zaniki mięśniowe początkowo dotyczące mięśni wewnętrznych stóp, a w miarę postępu choroby obejmujące kolejne mięśnie kończyn dolnych. U większości pacjentów odruchy skokowe są zniesione. W późniejszym okresie dołącza się niedowład i zanik mięśni dystalnych kończyn górnych, ale zazwyczaj są one mniej dotknięte przez chorobę niż kończyny dolne. Występują także zaburzenia czucia (głównie wibracji), ale zwykle są one mało odczuwalne dla pacjentów i nie wysuwają się na pierwszy plan podczas zbierania wywiadu ani w badaniu klinicznym, pomimo obecnego uszkodzenia włókien czuciowych [1, 4, 5, 9–11].

Chorzy najczęściej skarżą się na problemy z chodzeniem, bieganiem, przewlekłą niestabilność stawów skokowych i potknięcia (opadanie stopy). Narzekają na bóle i kurcze mięśni stóp i podudzi. Często występująca deformacja

stóp (stopa wydrążona) jest powodem trudności w dobraniu obuwia. Trudności w poruszaniu się są dla pacjentów najbardziej dokuczliwe. Utrudniają, a czasem ograniczają codzienne funkcjonowanie.

Zaburzenia chodu zależą od rozkładu osłabienia siły mięśniowej kończyn dolnych oraz wynikających z tego bezpośrednich i kompensacyjnych zaburzeń biomechanicznych. U większości chorych osłabienie ogranicza się do mięśni stóp i podudzi. Osoby, u których dotknięte są też mięśnie powyżej stawów kolanowych (mięśnie kulszowo-goleniowe, czworogłowy uda i pośladkowy wielki) stanowią mniej niż 15% chorych. Większość pacjentów z CMT zachowuje zdolność poruszania się przez całe życie, ale wymaga specjalnego obuwia, wkładek ortopedycznych lub ortez w celu skorygowania opadania stopy, jej rotacji wzdłuż osi podłużnej i niewydolności zginaczy podszwowych stopy. Analiza chodu jest przydatnym narzędziem pozwalającym scharakteryzować wzorzec chodu u pacjentów z CMT oraz ułatwiającym podejmowanie decyzji dotyczących postępowania terapeutycznego [10, 12–14].

## Zaburzenia chodu u pacjentów z CMT

Na podstawie analizy chodu stwierdzono, że pacjenci z CMT chodzą średnio o 15% wolniej niż osoby zdrowe. Jest to prawdopodobnie konsekwencją zmian kinetycznych i kinematycznych występujących u chorych. Jednym z najczęściej występujących deficytów ruchowych u pacjentów z CMT jest opadanie stopy spowodowane zazwyczaj osłabieniem siły mięśni zginających stopę grzbietowo, przede wszystkim mięśnia piszczelowego przedniego. W związku z tym w czasie chodu pacjenci kompensacyjnie zwiększają zgięcie w stawie kolanowym i biodrowym w fazie przenoszenia. Jednak opis tzw. chodu koguciego nie oddaje złożonych interakcji, jakie zachodzą między zmianami strukturalnymi, deficytem mięśniowym oraz dysfunkcją biomechaniczną i mechanizmami kompensacyjnymi w przebiegu tej choroby.

W CMT można wyróżnić dwa wzorce chodu. Pierwszy dotyczy osób, u których obserwuje się jedynie opadanie stopy wynikające z niedowładu mięśni zginaczy grzbietowych stopy. Drugi opisuje chód u pacjentów, u których do opadania stopy dołącza się niewydolność mięśni zginaczy podszwowych stopy [10, 12–14].

## Wzorzec chodu przy opadaniu stopy

Wzorzec chodu u pacjentów z CMT, u których występuje opadanie stopy, jest częściowo zgodny z powszechnym opisem chodu w neuropatiach dziedzicznych, skupiającym się na fazie przenoszenia. W chwili kontaktu pięty z podłożem stopa jest nadmiernie zgięta podszwowo (osłabienie zginaczy grzbietowych stawu skokowego). Sprawia to, że stawianie stopy na podłożu nie zaczyna się od pięty, ale od ustawienia całej stopy płasko. Nieprawidłowości przenoszą się na kolejną część fazy podporu – obciążenia całej stopy. Wówczas wzrasta bierne zgięcie grzbietowe stawu skokowego w celu utrzymania przemieszczenia ciała do przodu. Jest to spowodowane nadmiernym zgięciem podszwowych stopy przy pierwszym zetknięciu stopy z podłożem, ponieważ wymusza wykonanie zgięcia grzbietowego stawu skokowego (przemieszczenia kości piszczelowej nad ustabilizowaną stopą) w dużym zakresie, żeby utrzymać odpowiednią długość kroku. Jednocześnie obserwuje się zwiększenie wyprost w stawie biodrowym. Zwiększone zgięcie grzbietowe stawu skokowego i zwiększony wyprost w stawie biodrowym muszą być ze sobą skoordynowane w celu utrzymania pędu i równowagi. Takie połączenie ruchu w stawach wymaga dodatkowego wysiłku anty-

grawitacyjnego, który jest wymuszany na prostownikach stawu kolanowego (mięsień obszerny przyśrodkowy i prosty uda). Podczas fazy przenoszenia obserwuje się opadanie stopy (kąt pomiędzy osią kończyny dolnej a styczną do podeszwy stopy > 100 stopni) oraz kompensacyjne zwiększenie zgięcia w stawach biodrowych i kolanowych. Opisana strategia zmniejsza prędkość chodu ze względu na wydłużenie czasu kroku spowodowanego dłuższą fazą przenoszenia kończyny. Długość kroku pozostaje w normie. Taki wzorzec chodu wymaga od pacjentów większego zużycia energii związanego z dużym wysiłkiem fizycznym, który dotyczy szczególnie mięśni zginaczy stawu biodrowego, prostowników stawu kolanowego i zginaczy podeszwy stawu skokowego [10].

### Wzorzec chodu przy opadaniu stopy i niewydolności mięśni zginaczy podeszwy stopy

Druga strategia chodu jest rzadziej obserwowana u pacjentów z CMT. Dotyczy ona osób z cięższym przebiegiem choroby lub w jej późniejszym stadium, kiedy do osłabienia mięśni zginających staw skokowy grzbietowo dołącza się zaburzenie czynności zginaczy podeszwy stawu skokowego.

Przy pierwszym kontakcie stopy z podłożem jest ona nadmiernie zgięta podeszwowo, ale w mniejszym stopniu niż w poprzednio opisanej strategii chodu.

W podfazie obciążenia całej stopy obserwuje się u pacjentów z CMT większy bierny zakres ruchu zgięcia grzbietowego stawu skokowego (podobnie jak w poprzedniej strategii chodu), ale dodatkowo w pomiarach kinetycznych widoczne jest zmniejszenie impulsu kąтового mięśni zginaczy podeszwy stopy. Zwiększone zgięcie grzbietowe może być tłumaczone jako kompensacja dla stawiania stopy płaskiej na podłożu. Natomiast dodatkowo widoczny jest bezpośredni efekt niewydolności mięśni zginaczy podeszwy stopy [10]. Normalnie zginacze podeszwy stawu skokowego powinny rozpocząć pracę, gdy tylko stopa zostaje ułożona płasko na podłożu. W pierwszej kolejności napina się mięsień płaszczkowaty, który kontroluje przesuwanie się piszczeli do przodu umożliwiając bierny wyprost stawu kolanowego i wspomaganie wyprost w stawie biodrowym. Wraz z przesuwaniami ciała do przodu, do mięśnia płaszczkowatego dołącza praca mięśnia brzuchatego łydki [15, 16]. U pacjentów z CMT, ze względu na osłabioną pracę mięśni zginaczy podeszwy stopy, w tej fazie obserwuje się także zmniejszenie wyprost w stawie biodrowym. Tego typu kompensacja jest konieczna dla ograniczenia przemieszczania ciała do przodu i zachowania równowagi. W momencie odrywania pięty od podłoża u chorych widoczne jest zmniejszenie zakresu ruchu zgięcia podeszwy stawu skokowego, co potwierdza niewydolność siły mięśni odpowiadających za ten ruch.

W kolejnej fazie chodu (przenoszenia) pacjenci, żeby uniknąć potknięcia, wykorzystują mechanizm kompensacyjny w postaci zwiększonego odwiedzenia w stawie biodrowym i elewacji miednicy po stronie przenoszonej kończyny. Opisana strategia prowadzi do bardzo wolnego chodu, który charakteryzuje się zmniejszoną długością kroku, szeroką płaszczyzną podporu i zmniejszoną częstością kroków [10].

### Rola zginaczy stawu biodrowego w czasie chodu u pacjentów z CMT

W zaawansowanych i złożonych zaburzeniach chodu opisanych wcześniej istotną rolę kompensacyjną pełnią także zginacze stawu biodrowego.

Podczas prawidłowego cyklu chodu mięśnie zginające stopę podeszwowo wykonują prawie całą pracę potrzebną do rozpoczęcia fazy przenoszenia kończyny dolnej. Odpowiadają za szybką, eksplozywną aktywność koncentryczną w celu przesunięcia tułowia do przodu i we współpracy ze zginaczami stawu biodrowego inicjują fazę przenoszenia przez nadanie przyspieszenia kończynie dolnej [17, 18]. Uważa się, że u pacjentów z CMT, którzy mają osłabioną siłę mięśni dystalnych kończyn dolnych, zginacze stawu biodrowego kompensują zredukowany wkład pracy niewydolnych mięśni zginaczy podeszwy stopy i przejmują rolę inicjatora fazy przenoszenia. Mięśnie zginacze stawu biodrowego nie mając synergisty w postaci mięśnia trójgłowego łydki, wykonują większą pracę i męczą się przedwcześnie.

Zwiększone zgięcie w stawie biodrowym jest także kompensacją dla osłabionych mięśni zginaczy grzbietowych stawu skokowego. Pacjenci z opadaniem stopy, ale z zachowaną siłą mięśni zginających stopę podeszwowo, w czasie chodu wykonują zgięcie w stawie biodrowym w większym zakresie niż zdrowi osobnicy, aby uniknąć potknięcia. Bez względu na to, jaka jest przyczyna mechanizmu kompensacyjnego, to taka strategia prowadzi do przedwczesnego męczenia się mięśni zginających staw biodrowy i może ograniczać dłuższe chodzenie. Innym odruchowym sposobem na poprawę funkcjonalności chodu może być zwiększenie zgięcia tułowia ułatwiające przemieszczenie kończyny dolnej do przodu. Taki sposób chodzenia jest jednak jeszcze bardziej męczący i mniej wydajny niż wykorzystanie zginaczy stawu biodrowego. Dlatego w terapii pacjentów z CMT należy rozważyć także trening mięśni proksymalnych. Wzmocnienie zginaczy stawu biodrowego i pozostałych mięśni obręczy biodrowej pozwoli pacjentom na bardziej efektywne kompensowanie osłabienia mięśni dystalnych podczas chodu [18].

### Podsumowanie

Dla samodzielności człowieka najistotniejsza jest umiejętność przemieszczania się. Zaburzenia mobilności, szczególnie zaburzenia chodu, są często jednym z pierwszych i najbardziej charakterystycznych objawów świadczącym o występowaniu różnych chorób neurologicznych. Znajomość poszczególnych faz prawidłowego chodu pozwala na właściwą analizę chodu patologicznego oraz właściwe zaplanowanie procesu terapeutycznego. Dzięki wiedzy na temat typowych zaburzeń chodu występujących w poszczególnych jednostkach chorobowych oraz na podstawie wnikliwej obserwacji sposobu poruszania się pacjentów można wysunąć podejrzenie co do przyczyny tych nieprawidłowości.

Pomimo tego, że u większości chorych z CMT osłabienie siły mięśniowej ogranicza się do odcinków dystalnych kończyn dolnych, to wynikające z tego zaburzenia biomechaniczne i strategie kompensacji wpływają na zmianę całego wzorca chodu. Dlatego oceniając chód pacjentów z neuropatią należy brać pod uwagę globalny wzorzec oraz uwzględnić możliwe mechanizmy kompensacyjne.

Źródło finansowania: Praca sfinansowana ze środków własnych autorów.  
Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol* 2009; 8: 654–667.
2. Acsadi AJ, Krajewski K, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth neuropathies: diagnosis and management. *Semin Neurol* 2008; 2(28): 185–194.
3. Szigeti K, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 703–710.
4. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, et al. *Neurologia w praktyce klinicznej*. T. I. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2006.
5. Hausmanowa-Petrusewicz I. *Choroby nerwowo-mięśniowe*. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2013.
6. Kochański A. Choroby kręgu Charcot-Marie-Tooth – wczoraj, dziś i jutro. *Neurol Neurochir Pol* 2006; 40(4): 327–335.
7. Young P, De Jonghe P, Stögbauer F, et al. Treatment for Charcot-Marie-Tooth. *Cochr Database Syst Rev* 2008; 1.
8. Ferrarin M, Bovi G, Rabuffetti M, et al. Gait pattern classification in children with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Gait & Posture* 2012; 35: 131–137.
9. Kozubski W, Liberski P. *Neurologia. Podręcznik dla studentów medycyny*. Warszawa: Wydawnictwo PZWL; 2008.
10. Don R, Serrao M, Vinci P, et al. Foot drop and plantar flexion failure determine different gait strategies in Charcot-Marie-Tooth patients. *Clin Biomech* 2007; 22: 905–916.
11. Newman CJ, Walsh M, O’Sullivan R, et al. The characteristics of gait in Charcot-Marie-Tooth disease types I and II. *Gait & Posture* 2007; 26: 120–127.
12. Vinci P, Perelli LS. Footdrop, foot rotation, and plantarflexor failure in Charcot-Marie-Tooth disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 83: 513–516.
13. Vinci P. *Rehabilitation management of Charcot-Marie-Tooth disease*. Roma: Spazio Immagine Editore; 2001.
14. Vinci P, Gargiulo P. Poor compliance with ankle-foot-orthoses in Charcot-Marie-Tooth. *Eur J Phys Rehabil Med* 2008; 44: 27–31.
15. Shumway-Cook A, Woollacott M.H. *Motor control. Translating research into clinical practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
16. Horst R. *Trening strategii motorycznych i PNF*. Kraków: Top School; 2010.
17. Adler SS, Beckers D, Buck M. *PNF in practice*. Berlin: Springer; 2014.
18. Ramdharry MG, Day LB, Reilly MM, et al. Hip flexor fatigue limits walking in Charcot-Marie-Tooth. *Muscle Nerve* 2009; 40: 103–111.

Adres do korespondencji:

Mgr Katarzyna Bienias  
Klinika Neurologii II WL WUM  
ul. Ceglowska 80  
01-809 Warszawa  
Tel.: 606 276-606  
E-mail: katarzynabienias@gmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 12.10.2015 r.

Po recenzji: 16.10.2015 r.

Zaakceptowano do druku: 18.10.2015 r.