

Charcot-Marie-Tooth Disease

Yi-Chung Lee^{1,2}, Ming-Hon Chang^{1,2}, and Kon-Ping Lin^{2,3}

Abstract- Charcot-Marie-Tooth disease (CMT), also called hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN), is the most common inherited peripheral neuropathy, comprised by a group of genetically heterogeneous disorders that share clinical characteristics of progressive distal muscle weakness and atrophy, foot deformities, distal sensory loss, and depressed tendon reflexes. It can be categorized according to its electrophysiological or pathological features, transmission patterns, age of disease onset, and molecular pathology. CMT type 1 (CMT1; MIM 118200) is a group of autosomal dominant-inherited demyelinating neuropathies with a disease onset at or after childhood. Five different subtypes have been identified based on different causative genes. Among them, CMT1A (MIM #118220) is most common and is usually associated with a duplication of a 1.5-Mb region on chromosome 17p11.2, which includes *peripheral myelin protein 22* gene (*PMP22*; MIM *601097). Currently, there is no cure or obviously effective disease-modifying treatment for CMT. Two potential effective therapeutic agents for CMT1A were investigated recently. One is ascorbic acid and another is neurotrophin-3 (NT-3), an important component of the Schwann cell autocrine survival loop. Early diagnosis can facilitate CMT patients to modify their life styles timely for minimizing nerve injury to delay or avoid disability. Molecular diagnosis of CMT can provide the basis for appropriate genetic counseling and further CMT research.

Key Words: Hereditary motor and sensory neuropathy, Charcot-Marie-Tooth disease, CMT, HMSN

From the ¹Section of Neurology, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan; ²Department of Neurology, National Yang-Ming University School of Medicine, Taipei, Taiwan; ³The Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan.

Received June 27, 2008. Revised July 16, 2008.

Accepted August 25, 2008.

Reprint requests and correspondence to: Yi-Chung Lee, MD, PhD. Section of Neurology, Taichung Veterans General Hospital, No. 160, Sec. 3, Chung-Kang Road, Taichung, Taiwan.

E-mail: yclee@vghtc.gov.tw

遺傳性運動感覺神經病變

李宜中^{1,2} 張鳴宏^{1,2} 林恭平^{2,3}

摘要

遺傳性運動感覺神經病變 (Charcot-Marie-Tooth diseases; CMT; HMSN) 是最常見的遺傳性周邊神經病變，其臨床症狀包括漸進性肢體遠端肌肉萎縮無力、腳掌形變、遠端感覺喪失及肌腱反應下降。CMT 可進一步依電生理及病理檢查特徵、遺傳型式、發病的年齡及致病基因之不同來分類。在台灣最常見的是第一型 CMT (CMT1)，也就是在兒童期或之後發病的體顯性遺傳脫髓鞘性神經病變。CMT1 又可依致病基因的不同再進一步分為五種亞型，其中 CMT1A 是最常見的亞型，是由於位於染色體 17p11.2-12 區域，包含 peripheral myelin protein 22 基因 (*PMP22*) 的一段長約一百五十萬鹼基對 (1.5Mb) 的 DNA 序列發生重複所造成的。目前在臨床上，CMT 並沒有明顯有效的治療方法，但最近的研究發現維生素 C 和許旺細胞重要的生長調控因子 NT-3 (Neurotrophin-3) 可能對 CMT1A 的治療有幫助。早期正確的診斷 CMT，可提供病患機會及早修飾生活型態，從而減少周邊神經的傷害，遲緩或避免殘障的發生，也能提供適當遺傳諮詢的依據，以及進一步相關研究的基礎。

關鍵字：遺傳性運動感覺神經病變，Charcot-Marie-Tooth diseases，CMT，HMSN

Acta Neurol Taiwan 2008;17:203-213

引言

遺傳性運動感覺神經病變 (Hereditary Motor Sensory Neuropathy)，又稱做 Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) 是最常見的遺傳性周邊神經病變，它包含了一群致病基因不同但具有相似臨床症狀的

疾病⁽¹⁾。CMT 最早時又稱為 Peroneal type of progressive muscular atrophy，而第一次完整的病例報告描述是在西元 1886 年由法國的 Jean-Martin Charcot 和 Pierre Marie，以及英國的 Howard Henry Tooth 所發表，這三位專家的姓氏就是 CMT 病名的由來⁽²⁾。

¹台中榮民總醫院神經內科，²陽明大學神經學科，³台北榮民總醫院神經醫學中心。
受文日期：2008年6月27日。修改日期：2008年7月16日。
接受日期：2008年8月25日。

通訊作者：李宜中醫師，台中榮民總醫院神經內科，40705
台中市西屯區台中港路三段 160 號。
E-mail: ycleee@vghtc.gov.tw

臨床症狀

CMT 的發病年齡從剛出生到老年都有可能，但最常見到的是在兒童、青春期、及年輕成人時期。這類病患的周邊神經會緩慢逐漸地退化，通常由肢體遠端開始，因而所造成的症狀也是緩慢逐漸地發生。常常一開始的症狀是病患的腳掌變形，病患的足部足彎會變得很大，少數人會變成平底足，這是因為腳掌內部肌肉萎縮，因而無法保持原本腳掌的型態。接著小腿的肌肉也會跟著萎縮，下肢肌肉的萎縮常會造成病患行走、跑步及平衡的問題，而病患常會跌倒扭傷足踝。當疾病更為進展時，許多病患需要拐杖或輪椅來幫助行動。隨著疾病的進行，通常在腳部肌肉萎縮無力後十年，手掌的肌肉也會萎縮，造成病患寫字、拿筷子，手部精細活動的障礙。由於感覺神經也同時受損，有些病患也會感覺到肢體末端麻木或感覺喪失。感覺的缺失常發生在肢體的遠端，對疼痛、溫度、振動和本體感覺等不同型式感覺常有不同程度的損害。CMT 病患的臨床症狀常發生得非常緩慢，在大部分的病患中，症狀開始的時間常是模糊無法回憶。雖然在所有 CMT 病患中，仔細地神經學檢查能確定有感覺神經的損害，但只有一小部份病患會有主觀麻木、刺痛、燒灼等不舒服感覺。幾乎所有病患的肌腱反射都下降或消失。有些病患能在皮下觸摸到增大的神經，而顫抖及肌肉痙攣也可在部份病患身上發現⁽²⁾。

疾病分類

CMT 的分類一直在演變，反映了探索 CMT 致病基因的研究快速地進步。在傳統上，遺傳性運動感覺神經病變可藉由遺傳的型式、發病的年齡、以及電生理和病理的特徵來作初步的分類⁽¹⁻⁴⁾。一般可先大略分為脫髓鞘型或軸索病變型，當有了進一步詳細家族史和發病年齡資料就可進一步分類。第一型遺傳性運動感覺神經病變 (CMT1; MIM 118200) 是在兒童期或之後發病的體顯性遺傳的脫髓鞘型神經病變。第二型遺傳性運動感覺神經病變 (CMT2) 是體顯性或體隱性遺傳的軸索病變型神經病變。第

三型遺傳性運動感覺神經病變 (CMT3)，是一種在嬰幼兒時期發病，體顯性或體隱性遺傳的嚴重脫髓鞘型神經病變。第四型遺傳性運動感覺神經病變 (CMT4) 是體隱性遺傳的脫髓鞘型神經病變⁽¹⁻⁴⁾。在臨床診斷病患時，神經傳導測試是區分脫髓鞘型或軸索病變型遺傳性運動感覺神經病變最方便有效的方法。目前學界所公認用來區分脫髓鞘型或是軸索病變型遺傳性運動感覺神經病變的電生理參數是正中神經運動神經傳導速度，正中神經運動神經傳導速度在脫髓鞘型遺傳性運動感覺神經病變的病患中常是低於 38 m/s，而在軸索病變型遺傳性運動感覺神經病變的病患中常是高於 38 m/s⁽¹⁻⁴⁾。另外有一群罕見的體顯性遺傳 CMT，在同一家族內不同病患間正中神經運動神經傳導速度的變異可以橫跨 38 m/s 的界限，這類 CMT 的名稱是顯型中間型 CMT (DI-CMT; Dominant intermediate CMT)⁽⁵⁾。

現今 CMT 的分類趨勢是先以神經傳導速度分為脫髓鞘型、軸索病變型、或是顯型中間型 CMT，而後再以遺傳型式及致病基因來分類 (表)。在西方國家，CMT 的盛行率是十萬分之 20.1-40，而 CMT1 則在每十萬人中有 16.2-30 人⁽⁶⁻⁸⁾。台灣目前並沒有 CMT 的盛行率資料，但曾在西元 1988 到 1989 年間統計 520 位因多發性神經病變而住院的病患中，22 位 (4.23%) 是 CMT 的患者⁽⁹⁾。根據台北榮總及台中榮總共同統計 107 位彼此不具親屬關係的 CMT 的病患中，99 位 (92.5%) 是脫髓鞘型神經病變的病患，8 位 (7.5%) 是軸索病變型的患者，經基因檢測確定為 CMT1 或是性聯遺傳型 CMT (CMTX; MIM# 302800) 有 69 位病患。先前的研究發現至少有 46 個不同的基因座 (locus) 與各型 CMT 相關，其中目前至少有 36 個致病基因被鑑定出來⁽¹⁻⁴⁾。以下我們將介紹在台灣常見的 CMT 亞型的致病基因及其分子致病機制。

第一型遺傳性運動感覺神經病變的致病基因及分子致病機制

CMT1 是最常見的 CMT 亞型，包含了一大群脫髓鞘型神經病變。CMT1 病患腓神經病理檢查可見

表. 遺傳性運動感覺神經病變的分類，臨床表現型，致病基因及其在染色體上的位置

1. CMT: Demyelinating	
Dominant:	Recessive:
CMT1A: <i>PMP22</i> ; 17q1	CMT4A: <i>GDAP1</i> ; 8q21
CMT1B: <i>MPZ</i> ; 1q22	CMT4B: <i>MTMR2</i> ; 11q23
CMT1C: <i>LITAF</i> ; 16p13	CMT4B2: <i>SBF2</i> ; 11q23
CMT1D: <i>EGR2</i> ; 1q22	CMT4C: <i>SH3TC2 (KIAA1985)</i> ; 5q32
CMT1F: <i>NFL</i> ; 8p21	CMT4D: <i>NDRG1</i> ; 8q24
HNPP: <i>PMP22</i> deletion; 17p11	CMT4E: <i>EGR2</i> ; 10q21
CMT3: <i>PMP22</i> , <i>MPZ</i> , <i>EGR2</i>	CMT4F: <i>Periaxin</i> ; 19q13
	HMSN-Russe (4G): 10q23
X-linked:	CMT4H: <i>FGD4</i> ; 12q12
Connexin-32: <i>GJB1</i> ; Xq13	CMT4J: <i>FIG4</i> ; 6q21
	CMT3: <i>PMP22</i> , <i>MPZ</i> , <i>EGR2</i>
2. CMT: Axonal	
Dominant:	Recessive:
CMT2A1: <i>KIF1B</i> ; 1p36	AR-CMT2A: <i>Lamin A/C</i> ; 1q21
CMT2A2: <i>MFN2</i> ; 1p36	AR-CMT2B: 19q13.3
CMT2B: <i>RAB7</i> ; 3q13-q22	CMT2H (with pyramidal signs): 8q21.3
CMT2C: 12q23-q24	CMT2K (with Hoarseness): <i>GDAP1</i> ; 8q21
CMT2D: <i>GARS</i> ; 7p15	
CMT2E: <i>NFL</i> ; 8p21	X-linked:
CMT2F: <i>HSPB1</i> ; 7q11-q21	Connexin-32: <i>GJB1</i> ; Xq13
CMT2G: 12q12	
CMT2I, 2J: <i>MPZ</i> ; 1q22	
CMT2K: <i>GDAP1</i> ; 8q21	
CMT2L: <i>HSPB8</i> ; 12q24	
3. CMT: Intermediate NCV	
Dominant:	X-linked:
DI-CMTA: 10q24	Connexin-32: <i>GJB1</i> ; Xq13
DI-CMTB: <i>DNM2</i> ; 19p12	
DI-CMTC: <i>YARS</i> ; 1p34	Recessive:
DI-CMTD: <i>MPZ</i> ; 1q22	CMTRIA: <i>GDAP1</i> ; 8q21.1
CMT2E: <i>NFL</i> ; 8p21	

到髓鞘包裹的神經纖維顯著地減少和洋蔥樣變化 (onion-bulb formation)，代表了廣泛性反覆地脫髓鞘病變及不完全的髓鞘再生⁽²⁾。CMT1 可根據致病基因的不同而作進一步的分類，目前共有五種相關致病基因被發現。在所有亞型中，CMT1A 型 (MIM# 118220) 是最常見的，它是由於一段位於染色體

17p11.2-12 區域，長約一百五十萬鹼基對 (1.5Mb) 且包含 peripheral myelin protein 22 基因 (*PMP22*; MIM*601097) 的 DNA 片段，發生重複所造成的⁽¹⁰⁻¹²⁾。同一段 DNA 片段的缺損可造成遺傳性壓力易感性神經病變 (HNPP; MIM#162500)，值得注意的是 HNPP 的表現型並不屬於 CMT1，而是以傾向

發生在神經經常發生壓迫處的陣發性或反覆性的脫髓鞘性感覺和運動神經的單一神經或多神經病變⁽¹³⁾。PMP22 蛋白是一種細胞膜上的醣蛋白，占總髓鞘蛋白 2-5%，它被認為與髓鞘的形成和維持有關⁽¹⁴⁾。PMP22 基因表現量的差異被推測是造成 CMT1A 及 HNPP 的原因。雖然確切的病理機制不清楚，先前的研究顯示周邊神經內 PMP22 mRNA 和蛋白的量在 CMT1A 病患中是升高的，而在 HNPP 的病患中是降低的⁽¹⁵⁻¹⁷⁾。髓鞘中 PMP22 蛋白量的改變可能會造成髓鞘結構的不穩固。在表現出比正常多套 PMP22 基因的基因轉殖大鼠與小鼠中，都會發生類似在 CMT1A 病患身上的脫髓鞘性神經病變⁽¹⁸⁻¹⁹⁾。

CMT1A 偶爾也會因為 PMP22 基因的點突變或數個核苷酸缺損所造成⁽²⁰⁾。不同的 PMP22 點突變可能造成不同的臨床症狀，包括 HNPP，Dejerine-Sottas Syndrome (DSS; MIM#145900)，和 congenital hypomyelinating neuropathy (CHN; MIM#605253)^(21,22)。DSS 和 CHN 屬於傳統分類 CMT3，是在嬰兒期發病的嚴重型式的脫髓鞘病變。DSS 和 CHN 在臨床上都表現為早發性的肌張力低下，肌腱反射消失或低下，遠端肌力減弱，以及非常慢的神經傳導速度。雖然從臨床表現上很難區分 DSS 以及 CHN，但由神經病理的觀點來看，DSS 是因為嚴重的脫髓鞘病變以及後續反覆發生的不完全髓鞘再生所造成，而 CHN 是周邊神經系髓鞘在當初生成時就發生障礙⁽²⁾。因 PMP22 點突變造成神經病變的分子致病機制細節目前還不清楚，但可能和 PMP22 蛋白點突變後造成蛋白摺疊錯誤或在細胞內輸送過程錯誤相關⁽²³⁾。

CMT1B 型 (CMT1B; MIM#118200) 是由位於染色體 1q22-q23 區域的 myelin protein zero 基因 (MPZ; MIM#159440) 發生點突變或少數核苷酸缺損插入所造成⁽²⁴⁾。MPZ 基因製造出 P₀ 蛋白，它佔周邊神經髓鞘蛋白成份百分之五十以上，被認為具有中介許旺細胞 (Schwann cell) 細胞膜黏結與維持髓鞘緊密的功能⁽²⁵⁾。目前已超過一百一十種不同的 MPZ 突變在世界各地被發現 (<http://www.molgen.ua.ac.be/CMTmutations/Mutations>)。除了 CMT1B，不同的 MPZ 突變有時可造成 DSS⁽²⁶⁾、CHN⁽²⁷⁾、CMT2I

(MIM#607677)⁽²⁸⁾、DI-CMT type D (MIM#607791)⁽²⁹⁾、或家族性類固醇反應性多發性神經病變 (familial steroid responsive polyneuropathy)⁽³⁰⁾。MPZ 基因突變的位置及種類與其相對應的臨床症候群有密切的關係⁽³¹⁾。

P₀ 蛋白是一個單一穿膜性蛋白 (transmembrane protein)，含有一個鹼性的細胞內單元，及一個醣化的細胞外區域⁽²⁵⁾。P₀ 蛋白具有自我黏合特質的細胞外單元能與其對面細胞膜上的 P₀ 蛋白相黏合，而使髓鞘上兩細胞膜緊密黏合⁽²⁵⁾；同時，P₀ 蛋白的細胞內鹼性單元也可與其相對的細胞膜內側負電性雙磷脂層因靜電力而相黏合⁽³²⁾。先前的研究已證明 P₀ 蛋白內胺基酸序列的改變可能阻礙許旺細胞細胞膜的自我黏合能力而造成脫髓鞘病變⁽³³⁻³⁵⁾。除了自我黏合能力缺損外，P₀ 蛋白在細胞內的輸送障礙也可能是某些 MPZ 基因突變的致病因素之一。先前研究發現部分 MPZ 基因突變會使 P₀ 蛋白無法運送至細胞膜而堆積在內質網及高基氏體，因而無法發揮其功能⁽³⁴⁻³⁸⁾。P₀ 蛋白對髓鞘的重要性也可在 MPZ 基因剔除的小鼠 (P₀ knockout mice) 身上嚴重的脫髓鞘神經病變來證實⁽³⁹⁾。

CMT1C (MIM#601098)，CMT1D (MIM#607678)，和 CMT1F (MIM#607734) 是三種非常罕見的 CMT1。CMT1E (MIM#118300) 的分類定義是有爭議的，它被定義為 CMT1 合併聽力減損。它原本被認為是新的致病基因突變所造成的新型 CMT1，後來發現是 MPZ 基因的點突變，或 PMP22 基因的點突變或數個核苷酸缺損所造成⁽⁴⁰⁻⁴²⁾。

CMT1C 是由染色體 16p13.1-p12.3 上的 Lipopoly-saccharide-induced tumor necrosis factor-alpha factor gene 基因 (LITAF; MIM#603795) 的點突變所造成⁽⁴³⁾。LITAF 又叫做 small integral membrane protein of lysosome/late endosome (SIMPLE)。LITAF 蛋白是一個轉錄因子 (transcription factor)，中介著經 lipopolysaccharide 所誘發，如 TNF α 等，發炎性細胞激素的表現⁽⁴⁴⁾。LITAF 突變在 CMT1C 致病機制中的角色仍不清楚。它可能和抑制 ubiquitin 路徑，造成細胞內蛋白質分解異常有關⁽⁴³⁾。

CMT1D 是由 early growth response gene-2 基因

(*EGR2*; MIM*129010) 的突變所造成⁽⁴⁵⁾。由 *EGR2* 基因所產生的 *EGR2* 蛋白，又稱為 Krox 20，是一種轉錄因子，會促進許旺細胞內許多與髓鞘相關蛋白質基因的表現，例如 *MPZ*, *PMP22*, myelin basic protein (*MBP*; MIM*159430), myelin-associated glycoprotein (*MAG*; MIM*159460), connexin32 (*CX32* 或 *GJB1*; MIM#304040)，和 periaxin (*PRX*; MIM*605725)⁽⁴⁶⁾。因而 *EGR2* 的突變可能造成這些基因表現的抑制，因而影響髓鞘的生成與維持，而造成脫髓鞘神經病變。一些特別的 *EGR2* 點突變也可能造成比 CMT1 更嚴重形式的神經病變，包括 *DSS* 和 *CHN*^(45,47)。動物研究顯示缺乏 *EGR2* 蛋白表現的小鼠也會表現出類似人類 CMT1 的脫髓鞘神經病變⁽⁴⁸⁾。

Neurofilament light gene (*NEFL*; MIM*162280) 突變首先是發現在一個帶有 CMT2 表現型的俄羅斯家族 (CMT2E; MIM#607684)⁽⁴⁹⁾。而之後在不同的 CMT1 病患身上發現了 6 個不同的點突變和一個 3 核苷酸的缺失 (CMT1F; MIM#607734)⁽⁵⁰⁾。Neurofilament (NFs) 是神經細胞內絲狀的蛋白質，對軸突的發育及構造的維持非常重要。NFs 由三種不同蛋白質所構成，其分子量分別約為 68KD (Neurofilament light; NFL), 125KD (Neurofilament medium; NFM), 和 200KD (Neurofilament heavy; NFH)，這些絲狀蛋白在細胞體內合成而後輸送至軸索。造成 CMT 的 *NEFL* 突變可能是藉由造成 NFs 合成或輸送缺損而致病⁽⁵¹⁾，而缺少 NFL 蛋白表現的小鼠會有嚴重萎縮的神經以及非常緩慢的神經傳導速度^(52,53)。

此外，CMTX 是一種性聯遺傳疾病，它與 CMT1 在臨床、病理、及電生理上各方面的表現都非常相似。它的致病基因是 Connexin 32 基因 (*CX32* 或 *GJB1*)⁽⁵⁴⁾。Connexin 32 蛋白質能形成 gap junctions，而藉由此通道促進細胞間及細胞內不同區域代謝物質及離子的傳送。一個 gap junction 是由一對分別在兩相鄰細胞膜上的 connexon 蛋白，在細胞膜外緊密吻合相接而形成。而每個 connexon 又由相同或相異的 6 個 connexin 單元體組合而成⁽⁵⁵⁾。*CX32* 蛋白在許多組織中廣泛的表現，包括肝臟或胰臟⁽⁵⁶⁾。而在周邊神經系統中，*CX32* 蛋白在藍氏結 (node of Ranvier) 附近的髓鞘上表現而形成 gap junction 以連

接許旺細胞的細胞質皺折相鄰的兩細胞膜⁽⁵⁴⁾。之前的細胞實驗發現一些和 CMTX 相關的 *CX32* 突變，會使新生成的 *CX32* 蛋白滯留在高基氏體內而無法到達細胞膜，因而無法正常生成 gap junction⁽⁵⁷⁾。*CX32* 突變在 CMT 病患中所佔的比例僅次於 *PMP22* 基因重複。約有 300 種不同 *CX32* 突變已被報導，同時也有少數 *CX32* 的 promoter region 突變的病例被報導過 (<http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/Mutations>)。

根據目前世界各地的研究，雖然 CMT1 裏各亞型的比例在不同族群裏不甚相同，由 *PMP22* 基因片段重複所造成的 CMT1A 都是最多的，其比例由 31.2% 到 75%。由 *CX32* 突變所造成的 CMTX 是第二多，其比例由 6.3% 到 11.1%。第三多是由 *MPZ* 突變所造成的 CMT1B，其比例由 2.3% 到 9.4%。*PMP22* 基因發生點突變所造成的 CMT1A 所佔的比例相當少，從 1.2% 到 4.7%⁽⁵⁸⁻⁶³⁾。其他由 *LITAF*、*EGR2*、以及 *NEFL* 突變所造成的 CMT1C、CMT1D、以及 CMT1F 的病例相當少，大部分只有零星的個案報導。

CMT 的分子診斷

CMT 各亞型的分子診斷策略是根據其不同的分子致病機制，大部份的亞型是因致病基因發生點突變或少數核苷酸突變所致病。這類狀況一般使用 PCR 放大並直接定序目標基因內相關的 DNA 序列來偵測突變。對於最常見的 CMT 亞型，CMT1A，在過去有幾種檢測方法設計用來偵測包含 *PMP22* 基因的 1.5Mb 長 DNA 片段的重複。這些方法包括 Pulse-field gel electrophoresis (PFGE) 以及 Southern blotting⁽⁶⁴⁾ Fluorescence in situ hybridization (FISH)⁽⁶⁵⁾, direct PCR amplification of novel junctional fragments⁽⁶⁶⁾, polymorphic tandem repeats methods⁽⁶⁸⁾, real-time quantitative PCR⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾, 以及 multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)⁽⁷¹⁾ 等，目前認為 MLPA 和 real-time PCR 是偵測 CMT1A 最靈敏準確的方法⁽⁷¹⁾。

CMT 與 HNPP 在台灣本土研究的概況

台灣最早的基因診斷確定的 CMT1A 病例報告是由謝向堯醫師和黃錦章醫師在 2004 年所發表，他們報告了一個 CMT1A 家族內三位病患的基因檢測發現以及他們的臨床、電生理、和病理的表現⁽⁷²⁾。而最早的經基因診斷確定的 HNPP 病例報告是由蔡育泰醫師和黃錦章醫師在 2005 年所發表，他們報告了一個 HNPP 家族內四位病患的基因檢測發現以及其臨床、電生理、和病理的表現⁽⁷³⁾。

在 CMT1A 與 HNPP 的基因診斷方面，在台灣有許多很好的研究。張建國醫師於 1998 年發表以 PCR 為基礎迅速診斷 CMT1A 的方法⁽⁶⁶⁾。林恭平醫師於 2006 年發表以單純 PCR 的方法來迅速診斷 CMT1A 與 HNPP⁽⁷⁴⁾。陳祈安醫師於 2006 年發表以 multiplex PCR 合併 denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC) 的方法來迅速準確診斷 CMT1A 與 HNPP⁽⁷⁵⁾。蘇怡寧醫師於 2008 年發表對於三種 CMT1A 與 HNPP 基因診斷方法的比較，研究的結果顯示 Multiplex PCR 和 MLPA 比傳統的 PCR-RFLP 在診斷上更為迅速準確⁽⁷⁶⁾。羅榮昇醫師於 2008 年發表對於兩種 CMT1A 與 HNPP 基因診斷方法的比較，研究的結果顯示 Quantitative PCR 比 polymorphic short tandem repeats methods 在診斷上更為靈敏準確⁽⁷⁷⁾。

在 CX32 方面，王鴻利教授於 2000 年證明在一個性聯遺傳的 CMT 家族中所發現的 CX32 promoter 序列變異（在 -215 位點由 G to A）為一致病突變⁽⁷⁸⁾。此一 promoter 突變會造成 CX32 mRNA 及 Connexin 32 蛋白質表現量下降，因而致病⁽⁷⁸⁾。吳禹利醫師於 2004 年發表詳細描述此一家族臨床及電生理表現的研究報告⁽⁷⁹⁾。王鴻利教授又於 2004 年發表對於野生型 CX32 及 22 種不同的 CX32 突變，在 N2A 細胞中，利用 dual whole-cell voltage-clamp recordings 和 tracer coupling 的技術進行功能測試的結果。其中四種突變無法形成 gap junction，六種突變所形成的 gap junction 的 channel 功能是有問題的，而其他 12 種突變不影響正常 gap junction 的形成⁽⁸⁰⁾。

在 MPZ 方面，李宜中醫師與林恭平醫師於 2004 年發表對於 57 位不具親屬關係 CMT1 病患的基因檢測結果，其中 33 位（57.9%）是 CMT1A，而 5 位（8.8%）病患具有不同 MPZ 突變。在 5 種 MPZ 突變中，四個是點突變，另一是 4 核苷酸缺失⁽⁸¹⁾。李宜中醫師與林恭平醫師於 2005 年分析分別具有六種不同 MPZ 突變病患的神經傳導速度，進而歸納出正中神經運動神經傳導速度與特定的 MPZ 突變具有一致性⁽⁸²⁾。李宜中醫師與宋秉文醫師於 2008 年發表一個具有新類型 MPZ 突變（P0 G123S）的 CMT1B 家系，並對此突變進行功能分析。研究發現融合螢光蛋白的野生型 P₀ 會在細胞膜上表現，而融合螢光蛋白的 P₀ G123S 會滯留於內質網與高基氏體內；而表現 P₀ G123S 的 CHO-K1 細胞的自我黏合能力也比表現野生型 P₀ 的 CHO-K1 細胞來得差⁽³³⁾。

CMT 的治療

如同其他大部分的神經遺傳疾病，目前在臨床上，CMT 並沒有明顯有效的治療方法，但最近的研究發現有兩種物質可能對 CMT1A 的治療有幫助，一是維生素 C⁽⁸³⁾，而另一是許旺細胞重要的生長調控因子 NT-3 (Neurotrophin-3)⁽⁸⁴⁾。

Passage 等學者利用基因轉殖的技術，發展 CMT1A 的小鼠模式來測試維生素 C 的療效。這些小鼠都會像常見的 CMT1A 病患一樣，PMP22 的表現量比正常情形大。他們對 2 到 4 個月大的 CMT1A 小鼠予以大劑量的維生素 C（每日每公斤 57 毫克）或是安慰劑來治療。結果發現接受維生素 C 治療的 CMT1A 小鼠比對照組小鼠有明顯較佳的運動能力，較長的壽命，以及較輕微的坐骨神經病理變化⁽⁸³⁾。進一步研究發現維生素 C 是藉由降低 PMP22 基因的表現來影響 CMT1A 的病情⁽⁸³⁾。高劑量維生素 C 用來治療 CMT1A 的 Phase II 及 Phase III 臨床試驗目前正在美國進行 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00484510>)。在 2007 年的美國神經學會年會中，加拿大學者 Toth 報告他們對 12 位 CMT1A 患者使用維生素 C 治療一年的經驗。所使用的劑量是每天 5 公克維生素 C，在治療一年後，僅有 6 位病患能夠配

合試驗規律地服用維生素 C，而這 6 位病患不論是在臨床症狀上，或是電生理檢查的結果，在治療前後都沒有明顯的進步。

Sahenk 等學者在兩種 CMT1A 的小鼠模式中測試 NT-3 的療效。一種是移植 CMT1A 病患的腓神經片段，接至裸鼠的坐骨神經中生長，另一是帶 PMP22 點突變的 Trembler-J 老鼠。在兩種動物模式中，治療 8 週的 NT-3 都能促進軸突再生⁽⁸⁴⁾。之後，他們在 8 位 CMT1A 病患身上展開雙盲平行的 NT-3 臨床試驗，4 位病患接受 28 週 NT-3，4 位病患接受 28 週的安慰劑。接受 NT-3 的病患，相較接受安慰劑組有較多的小髓鞘神經纖維再生，並有較好的功能性表現，當然這結果需要更進一步大規模研究來證實⁽⁸⁴⁾。

目前在臨床上，遺傳性運動感覺神經病變沒有確切治療的方法，但病患可藉由復健運動或輔具的幫助，來盡量維持肌肉力量及改善生活品質。遺傳性運動感覺神經病變 (ICD: 356.1) 在 2006 年 9 月已經由行政院衛生署國民健康局公告列入罕見疾病名單。早期正確的診斷此疾病，可提供病患機會及早修飾生活型態，從而減少周邊神經的傷害，遲緩或避免殘障的發生，也能提供適當遺傳諮詢的依據，以及進一步相關研究的基礎。

參考資料

- Berciano J, Combarros O. Hereditary neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2003;16:613-22.
- Shy ME, Lupski JR, Chance P, et al. Hereditary motor and sensory neuropathies: an overview of clinical, genetic, electrophysiologic, and pathologic features. In: Dyck PJ, Thomas PK, eds. *Peripheral Neuropathy*, 4rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1094-136.
- Reilly MM, Hanna MG. Genetic neuromuscular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; Suppl 2:II12-21.
- Shy ME, Garbern JY, Kamholz J. Hereditary motor and sensory neuropathies: a biological perspective. *Lancet Neurol* 2002;1:110-8.
- Davis CJ, Bradley WG, Madrid R. The peroneal muscular atrophy syndrome: clinical, genetic, electrophysiological and nerve biopsy studies. I. Clinical, genetic and electrophysiological findings and classification. *J Genet Hum* 1978;26:311-49.
- Brust JC, Lovelace RE, Devi S. Clinical and electrodiagnostic features of Charcot-Marie-Tooth syndrome. *Acta Neurol Scand* 1978;Suppl 68:1-142.
- Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. *Clin Genet* 1974;6:98-118.
- Holmberg BH. Charcot-Marie-Tooth's disease in northern Sweden: an epidemiological and clinical study. *Acta Neurol Scand* 1993;87:416-22.
- Lin KP, Kwan SY, Chen SY, et al. Generalized neuropathy in Taiwan: an etiologic survey. *Neuroepidemiology* 1993; 12:257-61.
- Birouk N, Gouider R, Le Guern E, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p11.2 duplication. Clinical and electrophysiological phenotype study and factors influencing disease severity in 119 cases. *Brain* 1997;120:813-23.
- Gabreels-Festen AA, Bolhuis PA, Hoogendijk JE, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: morphological phenotype of the 17p duplication event versus PMP22 point mutations. *Acta Neuropathol* 1995;90:645-9.
- Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, et al. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell* 1991;66:219-32.
- Chance PF. Overview of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Ann N Y Acad Sci* 1999;883:14-21.
- Suter U, Snipes GJ. Peripheral myelin protein 22: facts and hypotheses. *J Neurosci Res* 1995;40:145-51.
- Schenone A, Nobbio L, Mandich P, et al. Underexpression of messenger RNA for peripheral myelin protein 22 in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurology* 1997;48:445-9.
- Yoshikawa H, Nishimura T, Nakatsuji Y, et al. Elevated expression of messenger RNA for peripheral myelin protein 22 in biopsied peripheral nerves of patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Ann Neurol* 1994; 35:445-50.
- Gabriel JM, Erne B, Pareyson D, et al. Gene dosage effects in hereditary peripheral neuropathy. Expression of peripheral myelin protein 22 in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies nerve biopsies. *Neurology* 1997;49:1635-40.
- Sereda M, Griffiths I, Pühlhofer A, et al. A transgenic rat

- model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuron* 1996; 16:1049-60.
19. Magyar JP, Martini R, Ruelicke T, et al. Impaired differentiation of Schwann cells in transgenic mice with increased PMP22 gene dosage. *J Neurosci* 1996;16:5351-60.
 20. Valentijn LJ, Baas F, Wolterman RA, et al. Identical point mutations of PMP-22 in Trembler-J mouse and Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Nat Genet* 1992;2:288-91.
 21. Roa BB, Dyck PJ, Marks HG, et al. Dejerine-Sottas syndrome associated with point mutation in the peripheral myelin protein 22 (PMP22) gene. *Nat Genet* 1993;5:269-73.
 22. Simonati A, Fabrizi GM, Pasquinelli A, et al. Congenital hypomyelination neuropathy with Ser72Leu substitution in PMP22. *Neuromuscul Disorder* 1999;9:257-61.
 23. Sanders CR, Ismail-Beigi F, McEnery MW. Mutations of peripheral myelin protein 22 result in defective trafficking through mechanisms which may be common to diseases involving tetraspan membrane proteins. *Biochemistry* 2001;40:9453-9.
 24. Hayasaka K, Himoro M, Sato W, et al. Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1B is associated with mutations of the myelin P₀ gene. *Nat Genet* 1993;5:31-4.
 25. Filbin MT, Walsh FS, Trapp BD, et al. Role of myelin P₀ protein as a homophilic adhesion molecule. *Nature* 1990; 344:871-2.
 26. Hayasaka K, Himoro M, Sawaishi Y, et al. De novo mutation of the myelin P₀ gene in Dejerine-Sottas disease (hereditary motor and sensory neuropathy type III). *Nat Genet* 1993;5:266-8.
 27. Warner LE, Hilz MJ, Appel SH, et al. Clinical phenotypes of different MPZ (P₀) mutations may include Charcot-Marie-Tooth type 1B, Dejerine-Sottas, and congenital hypomyelination. *Neuron* 1996;17:451-60.
 28. Marrosu MG, Vaccargiu S, Marrosu G, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 2 associated with mutation of the myelin protein zero gene. *Neurology* 1998;50:1397-401.
 29. Mastaglia FL, Nowak KJ, Stell R, et al. Novel mutation in the myelin protein zero gene in a family with intermediate hereditary motor and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:174-9.
 30. Donaghy M, Sisodiya SM, Kennett R, et al. Steroid responsive polyneuropathy in a family with a novel myelin protein zero mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:799-805.
 31. Shy ME, Jani A, Krajewski K, et al. Phenotypic clustering in MPZ mutations. *Brain* 2004;127:371-84.
 32. Ding Y, Brunden KR. The cytoplasmic domain of myelin glycoprotein P₀ interacts with negatively charged phospholipid bilayers. *J Biol Chem* 1994;269:10764-70.
 33. Wong MH, Filbin MT. Dominant-negative effect on adhesion by myelin P₀ protein truncated in its cytoplasmic domain. *J Cell Biol* 1996;134:1531-41.
 34. Matsuyama W, Nakagawa M, Takashima H, et al. Altered trafficking and adhesion function of MPZ mutations and phenotypes of Charcot-Marie-Tooth disease 1B. *Acta Neuropathol* 2002;103:501-8.
 35. Lee YC, Yu CT, Lin KP, et al. MPZ mutation G123S characterization: evidence for a complex pathogenesis in CMT disease. *Neurology* 2008;70:273-7.
 36. Ekici AB, Oezbey S, Fuchs C, et al. Tracing myelin protein zero (P₀) in vivo by construction of P₀-GFP fusion proteins. *BMC Cell Biol* 2002;3:29.
 37. Konde V, Eichberg J. Myelin protein zero: mutations in the cytoplasmic domain interfere with its cellular trafficking. *J Neurosci Res* 2006;83:957-64.
 38. Shames I, Fraser A, Colby J, et al. Phenotypic differences between peripheral myelin protein-22 (PMP22) and myelin protein zero (P₀) mutations associated with Charcot-Marie-Tooth-related disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62:751-64.
 39. Martini R, Zielasek J, Toyka KV, et al. Protein zero (P₀)-deficient mice show myelin degeneration in peripheral nerves characteristic of inherited human neuropathies. *Nat Genet* 1995;11:281-6.
 40. Starr A, Michalewski HJ, Zeng FG, et al. Pathology and physiology of auditory neuropathy with a novel mutation in the MPZ gene (Tyr145-->Ser). *Brain* 2003;126:1604-19.
 41. Kovach MJ, Lin JP, Boyadjiev S, et al. A unique point mutation in the PMP22 gene is associated with Charcot-Marie-Tooth disease and deafness. *Am J Hum Genet* 1999; 64:1580-93.
 42. Sambuughin N, de Bantel A, McWilliams S, et al. Deafness and CMT disease associated with a novel four amino acid deletion in the PMP22 gene. *Neurology* 2003;60:506-8.
 43. Street VA, Bennett CL, Goldy JD, et al. Mutation of a putative protein degradation gene LITAF/SIMPLE in Charcot-Marie-Tooth disease 1C. *Neurology* 2003;60:22-6.

44. Myokai F, Takashiba S, Lebo R, et al. A novel lipopolysaccharide-induced transcription factor regulating tumor necrosis factor alpha gene expression: molecular cloning, sequencing, characterization, and chromosomal assignment. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:4518-23.
45. Warner LE, Mancias P, Butler IJ, et al. Mutations in the early growth response 2 (EGR2) gene are associated with hereditary myelinopathies. *Nat Genet* 1998;18:382-4.
46. Nagarajan R, Svaren J, Le N, et al. EGR2 mutations in inherited neuropathies dominant-negatively inhibit myelin gene expression. *Neuron* 2001;30:355-68.
47. Timmerman V, De Jonghe P, Ceuterick C, et al. Novel missense mutation in the early growth response 2 gene associated with Dejerine-Sottas syndrome phenotype. *Neurology* 1999;52:1827-32.
48. Topilko P, Schneider-Maunoury S, Levi G, et al. Krox-20 controls myelination in the peripheral nervous system. *Nature* 1994;371:796-9.
49. Mersiyanova IV, Perepelov AV, Polyakov AV, et al. A new variant of Charcot-Marie-Tooth disease type 2 is probably the result of a mutation in the neurofilament-light gene. *Am J Hum Genet* 2000;67:37-46.
50. Jordanova A, De Jonghe P, Boerkoel CF, et al. Mutations in the neurofilament light chain gene (NEFL) cause early onset severe Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain* 2003;126:590-7.
51. Perez-Olle R, Jones ST, Liem RK. Phenotypic analysis of neurofilament light gene mutations linked to Charcot-Marie-Tooth disease in cell culture models. *Hum Mol Genet* 2004;13:2207-20.
52. Kriz J, Zhu Q, Julien JP, et al. Electrophysiological properties of axons in mice lacking neurofilament subunit genes: disparity between conduction velocity and axon diameter in absence of NF-H. *Brain Res* 2000;885:32-44.
53. Zhu Q, Couillard-Despres S, Julien JP. Delayed maturation of regenerating myelinated axons in mice lacking neurofilaments. *Exp Neurol* 1997;148:299-316.
54. Bergoffen J, Scherer SS, Wang S, et al. Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Science* 1993;262:2039-42.
55. Scherer SS, Kleopa KA. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. In: Dyck PJ, Thomas PK, eds. *Peripheral Neuropathy*, 4rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 1094-36.
56. Kumar NM, Gilula NB. The gap junction communication channel. *Cell* 1996;84:381-8.
57. Kleopa KA, Zamba-Papanicolaou E, Alevra X, et al. Phenotypic and cellular expression of two novel connexin32 mutations causing CMT1X. *Neurology* 2006;66:396-402.
58. Song S, Zhang Y, Chen B, et al. Mutation frequency for Charcot-Marie-Tooth disease type 1 in the Chinese population is similar to that in the global ethnic patients. *Genet Med* 2006;8:532-5.
59. Park HK, Kim BJ, Sung DH, et al. Mutation analysis of the PMP22, MPZ, EGR2, LITAF, and GJB1 genes in Korean patients with Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1. *Clin Genet* 2006;70:253-6.
60. Numakura C, Shirahata E, Yamashita S, et al. Screening of the early growth response 2 gene in Japanese patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *J Neurol Sci* 2003;210:61-4.
61. Mostacciuolo ML, Righetti E, Zortea M, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and related demyelinating neuropathies: Mutation analysis in a large cohort of Italian families. *Hum Mutat* 2001;18:32-41.
62. Mersiyanova IV, Ismailov SM, Polyakov AV, et al. Screening for mutations in the peripheral myelin genes PMP22, MPZ and CX32 (GJB1) in Russian Charcot-Marie-Tooth neuropathy patients. *Hum Mutat* 2000;15:340-7.
63. Wise CA, Garcia CA, Davis SN, et al. Molecular analyses of unrelated Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease patients suggest a high frequency of the CMT1A duplication. *Am J Hum Genet* 1993;53:853-63.
64. Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, et al. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell* 1991;66:219-32.
65. Shaffer LG, Kennedy GM, Spikes AS, et al. Diagnosis of CMT1A duplications and HNPP deletions by interphase FISH: implications for testing in the cytogenetics laboratory. *Am J Med Genet* 1997;69:325-31.
66. Chang JG, Jong YJ, Wang WP, et al. Rapid detection of a recombinant hotspot associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication by a PCR-based DNA test. *Clin Chem* 1998;44:270-4.
67. Latour P, Boutrand L, Levy N, et al. Polymorphic short tandem repeats for diagnosis of the Charcot-Marie-Tooth 1A duplication. *Clin Chem* 2001;47:829-37.

68. Thiel CT, Kraus C, Rauch A, et al. A new quantitative PCR multiplex assay for rapid analysis of chromosome 17p11.2-12 duplications and deletions leading to HMSN/HNPP. *Eur J Hum Genet* 2002;11:170-8.
69. Wilke K, Duman B, Horst J. Diagnosis of haploidy and triploidy based on measurement of gene copy number by real-time PCR. *Hum Mutat* 2000;16:431-6.
70. Aarskog NK, Vedeler CA. Real-time quantitative polymerase chain reaction. A new method that detects both the peripheral myelin protein 22 duplication in Charcot-Marie-Tooth type 1A disease and the peripheral myelin protein 22 deletion in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Hum Genet* 2000;107:494-8.
71. Slater H, Bruno D, Ren H, et al. Improved testing for CMT1A and HNPP using multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) with rapid DNA preparations: comparison with the interphase FISH method. *Hum Mutat* 2004;24:164-71.
72. Hsieh SY, Kuo HC, Chu CC, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: a clinical, electrophysiological, pathological, and genetic study. *Chang Gung Med J* 2004;27:300-6.
73. Tsai YT, Kuo HC, Chu CC, et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a clinical and genetic study of a Taiwanese family. *Chang Gung Med J* 2005;28:56-63.
74. Lin KP, Chou CH, Lee HY, et al. Allele-specific all-or-none PCR product diagnostic strategy for Charcot-Marie-Tooth 1A and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *J Chin Med Assoc* 2006;69:68-73.
75. Lin CY, Su YN, Lee CN, et al. A rapid and reliable detection system for the analysis of PMP22 gene dosage by MP/DHPLC assay. *J Hum Genet* 2006;51:227-35.
76. Hung CC, Lee CN, Lin CY, et al. Identification of deletion and duplication genotypes of the PMP22 gene using PCR-RFLP, competitive multiplex PCR, and multiplex ligation-dependent probe amplification: a comparison. *Electrophoresis* 2008;29:618-25.
77. Chen SR, Lin KP, Kuo HC, et al. Comparison of two PCR-based molecular methods in the diagnosis of CMT1A and HNPP disease in Chinese. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:466-71.
78. Wang HL, Wu T, Chang WT, et al. Point mutation associated with X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease impairs the P2 promoter activity of human connexin-32 gene. *Brain Res Mol Brain Res* 2000;78:146-53.
79. Wu T, Wang HL, Chu CC, et al. Clinical and electrophysiological studies of a family with probable X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth neuropathy and ptosis. *Chang Gung Med J* 2004;27:489-500.
80. Wang HL, Chang WT, Yeh TH, et al. Functional analysis of connexin-32 mutants associated with X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurobiol Dis* 2004;15:361-70.
81. Lee YC, Soong BW, Lin KP, et al. Myelin protein zero gene mutations in Taiwanese patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *J Neurol Sci* 2004;219:95-100.
82. Lee YC, Soong BW, Liu YT, et al. Median nerve motor conduction velocity is concordant with myelin protein zero gene mutation. *J Neurol* 2005;252:151-5.
83. Passage E, Norreel JC, Noack-Fraissignes P, et al. Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med* 2004;10:396-401.
84. Sahenk Z, Nagaraja HN, McCracken BS, et al. NT-3 promotes nerve regenerations and sensory improvement in CMT1A mouse models and in patients. *Neurology* 2005;65:681-9.