



Universidad de Cantabria

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina y Psiquiatría

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Servicio de Neurología

Santander

Trabajo de Fin de Grado

Forma intermedia de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

Intermediate form of Charcot-Marie-Tooth disease

Alumna: Míriam Martínez Tamés

Directores

Ana L. Pelayo-Negro (Médico Adjunto de Neurología)

José Ángel Berciano Blanco (Profesor emérito, UC)

Curso académico, 2016-2017



Facultad de Medicina

Departamento de Medicina y Psiquiatría

Ana Lara Pelayo Negro y José Ángel Berciano Blanco certifican que el trabajo titulado “Forma intermedia de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth”, que presenta Míriam Martínez Tamés como Trabajo de Fin de Grado, ha sido efectuado bajo nuestra dirección.

Santander, 21 de abril de 2017

ÍNDICE

1. GLOSARIO DE ABREVIATURAS (página 4)
2. RESUMEN (página 6)
3. INTRODUCCIÓN (página 7)
4. PACIENTES, MÉTODOS Y RESULTADOS (página 12)
 - 4.1 Primera familia: DI-CMT asociada a mutación E396K de NEFL (página 13)
 - 4.1.1 Caso III-1 (página 13)
 - 4.1.2 Caso II-4 (página 13)
 - 4.1.3 Caso III-2 (página 14)
 - 4.1.4 Caso III-3 (página 14)
 - 4.1.5 Investigaciones de laboratorio (página 14)
 - 4.1.6 Hallazgos electrofisiológicos (página 14)
 - 4.1.7 Hallazgos de imagen (página 15)
 - 4.1.8 Hallazgos genéticos (página 16)
 - 4.2 Segunda familia: DI-CMT asociada a mutación N98S de NEFL (página 16)
 - 4.2.1 Caso III-2 (página 16)
 - 4.2.2 Caso IV-1 (página 18)
 - 4.2.3 Hallazgos genéticos (página 18)
5. DISCUSIÓN (página 19)
 - 5.1 Estirpe con la mutación E396K en el gen NEFL (página 19)
 - 5.2 Estirpe con la mutación N98S en el gen NEFL (página 20)
6. CONCLUSIONES (página 21)
7. BIBLIOGRAFÍA (página 22)
8. ANEXO: Figuras y tablas (página 30)
9. AGRADECIMIENTOS (página 36)

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AD (Autosómica dominante)

AH (Abductor hallucis)

APB (Abductor pollicis brevis)

AR (Autosómica recesiva)

ARCA (Ataxia cerebelosa autosómica recesiva)

ARSACS (Ataxia espástica autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay)

BAEP (Potenciales evocados acústicos del tronco cerebral)

CDGM (Centro de Diagnóstico Genético y Molecular)

CK (Creatinin quinasa)

CMAP (Potencial de acción motor compuesto)

CMCT (Estimulación eléctrica y tiempo de conducción central motora)

CMT (Charcot-Marie-Tooth)

CMTNS (Charcot-Marie-Tooth neuropathy score)

DI-CMT (Charcot-Marie-Tooth intermedio dominante)

DML (Latencias motoras distales)

EDB (Extensor digitorum brevis)

EMG (Electromiografía)

EOCA (Ataxia cerebelosa progresiva de comienzo precoz)

FDS (Flexor digitorum superficialis)

GERP (Perfil evolutivo genómico)

HMN (Neuropatía motora hereditaria)

HMSN (Neuropatía motora y sensitiva hereditaria)

HNPP (Neuropatía hereditaria por vulnerabilidad excesiva a la presión)

HSAN (Neuropatía autonómica y sensitiva hereditaria)

IDIBELL (Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge)

MCV (Velocidad de conducción motora)

MEP (Potenciales evocados motores)

MRC (Medical Research Council)

NEFL (Cadena ligera de neurofilamentos)

PEAT (Potenciales evocados auditivos del tronco)

RM (Resonancia magnética)

SCA (Ataxia cerebelosa autosómica dominante)

SCV (Velocidad de conducción sensitiva)

SEP (Potenciales evocados somatosensoriales)

SNAP (Potencial de acción del nervio sensitivo)

SNC (Sistema nervioso central)

SNP (Sistema nervioso periférico)

TA (Tibial anterior)

TAC (Tomografía axial computerizada)

TLI (Índice de latencia terminal)

VCN (Velocidad de conducción nerviosa)

VEP (Potenciales evocados visuales)

WES (Secuenciación de exoma completo)

RESUMEN

En este estudio, hemos re-evaluado dos familias de Charcot-Marie-Tooth intermedia con herencia autosómica dominante (DI-CMT). La primera familia está asociada a la mutación E396K del gen *NEFL*, y la segunda a la mutación N98S de este gen. La primera familia incluye cuatro pacientes en dos generaciones con edades comprendidas entre los 35 y los 59 años, cuyo fenotipo se caracteriza por neuropatía sensitivo-motora dependiente de la longitud, que en dos casos afectó a la musculatura pelviana, y semiología piramidal. La segunda familia comprende dos pacientes, la probando de 31 años y su hijo, éste estudiado desde el nacimiento. Su fenotipo está caracterizado por una neuropatía sensitivo-motora de inicio precoz con hitos motores retardados, que en la probando evolucionó a un cuadro clínico grave con ataxia cerebelosa, disartria y nistagmus. Los estudios de VCM proximal y distal de nervio mediano permitieron delimitar un patrón intermedio. En ambas estirpes se observaron alteraciones de los potenciales evocados multimodales. Tanto la RM como la TAC han permitido la delimitación topográfica de la amiotrofia de miembros inferiores. Concluimos que ambas mutaciones del gen *NEFL* pueden manifestarse por un patrón inédito de DI-CMT que combina semiología del sistema nervioso periférico y del sistema nervioso central.

Palabras clave: enfermedad de Charcot-Marie-Tooth intermedia; gen *NEFL*; neurofilamentos; potenciales evocados multimodales; resonancia magnética; tomografía axial computerizada; velocidad de conducción nerviosa

SUMMARY

In this study, we have re-evaluated two intermediate CTM families with autosomal dominant transmission (DI-CMT). The first family is associated with E396K mutation in *NEFL* gene, and the second one with N98S mutation in this gene. The first pedigree comprises four patients over two generations, aged between 35 and 59 years, their phenotype consisting of length-dependent sensorimotor neuropathy that in two cases ascended to involve pelvic musculature, and pyramidal semeiology. The second family comprises the proband, aged 31 years, and her son evaluated since birth. Their phenotype is characterized by sensorimotor neuropathy with delayed motor milestones, which in the proband evolved into a severe clinical picture with cerebellar ataxia, nystagmus and dysarthria. Proximal and distal median MCV studies allowed us to detect an intermediate pattern of conduction slowing. In both pedigrees there were alterations of multimodal evoked potentials. Imaging techniques, either MR or CT scan, were most useful in delimiting the topography of lower-limb muscle atrophy. We conclude that the current *NEFL* mutations may manifest by a novel DI-CMT phenotype combining semeiology of the peripheral and central nervous system.

Keywords: computed tomography; intermediate Charcot-Marie-Tooth disease; magnetic resonance motor conduction velocity; multimodal evoked potentials; *NEFL* gene

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) es un grupo clínica y genéticamente heterogéneo de neuropatías hereditarias con una prevalencia estimada de 1 por cada 2500 nacimientos (Reilly et al., 2011). La prevalencia de CMT en Cantabria es de 28,2 casos por 100.000 habitantes (Combarros et al., 1987).

En 1886, la enfermedad fue independientemente descrita por Charcot y Marie en Francia y Tooth en Inglaterra (Charcot y Marie, 1886; Tooth, 1886). Pocos años después, Dejerine y Sottas describieron una variante más grave y precoz de la enfermedad (Dejerine y Sottas, 1893).

Tooth describió el caso de cinco pacientes de CMT cuyas edades se movían entre 7 y 49 años y el inicio sintomático entre 6 y 35 años (Tooth, 1886). Tres pacientes eran esporádicos, un paciente tenía un hermano afecto, y en el paciente restante la madre estaba afecta. La semiología fundamental era una atrofia muscular progresiva que se iniciaba en la musculatura de las piernas, a menudo en los músculos peroneales, aunque también afectaba a los músculos tibiales anteriores, extensores largos de los dedos o gemelos; tal distribución topográfica de la amiotrofia condujo al autor a proponer que la enfermedad fuera designada como tipo peroneal de la atrofia muscular progresiva. La amiotrofia de las piernas fue asimétrica en dos pacientes ([figura 1A](#)), un hallazgo que ocurre en torno al 20% de los casos de CMT (Buchthal y Behse, 1977). La atrofia de las manos y la arreflexia cuadricepsital se reseña en dos casos. Un paciente tenía pies cavos. La sensibilidad estaba preservada.

La serie de Charcot y Marie estaba constituida por cinco pacientes con edades comprendidas entre los 7 y 25 años, e inicio sintomático entre los 3 y 15 años. Tres de ellos eran esporádicos y los dos restantes hermanos (casos II y III) (Charcot y Marie, 1886). Los autores ilustraron el artículo con seis excelentes fotografías. Aunque el cuadro clínico era similar al reportado por Tooth, las fotografías del Caso II, tomadas a los 11 años, ilustran una acusada atrofia de manos y piernas con deformidad en valgo del pie izquierdo, y deformidad en varo del derecho. A diferencia de la serie de Tooth, se detectó arreflexia de extremidades inferiores en todos los casos, si bien solo hubo hipoestesia en uno de ellos.

Dejerine y Sottas (1893) describieron el caso de un hermano y hermana con grave semiología polineuropática sensitivo-motora de inicio infantil ([figura 1B, C](#)), engrosamiento palpable de los nervios de las extremidades, cifoescoliosis y pupila de Argyll-Robertson, cuyos padres no estaban afectados, lo cual sugiere una transmisión autosómica recesiva (AR). El estudio necrópsico de ambos pacientes demostró una neuropatía hipertrófica (Dejerine y Thomas, 1906).

En las décadas siguientes, estudios clínicos y neurofisiológicos permitieron delimitar que CMT puede transmitirse con herencia autosómica dominante (AD), AR o ligada al cromosoma X, y que en función del rango de conducción nerviosa hay formas desmielinizantes con velocidad de conducción motora (MCV; mantenemos acrónimos anglosajones en el texto para facilitar la lectura de las tablas) de nervio mediano < 38 m/s), axonales con MCV motora de nervio mediano > 38 m/s, e intermedias con MCV

motora de nervio mediano 30-40 m/s (Harding y Thomas, 1980; Pareyson et al, 2009). En buena correlación con las descripciones neurofisiológicas, estudios histológicos del sistema nervioso periférico (SNP) demostraron un patrón dual, ya desmielinizante o axonal. De este modo, en la década de los 70, Dyck propuso una sencilla clasificación, unánimemente aceptada, que incluye los siguientes tipos: i/ tipo I (CMT1, hipertrófico o desmielinizante) con herencia AD o AR; ii/ tipo II (CMT2, neuronal o axonal) con herencia AD o AR; iii/ tipo III (usualmente con herencia AR) reservado para la enfermedad de Dejerine–Sottas o pacientes con formas graves de CMT hipomielinizante; iv/ formas ligadas al cromosoma X; y v/ formas complejas (p.ej., con atrofia óptica, sordera o degeneración pigmentaria de la retina) (Dyck, 1975). Aunque en la literatura la enfermedad ha sido también designada como neuropatía motora y sensitiva hereditaria (HMSN), en la actualidad se prefiere usar el acrónimo CMT.

Esta clasificación ha perdurado hasta nuestros días y no es hasta 1991 cuando se describe el primer hito genético en esta enfermedad con el descubrimiento de la causa más común de CMT denominada CMT1A: la duplicación de 1,4 Mb del cromosoma 17 que contiene el gen de la proteína 22 de la mielina periférica (PMP22) (Lupski et al., 1991; Raeymaekers et al., 1991). La identificación de este primer gen abre las puertas a la era genética, aunque hasta 1995 sólo se descubren otros dos genes involucrados en la patogenia de la enfermedad: el gen de la proteína cero de la mielina (MPZ) y el gen GJB1 o conexina 32 (Harding, 1995).

Con el advenimiento de la genética molecular, gracias a los avances en la secuenciación genética (*next-generation sequencing*), la nosología de la enfermedad ha cambiado drásticamente, al extremo de que se conocen 105 subtipos diferentes de la enfermedad, incluyendo las entidades íntimamente relacionadas con CMT como son la Neuropatía Motora Hereditaria (HMN) y la Neuropatía Sensitiva Hereditaria (HSAN), y al menos 80 genes causantes de la enfermedad (Rossor et al., 2016) ([tabla 1](#); [figura 2](#)).

Desde un punto de vista didáctico, los mecanismos etiopatogénicos de las proteínas mutadas en CMT pueden resumirse de la siguiente forma: i/ alteración de los componentes de la mielina (por ejemplo, MPZ, PMP22 o conexina 32) o regulación del gen de la mielina (por ejemplo, EGR2); ii/ alteración de la síntesis, clasificación o degradación de proteínas (por ejemplo, MTMR2, DNM2, RAB7, NDRG1, SIMPLE / LITAF o GARS); iii/ alteración de los procesos de transporte, el citoesqueleto, o ambos (por ejemplo, NEFL, HSP27 / 22 o KIF1B); iv/ alteración de la dinámica mitocondrial (por ejemplo, MFN2 o GDAP1); y v/ alteración de la lámina nuclear (LMNA) (Niemann et al., 2006; Berciano et al., 2012). La [figura 2](#) ilustra mecanismos adicionales mediante los cuales las mutaciones descritas originan degeneración de las estructuras del SNP.

En las formas CMT1/CMT4 la semiología clínica se debe a un defecto en la célula de Schwann que causa una axonopatía axonal secundaria a una des/dismielinización. CMT1A es el síndrome más frecuente. Ocasionado, generalmente, por una trisomía alélica de 17p11.2 de 1,5 Mb que contiene el gen PMP22. En este caso, una sobreproducción y posterior acumulación de PMP22 en la célula de Schwann ocasiona una muerte celular programada. El síndrome de neuropatía por vulnerabilidad excesiva a la presión (HNPP; véase [tabla 1](#)) es

consecuencia de la delección y cursa con una mielina inestable consecuencia de la reducción en la expresión de PMP22. En un pequeño porcentaje de casos la duplicación/delección también puede ocurrir como un fenómeno de novo. Un 10% de los casos de CMT se deben a mutaciones puntiformes en la proteína más abundante de la mielina compacta, la MPZ. Pueden aparecer los siguientes fenotipos: CMT1B (fenotipo desmielinizante de inicio precoz AD), CMT2I y CMT2J (fenotipos axonales de inicio tardío) y excepcionalmente fenotipos AR. Mutaciones puntiformes en el gen *GBJ1* causan una disfunción del tránsito radial de moléculas pequeñas entre el axón y la célula de Schwann. El fenotipo es más grave en el sexo masculino. Excepcionalmente, mutaciones de *EGR2* y *PRX* causan CMT1/CMT4.

Es necesario que exista un equilibrio entre los procesos de síntesis, señalización y degradación de las neuronas del SNP y las células de Schwann. En los procesos de endocitosis y en los de síntesis existe un gran número de proteínas mutadas (tabla 1). También existe un número creciente de formas de CMT axonal causadas por mutaciones de proteínas del citoesqueleto y del transporte de organelas, vesículas y proteínas (tabla 1). CMT2E y, excepcionalmente, CMT1F son ocasionados por mutaciones en la cadena ligera de los neurofilamentos (NEFL). CMT2F/dHMN-II se debe a mutaciones en el gen *HSP27*, CMT2L/dHMN-II se asocia a mutaciones en *HSP22*. El transporte axonal retrógrado se relaciona con las dineínas y el anterógrado con las kinesinas. CMT2A1 se asocia a mutaciones de *KIF1BB* y CMT2B con mutaciones de *RAB7*. Mutaciones puntiformes en el gen *MNF2*, que regula la fusión mitocondrial, causan CMT2A2 (actualmente es la forma más frecuente de CMT2 representando un 20% de los casos). En los procesos de fisión mitocondrial interviene *GDAP1*. CMT4A y AR-CMT2 están causadas por mutaciones homocigotas de *GDAP1*. AR-CMT2A es causada por la mutación del gen *LMNA* (codifica una proteína de la membrana nuclear); mutaciones en *LMNA* pueden ocasionar también la miopatía de Emery-Dreifuss. CMT4C es un fenotipo grave causado por mutaciones en el gen *KIAA1985/SH3TC2* (codifica una proteína adaptadora; véase tabla 1).

Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2 es un síndrome ocasionado por mutaciones en *BSCL2* (proteína glucosilada del retículo endoplásmico) que ocasionan la muerte celular programada mediante la activación de la vía UPF. Mutaciones puntiformes de *BSCL2* ocasionan síndromes neurodegenerativos AD: dHMN-V, síndrome de Silver, CMT2 y paraparesia espástica hereditaria.

Mutaciones heterocigotas de *TRPV4* (la proteína codificada por este gen forma parte de canales catiónicos no selectivos) se asocian a displasias óseas (tabla 1).

CMT se manifiesta con debilidad muscular, atrofia muscular y pérdida sensorial de inicio en los pies, que con el tiempo afecta a piernas y manos, y reflejos osteotendinosos disminuidos o ausentes (Harding y Thomas, 1980) (figura 3). Se asocian a menudo deformidad de los pies (pies cavos) (ver figura 3) y también de las manos (mano en garra). Puede cursar con retrasos en los hitos motores y los pacientes suelen manifestar problemas a la hora de caminar o correr debido a la debilidad de sus tobillos. También presentan dificultades a la hora de encontrar calzado. Las deformidades esqueléticas, además de afectar a los pies, pueden llegar a afectar a la columna vertebral produciendo escoliosis. Asimismo, pueden tener dificultad para

manipular pequeños objetos como botones o monedas o para agarrar objetos de mayores dimensiones. En el caso de la pérdida sensitiva, ésta sigue la misma distribución (distal) que la motora. Lo usual es que haya hipoestesia táctil, vibratoria y dolorosa. Es común la aparición de acrocianosis, callosidades en los pies, frialdad distal, temblores en la mano, calambres musculares (más frecuentes en las extremidades inferiores). Puede aparecer ataxia sensorial. El dolor es común en los pies, articulaciones y columna lumbar. Al contrario que en las polineuropatías adquiridas, sólo en un pequeño porcentaje de pacientes se registran síntomas sensitivos neuropáticos negativos o positivos (Berciano et al., 2009).

Dependiendo del gen causal, pueden aparecer otros síntomas y signos adicionales, que pueden apoyar un correcto diagnóstico. Merece la pena reseñar que la severidad de los síntomas y signos clínicos pueden variar ampliamente, en parte dependiendo de la mutación del gen causal, incluso entre y dentro de las familias con la misma mutación. Como muestra de ello, bastará decir que algunos pacientes presentan un fenotipo mínimo sin prácticamente ninguna queja física (Berciano et al., 2008), mientras que otros llegan a estar confinados a una silla de ruedas (Sevilla et al., 2003).

CMT1A, la forma más común de CMT (alcanza el 50% de todos los subtipos), se caracteriza por un inicio tardío, pero con un curso en general menos agresivo que otros tipos de CMT. Sin embargo, la severidad de la enfermedad es muy variable, como se ha mencionado previamente (García et al, 1998; Berciano et al., 2000, 2003a, 2006, 2010). La hipertrofia de los nervios es característica de CMT1 o CMT4; el engrosamiento es particularmente visible en el nervio auricular (figura 4). Las velocidades de conducción nerviosa están típicamente muy descendidas de forma uniforme y homogénea. La MCV oscila entre 15-30 m/s en la mayoría de los pacientes, si bien de forma excepcional en algunos pacientes la MCV en extremidades superiores puede sobrepasar los 40 m/s (Nicholson et al., 1991; Kaku et al., 1993; Wise et al., 1993; Birouk et al., 1997; Thomas et al., 1997; Krajewski et al., 2000). Las latencias motoras distales (DML), que reflejan la conducción de los segmentos terminales, y las latencias de las ondas F, que exploran los tractos nerviosos proximales y las raíces espinales, están prolongados de forma similar, indicando que el enlentecimiento de la conducción nerviosa es uniforme tanto a nivel proximal como distal (Berciano et al., 1989, 2006, 2010; García et al, 1998). Dicho enlentecimiento afecta a todos los nervios del cuerpo, aunque no estén afectados clínicamente, como muestran los estudios VCN convencionales y los estudios de potenciales evocados auditivos de tronco (PEAT), lo que significa disfunción generalizada de la célula de Schwann productora de mielina (Scaiola et al., 1992). El enlentecimiento de la conducción nerviosa en los pacientes CMT1A no se correlaciona ni con la severidad de la enfermedad ni con la duración, pero sí, en cambio, con la disminución del potencial de acción motor compuesto (CMAP) y la ausencia de potencial de acción de nervio sensitivo (SNAP) (Berciano et al., 1989, 2000; García et al., 1998; Krajewski et al., 2000; Verhamme et al., 2004). El enlentecimiento de la conducción está presente ya en las fases más tempranas de la mielinización, que se establece definitivamente entre los 3-5 años, y no cambia significativamente con el tiempo, independientemente de la severidad clínica y de la progresión, y por lo tanto es un marcador de la enfermedad incluso en pacientes asintomáticos u oligosintomáticos (Nicholson et al., 1991; Kaku et al., 1993; Krajewski

et al., 2000; Hoogendijk et al., 1994; Killian et al., 1996; García et al., 1998). La progresión de la enfermedad parece estar determinada más por la pérdida axonal que por la desmielinización *per se*.

El fenotipo CMT2 es esencialmente comparable al de CMT1 e imposible de diferenciar únicamente con el examen clínico (Bienfait et al., 2006, 2007). Existen algunas características que sugieren un determinado fenotipo: la edad de inicio suele ser posterior en los casos CMT2, las deformidades como escoliosis o pies cavos son menos frecuentes y menos graves por lo general y los reflejos osteotendinosos se conservan durante más tiempo. Mutaciones en numerosos genes pueden ser responsables de CMT2 (ver [tabla 1](#)), pero la mayoría de ellos lo hacen de un pequeño porcentaje de casos por lo que queda aún más del 50% de pacientes CMT2 sin tipificar. Los pacientes con AR-CMT2 y CMT4 suelen mostrar un cuadro clínico más precoz y severo remedando el fenotipo descrito por Dejerine y Sottas (1893). En el caso de CMT ligado al cromosoma X (CMTX1) por mutaciones en el gen de la *Conexina 32*, segunda forma en frecuencia responsable de CMT (10%), en los hombres afectados la clínica empieza alrededor de la adolescencia y generalmente se produce una atrofia importante de los músculos de la pierna y de la musculatura intrínseca de las manos particularmente de la eminencia tenar. CMTX1 se considera dominante puesto que las mujeres también pueden mostrar signos de la enfermedad, aunque habitualmente mucho más leve, probablemente debido a la inactivación del cromosoma X (revisado por Scherer y Kleoppla, 2012). La MCV está en el rango de intermedia en los hombres y en el rango de axonal en las mujeres y, a diferencia del CMT1A, la MCV no es homogénea en los diferentes nervios.

La mayoría de las formas clínicas de CMT tienen un curso lento, pero los estudios longitudinales son escasos. Recientemente se han publicado algunos estudios longitudinales en CMT1A, con el objetivo de evaluar la historia natural y la progresión de la neuropatía mediante estudios clínico-neurofisiológicos (Padua et al., 2008; Shy et al., 2008; Verhamme et al., 2009) y de imagen por RM de la musculatura de las extremidades inferiores (Pelayo-Negro et al., 2014). En su conjunto estos estudios demuestran que la evolución de la enfermedad es muy quiescente en la mayoría de pacientes adultos, como ya lo habían sugerido observaciones de grandes cohortes seguidas a lo largo de varias décadas (Berciano et al., 2006, 2011).

A falta de un nombre mejor, Davis et al. (1978) introdujeron el término "intermedio" (DI-CMT) para designar a aquellas formas dominantes de CMT cuyos datos clínico-electrofisiológicos e histológicos no se encuadraban ni en CMT1 ni en CMT2. En resumen, la DI-CMT se caracterizó originariamente por: i / ausencia de hipertrofia nerviosa observada clínicamente; ii / MCV del nervio mediano entre 25 y 45 m/s (media en su serie, 34,6 m/s); iii / amplitud de los CMAP preservado (media de 4,6 mV); y iv / biopsia de nervio mostrando cambios axonales, racimos de regeneración de fibras mielinizadas, pérdida de las fibras más grandes observadas en el histograma unimodal y bulbos de cebolla con menos láminas que en CMT1 (Madrid et al., 1977; Davis et al., 1978). En la serie de Bouché y colaboradores, 12 de los 131 pacientes no pudieron ser clasificados tampoco como CMT1 ni como CMT2 ya que las medias de las VCM oscilaban entre 30 y 40 m/s (Bouché et al., 1983).

Tal y como afirmaron Nicholson y Myers (2006), debido a que una velocidad de conducción nerviosa lenta se puede observar en las neuropatías axonales como resultado de la pérdida de fibras gruesas de conducción rápida en los troncos nerviosos distales, es importante por tanto excluir aquellos resultados en los que la amplitud del CMAP esté reducido. A este respecto, el examen de los segmentos nerviosos más proximales en las extremidades superiores puede demostrar que el enlentecimiento de las MCV persisten en límites intermedios a pesar de que las amplitudes de los CMAP sean normales, es decir, que dicho enlentecimiento de la conducción no puede ser explicado por degeneración axonal, y por tanto indica inequívocamente que los parámetros de la MCV pertenecen a DI-CMT (Berciano et al., 2015, 2016)

Se han descrito 6 *loci* y 5 genes clonados en la DI-CMT, a saber: *DNM2*, *YARS*, *MPZ*, *INF2* y *GNB4*. Las mutaciones en el gen *NEFL* (*neurofilament light-chain polypeptide gene*) pueden causar formas axonales dominantes (CMT2E) o desmielinizantes dominantes (CMT1F) (De Jonghe et al., 2001; Georgiou et al., 2002; Jordanova et al., 2003; Züchner et al., 2004; Fabrizi et al., 2007; Mersiyanova et al., 2009) y menos frecuentemente axonales recesivas (Yum et al., 2009; Abe et al., 2009). Las mutaciones en el gen *NEFL* ocasionalmente se han asociado con MCV intermedias (Züchner et al., 2004; Miltenberger-Miltenyi et al., 2007; Pisciotta et al., 2015), pero sólo dos familias han sido etiquetadas etiquetada como DI-CMT (Berciano et al., 2015, 2016). En conjunto, las mutaciones en el gen *NEFL* representan entre el 0,8 y el 2% de todos los pacientes con CMT (Jordanova et al., 2003; Yum et al., 2009; Lin et al., 2011; Saporta et al., 2011; Murphy et al., 2012; Sivera et al., 2013). Las formas de CMT asociadas a mutaciones en el gen *NEFL* constituyen un trastorno heterogéneo, que comprende más de 18 mutaciones patogénicas localizadas tanto en la cabeza como en la cola de la proteína y con una expresión fenotípica también muy variable, como veremos más adelante.

En este trabajo se describe nuestra experiencia en DI-CMT, a partir de las publicaciones reportadas en dos familias con mutaciones E396K y N98S en el gen *NEFL* (Berciano et al., 2015, 2016). Bajo la tutela de la Dra. Ana L. Pelayo-Negro y el Prof. José Berciano, la autora de este Trabajo de Fin de Grado efectuará una re-valoración de los pacientes de ambas estirpes y llevará a cabo una revisión de la literatura.

PACIENTES, MÉTODOS Y RESULTADOS

Este trabajo está basado en dos familias españolas de DI-CMT asociado a las mutaciones E396K y N98S en el gen *NEFL*, estudiadas en el Servicio de Neurología del HUMV (Berciano et al., 2015, 2016). Las describiremos separadamente.

Las técnicas de estudios complementarios, incluyendo examen neurofisiológico, pruebas de imagen (TAC o RM) de la musculatura de miembros inferiores y análisis genético, han sido descritos por Berciano et al. (2015) en la primera familia (DI-CMT asociada a mutación E396K en *NEFL*). Brevemente, los estudios neurofisiológicos se llevaron a cabo en Servicio de Neurofisiología (Dr. Antonio García) siguiendo el

protocolo requerido por el *CMT Neuropathy Score* (CMTNS) (Shy et al., 2008), y de acuerdo con el protocolo establecido en estudios previos de nuestro Grupo (García et al., 1998; Berciano et al., 2000, 2006, 2011). Las pruebas de imagen de la musculatura de miembros inferiores se realizaron de acuerdo con nuestro propio protocolo (Gallardo et al., 2006; Berciano et al., 2006). El estudio molecular se llevó a cabo en el *Neurogenetics Laboratory, University of Antwerp, Belgium* (Profesora Albená Jordanova) y consistió en el escrutinio de un panel 29 genes que en 2014 se habían asociado con CMT1 o CMT ligado al cromosoma X. Hay detalles del estudio molecular en la segunda estirpe (DI-CMT asociada a mutación E396K en *NEFL*) que se describen más adelante.

Primera familia: DI-CMT asociada a mutación E396K de *NEFL*

Se trata de una familia cántabra con cuatro sujetos afectados en dos generaciones (figura 5), que han sido periódicamente evaluados desde 1993.

Caso III-1 (probando). Este paciente fue remitido por su podólogo a los 17 años, en 1993. Presentaba torpeza al caminar no progresiva iniciada en la infancia y pie cavo anterior. Se observó dificultad para la marcha de talones, arreflexia generalizada, hipotonía, e hipoestesia global hasta los tobillos con afectación más acusada para la sensibilidad vibratoria. En la marcha había un ligero componente espástico; las respuestas plantares fueron extensoras. No se detectó amiotrofia ni parálisis en las extremidades inferiores. Tampoco había engrosamiento nervioso a la palpación, sordera, fasciculaciones, pérdida de visión, parestesias, úlceras en los pies, trastornos esfínterianos, temblor, nistagmo, disartria, disfagia, convulsiones ni alteración cognitiva.

Hasta los 28 años su situación se mantuvo relativamente estable. A partir de esta edad, desarrolló una leve torpeza de manos y un deterioro progresivo de la marcha que le obligó a utilizar apoyo para subir y bajar escaleras. Cuando cumplió 39 años la marcha se encontraba severamente afectada: era anserina, espástica, y con estepaje bilateral. Se observó la maniobra positiva de Gowers positiva para levantarse de la silla. No podía caminar de puntillas ni de talones. En ese momento se detectó amiotrofia de antebrazos, manos y piernas. La hipoestesia se extendió hasta la mitad de los muslos. El balance muscular fue el siguiente: i/ grado 4/5 (escala Medical Research Council, MRC) para la musculatura intrínseca de la mano y 5/5 para los músculos de las extremidades superiores y los hombros; ii/ 2/5 para los extensores/evertores del pie y 4/5 para los flexores del pie; y iii/ 4/5 para abductores de muslos y rotadores de cadera externos/ internos. El CMTNS fue de 22 (enfermedad grave). Hay un video disponible de esta etapa del curso clínico, que figura en el CD adosado a este TFG.

Caso II-4. Se trata de una mujer evaluada como un caso secundario a la edad de 38 años. Actualmente tiene 59 años. En su evaluación inicial refirió presentar una dificultad progresiva para caminar desde la primera década de vida; nunca acudió a un médico a pesar de la sintomatología. La exploración puso de manifiesto una marcha

anserina con estepaje y espasticidad; era incapaz de caminar sobre los talones y las punteras. Presentaba una amiotrofia moderada en mano y parte distal de la pierna, con paresia en los músculos extensores y eversores del pie (MRC 4/5). Los pies eran cavos. Había hipoestesia global hasta tobillos, arreflexia tendinosa generalizada e hipotonía, siendo las respuestas plantares extensoras.

Ha habido una progresión gradual en las dos últimas décadas, necesitando el apoyo de un bastón para poder caminar. Refiere que han aparecido dificultades para abrocharse los botones. En nuestra última exploración la fuerza muscular era como sigue: i/ 3/5 para los músculos intrínsecos de las manos; ii/ 2-3/5 para los extensores y flexores de los pies; iii/ 4/5 para el cuádriceps femoral y el iliopsoas, los aductores del muslo y el glúteo mayor; y iv/ 2-3/5 para flexores de rodilla, abductores de muslos y rotadores de cadera externos/internos. Se detectó un claro incremento de la amiotrofia de la pierna y de la mano. La hipoestesia se había extendido hasta las crestas ilíacas y las manos. El CMTNS fue de 26 (enfermedad grave). El video complementario muestra su evolución clínica entre 2004 y 2014 (ver [CD](#) adjunto).

Caso III-2. Se trata de un paciente de 36 años evaluado a los 15 años, como caso secundario, cuando estaba asintomático. En el examen inicial presentó pie cavo, dificultad para caminar de talones y una dificultad en menor grado para caminar de puntillas, atrofia muscular peroneal asimétrica, hipoestesia hasta las rodillas y arreflexia tendinosa generalizada, siendo las respuestas plantares indiferentes.

Durante la siguiente década, no hubo una progresión aparente. A partir de los 26 años se produjo una progresión gradual, apareciendo dificultad para correr y torpeza manual para abrocharse botones; la [figura 6](#) ilustra la progresión semiológica entre 2004 y 2014 (26 a 36 años de edad). Se detectó hipoestesia en guante, delimitada a los dedos. La fuerza muscular fue 2-3/5 para extensores y evertores de los pies, y 4/5 para flexores de pie. No se observó paresia proximal en la extremidad inferior ni marcha espástica. Había una leve debilidad en los interóseos de la mano (4/5). El CMTNS fue de 17 (enfermedad moderada).

Caso III-3. Paciente de 35 años, cuya primera evaluación tuvo lugar cuando tenía 15 años. Su cuadro clínico es similar al de su hermano menor (caso III-2), excepto por la ausencia de asimetría en la atrofia de la musculatura peroneal. El CMTNS fue de 14 (enfermedad moderada).

El examen clínico de los casos II-1, II-5, II-6 y II-7 no reveló signos de neuropatía hereditaria.

Investigaciones de laboratorio. Las investigaciones de rutina de laboratorio fueron normales a excepción de los niveles séricos de creatina quinasa (CK), que se encontraban elevados en los cuatro pacientes afectados, oscilando entre 433 (caso III-1) y 1213 (caso III-3) U/L (normal, 24-190). Los restantes miembros examinados del pedigrí (casos II-1, II-5, II-6 y II-7) mostraron niveles normales de CK. En ningún caso se detectó hiperglucemia o hiperlipemia.

Hallazgos electrofisiológicos. Los resultados de los estudios de conducción nerviosa se resumen en la [tabla 2](#). Las MCV estaban siempre en el rango intermedio. En los nervios

mediano y ulnar, las MCV oscilaron entre 34 y 43 m/s, incluso en los nervios con amplitud de los CMAP preservada (nervio mediano en los pacientes III-2 y III-3; ver [tabla 2](#)). La [figura 7](#) demuestra que en nervios con acusada reducción de la amplitud de los CMAP distales y MCV en el rango intermedio, este patrón de conducción persiste en segmentos nerviosos más proximales con amplitudes de los CMAP preservadas. Las DML y las latencias de las ondas F presentaron una prolongación uniforme; sólo en dos nervios (nervio tibial, paciente II-4; nervio mediano, paciente III-3) el índice de latencia terminal (TLI) se encontraba reducido ([tabla 2](#)), lo cual sugiere un enlentecimiento desproporcionado de la conducción motora distal. No se pudieron obtener los SNAP en 10 de los 12 nervios examinados; en los nervios en los que se pudieron obtener se encontraban muy reducidos con unas velocidades de conducción sensorial dentro del rango intermedio (ver [Tabla 2](#)). Las latencias del reflejo T del bíceps siempre estaban ligera o moderadamente prolongadas. En los casos II-1 y II-7 los estudios de conducción nerviosa resultaron normales.

La electromiografía en el tibial anterior (TA) demostró un patrón de desnervación crónica con la presencia de fibrilación y ondas positivas en los pacientes II-4 y III-2. El músculo extensor digitorum brevis (EDB) estaba casi completamente desnervado en los cuatro pacientes. En el caso II-4, el electromiograma del recto femoral mostró un reclutamiento de las unidades motoras ligeramente reducido, mientras que en el glúteo medio no se registró actividad.

La [figura 8](#) ilustra los hallazgos de los estudios del *blink reflex* y de los potenciales evocados multimodales. En el *blink reflex* había preservación de las latencias del R1 con retraso bilateral de las respuestas R2 ([figura 8A](#)). Las anomalías más frecuentes en los potenciales evocados acústicos de tronco cerebral (BAEP) fueron prolongación de las latencias interpico I-III y/o baja amplitud de la respuesta ([figura 8B](#)). Los potenciales evocados somatosensoriales (SEP) desde nervio tibial estaban sistemáticamente ausentes, mientras que los de nervio mediano iban con una prolongación del tiempo de conducción somatosensorial central en los cuatro pacientes ([figura 8C](#)). El estudio de los potenciales evocados motores (MEP) tras estimulación magnética reveló retraso del tiempo de conducción motora central en los pacientes II-4, III-1 y III-3 con registro en abductor pollicis brevis (APB) ([figura 8D](#)), y hallazgos similares (pacientes III-1 y III-2) con registro en abductor hallucis (AH). En el caso II-1, BAEP, SEP y MEP fueron normales. El electroretinograma y los potenciales evocados visuales (VEP) fueron normales en los cuatro pacientes.

Hallazgos de imagen. En la [figura 9](#) se ilustran los resultados de las pruebas de imagen de la musculatura pélvica y de las extremidades inferiores en los tres pacientes escaneados. Brevemente, había una atrofia masiva de la musculatura intrínseca de los pies ([figura 9D, H, L](#)), marcada atrofia de los cuatro compartimentos musculares de las piernas con predominio de los posteriores ([figura 9C, G y K](#)), y atrofia ligera y asimétrica del compartimento muscular posterior de los muslos ([figura 9B, F y J](#)). Con respecto a la musculatura pélvica, el paciente de mayor edad (II-4; [figura 9A](#)) exhibió atrofia del glúteo medio, glúteo mínimo y piriforme, observándose el mismo patrón de amiotrofia, aunque menos evidente, en su hijo mayor (paciente III-1; [figura 9E](#)). La musculatura pélvica del paciente más joven (III-2) aparece conservada ([figura 9I](#)). La

figura 10 muestra los hallazgos consecutivos de RM en la musculatura de la pierna. Finalmente, la figura 11 ilustra la atrofia del músculo multifido.

Hallazgos genéticos. En dos de los tres hermanos afectados (III-1 y III-3) se seleccionaron los exomas para las mutaciones en los 29 genes de la enfermedad asociados con las variantes de CMT autosómica dominante o ligada al cromosoma X (Cx32). Se identificó una variación heterocigota compartida en NEFL (rs62636503, c.1186G>A, p.Glu396Lys) que aquí se co-segrega con la enfermedad (figura 5). Esta variación señala nucleótidos altamente conservados (*GERP-score*=5.91) y residuos de aminoácidos. Además, la mutación E396K es un *hotspot* mutacional conocido, que se ha asociado con CMT tipo 2 en al menos ocho familias no relacionadas (Elbracht et al., 2014).

Segunda familia: DI-CMT asociada a mutación N98S de NEFL

La estirpe comprende el caso probando (III-2) y su hijo afecto (IV-1) (figura 12). La paciente probando no reconocía consanguinidad paterna, estando sus padres vivos y libres de enfermedad por historia clínica. Un hermano de la probando (III-1) estaba no afecto por historia. La exploración del esposo (Caso III-3) fue normal; no hay lazos de consanguinidad en la pareja.

Caso III-2 (probando). En 2008, a los 31 años, esta paciente nos fue referida para evaluar un síndrome de ataxia progresiva de inicio infantil y polineuropatía. Su historia se había iniciado con un retraso en el desarrollo motor, de modo que la deambulación independiente sólo fue posible a los 3 años. Pese a todo, la paciente fue capaz de llevar a cabo su actividad escolar incluyendo clases de gimnasia. A partir de los 12 años aparece progresiva torpeza y debilidad de las manos y las piernas, y disartria. Por entonces apreció progresiva deformidad de los pies y las manos, que fueron inútilmente corregidas con repetidas intervenciones ortopédicas. En los últimos años ha estado confinada a la silla de ruedas, teniendo dificultad para escribir a máquina, pese a lo cual ha continuado con su actividad profesional como diseñadora gráfica. Negaba síntomas sensitivos distales, calambres, sordera, déficit visual, trastorno de esfínteres o deterioro cognitivo. Tampoco reconocía adicción a drogas o hábito alcohólico.

En la exploración, la paciente era capaz de mantenerse de pie con apoyo y de dar unos pasos con estepaje bilateral y acusada inestabilidad postural. Había pie cavo anterior bilateral y retracción en garra de los dedos de ambas manos (figura 13A, B). Se observaron cicatrices en las manos y los pies secuelas de intervenciones ortopédicas previas. Los troncos nerviosos no estaban engrosados a la palpación. Había una acusada amiotrofia de las piernas y de las manos, y en menor grado de muslos y antebrazos. No se observaron fasciculaciones. La fuerza muscular era como sigue: 0/5 para flexo-extensores de los pies; 4/5 para músculos de muslos y caderas; 2/5 para intrínsecos de manos; 2-4/5 para músculos de antebrazos estando los extensores más débiles que los flexores; y 5/5 para músculos de codos y hombros. Había hipotonía generalizada. Excepto por el reflejo mandibular, todos reflejos miotáticos estaban abolidos; las repuestas plantares fueron flexoras. Se detectó una hipoestesia global

(dolor, tacto y vibración) en calcetín hasta rodillas, siendo la sensibilidad vibratoria la más afectada; en menor grado, había también hipoestesia en guante. Dejando aparte las cicatrices postquirúrgicas, no se observaron trastornos tróficos cutáneos; no había ictiosis. La voz era escándida. La acusada paresia de las extremidades hizo difícil evaluar las pruebas de coordinación apendicular; sea como fuere, la prueba dedo-nariz la realizaba vacilantemente. Se observaron intrusiones sacádicas durante el seguimiento visual, y nistagmus evocado de la mirada horizontal y bilateral. No había telangiectasias oculares. No se observó debilidad facial o palatina. El fondo de ojo fue normal, sin estriaciones retinianas ni retinitis pigmentosa. El CMTNS fue de 28 (enfermedad grave).

Los estudios analíticos de rutina, incluyendo niveles de vitamina E, inmunoglobulinas, alfa-fetoproteína, colesterol y albúmina, fueron normales. No se detectó proteinuria y la función renal fue normal (Boyer et al., 2011).

En la [tabla 3](#) se resumen los resultados de los estudios de conducción nerviosa en ambos pacientes hasta 2015. En la paciente probando (III-2), la MCV fue 18,3 m/s en el nervio mediano (segmento codo-muñeca) y de 29,5 m/s en el nervio cubital, con amplitudes de los CMAP muy reducidas (0,2 y 0,8 mV, respectivamente). El TLI fue de 0,40 para el nervio mediano (normal 0,34-0,42), y de 0,41 para el nervio cubital (normal, 0,36-0,52). Para una mejor definición del patrón de conducción del nervio mediano, exploramos el segmento axila-codo, cuyos resultados aparecen en la [tabla 3](#) y se ilustran en la [figura 14](#). En breve, como en la estirpe anterior, la MCV de este segmento proximal se mantiene en rango intermedio, pese a que los CMAP en el músculo FDS tienen una amplitud 10 veces superior a las registradas en APB, lo cual sugiere que la caída de la MCV responde a un mecanismo dual: combinación variable de pérdida axonal y de disfunción de la vaina de mielina. De forma similar, la MCV del nervio cubital en segmento axila-codo, con registro en el músculo flexor carpi ulnaris, se encontró en el rango intermedio (ver [tabla 3](#)). Las DML de los nervios mediano y cubital estaban prolongadas, mientras que las ondas F no se obtuvieron; en ambos nervios no se registraron potenciales sensitivos. El CMAP del nervio circunflejo estaba atenuado y con latencia prologada (ver [tabla 3](#)). Los nervios sural, peroneal y tibial eran inexcitables; sólo se obtuvieron reducidísimos CMAP en TA y triceps surae (ver [tabla 3](#)). El EMG de TA demostró ausencia de actividad voluntaria y signos profusos de desnervación activa (fibrilaciones y ondas positivas). El EMG de deltoides reveló un patrón de ligera desnervación crónica.

El estudio del *blink reflex* demostró ausencia de las respuestas R1 bilateralmente, y respuestas R2 de baja amplitud. El registro del reflejo mandibular demostró unas latencias prolongadas en ambos músculos maseterinos, con respuestas motoras de baja amplitud. Los SEP estaban ausentes desde nervios de miembros inferiores y superiores. Los BAEP fueron normales. En miembros superiores los MEP eran tan reducidos y desincronizados que no fue posible calcular el CMCT; en miembros inferiores los MEP estaban ausentes.

La RM cráneo-espinal demostró atrofia cerebelosa ([figura 15](#)) sin atrofia concomitante del cerebro ni de la médula espinal. Los hallazgos de la RM de la musculatura de extremidades inferiores ilustran en la [figura 13C-F](#). Brevemente, se

observó atrofia grasa difusa y de predominio distal, e hiperseñal de la musculatura posterior de las pantorrillas en secuencias ponderadas en T2FS.

Caso IV-1. Este paciente, nacido en noviembre de 2009, ha sido periódicamente evaluado desde su nacimiento. El embarazo de su madre fue normal, sin que se apreciara una exacerbación de sus síntomas (Gentile et al., 2013). Nació por cesárea a las 38 semanas. La exploración de recién nacido fue normal (Apgar 9/19, peso 2.480 gr, circunferencia cefálica 34 cm, y estatura 49,5 cm). La única manifestación clínica ha sido un retraso en la adquisición de la marcha independiente que logra a los 22,5 meses de vida. Posteriormente las exploraciones neurológicas consecutivas han demostrado tan solo arreflexia generalizada e hipotonía. Hasta donde explorarse en un niño, no se ha detectado hipoestesia. No se ha observado ni amiotrofia ni debilidad muscular. Tampoco se ha detectado ataxia estática o apendicular. Los movimientos oculares están preservados y no hay nistagmus. El desarrollo social, del lenguaje y escolar ha sido normal. El CMTNS es de 5 (enfermedad leve).

Las pruebas de laboratorio de rutina fueron normales. Los resultados de los estudios de conducción nerviosa, a la edad de 5 años, se resumen en la [tabla 3](#). Las MCV de los nervios mediano, cubital, peroneal y tibial (25 a 30,1 m/s) estaban en el rango demielinizante clásico (Harding y Thomas, 1980); sólo la conducción proximal (axila-codo) de nervio cubital estaba en rango intermedio (39,8 m/s). Los CMAP estaban reducidos o en el límite inferior de la normalidad (ver [tabla 3](#)), si bien su morfología era sistemáticamente normal. Las DML estaban prolongadas; no se determinaron los correspondientes TLI. En nervio mediano la SCV estaba enlentecida (30,6 m/s), pese a que la amplitud de su SNAP era normal. No se hizo EMG.

Hallazgos genéticos. Cuando la paciente probando fue inicialmente evaluada en 2008 (nótese que su hijo afecto nació a finales de 2009), ella era la única paciente de la estirpe, es decir, nos encontrábamos ante un síndrome aparentemente esporádico. Por aquel entonces nuestro diagnóstico de trabajo fue el de una ataxia cerebelosa progresiva de comienzo precoz (EOCA en el acrónimo anglosajón) con polineuropatía sensitivo-motora. Consecuentemente, planificamos el estudio molecular como si fuera una ataxia AR (ARCA en el acrónimo anglosajón) o una ataxia AD (SCA en el acrónimo anglosajón) con polineuropatía (Berciano et al., 2013). Dicho estudio se llevó a cabo en el “Centre de Diagnòstic Genètic i Molecular (CDGM), Institut de Recerca Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL”, que dirige el Dr. Victor Volipini. El análisis molecular incluyó el escrutinio de los genes *FRDA*, *SACS*, *SETX*, *SCA1*, *SCA2*, *SCA3*, *SCA7*, *SCA8*, *SCA12*, *SCA17* y *DRPLA* sin que se encontraran mutaciones. En esa etapa quedó pendiente el análisis de *ATM* y *APT*, aunque la semiología se alejaba de los correspondientes fenotipos (ataxia telangiectasia, ataxia con apraxia ocular tipo 1).

Tres años más tarde y tras conocer que el hijo de la paciente probando y que su fenotipo era el de una neuropatía hereditaria con inicio infantil, comprendimos que estábamos frente a un síndrome de DI-CMT heterogéneo, que en la paciente probando incluía semiología del sistema nervioso central (SNC) y del SNP. Procedimos, por tanto, al estudio molecular de las seis categorías de DI-CMT descritas en 2013 (Liu et al.,

2014) usando la secuenciación de exoma completo (WES en el acrónimo anglosajón) de los dos afectos. El análisis reveló una mutación de sentido erróneo, c293A>G (p. N98S) en *NEFL*, que se co-segrega con la enfermedad en la probando (III-2) y en su hijo afecto. Esta mutación señala nucleótidos altamente conservados (*GERP score*=5,27) y residuos de aminoácidos, que se predice ejercen un efecto deletéreo sobre la proteína NEFL (*PolyPhen2 score*=1, que implica probable daño; *SIFT score*=0, que implica efecto deletéreo). Además, la mutación N98S de *NEFL* se había asociado previamente con CMT. El análisis WES demostró ausencia de mutaciones adicionales en los genes causales conocidos de CMT o SCA.

DISCUSIÓN

Los estudios de conducción nerviosa en las dos estirpes aquí presentadas se corresponden con la forma intermedia de CMT con herencia autosómica dominante. Efectuaremos un comentario de cada estirpe para después llegar a unas conclusiones basadas en los hallazgos conjuntos.

Estirpe con la mutación E396K en el gen *NEFL*

El cuadro clínico en esta familia es el de un síndrome de atrofia muscular peroneal con signos piramidales, una combinación que ya había sido descrita, tanto en las formas clásicas de CMT (Harding y Thomas, 1984) como en la CMT asociada a mutación de *NEFL* (Hashiguchi et al., 2014). Tras décadas de observación, comprobamos que en los pacientes más graves el déficit motor progresó notablemente afectando a la musculatura pélvica y de las manos. Quisiéramos reseñar que esta progresión la hemos podido corroborar en las exploraciones efectuadas por nosotros en febrero de 2017 en los tres de mayor edad (II-4, III-1 y III-2). Las mutaciones de *NEFL* se habían catalogado hasta ahora como CMT1F o CMT2E, acompañándose a veces de síntomas por afectación del sistema nervioso central (Jordanova et al., 2003; Züchner et al., 2004; Fabrizi et al., 2007; Miltenberger-Miltenyi et al., 2007; Abe et al., 2009; Hashiguchi et al., 2014). La mutación aquí observada, E396K, había sido reportada en siete familias con herencia dominante (Choi et al., 2004; Züchner et al., 2004; Fabrizi et al., 2007; Elbracht et al., 2014), y en una con herencia recesiva (Yum et al., 2009).

El estudio neurofisiológico demostró unos valores de conducción característicos de la forma intermedia de CMT (Davis et al., 1978; Bouché et al., 1983). No obstante, en la paciente de más edad los valores de conducción motora en el antebrazo, tanto de nervio mediano como cubital, de 36 y 37 m/s, respectivamente, son de difícil interpretación dada la enorme caída de amplitud en sus correspondientes CMAPs (0,6 y 0,4 mV). Una caída del CMAP a valores en torno al 10% del límite inferior de la normalidad (ver [tabla 2](#)) supone pérdida absoluta de fibras mielínicas gruesas ($\geq 7 \mu\text{m}$), lo cual permite predecir valores de conducción de 36 m/s o menos (Waxmann, 1980). En estas condiciones, el estudio de la conducción motora proximal de nervio mediano aquí descrita es de inestimable valor para la detección de un patrón intermedio. Los incrementos de las DMLs y de las latencias de las ondas F están en armonía con grado

de enlentecimiento de las velocidades de conducción, esto es intermedio entre la normalidad y CMT1A como paradigma de neuropatía hereditaria desmielinizante (García et al. 1998; Berciano et al., 2006, 2010). La alteración de los potenciales evocados multimodales aquí observada, en gran medida subclínica, indica que la mutación de *NEFL* afecta tanto a las neuronas sistema nervioso periférico como del central. En modelos animales de la enfermedad se ha demostrado que la desorganización de los neurofilamentos y su acumulación ocurre tanto en los nervios periféricos como en el encéfalo (Adebola et al., 2015).

Los estudios RM o TAC de la musculatura de miembros inferiores son de enorme ayuda para delimitar la topografía de la atrofia grasa en la CMT (Gallardo et al., 2006). Hasta ahora no había estudios por imagen en la CMT asociada a mutaciones de *NEFL*. El patrón aquí observado concuerda con el de predominio tibial descrito por Gaeta et al. (2012). En la paciente de mayor edad, la disfunción de la musculatura pélvica condicionaba una marcha anserina con signo de Gowers positivo, y debilidad preferente de los músculos abductores y rotadores de las caderas. En buena correlación con estos hallazgos clínicos, la TAC demostró una atrofia más avanzada de glúteos medios e inferiores, y de los piramidales. Excepcionalmente, un patrón de atrofia similar se ha descrito en CMT1A, CMT2F y P-HMSN (Berciano et al., 2006; Gaeta et al., 2012; Lee et al., 2013). La atrofia grasa del músculo multífido (ver [figura 11](#)) no había sido descrita en la CMT y la interpretamos como una manifestación de la axonopatía dependiente de distancia aplicada al músculo paravertebral más distante.

Estirpe con la mutación N98S en el gen *NEFL*

La paciente probando de esta estirpe fue atendida en 2008, como caso único, con un cuadro clínico complejo, esencialmente caracterizado por una ataxia cerebelosa y polineuropática de inicio precoz. Esto nos obligó a un escrutinio diagnóstico del amplio campo de las ataxias recesivas y dominantes con afectación del sistema nervioso periférico (Berciano et al., 2013). Hay que destacar, sin embargo, que el patrón intermedio de conducción nerviosa aquí observado sólo se había sido descrito en ARSACS (García et al., 2008). Su primer hijo, nacido en 2009, experimentó un retraso en el desarrollo motor, motivo por el cual se le practicaría un estudio neurofisiológico que reveló hallazgos comparables a los de su madre. No habiendo consanguinidad paterna, esto sugería que estábamos ante una polineuropatía intermedia hereditaria con transmisión autosómica dominante. Partiendo del fenotipo materno y de nuestra experiencia previa (Berciano et al., 2015), sospechamos una CMT asociada a mutación de *NEFL*. El análisis del exoma de los dos afectos y del caso II-3 (no afecto) descubrió, en efecto, una mutación patogénica de *NEFL*, c.3920A>G que implica p.N98S; el estudio molecular de los restantes genes involucrados en DI-CMT fue negativo.

En la [tabla 4](#) se resumen los rasgos fenotípicos en los cinco pacientes con la mutación N98S de *NEFL* publicados hasta ahora, más los dos aquí descritos. Seis exhibieron inicio infantil con retraso en las adquisiciones motoras. Una acusada neuropatía sensitivo-motora fue manifestación cardinal en todos salvo uno. La VCM del nervio mediano estaba en rango intermedio salvo en dos con una enorme caída en

la amplitud de los CMAP que justifica un descenso de la conducción en rango desmielinizante. Los signos clínicos adicionales incluyen una combinación variable de retraso motor, oligofrenia, sordera y nistagmus. El fenotipo atáxico acaba de ser reportado en otra estirpe con esta mutación N98N de *NEFL* (Yang et al., 2016).

CONCLUSIONES

- La mutación E396K del gen *NEFL* se manifiesta por un fenotipo inédito de la DI-CMT, caracterizado por una neuropatía sensitivo-motora, cuyo componente motor puede ascender en miembros inferiores hasta afectar a la musculatura pelviana, marcha espástica, y alteración subclínica de los potenciales evocados multimodales.
- La mutación N98S del gen *NEFL* puede manifestarse con otro fenotipo inédito de DI-CMT que combina una neuropatía sensitivo-motora de inicio precoz con retraso del desarrollo motor, que evoluciona a semiología de déficit cerebeloso.

BIBLIOGRAFÍA

- Abe A, Numakura C, Saito K, Koide H, Oka N, Honma A, et al. Neurofilament light chain polypeptide gene mutations in Charcot-Marie-Tooth disease: nonsense mutation probably causes a recessive phenotype. *J Hum Genet* 2009; 54: 94-7.
- Adebola AA, Di Castri T, He C, Salvatierra LA, Zhao J, Brown K, et al. Neurofilament light polypeptide gene N98S mutation in mice leads to neurofilament network abnormalities and a Charcot-Marie-Tooth Type 2E phenotype. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 2163-74.
- Baets J, Deconinck T, De Vriendt E, Zimoń M, Yperzeele L, Van Hoorenbeeck K, et al. Genetic spectrum of hereditary neuropathies with onset in the first year of life. *Brain* 2011; 134:2664-76.
- Amato AA, Gronseth GS, Callerame KJ, Kagan-Hallet KS, BryanWW, Barohn RJ (1996) Tomaculous neuropathy: a clinical and electrophysiological study in patients with and without 1.5-Mb deletions in chromosome 17p11.2. *Muscle Nerve* 19: 16–22.
- Berciano J, Combarros O, Calleja J, Polo JM, Leno C. The application of nerve conduction and clinical studies to genetic counseling in hereditary motor and sensory neuropathy type I. *Muscle Nerve* 1989; 12:302-6.
- Berciano J, García A, Calleja J, Combarros O. Clinico-electrophysiological correlation of extensor digitorum brevis muscle atrophy in children with charcot-marie-tooth disease 1A duplication. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 419-24.
- Berciano J, Berciano MT, Combarros O. Original descriptions of peroneal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2003; 28: 251-2.
- Berciano J, García A, Combarros O. Initial semeiology in children with Charcot-Marie-Tooth disease 1A duplication. *Muscle Nerve* 2003a; 27: 34-9.
- Berciano J, Gallardo E, García A, Infante J, Mateo I, Combarros O. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication with severe paresis of the proximal lower limb muscles: a long-term follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 2006; 1169-76.
- Berciano J, Gallardo E, García A, Ramón C, Mateo I, Infante J, et al. CMT1A duplication: refining the minimal adult phenotype. *J Peripher Nerv Syst* 2008; 13: 310-2.

- Berciano J, García A, Gallardo E, Ramón C, Combarros O. Phenotype and clinical evolution of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication. *Adv Exp Med Biol.* 2009; 652: 183-200.
- Berciano J, Gallardo E, García A, Ramón C, Infante J, Combarros O. Clinical progression in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication: clinico-electrophysiological and MRI longitudinal study of a family. *J Neurol* 2010; 257: 1633-41.
- Berciano J, Sevilla T, Casasnovas C, Sivera R, Vilchez JJ, Infante J et al. Guidelines for molecular diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurologia* 2012; 27: 169-78.
- Berciano J, García A, Infante J. Peripheral nerve involvement in hereditary cerebellar and multisystem degenerative disorders. *Handb Clin Neurol* 2013; 115: 907-32.
- Berciano J, Gallardo E. Charcot-Marie-Tooth disease. In: Saba L, editor, *Imaging in neurodegenerative disorders*, Oxford University Press, Oxford, 2015; 437-460.
- Berciano J, García A, Peeters K, Gallardo E, De Vriendt E, Pelayo-Negro AL, et al. NEFL E396K mutation is associated with a novel dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth disease phenotype. *J Neurol* 2015; 262: 1289-300.
- Berciano J, Peeters K, García A, López-Alburquerque T, Gallardo E, Hernández-Fabián A, et al. NEFL N98S mutation: another cause of dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth disease with heterogeneous early-onset phenotype. *J Neurol* 2016; 263: 361-9.
- Bienfait HM, Verhamme C, van Schaik IN, Koelman JH, de Visser BW, de Haan RJ, et al. Comparison of CMT1A and CMT2: similarities and differences. *J Neurol* 2006; 253: 1572-80.
- Bienfait HM, Baas F, Koelman JH, de Haan RJ, van Engelen BG, Gabreëls-Festen AA et al. Phenotype of Charcot-Marie-Tooth disease Type 2. *Neurology.* 2007; 68: 1658-67.
- Birouk N, Gouider R, Le Guern E, Gugenheim M, Tardieu S, Maisonobe T, 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.
- Bouché P, Gherardi R, Cathala HP, Lhermitte F, Castaigne P. Peroneal muscular atrophy. Part 1. Clinical and electrophysiological study. *J Neurol Sci* 1983; 61: 389-99.

- Boyer O, Nevo F, Plaisier E, Funalot B, Gribouval O, Benoit G, et al. INF2 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease with glomerulopathy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2377-88.
- Buchthal F, Behse F. Peroneal muscular atrophy (PMA) and related disorders. I. Clinical manifestations as related to biopsy findings, nerve conduction and electromyography. *Brain*. 1977; 100: 41-66.
- Combarros O, Calleja J, Figols J, Cabello A, Berciano J. Dominantly inherited motor and sensory neuropathy type I. Genetic, clinical, electrophysiological and pathological features in four families. *J Neurol Sci* 1983; 61: 181-91.
- Combarros O, Calleja J, Polo JM, Berciano J. Prevalence of hereditary motor and sensory neuropathy in Cantabria. *Acta Neurol Scand* 1987; 75: 9-12.
- Cruz Martínez A, Pérez Conde MC, Del Campo F, Barrio M, Gutiérrez AM, López E (1978) Sensory and mixed conduction velocity in infancy and childhood: I. Normal parameters in median, ulnar and sural nerves. *Electromiogr Clin Neurophysiol* 1978; 18:487–504.
- Charcot JM, Marie P. Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive, souvent familiale, débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. *Rev Med (Paris)* 1886; 6: 97-138.
- Choi BO, Lee MS, Shin SH, Hwang JH, Choi KG, Kim WK, et al. Mutational analysis of PMP22, MPZ, GJB1, EGR2 and NEFL in Korean Charcot-Marie-Tooth neuropathy patients. *Hum Mutat* 2004; 24: 185-6.
- 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.
- Dejerine J, Sottas J. Sur la névrite interstitielle hypertrophique et progressive de l'enfance. Affection souvent familiale et à début infantile, caractérisée par une atrophie musculaire des extrémités, avec troubles marqués de la sensibilité et ataxie des mouvements et relevant d'une névrite interstitielle hypertrophique à marche ascendante, avec lésions médullaires consécutives. *CR Soc Biol (Paris)* 1893; 45:63–96.
- Dejerine J, André-Thomas. Sur la névrite interstitielle hypertrophique et progressive de l'enfance (2e observation suivie d'autopsie). *Nouv Iconogr Salpêtr* 1906; 19: 477-509.
- Dyck PJ. Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory, and autonomic neurons. En: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, editores. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 1975. p. 825-67.

- De Jonghe P, Mersivanova I, Nelis E, Del Favero J, Martin JJ, Van Broeckhoven C, et al. Further evidence that neurofilament light chain gene mutations can cause Charcot-Marie-Tooth disease type 2E. *Ann Neurol* 2001; 49: 245-9.
- Elbracht M, Senderek J, Schara U, Nolte K, Klopstock T, Roos A, et al. Clinical and morphological variability of the E396K mutation in the neurofilament light chain gene in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 2E. *Clin Neuropathol* 2014; 33: 335-43.
- Fabrizi GM, Cavallaro T, Angiari C, Cabrini I, Taioli F, Malerba G, et al. (2007) Charcot-Marie-Tooth disease type 2E, a disorder of the cytoskeleton. *Brain* 2007; 130: 394-403.
- Gaeta M, Mileto A, Mazzeo A, Minutoli F, Di Leo R, Settineri N, et al. MRI findings, patterns of disease distribution, and muscle fat fraction calculation in five patients with Charcot-Marie-Tooth type 2 F disease. *Skeletal Radiol* 2012; 41: 515-24.
- Gallardo E, García A, Combarros O, Berciano J. Charcot-Marie-Tooth type 1A duplication: spectrum of clinical and magnetic resonance imaging features in leg and foot muscles. *Brain* 2006; 129: 426-37.
- García A., Combarros O, Calleja J, Berciano J. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p duplication in infancy and early childhood: a longitudinal clinical and electrophysiologic study. *Neurology* 1998; 50: 1061-7.
- García A, Calleja J, Antolín FM, Berciano J. Peripheral motor and sensory nerve conduction studies in normal infants and children. *Clin Neurophysiol* 2000; 111:513–520.
- García A, Criscuolo C, de Michele G, Berciano J. Neurophysiological study in a Spanish family with recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Muscle Nerve* 2008; 37: 107-10.
- García A, Pelayo-Negro AL, Alvarez-Paradelo S, Antolín FM, Berciano J. Electromyographic tendon reflex recording: an accurate and comfortable method for diagnosis of Charcot– Marie–Tooth disease type 1A. *Muscle Nerve* 2015; 52: 39-44.
- Georgiou DM, Zidar J, Korosec M, Middleton LT, Kyriakides T, Christodoulou K. A novel NF-L mutation Pro22Ser is associated with CMT2 in a large Slovenian family. *Neurogenetics* 2002; 4: 93-6.
- Gentile L, Taioli F, Fabrizi GM, Russo M, Stancanelli C, Mazzeo A. Considerable post-partum worsening in a patient with CMT2E. *Neurol Sci* 2013; 34: 1813-4.
- Hashiguchi A, Higuchi Y, Nomura M, Nakamura T, Arata H, Yuan J, et al. Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs. *J Peripher Nerv Syst* 2014; 19: 311-6.

- Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980; 103: 259-80.
- Harding, Thomas. Peroneal muscular atrophy with pyramidal features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 168-72.
- Harding AE. From the syndrome of Charcot, Marie and Tooth to disorders of peripheral myelin proteins. *Brain* 1995; 118: 809-18.
- Hoogendijk JE, De Visser M, Bolhuis PA, Hart AA, Ongerboer de Visser BW. Hereditary motor and sensory neuropathy type I: clinical and neurographical features of the 17p duplication subtype. *Muscle Nerve* 1994; 17: 85-90.
- Jordanova A, De Jonghe P, Boerkoel CF, Takashima H, De Vriendt E, Ceuterick C, et al. Mutations in the neurofilament light chain gene (NEFL) cause early onset severe Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain* 2003; 126: 590-7.
- Kaku DA, Parry GJ, Malamut R, Lupski JR, Garcia CA. Nerve conduction studies in Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy associated with a segmental duplication of chromosome 17. *Neurology* 1993; 43: 1806-8.
- Killian JM, Tiwari PS, Jacobson S, Jackson RD, Lupski JR. Longitudinal studies of the duplication form of Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1996; 19: 74-8
- Krajewski KM, Lewis RA, Fuerst DR, Turansky C, Hinderer SR, Garbern J, et al. Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain* 2000; 123: 1516-27.
- Lee SS, Lee HJ, Park JM, Hong YB, Park KD, Yoo JH, et al. Proximal dominant hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominance association with mutation in the TRK-fused gene. *JAMA Neurol* 2013; 70: 607-15.
- Lin KP, Soong BW, Yang CC, Huang LW, Chang MH, Lee IH, et al. The mutational spectrum in a cohort of Charcot-Marie-Tooth disease type 2 among the Han Chinese in Taiwan. *PLoS One* 2011; 6: e29393.
- Liu L, Zhang R. Intermediate Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurosci Bull* 2014; 30:999-1009.
- 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.
- Madrid R, Bradley WG, Davis CJ. The peroneal muscular atrophy syndrome. Clinical, genetic, electrophysiological and nerve biopsy studies. Observations on pathological changes in sural nerve biopsies. *J Neurol Sci* 1977; 32: 91-122.
- Mersyanova IV, Perepelov AV, Polyakov AV, Sitnikov VF, Dadali EL, Oparin RB, 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* 2009; 67: 37-46.

- Miltenberger-Miltenyi G, Janecke AR, Wanschitz JV, Timmerman V, Windpassinger C, Auer-Grumbach M, et al. Clinical and electrophysiological features in Charcot-Marie-Tooth disease with mutations in the NEFL gene. *Arch Neurol* 2007; 64: 966-70.
- Murphy SM, Laura M, Fawcett K, Pandraud A, Liu YT, Davidson GL, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:706-10.
- Nicholson GA. Penetrance of the hereditary motor and sensory neuropathy Ia mutation: assessment by nerve conduction studies. *Neurology* 1991; 41: 547-52.
- Nicholson G, Myers S. Intermediate forms of Charcot-Marie-Tooth neuropathy: a review. *Neuromolecular Med* 2006; 8:123-30.
- Padua L, Shy ME, Aprile I, Cavallaro T, Pareyson D, Quattrone A, et al. Correlation between clinical/neurophysiological findings and quality of life in Charcot-Marie-Tooth type 1A. *J Peripher Nerv Syst* 2008; 13: 64-70
- Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol* 2009; 8: 654-67.
- Pelayo-Negro AL, Gallardo E, García A, Sánchez-Juan P, Infante J, Berciano J. Evolution of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication: a 2-year clinico-electrophysiological and lower-limb muscle MRI longitudinal study. *J Neurol*. 2014; 261: 675-85.
- Pisciotta C, Bai Y, Brennan KM, Wu X, Grider T, Feely S, et al. Reduced neurofilament expression in cutaneous nerve fibers of patients with CMT2E. *Neurology* 2015; 85: 228-34.
- Rossor AM, Tomaselli PJ, Reilly MM. Recent advances in genetic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 537-48.
- Raeymaekers P, Timmerman V, Nelis E, et al. Duplication in chromosome 17p11.2 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type Ia (CMT Ia). *Neuromuscul Disord* 1991; 1: 93-97.
- Reilly MM, Murphy SM, Laurá M. Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst* 2011; 16:1-14.
- Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, Feely SM, Siskind CE, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol* 2011; 69: 22-33.

- Scaioli V, Pareyson D, Avanzini G, Sghirlanzoni A. F response and somatosensory and brainstem auditory evoked potential studies in HMSN type I and II. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 1027-31.
- Scherer SS, Kleopa KA. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst* 2012; 17 Suppl 3: 9-13.
- Sevilla T, Cuesta A, Chumillas MJ, Mayordomo F, Pedrola L, Palau F, et al. Clinical, electrophysiological and morphological findings of Charcot-Marie-Tooth neuropathy with vocal cord palsy and mutations in the GDAP1 gene. *Brain* 2003; 126: 2023-33.
- Shy ME, Chen L, Swan ER, Taube R, Krajewski KM, Herrmann D, Lewis RA, McDermott MP. Neuropathy progression in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Neurology* 2008; 70: 378-83.
- Sivera R, Sevilla T, Vílchez JJ, Martínez-Rubio D, Chumillas MJ, Vázquez JF, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: genetic and clinical spectrum in a Spanish clinical series. *Neurology* 2013; 81: 1617-25.
- Thomas PK, Marques W Jr, Davis MB, Sweeney MG, King RH, Bradley JL, et al. The phenotypic manifestations of chromosome 17p11.2 duplication. *Brain* 1997; 120: 465-78.
- Tooth HH. The peroneal type of progressive muscular atrophy. London: HK Lewis; 1886.
- Verhamme C, van Schaik IN, Koelman JH, de Haan RJ, Vermeulen M, de Visser M. Clinical disease severity and axonal dysfunction in hereditary motor and sensory neuropathy Ia. *J Neurol* 2004; 251: 1491-7.
- Verhamme C, van Schaik IN, Koelman JH, de Haan RJ, de Visser M. The natural history of Charcot-Marie-Tooth type 1A in adults: a 5-year follow-up study. *Brain* 2009; 132: 3252-62.
- Waxman SG. Determinants of conduction velocity in myelinated nerve fibers. *Muscle Nerve* 1980; 3: 141-50.
- Wise CA, Garcia CA, Davis SN, Heju Z, Pentao L, Patel PI, 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.
- Yang Y, Gu LQ, Burnette WB, Li J. N98S mutation in NEFL gene is dominantly inherited with a phenotype of polyneuropathy and cerebellar atrophy. *J Neurol Sci*. 2016; 365: 46-7.
- Yoshihara T, Yamamoto M, Hattori N, Misu K, Mori K, Koike H, et al. Identification of novel sequence variants in the neurofilament-light gene in a

Japanese population: analysis of Charcot-Marie-Tooth disease patients and normal individuals. *J Peripher Nerv Syst* 2002; 7: 221-4.

- Yum SW, Zhang J, Mo K, Li J, Scherer SS. A novel recessive Nefl mutation causes a severe, early-onset axonal neuropathy. *Ann Neurol* 2009; 66: 759-70.
- Züchner S, Vorgerd M, Sindern E, Schröder JM. The novel neurofilament light (NEFL) mutation Glu397Lys is associated with a clinically and morphologically heterogeneous type of Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 147-57.

Post scriptum

La realización de este TFG me ha permitido participar como co-autora en el siguiente artículo:

- Berciano J, García A, Gallardo E, Peeters K, Pelayo-Negro AL, Álvarez-Paradelo S, Gazulla J, **Martínez-Tames M**, Infante J, Jordanova A. Intermediate Charcot-Marie-Tooth disease: an electrophysiological reappraisal and systematic review. *J Neurol*. 2017 Mar 31. doi: 10.1007/s00415-017-8474-3. [Epub ahead of print] Review.

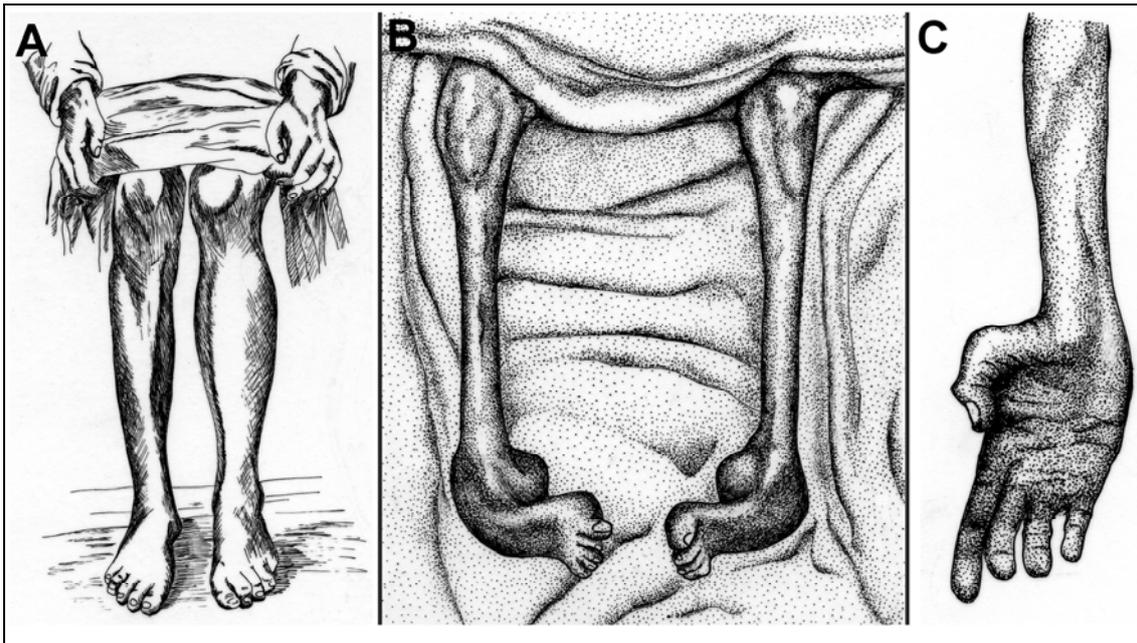


Figura 1. Tomada de Berciano et al. (2003). **(A)** Caso 2 de Tooth donde se observa atrofia muscular peroneal asimétrica. **(B, C)** Caso *Fanny Hug*. de Dejerine y Sottas, en el que se observa una acusadísima atrofia de las piernas, pies cavos-varos, y amiotrofia de la mano y antebrazo.

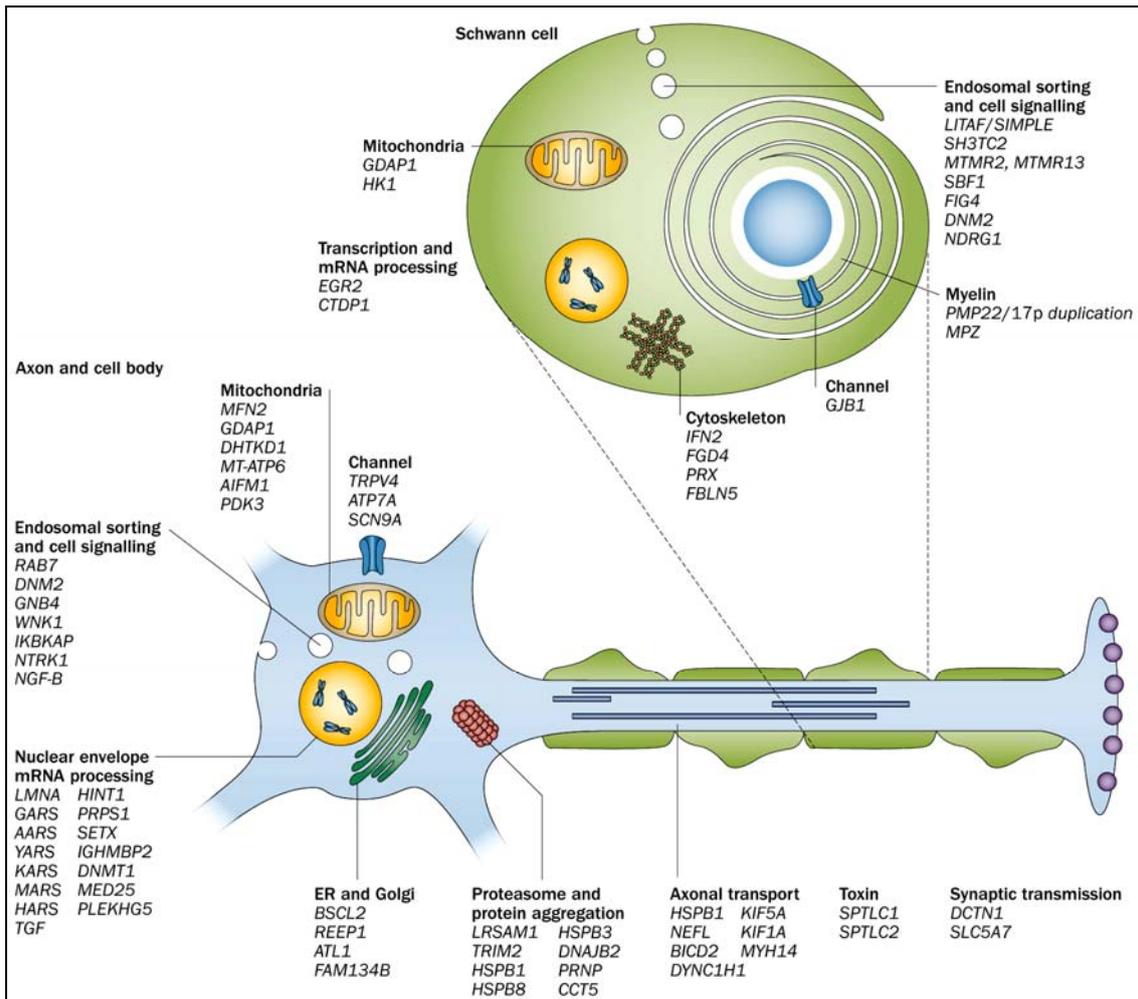


Figura 2. Mecanismos por los que las mutaciones génicas actúan sobre la célula de Schwann/mielina o sobre la neurona para desencadenar el fenotipo de CMT (tomado de Rossor et al., 2013).



Figura 3. Semiología de CMT1A en un paciente de 17 años (**A-D**) y en otro de 41 años (**E-H**) (Gallardo et al., 2006). (**A, B**) Nótese la ausencia de amiotrofia en la las piernas, cuando hay pies cavos con garra de los dedos (**C, D**). Cuando la enfermedad avanza aparece atrofia muscular de las piernas (**E, F**), acentuándose la deformidad de los pies (**G, H**); las flechas señalan la atrofia de los músculos abductores cortos de los dedos gordos.



Figura 4. Engrosamiento del nervio auricular en tres pacientes de la estirpe MO de CMT1A (Combarros et al., 1983; Berciano et al., 2006, 2009). **(A)** Fotografía tomada en 1980 en una paciente de la segunda generación, cuando tenía 40 años. **(B)** Fotografía de una paciente de la tercera generación obtenida en 1982 cuando tenía 20 años. **(C)** Foto tomada en 1996 de una paciente la cuarta generación, cuando tenía 8 años.

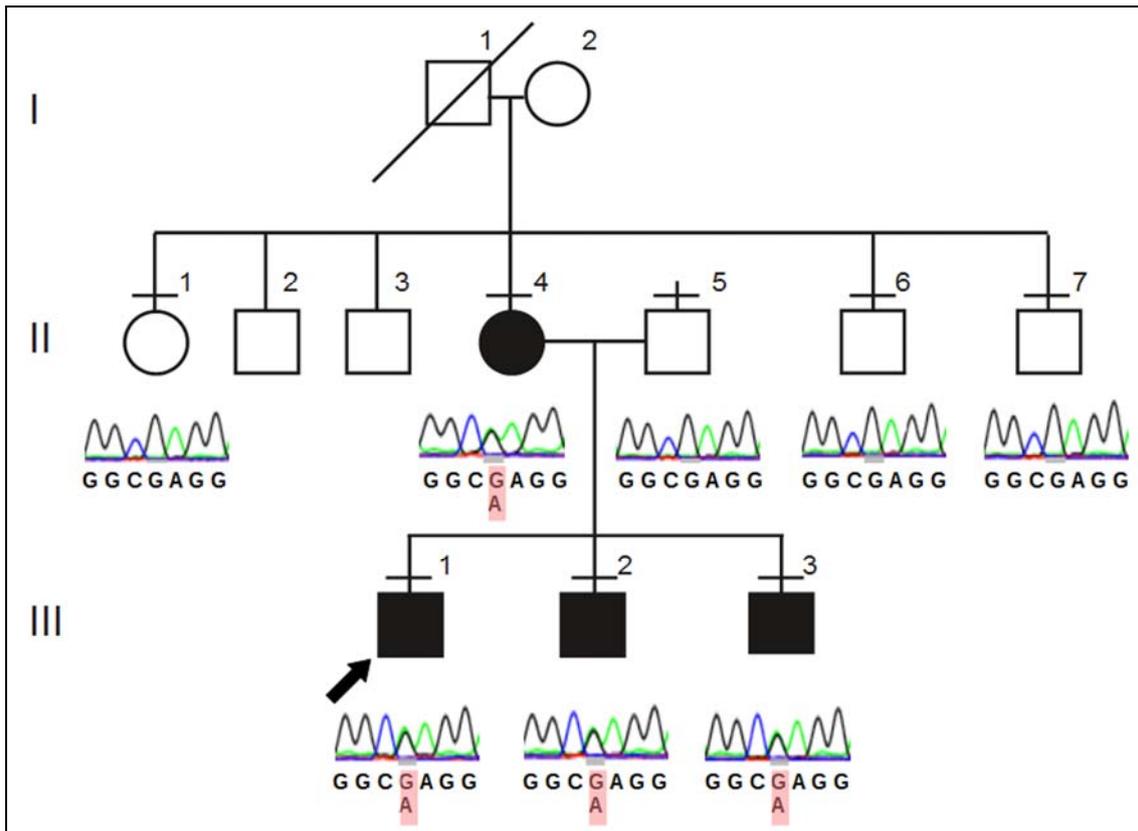


Figura 5. Pedigrí de la familia DI-CMT asociada a la mutación E396K de *NEFL*. Las barras horizontales indican sujetos examinados y la flecha indica el probando. Los símbolos cuadrados corresponden a varones y los círculos a mujeres. Los símbolos en negro corresponden a los sujetos afectados. La barra horizontal identifica al único individuo fallecido. Los cromatogramas por debajo de los individuos investigados muestran que la mutación c.1186G>A en *NEFL* se segrega con los individuos afectados.



Figura 6. Fotografías consecutivas del paciente III-2 tomadas en 2004 (A, C, D) y 2014 (B, E, F). (A) Nótese un aplanamiento incipiente de los primeros interóseos dorsales, que luego aparecen claramente atróficos (B). (C, D) Hay una atrofia muscular peroneal asimétrica que afecta sobre todo a la pierna derecha; obsérvese la apariencia hipertrófica del aspecto póstero-lateral de la pierna izquierda. (E, F) Hay una clara progresión de la amiotrofia de las piernas con desaparición de la hipertrofia de la pantorrilla izquierda.

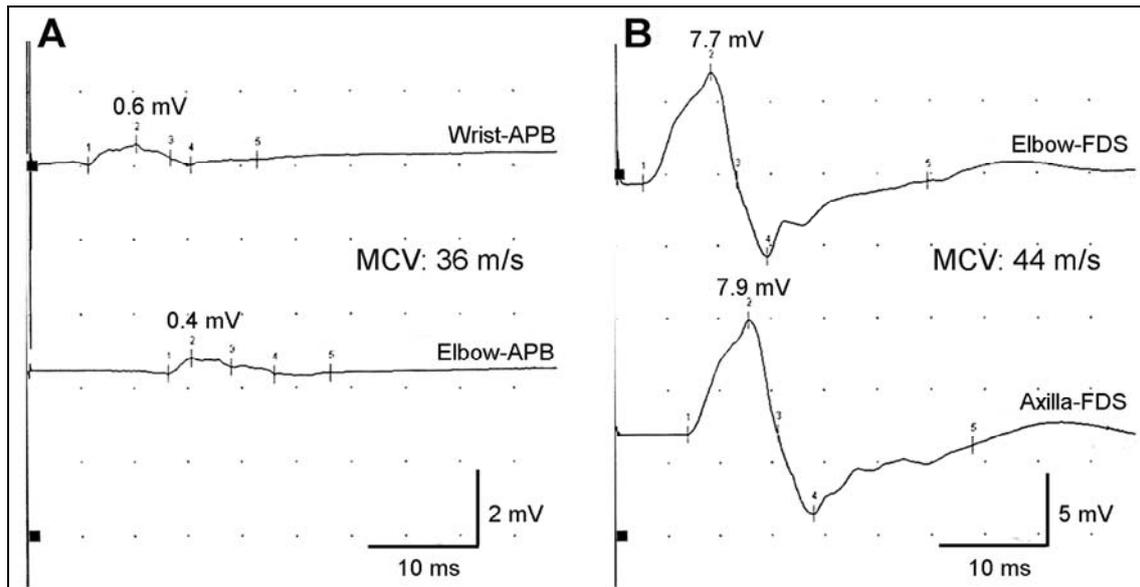


Figura 7. Estudio de la conducción motora del nervio mediano en el caso II-4. **(A)** El valor registrado de 36 m/s (segmento codo-muñeca), dentro del rango intermedio, podría atribuirse a una reducción acusada de la amplitud del PCAM (en torno 15% del límite inferior de la normalidad; para valores ver [tabla 2](#)), es decir, a la pérdida de fibras mielinizadas gruesas. Esta cuestión se clarifica aquí analizando el segmento axila-codo, con estimulación en axila y codo y registro de flexor digitorum sublimis **(B)**. Aunque la amplitud de los PCAM está preservada, la VCM registrada, 44 m/s (normal, ≥ 55 m/s), está en el rango intermedio.

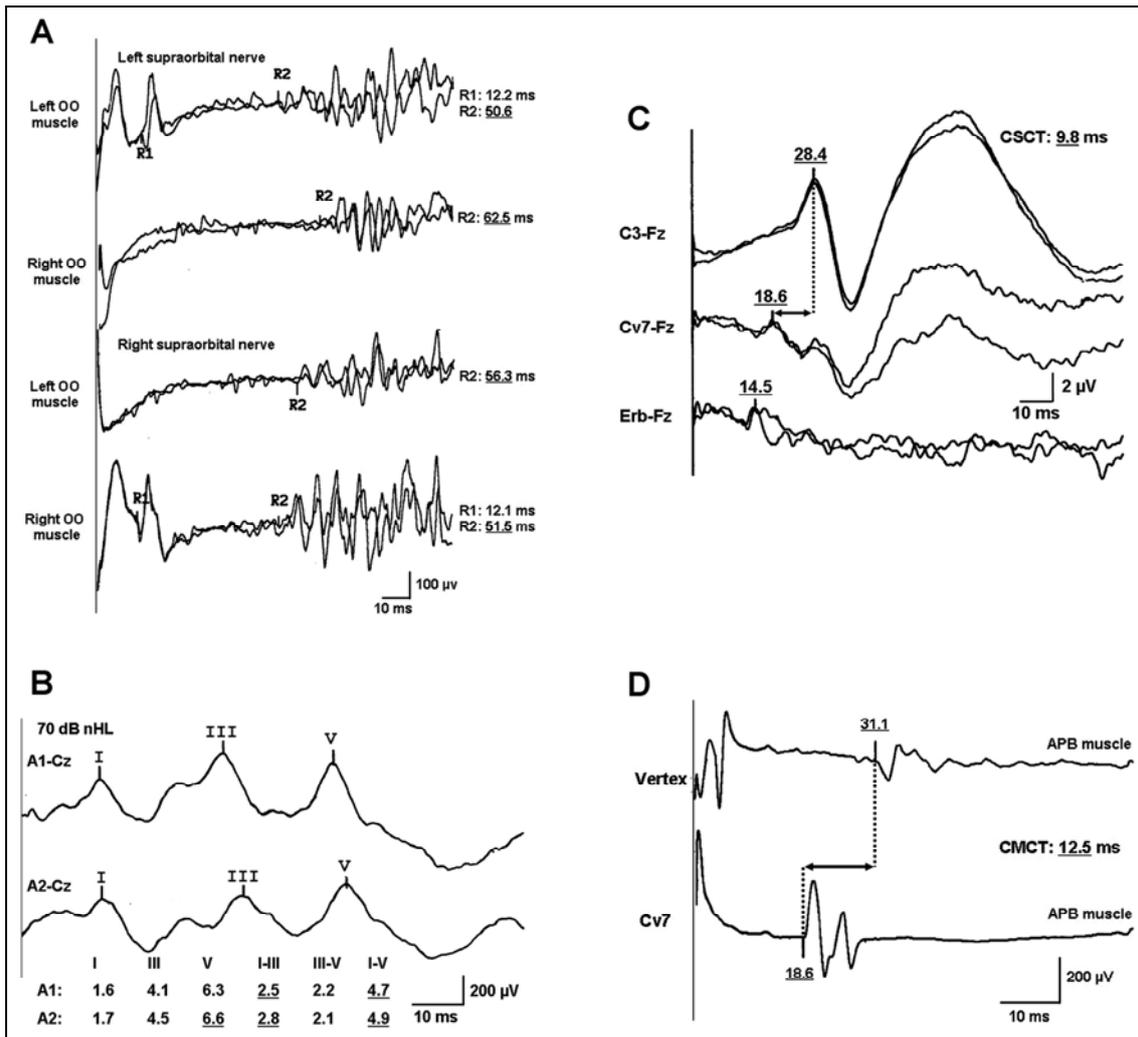


Figura 8. (A) Estudio del *blink reflex* en la paciente II-4 que ilustra respuestas tardías (R2) retardadas con respuestas tempranas normales (R1). (B) Registro de los potenciales evocados acústicos de tronco en el paciente III-3 que muestra retraso bilateral (A1-Cz y A2Cz) de las latencias interpico I-III y I-V. (C) Potenciales evocados somatosensoriales de nervio mediano en el paciente III-2 con respuestas retrasadas en el punto de Erb, el séptimo proceso espinoso cervical (Cv7) y la corteza somatosensorial contralateral (C3-Fz) con CSCT (tiempo de conducción somatosensorial central) prolongado entre Cv7 y C3-Fz (flecha). (D) Los potenciales evocados motores tras estimulación magnética en el paciente II-4 demuestran respuestas retrasadas desde ambos vértex y desde Cv7 a APB con prolongación del CMCT (tiempo de conducción motora central; flecha). Los valores anormales aparecen subrayados. APB: músculo del músculo abductor pollicis; dB nHL: decibelios por encima del nivel de audición normal; y OO: músculo orbicular oculi.

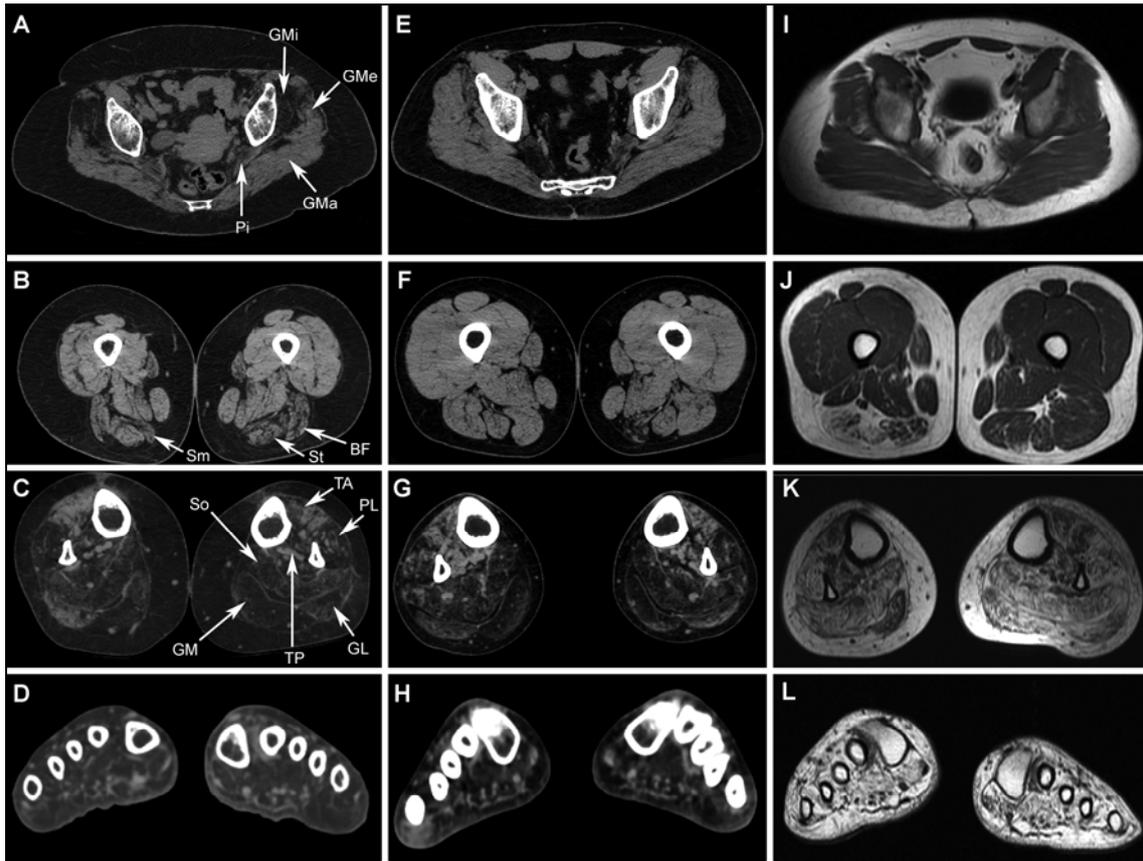


Figura 9. Imágenes de TAC multicorte de miembros inferiores en el caso II-4 (A-D) y en el caso III-1 (E-H), y de RM en T1 de miembros inferiores en el caso III-2 (I-L). Las imágenes fueron obtenidas siempre al mismo nivel: pelvis inferior, tercio medio de muslos y piernas, y metatarso. (A, E) Imágenes axiales de la cintura pélvica que muestran infiltración grasa de los músculos glúteo medio (GMe), glúteo mínimo (GMi) y piriforme (Pi), que es más marcada en el paciente de mayor edad. (I) Señal normal de los músculos pélvicos en el paciente escaneado más joven. (B, F) Imágenes CT de la musculatura del muslo mostrando una infiltración grasa asimétrica de los músculos bíceps femoral (BF), semitendinosos (St) y semimembranosus (Sm). (J) Esta imagen axial RM de los muslos muestra infiltración grasa de los músculos del compartimento posterior derecho. (C, G, K) Imágenes axiales de las piernas que ilustran atrofia grasa avanzada del peroneo largo (PL), del gastrocnemio lateral (GL), del gastrocnemio medial (GM), del sóleo (So) y del tibial posterior (TP), y en menor grado del tibial anterior (TA). (D, H, L) Imágenes a través de huesos metatarsianos que muestran atrofia grasa masiva de la musculatura del pie.

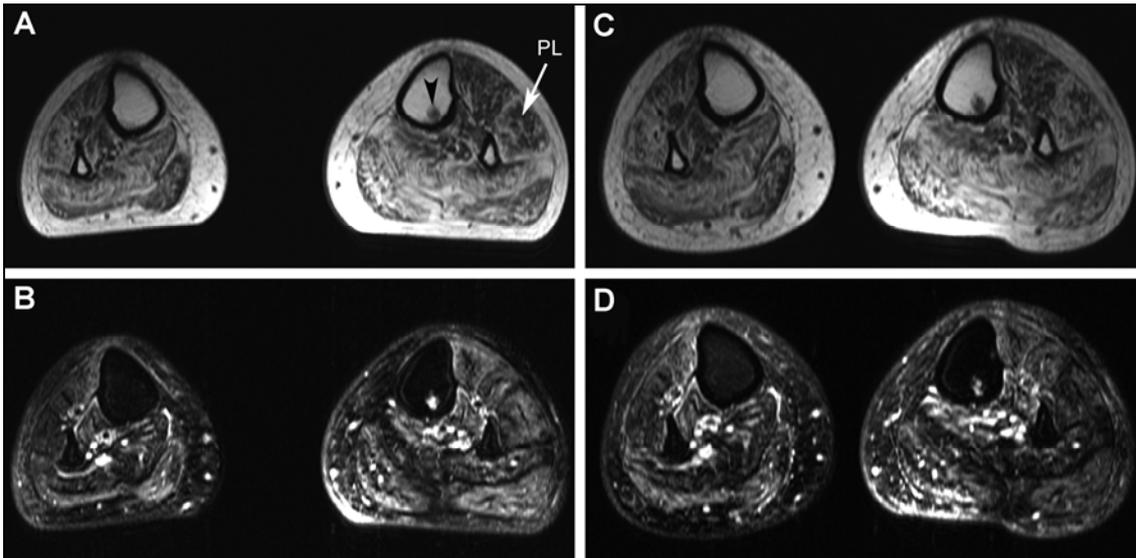


Figura 10. Estudio de RM axial de la musculatura de la pierna realizada en 2012 (**A, B**) y 2014 (**C, D**) en el paciente III-2. Todas las imágenes se obtuvieron en el mismo nivel indicado por la anomalía de drenaje venoso intraóseo tibial (punta de flecha en **A**). (**A**) Esta imagen en T1 muestra una marcada infiltración de grasa en los compartimentos musculares posteriores y en un grado menor del tibial anterior y peroneo largo (PL). (**B**) En esta imagen ponderada T2 con supresión grasas (T2FS) imagen hay marcada hiperseñal nota músculo generalizado, particularmente en la pierna izquierda, indicativa de edema. (**C**) Dos años más tarde esta imagen en T1 demuestra un incremento de la infiltración grasa del PL. (**D**) Esta imagen T2FS demuestra una manifiesta reducción del edema. Nótese que pese a la asimetría de la amiotrofia de las piernas (ver [figura 6](#)), el grado de infiltración grasa es comparable en ambas pantorrillas.



Figura 11. Imagen axial de la musculatura lumbar, a través del cuerpo vertebral L4, mostrando atrofia grasa de ambos músculos multifidos (flechas) más marcada en el lado derecho. Los músculos paravertebrales (puntas de flecha) exhiben una densidad relativamente bien conservada.

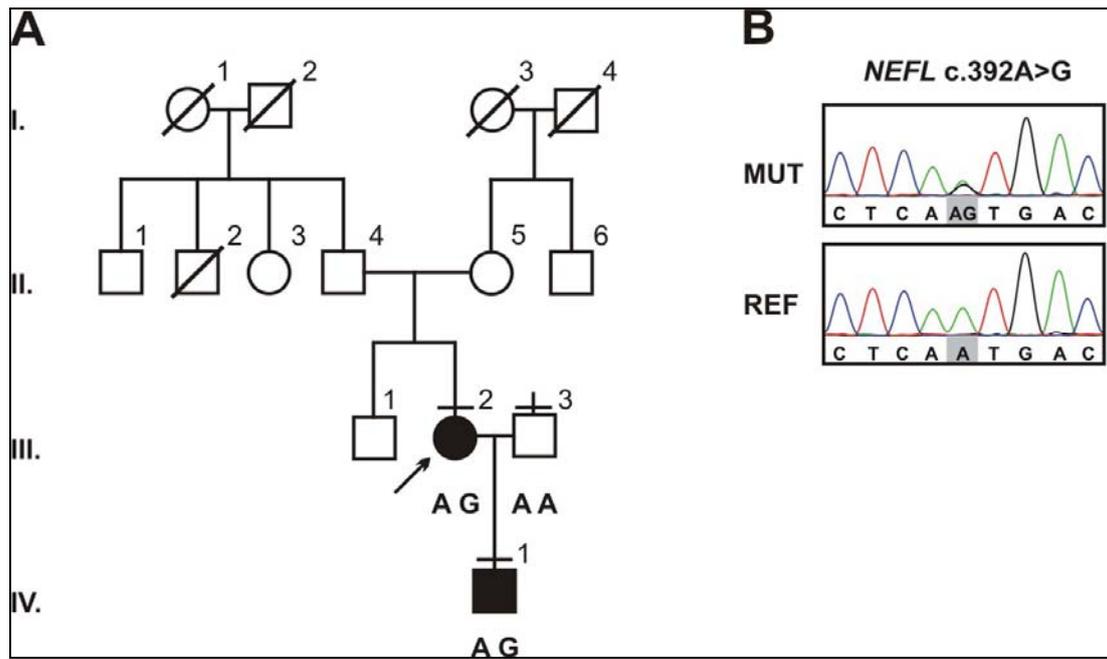


Figura 12. (A) Pedigrí de la familia asociada a la mutación N98S de *NEFL*. Los pacientes de la primera generación murieron en edades comprendidas entre 40 y 92 años (símbolos con barras oblicuas). El caso II-2 falleció, pero no hay más detalles disponibles. Los genotipos en la posición c.293 en *NEFL* se muestran debajo de los sujetos explorados (barras horizontales). La flecha indica el probando. (B) Electroferogramas que representan las secuencias mutada (MUT) y de referencia (REF).

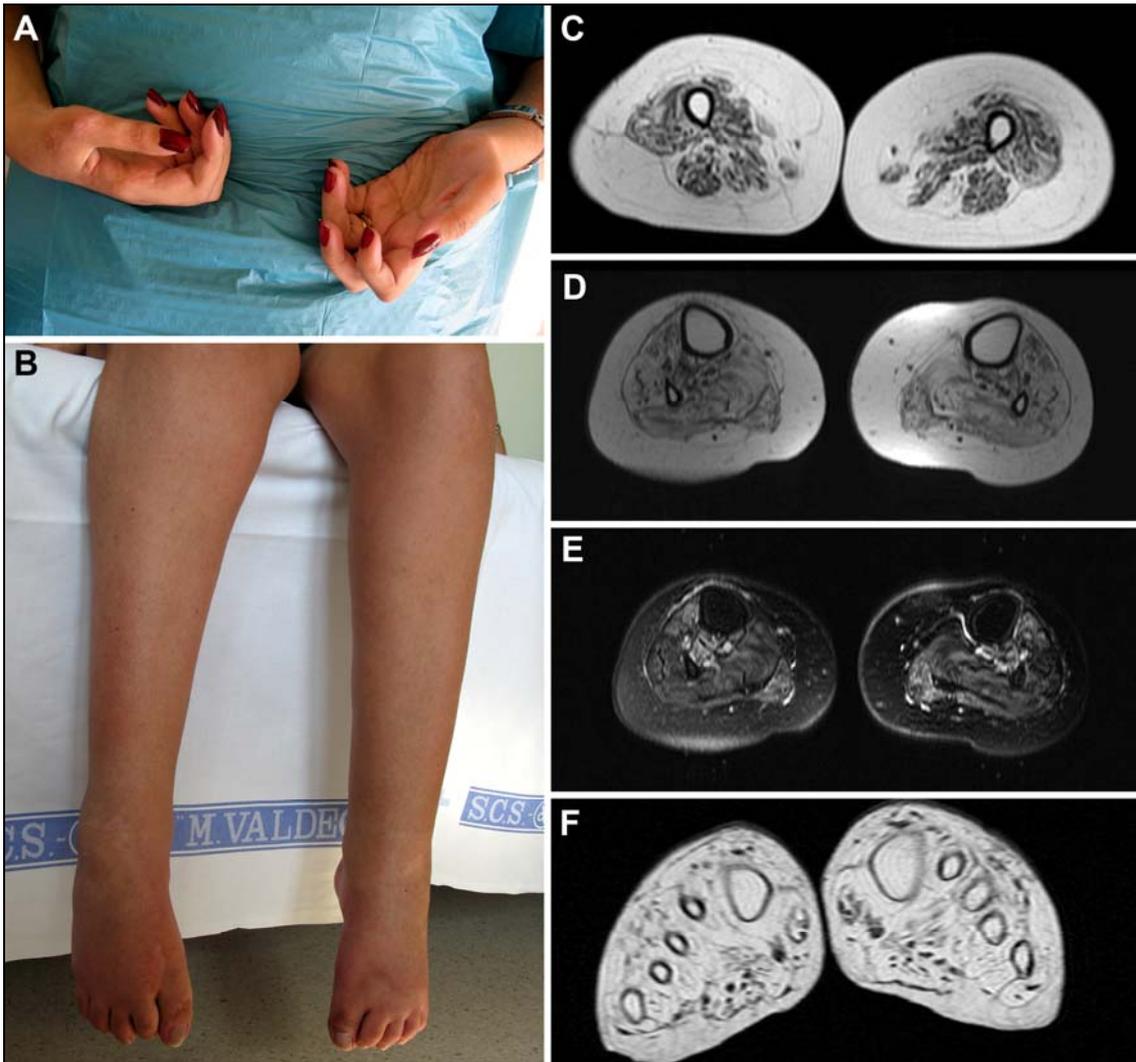


Figura 13. Imágenes clínicas y de resonancia magnética del paciente probando a la edad de 31 años. **(A)** Fotografía de aproximación de las manos donde se observa acusada amioatrofia de su musculatura con dedos en garra. **(B)** Amioatrofia bilateral de las piernas con pies caídos. **(C)** Imagen de RM axial en T1 del tercio medio de los muslos que muestra atrofia grasa muscular moderada y difusa. **(D)** Imagen de RM axial en T1 del tercio medio de las piernas que muestra infiltración grasa marcada y uniforme de los cuatro compartimentos musculares. **(E)** Imagen de RM axial en T2FS de las piernas, obtenida a nivel de la previa, que ilustra una hiperseñal muscular simétrica, indicativa de edema, que afecta a tibial posterior, tibial anterior y gemelos mediales. **(F)** Imagen de RM en T1 del eje corto de los pies a nivel de los huesos metatarsianos, en la que se observa una infiltración grasa masiva de la musculatura intrínseca.

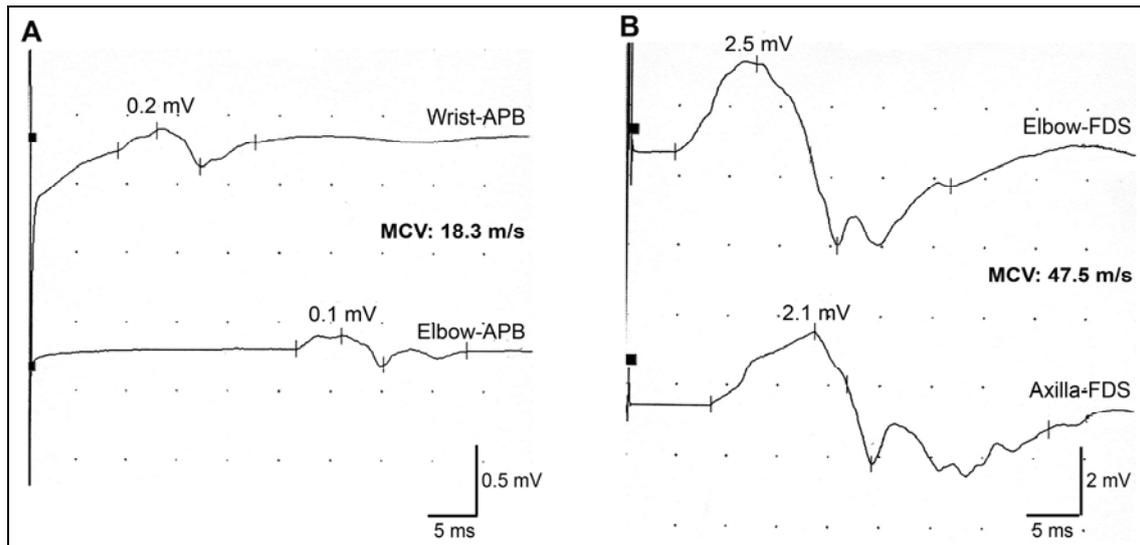


Figura 14. Estudio de la conducción motora del nervio mediano en el caso III-2. (A) El valor registrado de 18,3 m/s (segmento codo-muñeca), dentro del rango desmielinizante, podría deberse en parte a una reducción acusadísima de la amplitud del PCAM (en torno al 5% del límite inferior de la normalidad; para valores ver [tabla 3](#)). Esta cuestión se clarifica aquí analizando el segmento axila-codo, con estimulación en axila y codo y registro de flexor digitorum sublimis (ver [figura 7](#)). (B). Aunque la amplitud de los PCAM está relativamente preservada, la VCM registrada, 47,5 m/s (normal, ≥ 55 m/s), está en el rango intermedio.



Figura 15. Imagen de RM sagital craneal en la paciente probando (III-2) que muestra una acusada atrofia del vermis cerebeloso.

Tabla 1. Clasificación clínico genética de CMT (tomada de Rossor et al., 2016).

Type (OMIM number)	Gene	Phenotype	Published cases
Autosomal dominant CMT1			
CMT1A (118220)	17p duplication/ <i>PMP22</i> point mutation	Classic CMT1, DSD and CHN (rarely recessive)	Multiple families
CMT1B (118200)	<i>MPZ</i>	CMT1, DSD, CHN and CMT2 (rarely recessive)	Multiple families
CMT1C (601098)	<i>LITAF</i>	Classic CMT1	Multiple families
CMT1D (607678)	<i>EGR2</i>	Classic CMT1, DSD and CHN	Multiple families
CMT1F (607734)	<i>NEFL</i>	CMT2 but can have slow MCV in the CMT1 range (rarely recessive)	Multiple families
CMT1 plus (614434)	<i>FBLN5</i>	Macular degeneration, cutis laxa, HMN and slow NCV	Two families
CMT1	<i>PMP22</i>	Classic CMT1	Multiple families
SNCV/CMT1 (608236)	<i>ARHGEF10</i>	Asymptomatic slow conduction velocities	One family and one sporadic case
Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies			
HNPP (162500)	17p deletion/ <i>PMP22</i> point mutation	Typical HNPP	Multiple families
Autosomal recessive CMT1			
CMT4A (214400)	<i>GDAP1</i>	CMT1 or CMT2 and usually severe early onset (dominant and recessive). Vocal cord and diaphragmatic paralysis described	Multiple families
CMT4B1 (601382)	<i>MTMR2</i>	Severe CMT1, facial, bulbar and focally folded myelin	Multiple families
CMT4B2 (604563)	<i>SBF2 (MTMR13)</i>	Severe CMT1, glaucoma and focally folded myelin	Multiple families
CMT4B3 (615284)	<i>SBF1 (MTMR5)</i>	CMT1 and focally folded myelin	Two families
CMT4C (601596)	<i>SH3TC2</i>	Severe CMT1, scoliosis and Schwann cell cytoplasmic extensions	Multiple families
CMT4D or HMSNL (601455)	<i>NDRG1</i>	Severe CMT1, gypsy, deafness and tongue atrophy	Multiple families
CMT4E (605253)	<i>EGR2</i>	CMT1, DSD and CHN phenotype	Multiple families
CMT4F (614895)	<i>PRX</i>	CMT1, predominantly sensory and focally folded myelin	Multiple families
CMT4G or HMSN Russe (605285)	<i>HK1</i>	Severe early-onset CMT1 and gypsy	Multiple families
CMT4H (609311)	<i>FGD4</i>	Classic CMT1	Multiple families
CMT4J (611228)	<i>FIG4</i>	CMT1, predominantly motor and progressive, complex syndromes including the Yunis-Varon syndrome	Multiple families
CMT4K (616684)	<i>SURF-1</i>	CMT1, encephalopathy, ataxia, reduced life span and Leigh syndrome	Multiple families
CCFDN (604168)	<i>CTDP1</i>	CMT1, gypsy, cataracts and dysmorphic features	Multiple families
Autosomal dominant CMT2			
CMT2A (609260)	<i>MFN2</i>	CMT2, progressive and optic atrophy (rarely recessive/semi-dominant)	Multiple families

Tabla 1 (continuación). Clasificación clínico genética de CMT (tomada de Rossor et al., 2016).

Type (OMIM number)	Gene	Phenotype	Published cases
CMT2T (616233)	<i>HSJ1</i>	CMT2, motor predominant and DSMA5	Multiple families
CMT2X (616668)	<i>ALS5/SPG11/ KIAA8140</i>	CMT2 with onset in the 2nd decade and with UMN signs	Multiple families
AR-CMT2	<i>MME</i>	Late onset CMT2	Multiple families
AR-CMT2 (607706)	<i>GDAP1</i>	Severe CMT2 with vocal cord involvement, CMT4A, CMT2K and CMTR1A	
AR-CMT6	<i>C12orf65</i>	CMT2 and optic atrophy	One family
X-linked CMT			
CMTX1 (302800)	<i>GJB1</i>	Males CMT1 (patchy MCV) and females CMT2	Multiple families
CMTX4 or Cowchock syndrome (310490)	<i>AIFM1</i>	CMT2, infantile onset, developmental delay, deafness and learning difficulties	One family and one sporadic case
CMTX5 (311070)	<i>PRPS1</i>	CMT2, deafness and optic atrophy	Multiple families
CMTX6 (300905)	<i>PDK3</i>	CMT2	One family
CMTX	<i>DRP2</i>	Intermediate MCV	One sporadic case
Dominant intermediate CMT			
CMTDIB or CMT2M (606482)	<i>DNM2</i>	Intermediate CMT or CMT2, cataracts, ophthalmoplegia and ptosis	Multiple families
CMTDIC (608323)	<i>YARS</i>	Intermediate CMT	Multiple families
CMTDID (607791)	<i>MPZ</i>	Intermediate CMT	Multiple families
CMTDIE (614455)	<i>IFN2</i>	Intermediate CMT, focal segmental glomerulosclerosis and end-stage renal failure	Multiple families
CMTDIF (615185)	<i>GNB4</i>	Intermediate CMT	One family and one sporadic case
Recessive intermediate CMT			
CMTRIA (608340)	<i>GDAP1</i>	Intermediate CMT, recessive CMT2, CMT2K and CMT4A	Multiple families
CMTRIB (613641)	<i>KARS</i>	Intermediate CMT, learning difficulty and vestibular schwannoma	One sporadic case
CMTRIC (615376)	<i>PLEKHG5</i>	Intermediate CMT and SMA	Multiple families
CMTRID (616039)	<i>COX6A1</i>	Intermediate CMT and onset 1st decade	Two families
Hereditary motor neuropathy			
HMN2A (158590)	<i>HSPB8</i>	Classical HMN and CMT2L, dominant	Multiple families
HMN2B (608634)	<i>HSPB1</i>	Classical HMN and CMT2F, dominant	Multiple families
HMN2C (613376)	<i>HSPB3</i>	Classical HMN, dominant	Two siblings
HMN2D (615575)	<i>FBXO38</i>	Classical HMN, dominant	Two families
HMN5A (600794) or SPG17 (270685)	<i>BSCL2</i>	Predominant hand wasting, silver syndrome but can have sensory involvement as in CMT2D, dominant	Multiple families
HMN5A (600794)	<i>GARS</i>	Predominant hand wasting, CMT2D, dominant	Multiple families
HMN5B (614751) or SPG31 (610250)	<i>REEP1</i>	Predominant hand wasting, pyramidal signs, dominant	Multiple families

Tabla 1 (continuación). Clasificación clínico genética de CMT (tomada de Rossor et al., 2016).

Type (OMIM number)	Gene	Phenotype	Published cases
HMN6 or SMARD1 (604320)	<i>IGHMBP2</i>	Infantile onset, respiratory distress, CMT2S, recessive	Multiple families
HMN7A (158580)	<i>SLC5A7</i>	Classical HMN, vocal cord palsy, dominant	Multiple families
HMN7B (607641)	<i>DCTN1</i>	HMN, bulbar and facial weakness, dominant	One family
DSMA2 (605726)	<i>SIGMAR1</i>	HMN with pyramidal signs and recessive Juvenile ALS	Multiple families
DSMA4 (611067)	<i>PLEKHG5</i>	SMA, CMTRIC	Multiple families
DSMA5 (614881)	<i>DNAJB2 (HSJ1)</i>	Classical HMN and CMT2T, recessive	Multiple families
SMARD2 or SMAX	<i>LAS1L</i>	Infantile onset, respiratory distress, X-linked recessive	One sporadic case
SMA3 (300489)	<i>ATP7A</i>	Classical HMN and X-linked	Two families
SMALED (158600)	<i>DYNC1H1</i>	Congenital, contractures, lower-limb predominant, pyramidal signs, cortical migration defects, learning difficulties, dominant	Multiple families
SMALED2 (615290)	<i>BICD2</i>	Congenital, contractures, lower-limb predominant, pyramidal signs, dominant	Multiple families
PNMHH (614369)	<i>MYH14</i>	Typical HMN, distal myopathy, hoarseness, hearing loss, dominant	One family
SPSMA (181405)	<i>TRPV4</i>	HMN, scapular winging, vocal cord palsy and CMT2C, dominant	Multiple families
HMN	<i>AARS</i>	Typical HMN, and CMT2N, dominant	Multiple families
HMN	<i>HARS</i>	Typical HMN and CMT2W, dominant	Multiple families
HMN	<i>HINT1</i>	HMN and also CMT2 with neuromyotonia, recessive	Multiple families
HMN with UMN signs	<i>VRK1</i>	SMA with PCH, HMN, recessive	One sporadic case
HMN with pyramidal features or ALS4 (602433)	<i>SETX</i>	HMN with pyramidal signs, dominant	Multiple families
SMAJ (615048)	<i>CHCHD10</i>	HMN, CMT2, Late onset, Finnish, dominant	Multiple families
Hereditary sensory neuropathy (also called HSAN)			
HSAN1A (162400)	<i>SPTLC1</i>	HSN with sensory complications (ulcero mutilating), dominant	Multiple families
HSAN1C (613640)	<i>SPTLC2</i>	HSN with sensory complications (ulcero mutilating), dominant	Multiple families
CMT2B (600882)	<i>RAB7</i>	HSN with sensory complications (ulcero mutilating), dominant	Multiple families
HSN1D (613708) or SPG3A (182600)	<i>ATL1</i>	HSN with sensory complications (ulcero mutilating), spasticity, dominant	Multiple families
HSN1E (614116)	<i>DNMT1</i>	HSN, hearing loss, dementia, dominant	Multiple families
HSN1F (615632)	<i>ATL3</i>	HSN, bone destruction, dominant	Multiple families
HSAN2A (201300)	<i>WNK1</i>	HSN with sensory complications (ulcero mutilating), recessive	Multiple families
HSAN2B (613115)	<i>FAM134B</i>	HSN with sensory complications (ulcero mutilating), recessive	Multiple families

Tabla 1 (final y abreviaturas). Clasificación clínico genética de CMT (tomada de Rossor et al., 2016).

Type (OMIM number)	Gene	Phenotype	Published cases
HSN2C (614213) or SPG30 (610357)	<i>KIF1A</i>	HSN with sensory complications (ulcero mutilating), recessive	Multiple families
HSAN3, familial dysautonomia or Riley-Day (223900)	<i>IKBKAP</i>	Ashkenazi Jewish, autonomic dysfunction, HSN, absent fungiform papillae, recessive	Multiple families
CIPA or HSAN4 (256800)	<i>NTRK1</i>	Congenital insensitivity to pain with anhidrosis, recessive	Multiple families
HSAN5 (608654)	<i>NGF-B</i>	Insensitivity to pain, recessive	Multiple families
HSAN6 (614653)	<i>DST</i>	Ashkenazi Jewish, autonomic dysfunction, HSN, absent fungiform papillae, death by age 2, recessive	One family
HSAN7 (615548)	<i>SCN11A</i>	Congenital insensitivity to pain with hyperhidrosis and gastrointestinal dysfunction, painful peripheral neuropathy, dominant	Multiple families
HSAN8 (616488)	<i>PRDM12</i>	Congenital insensitivity to pain, recessive	Multiple families
Insensitivity to pain (24300), paroxysmal extreme pain disorder (167400) and primary erythralgia (133020)	<i>SCN9A</i>	Recessive: insensitivity to pain. Dominant: paroxysmal extreme pain disorder, primary erythralgia and small fibre neuropathy	Multiple families
CIP	<i>CLTCL1</i>	Congenital insensitivity to pain and severe global developmental delay, dysmorphic, delayed myelination on brain MRI, Iranian, recessive	One family
HSAN and dementia	<i>PRNP</i>	Autonomic dysfunction, sensory loss, dementia, dominant	Two families
Hereditary sensory neuropathy with spastic paraplegia (256840)	<i>CCT5</i>	HSN with sensory complications (ulcero mutilating) and spastic paraplegia, recessive	One family
Posterior column ataxia & retinitis pigmentosa (PCARP/609033)	<i>FLVCR1</i>	Retinitis pigmentosa, sensory ganglionopathy and abnormal posterior columns on MRI, recessive	Multiple families

CFEOM3, congenital fibrosis of extraocular muscles; CHN, congenital hypomyelinating neuropathy; CIP, congenital insensitivity to pain; CMT, Charcot-Marie-Tooth disease; CMT1, demyelinating CMT; CMT2, axonal CMT; DSD, Dejerine-Sottas disease; DSMA, distal SMA; GARS, glycy-TRNA synthetase; HMN, hereditary motor neuropathy; HMSN, hereditary motor and sensory neuropathy; HNPP, hereditary neuropathy with liability to pressure palsies; HSAN, hereditary sensory and autonomic neuropathy; HSN, hereditary sensory neuropathy; MCV, motor conduction velocity; NMN, neuromyotonia and axonal neuropathy; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man; PCH, pontocerebellar hypoplasia; PNMHH, peripheral neuropathy, myopathy, hoarseness and hearing loss; SMA, spinal muscular atrophy; SMALED, SMA lower extremity predominant; SMARD, SMA with respiratory distress; SNCV, slow nerve conduction velocity; SPG, spastic paraplegia; SPSMA, scapuloperoneal SMA; UMN, upper motor neuron.
The number in parenthesis is the phenotype number according to Online Mendelian Inheritance in Man.

Tabla 2. Estudios neurofisiológicos en la estirpe DI-CMT asociada a mutación E396K de *NEFL* (tomada de Berciano et al, 2015).

	Patient II-4	Patient III-1	Patient III-2	Patient III-3	Control values
Median nerve					
DML (ms)	5.8	5.8	5.0	5.9	≤ 4.4
TLI	0.33	0.35	0.38	0.27	0.33-0.43
MCV (m/s)	36.1	34.4	36.2	42.6	≥ 49
Distal CMAP (mV)	0.6	3.1	5.0	4.6	≥ 4
Proximal CMAP (mV)	0.4	2.0	5.0	3.6	≥ 4
F wave (ms)	37	40.9	40.9	46.2	≤ 31
SCV (m/s)	29.2	A	A	A	≥ 45
SNAP (μV)	0.3	A	A	A	≥ 7
Ulnar nerve					
DML (ms)	4.3	5.9	4.9	4.2	≤ 3.3
TLI	0.43	0.37	0.41	0.43	0.34-0.54
MCV (m/s)	37.2	37.5	34.8	38.7	≥ 49
Distal CMAP (mV)	0.4	1.4	1.2	1.5	≥ 6
Proximal CMAP (mV)	0.3	1.0	0.7	1.2	≥ 6
F wave (ms)	A	48.1	43.5	43.1	≤ 32
SCV (m/s)	A	A	A	29.0	≥ 47
SNAP (μV)	A	A	A	0.1	≥ 3
Peroneal nerve					
DML (ms)	6.0	5.3	A	A	≤ 5.5
TLI	0.5	0.49			0.21-0.51
MCV (m/s)	26.5	30.7	A	A	≥ 44
Distal CMAP (mV)	1.4	0.4	A	A	≥ 2
Proximal CMAP (mV)	0.2	0.3	A	A	≥ 2
TA CMAP (mV)	1.1	2.2	0.1	4.2	≥ 5
F wave (ms)	A	A	A	A	≤ 56
Tibial nerve					
DML (ms)	12.4	11.0	A	9.9	≤ 5.8
TLI	0.28				0.25-0.55
MCV (m/s)	25.7	A	A	A	≥ 41
Distal CMAP (mV)	0.1	0.1	A	0.1	≥ 4
Proximal CMAP (mV)	0.1	A	A	A	≥ 4
F wave (ms)	A	A	A	A	≤ 56
Sural nerve					
SCV (m/s)	A	A	A	A	≥ 40
SNAP (μV)	A	A	A	A	≥ 6
T-reflex					
Biceps brachii (ms)	17.6	21.1	21.5	21.3	≤ 15.5
Achilles (ms)	A	A	A	A	≤ 38

A, absent; CMAP, compound muscle action potential; DML, distal motor latency; MCV, motor conduction velocity; ND, not determined; SCV, sensory conduction velocity; SNAP, sensory nerve action potential; TA, tibialis anterior; TLI, terminal latency index

Tabla 3. Estudios neurofisiológicos en la estirpe DI-CMT asociada a mutación N98S de *NEFL* (tomada de Berciano et al, 2016).

Stimulated nerve	Patient III-2	Patient IV-1
<i>Median nerve</i>		
DML (ms)	9 (≤ 4.4)	5.5 (≤ 3.1)
Elbow–wrist MCV (m/s)	18.3 (≥ 49)	28.6 (≥ 51.8)
Axilla–elbow MCV (m/s)	47.5 (≥ 55)	30.1 (≥ 55)
APB muscle CMAP (mV)	0.2 (≥ 4)	1.1 (≥ 2.3)
FDS muscle CMAP (mV)	2.0 (≥ 4)	ND
F wave (ms)	A (≤ 31)	ND
SCV (m/s)	A (≥ 48)	30.6 (≥ 43.5)
SNAP (μV)	A (≥ 6)	2.2 (≥ 2.1)
<i>Ulnar nerve</i>		
DML (ms)	5 (≤ 3.3)	3 (≤ 2.5)
Elbow–wrist MCV (m/s)	29.5 (≥ 49)	25 (≥ 50.2)
Axilla–elbow MCV (m/s)	47.8 (≥ 55)	39.8 (≥ 55)
ADM muscle CMAP (mV)	0.8 (≥ 6)	2.4 (≥ 2.4)
FCU muscle CMAP (mV)	1.7 (≥ 4)	ND
F wave (ms)	A (≤ 32)	ND
SCV (m/s)	A (≥ 48)	ND
SNAP (μV)	A (≥ 4)	ND
<i>Axillary nerve</i>		
DML	5.5 (≤ 5)	ND
CMAP	1.3 (≥ 4)	ND
<i>Peroneal nerve</i>		
DML (ms)	A (≤ 5.5)	7.3 (≤ 4)
MCV (m/s)	A (≥ 44)	29.3 (≥ 46.5)
EDB muscle CMAP (mV)	A (≥ 2)	0.1 (≥ 1.3)
TA CMAP (mV)	0.3 (≥ 4)	ND
F wave (ms)	A (≤ 56)	ND
<i>Tibial nerve</i>		
DML (ms)	A (≤ 5.8)	5.3 (≤ 3.6)
MCV (m/s)	A (≥ 41)	29.1 (≥ 43.4)
AH muscle CMAP (mV)	A (≥ 4)	2 (≥ 4.7)
TS muscle CMAP (mV)	0.2 (≥ 4)	ND
F wave (ms)	A (≤ 56)	ND
<i>Sural nerve</i>		
SCV (m/s)	A (≥ 40)	A (≥ 42)
SNAP (μV)	A (≥ 6)	A (≥ 8)
In brackets, normal values		
A absent, ADM abductor digiti minimi, AH abductor hallucis, APB abductor pollicis brevis, CMAP compound muscle action potential, DML distal motor latency, FCU flexor carpi ulnaris, FDS flexor digitorum sublimis, MCV motor conduction velocity, ND not done, SCV sensory conduction velocity, SNAP sensory nerve action potential, TA tibialis anterior, TS triceps surae		

Tabla 4. Rasgos clínicos del fenotipo DI-CMT asociado a la mutación N98S de *NEFL* (tomado de Berciano et al., 2016).

References	Inheritance	Sex	Onset	Present age	Initial symptoms	Muscle weakness or atrophy	Sensory loss	Reflexes	MCV (A) Median <i>n</i>	Other manifestations
Yoshihara et al. (2002)	Solitary	M	15 years	35 years	NM	U < L	U < L	NM	22 (0.5)	Weakness is tabulated as severe and sensory loss as mild
Jordanova et al. (2003)	De novo	NM	<1 year	16 years	DMM	U = L	Yes	Normal	30 (11.5)	Poor somatic growth; delayed social, language and intelligence milestones; deafness; and nystagmus
Abe et al. (2009)	Isolated	M	<1 year	5 years	DMM	Yes	No	Absent	29.7 (NM)	Mental retardation, hearing loss and wide-base gait
Abe et al.	Isolated	M	<2 years	16 years	DMM	Yes	Yes	Absent	29.3 (NM)	Hearing loss and waddling gait
Baets et al. (2011)	Isolated	NM	3–4 months	4 years	Hypotonia and mental retardation	DSS	DSS	Absent	29 (NM)	Motor delay and genuinely congenital onset phenotype without breathing difficulties
Present report Case III-2	AD	F	<1 year	38 years	DMM	U < L	U < L	Absent	18.3 (0.2)	Cerebellar ataxia, nystagmus and dysarthria
Present report Case IV-1	Idem	M	<1 year	5 years	DMM	No	ND	Absent	28.6 (1.1)	

In brackets, CMAP amplitudes (A). For the remaining abbreviations, see text
AD autosomal dominant, *DMM* delayed motor milestone, *DSS* Dejerine–Sottas syndrome, *F* female, *L* lower limb, *M* male, *ND* not determined, *NM* not mentioned, *U* upper limb

AGRADECIMIENTOS

A través de estas líneas quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a los tutores de este Trabajo de Fin de Grado: la Doctora Ana L. Pelayo-Negro (Médico Adjunto de Neurología) y el Profesor Emérito de la UC José Ángel Berciano Blanco. Ambos han estado en todo momento disponibles para ayudarme a resolver las dudas surgidas durante su elaboración. Han compartido generosamente sus conocimientos conmigo y gracias a su apoyo y dedicación me he sentido arropada en todo momento. Además de abrirme las puertas de su experiencia como profesionales, ambos me han mostrado que el conocimiento científico y la motivación por la búsqueda y avance del mismo no están reñidos con la empatía, el cariño y la humanidad hacia los demás. Agradezco su trato personal hacia mí y su ejemplo como profesionales y como personas.

Quisiera mostrar también mi agradecimiento a los pacientes que, de forma desinteresada y altruista, han colaborado con nosotros permitiéndome conocer de cerca las enfermedades neurológicas, en especial la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Gracias a todos ellos y a sus familiares.