



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

Autora: Dña. Cristina Limia Vita

Director: Profesor José Ángel Berciano Blanco

Santander, Junio 2015

ÍNDICE

1. Resumen	3
2. Introducción	5
3. Clasificación y etiopatogenia	7
3.1 Alteración y mantenimiento de la mielina	9
3.2 Alteración biosíntesis y degradación de proteínas	11
3.3 Alteración endocitosis y mecánica de membranas	12
3.4 Alteración citoesqueleto axonal	13
3.5 Seipinopatias	14
3.6 Canalopatías por mutación de TRPV4	14
4. Semiología	15
5. Diagnóstico	17
6. Tratamiento	21
7. Consejo genético	23
8. Bibliografía	25
9. Figuras	30
10. Tabla clasificación CMT	38

RESUMEN

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) es la polineuropatía hereditaria sensitiva y motora más prevalente, que se caracteriza por una enorme heterogeneidad genética y clínica. Su prevalencia en Cantabria es de 28 casos por 100.000 habitantes. Se han descrito patrones de herencia autosómica, tanto dominante como recesiva, así como estirpes con herencia ligada al sexo. El estudio neurofisiológico permite distinguir tres subtipos: desmielinizante (velocidad de conducción motora [VCM] en nervio mediano < 38 m/s), axonal (VCM > 38 m/s) e intermedia (VCM entre 30 y 40 m/s). En la actualidad se han clonado 60 genes patogénicos, lo cual constituye la base molecular del 70% de las estirpes. Con la introducción de las técnicas de secuenciación de alto rendimiento se estima que en un futuro próximo se identificará la totalidad de los genes patogénicos. Este trabajo de revisión pretende recapitular los aspectos más importantes de esta entidad incluyendo la etiopatogenia, semiología, diagnóstico y tratamiento, centrándose en CMT1A, por ser el genotipo más frecuente.

ABSTRACT

Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) is the most common inherited neuropathy, which involves both motor and sensory fibres of the peripheral nervous system. The prevalence in Cantabria is 28 cases per 100,000 inhabitants. It is a highly heterogeneous syndrome that may be transmitted with autosomal dominant, autosomal recessive or X-linked patterns. Based upon electrophysiology, three subtypes have been identified: demyelinating (motor conduction velocity [MCV]

inmedian nerve < 38 m/s), axonal (MCV > 38 m/s) and intermediate (MCV between 30 and 40 m/s). There have been cloned 60 pathogenic genes representing around 70% of all families. With the introduction of next-generation sequencing, it is estimated that in the near future all pathogenic genes will be identified. In this paper, I focus on the nosology of CMT1A given that it is the most frequent phenotype.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Charcot Marie Tooth (CMT) es la neuropatía hereditaria más frecuente. Se encuentra relacionada con otras dos entidades: HMN (Hereditary motor neuropathy), en la que casi exclusivamente existe afectación motora y HSN (Hereditary sensory neuropathy), con semiología predominantemente sensorial. Las neuropatías hereditarias son un grupo de enfermedades que afectan a los nervios periféricos. En 1889, Charcot, Marie y Tooth describieron un síndrome neuropático en una misma familia y lo denominaron atrofia muscular peroneal (Para revisión ver Berciano et al, 2003). La prevalencia de CMT en Cantabria es de 28 casos por 100.000 habitantes (Combarros et al, 1987).

En 1886 Tooth describió el caso de cinco pacientes, algunos con relación familiar y otros sin ella, con atrofia muscular progresiva iniciada en piernas, pies cavos y sensibilidad conservada; uno de sus casos tenía atrofia muscular asimétrica (figura 1A). Charcot y Marie (1886) describieron cinco pacientes en la primera y segunda década de la vida con atrofia de extremidades y deformidad en valgo y varo de los pies junto con arreflexia. Uno de sus casos estaba asintomático. Mientras que Charcot y Marie evocaban una patología de la médula espinal, Tooth sospechó que ésta radicaba en los troncos nerviosos.

Pocos años después, Dejerine y Sottas (1893) reportaron una variante de CMT más grave y precoz a través del caso de dos hermanos con grave sintomatología de polineuropatía sensitivomotora de inicio infantil, engrosamiento palpable de nervios, cifoescoliosis y pupilas de Argyll-Robertson sin padres afectados. (Figura 1B,C).

En 1957, Gilliatt y Thomas describieron una ralentización muy importante de la velocidad de conducción motora (VCM) de los nervios en estos pacientes. En 1968, Dyck y Lambert distinguieron entre CMT tipo 1, desmielinizante, con enlentecimiento de la VCM, y el tipo 2 con deterioro axonal y velocidades de conducción normales o ligeramente reducidas.

La clasificación tradicional (Harding y Thomas, 1980) más usada es la que combina los hallazgos clínicos con el patrón de herencia y los hallazgos electrofisiológicos y anatomopatológicos. CMT se divide en (Pareyson et al, 2009):

- Formas desmielinizantes: asociadas a reducción de las velocidades de conducción nerviosa (menores o iguales a 38 m/s en nervio mediano) y desmielinización segmentaria con remielinización (bulbos de cebolla en anatomía patológica) por una afectación predominante de la capa de mielina que rodea a los axones de los nervios periféricos.
- Formas axonales: por daño específico en el axón mielinizado y velocidades de conducción normales o casi normales (mayores o iguales a 38 m/s), pero una reducción de la amplitud de los potenciales motores y sensoriales.
- Existen variantes intermedias que combinan velocidades intermedias (entre 30 y 40 m/s), la mayoría con transmisión ligada al X. (Nicholson y Myers, 2006)
- Dejerine-Sottas: neuropatía desmielinizante severa de comienzo infantil, retraso en la deambulaci3n y velocidades menores de 10 m/s. Las proteínas del líquido cefalorraquídeo están aumentadas y cursa con gran discapacidad.

- Neuropatía hipomielinizante congénita (CHN), que consiste en una neuropatía desmielinizante caracterizada por hipotonía infantil, debilidad muscular distal y reducción marcada de las velocidades de conducción. Se presenta al nacimiento y se distingue de Dejerine-Sottas, ya que ambas tienen hipotonía infantil, por los bulbos de cebolla que indican Dejerine-Sottas, mientras que su ausencia sugiere CHN. Se puede presentar con artrogriposis múltiple congénita (contracturas congénitas que afectan a varias articulaciones del organismo y se asocia a anomalías de otros órganos como corazón, pulmón o riñón). (Ouvrier et al, 1987).

- Neuropatía hereditaria con parálisis por presión (HNPP) que es una neuropatía sensitivomotora leve con episodios periódicos de adormecimiento, debilidad muscular y atrofia. Se caracteriza por disfunción recurrente del nervio ante compresiones con parálisis asimétrica que suele ocurrir ante mínimos traumatismos o compresiones. Con la edad, los pacientes desarrollan una clínica casi indistinguible de CMT1. Electrofisiológicamente se caracteriza por reducción moderada de la velocidad de conducción nerviosa, aumento de las latencias distales motoras y bloqueos en la conducción.

CLASIFICACIÓN Y ETIOPATOGENIA.

En la tabla 1 se recoge la clasificación clínico genética de CMT, tomada de Berciano et al (2012). Por acuerdo universal se acepta CMT1 como cabecera para los fenotipos desmielinizante con herencia AD. Bajo CMT2, hay autores que incluyen formas axonales con herencia AD o AR, mientras que otros sólo incluyen las formas AD,

creando el acrónimo AR-CMT2 para las formas axonales con transmisión AR (esta última es la que consta en la tabla). El acrónimo CMT3 en la clasificación de Dyck y Lambert (1968) aplicado para síndromes similares al descrito por Dejerine y Sottas, desaparece siendo substituido por CMT4 donde se engloban todos los síndromes desmielinizantes con herencia AR. Se introduce el acrónimo DI-CMT para las formas intermedias con transmisión AD.

La patogenia es un aspecto de CMT en constante cambio, especialmente desde la introducción de las nuevas técnicas de secuenciación genómica masiva. CMT guarda estrecha relación patogénica con las neuropatías motoras hereditarias y las neuropatías sensitivas hereditarias, que no abordaremos aquí. Si consideramos estas tres entidades conjuntamente, hay más de 60 genes clonados (Rossor et al 2013; Saporta et al, 2013; Saporta y Shy, 2013).

La figura 2 ilustra la localización de las proteínas mutadas, que era la predecible para aquellos componentes conocidos del SNP, tales como las proteínas PMP22 y MPZ (P0) de la mielina compacta. En otras situaciones, sin embargo, el descubrimiento de la proteína mutada patogénica resultó ser inesperada, como, por ejemplo, lo ilustra el caso de GDAP1 cuya función en el SNP se desconocía hasta la identificación de CMT4A.

Centrándonos en las mutaciones génicas responsables de CMT, los mecanismos etiopatogénicos de las proteínas mutadas se resumen del siguiente modo (Nietmann et al, 2006; Pareyson et al, 2009; Rossor et al, 2013):

i) Por alteración del desarrollo y mantenimiento de la mielina.

En las formas de CMT1/CMT4 por mutación de ciertos componentes de la mielina, se asume que el defecto de la célula de Schwann causa des/dismielinización con axonopatía distal secundaria, que a la postre es responsable de la semiología clínica. El síndrome más frecuente en este apartado es CMT1A, que representa el 55% de todos los casos de CMT y el 66,8% de CMT1 y es usualmente causado por una trisomía alélica de 17p11.2 de 1,5 Mb que contiene el gen *PMP22*. Tal trisomía origina un exceso de dosis génica, lo cual implica una sobreproducción de PMP22 y su acumulación en la célula de Schwann induciendo estrés de su retículo endoplásmico, que resulta en muerte celular programada. La delección actúa reduciendo la expresión de PMP22, lo cual origina una mielina inestable que se manifiesta con un síndrome de neuropatía por vulnerabilidad excesiva a la presión. En un pequeño porcentaje de casos duplicación/delección pueden ocurrir como un fenómeno *de novo*. Otras mutaciones puntiformes (por ejemplo, sustituciones de una única base) del gen *PMP22* son excepcionales, y causan fenotipos graves, ya AD (probablemente por un mecanismo de ganancia de función) o AR (pérdida de función por fallo en la síntesis de PMP22). Por tanto, el gen PMP22 puede estar mutado de tres formas distintas, como una duplicación, como una delección o como mutaciones puntiformes.

La proteína MPZ es cuantitativamente la más abundante de la mielina compacta, y elemento esencial para su compactación. En un 10% de los

casos, CMT es causado por mutaciones puntiformes de *MPZ* que resultan, ya en un fenotipo desmielinizante de inicio precoz AD (CMT1B) y excepcionalmente AR, o bien en fenotipos axonales de inicio tardío (CMT2I y CMT2J)(Shy et al, 2004; Gallardo et al, 2009). Así pues, la patología molecular de PMP22/MPZ ha desvelado que sus mutaciones pueden heredarse a través de transmisión tanto AD como AR, y que en el caso de MPZ sus mutaciones causan tanto un fenotipo desmielinizante como axonal, lo cual no hace sino subrayar que en el SNP el diálogo entre las células de Schwann y los axones acompañantes es continuo (Niemann et al, 2006). Tales fenómenos son aplicables a mutaciones causales de CMT en otros genes. *GBJ1* (Cx32) es una proteína tipo *gap* de la mielina paranodal, cuyo gen está localizado en el cromosoma X. Segunda causa en frecuencia de CMT, mutaciones puntiformes en el gen *GBJ1* originan una disfunción del tránsito radial de pequeñas moléculas entre célula Schwann y axón. Probablemente por un mecanismo de haploinsuficiencia, tales mutaciones causan un fenotipo más grave en varones que en mujeres, que neurofisiológicamente puede ser desmielinizante, intermedio o axonal (Shy et al, 2007). Otras causas más raras de CMT1/CMT4 incluyen mutación de *EGR2* (gen que codifica para un factor transcripción involucrado en la regulación de genes de la mielina), y mutación de *PRX* (gen que codifica para una proteína de anclaje del citoesqueleto de la célula de Schwann) (Niemman et al 2006).

ii) Por alteración de la biosíntesis y degradación de proteínas.

La correcta composición y mantenimiento de los compartimentos membranáceos de células de Schwann y neuronas del SNP dependen de un perfecto equilibrio entre la síntesis de componentes estructurales y de señalización, y sus procesos de degradación (Niemann et al, 2006; Berciano et al 2011; Sevilla et al, 2013). Entre las proteínas mutadas implicadas en los procesos de endocitosis, se cuentan las siguientes: i/ fosfatasa (MTMR2, MTMR13 y FIG4), que causan fenotipos AR graves (CMT4B1, CMT4B2 y CMT4J) con plegamientos focales de la mielina (CMT4B1 y CMT4B2); y ii/ GTPasas: DNM2 con fenotipo AD que puede ser tanto intermedio (DI-CMTB) como axonal; RAB7 que causa CMT2B (un fenotipo similar al de HSNA1), y FRABIN que se asocia con CMT4H. Mutaciones NDRG1, un gen regulador de función poco conocida, causan un grave síndrome (CMT4D) en sujetos de etnia gitana. Por lo que respecta a componentes implicados en la síntesis, clasificación y degradación de proteínas, las mutaciones afectan a los siguientes componentes: i/ LITAF/SIMPLE, una ligasa de ubiquitina, que causa CMT1C; y ii/ GARS, YARS y AARS, proteínas implicadas en la carga del ARNt con glicina, tirosina y alanina, que originan CMT2D/dHMN-V, DI-CMTC, CMT2N, respectivamente.

iii) Por alteración de la endocitosis y dinámica de membranas incluyendo la mitocondrial.

Las neuronas del SNP, tanto sensitivas como motoras, deben mover proteínas, vesículas y organelas, por los largos trechos axonales que van desde el soma hasta sus terminales, lo cual requiere un sistema de transporte complejo y eficiente. No puede sorprender el creciente número de formas de CMT axonal causadas por mutaciones de proteínas relacionadas con el citoesqueleto y el transporte de proteínas, vesículas y organelas. Mutaciones en la cadena ligera de los neurofilamentos (NEFL) ocasionan CMT2E, y excepcionalmente CMT1F o la forma intermedia (Berciano et al, 2015). Las proteínas de choque térmico (HSP) son macromoléculas ubicuas que en el SNP controlan el ensamblaje de los neurofilamentos. Mutaciones del gen HSP27 causan CMT2F/dHMN-II, mientras que mutaciones en HSP22 se asocian con CMT2L/dHMN-II. Recientemente, en una estirpe de CMT asociada a la mutación HSP27 R127W, con 10 pacientes explorados clínica y neurofisiológicamente, había casos con fenotipo de CMT2 y otros con fenotipo de HMN (Solla et al, 2010) lo cual no hace sino subrayar que ambos síndromes pueden ser una única entidad nosológica. Las kinesinas son una familia de proteínas motoras que median el transporte axonal anterógrado sobre los microtúbulos, mientras que las dineínas median el transporte retrógrado. Mutaciones de KIF1B β se asocian con CMT2A1, y mutaciones de RAB7, que codifica para una GTPasa reguladora la función de dineínas, causa CMT2B. La morfología mitocondrial es determinada por un equilibrio entre procesos

de fusión y fisión de la organela. MFN2 es una GTPasa de la pared externa de la mitocondria, donde actúa como regulador de la fusión mitocondrial. Mutaciones puntiformes en el gen MFN2 causan CMT2A2, siendo actualmente la forma más frecuente de CMT2 (20%), con una quinta parte de los casos presentándose como mutaciones de novo (Züchner et al, 2006; Casasnovas et al, 2010). Remedando HMSN-VI, en CMT2A2 puede haber atrofia óptica, especialmente en formas graves de inicio precoz. GDAP1 es la contrapartida de MFN2 participando en procesos de fisión mitocondrial. Mutaciones homocigotas de GDAP1 causan ya CMT4A o bien AR-CMT2; excepcionalmente ciertas mutaciones en este gen causan enfermedad en estado heterocigoto (CMT2K) (Sevilla et al, 2003; Sivera et al, 2010). El gen LMNA codifica para una proteína de la membrana nuclear cuya mutación se asocia con AR-CMT2A; tiene interés señalar que mutaciones en el mismo gen pueden causar la miopatía de Emery-Dreifuss. El gen KIAA1985/SH3TC2 codifica para una proteína adaptadora y sus mutaciones causan un fenotipo grave (CMT4C).

iv) Por alteración del citoesqueleto axonal.

NELF es uno de los componentes más abundantes del citoesqueleto neuronal. Codifica por neurofilamentos que tiene un papel fundamental en la estructura de los axones. Mutaciones en NEFL provocan CMT2E y también formas desmielinizantes (CMT1F) o intermedias (Berciano et al, 2015). Las mutaciones en HSPB1/HSP27 causan CMT2F (por alteraciones en

NFL) mientras que las mutaciones en HSPB8/HSP22 provocan neuropatía motora hereditaria tipo 2.

v) Seipinopatías (Ito y Susuki, 2009)

BSCL2 es un acrónimo derivado de Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy 2, un síndrome originalmente descrito en estirpes con lipoatrofia, resistencia a la insulina, hipertrigliciremia, retraso mental y herencia AD. BSCL2 o Seipin es una proteína glicosilada del retículo endoplásmico, cuyas mutaciones activan la vía UPR (*unfolded protein response*) induciendo estrés del retículo endoplásmico y muerte celular programada. Las seipinopatías están consideradas un nuevo modelo de enfermedad por alteración de la conformación proteica. Mutaciones puntiformes de BSCL2 causan un continuo de síndromes neurodegenerativos con transmisión AD, que incluyen dHMN-V, síndrome de Silver (paraparesia espástica y amiotrofia de manos), CMT2, y paraparesia espástica hereditaria; en un estimable porcentaje de casos, la mutación tiene penetrancia incompleta (Auer-Grumbach et al, 2005).

vi) Canalopatías por mutación de TRPV4 (Nilius y Owsianik, 2010).

TRPV4 es un miembro de canales catiónicos no selectivos implicados en la detección de estímulos físicos y químicos, y en múltiples funciones fisiológicas. Mutaciones heterocigotas de TRPV4 se habían asociado con displasias óseas. Por análisis de ligamiento genético se sabía que CMT2C, la forma escápulo-peroneal de la atrofia muscular espinal (AME) y la forma congénita distal de AME podían ser síndromes alélicos (12q21-q24).

Recientes estudios han demostrado que, en efecto, tales síndromes, a veces con penetrancia incompleta, se asocian a diversas mutaciones puntuales heterocigóticas en el dominio ankirina de TRPV4 (Zimoń M et al, 2010; Auer-Grumbach et al, 2010; Berciano et al, 2011). Se desconoce el mecanismo por el que tales mutaciones causan degeneración del SNP. En todo caso, la enfermedad es un ejemplo prototípico de expresividad variable inter e intrafamiliar (Zimoń et al, 2010; Berciano et al, 2011).

SEMIOLOGÍA

Aunque existen distintos tipos de CMT con síntomas y formas de presentación variable, hay un fenotipo común que es la base que caracteriza esta enfermedad (Harding y Thomas, 1980; Pareyson y Marchesi, 2009; Saporta y Shy, 2013). Por ser el subtipo de CMT más frecuente, la descripción fenotípica se va a centrar en gran medida en CMT1A con duplicación. En líneas generales, los fenotipos autosómicos recesivos suelen ser los más graves, tal y como lo describieron Dejerine y Sottas en 1893 (ver figura 1 B y C). Los síntomas iniciales aparecen en las primeras décadas de la vida con un déficit motor distal asociado a una atrofia que debuta en miembros inferiores: marcha con estepaje bilateral, deformidades en los pies con dedos en garra o en martillo y caída del pie, problemas sensitivos distales moderados (pérdida sensorial en guante y calcetín) y arreflexia. Avanza poco a poco y puede acabar afectando a miembros superiores. El comienzo puede ocurrir de forma tan temprana causando hipotonía, retardo en el desarrollo motor y problemas en la

deambulaci3n (usualmente, formas con herencia AR) o puede ocurrir en el adulto de forma tardía.

Por tanto, el fenotipo típico es el de predominancia distal de la debilidad y una pérdida de la sensibilidad con una progresi3n distal-proximal en el tiempo (figura 3). La pérdida sensorial sigue el mismo patr3n con una disminuci3n de la vibraci3n, tacto, dolor y, en ocasiones, propiocepci3n. Es característica la ausencia de sntomas sensoriales positivos y la presencia de pie cavo anterior; otras deformidades esqueléticas, como la cifoescoliosis, son relativamente infrecuentes (Berciano et al, 2009; Banchs et al, 2009). En algunos pacientes se ha descrito el dolor neuropático y engrosamiento de los nervios y temblores en las manos, calambres musculares, pies fríos, callosidades en los pies y acrocianosis.

El pie cavo es una manifestaci3n cardinal que se acompaña de dedos en garra y deformidad en varo del retropié. La presencia de pie cavo indica que el proceso de denervaci3n de la musculatura intrínseca del pie se inició antes de completarse su crecimiento (Berciano et al, 2011, 2011a). El pie cavo es causado por un desequilibrio entre los músculos agonistas y antagonistas (intrínsecos y extrínsecos), retracci3n de la fascia plantar, elevaci3n del arco plantar y acortamiento del tend3n de Aquiles, es decir, los dedos en garra y el pie cavo no son sino la expresi3n de un desequilibrio en la acci3n de la musculatura intrínseca (desnervada) y la extrínseca (preservada).

Esto explica que el primer estadio sea una reducci3n de la flexibilidad del pie, como se demuestra con el test de Lunge (figuras 4 y 5). En la figura 6 se demuestra el caso de una paciente de CMT1A con pie cavo que atestigua el papel patogénico de la atrofia de la musculatura intrínseca del pie.

DIAGNOSTICO

En los pacientes en los que se sospecha CMT, para realizar un correcto diagnóstico hay que seguir una serie de pasos (Saporta et al, 2011; Berciano et al, 2011; Sivera et al, 2013; Rossor et al, 2013):

1. El primer paso es determinar si el paciente tiene una neuropatía genética, también si el paciente tiene algún pariente afecto, lo que indicaría un AD o ligada al X (si no hay transmisión entre varones) o si hay hermanos afectados de un matrimonio consanguíneo, haciendo la AR más probable.
2. Si la encuesta familiar es negativa tenemos que pensar en una serie de factores que orientan a una neuropatía genética: presentación en la infancia; curso clínico prolongado y lentamente progresivo; presencia de pie cavo; ausencia de síntomas sensoriales positivos (Berciano et al 2011).
3. Una vez se ha hecho el diagnóstico de neuropatía hereditaria, la neurofisiología es crucial para diferenciar las formas axonales de las desmielinizantes y también es útil encontrar si existe un déficit sensorial y clasificar a los pacientes según tengan CMT axonal en forma sensorial pura o predominante (HSN), mezcla de afectación motora y sensitiva (CMT2) o forma motora pura (HMN). El examen neurofisiológico debe incluir VCM (velocidad de conducción motora) y VCS (velocidad de conducción sensitiva). A la hora de interpretar el grado de lentitud de la VCM deberá tomarse en consideración la amplitud de los potenciales de acción motores compuestos (PAMC), porque una acusada caída de la amplitud del PAMC distal implica pérdida de fibras gruesas dependiente de la distancia, que puede llevar aparejada una reducción proporcional de la VCM (García et al,

1998; Berciano et al, 2000). Para discernir entre caída de VCM por axonopatía o mielinopatía, se recomienda estudiar segmentos proximales del nervio, donde la conducción estará similarmente lentificada en casos de CMT desmielinizante y menos lentificada e incluso preservada en casos de CMT axonal (Berciano et al, 1989, 2000; Combarros et al, 1983). En CMT1/CMT4 la lentificación de la VCM/VCS es difusa y uniforme, y la morfología de los PAMC y el índice de latencia terminal suelen estar preservados, lo cual está en contraposición con lo que acontece en las neuropatías inflamatorias adquiridas (Berciano et al, 2006). En las formas intermedias la VCM se sitúa entre 30 y 40 m/s (ó 25 y 45, según algunos autores), tanto en troncos nerviosos con PAMC reducidos (usualmente segmentos distales) como preservados (usualmente segmentos proximales), es decir, la mutación génica causal actúa originando una disfunción tanto del axón como de la célula de Schwann (García et el, 2008, Berciano et al, 2015).

Por tanto, una velocidad de menos de 38 indicaría CMT desmielinizante (que podría ser CMT1 o CMT4) mientras que una velocidad normal o mínimamente disminuida (más de 38) con disminución de la masa muscular y potenciales sensoriales es típico del CMT2. Los problemas diagnósticos mayoritariamente ocurren en los pacientes cuyas velocidades oscilan entre 25-45 (intermedias). Estas velocidades pueden estar alertando sobre un CMTX1 en hombres o DI-CMT en hombres y mujeres. Además las alteraciones de la conducción en CMTX1 pueden ser asimétricas y heterogéneas y puede existir dispersión temporal o bloqueos de conducción.

4. Biopsia para casos en los que hay problemas de diagnóstico diferencial. Las biopsias del nervio sural de pacientes con el tipo desmielinizante revela desmielinización segmentaria y formaciones en bulbos de cebolla, mientras que las biopsias de nervios afectados por el tipo axonal muestran pérdida axonal y ausencia de desmielinización o formaciones en bulbos de cebolla (Szigeti et al, 2009).

Respecto al diagnóstico molecular (Pareyson et al 2009; Berciano et al 2012; Rossor et al, 2013; Saporta et al 2013)

- Si la velocidad de conducción es lenta (entre 15 y 35 m/s o menor de 15) pero el paciente andaba a los 15 meses, es probable que se trate de un CMT1A, por lo que hay que buscar mutaciones en PMP22 y en caso de ser negativo en CMTX (solo si no existe transmisión varón-varón) y GJB1. Si estos son negativos o existe transmisión varón-varón, buscar mutaciones que causen CMT1B (MPZ). Por otro lado, en caso de los pacientes que no presentaran deambulación a los 15 meses, es probable que se trate de un CMT1B (MPZ).
- Para velocidades intermedias (entre 35-45), lo más plausible es un CMTX (GJB1) o CMTB1 (MPZ) (si los síntomas empiezan en la infancia y no hay transmisión varón-varón, lo más probable es un CMTX). Si este es negativo o hay transmisión entre varones, buscaremos mutaciones causantes de CMT1B, pero si el comienzo fue en edad adulta buscar directamente para CMT1B. Por su alta prevalencia, las conexinopatías deberían ser consideradas en todo síndrome CMT con aparente herencia vertical pero sin la evidencia de transmisión varón-varón (Saporta et al 2011; Casasnovas et al 2006). Junto a las ya señaladas, el

fenotipo DI-CMT puede asociarse a mutaciones de *DNM2*, *YARS*, *INF2*, *GNB4* y *NEFL* (Berciano et al 2015).

- El estudio molecular de enfermos con CMT axonal y herencia AD debería empezar con *MFN2* (niños con severa patología que puedan tener CMT2A), *GJB1* (comienzo en adultos sin patología muy grave con posible CMTX) y *MPZ* (transmisión entre varones), recordando que la asociación con atrofia óptica e inicio precoz es característica de CMT2A (Züchner et al, 2006), mientras que un inicio tardío con asociación a pupila de Adie orienta a CMT2J (Gallardo et al, 2009).
- En AR debe mirarse *GDAP1* en primer lugar (tanto en formas axonales como desmielinizantes) ya que es la causa más frecuente de CMT recesivo, sea CMT4A o AR-CMT2 (CMT2K) (Sevilla et al, 2003, 2008). Se trata de un fenotipo grave de inicio infantil, con afectación de la musculatura proximal, y parálisis diafragmática y de las cuerdas vocales. Tiene interés señalar que mutaciones heterocigotas de *GDAP1* pueden asociarse también con un fenotipo axonal menos grave y transmisión AD (Sivera et al, 2010).
- Si existe afectación piramidal investigar *GJB1*, *MFN2*, *BSCL2*.

El algoritmo diagnóstico usualmente utilizado para el diagnóstico molecular de CMT se recoge en la figura 7.

TRATAMIENTO

Respecto al tratamiento, no hay fármacos disponibles, salvo la fisioterapia y la ortopedia. El ejercicio moderado mejora la fuerza muscular aunque el entrenamiento de alta resistencia debe ser evitado. También han mostrado utilidad la corrección de la postura y el equilibrio. La ventilación asistida y aritenoidectomía láser pueden ser de ayuda en paciente con fallo respiratorio por parálisis diafragmática (Pareyson et al, 2009).

La curcumina, el componente activo de especias como el curry, ha sido estudiado para atenuar el estrés del RE a través de varios mecanismos, uno de los cuales consiste en corregir la retención de proteínas en el RE y la consecuente reacción de proteínas desplegadas (Roberts, 2012). No hay ensayos terapéuticos en CMT que den soporte al uso de este fármaco en la práctica clínica.

En 2004, el ácido ascórbico, un promotor de la mielinización, demostró mejoraría en el fenotipo en un modelo CMT1A de ratón que sobreexpresa PMP22. Estos hallazgos experimentales llevaron a la realización de ensayos multicéntricos con vitamina C (Roberts 2012) que no dieron resultados concluyentes. Desgraciadamente, ensayos clínicos posteriores han sido negativos (Berciano et al 2011). Así pues, no hay indicación para el uso de vitamina C en pacientes de CMT1A.

Por otro lado, la progesterona ha mostrado incrementar la expresión de PMP22 y MPZ en células de Schwann agravando los síntomas. Por tanto, la administración de antagonistas selectivos de los receptores de la progesterona, onapristona, reduciría la sobreexpresión de PMP22 mejorando el fenotipo sin efectos

secundarios evidentes. Tristemente, la onapristona es tóxica en humanos (Reily et al, 2009).

La NT3 (neurotrofina 3) se expresa en las células de Schwann y les permite sobrevivir y diferenciarse. Este compuesto, dado en forma peptídica vía subcutánea aumenta la regeneración axonal y la mielinización. Un ensayo clínico con esta sustancia en pacientes CMT1A mejoró la regeneración de las fibras mielínicas en las biopsias de nervio sural junto con mejoría en la clínica (Szigeti et al, 2009). A falta de más ensayos clínicos, no hay lugar para el uso de este fármaco en la práctica clínica.

Un aspecto muy importante es conocer los fármacos contraindicados y precauciones que hay que tener con estos pacientes. Es necesario controlar las enfermedades que lo empeoren: DM, hipotiroidismo, hipovitaminosis, gammapatías monoclonales, etc.

La Vincristina es un agente antitumoral que, a través de la unión e inactivación de la tubulina, provoca una disrupción de la función de los microtubulos en los axones y, por tanto, inhibe el transporte axonal, lo que causa degeneración axonal. La neurotoxicidad es dosis-dependiente y los síntomas iniciales son parestesias en las extremidades distales e hiporreflexia. La coincidencia del uso de la vincristina y el CMT subyacente puede provocar un severo déficit neuropático incluso con dosis bajas (Hidelbrandt et al, 2000).

La vincristina tiene un papel en la degeneración axonal en pacientes con CMT1A. Sin embargo, solo unos pocos casos han sido estudiados, incluyendo uno que terminó en fallecimiento por fallo respiratorio. Los síntomas parecen ser más leves en pacientes con CMT1B, que son menos sensibles a los efectos de la vincristina. Ningún

caso de CMTX ha sido demostrado. Por tanto, en pacientes con sospecha de CMT es necesario realizar un estudio de confirmación antes de administrar vincristina, ya que es un factor de riesgo para el deterioro del CMT que puede resultar en un riesgo para la vida del paciente.

Además de la vincristina, existen otros fármacos con los que hay que ser cautelosos a la hora de aplicarlos a los pacientes con CMT como son la amiodarona, bortezomib, metronidazol, nitrofurantoina, cisplatino, colchicina, dapsona, didanosina, dicloroacetato, disulfiram, sales de oro, leflunomida, óxido nitroso, perhexilina, oiridoxina, stavudina, suranim, taxoles, talidomina y zalcitabina (Pareyson et al, 2009).

CONSEJO GENÉTICO

Merece una reseña el aspecto del consejo genético. Los padres afectados con AD o CMT asociado al X dominante tienen un 50% de riesgo de tener un hijo con la misma mutación. A qué edad desarrollará el niño la clínica no es conocido porque la penetrancia es variable. Para los padres con CMT asociado al X dominante, el riesgo de tener un hijo afecto es insignificante pero el riesgo de tener una hija afecta es del 100% mientras que las madres con CMT X dominante tiene un riesgo de tener un hijo afecto del 50% sea varón o mujer (Szigeti et al 2009). En caso de que la herencia sea AR, si uno de los padres está afectado se debe a que es homocigoto y, por tanto, existe un 50% de riesgo de tener un hijo afectado si el otro progenitor es portador; pero si ninguno de los padres está enfermo pero son ambos son portadores, existe un 25% de riesgo de tener un hijo enfermo y otro 50% de tener un hijo portador de la mutación.

Cuando padres sin afectaciones tiene un hijo afectado con CMT1 o CMT2, existen cuatro posibilidades: una mutación de novo dominante en el hijo afecto; herencia AR; herencia asociada al X; o no paternidad. La distinción entre las posibilidades requiere la identificación de las mutaciones causantes o la identificación de hermanos afectos. La identificación de mutaciones dominantes heterocigotas de novo sugiere un bajo riesgo para los padres, sin embargo, el riesgo es mayor que para la población en general debido a la posibilidad de mosaicismo en la línea germinal.

AGRADECIMIENTOS

Mi más profundo agradecimiento al Doctor JA Berciano Blanco, jefe de Neurología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y catedrático de la facultad de Medicina, por su inestimable contribución en la dirección y elaboración de este trabajo de fin de grado sin la cual no habría sido posible su realización. Así mismo, agradezco a los pacientes de CMT que permitieron mi colaboración durante sus consultas.

Agradecer también a los autores de los artículos en los que se basa mi revisión, gran parte de ellos pertenecientes a los servicios de neurología y radiología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, que me han permitido utilizar su trabajo como fuente de información.

BIBLIOGRAFIA

- Auer-Grumbach M, Schlotter-Weigel B, Lochmüller H, Strobl-Wildemann G, Auer-Grumbach P, Fischer R, Offenbacher H, Zwick EB, Robl T, Hartl G, Hartung HP, Wagner K, Windpassinger C; Austrian Peripheral Neuropathy Study Group. Phenotypes of the N88S Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2 mutation. *Ann Neurol* 2005; 57:415-24.
- Auer-Grumbach M, Olschewski A, Papić L, Kremer H, McEntagart ME, Uhrig S, Fischer C, Fröhlich E, Bálint Z, Tang B, Strohmaier H, Lochmüller H, Schlotter-Weigel B, Senderek J, Krebs A, Dick KJ, Petty R, Longman C, Anderson NE, Padberg GW, Schelhaas HJ, van Ravenswaaij-Arts CM, Pieber TR, Crosby AH, Guelly C. Alterations in the ankyrin domain of TRPV4 cause congenital distal SMA, scapulo-peroneal SMA and HMSN2C. *Nat Genet* 2010; 42:160-4.
- Banchs I, Casasnovas C, Albertí A, De Jorge L, Povedano M, Montero J, Martínez-Matos J, Volpini V. Diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. *J Biomed Biotechnol* 2009; 2009: 985415.
- 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, 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* 2006; 77:1169-76.
- 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; Pelayo-Negro AL, Infante J, Combarros O. Enfermedad CMT: revisión con énfasis en la fisiopatología del pie cavo. *RevEspCirOrtopTraumatol* 2011; 55: 140—150.
- Berciano J, Gallardo E, García A, Pelayo-Negro AL, Infante J, Combarros O. New insights into the pathophysiology of pes cavus in Charcot–Marie–Tooth disease type 1A duplication. *J Neurol* 2011a; 258: 1594-602.
- Berciano J, Sevilla T, Casasnovas C, Sivera R, Vílchez JJ, Infante J, Ramón C, Pelayo-Negro AL, Illa I. Guía diagnóstica en el paciente con Charcot-Marie-Tooth. *Neurología* 2012; 27: 169—178.
- Berciano J, Gallardo E. Charcot-Marie-Tooth disease. En: Saba L (Edit.), *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, Infante J, Jordanova A. NEFL E396K mutation is associated with a novel dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth disease phenotype. *J Neurol* 2015 (en prensa).
- Casasnovas C, Banchs I, Cassereau J, Gueguen N, Chevrollier A, Martínez-Matos JA, Bonneau D, Volpini V. Phenotypic spectrum of MFN2 mutations in the Spanish population. *J Med Genet* 2010; 47:249-56.
- 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; 6:181-91.
- Combarros O, Calleja J, Polo JM, Berciano J. Prevalence of hereditary motor and sensory neuropathy in Cantabria. *Acta Neurol Scand*. 1987; 75: 9-12.
- Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol* 1968; 18: 603-18.
- Fabrizi GM, Pellegrini M, Angiari C, Cavallaro T, Morini A, Taioli F, Cabrini I, Orrico D, Rizzuto N. Gene dosage sensitivity of a novel mutation in the intracellular domain of P0 associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1B. *NeuromusculDisord* 2006; 16: 183-7.
- Gallardo E, García A, Ramón C, Maraví E, Infante J, Gastón I, Alonso A, Combarros O, De Jonghe P, Berciano J. Charcot–Marie–Tooth disease type 2J

with MPZ Thr124Met mutation: clinico-electrophysiological and MRI study of a family. *J Neurol* 2009; 256: 2061-71.

- 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, 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.
- Gilliatt RW, Thomas PK. extreme slowing of nerve conduction in peroneal muscular atrophy. *Ann Phys Med* 1957; 4: 104-6.
- Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980; 103: 259-80.
- Hildebrandt G, Holler E, Woenkhaus M, Quarch G, Reichle A, Schalke B, Andreesen R. Acute deterioration of Charcot-Marie-Tooth disease IA (CMT IA) following 2 mg of vincristine chemotherapy. *Ann Oncol* 2000; 11: 743-7.
- Ito D, Suzuki N. Seipinopathy: a novel endoplasmic reticulum stress-associated disease. *Brain* 2009; 132: 8-15.
- Nicholson G; Myers S. Intermediate forms of Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Neuromolecular Med* 2006; 8: 123–130.
- Nilius B, Owsianik G. Channelopathies converge on TRPV4. *Nat Genet* 2010; 42:98-100.
- Ouvrier RA, McLeod JG, Conchin TE. The hypertrophic forms of hereditary motor and sensory neuropathy. A study of hypertrophic Charcot-Marie-Tooth disease (HMSN type I) and Dejerine-Sottas disease (HMSN type III) in childhood. *Brain* 1987; 110: 121-48.
- Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol* 2009; 8: 654-67.
- Reilly MM, Shy ME. Diagnosis and new treatments in genetic neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1304-14.
- Roberts RC. The Charcot-Marie-Tooth diseases: how can we identify and develop novel therapeutic targets? *Brain* 2012; 135:3527-8.

- Rossor AM, Polke JM, Houlden H, Reilly MM. Clinical implications of genetic advances in Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 562-71.
- 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.
- Saporta MA, Shy ME. Inherited peripheral neuropathies. *Neurol Clin* 2013; 31:597-619.
- Sevilla T, Cuesta A, Chumillas MJ, Mayordomo F, Pedrola L, Palau F, Vílchez JJ. 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.
- Sevilla T, Jaijo T, Nauffal D, Collado D, Chumillas MJ, Vílchez JJ, Muelas N, Bataller L, Domenech R, Espinós C, Palau F. Vocal cord paresis and diaphragmatic dysfunction are severe and frequent symptoms of GDAP1-associated neuropathy. *Brain* 2008; 131:3051-61.
- Sevilla T, Martínez-Rubio D, Márquez C, Paradas C, Colomer J, Jaijo T, Millán JM, Palau F, Espinós C. Genetics of the Charcot-Marie-Tooth disease in the Spanish Gypsy population: the hereditary motor and sensory neuropathy-Russe in depth. *Clin Genet* 2013; 83: 565-70.
- Shy ME, Jáni A, Krajewski K, Grandis M, Lewis RA, Li J, Shy RR, Balsamo J, Lilien J, Garbern JY, Kamholz J. Phenotypic clustering in MPZ mutations. *Brain* 2004; 127:371-84.
- Shy ME, Siskind C, Swan ER, Krajewski KM, Doherty T, Fuerst DR, Ainsworth PJ, Lewis RA, Scherer SS, Hahn AF. CMT1X phenotypes represent loss of GJB1 gene function. *Neurology* 2007; 68:849-55.
- Sivera R, Espinós C, Vílchez JJ, Mas F, Martínez-Rubio D, Chumillas MJ, Mayordomo F, Muelas N, Bataller L, Palau F, Sevilla T. Phenotypical features of the p.R120W mutation in the GDAP1 gene causing autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease. *J PeripherNervSyst* 2010; 15:334-44.
- Sivera R, Sevilla T, Vílchez JJ, Martínez-Rubio D, Chumillas MJ, Vázquez JF, Muelas N, Bataller L, Millán JM, Palau F, Espinós C. Charcot-Marie-Tooth disease: genetic and clinical spectrum in a Spanish clinical series. *Neurology* 2013; 81:1617-25.

- Solla P, Vannelli A, Bolino A, Marrosu G, Coviello S, Murru MR, Tranquilli S, Corongiu D, Benedetti S, Marrosu MG. Heat shock protein 27 R127W mutation: evidence of a continuum between axonal Charcot-Marie-Tooth and distal hereditary motor neuropathy. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2010; 81:958-62.
- Szigeti K, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 703–710.
- Zimoń M, Baets J, Auer-Grumbach M, Berciano J, Garcia A, Lopez-Laso E, Merlini L, Hilton-Jones D, McEntagart M, Crosby AH, Barisic N, Boltshauser E, Shaw CE, Landouré G, Ludlow CL, Gaudet R, Houlden H, Reilly MM, Fischbeck KH, Sumner CJ, Timmerman V, Jordanova A, Jonghe PD. Dominant mutations in the cation channel gene transient receptor potential vanilloid 4 cause an unusual spectrum of neuropathies. *Brain* 2010; 133:1798-809.
- Züchner S, De Jonghe P, Jordanova A, Claeys KG, Guergueltcheva V, Cherninkova S, Hamilton SR, Van Stavern G, Krajewski KM, Stajich J, Tournev I, Verhoeven K, Langerhorst CT, de Visser M, Baas F, Bird T, Timmerman V, Shy M, Vance JM. Axonal neuropathy with optic atrophy is caused by mutations in mitofusin 2. *Ann Neurol* 2006; 59:276-81.

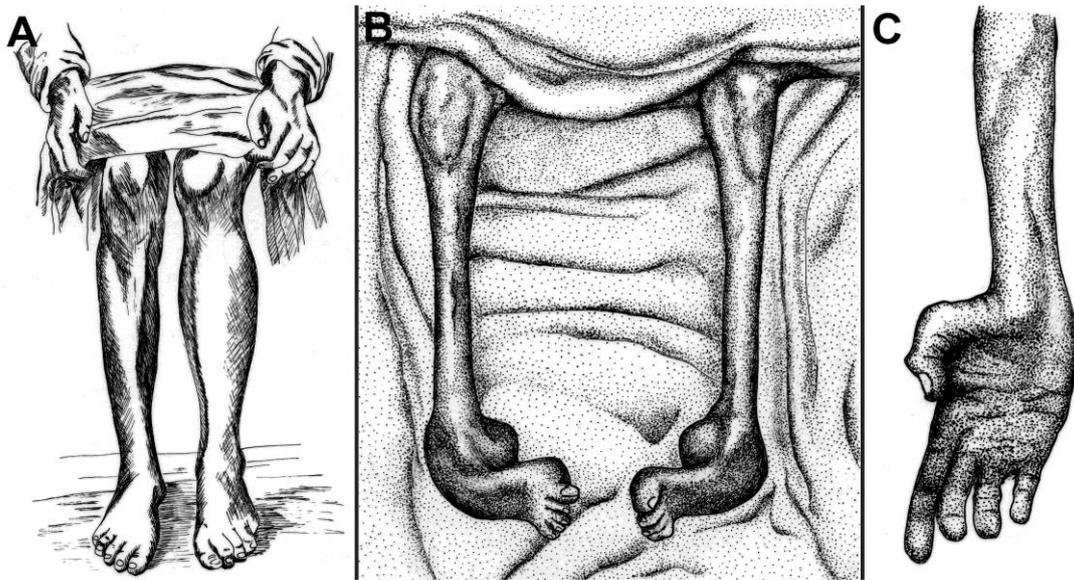


Figure 1. (A) Dibujo rehecho de la Figura 3 realizado por Tooth mostrando atrofia muscular peroneal asimétrica que el propio autor describe de la siguiente manera: “Parte baja de la pierna derecha. Los músculos peroneal, tibial anterior y extensor largo de los dedos están muy flácidos pero no tanto como los músculos de las pantorrillas”. **(B, C)** Dibujo rehecho de las figuras 1 y 2 de Dejerine y Sottas correspondientes al caso Hug...(Fanny). **(B)** Nótese la pérdida bilateral y masiva de los músculos de las piernas y del grupo muscular de los pies debido al avance de las deformidades cavo-varo. **(C)** La atrofia de los músculos intrínsecos de la mano que los autores describen de la siguiente manera: “Mano de simio con atrofia de la eminencia tenar y los interóseos sin garra cubital”. Nótese también aplanamiento de los músculos de los antebrazos. (Tomado de Berciano et al, 2003).

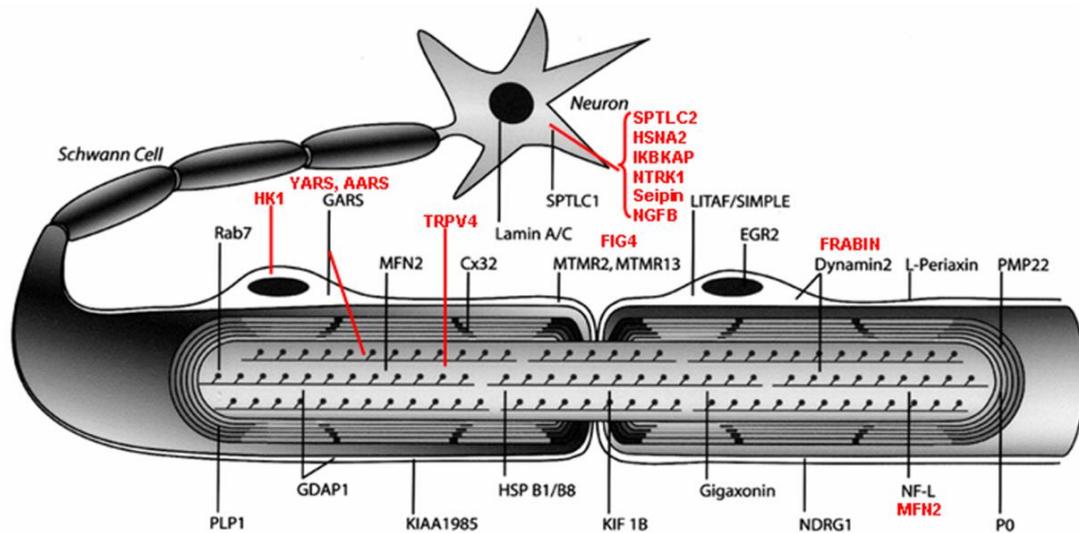


Figura 2. Dibujo esquemático de una fibra nerviosa mielinizada. Las proteínas mutadas, causales de CMT, HMN o HSAN identificadas hasta 2006 figuran en negro, mientras que las descritas con posterioridad aparecen en rojo. Se mantiene las designaciones y acrónimos anglosajones por ser los que figuran en PUBMED y OMIM. Nótese que las mutaciones de SPTLC1 (*serinepalmitoyltransferaselongchain base subunit 1*), HSN2 (*hereditarysensoryneuropathytype 2*), NTRK1 (*neurotrophictyrosinekinase receptor type 1*), IKBKAP (*inhibitor of kappa light poypeptide gene enhancer in B-cells*) y NGF1 (*nervegrowth factor beta polypeptide*) están involucradas también en la etiopatogenia de las neuropatías sensitivas y autonómicas hereditarias, no incluidas en este trabajo. Imagen tomada con autorización de Berciano et al (2012).

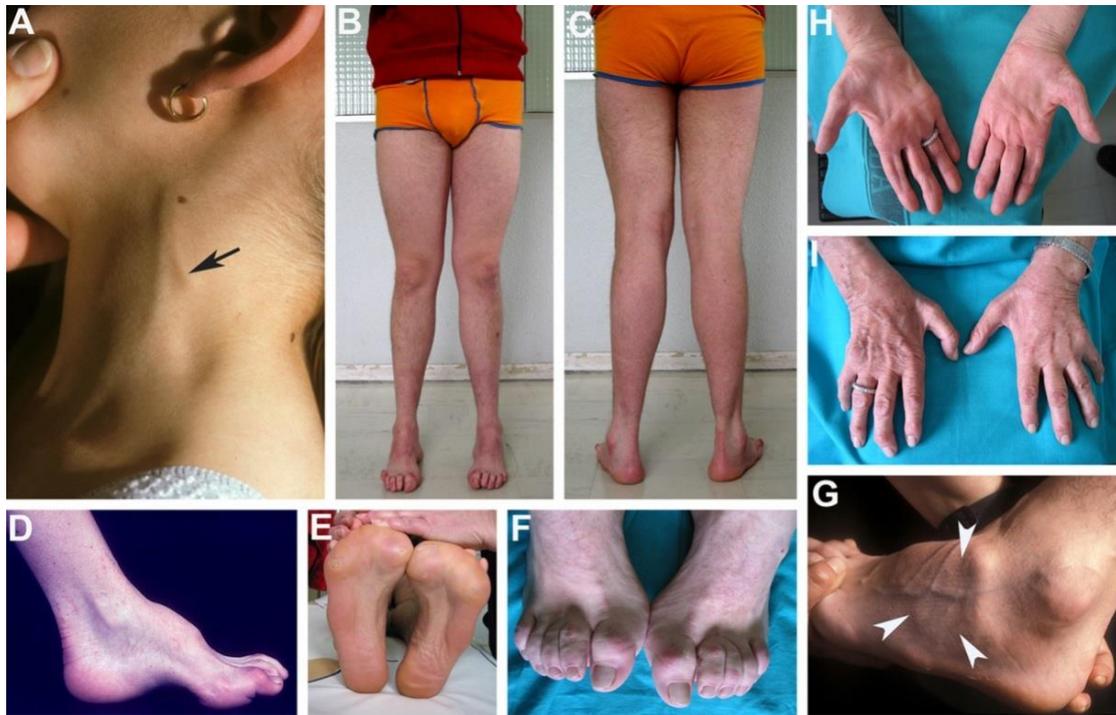


Figura 3. Composición de imágenes que muestran la semiología típica de CMT1A con duplicación estudiada por los autores. **(A)** Engrosamiento visible del nervio auricular (flecha) en un paciente de 8 años. **(B, C)** Atrofia muscular peroneal en un paciente de 17 años; nótese la presencia de dedos en garra; varo de la parte trasera del pie (supinación), prominencia del tendón de Aquiles y aducción del pie en su parte frontal (pronación). Fotos más cercanas de los pies muestran pie cavo bilateral **(D)**: paciente de 23 años) y vista plantar **(E)**: paciente de 38 años), dedos en garra **(F)**: paciente de 41 años) y atrofia del músculo extensor corto de los dedos **(G)**: flechas en el paciente de 16 años). **(H, I)**: amiotrofia de las manos en un paciente de 75 años). Tomado de Gallardo et al. Brain. 2006.

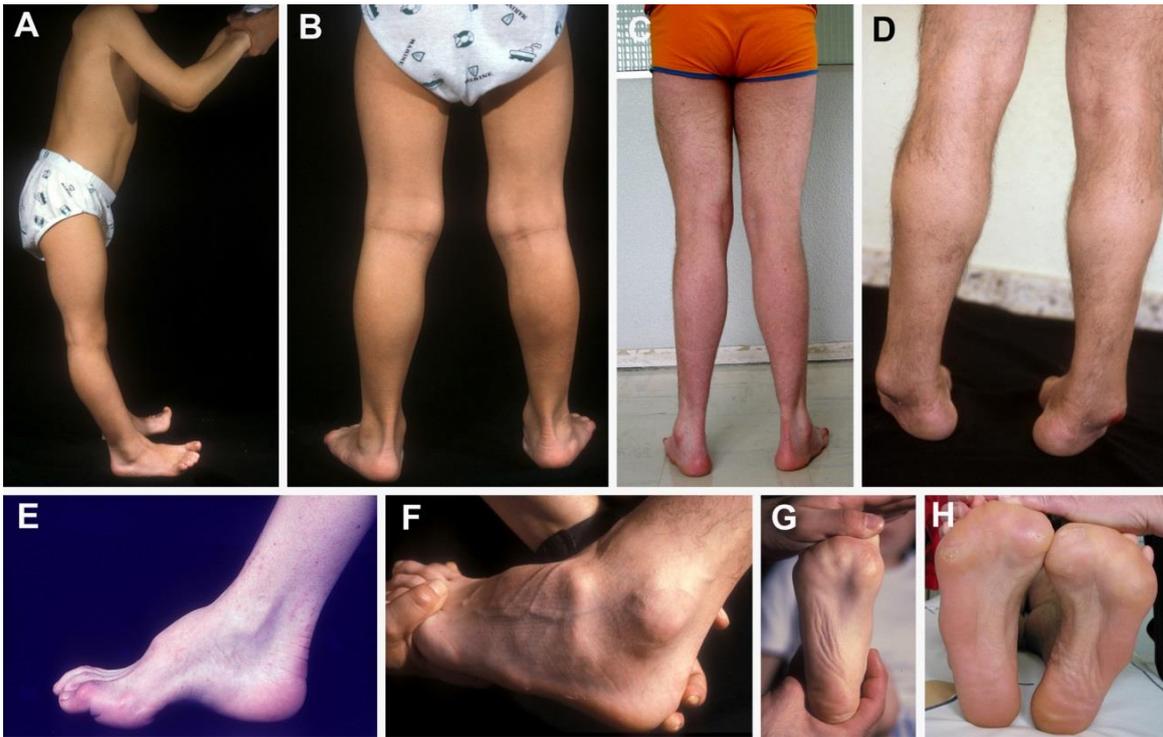


Figura 4. Composición de imágenes que ilustran la semiología del pie en CMT1A por duplicación. **(A)** Dificultad incipiente en la marcha de talones en un paciente asintomático de 5 años que muestra un tendón de Aquiles prominente. **(B)** Moderada y severa deformidad en varo de dos pacientes de 23 años **(C)** y de 54 años **(D)**. **(E)** Pie derecho que muestra deformidad muy marcada de pie cavo con dedos en garra en una paciente de 23 años. **(F)** Atrofia del músculo extensor corto de los dedos en un paciente de 16 años. **(G)** Imagen de la planta del pie derecho, que muestra un pie cavo incipiente del paciente mostrado en las figuras A y B. **(H)** Imagen de la planta del pie de un paciente de 38 años que ilustra la marcada deformidad en pie cavo con aplanamiento del arco trasverso plantar y callosidades sobre las cabezas de los metatarsianos y bordes externos del pie junto con atrofia del músculo abductor del dedo gordo. Imágenes con permiso de Berciano et al (2011).

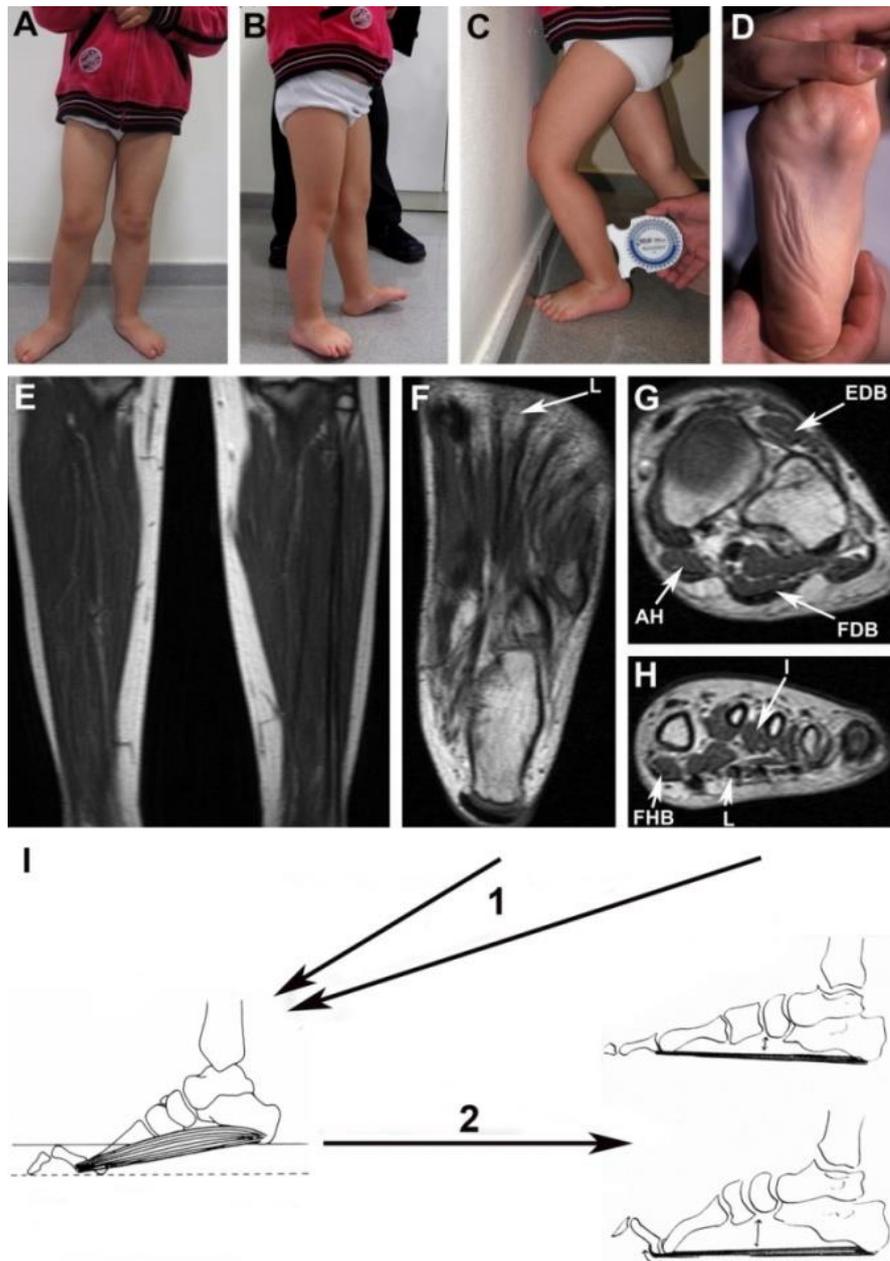


Figura 5. Composición de imágenes que ilustran los eventos fisiopatológicos que conducen al pie cavo en CMT1A. (A-C) Esta niña con duplicación y CMT1A subclínico, a los 3 años, fue evaluada como un caso secundario (madre afectada), sin notarse amiotrofia de los músculos distales de las piernas ni dificultad en la marcha de talones. Como se ve en ambas imágenes, no tiene pie cavo pero sí pies planos, un hallazgo fisiológico durante la infancia. Nótese, sin embargo, que el test de Lunge es anormal,

ya que la paciente necesita llevar el dedo gordo del pie más cerca de la pared, viéndose reducido el ángulo de flexión del tobillo a 20°. Esta anomalía en el test indica que la semiología del pie se inicia con la reducción de la flexibilidad. Cabe reseñar que en el primer quinquenio de la vida, una reducida proporción de los pacientes con CMT1A tienen pies cavos, mientras que los signos ocurren en la mitad de los pacientes entre los 6 y los 10 años, y es casi un hallazgo constante en la segunda década (García et al, 1998). (D) Una fotografía más cercana del pie derecho de otro paciente con afectación subclínica de CMT1A, de 6 años, muestra un pie cavo incipiente con aplanamiento del arco plantar. En el paciente ilustrado en las imágenes A-C, las imágenes de resonancia muestran apariencia normal de la musculatura de las piernas y atrofia grasa de los lumbricales (L), mientras que la señal del resto de músculos está preservada. Reseñar que las amplitudes de CMAP en el tibial anterior eran normales. En conjunto, estos hallazgos y especialmente las imágenes de resonancia desmiente la consideración de que el desequilibrio de los músculos de las piernas sea el mecanismo iniciador de las deformidades de los pies. (I) Por el contrario, y basándonos en los dibujos de la publicación de Sabir y Lyttle (1983), se propone que el paso inicial consistiría en la denervación y debilitamiento de los lumbricales conllevando una acción sin oposición de los flexores largo del pulgar y extensores produciendo una reducción de la flexibilidad del tobillo y, posteriormente, dedos en garra. Durante la marcha, cuando las uniones metatarsofalángicas se extienden, la fascia plantar está envuelta alrededor de las cabezas de los metatarsos, y la contractura de los flexores cortos causan un “efecto torno” aproximando los pilares del arco longitudinal y, por tanto, aumentando la altura del arco. Imágenes tomadas de Berciano y Gallardo (2015).

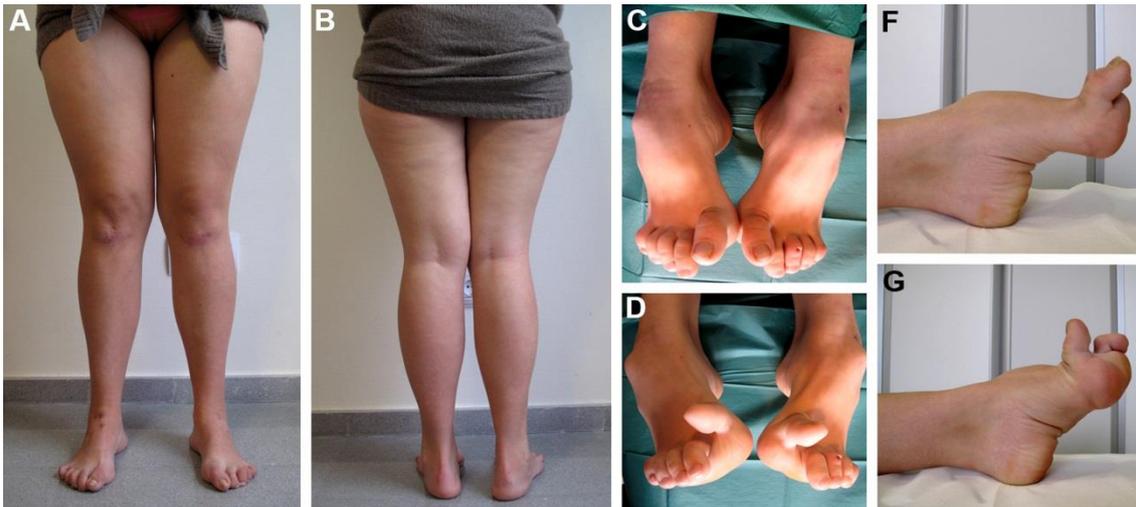


Figura 6. Composición de imágenes de una joven de 17 años con CMT1A con deformidad en los pies. Mostraba CMTSN de 18 (moderado), FDS de 3 (incapaz de correr), test de Lunge de 20° y flexión plantar preservada a 135° (anatómico, 45°), mientras que la dorsiflexión estaba reducida a 100° (anatómico, 10°). **(A, B)** Nótese la ausencia de atrofia distal aunque podría haber una atrofia incipiente de la parte distal de la musculatura peroneal. En bipedestación se evidencia los dedos en garra, notándose también ligera deformidad en varo. **(C)** Una imagen más cercana muestra pies cavos y dedos en garra. **(D)** Cuando se le pide a la paciente que levante los dedos, ambos dedos gordos hacen una hiperextensión, mientras que el resto no se extienden en absoluto, como si estuviesen paréticos. **(E, F)** De la misma manera, con la paciente en decúbito, cuando se le pide que eleve los dedos, hay ligera dorsiflexión, pasando el pie de un ángulo de 145° a 133°, extensor del dedo gordo sirviendo como un dorsiflexor accesorio. Hay restricción severa de la dorsiflexión pasiva del tobillo a -10° causada por el pie cavo, la cual podría, a su vez, limitar la extensión del tibial anterior, preservado en los estudios electrofisiológicos y de resonancia. Imágenes tomadas de Berciano et al (2011, a).

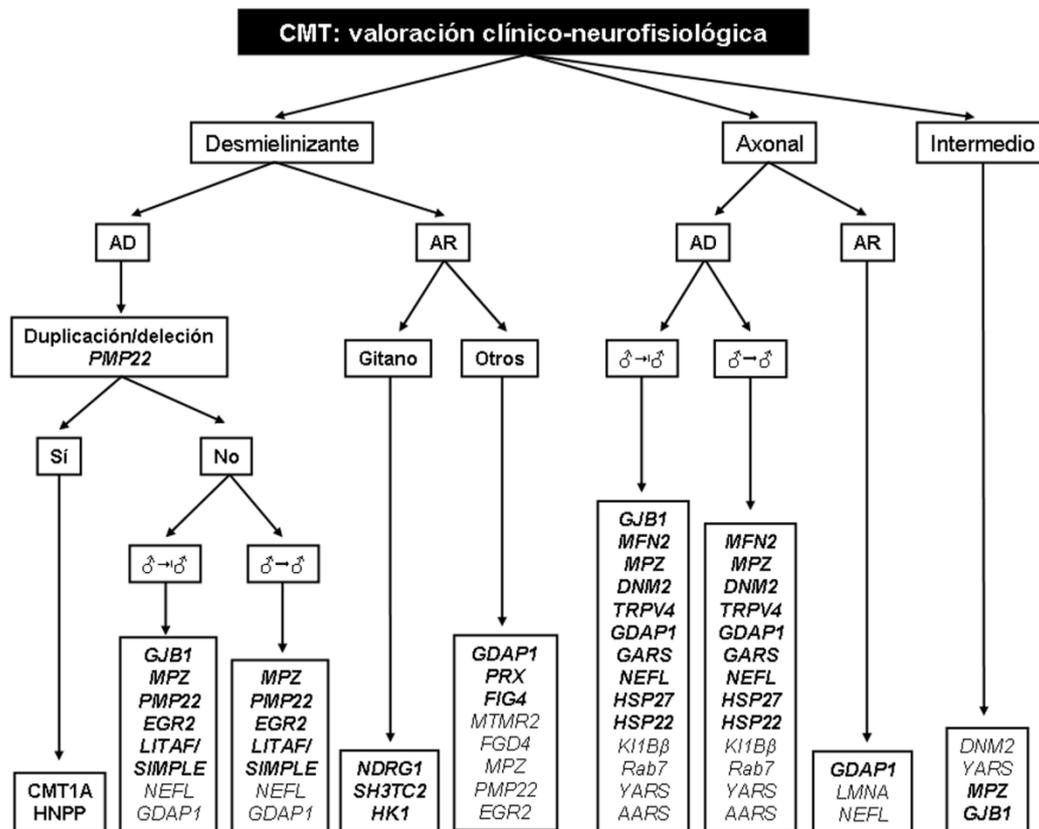


Figura 7. Algoritmo diagnóstico en el paciente con CMT. En negrita se presentan las mutaciones descritas por Saporta et al y en pacientes españoles. AD: autosómico dominante. AR: autosómico recesivo. ♂→♂: sin evidencia de transmisión varón-varón. ♂→♂: transmisión varón-varón. Con autorización de Berciano et al 2012.

Tabla 1. Clasificación clínico-genética de CMT

Tipo Fenotipo específico	Gen o locus
CMT1 (desmielinizante con herencia AD)	
CMT1A (Forma clásica de CMT1)	Duplicación <i>PMP22</i> Otra mutación puntiforme <i>PMP22</i>
CMT1B (CMT1 clásico/EDS/NHC/Intermedio/CMT2)	<i>MPZ (P0)</i>
CMT1C (CMT1 clásico)	<i>LITAF</i>
CMT1D (CMT1/EDS/NHC)	<i>EGR2</i>
CMT1F (Usualmente CMT2, pero descrita una forma grave con VCM bajas)	<i>NEFL</i>
CMT1 plus (degeneración macular HMN, NCV Lentas)	<i>FBLN5</i>
HNPP (Neuropatía por vulnerabilidad excesiva a la presión)	Delección <i>PMP22</i>
CMT2 (axonal con herencia AD)	
CMT2A1 (CMT2 clásico, sin engrosamiento nervioso)	<i>KIF1Bβ</i>
CMT2A2 (CMT2 con atrofia óptica)	<i>MFN2</i>
CMT2B (CMT2 de predominio sensitivo)	<i>RAB7</i>
CMT2C (CMT2 de predominio motor/AME distal/ Atrofia escápulo-peroneal, parálisis cuerdas vocales)	<i>TPRV4</i>
CMT2D (CMT2 con afectación predominante manos (dHNM-V))	<i>GARS</i>
CMT2E (CMT2 clásico (excepcionalmente CMT1))	<i>NEFL</i>
CMT2F (CMT2 clásico o dHMN-II)	<i>HSP27 (HSPB1)</i>
CMT2G (CMT2 clásico)	12q-q13.2
CMT2I/CMT2J (CMT2 clásico de inicio tardío con pupila Adie/Intermedio)	<i>MPZ</i>

CMT2K (Usualmente CMT4A o AR-CMT2K)	<i>GDAP1</i>
CMT2L (CMT2 clásico o dHMN-II)	<i>HSP22 (HSPB8)</i>
CMT2M (CMT2 clásico/Intermedio)	<i>DNM2</i>
CMT2N (CMT2 clásico)	<i>AARS</i>
CMT2 (HMSNP) (CMT2 con debilidad proximal)	3q
CMT2P (CMT2 moderado-sensorial AR o AD)	<i>LRSAM1</i>
CMT2Q (CMT2 clásico)	<i>DHTKD1</i>
CMT2 (comienzo tardío)	<i>MARS</i>
CMT2 (CMT2 clásico)	<i>HARS</i>
CMT2 (paraplejía espástica hereditaria)	<i>KIF5A</i>
CMT2 (CMT2 clásico con signos piramidales)	<i>MT-ATP6</i>
CMT4 (desmielinizante con herencia AR)	
CMT4A (Fenotipo CMT1 grave con parálisis diafragmática y cuerdas vocales)	<i>GDAP1</i>
CMT4B1 (Fenotipo CMT1 grave con parálisis bulbar y plegamiento focal mielina)	<i>MTMR2</i>
CMT4B2 (Fenotipo CMT1 grave con glaucoma y plegamiento focal mielina)	<i>MTMR13</i>
CMT4B3 (Fenotipo CMT1 con plegamiento focal de mielina)	<i>SBF1</i>
CMT4C (Fenotipo CMT1 grave con escoliosis (etnia gitana))	<i>KIAA1985 (SH3TC2)</i>
CMT4D (HMSNL) (Fenotipo CMT1 grave con sordera y atrofia lingual (etnia gitana))	<i>NDRG1</i>
CMT4E (CMT1 clásico/EDS/NHC)	<i>EGR2</i>

CMT4F (CMT1 con semiología sensitiva prominente y plegamiento focal mielina)	<i>PRX</i>
CMT4G (Fenotipo CMT1 severo de comienzo temprano, gitanos)	<i>HK1</i>
CMT4H (CMT1 clásico)	<i>FGD4</i>
CMT4J (CMT1 clásico)	<i>FIG4</i>
CCFDN (CMT1 con rasgos dismórficos en la etnia gitana (etnia gitana))	<i>CTDP1</i>
HMSN Russe (CMT1 clásico/EDS/CMT2/Intermedio)	<i>HK1</i>
CMT4 (todavía sin asignación de letra) CMT1 clásico/EDS/NHC/HNPP	Otra mutación puntiforme <i>PMP22</i>
CMT4 (todavía sin asignación de letra) (CMT1 clásico/EDS/NHC/CMT2)	<i>MPZ</i>
AR-CMT2 (axonal con herencia AR)	
AR-CMT2A (CMT2 grave con afectación musculatura proximal)	<i>LMNA</i>
AR-CMT2B (CMT2 clásico)	<i>MED25</i>
AR-CMT2 (CMT2K) (Similar a CMT4A)	<i>GDAP1</i>
AR-CMT2 (todavía sin asignación de letra) (CMT2 grave)	<i>NEFL</i>
CMT ligado a cromosoma X	
CMTX1 (CMT1/CMT2/Intermedio (afectación subclínica en mujeres))	<i>GBJ1 (Cx32)</i>
CMTX4 o síndrome de Cowchock <i>AIFM1</i> (CMT2 comienzo infantil, sordera, problemas Aprendizaje)	
CMTX5 (Fenotipo CMT2, sordera, atrofia óptica)	<i>PRPS1</i>
CMTX6 (Fenotipo CMT2)	<i>PDK3</i>
CMT intermedio con herencia AD	
DI-CMTA (CMT1 clásico (sin engrosamiento nervioso))	1q24.1-25.1

DI-CMTB (CMT1 clásico con cataratas, oftalmoplejía, ptosis y neutropenia)	<i>DNM2</i>
DI-CMTC (CMT1 clásico)	<i>YARS</i>
DI-CMTD (CMT1 clásico)	<i>MPZ</i>
DI-CMTE (CMT1 clásico con glomeruloesclerosis y fallo renal)	<i>IFN2</i>
DI-CMTF (CMT1 clásico)	<i>GNB4</i>
CMT intermedio con herencia AR	
RI-CMTA (CMT1 clásico)	<i>GDAP1</i>
RI-CMTB (CMT1 clásico, dificultades de aprendizaje Schwanomas vestibulares)	<i>KARS</i>
RI-CMT (aún sin letra) (CMT1 clásico, SMA)	<i>PLEKHG5</i>

Abreviaturas (para genes se mantiene la designación anglosajona): AARS=*alanylRNA synthetase*; AME=atrofia muscular espinal; CMT=enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; CTDP1=*CTD phosphatase subunit 1*; DNM2=*dynamain 2*; EDS=enfermedad de Dejerine-Sottas; EGR2=*early growth response 2*; FDG4=*Rho GEF*; FIG4=*PtdIns(3,5)P₂ 5-phosphatase*; GARS=*glycyltRNA synthetase*; GBJ1=*gap junction protein beta 1*; GDAP1=*ganglioside induced differentiation associated protein 1*; HK1=*hexokinase 1*; HMSNL=*hereditary motor and sensory neuropathy Lom*; HNPP=*hereditary susceptibility pressure palsy*; HSP22=*heat shock 22 kDa protein*; HSP27=*heat shock 27 kDa protein*; KIF1Bβ=*kinesin family member 1-Bβ*; LITAF=*lipopolysaccharide induced tumour necrosis factor*; LMNA=*lamin A/C*; MFN2=*mitofusin 2*; MTMR2=*myotubularin related protein 2*; MTMR13=*myotubularin related protein 13*; NDRG1=*N-myc downstream regulated gene*; NEFL=*neurofilament light polypeptide 68 kDa*; NHC=neuropatía hipomielinizante congénita; PMP22=*peripheral myelin protein 22*; P0=*myelin protein zero*; PRX=*periaxin*; RAB7=*RAB7, member RAS oncogen family*; SH3TC2=*SH3 domain and tetratricopeptide repeats*; TRPV4=*transient receptor potential vallinoid 4*; YARS=*tyrosyltRNA synthetase*. Ver también en <http://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html>