

Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth: actualidad y perspectivas

Ricardo Alejandro Lara-Aguilar^{1,2}, Clara Ibet Juárez-Vázquez^{1,3}, Karina Janett Juárez-Rendón^{1,2}, Bianca Ethel Gutiérrez-Amavizca^{1,2}, Patricio Barros-Núñez²

RESUMEN

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth se define como una polineuropatía sensitivo-motora de tipo desmielinizante o axonal, que presenta heterogeneidad genética y clínica, está asociada con mutaciones en más de 30 genes distintos. *Objetivos:* actualizar el panorama clínico de esta enfermedad, así como los avances moleculares y terapéuticos que contribuyen a comprender mejor esta heterogénea entidad. *Desarrollo:* Charcot-Marie-Tooth es un padecimiento que representa una de las neuropatías hereditarias mixtas más comunes, con una incidencia de 1 por cada 2,500 nacidos vivos. El espectro clínico es amplio y no hay una correlación genotipo-fenotipo establecida; sin embargo, algunas características clínico-electrofisiológicas permiten clasificar este padecimiento. Típicamente el paciente cursa con atrofia y debilidad muscular distal, asociada a pérdida sensorial que va desde leve a moderada así como hiporreflexia. *Conclusiones:* la clasificación clínica de la enfermedad es cada vez más extensa y compleja debido a que constantemente se detectan nuevas mutaciones causando este padecimiento, lo que permite por un lado aclarar la genética de ciertas variantes de CMT raras y por otro aumentar la información en las variantes clásicas. Además, la heterogeneidad clínica mostrada en esta enfermedad parece coincidir con la participación de los distintos genes descubiertos y que en conjunto contribuyen a mantener la función y estructura del nervio periférico, por lo que se vuelve un importante blanco de investigación para el desarrollo de nuevos y mejores tratamientos.

Palabras clave: Charcot-Marie-Tooth, neuropatía desmielinizante, neuropatía hereditaria, neuropatía sensitiva motora.

Charcot-Marie-Tooth: present situation and prospects

ABSTRACT

The Charcot-Marie-Tooth disease is defined as a sensory-motor polineuropathic abnormality, of demyelinating or axonal type, and genetic and clinical heterogeneity. *Objective:* this review is intended to update the clinical spectrum of this disease, as well as to know the molecular and therapeutic advances that contribute to understand and manage better this heterogeneous entity. *Development:* the Charcot-Marie-Tooth disease is a genetically complex syndrome with more than 30 associated genes; it is one of the more common hereditary neuropathies, whose reports indicate an estimated prevalence of 17-25 cases / 100,000 inhabitants. The clinical spectrum is broad, without an established genotype-phenotype correlation; however, there are a number of clinical features that allow their inclusion in several clinical subtypes. Typically, the patients present with distal muscle weakness and atrophy often associated with foot sensory loss and mild to moderate depression of tendon reflexes. *Conclusions:* the Charcot-Marie-Tooth classification is complex and constantly subject to a review of new genes and mutations. The observed clinical variability coincides with the involvement of different genes and proteins that help maintain function and integrity of the peripheral nerve, so that they become an important research target for developing new and better therapies.

Key words: Charcot-Marie-Tooth, demyelinating neuropathy, hereditary neuropathy, motor sensory neuropathy.

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT)¹ es una neuropatía hereditaria sensitivo-motora (NHSM), descrita de forma independiente por Charcot y Marie en París y por Tooth en Londres en 1866^{2,3}; se transmite en forma autosómica dominante (AD) en la mayoría de los casos, pero también en forma autosómica recesiva (AR) y ligada al cromosoma X⁴. Presenta una incidencia estimada de 1 por cada 2,500 nacidos vivos y una prevalencia de 17 a 25 por 100,000 habitantes, por lo que es considerado el desorden neuromuscular hereditario más común. Presenta penetrancia incompleta, heterogeneidad genética^{5,6} y expresividad variable^{4,7}. Es causada por mutaciones específicas en uno o varios genes implicados en la estructura, formación y mantenimiento de la vaina de mielina o de los axones neuronales⁸.

OBJETIVOS

Esta revisión tiene la finalidad de actualizar el panorama clínico de la enfermedad de CMT, así como presentar avances moleculares y terapéuticos que contribuyen a comprender mejor esta heterogénea entidad.

FISIOPATOLOGÍA

Anatómica y funcionalmente el nervio periférico es de una estructura compleja, pues conecta la médula espinal con receptores sensoriales y músculos distales. La mayoría de los nervios periféricos incorporan en su estructura fibras tanto sensitivas, motoras, como vegetativas, quedando en evidencia la compleja función de dichos nervios. Microscópicamente, la estructura normal del axón en los nervios periféricos incluye segmentos mielinizados y segmentos amielínicos; estos últimos son llamados nodos de Ranvier^{9,10}.

La célula de Schwann primitiva o inmadura tiene la capacidad de migrar desde la cresta neural y hacer contacto con los axones periféricos que están en desarrollo; después recubre grupos de axones inmaduros e inicia procesos de señalización intercelulares. Cuando se une la célula de Schwann con su axón, se origina la expresión y regulación de genes que codifican para la mayoría de las proteínas que forman la mielina, por lo que la célula se establece como mielínica; cuando esta unión no se logra, la célula inmadura de Schwann permanece como una célula no mielinizada. El proceso de mielinización es dinámico, ya que depende de la constante interacción célula-axón; cuando esta interacción falla (nervio periférico seccionado), en el axón se inicia un proceso de desmielinización¹¹.

La célula de Schwann diferenciada es un tipo de célula periférica de la glía, originada en la cresta neural embrionaria y cuya función es proveer y recubrir al axón de la célula nerviosa con una sustancia lipoprotéica llamada mielina^{11,12}, lo cual permite la conducción eficiente del impulso eléctrico en forma *saltatoria* a lo largo de axones de las distintas células nerviosas¹³ (figura 1).

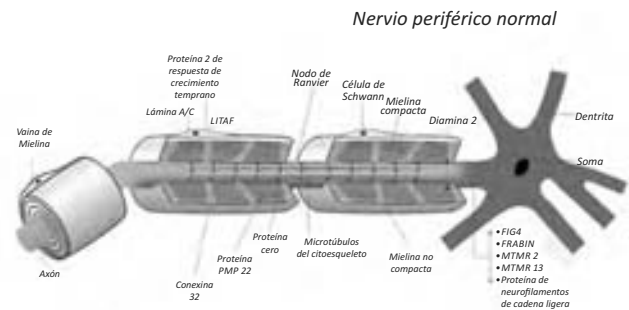


Figura 1. Esquema de la interacción entre la célula de Schwann y un axón, señalando genes y proteínas que participan de la formación de estas dos estructuras en un nervio periférico. Modificado de Niemann et al⁷.

Por su parte, la mielina es una lipoproteína que participa en el aplanamiento y compactación de membranas plasmáticas de la oligodendroglía en el sistema nervioso central (SNC), o de las membranas plasmáticas de las células de Schwann en sistema nervioso periférico (SNP), formando así múltiples capas protectoras alrededor del axón (célula mielinizada)¹².

Inicialmente, cuando estas células mielinizantes se ponen en contacto con un axón, comienzan a sintetizar grandes cantidades de membrana plasmática, sin que aún se conozca con exactitud el disparador molecular que inicia este proceso, pero que ha sido estudiado ampliamente y para el que se ha sugerido la participación tanto de genes como de diversas señales intracelulares, entre ellas la interconexión de glicoproteínas asociadas a mielina con ciertos componentes de la estructura axonal^{12,13}. Los próximos pasos en la formación de la vaina de mielina incluyen la formación de las capas

Recibido: 3 agosto 2011. Aceptado: 12 agosto 2011

¹Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS) Universidad de Guadalajara. ²Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO-IMSS), División de Genética Humana. ³Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO-IMSS), División de Medicina Molecular. Correspondencia: Patricio Barros Núñez. División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Sierra Mojada # 800. Col. Independencia 44340 Guadalajara Jalisco, México. Email: pbarros_gdl@yahoo.com.mx

membranosas concéntricas que envuelven al axón, finalmente la compactación de estas capas. Debido a la estrecha relación de las membranas celulares que conforman la vaina de mielina, las moléculas de adhesión celular (MAC) juegan un papel importante en la formación, estructura y mantenimiento de este organelo de membranas celulares^{12,14}.

Las neuropatías desmielinizantes con frecuencia muestran alteraciones en la formación y mantenimiento del nervio, siendo evidente la presencia de zonas de remielinización segmentaria (forma de bulbo de cebolla) constituídas por células de Schwann aplanadas. Mientras que, en las neuropatías axonales, el mantenimiento primario del axón se encuentra afectado por la pérdida de fibras nerviosas mielínicas gruesas, aunque sin degeneración walleriana ni disminución de neuronas motoras y con poca evidencia de estructuras de remielinización llamadas *bulbos de cebolla*³.

La función principal de la vaina de mielina es promover la velocidad de conducción nerviosa (VCN), por lo tanto, el hallazgo electrofisiológico más notable es una disminución en este proceso¹³. Por otro lado, las formas axonales de la enfermedad (tipo 2) son causadas por agentes que afectan directamente el axón, con una VCN conservada, mientras que la amplitud de los potenciales sensitivos y motores (que son una indicación fiable de la conservación del axón) se reducen de manera considerable. También se han descrito variantes de la enfermedad que muestran efectos combinados desmielinizante y axonal, teniendo por tanto valores intermedios de VCN (tipo ligada al cromosoma X)¹⁵.

Clasificación

De Dyck¹⁶ para la enfermedad de CMT fue desarrollada en un inicio con en base al fenotipo clínico, electrofisiológico y patrones de herencia. Después, con la identificación de los genes involucrados, se ha mejorado dicha clasificación, ya que la subdivisión de los tipos de CMT se realiza en base a los genes causantes, complementando así la descripción clínica y electrofisiológica básica⁵.

De acuerdo a la VCN motora y a las características de la biopsia de nervio, la enfermedad se puede dividir en dos grandes grupos:

Forma desmielinizante: caracterizada por una VCN motora disminuida; por lo general, de 5 a 30 m/s y mielina anormal en biopsia de nervio (CMT1 si es AD, CMT4 si es AR)¹⁷.

Forma axonal: donde la VCN motora es conservada o ligeramente disminuida, con potenciales de amplitud reducida, así como signos de degeneración y regeneración axonal crónica en biopsia de nervio (CMT2)¹⁷.

Tipos más comunes de CMT

CMT1: es una neuropatía periférica desmielinizante con herencia AD¹⁸, caracterizada por debilidad y atrofia muscular distal, disminución de la VCN motora (5 a 30 m/s), pie cavo, dedos en martillo e hipoacusia. El 5% de los afectados llega a ser dependiente de silla de ruedas. Existen 6 subtipos de CMT1, los cuales son difíciles de distinguir clínicamente, pero identificables a través del estudio molecular. La CMT1A es el tipo más común de CMT con una prevalencia de 1: 5,000 habitantes¹⁹, representa del 40 al 50% de todos los casos y del 70 al 80% dentro del subtipo CMT1. Esta patología es causada por mutaciones en el gen *PMP22*²⁰.

CMT2: es una neuropatía periférica axonal no desmielinizante con herencia AD [17], caracterizada por debilidad y atrofia muscular distal. Por lo general la VCN motora es normal o ligeramente disminuida (35 a 48 m/s). El fenotipo clínico es similar a CMT1; sin embargo, el curso de la enfermedad tiende a ser más benigno, con menor afectación sensorial. Existen al menos 5 subtipos de CMT2 de acuerdo a los hallazgos moleculares, los cuales son difíciles de distinguir por características clínicas. Los genes con más frecuencia asociados a esta patología son *MFN2*, *Cx32* y *MPZ*^{5,21}.

CMT3: se le conoce como neuropatía Dejerine-Sottas (DJS), la cual fue originalmente descrita como una neuropatía desmielinizante de herencia AR o AD, inicio en la infancia, afectación grave, retardo psicomotor, VCN motora muy disminuida (< 10 m/s), aumento de proteínas en líquido cefalorraquídeo (LCR), hipertrofia de nervio, desmielinización y presencia de *bulbos de cebolla* en biopsia de nervio. En la actualidad se considera la neuropatía DJS como la forma más grave del tipo desmielinizante. Esta entidad es debida a mutaciones en los genes *PMP22*, *MPZ* y *EGR2*^{5,21}.

DI-CMT: la forma intermedia con patrón de herencia AD de CMT (DI-CMT) se caracteriza por el fenotipo clásico de CMT más ambos hallazgos anatomopatológicos en la biopsia de nervio: mielina anormal y axonopatía. La VCN motora es de 25 a 50m/s, por lo que se considera intermedia entre la observada en CMT1 y CMT2. Los genes que se han asociado a esta forma de CMT son *MPZ* y *GJB1*^{5,22}.

CMT4: es una neuropatía neurosensorial axonal y desmielinizante progresiva que muestra un patrón de herencia AR con una VCN motora de 20 a 30m/s y manifestaciones de inicio temprano como retardo motor, debilidad y atrofia de músculos distales con posterior propagación a músculos proximales. Las mutaciones en el gen *FIG4* son responsables de algunas variantes de CMT4^{23,24}.

Cuadro 1. Tipos de CMT más comunes con sus características clínicas, genéticas, moleculares y electrofisiológicas.

CMT	TIPO	LOCUS	GEN	PRODUCTO	OMIM ¹	CLINICA	HERENCIA	VCNM ⁴ (m/s)
CMT1	A	17p11.2	PMP22	Proteína PMP22	118220	Fenotipo clásico, neuropatía desmielinizante (70-80% de CMT1)	AD ² /Esporádico	5-30
	B	1q22	MPZ	Proteína cero de mielina	118200	Sordera, alteraciones pupilares (6-10% de CMT1)	AD ²	35-48
	C	16p13.1-p12.3	SIMPLE/LITAF	SIMPLE/LITAF	601098	Igual a CMT1A (1-2% de CMT1)	AD ²	7.5-27
	D	10q21.1-q22.1	EGR2	Proteína 2 de respuesta temprana al crecimiento	607678	Parálisis de tercer par craneal y cuerdas vocales, escoliosis (-2% de CMT1)	AD ²	9-42
	E	17p11.2	PMP22	Proteína PMP22	118220	Sordera (-5%)	AD ²	5-30
	F	8p21	NEFL	Proteína de neurofilamentos de cadena ligera	607684	Rara, inicio temprano, RPM (-5%)	AD ²	15-38
CMT2	A	1p36	MFN2	Mitofusina 2	118210	Neuropatía axonal crónica, debilidad y atrofia muscular distal, arreflexia, atrofia de nervio óptico.	AD ²	35-48
	B	3q21	RAB7	Proteína Rab-7 relacionada a Ras	600882	Rara, hipoacusia severa, ulceración de pie distal, hiperqueratosis	AD ²	35-48
	B1	1q21.1	LMNA	Lámina A/C	605588	Rara, inicia a 14 años, curso rápido progresando a afectación proximal	AR ³	35-48
	B2	19q13.3	MED25	Desconocido	605589	Inicia en adultez, fenotipo CMT2	AR ³	35-48
	C	12q24-q24	Desconocido	Desconocido	606071	Parálisis de nervio frénico y cuerdas vocales. Afectación de músculo proximal	AD ²	35-48
	D	7p15	GARS	Glicil-tRNA sintetasa	601472	Debilidad motora distal con atrofia de los músculos de la mano	AD ²	35-48
	E/F1	8p21	NEFL	Proteína de neurofilamentos de cadena ligera	607684	Hiperqueratosis	AD ²	35-48
	F	7q11-q21	HSPB1	Proteína B1 de shock térmico	606595	Inicia entre 15-25 años con debilidad muscular, curso lento.	AD ²	35-48
	G	12q12-q13	Desconocido	Desconocido	608591	Dificultad progresiva para caminar	AD ²	35-48
	H/K	8q13-21.1	GDAP1	Proteína 1 de diferenciación inducida por gangliósido	607731	Fenotipo clínico leve, parálisis de cuerdas vocales, curso progresivo y/o lento	AR ³	35-48
	I/J	1q22-23	MPZ	Proteína cero de mielina	118200	Sordera, pupilas Argyll-Robertson, desaceleración leve de VCNM	AD ²	35-48
L	12q24	HSPB8	Proteína B8 de shock térmico	608673	Inicia de 15-35 años	AD ²	Normal	
CTM3 o DS			MPZ/PMP22/EGR2	Desconocido	145900	Inicio temprano, más grave que CMT1, desmielinizante; "bulbo de cebolla" en biopsia	AD ² /AR ³	5-30
CMT4	A	8q13-q21.1	GDAP1	Proteína 1 de diferenciación inducida por gangliósido	214400	Fenotipo típico de CMT, atrofia de mano, escoliosis, parálisis de cuerdas vocales, curso grave	AR ³	18-50
	B1	11q22	MTMR2	Proteína 2 relacionada a miotubularina	601382	Inicio temprano y curso grave. Afectación de nervios craneales	AR ³	15-17
	B2	11p15	SBF2/MTMR13	Factor 2 de unión a SET	604563	Similar a CMT4B1 más inicio temprano de glaucoma. Plegamiento anormal de vainas de mielina.	AR ³	5-30
	C	5q32	SH3TC2	SH3TC2	601596	Inicia en infancia/adolescencia, escoliosis	AR ³	24
	D	8q24.3	NDRG1	Proteína NDRG1	601455	Sordera neurosensorial, atrofia lingual	AR ³	5-30
	E	10q21.1-q22.1	EGR2	Proteína 2 de respuesta temprana al crecimiento	607678	Neuropatía hipomielinizante, disfunción respiratoria, alteraciones de nervios craneales	AR ³	5-30
	F	19q13.1-q12.2	PRX	Periaxina	145900	Neuropatía desmielinizante severa, retardo motor	AR ³	5-30
	G	10q23.2	Desconocido	Desconocido	605285	Neuropatía severa con sordera predominantemente	AR ³	5-30
	H	12p11.21-q13.11	FGD4	FRABIN	609311	Escoliosis severa	AR ³	5-30
	J	6q21	FIG4	FIG4	611228	Inicia en infancia, parálisis rápidamente progresiva, sin síntomas sensoriales	AR ³	5-30
DI-CMT	A	10q24.1-q25.1	Desconocido	Desconocido	606483	Clínicamente igual a CMT1, con hallazgos patológicos de mielina anormal y axonopatía	AD ²	25-50
	B	19p12-13.2	DNM2	Dinamina 2	606482	Neutropenia, reflejos tendinosos normales o aumentados	AD ²	5-30
	C	1p35	YARS	Tirosina-tRNA sintetasa	608323	Fenotipo moderado a severo	AD ²	5-30
	D	1q22	MPZ	Proteína cero de mielina	607791	Fenotipo variable	AD ²	5-30
CMTX	1	Xq13.1	GJB1	Conexina 32	302800	Neuropatía motora y sensitiva grave, progresiva pero con largos periodos de meseta sin deterioro evidente (7-12% de todas CMT)	Ligada a X	23-40
	2	Xp22.2	Desconocido	Desconocido	302801	Retardo mental	Ligada a X	Desconocido
	3	Xq26	Desconocido	Desconocido	302802	Espasticidad y signos piramidales	Ligada a X	Desconocido
	4	Xq24-q26.1	Desconocido	Desconocido	310490	Neuropatía grave, sordera y retardo mental	Ligada a X	Desconocido
	5	Xq22-q24	PRPS1	Ribosa-fosfato pirofosfoquinasa 1	311070	Hipoacusia neurosensorial, inicio temprano, atrofia de nervio óptico.	Ligada a X	30-38

¹ OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. ²AD: Autosómica dominante. ³AR: Autosómica recesiva. ⁴VCNM: Velocidad de conducción motora de nervio mediano.

CMTX1: es el segundo tipo más frecuente de CMT (10%), con herencia ligada al cromosoma X, se caracteriza por ser una neuropatía neurosensorial de moderada a grave en hombres; mujeres portadoras son; por lo general, asintomáticas o muestran un fenotipo leve, aunque suelen presentar hipoacusia neurosensorial. Se reconocen 5 subtipos de CMT ligados al cromosoma X²⁵. Los casos recesivos de CMTX se presentan con sordera, retraso mental y encefalomiелitis¹⁵. Esta entidad es causada por mutaciones en el gen *GJB1*²⁶.

En el cuadro 1 se propone una clasificación más completa y detallada de la enfermedad de CMT con base a criterios clínicos, electrofisiológicos y moleculares.

Bases moleculares

A la fecha, por medio de ligamiento genético se han identificado más de 30 genes asociados a esta enfermedad^{4,27}, expresados tanto en las células de Schwann como en los axones neuronales, que causan fenotipos sobrelapados²⁸, entre ellos *PMP22*, *MPZ*, *NEFL*, *GJB1*, *MFN2* y *EGR2*⁹.

PMP22: se localiza en el cromosoma 17p11.2-p12 y codifica para la proteína 22 de mielina periférica (PMP22), una glicoproteína que consta de 160 aminoácidos, con peso molecular de 22 kDa y cuatro dominios transmembrana glucosilados en el extremo amino terminal, cuya función es regular la síntesis de mielina, proporcionando principalmente estabilidad y grosor a la vaina de mielina. Una duplicación en *tandem* de 1.5 Mb en dicho gen está asociada a CMT1-A^{29,30}.

MPZ: se localiza en el cromosoma 1p36³¹, codifica para la proteína cero de mielina (MPZ) la cual es una glicoproteína transmembrana de 29 kDa; es considerada la mayor proteína estructural de mielina del SNP³². Está conformada por un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático; el dominio extracelular es importante para la formación de capas compactas de mielina de células de Schwann. Las mutaciones en el gen *MPZ* se asocian con CMT1-B³³.

NEFL: se localiza en el cromosoma 8p21 y codifica para la proteína de neurofilamentos de cadena ligera (NFL), la cual tiene un peso de 62 kDa. Participa de forma importante en el ensamblaje y mantenimiento de neurofilamentos, así como en el control del crecimiento y calibre de los axones mielinizados. Las mutaciones en este gen son responsables del subtipo CMT2E y CMT1F^{34,35}.

GJB1: localizado en el cromosoma Xq13.1, codifica para la proteína beta 1 de uniones gap llamada conexina 32 (Cx32)^{36,37}, la cual es expresada en oligodendrocitos, SNC y en células de Schwann. Las uniones

gap, permiten la difusión de pequeñas moléculas a través de las vainas de mielina, por lo que se propone que mutaciones en este gen impiden la comunicación celular normal, dando como resultado disfunción en la mielinización de las células de Schwann. Mutaciones en este gen han sido asociadas a CMTX1³⁸.

MFN2: está localizado en el cromosoma 1p35-p36³⁹. Codifica para la proteína mitofusina 2 (MFN2). Las mitofusinas son GTPasas de membrana mitocondrial, constituidas por un dominio N-terminal y un dominio C-terminal corto expuesto al citosol. Mutaciones en este gen se asocian a CMT2A³³.

EGR2: localizado en 10q22-q23, codifica para un factor de transcripción llamado *proteína 2 de respuesta temprana al crecimiento*, con función en la mielinización de nervios periféricos, específicamente en células de Schwann y cuyas mutaciones son responsables del tipo D-CMT^{40,41}.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad CMT es un desorden genéticamente heterogéneo con un fenotipo clínico común. Las principales características de CMT son debidas a alteración en la neurona motora inferior acompañada de signos sensoriales, que en combinación ocasionan una neuropatía neurosensorial. En el fenotipo clásico, los síntomas inician en la primera o segunda década de la vida, con un curso lento y progresivo. Sin embargo, la edad de inicio, progresión y severidad varían dependiendo de la forma de CMT, el gen afectado, así como el tipo de mutación⁴². Los primeros signos son: debilidad y atrofia muscular con hiporreflexia o arreflexia en extremidades inferiores. Posteriormente, debido a la cronicidad de la neuropatía motora presentan: pie cavo, dedos en martillo, dificultad para caminar y correr, así como marcha equina o *steppage*. También pueden presentar disminución de la percepción del dolor, temperatura o propiocepción en miembros inferiores, mano en garra, temblor en manos, calambres, pies fríos, hiperqueratosis plantar y acrocianosis. Sin embargo, ciertas características clínicas son difícilmente distinguibles entre formas axonal y desmielinizante. Los cambios electrofisiológicos son detectables desde la infancia, mostrando una prolongación de la latencia motora distal en los primeros meses de vida y más tarde una alteración en la VCN⁵.

Diagnóstico

El abordaje diagnóstico inicial de CMT requiere diferenciar esta patología de otras neuropatías similares como ataxias, miopatías distales y neuropatías adquiridas. Para el diagnóstico clínico y clasificación correcta

del tipo de CMT es fundamental una adecuada anamnesis, lo cual repercutirá en un adecuado asesoramiento genético y pronóstico de la enfermedad⁴³. La complejidad genética observada en CMT requiere de una evaluación cuidadosa en cuanto a las características clínicas y exámenes genéticos a realizar; deben ser considerados los siguientes factores: disponibilidad de ensayos clínicos, prueba molecular específica y frecuencia de mutaciones de *novo*⁵.

La aproximación diagnóstica para establecer el subtipo de CMT requiere la realización de varias pruebas, entre ellas: identificación del tipo de herencia, examen electrofisiológico, análisis molecular y sólo en casos particulares debe indicarse la biopsia de nervio⁴³.

En cuanto a la edad de aparición de los cambios electrofisiológicos, en el caso de CMT1 AD el enlentecimiento de la VCN motora se detecta entre los 2 a 5 años de edad; por lo que, si un adulto joven tiene VCN normal su riesgo de desarrollar CMT1 es muy bajo; contrariamente, pacientes con VCN motora anormal tienen aproximadamente el 90% de riesgo de desarrollar el cuadro clínico de CMT. En CMT2 AD, los cambios electrofisiológicos concomitantes, se modifican y desarrollan con la progresión de la enfermedad; de este modo, sólo el 50% de los pacientes CMT2 pueden ser identificados a los 20 años de edad⁵.

Por otro lado, el análisis molecular tiene una función esencial en el establecimiento preciso del diagnóstico. Con los avances en las técnicas genéticas, el diagnóstico con pruebas invasivas como la biopsia de nervio son reservadas para pacientes en quienes los análisis genéticos no confirman el diagnóstico, por ejemplo en pacientes con presentación clínica atípica o en los que se sospeche una neuropatía inflamatoria⁵. En CMT1A existe un efecto de dosis génica causado por la microduplicación en *tándem* de 1.5 Mb del gen *PMP22* responsable de 75 % de los casos. La detección de dicha duplicación se realiza buscando marcadores localizados dentro del sitio duplicado por medio de las técnicas como *RFLP*'s⁴⁴. En los casos en los que se haya descartado la duplicación de *PMP22*, un origen esporádico y la ausencia de transmisión varón-varón, debe investigarse mutaciones puntuales en los genes *GJB1* o *MPZ*. En casos más raros debe buscarse mutaciones en *EGR2*, *NEFL* y *LITAF*¹⁵.

Con respecto a CMT2 (VCN preservada), se debe iniciar con la investigación de mutaciones puntuales de *MFN2*, ya que constituyen la causa más común de CMT2, con más del 33% de los casos con patrón de herencia dominante. El gen *GJB1* explica alrededor del 12 % de CMT de tipo desmielinizante y axonal. En seguida, se buscan mutaciones de *MPZ* y *NEFL* si se sospecha un patrón de herencia dominante, o mutaciones en

GDAP1 si es esporádico o recesivo¹⁵.

En cuanto a CMT4, la mutación más frecuente ocurre en el gen *GDAP1*. En una familia italiana este gen fue identificado en 10q24.1-q25.1 como responsable de DI-CMT tipo A; de la misma manera en familias de Australia, Bulgaria y de Norteamérica, se encontraron mutaciones en *DNM2* como causa de DI-CMT tipo B. La forma más común de CMTX es la dominante, causada por la mutación en *GJB1*¹⁵. En la figura 2 se ilustra una guía de evaluación diagnóstica de CMT.

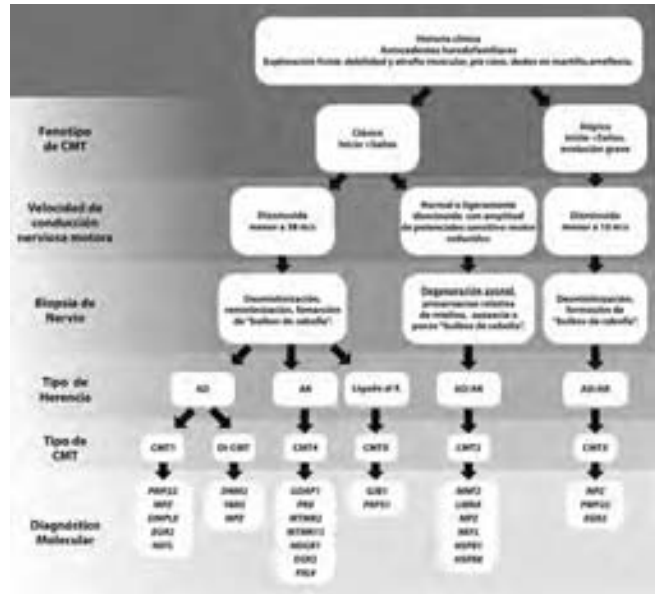


Figura 2. Guía de evaluación diagnóstica para la enfermedad Charcot-Marie-Tooth.

Tratamiento

La evaluación periódica y el manejo del paciente con CMT requiere de un equipo multidisciplinario integrado por neurología, genética, fisioterapia y ortopedia^{5,45}. Diversos tratamientos dirigidos a la enfermedad de CMT han sido propuestos, aunque ninguna terapia específica está disponible⁴⁶ y al momento sólo se dispone de tratamientos paliativos para la enfermedad^{5,15}. Entre las medidas actuales se encuentran la terapia de rehabilitación seguida de ortesis antiequinias, cirugía ortopédica correctiva⁴⁵, corsés⁹, muletas y bastones, así como ejercicios aeróbicos moderados⁴⁶. En aproximadamente el 5% de pacientes la evolución es tan grave que los pacientes requieren silla de ruedas⁴⁵.

Sin embargo, hay un creciente conocimiento de la fisiopatología molecular de este padecimiento, y aunque pocos ensayos clínicos han sido realizados, algunos de ellos evalúan factores neurotróficos con resultados prometedores. Uno de estos estudios incluyó el uso de

neurotrofina 3 en una pequeña muestra de pacientes CMT1A⁴⁶.

Estudios moleculares han demostrado múltiples vías de señalización intra y extracelulares involucradas en la regulación de la mielinización y desmielinización, sin ser concluyentes sobre el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad; sin embargo, dicho conocimiento ha originado abordajes terapéuticos aún en proceso de evaluación, como la terapia génica mediante vectores en modelos o líneas celulares⁴⁷ o administración de complejos vitamínicos con efectos prometedores, aunque de momento sólo en modelos murinos^{11,48}. En este sentido, grupos de expertos han planteado el uso de factores de crecimiento nervioso como el GDNF (por sus siglas en inglés *glial derived growth neurotrophic factor*), del cual se ha descrito su capacidad para inhibir la apoptosis y promover la supervivencia de neuronas motoras en modelos animales^{49,50}, además de su capacidad de restaurar neuronas motoras degeneradas, como una opción terapéutica más a evaluar en el tratamiento de la enfermedad de CMT³.

Otros grupos han utilizado un modelo transgénico de ratón que es responsivo a doxiciclina y que permite la represión del gen *NEFL* mutante, causante de CMT2E, encontrando una reversión del fenotipo neuropático (restauración de la innervación muscular) después de 3 meses de tratamiento⁵¹.

Otro grupo de estudio ha evaluado en modelos animales mutantes con copias extra del gen *PMP22* y fenotipo CMT1A, el uso de moléculas pequeñas que estimulan la expresión de proteínas chaperonas de choque térmico (HSP90), encontrando resultados positivos en el mejoramiento y formación de la mielina y de la proteína *PMP22*, ofreciendo un potencial terapéutico para el tratamiento de neuropatías desmielinizantes⁵².

Algunos reportes describen también una discreta mejoría en pacientes con CMT1B, después del tratamiento con corticoides y antioxidantes^{15,53}, así como en pacientes con CMT tratados con inmunoglobulinas y plasmaféresis⁴⁶. Por otro lado, es importante para los pacientes con CMT evitar el uso de neurotoxinas como alcohol y drogas^{5,15}.

En la actualidad, existen investigaciones en fase I y II que evalúan la administración de Coenzima Q-10 (CoQ10) y ácido ascórbico como terapias regenerativas para CMT y otras neuropatías; una de las evaluaciones incluye la administración de CoQ10 a dosis de 300 mg dos veces al día durante 3 meses, observando una reducción significativa de dolor, debilidad muscular y fatiga. Otras estrategias terapéuticas evalúan el uso de dosis elevadas de ácido ascórbico en pacientes con CMT1A. El ácido ascórbico se asocia con un efecto positivo sobre la mielinización y mejoría en la evolución

clínica en ratones⁵⁴; sin embargo, en seres humanos, los estudios clínicos realizados a la fecha en Europa, Australia y Norteamérica no han mostrado beneficios consistentes, aunque siguen en proceso estudios a largo plazo cuya finalidad es validar estos potenciales nuevos tratamientos, mejorando los ensayos clínicos para obtener un diseño de terapia ideal en la enfermedad de CMT^{46,55-57}.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La degeneración mielínica desempeña un papel importante en la aparición de la enfermedad en sus distintas formas clínicas. La regulación del proceso de mielinización-desmielinización es compleja, y mutaciones en genes involucrados pueden causar efectos distintos en la célula de Schwann en su interacción con el axón, lo que provoca alteraciones significativas en la fisiología nerviosa.

La clasificación de la enfermedad de CMT es extensa, compleja y constantemente sometida a cambios debido al descubrimiento de nuevas mutaciones en genes asociados. La historia natural de la enfermedad sigue un curso lento y progresivo con heterogeneidad tanto clínica como genética, por lo cual los datos clínicos y electrofisiológicos son indispensables para la orientación hacia un diagnóstico oportuno. El poder identificar el subtipo de CMT en los pacientes podría a futuro permitir el desarrollo de estrategias más selectivas en estas variantes de la enfermedad, como la nanotecnología o terapia génica y de esta manera ofrecer un tratamiento personalizado.

REFERENCIAS

1. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim> [11.11.2011].
2. Guðmundsson B, Ólafsson E, Jakobsson F, Lúðvígsson P. Prevalence of symptomatic Charcot-Marie-Tooth disease in Iceland: a study of a well-defined population. *Neuroepidemiology* 2010;34:13-7.
3. Palau F, Cuesta A, Pedrola L. Avances en la genética molecular de las neuropatías hereditarias. *Rev Neurol* 2002;35:246-53.
4. Saporta A, Sottile S, Miller L, Feely S, Siskind C, Shy M. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol* 2011;69:22-33.
5. Szigeti K, Lupski J. Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 703-10.
6. Ismailov SM, Fedotov VP, Dadali L, Polyakov AV, Van Broeckhoven C, Ivanov VI *et al.* A new locus for autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth type 2 (CMT2F) maps to chromosome 7q11-q21. *Eur J of Hum Genet* 2001; 9: 646-50.
7. Sevilla T, Vilchez J. Diferentes fenotipos del síndrome de Charcot-Marie-Tooth causados por mutaciones del mismo gen: ¿siguen siendo útiles los criterios de clasificación clásicos?. *Neurología* 2004;19:264-71.
8. Herman M, Delmis J, Ivanisevic M, Zupic T. Pregnancies and deliveries in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Acta*

- Med Croatica* 2010; 64 (3): 215-20.
9. Colomer-Oferil J. Aspectos clínicos y abordaje diagnóstico y terapéutico de las neuropatías hereditarias sensitivomotoras. *Rev Neurol* 2002; 35: 239-45.
 10. Thaxton C, Bhat MA. Myelination and regional domain differentiation of the axon. *Results Probl Cell Differ* 2009;48: 1-28.
 11. Kamholz J, Menichella D, Jani A, James G, Lewis RA, Krajewski KM, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1: molecular pathogenesis to gene therapy. *Brain* 2000; 123: 222-33.
 12. Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, et al. Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects. 6th edition. Editors. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999.
 13. Maier M, Berger P, Suter U. Understanding Schwann cell-neurone interactions: the key to Charcot-Marie-Tooth disease? *J Anat* 2002; 200: 357-66.
 14. Dezawa M. The interaction and adhesive mechanisms between axon and Schwann cell during central and peripheral nerve regeneration. *Kaibogaku Zasshi* 2000; 75(3): 255-65.
 15. Banchs I, Casasnovas C, Albertí A, De Jorge L, Povedano M, Montero J, et al. Diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. *J Biomedicine and Biotechnology* 2009; 2009:985415.
 16. Dyck PJ. Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory, and autonomic neurons. En: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, editors. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 1975; 825-67.
 17. Szigeti K, Garcia CA, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth disease and related hereditary polyneuropathies: molecular diagnostics determine aspects of medical management. *Genet Med* 2006; 8(2):86-92.
 18. Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease: an update. *Current Opinion in Neurology* 2004; 17: 579-85.
 19. 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.
 20. Saifi GM, Szigeti K, Snipes GJ, Garcia CA, Lupski JR. Molecular mechanisms, diagnosis, and rational approaches to management of and therapy for Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies. *J Investig Med* 2003; 51: 261-83.
 21. Gemignani F, Marbini. Charcot-Marie-Tooth disease (CMT): distinctive phenotypic and genotypic features in CMT type 2. *J Neurol Sci* 2001; 184:1-9.
 22. Nicholson G, Myers S. Intermediate forms of Charcot-Marie-Tooth neuropathy: a review. *Neuromolecular Med* 2006; 8:123-30.
 23. Bertorini T, Narayanaswami P, Rashed H. Charcot-Marie-Tooth Disease (Hereditary Motor Sensory Neuropathies) and Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies. *Neurologist* 2004; 10: 327-37.
 24. Chow CY, Zhang Y, Dowling JJ, Jin N, Adamska M, Shiga K. Mutation of FIG4 causes neurodegeneration in the pale tremor mouse and patients with CMT4J. *Nature* 2007;5; 448 (7149): 68-72.
 25. Huttner IG, Kennerson ML, Reddel SW, Radovanovic D, Nicholson GA. Proof of genetic heterogeneity in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurol* 2006;67:2016-21.
 26. Lee JH, Choi BO. Charcot-Marie-Tooth disease: Seventeen Causative Genes. *J Clin Neurol* 2006; 2(2): 92-106.
 27. Berciano J, Sevilla T, Casasnovas C, Sivera R, Vilchez JJ, Infante J et al. Guía diagnóstica en el paciente con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. *Neurología*. 2011. doi: 10.1016/j.nrl.2011.04.015
 28. Patzkó A, Shy ME. Update on Charcot-Marie-Tooth disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011;11 (1):78-88.
 29. Hernández E, Arenas M. El diagnóstico de las neuropatías periféricas hereditarias y la genética molecular. *Acta Ortop Mex* 2008; 22: 268-77.
 30. Villegas H, Solís L, Martínez F, Escobar R, García B. Neuropatías periféricas hereditarias: Charcot-Marie-Tooth tipos 1 y 2. *Cir Cir* 2004;72:387-94.
 31. Milani M, Morbin M, Moggio M, Ripolone M, Jann S, Scaioli V, et al. Rapid progression of late onset axonal Charcot-Marie-Tooth disease associated with a novel MPZ mutation in the extracellular domain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1263-6.
 32. Mandich P, Fossa P, Capponi S, Geroldi A, Acquaviva M, Gulli R, et al. Clinical features and molecular modelling of novel MPZ mutations in demyelinating and axonal neuropathies. *Eur J Hum Genet* 2009;17: 1129-34.
 33. Braathen G, Sand J, Lobato A, Høyer H, Russell M. MFN2 point mutations occur in 3.4% of Charcot-Marie-Tooth families. An investigation of 232 Norwegian CMT families. *BMC Med Genet* 2010; 11:48.
 34. Andriago C, Boito C, Prandini P, Mostacciolo M, Siciliano G, Angelini C, et al. A novel out-of-frame mutation in the neurofilament light chain gene (NEFL) does not result in Charcot-Marie-Tooth disease type 2E. *Neurogenetics* 2005;6:49-50.
 35. Kabzinska D, Perez-Olle R, Goryunov D, Drac H, Ryniewicz B, Hausmanowa-Petrusewicz I, et al. Is a novel I214M substitution in the NEFL gene a cause of Charcot-Marie-Tooth disease? Functional analysis using cell culture models. *J Peripher Nerv Syst* 2006; 11: 225-31.
 36. Miltenberger-Miltenyi G, Schwarzbraun T, Löscher W, Wanschitz J, Windpassinger C, Duba H, et al. Identification and in silico analysis of 14 novel GJB1, MPZ and PMP22 gene mutations. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 1154-9.
 37. Murphy SM, Polke J, Manji H, Blake J, Reiniger L, Sweeney M, et al. A novel mutation in the nerve-specific 5'UTR of the GJB1 gene causes X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst* 2011; 16(1):65-70.
 38. Mandich P, Grandis M, Geroldi A, Acquaviva M, Varese A, Gulli R, et al. Gap junction beta 1 (GJB1) gene mutations in Italian patients with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *J Hum Genet* 2008; 53: 529-33.
 39. Engelfried K, Vorgerd M, Hagedorn M, Haas G, Gilles J, Epplen J, et al. Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A: novel mutations in the mitofusin 2 gene (MFN2). *BMC Med Genet* 2006; 7: 53.
 40. Dillon R, Brown S, Ling C, Shioda T, Muller W. An EGR2/CITED1 Transcription Factor Complex and the 14-3-3 ã Tumor Suppressor Are Involved in Regulating ErbB2 Expression in a Transgenic-Mouse Model of Human Breast Cancer. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 8648-57.
 41. Rogers T, Chandler D, Angelicheva D, Thomas P, Youl B, Tournev I, et al. Novel Locus for Autosomal Recessive Peripheral Neuropathy in the EGR2 Region on 10q23. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 664-71.
 42. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol* 2009; 8: 654-67.
 43. Pareyson D. Differential diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurol Sci* 2004;25:72-82.
 44. Latour P, Boutrand L, Levy N, Bernard R, Boyer A, Claustrat F, et al. Polymorphic Short Tandem Repeats for Diagnosis of the Charcot-Marie-Tooth IA Duplication. *Clin Chem* 2001; 47 (5): 829-37.
 45. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth hereditary neuropathy overview. In: Pagon RA, Bird TD, 2011, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA). University of Washington, Seattle; 1993. 1998 Sep 28 [updated 2011 Jan 25].
 46. Schenone A, Nobbio L, Monti Bragadin M, Ursino G, Grandis

- M. Inherited neuropathies. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13 (2):160-79.
47. Zheng H, Qiao C, Wang CH, Li J, Li J, Yuan Z, *et al.* Efficient retrograde transport of adeno-associated virus type 8 to spinal cord and dorsal root ganglion after vector delivery in muscle. *Hum Gene Ther* 2010; 21: 87-97.
48. Sereda MW, Nave KA. Animal models of Charcot-Marie-Tooth disease Type 1A. *Neuromolecular Med* 2006; 8 (1-2): 205-16.
49. Oppenheim RW, Houenou LJ, Johnson JE, Lin LF, Li L, Lo AC, *et al.* Developing motor neurons rescued from programmed and axotomy-induced cell death by GDNF. *Nature* 1995;373 (6512):344-6.
50. Yan Q, Matheson C, López OT. *In vivo* neurotrophic effects of GDNF on neonatal and adult facial motor neurons. *Nature* 1995; 373(6512):341-4.
51. Dequen F, Filali M, Larivière RC, Perrot R, Hisanaga S, Julien JP. Reversal of neuropathy phenotypes in conditional mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease type 2E. *Hum Mol Genet* 2010; 19 (13): 2616-29.
52. Rangaraju S, Madorsky I, Pileggi JG, Kamal A, Notterpek L. Pharmacological induction of the heat shock response improves myelination in a neuropathic model. *Neurobiol Dis* 2008; 32(1): 105-15.
53. Young P, De Jonghe P, Stögbauer F, Butterfass-Bahloul T. Treatment for Charcot-Marie-Tooth Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD006052.
54. Clinical Trials. URL: <http://clinicaltrials.gov> [11.11.2011].
55. Reilly MM, Shy ME, Muntoni F, Pareyson D. 168th ENMC International Workshop: Outcome measures and clinical trials in Charcot-Marie-Tooth disease (CMT). *Neuromuscular Disord* 2010; 839-46.
56. Pareyson D, Reilly MM, Schenone A, Fabrizi GM, Cavallaro T, Santoro L, *et al.* Ascorbic acid in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL and CMT-TRAUK): a double-blind randomised trial. *Lancet Neurol* 2011; 10 (4): 320-8.
57. Niemann A, Berger P, Suter U. Pathomechanisms of mutant proteins in Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med* 2006; 8: 217-42.