

Cirugía y Cirujanos

Volumen 72
Volume

Número 5
Number

Septiembre-Octubre 2004
September-October 2004

Artículo:

Neuropatías periféricas hereditarias:
Charcot-Marie-Tooth tipos 1 y 2

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Academia Mexicana de Cirugía

Otras secciones de
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



medigraphic.com

Neuropatías periféricas hereditarias: Charcot-Marie-Tooth tipos 1 y 2

Acad. Dra. Hilda Villegas-Castrejón,* Dra. Lilia Solís-Arrieta,* Dr. Francisco Martínez-Flores,*
Dra. Rosa Elena Escobar-Cedillo,** Dra. Blanca Estela García-Pérez*

Resumen

Introducción: se informan 14 casos con diagnóstico clínico de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipos 1 y 2. El objetivo fue determinar el valor diagnóstico del estudio ultraestructural de biopsias de nervio periférico y músculo estriado, con el propósito de correlacionarlos con la sintomatología y hallazgos electrofisiológicos.

Material y métodos: las biopsias de nervio y los músculos se obtuvieron y procesaron de acuerdo con métodos estándares para microscopía electrónica de transmisión. El diagnóstico de Charcot-Marie-Tooth se basó en los hallazgos electrofisiológicos.

Resultados: las fibras mielinicas presentaron procesos de mielinización, desmielinización y remielinización, así como tomáculas y vacuolas y formación de plegamientos en la mielina. El citoesqueleto axonal mostró importante disminución de neurofilamentos y microtúbulos en nervios mielinicos y amielinicos. En el músculo estriado se observaron alteraciones en los discos Z. Un hallazgo importante fue la identificación de inclusiones cristalinas en la mitocondria. En 11 casos se encontró hiperplasia de las mitocondrias. En este estudio identificamos cuatro casos de más de 20 años de evolución que mostraron cambios degenerativos en nervio y músculo. Los nervios presentaron severa desmielinización, con daño en los elementos del citoesqueleto del axón. Las fibras del músculo con hialinización y necrosis.

Conclusión: de acuerdo con nuestros resultados es posible separar morfológicamente los subtipos de Charcot-Marie-Tooth, debido a que en el tipo 2 hay disminución de los filamentos y microtúbulos aproximadamente de 50% en el axón de los nervios mielinicos, lo que no ocurre en el tipo 1.

Palabras clave: hipermielinización, desmielinización, Charcot-Marie-Tooth, neuropatía, microscopia electrónica.

Summary

Objective: We report 14 cases of patients with Charcot-Marie-Tooth types 1 (CMT) and type 2 (CMT2). The objective of this study was to determine the diagnostic value of structural studies of peripheral nerve and striated muscle biopsies and to discuss correlations with clinical symptoms and electrophysiologic findings.

Material and methods: Nerve and muscle biopsies were obtained and processed according to standards methods for transmission electron microscopy. Diagnosis of CMT was based on clinical electrophysiologic findings.

Results: Our results demonstrated that myelinated fibers showed moderate-to- severe demyelination and remyelination, folding complex, tomacula formations, and presence of moderate vacuoles into myelin. The axonal cytoskeleton shows an important decrease of neurofilaments and microtubules in myelinated and unmyelinated nerves. Striated muscle showed different degenerative changes in Z disc. One important finding was presence of crystals inclusions in mitochondrion. In 11 cases, it was possible to find relevant changes in mitochondria-like hyperplasia. In this study, we had four cases with > 20 years of evolution; these cases showed relevant degenerative changes in nerve and muscle. Nerves presented great demyelination with damage in cytoskeleton of the axon, while fibers of muscle had necrosis and hyalinization.

Conclusions: According to our results, it is possible to distinguish morphologically CMT subtypes, due to the fact that in CMT2 we found a 50% decrease of filaments and microtubules that were reduced in myelinic axons; this finding does not occur in CMT1.

Key words: Hypermyelination, Demyelination, Charcot-Marie-Tooth, Neuropathy, Electron microscopy.

* Departamento de Morfología Molecular y Celular.

** Servicio de Electrodiagnóstico y Distrofias Musculares.

Centro Nacional de Rehabilitación, Secretaría de Salud.

Solicitud de sobretiros:

Acad. Dra. Hilda Villegas-Castrejón,
Departamento de Morfología Celular y Molecular, Torre de Investigación,
Piso 0, Calz. México-Xochimilco 289,
Col. Arenal de Guadalupe, 14389 México, D. F.
Tel.: 5999 1000, extensiones 19108 y 19109. Fax: 5603 9008.
E-mail: hvillegas@cnr.gob.mx

Recibido para publicación: 11-05-2004.

Aceptado para publicación: 23-07-2004.

Introducción

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), también denominada neuropatía sensorial o desmielinizante, tiene alta prevalencia dentro de los trastornos hereditarios neurológicos y es una entidad clínica y genéticamente heterogénea.

Este síndrome fue descrito por tres médicos: Charcot y Marie, en París⁽¹⁾, y Tooth, en Londres, entre 1886 y 1889⁽²⁾; la entidad fue confirmada en 1889 por Hoffmann⁽³⁾. Los tres autores describieron con detalle los aspectos clínicos: debilidad en extremidades distales, deformidad en pies (pie cavo,

dedos en garra) y atrofia muscular progresiva. No fue sino hasta 1974 que Thomas⁽⁴⁾ informó que la conducción nerviosa es extremadamente lenta. En la actualidad existen reportes de estudios genéticos donde se da a conocer la heterogeneidad genética debida a patrones autosómico dominante y autosómico recesivo y ligada al cromosoma X.

La prevalencia de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth es muy variable dependiendo del país. En Estados Unidos⁽⁵⁾ se han publicado las siguientes frecuencias: CMT-1, 15 por cada 100 mil individuos; CMT-1A, 10.5 por cada 100 mil; CMT-2, 7 por cada 100 mil. Estudios epidemiológicos en Italia y Japón indican prevalencias de 10.8 y 17.5 por cada 100 mil, respectivamente⁽⁵⁾. Combarros⁽⁶⁾, en Cantabria, señaló una cifra de 1 por cada 3,500 individuos. Lupski⁽⁷⁾ reportó 1 por 2,500.

Tradicionalmente las diferentes CMT se han dividido en desmielinizantes y con daño axonal. Existen varias formas de CMT: CMT-1, CMT-2, CMT-3, CMT-4 y CMT-X, etc.

CMT-1 es el tipo más frecuente, con anomalías en la vaina de mielina y diversos subtipos:

- CMT-1A, autosómica dominante, producida por la duplicación del gen en el cromosoma 17, cuya función es producir la proteína 22 de la mielina periférica (PMP-22)⁽⁸⁻¹⁰⁾.
- CMT-1B, autosómica dominante, causada por mutaciones en el gen que interviene en la síntesis de la proteína cero de la mielina (P0).
- CMT-1C, el gen que la causa produce anomalías en el axón de los nervios periféricos afectando los microtúbulos.

CMT-3, o enfermedad de Dejerine-Sottas, es una neuropatía desmielinizante severa causada por mutación puntual específica en el gen P0 o mutación en el gen PMP-22.

CMT-4 comprende diferentes subtipos, es recesiva, autosómica, desmielinizante y sensorial. Cada uno de los subtipos es causado por una mutación genética diferente y los genes responsables no han sido identificados.

CMT-X es dominante y se debe a una mutación puntual en el gen 32 de la conexina del cromosoma X^(5,11,12).

Dentro de las clasificaciones de CMT, la más frecuente es CMT-1^(8,13,14). Algunos autores indican que en este grupo hay desmielinización, remielinización y formación de bulbos de cebolla. Estudios genéticos han demostrado que la mayoría de estos pacientes presenta duplicación del brazo corto del cromosoma 17, que incluye al gen para la proteína 22.

La PMP-22 es una glicoproteína pequeña de la mielina periférica que también ha sido identificada en otros tejidos tales como intestino, pulmón, corazón y cerebro, y en las motoneuronas de la médula espinal^(15,16). PMP-22 es un gen que desempeña un papel importante en la regulación correcta de la síntesis inicial de la mielinización, principalmente en la estabilidad y grosor de la mielina⁽¹⁷⁾.

En los recientes avances moleculares se ha podido llegar a una mejor clasificación genética de este padecimiento, con subdivisiones más complejas. Una de las clasificaciones más empleadas en la clínica es la valoración de la velocidad de conducción del nervio motor: CMT-1 de tipo desmielinizante muestra que la medida de la velocidad de conducción (MVC) es menor a 38 m/s; en cambio, en CMT-2 el daño es primordialmente axonal, la MVC es de 38 m/s o mayor^(18,19).

La pregunta es, ¿qué tan útil es esta clasificación?, ya que desde el punto de vista morfológico existen cambios leves o moderados en los axones. Estas alteraciones axonales de desmielinización y remielinización no son específicas de un solo subtipo de CMT. Asimismo, existe gran variación en los hallazgos histopatológicos, en los datos de la conducción nerviosa, en el daño axonal y en la severidad desmielinizante asociada con los síntomas clínicos.

El objetivo de este estudio fue establecer una correlación clínica, genética y electrofisiológica, con los hallazgos morfológicos ultraestructurales de músculo y nervio en pacientes con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

Material y métodos

Este estudio incluyó 14 pacientes con CMT clasificada electrofisiológicamente como CMT-1 (velocidad de conducción VCNs < 38 m/s) y CMT-2 (VCNs > 38 m/s).

La autorización para el estudio electrofisiológico y la toma de biopsias de músculo y nervio se obtuvo por escrito. A los pacientes se les realizaron estudios de neuroconducción sensitiva de los nervios mediano y cubital, en extremidades superiores, peronea y tibial para extremidades inferiores, neuroconducción sensitiva de los nervios mediano y cubital en extremidades superiores, y peroneo superficial y sural en extremidades inferiores. Se valoró latencia de los potenciales, amplitud y velocidad de la conducción motora (VCM).

Para la toma de biopsias de músculo de vasto medial y nervio sural, a los pacientes se les administró anestesia a través de un catéter peridural. Una vez obtenido el fragmento de músculo y nervio, el material fue dividido y fijado en glutaraldehído a 2.5%, en buffer de fosfatos (pH 7.4) a 4°C durante una hora. Posteriormente se fijó con tetraóxido de osmio y buffer de fosfatos. La deshidratación se realizó en alcohol etílico absoluto a concentraciones ascendentes y la inclusión se efectuó en resina Epon 812. Los cortes semifinos de 1 micra se tiñeron con azul de toluidina para su valoración por microscopía óptica, y cortes finos de 80 a 100 micras se contrastaron con uranilo y plomo. Las observaciones se efectuaron con un microscopio electrónico de transmisión TECNAI 10 (FEI).

El programa SPSS 10.0 para Windows sirvió para el análisis estadístico. La comparación de promedios se llevó a cabo con la prueba t de Student, y el contraste entre tipos de CMT y las variables nominales dicotomizadas (datos clíni-

cos Sí, No), con el test exacto de Fisher. En las variables morfológicas cuya escala fue ordinal (ausente, leve, moderada y severa), las escalas se colapsaron como ausentes/leves y moderadas/severas para contrastar las diferencias entre los tipos de CMT. Las correlaciones fueron calculadas con los valores ordinales y se aplicó el coeficiente Tau b de Kendall. En todos los contrastes una p igual o menor a 0.05 fue significativa para rechazar las hipótesis nulas.

Resultados

En el cuadro I pueden observarse las características de la muestra incluida; se distingue la comparabilidad inicial de los grupos clasificados en CMT-1 y CMT-2. Los datos clínicos fueron similares en ambos tipos, siendo relevantes en orden de frecuencia: marcha independiente (92.8%), debilidad muscular (85.7%), marcha claudicante (64.2%), dedos en garra (64.2%), pie cavo (57.1%), hipotrofia muscular y reflejos disminuidos en 42.8%, respectivamente (Cuadro I).

El análisis por coeficiente Tau b de Kendall arrojó correlaciones significativas entre algunos datos clínicos, que permiten observar un patrón lógico esperado, especialmente relacionado con la marcha y las alteraciones posturales. De tal manera que dedos en garra, pie cavo, contractura del tendón de Aquiles, escoliosis y lordosis, correlacionan significativamente entre sí y, por supuesto, con la marcha claudicante, con coeficientes Tau que oscilan entre -0.537 (p = 0.03) y 0.592 (p = 0.02).

Los datos morfológicos de las biopsias analizadas por microscopía óptica (Cuadro II) permitieron establecer criterios de discriminación entre ambos tipos de CMT. Las p respectivas fueron: 0.56 variación de grosor, 0.62 vacuolización, 0.69

necrosis, 0.57 hialinización y 0.94 incremento de tejido conectivo. Sin embargo, se observó asociación significativa con el tipo de CMT y la pérdida de miofibrillas del músculo estriado (Tau -0.411, p = 0.11). Nótese que el coeficiente de correlación Tau es negativo, lo cual indica que la relación de la pérdida de miofibrillas es inversa en los pacientes con CMT-2, ya que 12.5% presenta pérdida muy severa contra 50% de CMT-1. Respecto a lo anterior, la razón de ventaja (OR) para la pérdida de miofibrillas en los casos de CMT-2 es de 0.14 (índice de correlación 95%), como se observa en el cuadro II.

Conviene señalar que algunos de los datos morfológicos del análisis estructural por microscopía óptica y microscopía electrónica correlacionan significativamente con otros datos clínicos. Así, en CMT-2 la proporción (25%) de casos con disminución de la sensibilidad correlacionan con 12.5% de casos con pérdida de miofibrillas (Tau b 0.77, p = 0.03); 12.5% de pérdida de discos Z (Tau b 0.66, p = 0.06); una proporción nula de cuerpos mielínicos y una proporción moderada de tomáculas (37.5%), clasificadas como leve (Tau b 0.66, p = 0.06). Por otra parte, la elevada proporción (87.5%) de casos con debilidad muscular correlaciona inversamente con 25% de los casos con incremento del tejido conectivo (Tau b -0.62, p = 0.08) (Cuadro II).

En CMT-1 las correlaciones clínico-patológicas son hipotrofia muscular, pérdida severa de miofibrillas, desfasamiento severo de bandas AI y pérdida severa de discos Z (Tau b 0.78, p = 0.05). En cambio, la hipotrofia muscular correlacionó significativamente con la presencia de cuerpos mielínicos (Tau b 0.85, p = 0.04). Finalmente, los casos con disminución de la sensibilidad correlacionaron con pérdida severa de miofibrillas (Tau b 0.68, p = 0.09), desfasamiento

Cuadro I. Características de la muestra y datos clínicos por diagnóstico de CMT

Características	CMT-1 (n = 6)	CMT-2 (n = 8)	p
Sexo masculino	5	5	
Sexo femenino	1	3	0.40
Edad actual	13.0 ± 5.7	19.1 ± 13.2	0.31
Edad de inicio CMT	3.8 ± 3.1	3.8 ± 2.7	0.98
Tiempo de evolución	13.0 ± 5.7	15.2 ± 3.5	0.33
Marcha claudicante	3	6	0.34*
Escoliosis dorsal	3	3	0.52*
Lordosis lumbar	2	1	0.38*
Pie cavo	3	5	0.52*
Dedos en garra	4	5	0.65*
Hipotrofia muscular	2	4	0.47*
Contractura del tendón de Aquiles	1	2	0.61*
Debilidad muscular	5	7	0.69*
Disminución de sensibilidad	2	2	0.59*
Reflejos disminuidos	3	3	0.52*
Marcha independiente	6	7	0.57*

*Test exacto de Fisher

Cuadro II. Características estructurales del músculo esquelético

Charcot-Marie-Tooth 1 (n = 6)							Charcot-Marie-Tooth 2 (n = 8)																
	2 SGJ	4 CRE	10 PRC	13 SHH	14 CPG	15 LAE	1 HEA	5 EVG	6 LME	7 SGM	8 FPR	9 GJF	11 VCE	16 GG									
Microscopía óptica	No. Paciente	2 SGJ	4 CRE	10 PRC	13 SHH	14 CPG	15 LAE	1 HEA	5 EVG	6 LME	7 SGM	8 FPR	9 GJF	11 VCE	16 GG								
	Variación en el grosor	++	+	++	-	-	-	+	++	-	++	+	++	+	-								
	Vacuolización	+	+++	+++	-	-	+	-	+	+	++	-	+++	++	+++								
	Necrosis	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	++	-	-								
	Hialinización	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	-	-								
	Tejido conectivo	+	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	+	-	++								
	Pérdida de miofibrillas	++	+++	+	+	-	+++	-	+	-	-	-	+++	+	-								
	Desfasamiento bandas A, I	++	+++	+	+	-	+++	-	+	-	-	-	+++	++	+++								
Microscopía electrónica	Pérdida de discos Z	++	+++	Variación en tamaño		Membrana mitocondrial externa destruida	Hipерплазия с матрицей	Hipерплазия с матрицей	Pequeñas	Hipерплазия leve	Hipерплазия	Formación de cristales	Hipерплазия с матрицей	Formación de cristales	Hipерплазия с матрицей								
	Anormalidades mitocondriales	Hipertrofia		Pequeñas																			
	Cuerpos mielínicos	+	++	-	-																		

+ Leve ++ Moderado +++ Severa - Negativo

** Los datos de microscopía óptica no presentaron criterios de discriminación entre ambos tipos de CMT

* Los datos de microscopía electrónica presentaron una $p > 0.05$, excepto cuerpos mielínicos $p > 0.07$

severo de bandas AI (Tau b 0.68, p = 0.09), pérdida severa de discos Z (Tau b -0.85, p = 0.05), formación de tomáculas (Tau b 0.79, p = 0.08) y, además, vacuolización de nervios amielínicos (Tau b 0.92, p = 0.05).

Ultraestructuralmente, un paciente con 14 años de evolución presentó pérdida de miofibrillas, desfasamiento de las bandas y pérdida de los discos Z (Figura 1). En este mismo caso se encontraron inclusiones cristalinas en la matriz de las mitocondrias del músculo; dichas inclusiones se presentaron en forma laminada o rectangular con un arreglo paralelo. También se observó un cuerpo filamento esferoide localizado por abajo del sarcolema, con formaciones que semejan filamentos finos (Figura 2). En la literatura se ha reportado que estas formaciones no tienen un significado

patológico y que son ocasionales. De los casos analizados, 11 pacientes tuvieron anomalías mitocondriales.

En la evaluación de la biopsia del nervio periférico sural, 11 casos presentaron hipermielinización. De éstos, cuatro severa con reducción en el tamaño del axón, como se muestra en la figura 3 (A, B); la hipermielinización ocasionó pérdida de filamentos y microtúbulos (Cuadros III y IV).

Se observó desmielinización en 13 casos, que varió de leve a severa (Figura 4). Esta alteración también mostró asociación con daño axonal, pérdida de filamentos y microtúbulos. Según los datos clínicos de los pacientes, la desmielinización estaba asociada con la debilidad muscular en 11 pacientes y la disminución de los reflejos osteotendinosos en seis. En cortes oblicuos o longitudinales, las vainas de mielina presentaron

Cuadro III. Características estructurales del nervio

No. paciente	Charcot-Marie-Tooth 1 (n = 6)						Charcot-Marie-Tooth 2 (n = 8)							
	2 SGJ	4 CRE	10 PRC	13 SHH	14 CPG	15 LAE	1 HEA	5 EVG	6 LME	7 SGM	8 FPR	9 GJF	11 VCE	16 GG
Hipermielinización	++	+++	-	+	+++	+	++	+	-	+++	++	++	-	++
Bulbos en cebolla	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-
Desmielinización	+++	+	+++	+++	+	+++	+++	++++	++++	-	+	+++	++	++
Tomácula	-	+	+	-	++	-	++	+	-	+	+	++	++	+
Tejido conectivo	-	-	+	++	+++	++	-	+	-	-	++	-	-	+++

+ Leve ++ Moderado +++ Severo +++++ Muy severo-Negativo

* Todos presentaron una p > 0.05

Cuadro IV. Características ultraestructurales de los axones y de los nervios amielínicos

No. paciente	Charcot-Marie-Tooth 1 (n = 6)						Charcot-Marie-Tooth 2 (n = 8)								
	2 SGJ	4 CRE	10 PRC	13 SHH	14 CPG	15 LAE	1 HEA	5 EVG	6 LME	7 SGM	8 FPR	9 GJF	11 VCE	16 GG	
Nervio mielínico	Pérdida de filamentos	-	+++	++++	++	+	++	+++	+	++++	++++	++++	++	++++	+
	Pérdida de microtúbulos	-	+++	++	-	+	+	++++	+	++++	++++	++++	++++	++	+++
	Vacuolización	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+
Nervio amielínico	Vacuolización	-	-	++	-	+	-	-	-	++++	-	-	-	-	+
	Pérdida de filamentos	-	-	++	-	+	+	-	-	++++	-	-	-	-	-
	Pérdida de microtúbulos	-	-	-	-	+	+	-	-	++++	-	-	-	-	-

+ Leve ++ Moderada +++ Severa +++++ Muy severa - Negativa

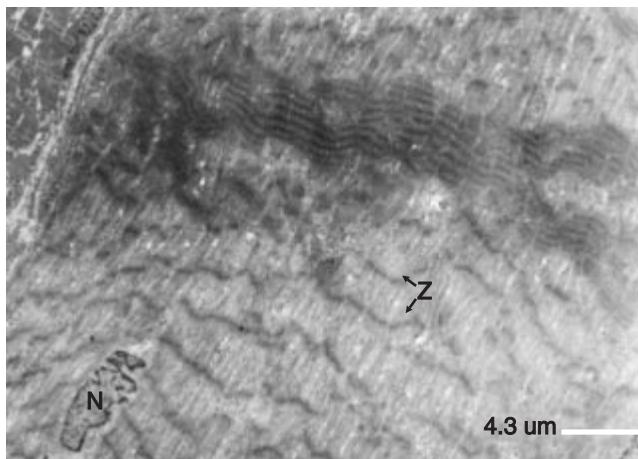


Figura 1. Micrografía electrónica de músculo estriado con diagnóstico de CMT-2. Fibra muscular atrofiada que muestra pérdida y desalineación de los discos Z (Z). Se observa un núcleo central (N).

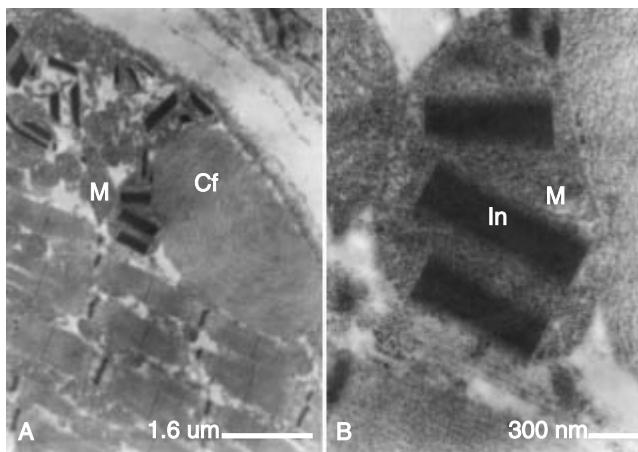


Figura 2. Micrografía electrónica de músculo estriado con diagnóstico de CMT-2. A) Corte longitudinal donde se observa un cuerpo filamentoso (Cf) y numerosas mitocondrias (M) con inclusiones cristalinas por debajo de la membrana sarcoplasmática. B) A mayor aumento, una mitocondria (M) con tres inclusiones cristalinas (In) de forma laminada y organizada.

engrosamientos denominados tomáculas. En pocos casos se observaron formaciones en bulbos de cebolla.

El análisis ultraestructural de la biopsia de nervio de un paciente con 34 años de evolución indicó vacuolización severa de la mielina y del axón, con pérdida importante de los filamentos y microtúbulos (Figura 5). En la valoración de los nervios amielínicos (Cuadro IV), el mismo paciente presentó cambios morfológicos importantes de los axones, observándose pérdida o ausencia de filamentos y microtúbulos (Figura 6).

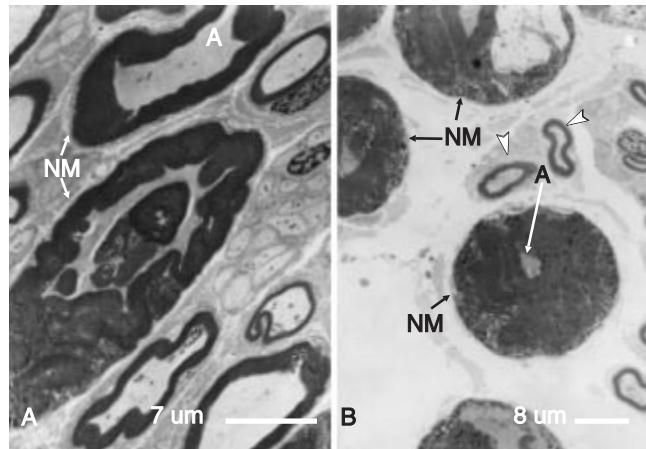


Figura 3. Micrografías electrónicas. A) Corte transversal de una fibra nerviosa en donde se observan varios nervios mielínicos (NM); es más aparente la intensa hipermielinización (CMT-1). B) Fibras nerviosas mielínicas de CMT-2; en el centro se observan dos nervios mielínicos de tamaño muy pequeño (cabezas de flecha), los otros nervios (NM) presentan hipermielinización acentuada con reducción del axón (A).

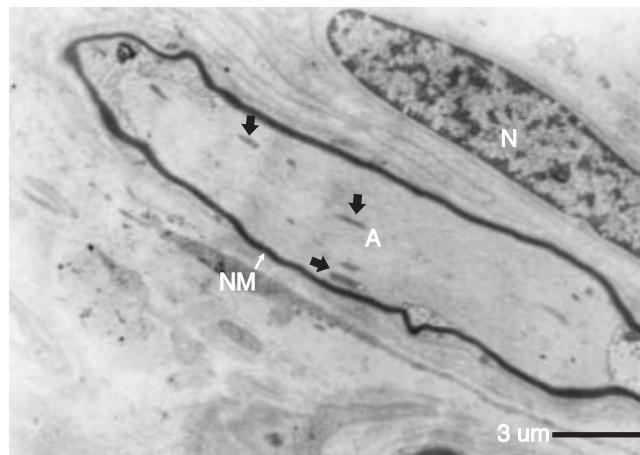


Figura 4. Micrografía electrónica de nervio con diagnóstico de CMT-1. Nervio mielínico (NM) con moderada desmielinización. El axón presenta algunas mitocondrias (flechas) y neurofilamentos. En la parte superior derecha de la micrografía se observa el núcleo (N) de una célula de Schwann.

Discusión

Las enfermedades de CMT son heterogéneas desde el punto de vista genético y clínico, por lo que las correlaciones entre los distintos fenotipos y genotipos de las clasificaciones pueden presentar sobreposición de características. Por ejemplo, los casos considerados desmielinizantes de CMT-1 pueden estar asociados con daño axonal; por el contrario, los de CMT-2 repre-

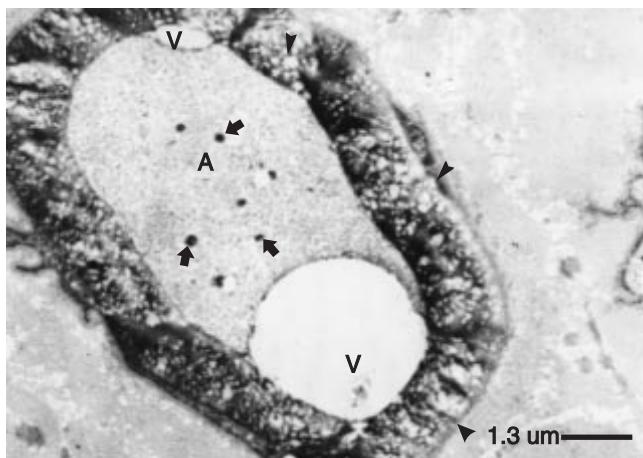


Figura 5. Micrografía electrónica de nervio con CMT de patrón mixto neuropático. Corte transversal de un nervio mielínico con pérdida de la periodicidad y acentuada vacuolización de la mielina (cabezas de flecha). El axón (A) presenta vacuolas y escasos microtúbulos. Escasas mitocondrias están señaladas con flechas.

tados con daño axonal primario pueden derivar a desmielinización y/o hipermielinización⁽²⁰⁾. En nuestro análisis morfológico, los seis casos clasificados como CMT-1 presentaron daño axonal con pérdida de neurofilamentos y microtúbulos. De manera similar, en los considerados como CMT-2 se hallaron alteraciones en la vaina de mielina asociadas con daño axonal primario.

En este trabajo, ocho individuos presentaron formaciones de tomáculas e hipermielinización. Se ha inferido que la integración de las tomáculas puede estar asociada con una función adicional de P0 y se han descrito varios mecanismos que pueden intervenir, por ejemplo, la hipermielinización, la integración de asas de mielina redundantes, la presencia de un segundo mexason, la mielinización transnodal, etc. Estas formaciones se pueden observar en casos de CMT hasta en un 19% de las fibras⁽²¹⁾.

Cuando se presenta hipermielinización severa, el axón se reduce de tamaño o puede estar casi ausente; por el contrario, en la desmielinización el axón puede presentar pérdida acentuada de sus componentes como neurofilamentos y microtúbulos, cuya pérdida es importante ya que funcionan como mecanismos de regulación en el transporte de elementos a través del cuerpo neuronal. En algunas enfermedades neurodegenerativas, los mecanismos de transducción de señales que involucran a las cinasas y fosfatases de los neurofilamentos dan lugar a disrupción en el transporte de estos elementos, ocasionando pérdida de la sensibilidad muscular⁽²²⁾.

Otros autores señalan que una alteración severa en el transporte de proteínas es producida por la disminución de filamentos y microtúbulos, promoviendo anomalías en el trans-

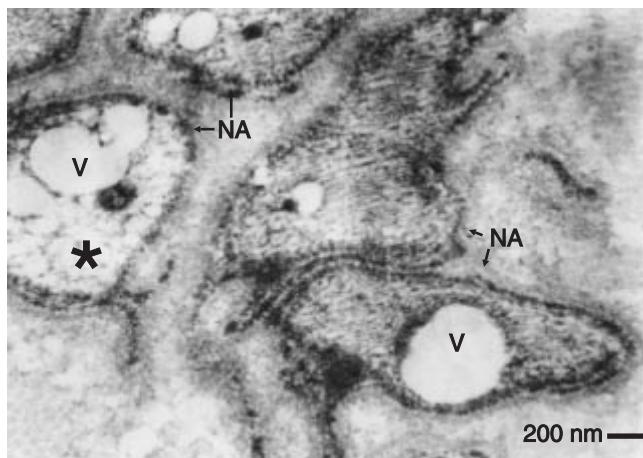


Figura 6. Micrografía electrónica de nervio de un paciente con CMT de patrón mixto neuropático. Nervios amielínicos (NA) con grandes vacuolas (V) en los axones. Se observa pérdida de microtúbulos y neurofilamentos. Mostrado con un asterisco, un axón con vacuolización acentuada y notable pérdida de neurofilamentos y microtúbulos.

porte de la neurogulina. La neurogulina es un factor de crecimiento sintetizado por las neuronas, requerido para un soporte trófico del músculo e involucrado en la desorganización de las estructuras sinápticas asociadas con disfunción fisiológica⁽²³⁾. También se ha descrito que la disminución de filamentos y microtúbulos provoca decremento de neuropéptidos.

En la literatura existe gran variación en los hallazgos anatomopatológicos relacionados con el grado de daño axonal y desmielinización. Esta variación se presenta en los datos reportados de los estudios de la conducción nerviosa asociados con los síntomas clínicos de los pacientes⁽²⁴⁾.

La patogénesis del tipo 1 desmielinizante no se conoce con exactitud⁽²⁵⁾, se ha propuesto un trastorno neuronal primario que se inicia por una atrofia axonal distal con remielinización secundaria. Lewis y Summer⁽²⁶⁾ están a favor de un trastorno generalizado de la mielina producido por las células de Schwann. Por esto, en los últimos dos años se ha incrementado el interés por conocer los mecanismos mediante los cuales la desmielinización altera el axón hasta una degeneración. Por muchos años se pensó que se debía a una anomalía intrínseca de las proteínas de la mielina, sin embargo, se ha descrito que los defectos en la fosforilación se deben a la eliminación de una glicoproteína asociada con la mielina, que ocasiona degeneración axonal distal. Se ha indicado que la interacción de la glicoproteína asociada a la mielina con receptores axonales, induce una señal de transducción en cascada que regula las proteínas de expresión del citoesqueleto^(27,22).

En el paciente con 14 años de evolución el músculo presentó inclusiones paracristalinas mitocondriales; clínicamente tuvo debilidad muscular, disminución en la sensibilidad e

hipotrofia muscular, entre otros síntomas. Respecto a las inclusiones cristalinas, se ha descrito que su composición puede ser de origen proteico, localizándose principalmente en el espacio intermembranal. Estas inclusiones son rectangulares, con un patrón regular formado por capas electrodensas y electrolúcidas alternadas^(28,29).

Aunque se ha establecido que los cambios ultraestructurales en las mitocondrias son hallazgos inespecíficos, es interesante notar que 11 de los pacientes analizados mostraron anomalías mitocondriales; la más observada fue la hiperplasia, con variaciones de leve a severa. Los hallazgos antes mencionados no han sido descritos en la literatura, debido a que en la mayoría de los reportes únicamente se ha analizado el nervio por su relación con los síntomas clínicos, sin embargo, es importante resaltar que las mitocondrias desempeñan un papel relevante en la función del músculo. Actualmente se sabe que las miopatías mitocondriales se pueden originar por mutaciones en el ADNmt, por este motivo sería interesante conocer mejor si estas alteraciones mitocondriales tienen alguna relación directa con las alteraciones de los nervios.

Los hallazgos de larga duración analizados en este estudio no han sido informados en la literatura; los reportes morfológicos han sido abandonados debido a que se ha dado mayor importancia a los estudios genéticos. Sin embargo, es necesario conocer con más detalle la asociación morfológica de las alteraciones en la mielina, el axón y el músculo estriado, para poder establecer una correlación entre el daño muscular y el daño neuronal de los pacientes clínicamente diagnosticados con CMT.

Estamos estandarizando las condiciones ideales de PCR en tiempo real para un diagnóstico rápido y preciso de la duplicación del gen PMP-22 en los pacientes con CMT-1, así como la identificación de mutaciones en la secuencia codificante y su correlación fisiopatológica.

Referencias

1. Charcot JM, Marie P. Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive souvent familiale débutant par le pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. *Rev Med* 1886;6:97-138.
2. Tooth HH. The peroneal type of progressive muscular atrophy. London: H.K. Lewis and Co;1886.
3. Hoffmann J. Ueber progressive neurotische muskelatrophie. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1889;20:660-713.
4. Thomas PK, Calne DB. Motor nerve conduction velocity in peroneal muscular atrophy: evidence for genetic heterogeneity. *J Neurol Neuropathol Psychiatry* 1974;37:68-74.
5. Berciano J, Combarros O. Hereditary neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2003;16:613-622.
6. Combarros O, Calleja J, Polo JM, Berciano J. Prevalence of hereditary motor and sensory neuropathy in Cantabria. *Acta Neurol Scand* 1987;7:9-12.
7. Lupski JR, Wise CA, Kuwano A, et al. Gene dosage is a mechanism for Charcot-Marie-Tooth disease type IA. *Nat Genet* 1992;1:29-33.
8. Naeff R, Sutter U. Many facts of the peripheral myelin protein PMP-22 in myelination and disease. *Microsc Res Tech* 1998;1:359-371.
9. Aarskog NK, Vedeler CA. Real time quantitative polymerase chain reaction: a new method that detects both the peripheral myelin protein 22 duplication in Charcot-Marie-Tooth type 1A disease and the peripheral myelin protein 22 deletion in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Hum Genet* 2000;107:494-498.
10. Boerkoel CF, Takashima H, García CA, et al. Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: mutation distribution and genotype phenotype correlation. *Ann Neurol* 2002;51:190-201.
11. Hattori N, Yamoto M, Yoshihara T, et al. Demyelination and axonal features of Charcot-Marie-Tooth disease with mutations of myelin-related proteins (PMP-22, MPZ and X32): a clinic pathological study of 205 Japanese patients. *Brain* 2003;126:134-151.
12. Ionasescu VV, Ionasescu R, Searby C. Correlation between connexin 32 gene mutations and clinical phenotype in X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Am J Med Genet* 1996;63:486-491.
13. Raeymaekers P, Timmerman V, Nelis E, et al. Duplication in chromosome 17p11.2 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1A (CMT1A). The HMSN Collaborative Research Group. *Neuromus Disord* 1991;1:93-97.
14. Hanemann CO, Stoll G, D'Urso D, et al. Peripheral myelin protein-22 expression in Charcot-Marie-Tooth disease type 1a sural nerve biopsies. *J Neurosci Res* 1994;34:654-659.
15. Taylor V, Welcher AA, Program AE, Sutter U. Epithelial membrane protein I, peripheral myelin protein-22, and lens membrane protein 20 define a novel gene family. *J Biol Chem* 1995;270:28824-28832.
16. Panmartier E, Cabon F, Braun C, D'Urso D, Muller HW, Zale B. Peripheral myelin protein-22 is expressed in rat and mouse brain and spinal cord motoneurons. *Eur J Neurosci* 1995;7(5):1080-1088.
17. Carennini S, Neuberg D, Schachner M, Suter U, Martini RE. Localization and functional roles of PMP-22 in peripheral nerves of PO deficient mice. *Glia* 1999;28:256-264.
18. 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;12:302-306.
19. Bouche P, Gherardi R, Cathala HP, Lhermitte F, Castaigne P. Peroneal muscular atrophy: Part I. Clinical and electrophysiological study. *J Neurol Sci* 1983;61:389-399.
20. Boerkoel CF, Takashima H, Lupski JR. The genetic convergence of Charcot-Marie-tooth disease type 1, 2 and the role of genetics in sporadic neuropathy (review). *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002;2:70-77.
21. Sander S, Ouvrier RA, McLeod JG, Nicholson GA, Pollard JD. Clinical syndromes associated with tomacula or myelin swellings in sural nerve biopsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:483-488.
22. Miller CC, Ackerley S, Brownlee J, Grierson AJ, Jacobsen NJ, Thorndhill P. Axonal transport of neurofilaments in normal and disease states. *Cell Mol Life* 2002;59:323-30.
23. Krajewski KM, Lewis RA, Fuerst DR, et al. Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type IA. *Brain* 2000;123:1516-1527.
24. Birouk, Gouider R, Le Guen E, Gugeheim M, Tardieu S, Maisonneuve T. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p11.2 duplication: clinical and electrophysiological phenotype study and factors influencing disease severity in 119 cases. *Brain* 1997;120:813-823.
25. Dick PJ, Lais AC, Offord KP. The nature of myelinated nerve fiber degeneration of myelinated inherited hypertrophic neuropathy. *Mayo Clin Proc* 1974;49:39-59.
26. Lewis RA, Summer AJ. The electrodiagnostic distribution between chronic familial and acquired demyelinative neuropathies. *Neurology* 1982;32:592-596.
27. Dashiell SM, Tanner SL, Pant HC, Quarles RH. Myelin-associated glycoprotein modulates expression and phosphorylation of neural cytoskeletal elements and their associated kinases. *J Neurochem* 2002;81:12663-1272.
28. Hammersen F, Gidlöf A, Larsson J, Lewis DH. The occurrence of paracrystalline mitochondrial inclusions in normal human skeletal muscle. *Acta Neuropathol* 1980;49:35-41.
29. Ghadially FN. Mitochondria: In: Ghadially FN, et al. editors. *Ultrastructural pathology of the cell*. London: Butterwords; 1975. p. 101-185.