

Artículo de revisión

El diagnóstico de las neuropatías periféricas hereditarias y la genética molecular

Edgar Hernández-Zamora,* María de la Luz Arenas-Sordo**

Instituto Nacional de Rehabilitación

RESUMEN. Las neuropatías periféricas abarcan un gran número de patologías caracterizadas por presentar alteraciones en los nervios periféricos, de éstas, las neuropatías hereditarias son frecuentes y de evolución temprana. Los nombres con los que se han descrito son: neuropatías hereditarias sensitivo-motoras (HMSN) o neuropatías periféricas hereditarias tipo Charcot-Marie-Tooth (CMT). Los tipos que se presentan con mayor frecuencia son CMT1, CMT2 y CMTX. El 70% de los casos de CMT1 corresponde al subtipo CMT1A, asociado a una duplicación de ~1.5 Mb fragmento en ADN cromosoma 17p11.2-p12, que codifica para la proteína periférica desmielina PMP22. Hasta ahora se han informado cinco diferentes tipos de CMT (1,2,3,4,X) con aproximadamente 32 subtipos, asociados a más de 30 genes. La heterogeneidad genética y la variabilidad en la expresión de la enfermedad, hacen necesario realizar estrategias diagnósticas que integren estudio clínico para determinar antecedentes familiares, tipo de herencia, exploración física completa, fuerza muscular, deformidades físicas, reflejos y sensibilidad y estudios moleculares con los cuales se determina la presencia de los diferentes tipos de mutaciones que permiten establecer un diagnóstico correcto y así poder ofrecer un asesoramiento genético adecuado.

Palabras clave: neuropatías periféricas, genética, fonetipos, clasificación.

ABSTRACT. Peripheral neuropathies include a wide range of pathological disorders characterized by damage of peripheral nerves. Among them, peripheral hereditary neuropathies are a group of frequent illnesses and early evolution. They have been named hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN) or peripheral hereditary neuropathies type Charcot-Marie-Tooth (CMT). The most frequent types are CMT1, CMT2 and CMTX. Approximately 70% of the cases correspond to subtype CMT1A, associated with tandem duplication of a 1.5 Mb DNA fragment on chromosome 17p11.2-p12 that codifies the peripheral myelin protein PMP22. So far, there five different types of CMT (1,2,3,4,X) with approximately 32 subtypes, associated with more than 30 genes. Have been reported genetic heterogeneity and expression variability of the illness makes it necessary to carry on diagnostic strategies that integrate clinical study for determining genetic clinical history, family history, complete physical exploration, muscular strength, physical deformities, reflexes and sensitivity, and molecular studies allow detection of different types of mutations and help establish a correct diagnosis and an adequate genetic counseling.

Key words: peripheral neuropathy, genetic, phenotypic, classification.

www.medigraphic.com

* Investigador en Ciencias Médicas B.

** Médico Especialista C.

Dirección para correspondencia:

M. en C. Edgar Hernández Zamora. Servicio de Genética. Instituto Nacional de Rehabilitación (INR).

Av. México-Xochimilco Núm. 289. Arenal de Guadalupe. Tlalpan C.P. 14389. México D.F. E-mail: edghernandez@inr.gob.mx, edgarhz1969@yahoo.com.mx, asgk@servidor.unam.mx

Teléfono: (55) 59 99 10 00 ext. 19405 y 19402. Fax: (55) 56 45 56 03.

Introducción

Las neuropatías periféricas (NP) abarcan un gran número de patologías caracterizadas por presentar alteraciones en los nervios periféricos, de diversas etiologías y con diferentes pronósticos; de éstas, las neuropatías hereditarias son frecuentes y de evolución temprana, pero generalmente son detectadas tardíamente; su prevalencia es difícil de establecer debido a la ausencia de criterios diagnósticos unificados, a la multiplicidad de métodos diagnósticos y a la heterogeneidad de las formas clínicas.¹⁻⁶

Su evolución y gravedad se correlacionan con la duración de la enfermedad y los principales instrumentos diagnósticos son la historia clínica y los hallazgos del examen físico, a través de los cuales se debe descartar en la etiopatogenia si la alteración es hereditaria o adquirida.^{2,4} La progresión insidiosa de los síntomas que sugiere con mayor frecuencia un origen hereditario, usualmente se acompaña de menor conciencia de la sintomatología por parte del paciente y sus familiares, quienes se acostumbran con facilidad al fenotipo o a las limitaciones funcionales que pueden parecer «normales». En todos los pacientes con alteraciones sugestivas de neuropatía periférica deben realizarse estudios electrofisiológicos.^{5,6}

Las neuropatías periféricas se clasifican en: Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras (HMSN) o neuropatías periféricas hereditarias tipo Charcot-Marie-Tooth (CMT).

Este grupo de neuropatías periféricas de origen hereditario recibe el nombre de CMT por los tres científicos que la identificaron y describieron por primera vez en 1886; Jean Marie Charcot y Pierre Marie en París, Francia y Howard Henry Tooth en Cambridge, Inglaterra (*Figura 1*);

ellos describieron esta enfermedad como causante de debilidad y fatiga en músculos distales, involucrando primeramente las extremidades inferiores, en particular los músculos fibulares o peroneos con una ligera disminución en la sensibilidad, acompañada de deformidad en los pies.^{7,8}

Su prevalencia es de 1 en 2,500 (40 casos por 100,000 habitantes)^{8,9} y principalmente se clasifica en dos grandes tipos de acuerdo a la localización del problema en el nervio periférico.⁹⁻¹⁴ Alrededor de dos terceras partes de las personas afectadas con CMT tienen el tipo 1 (CMT1) que afecta la capa de mielina (desmielinizante) y el tipo 2 (CMT2) que sólo afecta las fibras de los nervios (axonales).^{12,13} La mayoría tienen un patrón de herencia autosómico dominante, sin embargo, también se presentan las formas autosómica recesiva y recesiva ligada al cromosoma X. Existe un amplio espectro en la gravedad clínica, algunos pacientes pueden ser asintomáticos y tener una deformidad leve del pie en cavo, mientras que otros pueden presentar debilidad muscular grave, lentamente progresiva y pérdida sensorial. El estudio de electromiografía (EMG) y los estudios electrofisiológicos ayudan a distinguir las formas desmielinizantes de las axonales y proporcionan la velocidad de conducción nerviosa en fibras motoras (VNCM) que en los pacientes con CMT1 se encuentra usualmente, por debajo de los 40 m/s.¹⁵⁻¹⁷ Sin embargo, no sólo existen estos dos tipos; son en total cinco diferentes tipos de CMT (1,2,X,4,3) con más de 32 subtipos, asociados a más de 30 genes, (*Figura 2 y Tabla 1*).

CMT 1. Los pacientes con CMT tipo 1 tienen VNCM usualmente lenta, aunque se han descrito pacientes con velocidades normales y con latencias distales prolongadas.



Charcot, Jean Martin
(1825-1893)^(A)



Marie, Pierre
(1853-1940)^(B)



Tooth, Howard Henry
(1856-1925)^(C)

Fuentes:

^(A) <http://www.whonamedit.com/synd.cfm/30.html>

^(B) <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/310.html>

^(C) Referencia 7.

Figura 1. Charcot, Marie y Tooth. Describieron en 1886 la enfermedad que lleva sus nombres.

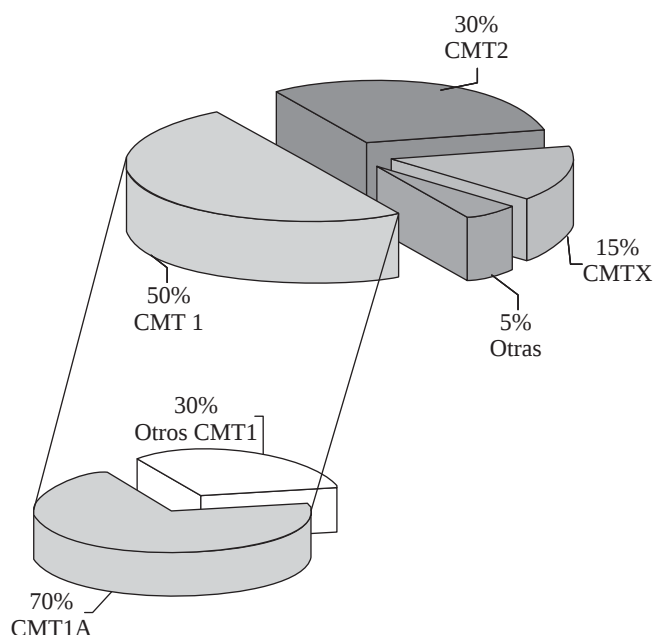


Figura 2. Frecuencia de los tipos de CMT en la población.

Las muestras anatomopatológicas ponen de manifiesto una desmielinización y una remielinización segmentarias. Pueden palpase nervios periféricos agrandados que histopatológicamente corresponden a los llamados «bulbos de cebolla». Sus principales características clínicas son disminución de la fuerza muscular distal de inicio en miembros pélvicos, disminución de sensibilidad y propiocepción, deformidad de los pies en cavo cuando la disminución de la fuerza en los diferentes músculos es asimétrica. Posteriormente disminuye la fuerza muscular en miembros torácicos e hipotrofia de los músculos tanto en miembros pélvicos como torácicos, lo cual origina la llamada «copa de Champaña» o «piernas de garza». La enfermedad progresa lentamente y su evolución no compromete el tiempo de vida. Su prevalencia es de 15.3 casos por 100,000 habitantes y la transmisión es mendeliana, autosómica dominante.^{9,18}

CMT 1A, OMIM: 118220. Es el subtipo más frecuente de CMT (Figura 2), con una transmisión autosómica dominante,¹⁹⁻²³ asociada a una duplicación en tandem de un fragmento de DNA de 1.5 Mb en 17p11.2-p12.²³⁻²⁵ En esta región se encuentra el gen que codifica para la síntesis de la proteína PMP22 de 22 kDa con 160 aminoácidos, cuatro dominios hidrofóbicos transmembranales y glucosilada en el extremo amino terminal y que juega un papel importante en la compactación de la mielina, la mielinización y la regulación del crecimiento celular (Figura 3A).^{24,26-30}

El gen PMP22 está constituido por cuatro exones,^{19,20,25,31-40} y es regulado por dos promotores localizados hacia el extremo 5'.^{24,28,41} El origen de la duplicación que causa la enfermedad es un intercambio desigual de las cromátidas durante la meiosis; este entrecruzamiento des-

igual ocurre entre dos regiones que limitan al gen PMP22 denominadas REP-proximal y REP-distal de 24 Kb cada uno tomando como referencia al centrómero, los cuales tienen una homología del 98%. Dentro de cada REP se localiza una zona «hot spot» de ~1.4 Kb; donde se presenta el mayor número de mutaciones que pudieran dar origen al intercambio desigual y con ello a la duplicación de PMP22 (Figura 3B).^{47,53} Posiblemente la duplicación es regulada por un transposón localizado cerca de uno de los «hot spot».^{47,53} El hallazgo de la duplicación génica o casos de pacientes con trisomías parciales, sugiere que el fenotipo de CMT1A se debe al incremento en la dosis de la expresión del gen. Se ha informado incremento en la expresión del mRNA que codifica para PMP22 en biopsias de nervio periférico de estos pacientes, sin embargo la relación entre la elevada expresión de PMP22 y el mecanismo mediante el cual se produce la desmielinización permanece aún sin ser comprendido.^{25,55-62} Incluso existen estudios que describen la presencia de puntos de mutación, mutaciones de novo, deleciones, apoptosis o transporte a través de la membrana, entre otros, que se han relacionado con PMP22.^{25,63-71} Existen otros subtipos menos frecuentes de CMT1: CMT 1B, 1C, 1D, 1E y 1F (Tabla 1).

CMT 2. Clínicamente, los pacientes con CMT tipo 2 suelen presentar debilidad en una fase más tardía de la vida y la evolución del proceso es más lenta. Las VNCMs son relativamente normales pero los potenciales evocados son de baja amplitud y las biopsias ponen de manifiesto una degeneración walleriana. Su prevalencia es de 12.9 casos por 100,000^{20,72} y aunque la transmisión autosómica dominante es el modo principal de herencia, existen familias aisladas con transmisión autosómica recesiva.⁷³ También de CMT2 se han descrito diferentes subtipos: CMT 2A1, 2A2, 2B, 2B1, 2B2, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K y 2L.^{74,75}

CMTX. La herencia ligada al cromosoma X se deduce con el árbol genealógico, al observar que no existe transmisión hombre-hombre. El patrón clínico es bastante uniforme en las diferentes familias, los hombres experimentan síntomas en la primera década y el grado de afectación suele ser bastante importante; las mujeres no suelen tener síntomas hasta el final de la segunda década o más adelante y en general muestran escasos signos de enfermedad.^{76,77} La VNCM varía entre los diversos individuos de una familia, los más gravemente afectados tienen VNCM enlentecida y los ligeramente afectados la tienen normal o casi normal. En cuanto a la patología también difiere de la CMT1 ya que se encuentra mayor densidad de fibras mielinizadas, mayor número de fibras regenerantes («clusters») y pocos bulbos de cebolla.⁷⁸ El gen para CMTX se localiza principalmente en Xq13.1 y codifica la proteína Conexina 32 (CX32) que se localiza adyacente a los nodos de Ranvier y las incisuras de Schmitt-Lantermann. Subunidades de esta proteína se ensamblan para formar canales que interactúan con otros canales en las células adyacentes para el transporte de iones y pequeñas moléculas. Se han

Tabla 1. Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras tipo Charcot-Marie-Tooth.

Orden según su frecuencia							
Nombre		Localización		Gene	Referencias	OMIM #	
CMT	1	A	17	p11.2-p12	PMP22	Lupski JR. Cell 1991; 66(2): 219-32.	118220
		B	1	q22-23	MPZ	Su Y. Proc Natl Acad Sci U S A 1993; 90(22): 10856-60	118200
		C	16	p13.3-p12	LITAF	Street VA. Am J Hum Genet 2002; 70(1): 244-50	601098
		D	10	q21.1-q22.1	EGR2	De Jonghe P. Arch Neurol 1999; 56(10): 1283-8	607668
		E	17	p11.2-p12	PMP22	Kovach MJ. Am J Hum Genet 1999; 64(6): 1580-93	118300
		F	8	p21	NEFL	Pérez-Olle R. Hum Mol Genet 2004; 13(19): 2207-20	607734
CMT	2	A1	1	p36.2	KIF1B	Muglia M. Neurology 2001; 56(1): 100-3	118210
		A2	1	p36.2	MFN2	Zuchner S. Nature Genet 2004; 36: 449-51	609260
		B	3	q21	RAB7	Kwon JM. Am J Hum Genet 1995; 57(4): 853-8	600882
		B1	1	q21.2	LMNA	Bouhouche A. Am J Hum Genet 1999; 65(3): 722-7	605588
		B2	19	q13.3	————	Leal A. Am J Hum Genet 2001; 68(1): 269-74	605589
		C	12	q23-q24	ATX2	Dyck PJ. Ann Neurol 1994; 35(5): 608-15	606071
		D	7	p14	GARS	Ionasescu VV. Hum Mol Genet 1996; 5(9): 1373-5	601472
		E	8	p21	NEFL	Mersyanova IV. Am J Hum Genet 2000; 67(1): 37-46	607684
		F	7	q11-q21	HSPB1	Ismailov SM. Eur J Hum Genet 2001; 9(8): 646-50	606595
		G	12	q12-q13.3	————	Nelis E. J Med Genet 2004; 41(3): 193-7	608591
		H	8	q13-q21.1	GDAP1	Barhoumi C. Neuromuscul Disord 2001; 11(1): 27-34	607731
		I	1	q22	MPZ	Marrosu MG. Neurology 1998; 50(5): 1397-401	607677
		J	1	q22	MPZ	Chapon F. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66(6): 779-82	607736
		K	8	q13-q21.1	GDAP1	Birouk N. Arch Neurol 2003; 60(4): 598-604	607831
CMT	X	L	12	q24	————	Tang BS. Hum Genet 2004; 114(6): 527-33	608673
		1	X	q13.1	CX32	Ionasescu VV. Am J Hum Genet 1991; 48(6): 1075-83	302800
		2	X	p22.2	————	Ionasescu VV. Muscle Nerve 1992; 15(3): 368-73	302801
Cowchock syndrome		3	X	q26	————	Ionasescu VV. Muscle Nerve 1992; 15(3): 368-73	302802
		4	X	q24-q26.1	————	Cowchock FS. Am J Med Genet 1985; 20: 307-315	310490
		5	X	q21.32-q24	PRPS1	Kim HJ. Am J Hum Genet 2007; 81: 552-558	301170
CMT	4	A	8	q13.q21.1	GDAP1	Othmane BK. Hum Mol Genet 1993; 2(10): 1625-8	214400
		B1	11	q22	MTMR2	Bolino A. Genomics 2000; 63(2): 271-8	601382
		B2	11	p15	SBF2	Senderek J. Hum Mol Genet 2003; 12(3): 349-56	604563
		C	5	q32	SH3TC2	Senderek J. Am J Med Genet 2003; 73: 1106-19	601596
		D	8	q24.3	NDRG1	Kalaydjieva L. Nat Genet 1996; 14(2): 214-7	601455
		E	1	q22	MPZ	Balestrini MR. Neuropediatrics 1991; 22(2): 65-70	
CMT	3		10	q21.1-q22.1	EGR2	Warner LE. Nature Genet 1998; 18: 382-84	605253
			19	q13.1- q13.2	PRX	Boerkoel CF. Am J Hum Genet 2001; 68: 325-33	
		F	17	p11.2	PMP22	Roa BB. Nature Genet 1993; 5: 269-73	145900
HMSN	III	*	1	q22	MPZ	Hayasaka K. Nature Genet 1993; 5: 266-8	
			10	q21.1-q22.1	EGR2	Timmerman V. Neurology 1999;52:1827-32	

* Dejerine-Sottas Syndrome

HMSN: Hereditary motor and sensory neuropathies, Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras.

PMP22: Peripheral myelin protein-22

MPZ: Myelin protein zero

LITAF: Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha factor

EGR2: Early growth response-2

NEFL: Neurofilament protein, light polypeptide

KIF1B: Kinesin family member 1B

GJB1

MFN2: Mitofusin 2

RAB7: Ras-associated protein, members of the rab family of ras-related gtp-binding proteins are important regulators of vesicular transport and are located in specific intracellular compartments

Lamina A/C: Lamins are structural protein components of the nuclear lamina

ATX2: Ataxin2, the gene responsible for spinocerebellar ataxia type-2

GARS: Glycyl-trna synthetase gene

HSPB1: Heat-shock 27-KD protein-associated protein 1

GDAP1: Ganglioside-induced differentiation-associated protein 1

CX32: Connexin 32 o gap junction protein, beta-1;

PRPS1: Phosphoribosylpyrophosphate synthetase 1

MTMR2: Myotubularin-related protein-2

SBF2: Set-binding factor 2, Myotubularin-related

13; MTMR13

SH3TC2: SH3 Domain and tetratricopeptide repeat

Domain; Kiaa1985

NDRG1: NMYC Downstream-regulated gene 1. Protein

regulated by oxygen 1; proxyl

PRX: Periaxin, proteins of myelinating Schwann cells

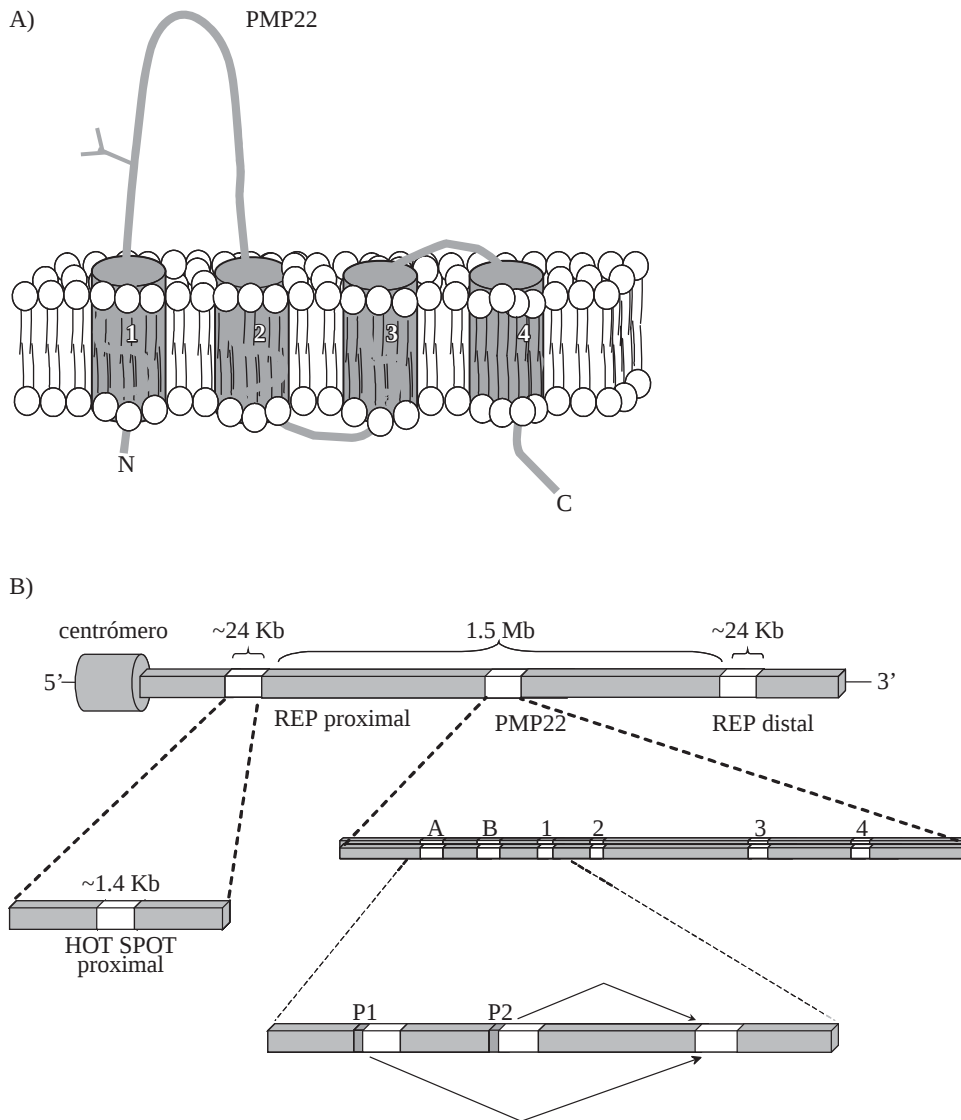


Figura 3. A) PMP22, B) Organización genómica del gen PMP22 humano.

identificado mutaciones y deleciones en la CX32. CMTX es la siguiente más prevalente después de CMT1 y CMT2. Los subtipos de CMTX son: CMT X1, X2, X3, X4 y X5.⁷⁹

CMT4. La herencia autosómico-recesiva no debe asumirse a menos que ambos padres hayan sido examinados clínicamente y preferiblemente con estudios electrofisiológicos, ya que los signos clínicos de la enfermedad pueden ser muy leves. La realización de estudios genéticos en las formas autosómico-recesivas es mucho más complicado que en las dominantes debido a la escasez de familias que la presentan. La terminología de las formas autosómico-recesivas de las neuropatías genéticas desmielinizantes es un poco confusa ya que clásicamente se solía denominar síndrome de Dejerine-Sottas o NHSM III. El primer locus recesivo se asignó a un grupo de familias tunecinas y se le designó como CMT4 tipo A (CMT4A)⁸⁰ posteriormente la mayoría de las formas recesivas se conocerán como CMT4 y la co-

respondiente letra alfabética: CMT4A, 4B1, 4B2, 4C, 4D y 4E.^{81,82}

CMT3, HMSN III. OMIM: 145900. CMT3, más conocida como enfermedad de Dejerine-Sottas, generalmente se emplea para describir casos de neuropatías graves y con un inicio temprano. Suelen ser casos esporádicos o de herencia recesiva. Los nervios pueden estar engrosados y en la biopsia se observa importante pérdida de fibras mielinizadas y numerosos bulbos de cebolla.

Dentro de este síndrome se englobarían formas clínicas graves con gran enlentecimiento de la VNCM inferior a 10 m/s, cuyo origen es heterogéneo. Se han descrito los siguientes cuadros clínicos: Formas congénitas amielínicas o hipomielínicas con fenotipo «Niño hipotónico» (Floppy infant); pacientes con mutaciones PMP22, heterocigotos y homocigosis para la mutación P0; homo o heterocigosis para EGR2; mutaciones y deleciones para periaxina.⁸³

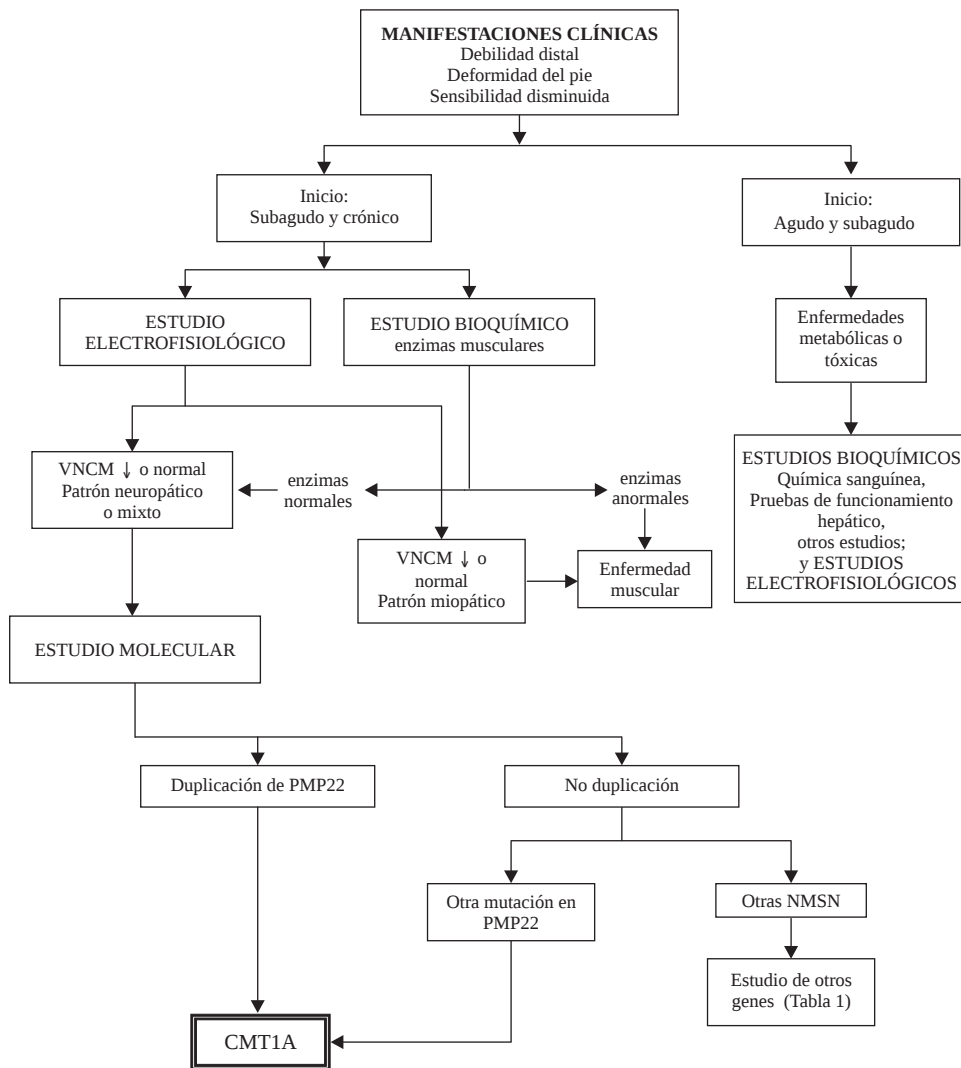


Figura 4. Algoritmo de estudio de los pacientes con neuropatías periféricas hereditarias tipo CMT.

Es primordial realizar la historia clínica completa, siendo especialmente importante, los antecedentes de exposición a tóxicos o enfermedades metabólicas, así como determinar si el tiempo de evolución es agudo, subagudo o crónico. En las NP hereditarias encontramos debilidad distal en miembros torácicos pélvicos, siendo más evidente en miembros pélvicos, hipotrofia de los músculos de estas regiones, reflejos osteotendinosos (ROT) normales o disminuidos y sensibilidad normal o disminuida. En estas neuropatías la evolución de la enfermedad es crónica y progresiva.

Deben realizarse estudios electrofisiológicos y bioquímicos (enzimas musculares) estas últimas para descartar enfermedad de tipo muscular. De acuerdo a los resultados de estos estudios y si la impresión diagnóstica es de enfermedad hereditaria, debe realizarse estudio molecular del tipo más frecuente (CMT1A, búsqueda de la duplicación del gen PMP22). Si el resultado es negativo y continúa la impresión diagnóstica, es necesario realizar otros estudios moleculares que involucren genes diferentes relacionados con los diferentes tipos de CMT (Figura 4).

Para la detección de las diferentes alteraciones presentes en el genoma de estos pacientes se han empleado diferentes herramientas moleculares como son el estudio de los fragmentos de restricción de longitud polimórfica (RFLPs), electroforesis en gel de campos pulsados (PFGE), la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizando un grupo de marcadores polimórficos, polimorfismos de un solo nucleótido (SNP),^{84,85} hibridación *in situ* fluorescente (FISH),⁸⁶ PCR en tiempo real cuantitativo,⁸⁷ pruebas de hibridación múltiple (MAPH) y pruebas múltiples de ligación dependiente (MALP),⁸⁸ entre otras.

Las herramientas moleculares son muy diversas y es necesario buscar alternativas rápidas, eficientes y sencillas, que proporcionen más información y certeza en los resultados, así como una menor inversión económica. El uso de los microsensores es una propuesta con la que se ha demostrado que se pueden estudiar varios genes a la vez, ahorrando tiempo, tanto para el paciente como para el médico y el investigador.

La variabilidad intra e interfamiliar de la enfermedad de CMT fue informada desde la descripción de la enfermedad

en el siglo XIX. En nuestra experiencia esto es más que cierto, ya que hemos revisado varios casos y tenemos un caso familiar en el que dentro de los afectados (hermanos) hay quien está severamente afectado y quien no tiene prácticamente expresión de la enfermedad, pero que ha sido diagnosticado a través del estudio molecular, al encontrarse la duplicación del gen PMP22.⁸⁹ En la década de 1950, se demostró que la enfermedad de CMT podía ser clasificada dentro de dos grandes grupos CMT1 y CMT2, con base en la VNCM. Los estudios neuropatológicos realizados en los 60, especialmente la microscopía con focal, enriqueció la clasificación de la enfermedad de CMT, haciendo posible la descripción de la neuropatía hipomielinizante. La clasificación basada en los estudios electrofisiológicos y la EMG creó un gran campo para el desarrollo de estudios genéticos y moleculares. En la década de los 80 la Biología Molecular tuvo gran auge y se descubrieron alrededor de 30 genes involucrados con la enfermedad. Las nuevas formas han sido adicionadas a la clasificación de acuerdo con el estudio molecular del DNA. En la «era del DNA» con los estudios moleculares, se enriqueció el asesoramiento genético que se le ofrece a los pacientes con este grupo de enfermedades.

Las características clínicas suelen variar de un tipo a otro, así como dentro del mismo tipo, independientemente del tipo de mutación o del gen afectado, ya que el mismo defecto génico produce distintos cuadros clínicos en la misma familia, resultado de la participación de otros factores, ya sean ambientales o epigenéticos que interactúan en la patogénesis de la enfermedad. El diagnóstico ha mejorado con los estudios moleculares de los que existen varios tipos y en los que nosotros hemos incursionado con la electroforesis capilar,^{90,91} aunados a los estudios electrofisiológicos y clínicos. Los estudios del genoma y recientemente los relacionados al transcriptoma y al proteoma ofrecen diariamente nuevos conocimientos relacionados con los mecanismos que originan estas patologías. Sin embargo, el acceso, costo y amplio espectro de las pruebas ha limitado el estudio de este tipo de desórdenes. Es posible que en un futuro cercano el empleo de la tecnología de DNA de microarreglos moleculares, microarrays o biochips pueda revolucionar el diagnóstico de CMT, incluso hemos diseñado sondas para los sitios REP, que nos permitan realizar el diagnóstico con mayor precisión.⁹² Posiblemente, además, la terapia génica podría mejorar o corregir todas las variedades de CMT y otras enfermedades de origen genético.⁹³

Los tratamientos disponibles para los pacientes con CMT1A son la rehabilitación y la cirugía correctiva⁹⁴ y se ha descrito que el empleo de otros agentes, como el ácido ascórbico ha dado lugar al mejoramiento sustancial reduciendo la expresión de PMP22,^{95,96} el onapristone, antagonista de la progesterona también ha ofrecido buenos resultados a nivel experimental.⁹⁷

En conclusión, es fundamental realizar un estudio integral que incluya aspectos clínicos, bioquímicos, electrofi-

siológicos y moleculares en este tipo de pacientes, en nuestra población para establecer un diagnóstico correcto y así poder ofrecer un asesoramiento genético adecuado.

Bibliografía

1. Salamanca-Gómez F: Avances en el estudio de las enfermedades neurodegenerativas. *Gac Med Méx* 2001; 137(5): 487-8.
2. Luciano CA: Aspectos importantes en el diagnóstico y manejo de las neuropatías periféricas. *Rev Neurol* 1999; 29(2): 184-8.
3. Fernández JM, Mederer S: Neuropatías y neuronopatías sensitivas. *Rev Neurol* 2000; 30(6): 529-31.
4. Stögbauer F: Genética de las neuropatías hereditarias. *Rev Neurol* 2001; 32(2): 156-64.
5. Palau F, Cuesta A, Pedrola L: Avances en la genética molecular de las neuropatías hereditarias. *Rev Neurol* 2002; 35(3): 246-53.
6. Keller MP, Chance PF: Inherited neuropathies from gene to disease. *Brain Pathol* 1999; 9(2): 327-4.
7. Pearce JMS: Howard Henry Tooth (1856-1925). *J Neurol* 2000; 247: 3-4.
8. Benstead TJ, Grant IA: Progress in clinical neurosciences: Charcot-Marie-Tooth disease and related inherited peripheral neuropathies. *Can J Neurol Sci* 2001; 28(3): 199-214.
9. Sevilla T: Genética de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1, de las neuropatías focales hereditarias y de las neuropatías hereditarias motoras distales. *Rev Neurol* 2000; 30(1): 71-9.
10. Nodera H, Bostock H, Kuwabara S, Sakamoto T, Asanuma K, Jia-Ying S, Ogawara K, Hattori N, Hirayama M, Sobue G, Kaji R: Nerve excitability properties in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain* 2004; 127(Pt 1): 203-11.
11. Papazian O, Alfonso I, García F: Evaluación neurofisiológica de los niños con neuropatías periféricas. *Rev Neurol* 2002; 35(3): 254-68.
12. Santiago S, Espinosa ML, Pérez-Conde MC, Merino M, Ferrer T: Afectación de fibras finas en la patología del nervio periférico. *Rev Neurol* 1999; 28(6): 543-54.
13. Espinosa ML, Santiago S, Guzmán, Prieto J, Ferrer T: Estudio neurofisiológico de fibras mielinizadas finas y amielínicas. *Rev Neurol* 1999; 28(6): 535-43.
14. Rodríguez-García PL, Rodríguez-Pupo L, Rodríguez-García D: Técnicas clínicas para el examen físico neurológico. I. Organización general, nervios craneales y nervios raquídeos periféricos. *Rev Neurol* 2004; 39(8): 757-66.
15. Rodríguez-García PL, Rodríguez-Pupo L, Rodríguez-García D: Técnicas clínicas para el examen físico neurológico. II. Funciones motora y refleja. *Rev Neurol* 2004; 39(9): 848-59.
16. Rodríguez-García PL, Rodríguez-Pupo L, Rodríguez-García D: Técnicas clínicas para el examen físico neurológico. III. Funciones sensoriales. *Rev Neurol* 2004; 39(10): 966-71.
17. Amo-Usanos C, Martín-Jiménez S, Basurte-Villamor P, Puente-Muñoz AI, Amo-Merino P, Amo-Usanos I, Franco-Carcedo C, González-Hidalgo M: Sobre el diagnóstico de las neuropatías periféricas: estudio clínico y neurofisiológico. *Rev Neurol* 2001; 32(2): 123-26.
18. Kochanski A: Charcot-Marie-Tooth disorders: past, today and tomorrow. *Neurol Neurochir Pol* 2006; 40(4): 327-35.
19. Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, Pentao L, Guzzetta V, Trask BJ, Saucedo-Cardenas O, Barker DF, Killian JM, García CA, et al: DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell* 1991; 66(2): 219-32.
20. Lupski JR: Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy: duplication, gene dosage, and genetic heterogeneity. *Pediatr Res* 1999; 45(2): 159-65.
21. Hanemann CO, Muller HW: Pathogenesis of Charcot-Marie-Tooth 1A (CMT1A) neuropathy. *Trends Neurosci* 1998; 21(7): 282-6.
22. Roa BB, Greenberg F, Gunaratne P, Sauer CM, Lubinsky MS, Kozma C, Meck JM, Magenis RE, Shaffer LG, Lupski JR: Du-

- plication of the PMP22 gene in 17p partial trisomy patients with Charcot-Marie-Tooth type-1 neuropathy. *Hum Genet* 1996; 97(5): 642-9.
23. Chance PF, Bird TD, Matsunami N, Lensch MW, Brothman AR, Feldman GM: Trisomy 17p associated with Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1A phenotype: evidence for gene dosage as a mechanism in CMT1A. *Neurology* 1992; 42(12): 2295-9.
 24. Suter U, Moskow JJ, Welcher AA, Snipes GJ, Kosaras B, Sidman RL, Buchberg AM, Shooter EM: Leucine-to-proline mutation in the putative first transmembrane domain of the 22-kDa peripheral myelin protein in the trembler-J mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89(10): 4382-6.
 25. Niemann S, Sereda MW, Suter U, Griffiths IR, Nave KA: Uncoupling of myelin assembly and schwann cell differentiation by transgenic overexpression of peripheral myelin protein 22. *J Neurosci* 2000; 20(11): 4120-8.
 26. Hanemann CO, Stoll G, D'Urso D, Fricke W, Martin JJ, Van Broeckhoven C, Mancardi GL, Bartke I, Muller HW: Peripheral myelin protein-22 expression in Charcot-Marie-Tooth disease type 1a sural nerve biopsies. *J Neurosci Res* 1994; 37(5): 654-9.
 27. Marques W Jr, Sweeney MG, Wood NW: Thr(118)Met amino acid substitution in the peripheral myelin protein 22 does not influence the clinical phenotype of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A due to the 17p11.2-p12 duplication. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36(10): 1403-7.
 28. Suter U, Snipes GJ, Schoener-Scott R, Welcher AA, Pareek S, Lupski JR, Murphy RA, Shooter EM, Patel PI: Regulation of tissue-specific expression of alternative peripheral myelin protein-22 (PMP22) gene transcripts by two promoters. *J Biol Chem* 1994; 269(41): 25795-808.
 29. Harding AE: From the syndrome of Charcot, Marie and Tooth to disorders of peripheral myelin proteins. *Brain* 1995; 118 (Pt 3): 809-18.
 30. D'Urso D, Schmalenbach C, Zoidl G, Prior R, Muller HW: Studies on the effects of altered PMP22 expression during myelination in vitro. *J Neurosci Res* 1997; 48(1): 31-42.
 31. Blair IP, Kennerson ML, Nicholson GA: Detection of Charcot-Marie-Tooth type 1A duplication by the polymerase chain reaction. *Clin Chem* 1995; 41(8 Pt 1): 1105-8.
 32. Suter U, Welcher AA, Ozcelik T, Snipes GJ, Kosaras B, Francke U, Billings-Gagliardi S, Sidman RL, Shooter EM: Trembler mouse carries a point mutation in a myelin gene. *Nature* 1992; 356(6366): 241-4.
 33. Adlkofer K, Martini R, Aguzzi A, Zielasek J, Toyka KV, Suter U: Hypermyelination and demyelinating peripheral neuropathy in Pmp22-deficient mice. *Nat Genet* 1995; 11(3): 274-80.
 34. Huxley C, Passage E, Manson A, Putzu G, Figarella-Branger D, Pellissier JF, Fontes M: Construction of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A by pronuclear injection of human YAC DNA. *Hum Mol Genet* 1996; 5(5): 563-9.
 35. Chies R, Nobbio L, Edomi P, Schenone A, Schneider C, Brancolini C: Alterations in the Arf6-regulated plasma membrane endosomal recycling pathway in cells overexpressing the tetraspan protein Gas3/PMP22. *J Cell Sci* 2003; 116(Pt 6): 987-99.
 36. Atanasoski S, Scherer SS, Nave KA, Suter U: Proliferation of Schwann cells and regulation of cyclin D1 expression in an animal model of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *J Neurosci Res* 2002; 67(4): 443-9.
 37. Sancho S, Young P, Suter U: Regulation of Schwann cell proliferation and apoptosis in PMP22-deficient mice and mouse models of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain* 2001; 124(Pt 11): 2177-87.
 38. Sancho S, Magyar JP, Aguzzi A, Suter U: Distal axonopathy in peripheral nerves of PMP22-mutant mice. *Brain* 1999; 122 (Pt 8): 1563-77.
 39. Huxley C, Passage E, Manson A, Putzu G, Figarella-Branger D, Pellissier JF, Fontes M: Construction of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A by pronuclear injection of human YAC DNA. *Hum Mol Genet* 1996; 5(5): 563-9.
 40. Robertson AM, Perea J, McGuigan A, King RH, Muddle JR, Gabreels-Festen AA, Thomas PK, Huxley C: Comparison of a new pmp22 transgenic mouse line with other mouse models and human patients with CMT1A. *J Anat* 2002; 200(4): 377-90.
 41. Suter U, Welcher AA, Snipes GJ: Progress in the molecular understanding of hereditary peripheral neuropathies reveals new insights into the biology of the peripheral nervous system. *Trends Neurosci* 1993; 16(2): 50-6.
 42. Reiter LT, Murakami T, Koeuth T, Gibbs RA, Lupski JR: The human COX10 gene is disrupted during homologous recombination between the 24 kb proximal and distal CMT1A-REPs. *Hum Mol Genet* 1997; 6(9): 1595-603.
 43. Boerkoel CF, Inoue K, Reiter LT, Warner LE, Lupski JR: Molecular mechanisms for CMT1A duplication and HNPP deletion. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 883: 22-35.
 44. Badano JL, Inoue K, Katsanis N, Lupski JR: New polymorphic short tandem repeats for PCR-based Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication diagnosis. *Clin Chem* 2001; 47(5): 838-43.
 45. Latour P, Boutrand L, Levy N, Bernard R, Boyer A, Claustat F, Chazot G, Boucheraud M, Vandenberghe A: Polymorphic short tandem repeats for diagnosis of the Charcot-Marie-Tooth 1A duplication. *Clin Chem* 2001; 47(5): 829-37.
 46. Inoue K, Dewar K, Katsanis N, Reiter LT, Lander ES, Devon KL, Wyman DW, Lupski JR, Birren B: The 1.4-Mb CMT1A duplication/HNPP deletion genomic region reveals unique genome architectural features and provides insights into the recent evolution of new genes. *Genome Res* 2001; 11(6): 1018-33.
 47. Reiter LT, Murakami T, Koeuth T, Pentao L, Muzny DM, Gibbs RA, Lupski JR: A recombination hotspot responsible for two inherited peripheral neuropathies is located near a mariner transposon-like element. *Nat Genet* 1996; 12(3): 288-97.
 48. Hurler ME: Gene conversion homogenizes the CMT1A paralogous repeats. *BMC Genomics* 2001; 2(1): 11.
 49. Yamamoto M, Keller MP, Yasuda T, Hayasaka K, Ohnishi A, Yoshikawa H, Yanagihara T, Mitsuma T, Chance PF, Sobue G: Clustering of CMT1A duplication breakpoints in a 700 bp interval of the CMT1A-REP repeat. *Hum Mutat* 1998; 11(2): 109-13.
 50. Bishop AJ, Schiestl RH: Homologous Recombination and Its Role in Carcinogenesis. *J Biomed Biotechnol* 2002; 2(2): 75-85.
 51. Stankiewicz P, Park SS, Inoue K, Lupski JR: The evolutionary chromosome translocation 4:19 in Gorilla gorilla is associated with microduplication of the chromosome fragment syntenic to sequences surrounding the human proximal CMT1A-REP. *Genome Res* 2001; 11(7): 1205-10.
 52. Keller MP, Seifried BA, Chance PF: Molecular evolution of the CMT1A-REP region: a human- and chimpanzee-specific repeat. *Mol Biol Evol* 1999; 16(8): 1019-26.
 53. Pentao L, Wise CA, Chinault AC, Patel PI, Lupski JR: Charcot-Marie-Tooth type 1A duplication appears to arise from recombination at repeat sequences flanking the 1.5 Mb monomer unit. *Nat Genet* 1992; 2(4): 292-300.
 54. Han LL, Keller MP, Navidi W, Chance PF, Arnheim N: Unequal exchange at the Charcot-Marie-Tooth disease type 1A recombination hot-spot is not elevated above the genome average rate. *Hum Mol Genet* 2000; 9(12): 1881-9.
 55. Fabrizi GM, Cavallaro T, Taioli F, Orrico D, Morbin M, Simonati A, Rizzuto NM: Uncompaction in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1A with a point mutation of peripheral myelin protein-22. *Neurology* 1999; 53(4): 846-51.
 56. Joo IS, Ki CS, Joo SY, Huh K, Kim JW: A novel point mutation in PMP22 gene associated with a familial case of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with sensorineural deafness. *Neuromuscul Disord* 2004; 14(5): 325-8.
 57. Abe KT, Lino AM, Hirata MT, Pavanetto RC, Brotto MW, Marchiori PE, Zatz M: A novel stop codon mutation in the PMP22 gene associated with a variable phenotype. *Neuromuscul Disord* 2004; 14(5): 313-20.

58. Roa BB, García CA, Pentao L, Killian JM, Trask BJ, Suter U, Snipes GJ, Ortiz-López R, Shooter EM, Patel PI, et al: Evidence for a recessive PMP22 point mutation in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Nat Genet* 1993; 5(2): 189-94.
59. Roa BB, García CA, Suter U, Kulpa DA, Wise CA, Mueller J, Welcher AA, Snipes GJ, Shooter EM, Patel PI, et al: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Association with a spontaneous point mutation in the PMP22 gene. *Int J Neurol* 1991-1992; 25-26: 97-107.
60. Roa BB, García CA, Suter U, Kulpa DA, Wise CA, Mueller J, Welcher AA, Snipes GJ, Shooter EM, Patel PI, et al: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Association with a spontaneous point mutation in the PMP22 gene. *N Engl J Med* 1993; 329(2): 96-101.
61. Chance PF, Alderson MK, Leppig KA, Lensch MW, Matsunami N, Smith B, Swanson PD, Odelberg SJ, Distèche CM, Bird TD: DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Cell* 1993; 72(1): 143-51.
62. Yoshikawa H, Nishimura T, Nakatsuji Y, Fujimura H, Himoro M, Hayasaka K, Sakoda S, Yanagihara T: Elevated expression of messenger RNA for peripheral myelin protein 22 in biopsied peripheral nerves of patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Ann Neurol* 1994; 35(4): 445-50.
63. Kennerson ML, Nassif NT, Dawkins JL, DeKroon RM, Yang JG, Nicholson GA: The Charcot-Marie-Tooth binary repeat contains a gene transcribed from the opposite strand of a partially duplicated region of the COX10 gene. *Genomics* 1997; 46(1): 61-9.
64. Bernard R, Boyer A, Negre P, Malzac P, Latour P, Vandenberghe A, Philip N, Levy N: Prenatal detection of the 17p11.2 duplication in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: necessity of a multidisciplinary approach for heterogeneous disorders. *Eur J Hum Genet* 2002; 10(5): 297-302.
65. Bissar-Tadmouri N, Parman Y, Boutrand L, Deymeier F, Serdaroglu P, Vandenberghe A, Battaloglu E: Mutational analysis and genotype/phenotype correlation in Turkish Charcot-Marie-Tooth Type 1 and HNPP patients. *Clin Genet* 2000; 58(5): 396-402.
66. Dickson KM, Bergeron JJ, Shames I, Colby J, Nguyen DT, Chevet E, Thomas DY, Snipes GJ: Association of calnexin with mutant peripheral myelin protein-22 ex vivo: a basis for «gain-of-function» ER diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(15): 9852-7.
67. Young P, Stogbauer F, Wiebusch H, Lofgren A, Timmerman V, Van Broeckhoven C, Ringelstein EB, Assmann G, Funke H: PCR-based strategy for the diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Neurology* 1998; 50(3): 760-3.
68. Krajewski KM, Lewis RA, Fuerst DR, Turansky C, Hinderer SR, Garbern J, Kamholz J, Shy ME: Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain* 2000; 123 (Pt 7): 1516-27.
69. Kovach MJ, Lin JP, Boyadjev S, Campbell K, Mazzeo L, Herman K, Rimer LA, Frank W, Llewellyn B, Wang Jabs E, Gelber D, Kimonis VE: A unique point mutation in the PMP22 gene is associated with Charcot-Marie-Tooth disease and deafness. *Am J Hum Genet* 1999; 64(6): 1580-93.
70. Sanders CR, Ismail-Beigi F, McEnery MW: Mutations of peripheral myelin protein 22 result in defective trafficking through mechanisms which may be common to diseases involving tetraspan membrane proteins. *Biochemistry* 2001; 40(32): 9453-9.
71. Attardi LD, Reczek EE, Cosmas C, Demicco EG, McCurrach ME, Lowe SW, Jacks T: PERP, an apoptosis-associated target of p53, is a novel member of the PMP-22/gas3 family. *Genes Dev* 2000; 14(6): 704-18.
72. Combarros O, Calleja J, Polo JM, Berciano J: Prevalence of hereditary motor and sensory neuropathy in Cantabria. *Acta Neurol Scand* 1987; 75(1): 9-12.
73. Harding AE, Thomas PK: Genetic aspects of hereditary motor and sensory neuropathy (types I and II). *J Med Genet* 1980; 17(5): 329-36.
74. Berghoff C, Berghoff M, Leal A, Morera B, Barrantes R, Reis A, Neundorfer B, Rautenstrauss B, Del Valle G, Heuss D: Clinical and electrophysiological characteristics of autosomal recessive axonal Charcot-Marie-Tooth disease (ARCMT2B) that maps to chromosome 19q13.3. *Neuromuscul Disord* 2004; 14(5): 301-6.
75. Tang BS, Luo W, Xia K, Xiao JF, Jiang H, Shen L, Tang JG, Zhao GH, Cai F, Pan Q, Dai HP, Yang QD, Xia JH, Evgrafov OV: A new locus for autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2 (CMT2L) maps to chromosome 12q24. *Hum Genet* 2004; 114(6): 527-33.
76. Phillips LH, Kelly TE, Schnatterly P, Parker D: Hereditary motor-sensory neuropathy (HMSN): possible X-linked dominant inheritance. *Neurology* 1985; 35(4): 498-502.
77. Fain PR, Barker DF, Chance PF: Refined genetic mapping of X-linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Am J Hum Genet* 1994; 54(2): 229-35.
78. Bergoffen J, Trofatter J, Pericak-Vance MA, Haines JL, Chance PF, Fischbeck KH: Linkage localization of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Am J Hum Genet* 1993; 52(2): 312-8.
79. Kim HJ, Sohn KM, Shy ME, Krajewski KM, Hwang M, Park JH, Jang SY, Won HH, Choi BO, Hong SH, Kim BJ, Suh YL, Ki CS, Lee SY, Kim SH, Kim JW: Mutations in PRPS1 which encodes the phosphoribosyl pyrophosphate synthetase enzyme critical for nucleotide biosynthesis, cause hereditary peripheral neuropathy with hearing loss and optic neuropathy (cmtx5). *Am J Hum Genet* 2007; 81(3): 552-8.
80. Othmane BK, Loeb D, Hayworth-Hodgite R, Hentati F, Rao N, Roses AD, Hamida MB, Pericak-Vance MA, Vance JM: Physical and genetic mapping of the CMT4A locus and exclusion of PMP-2 as the defect in CMT4A. *Genomics* 1995; 28: 286-90.
81. Balestrini MR, Cavaletti G, D'Angelo A, Tredici G: Infantile hereditary neuropathy with hypomyelination: report of two siblings with different expressivity. *Neuropediatrics* 1991; 22(2): 65-70.
82. Warner LE, Mancias P, Butler IJ, McDonald CM, Keppen L, Koob KG, Lupski JR: Mutations in the early growth response 2 (EGR2) gene are associated with hereditary myelinopathies. *Nat Genet* 1998; 18(4): 382-4.
83. Gabreels-Festen A: Dejerine-Sottas syndrome grown to maturity: overview of genetic and morphological heterogeneity and follow-up of 25 patients. *J Anat* 2002; 200(4): 341-56.
84. Potocki L, Chen KS, Park SS, Osterholm DE, Withers MA, Kimonis V, Summers AM, Meschino WS, Anyane-Yeboha K, Kashork CD, Shaffer LG, Lupski JR: Molecular mechanism for duplication 17p11.2- the homologous recombination reciprocal of the Smith-Magenis microdeletion. *Nat Genet* 2000; 24(1): 84-7.
85. Mansfield ES, Vainer M, Harris DW, Gasparini P, Estivill X, Surrey S, Fortina P: Rapid sizing of polymorphic microsatellite markers by capillary array electrophoresis. *J Chromatogr A* 1997; 781(1-2): 295-305.
86. Shaffer LG, Kennedy GM, Spikes AS, Lupski JR: Diagnosis of CMT1A duplications and HNPP deletions by interphase FISH: implications for testing in the cytogenetics laboratory. *Am J Med Genet* 1997; 69(3): 325-31.
87. Choi JR, Lee WH, Sunwoo IN, Lee EK, Lee CH, Lim JB: Effectiveness of real-time quantitative PCR compare to repeat PCR for the diagnosis of Charcot-Marie-Tooth Type 1A and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Yonsei Med J* 2005; 46(3): 347-52.
88. Gibbons B, Datta P, Wu Y, Chan A, Al Armour J: Microarray MAPH: accurate array-based detection of relative copy number in genomic DNA. *BMC Genomics* 2006; 7: 163-70.
89. Arenas-Sordo ML, Hernández-Zamora E, Gómez-Ortega R, Valdés-Flores M, Lona-Pimentel S, Castillo-Herrera M: Molecular study of a Mexican family with PMP22 duplication and a great phenotypic variability. *Cir Cir* 2008; 76(5): en prensa.

90. Hernández-Zamora E, Arenas-Sordo ML, Escobar Cedillo RE, González Huerta NC, Leyva García N, Maldonado-Rodríguez R: Strategies for clinical and molecular diagnosis of Charcot-Marie-Tooth 1A among Mexican patients. *Gac Med Mex* 2007; 143(5): 383-9.
91. Hernández-Zamora E, Arenas-Sordo ML, Maldonado-Rodríguez R: Capillary electrophoresis for detection of PMP22 gene duplication. Study in Mexican patients. *Electrophoresis* 2008; 29(7): 1582-4.
92. Hernández-Zamora E, Arenas-Sordo ML, Maldonado-Rodríguez R: Design of microarrays by virtual hybridization for the study of variants in the sites REP-CMT1A. *Gac Med Mex* 2008; 144(1): 1-6.
93. Kochanski A: Charcot-Marie-Tooth disorders: past, today and tomorrow. *Neurol Neurochir Pol* 2006; 40(4): 327-35.
94. Cassis ZN, Bild GS, Murguía CA: Enfermedad de Charcot Marie Tooth (Neuropatía Hereditaria Sensitivo Motora, NHSM). Manifestaciones clínicas y su tratamiento ortopédico en 21 pacientes. *Rev Mex Ortop Traum* 1997; 11(1): 19-22.
95. Passage E, Norreel JC, Noack-Fraissignes P, Sanguedolce V, Pizant J, Thirion X, Robaglia-Schlupp A, Pellissier JF, Fontes M: Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med* 2004; 10(4): 396-401.
96. Reilly MM, de Jonghe P, Pareyson D: 136th ENMC International Workshop: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT1A) 8-10 April 2005, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2006; 16(6): 396-402.
97. Grandis M, Shy ME: Current Therapy for Charcot-Marie-Tooth Disease. *Curr Treat Options Neurol* 2005; 7(1): 23-31.