

Hipoacusia asociada en pacientes con Charcot-Marie-Tooth

Martín Salazar V*

RESUMEN. Los pacientes con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) se caracterizan por padecer una enfermedad hereditaria neurodegenerativa del sistema nervioso periférico asociado con la debilidad y atrofia distal en las extremidades inferiores, disminución de la sensación y ausencia de reflejos. La hipoacusia no es rara en pacientes con CMT, considerándose que la neuropatía desmielinizante afecta al octavo par craneal, produciendo hipoacusia sensorio-neural evidenciada por medio de estudios de una audiometría, así como por medio de la respuesta auditiva de tallo cerebral. La hipoacusia clínicamente significativa no se ha identificado en pacientes con la duplicación PMP22. La hipoacusia ha sido documentada en alteraciones más complejas con herencia autosómica recesiva en combinación con la atrofia óptica, así como una neuropatía distal sensoriomotora. Varios estudios se han realizado sistemáticamente involucrando los sistemas visual o acústico en CMT, el cual es considerado esencialmente una neuropatía periférica.

Palabras clave: Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, genética molecular, diagnóstico, neurofisiología, tratamiento.

ABSTRACT. Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) patients displays a hereditary neurodegenerative disease of the peripheral nervous. Typical features consist of distal muscle weakness and atrophy, impaired sensation and absent or hyporeactive deep tendon reflexes. In several cases, neurophysiological studies may confirm a decrease in auditive function identifying sensorineural hypoacusis.

Clinically relevant hypoacusis has not been identified in patients displaying duplication of PMP22, instead hypoacusis has been documented in more complex conditions with heredity autosomal recessive that involves optical atrophy.

Key words: Charcot-Marie-Tooth disease, molecular genetics, diagnosis, neurophysiology, treatment.

Los pacientes con Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) se caracterizan por padecer una enfermedad hereditaria neurodegenerativa del sistema nervioso periférico asociada con la debilidad y atrofia distal en las extremidades inferiores, disminución de la sensación y ausencia de reflejos. Basados en la velocidad de conducción nerviosa, a los pacientes con CMT se les puede dividir en dos grandes categorías: CMT tipo 1 (desmielinizante, caracterizada por disminución de la velocidad de la conducción nervio-

sa) y CMT tipo 2 (axonal, caracterizada por una velocidad de conducción nerviosa relativamente normal). La revisión bibliográfica de Karin Neijenhuis et al señaló que la hipoacusia no es rara en pacientes con CMT, considerándose que la neuropatía desmielinizante afecta al octavo par craneal, produciendo hipoacusia sensorio-neural evidenciada por medio de estudios de una audiometría, así como por medio de la respuesta auditiva de tallo cerebral. Sin embargo, en el estudio de Neijenhuis et al no se pudo evidenciar en su población un proceso de desmielinización en el VIII.¹ Para otros autores, la hipoacusia en pacientes con Charcot-Marie-Tooth es una entidad clínicamente rara descrita sólo en unas cuantas familias. Se ha asociado con mutaciones puntuales en los genes PMP22, MPZ, y Cx-32. La hipoacusia clínicamente significativa no se ha identificado en pacientes con la duplicación PMP22. El análisis genético en los familiares con neuropatía periférica e hipoacusia es importante para entender la patología en la neuropatía heredada. Nyamkhishig Sambughin et al asocian una

* Instituto Nacional de Rehabilitación.

Dirección para correspondencia:
Martín Salazar V
Moras No. 205 Dpto. 1,
Col del Valle, México, D.F.
Teléfono: 5575 6489.

Recibido: 13 de Marzo del 2009

Aceptado con modificaciones: 20 de Abril del 2009

mutación relacionada a la delección 12-bp en el gen PMP22. Esta mutación se hereda en forma autosómica dominante que resulta en la delección de cuatro aminoácidos en el límite del dominio transmembrana, así como con el componente extracelular de PMP22. Es posible que la localización de la mutación en el gen PMP22 sea la única razón para este fenotipo. Se especula que algunas mutaciones en el dominio transmembrana PMP22 son las que pueden estar asociadas a la neuropatía auditiva.² Por otro lado, la asociación en una CMT1X con una mutación (Asn205Ser) en el cuarto dominio transmembrana en el gen Cx32, descubrió alteraciones subclínicas de la vía del sistema nervioso central. Además de encontrarse una neuropatía periférica, se observaron alteraciones en algunas vías del sistema nervioso central sensorial evidenciada por medio de PEV, PATC, así como pruebas de la conducción nerviosa motora central. Todos los pacientes masculinos tuvieron prolongación de la latencia de los PEV, así como en los PATC con una alteración de la vía periférica con una prolongación de la latencia interpico I-III, así como alteración de la vía central (con una latencia interpico III-V anormal). Una neuropatía periférica nerviosa auditiva (latencia interpico anormal I-III IPL, pérdida del pico II, y ausencia del pico III). El mecanismo exacto molecular produce la patología con una alteración predominantemente de la mielina del nervio periférico con menor extensión a la mielina central. La expresión del patrón de CX32 se encontró en las células de Schwann donde las conexiones en la región paranodal difieren de las del sistema nervioso central donde se expresó en la región internodal, así como en los oligodendrocitos. Se desconoce la razón para este patrón diferente de expresión. Sin embargo, varias conexinas se expresan tanto en el sistema nervioso central como en el sistema nervioso periférico, de tal manera que se produce una sustitución de la función de la conexina 32 por otra. La mutación Gly199Arg en la cuarta región transmembrana, se ha descrito, influye en la formación de los canales. Los estudios celulares y de biología molecular son esenciales para determinar los cambios en el sistema nervioso central y periférico que causan la desmielinización en pacientes con CMT con mutaciones en la conexina 32 para valorar la influencia de la variación genética en el fenotipo de CMT1X.^{3,7}

En una familia coreana con una variante rara fenotípica de CMT (polineuropatía con hipoacusia y neuropatía óptica) con una herencia recesiva ligada al X, el cuadro clínico asociado se caracteriza por ser de inicio súbito en la infancia con déficit motor y dos de cinco pacientes se asociaban a retraso mental. En los pacientes con el síndrome de Cowchock asociado a una herencia recesiva ligada al X con hipoacusia y retraso mental se identificó alteración en el locus Xq24-q26. La hipoacusia puede generarse en los pacientes con mutaciones en el gen causante de CMT. Varios estudios se han realizado sistemáticamente involucrando los sistemas visual o acústico en CMT, el cual es considerado esencialmente una neuropatía periférica. Se reportó el gen GJB3, un gen no asociado a un síndrome en quienes se observó además neuropatía periférica.⁴

Nicholson et al explicaron la prolongación de la onda I en la NHSM por una lesión en la parte distal del VII par craneal. Pareyson et al reportaron prolongación de la onda I y del intervalo de la onda I-III en los PATC. El producto del gen PMP22 se expresa más abundantemente en la cóclea que en el cerebro, lo que sugiere elementos que indican una alteración más periférica. La proteína PMP22 se expresa particularmente más en el sistema nervioso periférico. El mensajero RNA se produce sobre todo por las células de Schwann, aunque también puede encontrarse en el sistema nervioso central donde no se detectó la proteína PMP22. El proceso de sobreexpresión o disminución de la expresión de esta proteína se asocia con la disfunción nerviosa secundaria a un proceso de desmielinización. En vista de la importante expresión coclear de PMP22, la disfunción auditiva se puede interpretar de esta manera. La desmielinización de las terminaciones nerviosas auditivas de la parte distal puede explicar el mecanismo de pérdida de la audición.⁵

En 1996 se reportó una en gitanos búlgaros con una neuropatía hereditaria sensoriomotora con hipoacusia con una herencia autosómica recesiva. Los primeros casos se identificaron en la localidad de Lom en el Noroeste de Bulgaria. El cuadro clínico de la neuropatía sensoriomotora de Low (con hipoacusia) se caracteriza por ser una neuropatía que inicia con una alteración de la marcha en la primera década de la vida, seguida por debilidad de los

miembros superiores en la segunda década de la vida. El predominio del déficit motor es mayor que el sensitivo, pero ambos predominan en las extremidades inferiores. Todas las modalidades se afectan. Las deformidades del pie son frecuentes, presentándose hasta en 49% de los individuos. La escoliosis fue evidente en 21%. La limitación motora puede ser incapacitante con ataxia y cambios acrodistróficos. La hipoacusia sensorineural se desarrolla en la tercera década de la vida. La asociación con una herencia autosómica recesiva es fuerte. Se ha reportado en pacientes con NHSM I o NHSM II secundaria a la disfunción del VII par. La hipoacusia ha sido documentada en alteraciones más complejas con herencia autosómica recesiva en combinación con la atrofia óptica, así como una neuropatía distal sensoriomotora. Por otro lado, también se ha reportado con la neuropatía ligada al X acompañada por retraso mental. En todos los casos de la NHSM se re-

portó hipoacusia sensorineural, aunque en un paciente búlgaro y en otros dos italianos se asoció con un componente conductivo evidenciado gracias a la pérdida del reflejo estapedial. Los resultados de los PATC describieron incremento de la latencia de la onda I, así como de la latencia interpico. Además, los estudios de electrodiagnóstico con neuroconducción motora describieron una reducción severa de la velocidad de conducción nerviosa, demostrando que este tipo de neuropatía es clásicamente desmielinizante, afectando tanto a los músculos distales como proximales. La desmielinización se confirmó con la biopsia de nervio sural asociada con una pérdida importante axonal. La desmielinización puede ser primaria asociada a la disfunción de las células de Schwann o secundaria a la atrofia axonal. El análisis genético de la NHSM demostró una herencia autosómica recesiva mapeada, el cromosoma 8q24, donde hasta ahora no se han localizado genes de mielina.⁶

Bibliografía

1. Nyamkhishig Sambughin, Astrid de Bantel, Shona McWilliams, Kumaraswamy Sivakumar. Deafness and CMT disease associated with a novel four amino acid deletion in the PMP22 gene. *Neurology* 2003; 60: 506-508.
2. Neijenhuis K, Beynon A, Snik A, van Engelen B, van den Broek P. Auditory processing in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Otology & Neuro-otology* 2003; 24: 872-877.
3. Bähr M, Andres F, Timmerman V, Nelis ME, Van Broeckhoven C, Dichgans J. Central visual, acoustic, and motor pathway involvement in a Charcot-Marie-Tooth family with an Asn205Ser mutation in the connexin 32 gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 202-206.
4. Kim HJ, Hong SH, Ki CS, Kim BJ, Shim JS, Cho SH, Park JH, Kim JW. A novel locus for X linked recessive CMT with deafness and optic neuropathy maps to Xq21.32-q24. *Neurology* 2005; 64: 1964-1967.
5. Verhagen WIM, Huygen PLM, Gabree ls-Festen AAWM, Engelhart M, van Mierlo PJWB, van Engelen BGM. Sensorineural hearing impairment in patients with Pmp22 duplication, deletion, and frameshift mutation. *Otology & Neurotology* 2005; 26: 405-414.
6. Kalaydjieva L, Nikolova A, Turnev I, Petrova J, Hristova A, Ishpekova B, Petkova I, Shmarov A, Stancheva S, Middleton L, Merlini L, Trogu A, Muddle JR, King RHM, Thomas PK. Hereditary motor and sensory neuropathy-Lom, a novel demyelinating neuropathy associated with deafness in gypsies. Clinical, electrophysiological and nerve biopsy findings. *Brain* 1998; 121: 399-408.
7. Szigeti K, García 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.

www.medigraphic.com