

Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Iñiguez Landín. Holguín

ACTUALIDAD GENETICA Y CLINICA EN LAS POLINEUROPATIAS SENSORIMOTORAS HEREDITARIAS

*. Dr. Luis A. Molina Martín. 10 de Octubre Núm.11 entre Sol y Luz. Reparto Luz. Holguín.
Teléfono: 481013 ext. 401 lmolina@crystal.hlg.sld.cu

**Prof. Dra. Marcia Avila Oliva. Calle 58 CMf 29 Alcides Pino. Holguín.

***Dr. Julio César Molina Martín. 10 de Octubre Núm.11 entre Sol y Luz Reparto luz. Holguín
jmartin1980@yahoo.es

**** Dra. Yaimara Hernández Silva. 10 de Octubre Núm.11 entre Sol y Luz. Reparto Luz
Holguín yaimarahdez@hotmail.com

*****Dr.Reinaldo Mustelier Bécquer. 20 de Mayo NÚM. 710 Apto. 5 e/ Ayestarán y Panchito
Gómez. Cerro. Ciudad de La Habana. Teléfono: 8776564 rmusteli@infomed.sld.cu

*****Dr.Joel Gutiérrez Gil. Calixto García 355 e/ Céspedes y Agramonte, Regla, Ciudad de La
Habana. Teléfono:979537 jgut@infomed.sld.cu

*Especialista Primer Grado en Neurología. Hospital Lucía Iñiguez Landín. Instructor

**Especialista Primer Grado Medicina General integral. Diplomada en Neurología.
Vicedirectora Higiene Epidemiología Policlínico docente Alcides Pino. Holguín

***Médico General

****Médico General

*****.Especialista Segundo Grado Neurología. Profesor auxiliar. Secretario del Grupo Nacional
de Neurología. Instituto de Neurología y Neurocirugía.

***** Especialista Segundo Grado Neurofisiología Clínica. Jefe Departamento de Neurofisiología del Instituto de Neurología y Neurocirugía.

RESUMEN

Como objetivo hemos tenido el ampliar el conocimiento en el tema de las polineuropatías sensorimotoras hereditarias y mostrar los aportes de la genética molecular en la clasificación de esta enfermedad. En el desarrollo, revisamos el tema de las polineuropatías sensorimotoras hereditarias partiendo desde sus primeras descripciones. Se hace énfasis en la generalidad del cuadro clínico, seleccionando inicialmente la clasificación de Dyck & Lambert para luego detallar el gran paso generado por los avances de la genética molecular en la clasificación exacta de este grupo de desórdenes de los nervios periféricos. Se establece como regla para clasificarlo la naturaleza de la polineuropatía, dividiéndola en Desmielinizante y Axonal. En cada uno de estos dos grupos se explica claramente el patrón de herencia (A. Dominante, A recesiva, Ligada al Cromosoma X) con sus respectivas mutaciones y productos proteicos alterados. Conclusiones: Las neuropatías sensorimotoras son un gran síndrome, en el cual la existencia de múltiples mutaciones explica la gran variabilidad en el cuadro clínico y en la expresión de esta enfermedad. El diagnóstico exacto de estas neuropatías parece estar muy ligado a la genética molecular, por lo que la clasificación de Dyck y Lambert es la de mayor utilidad para una correcta interpretación clínica de este síndrome.

Palabras clave: CMT, Polineuropatías Hereditarias sensorimotoras, Charcot Marie Tooth, NHMS.

INTRODUCCION

Hace más de un siglo que Jean Martín Charcot y Pierre Marie en Francia 1 y H. Tooth en Inglaterra 2 describieran con detalles una nueva forma de atrofia muscular progresiva que denominaran "atrofia muscular peroneal", lo que hoy conocemos como síndrome de Charcot Marie Tooth. La enfermedad tenía un carácter familiar, los síntomas comenzaban en la infancia con debilidad y atrofia de la musculatura peronea y la progresión era lenta.

Pocos años después, Dejérine y Sottás describieron una neuropatía en dos hermanos: en la hermana, los síntomas debutaron en la infancia con retraso del inicio de la marcha hasta los tres años. Estos desarrollaron importantes atrofas distales y alteraciones sensitivas de la coordinación. En el hermano, la enfermedad comenzó a los 14 años y su curso fue menos grave. En ambos casos los nervios estaban hipertróficos. 3

En 1926, Roussy. G y Lévy. G publicaron las características clínicas de siete miembros de

una familia con veinte afectos. 4 El síndrome era semejante al descrito por Charcot Marie Tooth, salvo que la atrofia no existía o era mínima, la sensibilidad era normal y los cuatro pacientes mostraban un temblor al ejecutar los movimientos.4

En 1968, Dyck y Lambert a partir de un estudio prospectivo de familias con neuropatías hereditarias clasificaron a este tipo de pacientes en dos grandes grupos según la velocidad de conducción y la biopsia del nervio sural. 5,6

El tipo 1 (CMT1) o neuropatía hereditaria motora y sensitiva tipo 1 (NHMS I) cursaba con velocidad de conducción *enlentecida* y en la biopsia del nervio sural se encontró desmielinización segmentaria y en algunos casos hipertrofia; en el tipo 2 (CMT2) o neuropatía hereditaria motora y sensitiva (NHMS II), la velocidad de conducción estaba normal o relativamente conservada y los hallazgos de la biopsia eran compatibles con una neuropatía axonal.

Los casos de herencia recesiva o esporádicos semejantes al tipo 1, pero más agresivos los denominaron enfermedad de Dejerine Sottás o neuropatía hereditaria motora y sensitiva tipo 3 (NHMS III). 5,6

DESARROLLO

La enfermedad de Charcot Marie Tooth, más que una entidad propia es un gran síndrome en el que se reúnen los desórdenes hereditarios más frecuentes del sistema nervioso periférico y se estima una frecuencia de 1/2500 individuos; 7, 8 los síntomas se inician generalmente en la primera y segunda década de vida.

Es la debilidad bilateral y simétricamente progresiva de los músculos distales de las extremidades su característica inicial. Esta comienza por los pies y piernas y lleva a cambios evidentes en la forma de caminar. 7,8, 9

La atrofia de la musculatura peronea se hace bien intensa a medida que progresa la enfermedad, puede interesar toda la pierna y llegar hasta el tercio inferior del muslo, aspecto que ha sido denominado en la literatura como "patas de cigüeñas o botella de champagne invertida".

Estos cambios del trofismo no son exclusivos de las piernas, sino que en etapas más avanzadas de la enfermedad se afectan los músculos intrínsecos de las manos y del tercio distal del antebrazo. Las deformidades esqueléticas son también síntomas y signos llamativos, siendo el pie cavo, los dedos en martillo y la escoliosis los más constantes. Los síntomas sensitivos son raros, pero la sensibilidad para la vibración está disminuida

frecuentemente.7, 8, 9

Existe un amplio rango de variabilidad en la presentación clínica y severidad entre individuos no relacionados, 6, 7 entre miembros de una misma familia, 8 incluso entre gemelos.9,10

Esta variabilidad está dada por las diferencias en las edades de presentación, la severidad de las zonas afectadas y la velocidad de progresión de los síntomas.7 Existe una gran variedad de fenotipos que han sido relacionados con las características genotípicas por algunos autores.7, 8,11

Estas neuropatías se clasifican desde el punto de vista práctico, de acuerdo con su patrón de herencia en autosómicas dominantes, autosómicas recesivas y ligadas al cromosoma X. 7, 8, 9, 10 Estos tres tipos de patrones de herencia pueden ser subdivididos teniendo en cuenta la naturaleza de la neuropatía en *desmielinizantes y axonales*.7,8

Tratando de relacionar los fenotipos con la mutación genética se han descrito varias formas de CMT. El tipo 1 representa a un grupo de desórdenes, en los cuales la herencia es autosómica dominante, las características clínicas, fisiológicas y la anatomía patológica señalan el carácter desmielinizante. 11

La mayoría de los pacientes pertenecen al grupo CMT1A (90%); este grupo puede ser por una duplicación del gen de la *PMP22* en el cromosoma *17p11.2-12* ó menos frecuente una mutación puntual en el mismo locus. 7, 8, 9, 10, 11

El resto y mayoritario grupo de pacientes que presenta la duplicación, inicia sus síntomas en la primera década de la vida o temprano en la segunda.7, 8, 9 En los niños, las primeras manifestaciones de la enfermedad son las dificultades para caminar, provocadas por la debilidad de los músculos de las piernas y los pies; ocasionalmente, algunos pacientes nacen con deformidades que incluyen dedos en palillo de tambor. 7

Los pacientes mayores acuden al médico quejándose de anormalidades para la marcha, las deformidades de los pies y la pérdida del equilibrio.5, 6, 7 La debilidad comienza por los pies y las piernas; como resultado el paciente tropieza frecuentemente con los objetos en el suelo y se tuerce sus tobillos.

La caída del pie en cada paso fuerza al paciente a flexionar la cadera y la rodilla que lo hacen realizar un verdadero *steppage*.5, 6, 7, 8, 9 El pie cavo no es una deformidad que se presenta tempranamente, pero sí con frecuencia en edades avanzadas de la vida.

La atrofia de la musculatura distal de la pierna puede, en algunos casos, ser enmascarada por un engrosamiento de las capas de tejido subcutáneo. 7 Los calambres musculares y dolores en región lumbar son síntomas frecuentemente referido por parte de los pacientes después de

largas caminatas. La pobre tolerancia al frío parece estar relacionada con la disminución de la masa muscular. 7

La debilidad de la musculatura intrínseca de la mano no está relacionada con la severidad en los miembros inferiores ni con la edad del paciente. La conservación de la musculatura extrínseca de la mano hace que exista una sobreextensión de las articulaciones proximales de los dedos; a este hecho se suma la atrofia de la musculatura intrínseca de las manos, que conlleva a un aumento de la flexión de las falanges distales y medias de los dedos. 7, 9

El temblor es un síntoma frecuentemente descrito (40%) y parece estar relacionado con la debilidad muscular o con la coexistencia de un temblor esencial.¹² El engrosamiento del nervio auricular mayor puede hacerse visible a la más simple observación; ésta es una característica predominante en 20% a 25% de los pacientes, sobre todo en el sexo masculino; otros nervios como el cubital y peroneo pueden ser palpados con una consistencia anormal en un gran número de pacientes. 7

Los reflejos osteotendinosos desaparecen, siendo los aquíleanos los más afectados, seguidos por los patelares y los de miembros superiores. La respuesta plantar a menudo es flexora o simplemente no aparece. En el examen de la sensibilidad dolorosa puede apreciarse en algunos pacientes una hipoestesia en una distribución en medias y guantes, pero es la disminución de la sensibilidad vibratoria el hallazgo más frecuentemente encontrado. 7, 9, 10

La displasia de la cadera ha sido descrita con diferentes grados de severidad, sobre todo aquellos en que los síntomas comenzaron antes de la adolescencia; el dolor y la limitación funcional que acompaña a estos casos en ocasiones obligan al médico a su corrección quirúrgica. 13

Han sido descritas otras condiciones asociadas y de origen genético independiente: paraparesias espásticas, sordera, atrofia óptica, neurofibromatosis tipo 1.⁷ El embarazo y el parto puede exacerbar los síntomas en 50% de las mujeres afectas tempranamente, no siendo esto una característica evidenciable en aquellas en que la enfermedad tiene un comienzo más tardío. 14

En los estudios de electrofisiología, la velocidad de conducción motora está *enlentecida* con un valor de corte en el nervio mediano menor de 38 m/s. 9, 10 La biopsia del nervio sural muestra signos de desmielinización y remielinización con la formación de "bulbos de cebollas" que se corresponden a engrosamientos concéntricos de las prolongaciones de las células de Schwann. 5, 6, 9, 10.

El síndrome de Rousy Lévy representa otra variante fenotípica de la duplicación del gen de la PMP 22; este síndrome fue descrito en pacientes con pies cavo, debilidad distal, arreflexia, temblor en las extremidades superiores, alteraciones de la sensibilidad distalmente y ataxia a

la marcha. 15

Se han reportado otros fenotipos de presentación para este tipo de mutación, en las que se incluyen una forma con hipertrofia gemelar (16) y el síndrome de Davidenkow; este último descrito por el autor en 1939 y hoy lleva su nombre.¹⁷ Se caracteriza por debilidad escapulooperonea acompañada de pie cavo, arreflexia y alteraciones de la sensibilidad distalmente. En la actualidad, se ha podido corroborar que las características de la anatomía patológica, la electrofisiología y los estudios moleculares corresponden con una neuropatía tipo CMT1A. 7, 8

Se conoce que la mutación puntual del gen de la PMP 22 puede expresarse con una neuropatía sensorimotora severa desde la infancia, en la que las velocidades de conducción son menores de 10m/s; de hecho este tipo de mutación ha sido encontrada en pacientes con el fenotipo de DeJérine Sotas.^{7, 8.}

Los pacientes con (CMT1B) representan menos de 10% de los pacientes con CMT1. ¹⁴ Actualmente más de 29 mutaciones en la proteína cero (MPZ) han sido descritas en el cromosoma 1q22. Clínicamente se identifica como un síndrome de DeJérine Sottás (DS) o la neuropatía por hipomielinización congénita (HC). 7,18

Una edad de comienzo más temprana, con dificultad para la marcha, debilidad proximal de las piernas y velocidad de conducción con gran lentitud son los puntos diferenciales con el CMT 1A. Esta forma también tiene una gran variabilidad de los síntomas y el diagnóstico sólo puede confirmarlo el estudio del ADN. 7,8

El síndrome de (DS) o NHSM III fue originalmente descrito como una neuropatía hipertrófica intersticial de la infancia, la edad de aparición, la presencia de nervios engrosados. En esta forma, la severa afectación clínica y la elevación de las proteínas en el LCR sugerían el diagnóstico. Sin embargo, hoy se ha podido confirmar la presencia de este mismo fenotipo en una mutación puntual del PMP 22, por lo cual este síndrome puede ser expresión fenotípica de CMT1A o CMT1B. 7 ,8

La hipomielinización congénita es un síndrome clínico caracterizado por hipotonía infantil severa debido a la debilidad muscular, arreflexia y gran *enlentecimiento* de las velocidades de conducción.¹⁹ En casos severos, artrogriposis múltiples de las articulaciones y contracturas han sido descritos. ²⁰

La biopsia del nervio sural muestra una hipomielinización sin formación de bulbos de cebollas. Algunos casos son clínicamente similares al DS. Un análisis mutacional de pacientes con HC ha identificado una mutación nueva en el gen de la MPZ. Estos hallazgos sugieren que lo mismo el DS y la HC forman parte de fenotipo clínico de la forma desmielinizante CMT1B y no entidades clínico patológicas distintas. 7

Existe un grupo de familias con el mismo fenotipo y características electrofisiológicas del CMT1A, pero la determinación de la mutación se encuentra en otro locus 16p13.1-p12.3, donde al parecer el gen candidato a ser evaluado es el de una proteína de membrana epitelial (EMP-2), para la cual se ha reservado la terminología de (CMT1C). 21

Existen un grupo de familias, en la cual se ha descrito un fenotipo parecido al CMT1A con debilidad distal progresiva en miembros inferiores, con edad de inicio de los primeros síntomas en la segunda década de la vida y velocidades de conducción nerviosa en el rango de 26 a 42 m/s.

En éstas, los estudios moleculares demuestran una mutación 10q21.1-q22.1 en el gen EGR2 (Krox20).²² Esta misma mutación se ha encontrado en familias que se habían descrito por el cuadro clínico como HC congénitas o síndrome de DS. 23

En un análisis clínico y genético de las neuropatías motoras y sensitivas (NHSM), Harding y Thomas ²⁴ identificaron que las formas autosómicas recesivas podían comportarse como desmielinizante o axonales.

En la literatura, se recoge con mucha frecuencia que todas las formas recesivas son CMT 4; sin embargo, coincidimos con los autores que esta clasificación no sería de mucha utilidad si no se tiene en cuenta la naturaleza desmielinizante o no de la neuropatía;²⁵ ambas formas tienen una herencia autosómica recesiva. 26, 27, 7, 8

Sólo con el fin del mantener lo convencional de la nomenclatura, mantendremos el término de CMT4 para las formas recesivas, pero específicamente para aquellas desmielinizantes.

En este grupo la primera descrita, CMT 4^a, fue identificada en una familia Tunesina, en la que la aparición de los síntomas sucedía antes de los dos años de edad con severa atrofia y debilidad en las extremidades y rápida progresión a la discapacidad. En estas familias la mutación fue determinada en el cromosoma 8q21.1 y el gen dañado al parecer es el GDA-P1 (Ganglioside induced differentiation associated protein 1). 28

Una neuropatía con desdoblamiento focales de la mielina de longitud variable (CMT4B1), ha sido descrita ^{29, 30, 31} con una prevalencia mayormente reportada en poblaciones Italianas y de Arabia Saudita.³² La velocidad de conducción está reducida a 10 a 15 m/s. Este desorden ha sido localizado en el cromosoma 11q23.1 con afectación del gen que codifica la proteínamyotubularin relacionado con la proteína 2(MTMR2).³⁰

En algunas familias con características clínicas parecidas, pero donde se ha excluido el locus anterior y se ha determinado un nuevo locus 11p15 para clasificarlas como CMT4B2, éstas tienen una prevalencia mayor en familias tunesinas y Japonesas,³² con una edad de inicio en

la primera o segunda década de la vida.

Le Guern et al y Kessali *et al*³³ reconocieron dos familias Argelinas portadoras de una polineuropatía sensorimotora, (CMT 4C), sin afectación del sistema nervioso central y de comienzo en la infancia con una mutación en el cromosoma 5q23-33. Las características más llamativas fueron las deformidades esqueléticas en especial la escoliosis severa de inicio temprano. El gen mutado en estos casos es el ERG1 (early growth response 1).³⁴

La neuropatía motora sensitiva hereditaria tipo Lom´ con una herencia recesiva fue inicialmente identificada en familias de Búlgaros Gitanos.³⁵ Esta neuropatía (CMT4D) tipo Lom tiene como manifestaciones más importantes: pérdida de la sensibilidad distal en miembros inferiores y deformidad de los pies y hacia la tercera década de la vida comienza a notar el paciente una sordera neurosensorial.³⁶ La mutación ha sido mapeada en el cromosoma 8q24.³⁵

La (CMT4E) es otra forma de neuropatía con herencia recesiva de comienzo en la infancia temprana con hipotonía y debilidad difusa, mayor distal que proximal que altera la capacidad para deambular y con atrofia difusa. El gen dañado es el (Early growth response-2) ERG-2; Cromosoma 10q21.1-q22.1. ³⁷

Una quinta forma genotípica ha sido descrita en las formas desmielinizantes con herencia recesiva (CMT4F); ha sido mapeada en el cromosoma 19q13.13-q13.2. El gen es el que codifica una proteína llamada Periaxin, la cual actúa interactuando con las proteínas de membrana estabilizando la mielina.³⁸

El otro grupo es el síndrome fenotípico conocido anteriormente como NHSM III ó DS y al cual se le han demostrado una variedad de mutaciones, (PMP22, PO, ERG 2). El síndrome de DS puede tener una forma de herencia autosómico dominante, pero la gran mayoría de los casos son mutaciones de novo. Por todo esto y para no ser absolutos, los autores han planteado que el DS es raramente un síndrome con herencia autonómica recesiva. ³⁹

La herencia ligada al cromosoma X fue reportada por Herringham muy pocos años después de la descripción original hecha por Charcot. Luego de la propuesta de clasificación hecha por Dyck y Lambert ^{5, 6} y el advenimiento de los estudios de ligamientos genéticos se demuestra la verdadera existencia de una forma de CMT ligada al cromosoma X (CMTX).

Actualmente, se conoce que de 10% a 20% de todos los casos con CMT pertenecen a CMTX, siendo la segunda forma más frecuente de CMT después de CMT1A.⁴⁰ En los varones, la enfermedad comienza al final de la infancia o en la adolescencia y progresa hacia la discapacidad moderada en la tercera década de la vida.⁴¹ Las mujeres portadoras son usualmente menos afectadas que los hombres a la misma edad y pueden ser asintomáticas, aunque muchas de ellas tienen *enlentecida* la velocidad de conducción nerviosa. La biopsia

de nervio en los pacientes con CMTX muestra daño, tanto de la mielina con signos de remielinización, como daño axonal.⁴¹ Los estudios neurofisiológicos muestran una reducción modesta de la velocidad de conducción que oscila entre 25 y 40 m/s para hombres afectados y 25 a 50 m/s para mujeres heterocigóticas. ⁴²

La transmisión de padre a hijo nunca ocurre por ser esta ligada al cromosoma X y con un patrón semidominante. Los estudios de ligamientos han mapeado para la (CMTX1)el gen en un locus que se encuentra en la región proximal del brazo largo del cromosoma X (Xq13.1).⁴³

Tres genes han sido mapeados inicialmente en este cromosoma, siendo el mejor candidato para la explicación de la enfermedad el de la connexin 32; ⁴⁴ actualmente se conocen más de 130 mutaciones de este gen. Las características clínicas más importantes son los trastornos de la marcha y la debilidad distal, tanto en las manos como en las piernas, pérdida de la sensibilidad para la vibración en 75% de los casos y disminución o ausencia de la audición.⁴⁵ El (CMT X 2) con una herencia recesiva ha sido mapeado en el brazo corto en el locus p22.2, la edad de inicio es la 1ra. década de vida y el síntoma más importante es la debilidad distal.⁴⁶

La tercera forma de CMTX (CMTX3), con una herencia recesiva ligada al cromosoma X ha sido mapeada en el brazo largo en el locus q26, la clínica no ofrece diferencias al caso anterior. ⁴⁷

La segunda forma clínica descrita por Dyck ^{5, 6} o CMT2 con los avances de la genética molecular ha sido desglosada en varios subtipos, teniendo en cuenta la mutación y su localización. Este hecho ha llevado a que se correlacionara las formas genotípicas y las características clínicas con el objetivo de precisar las particularidades en cada una de ellas.

En estas formas axonales o neuronales, los patrones de herencia no han variado con respecto a las desmielinizantes, describiéndose todas las formas de herencia mendeliana descrita (autosómica dominante, autosómica recesiva y ligadas al X). ^{7,8} Este es un grupo genéticamente heterogéneo, en el que la presentación clínica difiere muy poco de las formas desmielinizantes y en las cuales los estudios de conducción nerviosa son normales o sólo ligeramente afectados.^{5, 6, 7, 8}

De forma general, se puede resumir que estas formas tienen una prevalencia de 4 por cada 100 000 habitantes, en las cuales la debilidad afecta inicialmente a los miembros inferiores con atrofia y deformidades de los pies; características que podrían coincidir con las formas anteriormente descritas; sin embargo, los pacientes con CMT2 tienen un amplio rango en la edad de aparición de los primeros síntomas, siendo mucho más tardío que en el CMT1. ^{5, 6, 8}

También en estos pacientes la afectación de la musculatura intrínseca de la mano es mucho menos frecuente. Los nervios no se encuentran engrosados a la palpación y se asocia frecuentemente con el síndrome de piernas inquietas.⁸ Los reflejos osteotendinosos son

usualmente normales y en los estudios histológicos no se evidencian formación de bulbos de cebollas.5, 6, 8

Tres familias fueron inicialmente descritas por Othmane y col. en las que la mutación se hallaba en 1p36 (CMT2A) y con una herencia autosómico dominante. 48 La debilidad es distal en miembros inferiores, afectando tanto el compartimiento muscular anterior como posterior, con pies cavo en 100 % de los casos.

Kwon y col. 49 reportaron una familia con una herencia autosómica dominante y una mutación en el cromosoma 3q13-q22, para la cual se reservó la nomenclatura (CMT2B). En esta forma, la aparición de los síntomas ocurre entre los 20 y 30 años, con debilidad distal en los miembros inferiores (100%) y en los miembros superiores (50%), úlceras infectadas, acromutilación y otras deformidades en los pies, al parecer relacionadas con la severa afectación de la sensibilidad, sobre todo en miembros inferiores.

Otra forma axonal autosómica dominante es (CMT2C), la edad de inicio está enmarcada en la primera década de vida con debilidad de las manos y los pies, acortamiento de la respiración por parálisis de los músculos intercostales y diafragmáticos y disfonía por parálisis de las cuerdas vocales. 50

Una familia descrita por Ionasescu y col. con una herencia dominante y ligada a una mutación en cromosoma 7p14 ha sido definida como (CMT2D), sin elementos diferenciables de las formas clásicas. 52

La polineuropatía (CMT2E) tiene su locus genético en el cromosoma 8p21. 52El pie cavo está presente en 100% a los 20 años de progresión de la enfermedad y puede estar asociada a hiperkeratosis. Otra familia rusa ha sido descrita con características clínicas muy parecidas a la anterior, pero a la que se le añaden fasciculaciones en edades tardías de la enfermedad. En esta familia con una herencia dominante se localizó la mutación en el cromosoma 7q11-q21 y se definió claramente las alteraciones axonales con caída de las amplitudes en los estudios de conducción nerviosa, por lo cual es clasificada como (CMT2F).53

La forma axonal dominante (CMT2G) ha sido reportada en familias japonesas y en Okinawa, en las que la mutación se encuentra e el cromosoma 3q13.1. Clínicamente la enfermedad comienza entre los 17 y 50 años, con una debilidad que tiene la peculiaridad de ser más intensa proximalmente que distal, afectando más a las extremidades inferiores que a las superiores, acompañada de cramps, fasciculaciones, temblor, *diabetes mellitus*, hiperlipemia y elevación de la CPK. 54

Dentro de la variante axonal se reúnen con una herencia autosómica recesiva un grupo de mutaciones que también ha sido descrito con su fenotipo particular (AR-CMT2A). Una mutación en el cromosoma 1q21.2 en el gen de la Lamin A/C ha sido demostrada en familias

del Norte de Africa, con una clínica de inicio en la segunda década de vida con debilidad distal y simétrica, mayor en las extremidades inferiores que en las superiores, donde en 60% de los casos hay una afectación proximal en las extremidades inferiores. 55

Una segunda forma recesiva y axonal ha sido descrita en pacientes con una mutación en el cromosoma 19q13.3 pertenecientes a una familia en Costa Rica (AR-CMT2B).56

Una neuropatía axonal (AR-CMT2C) con herencia recesiva acompañada de ronquera ha sido mapeada en el cromosoma 8q21.1, de aparición en la infancia en familias españolas y con una progresión rápida de la discapacidad en la 1ra. década de la vida. 57

CONCLUSIONES

Las polineuropatías hereditarias sensorimotoras son un grupo heterogéneo de desórdenes de los nervios periféricos con una gran prevalencia. Ellas tienen una gran variabilidad fenotípica y clínica entre los miembros de una misma familia e interfamiliar. La variabilidad fenotípica parece estar bien relacionada con la gran cantidad de mutaciones en genes diferentes, por lo que la clasificación exacta de esta entidad necesariamente necesita de los avances tecnológicos de la genética molecular. Por tales hechos, la clasificación hecha por Dyck y Lambert se mantiene vigente, pues nos permite desde el punto de vista clínico establecer dos grandes grupos (CMT1 y CMT2), a los que se le puede añadir para mejor comprensión el patrón de herencia.

ABSTRACT: Genetic present time and clinic in the hereditary motor sensory polineuropathies

Objective: To enlarge the knowledge about hereditary motor sensory polineuropathies and to show the contribution of the molecular genetic in the classification of this illness. The hereditary motor sensory polineuropathies study was made based of their first description. First, the Dick and Lambert classification was used and after that the molecular genetic advance detailed the exact classification of these groups of peripheral nerves disorders. The classification was based in the polineuropathy nature, diving in demyelinating and axonal neuropathies. In each one of these groups the inheritance pattern was explained with their respective mutations. Conclusions: The motor sensory polineuropathies are a wide syndrome were exist multiple mutation that explain the wide variability of clinical features and expression of this illness. The exact diagnosis of these neuropathies seem to be associate to molecular genetic for that reason Dick and Lambert classification are necessary to a correct clinical

interpretation of this syndrome.

Key Words: CMT, hereditary motor sensory polineuropathies, Charcot Marie Tooth, HMSN.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Charcot JM, Marie,P., Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive, souvent familiale, debutant pars les pieds et les jambes atteignant plus tard les main. Revue de Médecine. 1886, 6:97-138.
- 2 Tooth-H.H, The peroneal type progressive muscular atrophy., in London, HK. 1886.
- 3 Dejerine J, S.J., Sur la nervitré interstielle, hypertrophique et progressive de l'enfance. comptes Rendus de la societé de biologie, 1893 ; 45:63-95.
- 4 Roussy G, L.G., Sept cas d'une maladie familiale particulière. Rev neurol, 1926; 1:427-450.
- 5 Dyck PJ, Lambert, E., Lower motor and primary sensory neuron disase with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polineuropathies. Arch neurol, 1968; 18:603-618.
- 6 Dyck PJ, Lambert, E., Lower motor and primary sensory neuron disase with peroneal muscular atrophy. II. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findingsin various neuronal degenerations. Arch Neurol, 1968; 18:619-625.
- 7 Garcia-C.A, A clinical review of Charcot Marie Tooth. Annals of theNew York Academy Sciences, 1999.
- 8 Lupski-JR., Garcia, C., Charcot Marie Tooth peripheral neuropathies and related disorders, in The metabolic and molecular basis of inherited diseases. 2000; p. 5559-5788.
- 9 Adams, R., Murice.V, Allan,HR, Enfermedades de los nervios perifericos, in Principios de Neurologia, M.-H. Mexico:Interamericana, Editor. 1999; P.1159-1162.
- 10 Dyck PJ, C.P., Lebo.R, Carney.JA, et al, Hereditary motor and sensory neuropathies, in Peripheral neuropathy, T.P. Dyck PJ, Gritfin.JW, Low PA, Poduslo. JF eds, Editor. Philadelphia: WB saunders. 1993, p. 1094-1136.

- 11 Tomas, PK., Marquez, W., Davis, MB, et al, The phenotypic manifestations of chromosome 17p11.2 duplication. *Brain*, 1997; 120: 465-478.
- 12 Cardoso-F, D.C.a.J., J, Hereditary motor sensory neuropathy and movements disorder. *Muscle and nerve*, 1993; 16:302-306.
- 13 Eichaker-P.Q, H.M., Bowen, JR, et al., Hip dysplasia associated with Charcot Marie Tooth disease in older child and adolescents. *J. Ped Orth*, 1985; 5: 511-514.
- 14 Rudnik-Shoneborn, S.D., Rohrig, G. Nicholson, et.al, Pregnancy and delivery in charcot marie tooth tipe 1. *Neurology*, 1993; 43: 2011-2016.
- 15 Auer-Grumbach., Strasser-Fucks, MS., Wagner, K., et al. Roussy Levy syndrome is a phenotypic variant of charcot marie tooth disease IA associated with a duplication on chromosome. *J. Neurolog. Scien*, 1997; 154: 72-75.
- 16 Uncini, A., et al, Hereditary motor and sensory neuropathy with calf hypertrophy associated with 17p11.2 duplication. *Ann Neurol*, 1994; 35: 649-70.
- 17 Davidenkow-S, Scapuloperoneal amyotrophy. *Arch Neurol. Psic*, 1939; 41: 649-671.
- 18 Grabeels, F., AA.W-M, JE, Hoogendijk, PHS Mejerik, Two divergent type of nerves pathologic in patients with diferents Po mutations in Charcot Marie Tooth disease. *Neurology*, 1996; 47: 761-764.
- 19 Warner, L.E., M.J Hilz, S.H Appel, et al, Clinical phenotypes of diferent MPZ (Po) mutation may include Charcot Marie Tooth type 1B, Djerine sottas and congenital Hypomyelination. *Neuron*, 1996; 17: 451-460.
- 20 Charnas, L., B. Trapp and J.Griffin, Congenital absence of peripheral myelin. Anormal Schwann cell development cause lethal arthrogryposismultiplex congenita. *Neurology*, 1988; 38: 966-974.
- 21 Street VA, Goldy JD, Golden AS, Tempel BL, Bird TD, Chance PF. Mapping of Charcot-Marie-Tooth disease type 1C to chromosome 16p identifies a novel locus for demyelinating neuropathies. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 70: 244-250.

- 22 Warner, L.E., Mancias P, Butler IJ, McDonald, CM et al, Mutation in the early growth response 2 (ERG-2) gene are associated with hereditary myelinopathies. Nat. Genet, 1998; 18: 382-84.
- 23 Warner, L.E., M.J Hilz, S.H Appel, et al, Clinical phenotypes of different MPZ (Po) mutation may include Charcot Marie Tooth type 1B, Dejerine Sottas and congenital Hypomyelination. Neuron, 1996; 17: 451-460.
- 24 Harding AE, T.P., Autosomal recessive forms of hereditary motor and sensory neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1980; 43: 669-678.
- 25 Thomas-PK, Autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy. Curr Opin Neurol, 2000; 13:565-568.
- 26 Keller, MP., Chance, PF. Inherited Neuropathies: From gene to disease. Brain Pathology, 1999; 9:327-341.
- 27 De Jonghe P, T.V., Nelis E, Martin JJ, Van Broeckhoven C, Charcot Marie Tooth disease and related peripheral neuropathies. Journal of Peripheral Nervous System, 1997; 2(4): 370-387.
- 28 Ben Othmane. KB, H.F., Lennon F, et al, Linkage of locus (CMT4) for autosomal recessive Charcot Marie Tooth disease to chromosome 8q. Human Genet, 1993; 2: 1625-1628.
- 29 Grabeels-Festen., Jean, E., Grabeels FJM. Congenital Demyelinating motor and sensory Neuropathy with focally folded myelin sheaths. Brain, 1990; 113: 1629-1644.
- 30 Bolino, A.M., M.; Conforti, F. L.; LeGuern, E.; Salih, M. A. M.; Georgiou, D.-M.; Christodoulou, K.; Hausmanowa-Petrusewicz, I.; Mandich, P.; Schenone, A.; Gambardella, A.; Bono, F.; Quattrone, A.; Devoto, M.; Monaco, A. P, Charcot-Marie-Tooth type 4B is caused by mutations in the gene encoding myotubularin-related protein-2. Nature Genet, 2000; 25: 17-19.
- 31 Quattrone, A., Gambardella, A., Bono F, Autosomal recessive motor and sensory neuropathy with focally folded myelin sheaths. Clinical, electrophysiologic, and genetic aspects of a large family. Neurology, 1996; 46: 1318-1324.
- 32 Ben Othmane, Kadavieeleya J, E, Menold M Graham, F. L, Ben Hamida, M, Hasegawa O,

- 32 Ragala AD, Ohnishi, A, Pericak Vance, M, Hentati, F, Vance, J. M "Identification of a new locus for autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease with focally folded myelin on chromosome 11p15." *Genomics*.1999; 62: 344-349.
- 33 LeGuern.E, G.A., Kessali.M, et al, Homozygosity mapping of an autosomal recessive forms of demyelinating Charcot Marie Tooth disease to Chromosome 5q 23-33. *Human.Mol. Genet*. 1996; 5: 1685-1688.
- 34 Guibolt.A, R.N., Bouhouche. A, et. al, Genetic, cytogenic and physical refinement of autosomal recessive CMT linked to 5q31-33: Exclusion of candidate genes including ERG1. *Eur J Hum Genet*, 1999; 7: 849-859.
- 35 Kalaydjeiva. L, Hallmaye, J., Chandler. D, et al, Gene mapping in gypsies identifies a novel demyelinating neuropathy on chromosome 8q24. *Nat. Genet*. 1996; 14: 214-217.
- 36 Kalaydjieva, Leant HJ, Chandler D, Savov A, Nikolova A, Angelicheva D, KingRH, Ishpekova B, HoneymanK, Calafell F, ShmarovA, PetrovaJ, TurnevI, HristovaA, MoskovM, StanchevaS, PetkovaI, BittlesA. H, GeorgievaV, MiddletonL, Thomas P. K. "Gene mapping in Gypsies identifies a novel demyelinating neuropathy on chromosome 8q24." *Nature Genet*.1996;14: 214-217.
- 37 Warner LE, Mancias P, Butler I, McDonald CM, Keppen, L, KoobKG, Lupski JR : Mutations in the early growth response 2 (EGR2) gene are associated with hereditary myelinopathies. *Nature Genet*. 1998;18: 382-384.
- 38 Delague V, BareilC, TufferyS, Bouvagnet P, Chouery E,Koussa S, Maisonobe T, Loiselet J, Megarbane, A, Claustres, M: Mapping of a new locus for autosomal recessive demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease to 19q13.1-13.3 in a large consanguineous Lebanese family: exclusion of MAG as a candidate gene.*Am. J. Hum. Genet*. 2000; 67: 236-43.
- 39 Herringham, WP. "Muscular atrophy of peroneal type affecting many members of a family." *Brain*. 1889; 11: 230-236.
- 40 Hanh AF., Brown WF, KoopmanWJ. "Xlinked dominant hereditary motor and sensory neuropathy." *Brain* 1990, 113: 1511-1525.
- 41 Nash, J., Nicholson, J. "Intermediate nerve conduction velocities define X linked Charcot Marie Tooth neuropathy families." *Neurology* 1993; 43: 2558-2564.
- 42 Bergoffen J., Saikuis S, Wang, S., Orzani-Scott, M., Bone. et al "Connexin mutations in X linked Charcot Marie Tooth Disease." *Science*. 1993; 262: 2039-2042.

43 Bennett & Verselis. "Biophysical gap junctions." *Semin. Cell Biol* 1992, 3: 29-47.

Jo Bone L, Sorindes M., Deschenes, Gordon-Ballice R, et al (1997). "Connexin 32 and X linked Charcot Marie tooth Disease." *Neurobiology of disease*. 4: 221-230.

44 Bahr M, Andres F, Timmerman V, Nelis M E, Van Broeckhoven C, Dichgans J. : Central visual, acoustic, and motor pathway involvement in a Charcot-Marie-Tooth family with an asn205-to-ser mutation in the connexin 32 gene. *J. Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1999; 66: 202-206.

45 Beckett J, Holden JJ, A Simpson NE, White BN, MacLeod PM. : Localization of X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease (CMT2) to Xq13. *J. Neurogenet*. 1986; 3:225-231.

47 Ionasescu VV. Charcot-Marie-Tooth neuropathies: from clinical description to molecular genetics. *Muscle and nerve*. oct 1995; 18 (10): 1215-6.

48 Ben Othmane KB, Mantiollet L, Loprest JL. "Localization of a gene (CMT2A) for autosomal dominant Charcot Marie Tooth type 2 to Chromosome 1p and evidence of genetic heterogeneity." *Genomics*. 1993;17: 370-375.

49 Kwon JM, Edwing J, Yee WC, Ivanochic J. "Assignment of the second Charcot Marie Tooth type II locus to Chromosome 3q." *Am J. Hum Genet*. 1995; 57: 853-858.

50 Yoshiokoba R, Dikeys P, Chance PF, et al (). "Genetic heterogeneity in Charcot Marie Tooth type 2". *Neurology*. 1996; 46: 569-571.

51 Ionasescu VV, Sheffield VC, Roklina T. "Autosomal dominant Charcot Marie Tooth axonal neuropathy mapped to chromosome 7p (CMT2D)." *Hum Mol Genet*. 1996; 5: 1373-1375.

52 Mersiyanova I V, Perepelov AV, Polyakov AV, Sitniko VF, Dadali EL, Oparin RB, Petrin AN, Evgrafov O. : A new variant of Charcot-Marie-Tooth disease type 2 is probably the result of a mutation in the neurofilament-light gene. *Am. J. Hum. Genet*. 2000; 67: 37-46.

53 Ismailov SM, Fedotov VP, Dadali EL, Polyakov AV, Van Broeckhoven C, Ivanov VI, De Jonghe P, Timmerman V, Evgrafov OV. : A new locus for autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2 (CMT2F) maps to chromosome 7q11-q21. *Europ. J. Hum. Genet*. 2001; 9: 646-650.

54 Takashima H, Nakagawa M, Nakahara K, Suehara M, Matsuzaki T, Higuchi I, Higa H, Arimura K, Iwamasa T, Izum S, Osame M. : A new type of hereditary motor and sensory neuropathy linked to chromosome 3. *Ann. Neurol*. 1997; 41: 771-780. (2G)

55 Bouhouche A, Benomar A, Birouk N, Mularoni A, Meggouh F, Tassin J, Grid D, Vandenberghe A, Yahyaoui M, Chkili T, Brice A, LeGuern E. :A locus for an axonal form of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease maps to chromosome 1q21.2-q21.3. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 65: 722-727, AR cmta2.

56 Leal A, Morera B, Del Valle G, Heuss D, Kayser C, Berghoff M, Villegas R, Hernandez E, Mendez M, Hennies H. C, Neundorfer B, Barrantes R, Reis A, Rautenstrauss B. :A second locus for an axonal form of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease maps to chromosome 19q13.3. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68: 269-274, ar cmt2b.

57 Gemignani F, Marbini A. Charcot-Marie-Tooth disease (CMT): distinctive phenotypic and genotypic features in CMT type. *J Neurol Sci.* 2001 Feb 1