

ENFERMEDAD DE CHATCOT-MARIE-TOOTH (CMT)

Dra. Teresa Sevilla Mantecón

Hospital La Fe de Valencia

Índice de contenido:

- [¿Qué es la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth?](#)
- [¿Cuáles son los síntomas de la enfermedad de CMT?](#)
- [¿Qué se daña en la enfermedad de CMT?](#)
- [¿Cómo se clasifica la enfermedad de CMT?](#)
- [¿Qué formas genéticas hay?](#)
- [Neuropatías hereditarias motoras distales](#)
- [Neuralgia amiotrófica hereditaria](#)
- [¿Qué estudios de investigación se están realizando?](#)
- [¿Cómo se realiza el estudio en un paciente con sospecha de enfermedad de CMT?](#)

- [¿Cómo se trata la enfermedad de CMT?](#)
- [¿Qué estudios de investigación se están realizando?](#)
- [¿Que utilidad tiene el diagnóstico genético?](#)

¿Que es la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth?

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) es una de la enfermedades neurológicas hereditarias más frecuentes. En España afecta aproximadamente a 28 personas por 100.000 habitantes. Debe su nombre a los médicos que la describieron en 1886, Charcot y Marie en Francia y Tooth en Inglaterra. También se conoce como neuropatía hereditaria motora y sensitiva (NHMS) y atrofia muscular peroneal. Otro acrónimo de uso frecuente es enfermedad de Dejerine Sottas (DS) que se suele utilizar para casos de inicio muy temprano. CMT es un grupo de enfermedades que afectan a los nervios periféricos, estos son los encargados de transmitir la sensación desde los órganos sensitivos y de inervar los músculos del cuerpo. Los nervios periféricos se encuentran fuera del cerebro y de la médula espinal y cuando enferman causan las neuropatías.

¿Cuales son los síntomas de la enfermedad de CMT?

Los síntomas de inicio son torpeza para correr y dificultad para ponerse de talones. Los músculos del pie son los que primero se atrofian dando lugar al pie cavo y dedos en martillo. A medida que la enfermedad progresa se pueden atrofiar los músculos de

la pierna y el tercio inferior del muslo dando lugar a las características “patas de cigüeña” o de “botella de champán invertida” debido a la pérdida de masa muscular. Con el tiempo se pueden afectar las manos, que se manifiesta como dificultad para llevar a cabo habilidades motoras finas como abotonarse o manejar cremalleras.

El inicio de la marcha en la mayoría de los casos es a la edad normal y los síntomas comienzan en la infancia o adolescencia, aunque algunas formas pueden empezar en la edad adulta. La progresión de la enfermedad en general es muy lenta pero variable de unas personas a otras, incluso dentro de los miembros de una misma familia. En la mayoría de los casos los pacientes no se quejan de síntomas sensitivos, la expresión más patente de la alteración de la sensibilidad es la inestabilidad. El dolor espontáneo no es frecuente, pero sí es frecuente el dolor en pies debido al mal apoyo, a las callosidades y a las deformidades de los pies. La mayoría de los pacientes son totalmente independientes durante gran parte de su vida, pero hay algunos tipos que dan lugar a una sintomatología más grave.

¿Que se daña en la enfermedad de CMT?

Como previamente hemos dicho la estructura afectada son los nervios periféricos. Los nervios están formados por fibras motoras y sensitivas, que son los axones de las células nerviosas motoras y sensitivas. Los axones conducen señales eléctricas y están recubiertos de una vaina de mielina, del mismo modo que los hilos de cobre de un cable están rodeados de otra cubierta que los envuelve. La mielina rodea al axón y mejora la conducción nerviosa a través del mismo. Cuando los axones o la mielina de los nervios se dañan, los nervios periféricos son incapaces de llevar sus señales a los músculos o recoger la información de los receptores sensitivos para llevarla al cerebro. La consecuencia de esto es la debilidad y la atrofia de las extremidades por daños de los axones motores y la disminución de la percepción de algunas sensaciones (calor, frío, dolor) como consecuencia de la degeneración de las fibras sensitivas.

La causa de la enfermedad es una alteración genética. Cada uno de nosotros poseemos dos copias de cada gen, una heredada de la madre y otra del padre. Hay varios tipos de herencia que se pueden presentar en la enfermedad de CMT. La forma más frecuente es la autosómica dominante, lo que significa que basta la alteración de una de las dos copias de un gen para que se manifieste la enfermedad. En las formas autosómicas recesivas es necesario que la mutación del gen esté presente en las 2 copias para causar la enfermedad. En las formas con herencia ligada al cromosoma X, la mutación está en éste cromosoma. Los cromosomas X e Y condicionan el sexo de las personas, las mujeres tienen dos cromosomas X (XX) y los hombres un cromosoma X y uno Y (XY).

¿Como se clasifica la enfermedad de CMT?

Actualmente la clasificamos en 3 tipos fundamentales basándonos en los hallazgos del estudio electrofisiológico. Estos son:

- a) **Tipo 1 (CMT1)** o desmielinizante; es este tipo la velocidad de conducción motora de los nervios está enlentecida (generalmente por debajo de 38 metros/segundo). Hay alteraciones motoras y sensitivas. La alteración primaria se supone que está en la mielina por eso se llama desmielinizante.
- b) **Tipo 2 (CMT2)** o forma axonal; en este tipo la velocidad de conducción está normal o casi (generalmente mayor de 38 metros/ segundo). Hay alteraciones motoras y sensitivas. La alteración primaria se supone que está en los axones de los nervios.
- c) **Neuropatía motora hereditaria (NMH) o atrofia espinal distal (AED)**. En este caso la velocidad de conducción está normal, es muy importante precisar que en ésta forma no hay alteraciones sensitivas en el estudio electrofisiológico, o sea que la sensibilidad está preservada.

Además hay que clasificarlo según el patrón de herencia en autosómico dominante, autosómico recesivo y ligado al cromosoma X. En algunos casos la mutación puede producirse espontáneamente en una persona sin que ninguno de sus padres se la hayan transmitido, en éste caso hablamos de mutaciones de-novo.

Los rasgos del examen clínico incluido la complementación con el estudio electrofisiológico (que permitir la clasificación en axonal, desmielinizante y atrofia espinal distal) constituyen el FENOTIPO.

¿Que formas genéticas hay?

Hoy día se conocen mutaciones en más de 30 genes, esto es lo que denominamos GENOTIPO. Las formas genéticas de CMT se han ido denominando según letras alfabéticas siguiendo el orden en que han sido descubiertos. Además en la clasificación también se ha tenido en cuenta el patrón de herencia. Así tenemos de los diferentes subtipos CMT1A, B, C, etc., o bien CMT2A, B, C etc.

CMT CON HERENCIA AUTOSÓMICO DOMINANTE

CMT1A

De estos numerosos genes hay una mutación que es la más frecuente de todas, se trata de la duplicación de un pequeño segmento del cromosoma 17 que contiene el gen *PMP22*. Este gen codifica una proteína de la mielina, la PMP-22 (proteína de la mielina periférica 22). Las personas que contienen la duplicación de este gen presentan 3 copias en lugar de 2, el exceso de copias hace que la función de la mielina se altere y de lugar a una alteración de la función del nervio. Los síntomas clínicos son los comentados previamente: torpeza de la marcha, pies cavos, pérdida o disminución de los reflejos y alteración de la sensibilidad. Hay casos de CMT1A por mutaciones puntuales del gen *PMP22*, generalmente estas formas suelen ser más graves y muchas veces cursan con retraso de la marcha.

Curiosamente lo mismo que existen casos de un cromosoma con 2 copias, existe también lo opuesto, o sea un cromosoma que carece de copia del *PMP22* (deleción del *PM22*) lo que se traduce en una neuropatía diferente llamada neuropatía familiar con predisposición a las parálisis por presión (NFPP). En este caso el paciente en lugar de tener dos copias del gen tiene solo una. Esta neuropatía suele dar una clínica de parálisis recurrente o episodios de adormecimiento transitorios de una o varias extremidades, generalmente después de mantener un misma postura o ejecutar un movimiento repetitivo. En general, esta neuropatía tiene buen pronóstico.

La herencia tanto en CMT1A como en NFPP es autosómico dominante, un porcentaje de casos también de debe a mutaciones de-novo. Las mutaciones de-novo surgen en una persona cuyos padres no son portadores de la mutación, pero a partir de entonces se pueden transmitir a los descendientes con un riesgo del 50%.

La duplicación del gen *PMP22* es la responsable de la mayoría de los casos CMT1 autosómico dominantes (más del 90% en nuestra serie), y de casi la mitad del total de todos los casos de CMT.

CMT1B

Este tipo se produce por mutaciones del gen *MPZ* que codifica la proteína cero de la mielina. La proteína 0 (P0) es un componente crucial de la vaina de mielina, las mutaciones del gen *MPZ* casi siempre son mutaciones puntuales y se han descrito más de 120 diferentes. Las mutaciones de este gen la mayoría de las veces dan lugar a un fenotipo desmielinizante (CMT1B), pero algunas de las mutaciones dan lugar a una forma axonal (CMT2) en estos casos los síntomas clínicos suelen comenzar en la edad adulta.

Además de CMT1A y CMT1B existen mutaciones de otros genes responsables de tipo desmielinizante, pero si exceptuamos la forma ligada al cromosoma X la frecuencia de las mismas es menor del 1% del global para cada gen.

CMT2

Las formas CMT2 o axonales son el resultado de la alteración primaria del axón, son menos frecuentes que las formas desmielinizantes y se pueden deber a mutación de muchos genes. Según la literatura la forma CMT2A es la más frecuente y se debe a mutaciones del gen de la mitofusina 2 (*MFN2*), una proteína que interviene en la función mitocondrial. En nuestra serie actualmente es responsable de menos del 5% de los casos de CMT2. Hay otros genes responsables de formas CMT2: *GDAP1*, *HSP27*, *HSP22*, *GARS*, *NEFL* etc.

HERENCIA LIGADA AL CROMOSOMA X

CMTX

Es una forma de CMT que se transmite de forma dominante ligada al cromosoma X. Esta causada por mutaciones del gen *GJB1* que codifica la proteína conexina 32. Mutaciones de este gen dan lugar a una neuropatía que suele cursar con enlentecimiento de la velocidad de conducción en hombres y casi normal o normal en mujeres. En la mayoría de los casos los hombres están mucho más afectados que las mujeres, los síntomas se inician alrededor de la adolescencia con debilidad y atrofia de inicio en piernas y en la eminencia tenar en las manos. La sensibilidad se afecta también de forma importante. En las mujeres la clínica es muy variable, algunas apenas manifiestan síntomas de la enfermedad y otras pueden estar moderadamente afectadas.

CMTX es la segunda en frecuencia de CMT, aproximadamente el 10% del total de casos de CMT se deben a mutaciones del gen *GJB1*.

FORMAS DE CMT AUTOSOMICO RECESIVAS

Los casos con herencia autosómico recesiva son menos frecuentes que los de herencia autosómico dominante. Sin embargo en los países mediterráneos este tipo de herencia no es infrecuente y en algunos llega incluso hasta el 40%. En nuestro medio aproximadamente representa cerca del 20% del total.

En personas perteneciente a determinadas etnias, como la gitana es el patrón de herencia habitual.

Las formas autosómico recesivas también pueden ser de tipo desmielinizante o axonal. A las formas desmielinizantes se les denomina CMT4 y a las formas axonales CMT2-AR.

CMT4 (desmielinizantes recesivas)

Se han encontrado varios genes responsables de formas desmielinizantes recesivas. La mayoría de ellos causan formas graves de la enfermedad aunque hay una gran variabilidad incluso en pacientes con la misma mutación. La forma más frecuente de

este grupo es la CMT4C; en la clínica hay que destacar la alteración de la sensibilidad profunda y la escoliosis. La biopsia de nervio sural es bastante característica. Los pacientes de etnia gitana pueden tener mutaciones en 3 genes, en estos casos hay una o dos mutaciones fundadoras.

AR-CMT2

CMT asociado a mutaciones *GDAP1* es la más frecuente de las formas recesivas y hay que pensar en ella siempre que nos encontremos ante un fenotipo CMT grave de inicio temprano. Una buena parte de los casos tiene hipotonía y retraso del inicio de la marcha y la mayoría inician los síntomas en la primera década de la vida llevándoles a la silla de ruedas en la segunda o tercera décadas. Algunos casos tienen inicio más tardío y no desarrollan debilidad proximal o lo hacen después de la quinta década. A medida que progresa la enfermedad se van afectando nervios más cortos, llegando incluso a los nervios craneales. La función respiratoria debida a afectación del nervio frénico y la fonatoria por paresia de cuerdas vocales se afectan en muchos casos a partir de la adolescencia.

En relación al fenotipo electrofisiológico CMT-GDAP1 se ha relacionado con neuropatía de tipo axonal, desmielinizante e intermedio. Muchos de estos pacientes ya en los primeros años de vida tienen muy disminuido o ausente el potencial motor compuesto (CMAP) distal por lo que la determinación de la velocidad de conducción puede ser errónea, en los casos en que el CMAP no tiene una amplitud excesivamente disminuida la VCM siempre cae en el rango de fenotipo axonal.

Aunque la mayoría de los casos con mutaciones en *GDAP1* se transmiten de forma autosómico recesiva, algunas mutaciones lo hacen como autosómico dominante, la clínica en estos casos aunque variable suele ser de inicio más tardío y los síntomas mucho más leves.

Neuropatías Hereditarias Motoras Distales (NHMD) o Atrofia Espinal Distal (AED)

Son la forma motora de CMT y se caracterizan por afectación exclusiva de la parte motora de los nervios. El estudio electrofisiológico muestra velocidad de conducción normal y potenciales sensitivos normales. La biopsia de nervio sural es normal. Frecuentemente se asocian a otras características como paresia de cuerdas vocales, piramidalismo y debilidad facial y bulbar. Basados en la edad de inicio, tipo de herencia y otras características asociadas se dividen en 7 tipos diferentes. Se han identificado mutaciones en varios genes responsables de NHMD.

Neuralgia Amiotrofica Hereditaria (NAH)

La NAH con predilección por el plexo braquial cursa con ataques de dolor, debilidad y alteraciones sensitivas en la distribución del plexo braquial. Generalmente la clínica se

inicia en la 2ª ó 3ª décadas, a veces se pueden desencadenar por estrés físico, emocional o inmunológico. Tanto en la idiopática como en la hereditaria a veces hay un antecedente de haber realizado un ejercicio extenuante con esa extremidad. Las características clínicas de la forma idiopática y familiar se solapan, en la familiar los ataques suelen ocurrir a una edad más temprana, ser recurrentes y a veces en algunas familias hay rasgos característicos asociados (corta estatura, paladar hendido, hipertelorismo, asimetría facial y clinodactilia parcial). El pronóstico para la forma idiopática es bueno en el 90% de los casos, sin embargo en la forma familiar algunas personas tras repetidos ataques tienen debilidad o atrofia permanentes. El examen electrofisiológico es compatible con degeneración axonal a nivel del plexo braquial. Hay al menos tres formas distintas (NAH1, NAH2 y NAH3), la NAH1 es debida a mutaciones del gen de la septina 9 (SEPT9), en las otras dos formas aún no se ha hallado el gen.

¿Como se realiza el estudio en un paciente con sospecha de enfermedad de CMT?

En la historia clínica hay que recabar información acerca de los antecedentes familiares, se realiza un árbol genealógico. En el examen clínico del paciente hay que explorar la fuerza en extremidades, los reflejos y la sensibilidad. Hay que revisar también la existencia de atrofia muscular y deformidades (pies cavos, escoliosis). Tras el examen clínico hay que realizar un estudio electrofisiológico, que sirve para cuantificar y tipificar las alteraciones motoras y sensitivas. Tras haber realizado este estudio ya podemos realizar una primera clasificación en CMT1 (desmielinizante), CMT2 (axonal) o forma motora pura (neuropatía motora o atrofia espinal distal). Con la información obtenida en el examen clínico, árbol genealógico y tipo de CMT se puede solicitar un estudio genético de la duplicación en los casos que tengan una velocidad de conducción motora < de 38 m/s en un nervio motor de extremidad superior (generalmente mediano o cubital). Si este estudio resulta negativo es deseable que los siguientes estudios los realice un neurólogo experto en patología neuromuscular ya que la rentabilidad del estudio sistemático de otros genes es baja. Tras la tipificación genética se puede realizar consejo genético.

En ocasiones hay que realizar una biopsia de nervio, esta puede ser útil para orientar a enfocar el estudio genético o ayudar en el diagnóstico diferencial con otras neuropatías adquiridas en casos que no están claros. La biopsia habitualmente se realiza del nervio sural, ello implica hacer una incisión en la piel y cortar un trozo pequeño de un nervio que está en la pierna. Se realiza en quirófano con anestesia local y el paciente no necesita ingresar para ello; después el nervio se examina al microscopio.

¿Como se trata la enfermedad CMT?

Esta enfermedad, o grupo de enfermedades ya que hay muchos tipos genéticos, no tiene en la actualidad tratamiento curativo. Se han realizado 2 ensayos clínicos con ácido ascórbico (vitamina C) en el tipo CMT1A pero no han dado resultados positivos. Es probable que en el futuro se pueda desarrollar una terapia génica o de otro tipo apropiada.

En la actualidad es deseable aconsejar al paciente que realice ejercicio físico tipo bicicleta o natación para fortalecer los músculos y aumentar la resistencia a la fatiga. No es aconsejable ejercicios de correr o andar largas caminatas. También es importante realizar estiramientos de tobillos para intentar frenar o minimizar las retracciones del tendón de Aquiles.

Otro tipo de medidas incluye sostenes para la parte inferior de las piernas, ortesis de tobillo, correctores para la caída del pie o plantillas en los zapatos y a veces cirugía para corregir las deformidades.

¿Que estudios de investigación se están realizando?

La unidad de neuromuscular del hospital La Fe en colaboración con investigadores del instituto de Biomedicina de Valencia (IBV) estamos realizando un proyecto de investigación para la identificación de genes mutantes y proteínas en los pacientes de nuestra serie y para intentar identificar nuevos genes en algunos casos. En el IBV también se está trabajando con modelos celulares y de animales.

¿Que utilidad tiene el diagnóstico genético?

El diagnóstico genético es útil para el consejo genético en varias vertientes:

- a) Para identificar portadores de la enfermedad en caso de que aún no haya signos claros de la misma.
- b) Una vez conocida la mutación se puede realizar diagnóstico prenatal y/o preimplantacional.
- c) Para dar información de pronóstico en algunos casos.
- d) Para conocer la historia natural de la enfermedad y tener tipificados a los pacientes para futuros tratamientos.

NOTA: El material aquí presentado es de tipo orientativo e informativo. El diagnóstico o consejo sobre el tratamiento de una persona se debe realizar a través de una consulta médica.