

# Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth: Presentación de dos casos clínicos y revisión de la literatura

J. Uberos Fernández<sup>1,2</sup>, A. Toro de Federico<sup>1</sup>, C. Muñoz Casares<sup>1</sup>, A. Rodríguez Leal<sup>1</sup>,  
A. Molina Carballo<sup>2</sup>, A. Muñoz Hoyos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría, Hospital de Motril

<sup>2</sup>Departamento de Pediatría, Hospital Universitario, Granada

Dirección para correspondencia:

Dr. José Uberos Fernández; Avda. Salobreña 37, Pta. 6-4<sup>a</sup>

Motril, 18600 Granada

## Nota clínica

### RESUMEN

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) o atrofia muscular peronea se incluye dentro de las neuropatías sensitivo-motoras hereditarias (NHSM). Es la neuropatía hereditaria más común y puede presentar todo tipo de herencias, siendo la autosómica dominante la más frecuente.

Exponemos dos casos clínicos de hermanos con esta enfermedad y una historia familiar compatible con una herencia autosómica recesiva. Este patrón de herencia es menos frecuente que la forma autosómica dominante habitualmente descrita en la NHSM-I.

**Palabras Clave:** Neuropatía sensitivo-motora hereditaria. Atrofia muscular. Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

### CHARCOT-MARIE-TOOTH DISEASE: TWO CLINICAL CASES AND LITERATURE REVIEW

### ABSTRACT

*Charcot-Marie-Tooth's disease or peroneal muscular atrophy is included in hereditary motor and sensory neuropathies (NHSM). It is the most frequent hereditary neuropathy and it is able to show all type of inheritances, being the most frequent dominant autosomical inheritance. We show two clinical cases: two brothers affected with this disease and familiar history compatibles with a recessive autosomical inheritance. This type of inheritance is less frequent than dominant autosomical inheritance which appears normally in hereditary motor and sensory neuropathy-type I.*

**Key Words:** Hereditary Motor and Sensory Neuropathies. Muscular Atrophy. Charcot Marie-Tooth Disease.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) o atrofia muscular peronea está englobada dentro de las neuropatías sensitivo-motoras hereditarias. Es la neuropatía hereditaria más

común y puede presentar todo tipo de herencias<sup>1</sup>, siendo la autosómica dominante la más frecuente, aunque se siguen describiendo nuevas mutaciones genéticas responsables de sus manifestaciones<sup>2,3</sup>.

Sus manifestaciones se inician en las dos pri-

meras décadas con afectación de los músculos peroneos y de los pequeños músculos de la mano. Hay también alteración de los reflejos osteotendinosos pudiendo acompañarse o no de signos vasomotores locales. El sistema nervioso central y el autónomo permanecen indemnes. Cuando está afectada la musculatura escapular se denomina síndrome de Davidonkow. La progresión es lenta con una debilidad distal cada vez mayor en cantidad y extensión. El tratamiento es rehabilitador, ortopédico y quirúrgico<sup>8</sup>. La esperanza de vida no se ve afectada, aunque obviamente sí lo hace su calidad. Exponemos dos casos clínicos de hermanos con esta enfermedad y una historia familiar compatible con una herencia autosómica recesiva.

## PACIENTES

**Primer caso clínico.** Paciente de 14 años de edad (IV generación en figura 1) de raza gitana, visto por primera vez en consulta externa por presentar alteraciones en la marcha sin filiar hasta entonces.

*Antecedentes familiares:* Relaciones de consanguinidad en varias generaciones (figura 1). Dos primas hermanas presentan atrofia peronea (V generación en figura 1).

*Antecedentes personales:* Inicia deambulación con 18 meses. Marcha torpe e inestable desde los 5 años. Cifosis no catalogada y tratada con corsé de Milwaukee, sin control desde los 8 años.

*Exploración:* Paciente con marcha inestable y cansancio muscular fácil con mínimos esfuerzos. Auscultación cardiorespiratoria con soplo sistólico grado I-II/VI. A nivel musculoesquelético existe cifosis dorsolumbar, atrofia muscular generalizada más evidente en manos y a nivel peroneo, abducción de los hombros limitada, flexión de las caderas limitada a 100°, retracción isquiotibial, pie cavo, tono muscular disminuido, reflejos patelar y bicipital simétricos y muy disminuidos, arreflexia plantar, marcha tambaleante con discreto aumento de la base de sustentación. No existe afectación sensorial evidente. Resto de la exploración sin hallazgos significativos.

*Pruebas complementarias:* Hemograma con anemia microcítica hipocrómica. Bioquímica sanguínea donde destacan ferropenia leve y CPK 348 UI/ml. Estudio radiológico demostrativo de escoliosis dorsal derecha y lumbar izquierda con cifosis dorsolumbar de 74°. Electrocardiograma, ecocardiografía y tomografía craneal normales. Electromiograma que muestra afectación poli-neuropática universal sensitivomotora y axonal desmielinizante de gran intensidad más marcada en miembros inferiores (Velocidad de conducción motora: mediano derecho: 22.4 m/s; cubital derecho: 17.9 m/s; tibial posterior izquierdo: 31.5 m/s; ciático popliteo externo derecho: 26.6 m/s. Velocidad de conducción sensitiva: 2º dedo-muñeca derecha: 24 m/s; 5º dedo-muñeca derecha: 25 m/s). Timpanometría sin hallazgos patológicos.

*Evolución:* Ha presentado brotes de reagudización de su debilidad con hipotonía muscular de base. En su seguimiento posterior no se ha constatado ninguna complicación sobreañadida a la lenta evolución de su enfermedad.

**Segundo caso clínico.** Paciente de 10 años de edad hermano del anterior (IV generación en figura 1).

*Antecedentes personales:* Pies planos en tratamiento con plantillas desde los 7 años. Posible episodio de sinovitis transitoria de cadera izquierda con 8 años.

*Enfermedad actual:* Alteración en la marcha que se inició con 7 años y que se atribuyó en un principio a pies planos. Realiza una actividad normal para su edad aunque últimamente refiere con frecuencia creciente cansancio fácil. No tiene dificultad para subir escaleras. En la actualidad continúa sufriendo ocasionalmente dolor en cadera izquierda que no mejora con el reposo.

*Exploración física:* A nivel musculoesquelético presenta discreta cifolordosis, huella plantar normal, hipotrofia de gemelos con tono muscular en miembros inferiores disminuida; marcha sin dificultad; reflejos osteotendinosos normales, dolor a la abducción y flexión de la cadera izquierda con discreta atrofia del cuádriceps del mismo miembro. Sensibilidad normal.

*Pruebas complementarias:* Hemograma y

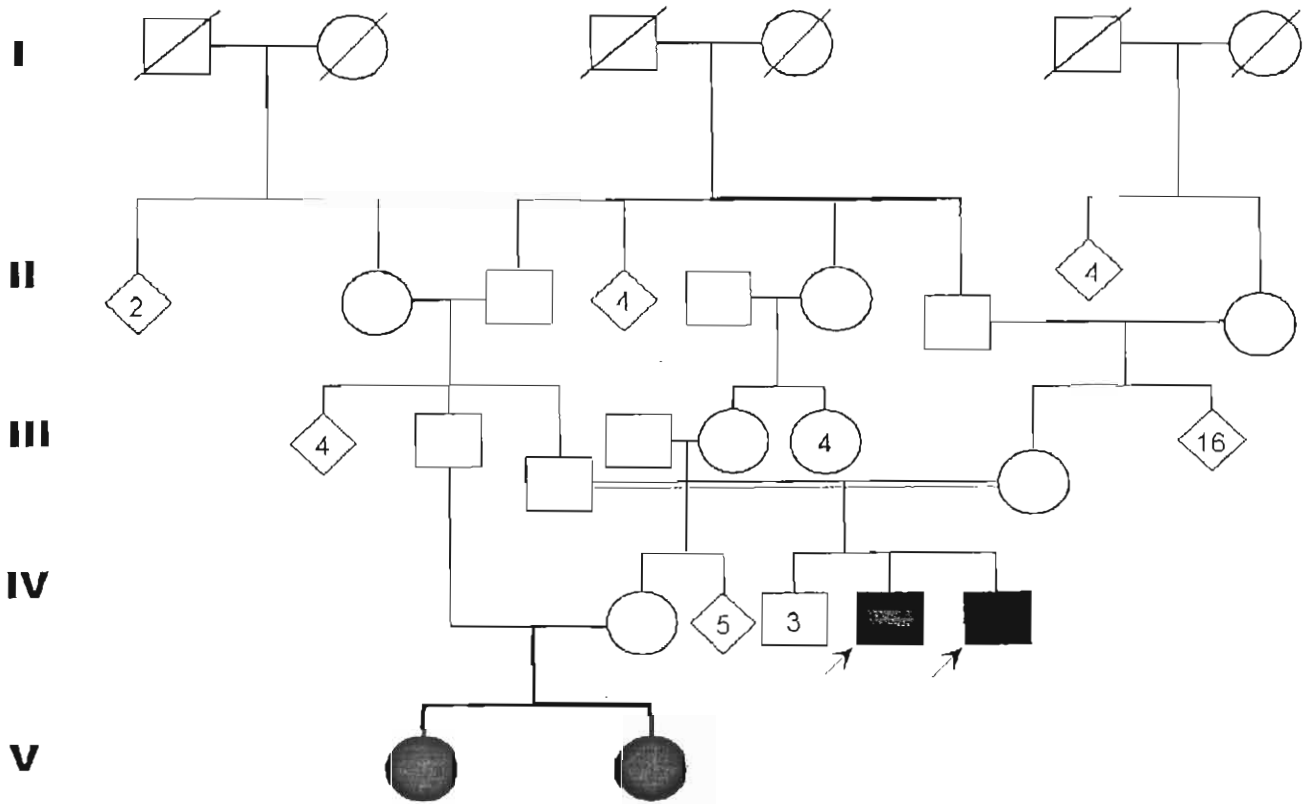


Fig. 1. — Árbol genealógico

bioquímica normales para su edad. Estudio radiológico que evidencia lordosis sacra marcada, caderas normales. Electromiograma demostrativo de discreto retardo de las conducciones nerviosas periféricas compatible con un estadio precoz de atrofia muscular (Velocidad de conducción motora: mediano izquierdo-muñeca: 15.7 m/s; mediano izquierdo-codo: 51.4 m/s; tibial posterior derecho-maleolo interno: 22.6 m/s; tibial posterior derecho-flexor profundo: 42.1 m/s; Velocidad de conducción sensitiva: mediano izquierdo-muñeca: 46.6 m/s; sural derecho: 52.2 m/s). Timpanometría sin hallazgos patológicos.

## DISCUSIÓN

Las neuropatías hereditarias sensitivo motoras (NHSM) son un grupo de enfermedades crónicas y progresivas que cursan con degeneración de fibras motoras y sensitivas. Actualmente se distinguen cuatro tipos: I y II que son formas de la enfermedad de CMT (atrofia muscular peronea); la III, enfermedad de Dejerine-Sottas (polineuropatía intersticial hipertrófica) y la IV, enfermedad de Refsum (neuropatía hipertrófica con acúmulo de ácido fitánico).

La NHSM-I se denomina forma hipertrófica de la enfermedad de CMT. En la biopsia de los

nervios periféricos se observa una desmielinización segmentaria extensa con formaciones en «bulbos de cebolla» y cursa con un marcado descenso de la velocidad de conducción<sup>9,10</sup>. En su mayoría son de herencia autosómica dominante aunque también se han constatado formas más raras de herencia autosómica recesiva<sup>10,11</sup>. La enfermedad de CMT se subdivide en dos grupos IA y IB, según aparezcan ligadas o no al locus del grupo sanguíneo Duffy. El tipo IA no se asocia al grupo sanguíneo Duffy y parece tener su origen en una mutación en el cromosoma 17<sup>12,13,14</sup>; en concreto, una duplicación del DNA<sup>17,15</sup>. Por su parte, el tipo IB se asocia al grupo Duffy, y tiene sus locus cerca del centrómero del cromosoma 1<sup>16</sup>. En este caso se describen mutaciones en el gen que codifica la proteína 0, relacionada con el reconocimiento molecular de la mielina, localizada en dicho cromosoma<sup>1,2,7</sup>. Por otra parte, si la velocidad de conducción es menor de 40 m/s se trata de un fenotipo 100% penetrante independientemente de la edad, lo que es altamente diagnóstico de NHSM-I<sup>17</sup>; en la forma IA el descenso de la velocidad de conducción es menos marcado y la hipertrofia menos evidente<sup>18</sup>.

La NHSM-II recibe el nombre de forma neuronal. Presenta una degeneración axonal con poca evidencia de desmielinización o cambios hipertróficos y con una velocidad de conducción sensitiva normal o muy poco descendida<sup>9,15</sup>. La herencia también es preferentemente autosómica dominante aunque se han descrito algunos casos autosómicos recesivos<sup>19</sup>. Los locus que predisponen a la enfermedad de CMT-II han sido detectados en la porción distal del brazo corto del cromosoma 1 y, más recientemente, en la región q13-22 en el cromosoma 3<sup>4</sup>.

Algunos autores<sup>9</sup>, describen una tercera forma clínica (CMT X-1) distinta de las formas hipertrófica y neuronal. Se trata de una forma espinal progresiva con degeneración de las raíces espinales, sobre todo de las motoras de las partes distales de los miembros inferiores lo que condiciona una gran debilidad y atrofia a este nivel. Al parecer existe una degeneración axonal primaria<sup>20</sup>. En este caso la herencia está ligada al cromosoma X y su expresión es dominante<sup>21</sup> por lo que los hombres están más gravemente

afectados que las mujeres. Se localiza en la zona Xq13.1 y se asocia con mutaciones en las proteínas de las uniones gap (conexión 32) que resultan en una pérdida de función<sup>1,3,5,6</sup>.

Existen otras formas descritas con diferentes tipos de herencia: recesiva ligada al cromosoma X (CMT X-2 y X-3). En esta forma, mientras las mujeres no muestran signos de enfermedad, los hombres desarrollan la enfermedad al final de la primera década de vida, presentando una serie de manifestaciones clínicas de moderada intensidad<sup>22</sup>. Sus locus se hallan en Xp22.2 para la CMT X-2 y en Xq26 para CMT X-3<sup>1</sup>.

Considerando todos estos aspectos de las NHSM, observamos que existe un inicio bimodal en el que se afectan: 1) las dos primeras décadas de vida y 2) después de la quinta década. Las primeras manifestaciones derivan de la afectación de los músculos peroneos y de los pequeños músculos de la mano, mientras que la cara, tronco y zonas proximales de los miembros mantienen su integridad. La debilidad y atrofia distal progresiva condiciona una morfología característica de los miembros inferiores que se ha denominado clásicamente en «pata de cigüeña» con pie rotado cavo o varo. Si aparecen retracciones puede verse una «mano en garra»<sup>23</sup>. Las sensaciones vibratoria y posicional también disminuyen y existe pérdida de los reflejos en tobillos y enlentecimiento del reflejo plantar. Pueden aparecer signos vasomotores con enrojecimiento y cianosis o marmoración de la piel. No hay afectación del sistema nervioso central, retraso mental, signos cerebelosos, nistagmo o paroplejía. Tampoco se afecta el sistema nervioso autónomo ni el control de esfínteres y la progresión de la enfermedad es lenta siendo y la esperanza de vida normal. Desde el aspecto analítico la concentración de CPK sérica es normal y puede existir un aumento de las proteínas en el LCR. En el electromiograma disminuye la velocidad de conducción motora en el nervio peroneo en los dos tipos (NHSM I y II), mientras que la sensitiva del nervio sural lo hace en la primera y muy poco o nada en la segunda. Recientemente, y en concreto para la forma IA, se ha descrito el caso de dos pares de gemelos idénticos que con iguales disminuciones de velocidades de conducción

presentaban una clínica variable y asimétrica; lo que sugiere la acción de factores externos o de moduladores virales de la gravedad de la enfermedad<sup>24</sup>. El tratamiento es únicamente rehabilitador y ortopédico, aunque también se describen intervenciones quirúrgicas con trasplante de tendón en miembros superiores para mejorar su función<sup>8</sup>.

Hay descritas distintas manifestaciones asociadas a las diversas formas de la enfermedad de CMT. Así, la NHSM-I puede acompañarse de sordera tanto en su herencia autosómica dominante como en la recesiva<sup>25,26</sup>, asociación que no se ha presentado por el momento en nuestros pacientes.

De la NHSM-II, hay una variante conocida como tipo neuronal Guadalajara<sup>27</sup>, que inicia su clínica en la infancia y que muestra una facies peculiar, anomalía laríngea, cuello corto, hombros estrechos, tórax saliente, deformación congénita de pies con contracturas en flexión al nacer. Se observa estridor inspiratorio durante el primer mes de vida y un retraso del desarrollo motor —gateando hasta los cuatro años y deambulando luego de forma torpe y con frecuentes fallos—. Existen en la literatura casos de NHSM-II acompañados de: a) Ptosis, parkinsonismo y demencia leve, que sobrevivieron más de 70 años y en los que se objetivó pérdida leve a moderada de células en el asta anterior espinal y descenso de la pigmentación y gliosis en la sustancia negra<sup>28</sup>. b) Queratodermia palmo-plantar y distrofia ungueal, que aparecen en la segunda infancia y en el nacimiento o en la primera infancia respectivamente. Puede tener herencia ligada al cromosoma X, manifestaciones del tipo de la paraplejía espástica, o heredarse de forma autosómica dominante en cuyo caso existe también la paraplejía pero no hay afectación ungueal<sup>29,30</sup>. c) Ataxia progresiva y temblor<sup>31</sup>. d) Sordera y retraso mental con patrón X recesivo<sup>32</sup>.

Puntualmente se han descrito otras dos asociaciones de la enfermedad de CMT: combinada con Ataxia de Friedreich con un patrón X recesivo (posiblemente se trate de una mutación distinta de la responsable de las dos enfermedades por separado como puede ser una delección si los genes de ambas enfermedades

estuvieran próximos en el cromosoma X)<sup>2,33,34</sup>.

Otras enfermedades a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de la CMT son la enfermedad de Dejerine-Sottas y la ataxia de Roussy-Levy. La enfermedad de Dejerine-Sottas o NHSM-III es una forma hipertrófica de neuropatía de herencia irregular, aunque con frecuencia autosómica recesiva. Se presenta a cualquier edad, a veces de forma muy precoz con debilidad progresiva de la musculatura distal de las extremidades, afectación sensorial y aumento del grosor de los nervios periféricos. A veces se asocia parálisis de nervios craneales, nistagmus, pie cavo y cifoescoliosis. No se afecta el intelecto. La velocidad de conducción nerviosa está muy acortada, con frecuencia es inferior a 10 m/c.

En la ataxia de Roussy-Levy o disfasia arrefléxica, hay también una atrofia de nervios periféricos, generalmente el peroneo. La herencia es dominante o ligada al cromosoma X y su característica fundamental es la asociación con parálisis periférica y curso evolutivo lento. Algunos autores<sup>31</sup>, sugieren que esta enfermedad sería la suma de enfermedad de CMT y temblor esencial familiar.

Los dos casos expuestos, en función de la clínica y, sobre todo, de los datos electromiográficos (con velocidades de conducción menores de 40 m/s en todas las medidas en el primer caso y, por ahora, en dos de ellas en el segundo —con menos años de evolución—), se pueden corresponder con una NHSM-I en estadios iniciales. Haría falta completar los estudios genéticos para encuadrarlos dentro del tipo IA o IB y confirmar la aparente recesividad de nuestros casos clínicos, desgraciadamente la negativa de la familia de los pacientes a completar este tipo de estudios nos ha privado de la oportunidad de conocer estos hechos. Por otro lado, somos conscientes de la imposibilidad de demostrar una transmisión recesiva cuando no hemos podido excluir una afectación subclínica en los padres de nuestros pacientes. La interpretación del árbol genealógico de nuestros pacientes hablaría en favor de un patrón de herencia autosómico recesivo; al menos, esto parece desprenderse de la existencia de generaciones sin enfermedad clínica y de las relaciones de consanguinidad parenterales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ionasescu VV. Charcot-Marie-Tooth neuropathies: from clinical description to molecular genetics. *Muscle Nerve* 1995; 18: 267-275.
2. Palau F, Monros E, Prieto F, Vilches JJ, López Arlandes JM. Genetic diagnosis of Friedrich ataxia. *Lancet* 1991; 338: 8774-1087.
3. Bone LJ, Dahl N, Lonsch MW, Chance PF, Kelly T, Le Guorn E, Magi S, Parry G, Shapiro H, Wang S. New connexin 32 mutations associated with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology* 1995; 45: 1863-1866.
4. Kwon JM, Elliott JL, Yee WC, Ivanovich J, Scavarda NJ, Moolisintooq PJ, Goodfellow PJ. Assignment of a second Charcot-Marie-Tooth type II locus to chromosome 3q. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 853-858.
5. Ionasescu V, Scarby C, Ionasescu R, Meschino W. New point mutations and deletions of the connexin 32 gene in X-linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Neuromuscul Disord* 1995; 5: 297-299.
6. Spray DC, Dermietzel R. X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease and other potential gap-junction diseases of the nervous system. *Trends Neurosci* 1995; 18: 256-262.
7. Latour P, Blanquet F, Nelis E, Bonnebouche C, Chapon F, Diraison P, Ollagnon E, Dautigny A, Pham Dinh D, Chazot G et al. Mutations in the myelin protein zero gene associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1B. *Hum Mutat* 1995; 6: 50-54.
8. Wood VE, Huene D, Nguyen J. Treatment of the upper limb in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Hand Surg* 1995; 20: 511-518.
9. Dyck PJ, Ott J, Moore SB, Swanson CJ, Lambert EH. Linkage evidence for genetic heterogeneity among kinship with hereditary motor and sensory neuropathy, type Y. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 430-435.
10. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980; 103: 259-280.
11. James R, Bellone L, Nelis E, Mandich P, Schezone A, Mancardi G, Van Broeckhoven C, Abbruzzese M, Ajmar F. Molecular analysis of three cases with hereditary motor and sensory neuropathy with myelin outfoldings. *Neurosci Lett* 1995; 194: 136-139.
12. Middleton-Price HR, Harding AE, Monteiro C, Berciano J, Malcolm S. Linkage of hereditary motor and sensory neuropathy type I to the pericentromeric region of chromosome 17. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 92-94.
13. Nicholson GA, Mesterovic N, Ross DA, Black J, McLeod JG. Linkage of the gene for Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Cytogenet Cell Genet* 1989; 51: 1052-1053.
14. Vance JM. Hereditary motor and sensory neuropathies. *J Med Genet* 1991; 28: 1-5.
15. Lupski JR, Montes de Oca-Luna R, Slangenheaupt S, Pentao L, Guzzetta V, Trask BJ, Saucedo Cardenas O, Parker DF, Killian JM, Garcia CA, Chakravarti A, Patel PL. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type IA. *Cell* 1991; 60: 219-232.
16. Chance PE, Murray JC, Bird TD, Kochin RS. Genetic linkage relationships of Charcot-Marie-Tooth neuropathy (HMSNlb) to chromosome 1 markers. *Neurology* 1987; 37: 325-329.
17. Lupski JR, Garcia CA, Parry GJ, Patel PL. Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy syndrome: clinical, electrophysiological, and genetic aspects. En Appel S (ed): *Current Neurology Chicago*. Mosby-Yearbook 1991. Pág 1-26.
18. Bird TD, Ott J, Giblett ER, Chance PE, Surra SM, Kratt GH. Genetic linkage evidence for heterogeneity in Charcot-Marie-Tooth neuropathy (HMSN type I). *Ann Neurol* 1983; 14: 679-684.
19. Berciano J, Combarros O, Figols J, Calleja J, Cabello A, Siles I, Coria F. Hereditary motor and sensory neuropathy type II: clinicopathological study of a family. *Brain* 1995; 109: 897-914.
20. Hahn AF, Brown WF, Koopman WJ, Feasby TE. X-linked dominant hereditary motor and sensory neuropathy. *Brain* 1990; 113: 1511-1525.
21. Phillips LH, Kelly TE, Shatterly P, Parker D. Hereditary motor sensory neuropathy (HMSN): possible X-linked dominant inheritance. *Neurology* 1965; 35: 498-502.
22. Ionasescu W, Trofatter J, Haines JL, Summers AM, Ionasescu R, Scarby C. Heterogeneity in X-linked recessive Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 1075-1083.
23. Siegel IM. Cavus versus planus in the neuropathic foot (peroneal muscular atrophy reconsidered). *Muscle Nerve* 1996 19(5): 707.
24. Garcia CA, Malamut RL, England JD, Parry GS, Liu F, Lupski JR. Clinical variability in two pairs of identical twins with the Charcot-Marie-Tooth disease type I duplication. *Neurology* 1995; 45: 2090-2093.
25. Lemieux G, Noemeh JA. Charcot-Marie-Tooth disease and nephritis. *Canad Med Assoc J* 1967; 97: 1193-1198.
26. Cornell J, Sellars S, Beighton P. Autosomal recessive inheritance of Charcot-Marie-Tooth disease associated with sensorineural deafness. *Clin Genet* 1984; 25: 163-165.
27. Ruiz C, Rivas F, Ramirez-Casillas G, Vazquez-Santana R, Mendoza-Chalva B, Feria-Velasco A, Tupia-Artizmerdi C, Ganta JM. A distinct congenital motor and sensory neuropathy (neuronal type) with dysmorphic features in a father and two sons: a variant of Charcot-Marie-Tooth disease. *Clin Genet* 1987; 31: 109-113.
28. Tawton R, Taylor R, Adesina A, Sharma K, Giles T, Fendleybury W. Being autosomal dominant syndrome of neuronal Charcot-Marie-Tooth disease, ptosis, parkinsonism, and dementia. *Neurology* 1990; 40: 773-779.
29. Tourie JL, Wilcox DE, McWilliam R, Assini A, Stephenson JB. Palmoplantar keratoderma, nail dystrophy, and hereditary motor and sensory neuropathy: an autosomal dominant trait. *J Med Genet* 1968; 25: 754-757.
30. Brownl FG, Vorencie PY, Gordon H, Winkelmann RK.