

ENFERMEDADES DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

Otras denominaciones: neuropatías sensitivo motoras, enfermedad de Déjerine Sottas, amiotrofias peroneas, CMT1, CMT2, CMT3, CMT4, CMTX, HSMN.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre las enfermedades de Charcot-Marie-Tooth?

Se han descrito nuevas formas de CMT, relacionadas con nuevos *loci* y nuevos genes:

- una forma autosómica dominante en una familia rusa con localización genética en el cromosoma 7q11-q21;
- una forma autosómica dominante en una familia italiana con localización genética en el cromosoma 10q24-q25;
- una forma autosómica recesiva de CMT axonal con afectación piramidal en una extensa familia con casos de consanguinidad. La anomalía genética implicada ha sido localizada en el cromosoma 8q21.3;
- una forma con afectación grave del diafragma y anomalías del sistema autonómico en dos gemelos de 6 meses de edad.

Están en curso (convención del *Téléthon* italiano de 2001) estudios sobre el análisis funcional del gen MTMR2 (fosfatasa específica, emparentada con la miotubularina) de la forma autosómica recesiva de tipo 4B.

Se ha descrito una forma axonal con debilidad del diafragma y de las cuerdas vocales. No está relacionada con ninguna de las localizaciones genéticas conocidas en las otras formas de las enfermedades de Charcot-Marie-Tooth.

En enero de 2002 se ha descrito una nueva forma desmielinizante autosómica dominante de tipo 1C en dos familias, con una localización genética en el cromosoma 16 (en 16p13.1-p12.3).

Se ha identificado un nuevo gen en la forma axonal de tipo 2A (KIF1B), que codifica un transportador de vesículas sinápticas en la mitocondria.

Se ha descrito un nuevo gen (PRX) para una forma autosómica recesiva de CMT desmielinizante, que codifica una proteína de estructura expresada muy precozmente durante la mielinización.

Recientemente se ha identificado en la forma axonal de tipo 2B1 otro gen (LMNA) que codifica la lamina A/C. Se trata de una proteína asociada a la membrana nuclear. Se han observado mutaciones de este gen en otras patologías: distrofia de cinturas (tipo 1B), distrofia muscular de Emery Dreifuss, cardiomiopatía dilatada y lipodistrofia parcial.

¿Qué son las enfermedades de Charcot-Marie-Tooth?

El término 'enfermedad de Charcot-Marie-Tooth' (CMT) denomina a un grupo de más de 15 enfermedades crónicas de nervio periférico (neuropatías). Los nervios son elementos que sirven de enlace de la médula espinal con los músculos y la piel. Transmiten hacia los músculos las órdenes que provienen del cerebro y de la médula relacionadas con los movimientos, regulando así la motricidad y la sensibilidad.

Estas enfermedades pertenecen a un grupo de neuropatías sensitivo-motoras hereditarias (HSMN, de las que forma parte también la enfermedad de Dejerine-Sottas o HSMN3, que consiste en una forma grave de CMT).

Algunos autores han propuesto una nueva clasificación con la sigla HMSN (*Hereditary Motor and Sensory*

Neuropathy). Así, las formas axonales se denominan HSMN II: la forma de CMT 2A se convierte en HMSN II A, la CMT 2B en HMSN II B, etc.

Las enfermedades de Charcot-Marie-Tooth afectan a una de cada 2.500 personas (es decir, sobre 30.000 personas en Francia).

Son enfermedades genéticas que se transmiten de varios modos: autosómico dominante (CMT1), autosómico recesivo (CMT2) o dominante ligado al cromosoma X (CMTX).

¿Cómo se manifiestan?

Estas enfermedades empiezan en la mayoría de las ocasiones durante la infancia o la juventud. Los pies se vuelven cavos, los dedos se contraen en forma de «garra» y se hace imposible el apoyo sobre la parte delantera del pie para andar. Los músculos que permiten elevar el pie son débiles, lo que obliga a levantarlo a suficiente altura para que la punta no tropiece con el suelo (*steppage*). Estos primeros signos se deben a una amiotrofia y una debilidad muscular distal, que son, probablemente, responsables de deformaciones ortopédicas (retracciones tendinosas que provocan la contracción en forma de garra de los dedos de los pies). Los pacientes también presentan problemas sensitivos, que pueden comportar dolor.

¿Cómo evolucionan?

La evolución es extremadamente variable, incluso dentro de una misma familia. Algunas personas no presentan síntomas (20% de los casos), mientras que otras presentan importantes trastornos neurológicos y/u ortopédicos. La evolución es en general lentamente progresiva, pero puede también avanzar por brotes (sobre todo en la adolescencia).

Son síntomas frecuentes la fatigabilidad, la inestabilidad del equilibrio y la dificultad para mantener la posición erguida o para subir escaleras. La afectación de las manos es generalmente tardía y aparece sólo tras varios años de evolución de la enfermedad.

Las funciones vitales (entre ellas el sistema cardiovascular) e intelectuales no se ven afectadas.

La esperanza de vida no se modifica y es posible mantener una actividad socioprofesional normal o casi normal en la mayor parte de los casos.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

Es indispensable el examen electrofisiológico de los músculos (electromiograma). Permite precisar si la afectación es sólo motora o simultáneamente sensitiva y motora. Gracias a la determinación de la velocidad de conducción nerviosa (VCM) se distinguen dos tipos de esta enfermedad:

- la CMT desmielinizante: a causa de la afectación de la mielina, la velocidad de conducción motora y sensitiva disminuyen de forma uniforme. En particular, disminuye la velocidad de conducción del nervio mediano (VCM < 35 m/s, velocidad normal > 48 m/s). La CMT desmielinizante es la más frecuente de las CMT. En Europa es mayoritariamente de transmisión autosómica dominante, por lo que se denomina CMT1.

- la CMT neuronal: afecta inicialmente a las neuronas, mientras que la mielina permanece normal durante mucho tiempo. La velocidad de conducción es normal o inferior a la normal. La velocidad de conducción del nervio mediano es en la mayor parte de los casos superior a 40 m/s.

La identificación electrofisiológica del tipo de afectación nerviosa permite guiar el posterior estudio de biología molecular. En efecto, para las formas de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth cuyo gen es conocido, es posible un diagnóstico molecular. A partir de una muestra de sangre, se extrae el ADN de los glóbulos blancos y se analiza la anomalía genética presente.

¿Qué se puede hacer?

El tratamiento ortopédico comprende fisioterapia, que debe ser precoz, regular e individualizada, además de aparatos. Permite que la progresión de la enfermedad sea más lenta, sobre todo al mantener la flexibilidad de las articulaciones (la pérdida de fuerza muscular puede causar deformaciones articulares).

Para compensar la dificultad para andar, pueden aconsejarse zapatos ortopédicos, férulas y, en algunos casos, una intervención quirúrgica.

¿Cuáles son sus causas y cuál es el estado actual de la investigación?

Las neuropatías de tipo Charcot-Marie-Tooth se deben a anomalías de los nervios periféricos. Estas anomalías pueden ubicarse en la vaina que envuelve al nervio, la mielina (formas desmielinizantes), o en el propio nervio (formas axonales).

Los genes ya identificados en la CMT desmielinizante, PMP22, PO, Cx32, EGR2, MTMR2 y PRX, codifican proteínas que intervienen en la composición de la mielina y/o en el proceso de mielinización de las neuronas por las células de Schwann. Un séptimo gen (NEFL), responsable de una forma autosómica dominante de CMT, codifica neurofilamentos.

Gracias al estudio de modelos animales y/o celulares de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, los investigadores pueden estudiar las consecuencias funcionales de las mutaciones identificadas en las personas con alteraciones en la mielina y las neuronas. Los ensayos con moléculas, realizados sobre estos modelos, permiten disponer de una prueba preliminar de posibles moléculas para efectuar ensayos en el hombre.

Resumen de los genes involucrados en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth:

Formas dominantes

- cromosoma 17 (CMT 1A) en 17p11.2-p12 (PMP-22);
- cromosoma 1 (CMT 1B) en 1q21-q23 (PMP0);
- cromosoma 10 (CMT 1C) en 10q21;
- cromosoma 16 (CMT 1C) en 16p13.1-p12.3;
- cromosoma X en Xq13.21 (CMT ligada al cromosoma X de tipo 1 (Cx32);
- cromosoma 1 (CMT 2A) en 1p35.p36;
- cromosoma 3 (CMT 2B) en 3q13-q22;
- cromosoma 1 (CMT 2B1) en 1q21.2-q21.3 (LMNA);
- cromosoma 2 (CMT 2B2) en 19q13.3;
- cromosoma 7 (CMT 2D) en 7p14;
- cromosoma 7 (CMT 2F) en 7q11-q21;
- cromosoma 8 (CMT 2E) en 8p21 (NEFL);

Formas recesivas

- cromosoma 8 (CMT 4A) en 8q13 (GDAP1);
- cromosoma 8 (CMT 4D) en 8q24.3 (NDRG1);
- cromosoma 11 (CMT 4B1) en 11q22 (MTMR2);
- cromosoma 11 (CMT 4B2) en 11p15;
- cromosoma 5 (CMT 4C) en 5q31-q33;
- cromosoma 19 (CMT 4F) en 19q13.1-13.3 (PRX);
- cromosoma 10 (CMT 4E) en 10q21-q22 (ERG2);
- cromosoma 10: forma con pérdida sensitiva importante.