

## REVISIÓN

# Guía diagnóstica en el paciente con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

J. Berciano<sup>a,\*</sup>, T. Sevilla<sup>b</sup>, C. Casasnovas<sup>c</sup>, R. Sivera<sup>b</sup>, J.J. Vílchez<sup>b</sup>, J. Infante<sup>a</sup>, C. Ramón<sup>d</sup>, A.L. Pelayo-Negro<sup>a</sup> e I. Illa<sup>e</sup>, por el Programa 3 (Enfermedades Neuromusculares) del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) del Instituto de Salud Carlos III

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (IFIMAV), Universidad de Cantabria, CIBERNED, Santander, España

<sup>b</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitari la Fe, CIBERNED, Valencia, España

<sup>c</sup> Servicio de Neurología, Centre per el Diagnòstic Genètic i Molecular de Malalties Hereditaries, Institut de Investigacions Biomèdiques de Bellvitge (IDIBELL), Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

<sup>e</sup> Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBERNED, Barcelona, España

Recibido el 13 de abril de 2011; aceptado el 14 de abril de 2011

Accesible en línea el 23 de junio de 2011

### PALABRAS CLAVE

Axón;  
Consejo genético;  
Diagnóstico molecular;  
Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth;  
Enfermedad de Dejerine-Sottas;  
Guía clínica;  
Mielina;  
Mutación génica;  
Neuropatía genética;  
Velocidad de conducción motora de nervio

### Resumen

**Introducción:** La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) es la neuropatía hereditaria más frecuente. Clásicamente dividida según su patrón de herencia y de alteración de la velocidad de conducción motora (VCM) del nervio mediano, CMT incluye cinco grandes categorías: CMT1 (herencia autosómica dominante [AD] o ligada al sexo, y VCM < 38 m/s); CMT2 (herencia AD o ligada al sexo y VCM > 38 m/s); CMT4 (herencia autosómica recesiva [AR] y VCM muy lentificada); AR-CMT2 (forma recesiva con VCM > 38 m/s), y DI-CMT (forma intermedia con herencia AD y VCM entre 30 y 40 m/s). Pese a su estereotipado cuadro clínico (básicamente, semiología polineuropática sensitivo-motora y pie cavo), CMT ha resultado ser uno de los síndromes neurodegenerativos genéticamente más complejos, con 31 genes patogénicos clonados.

**Desarrollo:** El objetivo de esta guía es efectuar una revisión nosológica de la enfermedad de CMT, con énfasis en las directrices para llevar a cabo el diagnóstico molecular. A tal fin, revisamos los estudios de epidemiología y genética, y los genotipos descritos en España.

**Conclusiones:** En la inmensa mayoría de los pacientes con CMT, las mutaciones recaen en un reducido número de genes: para CMT1, *PMP22*, *GJB1* y *MPZ*; para CMT2, *MFN2* y *GJB1*; para CMT4, *GDAP1*, y *NDRG1*, *HK1* y *SH3TC2* (sujetos de etnia gitana); para AR-CMT2, *GDAP1*, y para DI-CMT, *GJB1* y *MPZ*. Por su baja prevalencia, las mutaciones en otros genes sólo deberían

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jaberciano@humv.es](mailto:jaberciano@humv.es) (J. Berciano).

**KEYWORDS**

Axon;  
Charcot-Marie-Tooth disease;  
Clinical guideline;  
Dejerine-Sottas disease;  
Genetic counselling;  
Gene mutation;  
Genetic neuropathy;  
Molecular diagnosis;  
Myelin;  
Motor nerve conduction velocity

investigarse cuando las anteriores han sido descartadas. Se desaconseja el uso indiscriminado de paneles de múltiples genes para el diagnóstico molecular de la enfermedad.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

**Guidelines for molecular diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease****Abstract**

**Introduction:** Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) is the most frequent form of inherited neuropathy. In accordance with the inheritance pattern and degree of slowing of motor conduction velocity (MCV) of the median nerve, CMT encompasses five main forms: CMT1 (autosomal dominant [AD] or X-linked transmission and  $MCV < 38$  m/s); CMT2 (AD or X-linked transmission and  $MCV > 38$  m/s); CMT4 (autosomal recessive [AR] and severe slowing of MCV); AR-CMT2 (AR transmission and  $MCV > 38$  m/s); and DI-CMT (intermediate form with AD transmission and MCV between 30 and 40 m/s). In spite of its stereotyped semiological repertoire (basically, symptoms and signs of sensory-motor polyneuropathy and pes cavus), CMT seems to be one of the most complex hereditary neurodegenerative syndromes, 31 causative genes having been cloned.

**Development:** This paper is aimed at performing a nosological review of the disease, emphasising the guidelines for its molecular diagnosis. Genetic epidemiological studies and genotypes reported in Spanish patients are revised.

**Conclusions:** In the great majority of CMT cases, mutations involve a reduced number of genes, namely: for CMT1, *PMP22*, *GJB1* and *MPZ*; for CMT2, *MFN2* and *GJB1*; for CMT4, *GDAP1*, and *NDRG1*, *HK1* and *SH3TC2* (gypsies); for AR-CMT2, *GDAP1*; and for DI-CMT, *GJB1* and *MPZ*. Given their low prevalence, mutations in other pathogenic genes should be investigated after discarding the previous ones. There is no place for the indiscriminate use of diagnostic CMT genetic panels.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) es la neuropatía hereditaria más frecuente con una prevalencia en España de 28,2 casos por 100.000 habitantes<sup>1</sup>. En lo esencial, se trata de un síndrome de inicio infantil o juvenil con semiología polineuropática motora y sensitiva, y pie cavo<sup>2-5</sup>. La CMT puede transmitirse con herencia autosómica dominante (AD), autosómica recesiva (AR) o ligada al cromosoma X. De acuerdo con los valores de conducción nerviosa hay formas desmielinizantes (velocidad de conducción motora [VCM] de nervio mediano  $< 38$  m/s), axonales ( $VCM > 38$  m/s) e intermedias ( $VCM 30-40$  m/s)<sup>2-4</sup>. En buena correlación con las descripciones neurofisiológicas, estudios histológicos del sistema nervioso periférico (SNP) han demostrado un patrón dual, ya desmielinizante o axonal. Partiendo de estos datos clínicos, neurofisiológicos y patológicos, en la década de los setenta Dyck propuso una sencilla clasificación, unánimemente aceptada, que incluye los siguientes tipos: a) tipo I (CMT1, hipertrófico o desmielinizante) con herencia AD o AR; b) tipo II (CMT2, neuronal o axonal) con herencia AD o AR; c) tipo III (CMT3, usualmente con herencia AR) reservado para la enfermedad de Dejerine-Sottas o pacientes con formas graves de CMT hipomielinizante; d) formas ligadas al cromosoma X, e) formas complejas (p. ej., con atrofia óptica, sordera o degeneración pigmentaria de la retina)<sup>5</sup>. Aunque en la literatura la enfermedad ha sido también designada como neuropatía motora y sensitiva hereditaria (HMSN, en la abreviatura anglosajona que usaremos aquí por ser la que figura en OMIM y PubMed), en la actualidad se prefiere usar

el acrónimo CMT. Merece la pena reseñar que el único signo clínico diferencial entre CMT1 y CMT2 es la presencia de engrosamiento, visible o palpable, de troncos nerviosos en CMT1.

Con los portentosos avances de la genética molecular en las dos últimas décadas, la nosología de la CMT ha estado en permanente cambio, al extremo de que la enfermedad incluye una treintena de genes patogénicos clonados (véase más adelante). Esta guía surge como una iniciativa del Programa 3 (Enfermedades Neuromusculares) de CIBERNED, siendo su objetivo hacer una breve revisión nosológica de la enfermedad y un análisis del diagnóstico de la enfermedad con énfasis en la selección de las pruebas moleculares.

**Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en la era molecular**

Antes de empezar este apartado, conviene recordar que la CMT tiene una relación nosológica muy estrecha con otras dos formas de neuropatía hereditaria: neuropatía motora hereditaria distal (dHMN) y neuropatía sensitiva y autonómica hereditaria (HSAN). Entre estos tres síndromes hay no solo solapamiento fenotípico, sino que se da el fenómeno de heterogeneidad alélica (idéntico fenotipo originado por diferentes mutaciones en el mismo gen y *locus* cromosómico) y de heterogeneidad de *locus* (mutaciones producidas en genes que se encuentran en diferentes *loci* cromosómicos dando lugar al mismo fenotipo). En aras de brevedad,

sólo nos ocuparemos de la CMT haciendo puntual referencia a dHMN y HSAN allá donde convenga.

Mediante análisis de ligamiento genético se han localizado 37 *loci* con 31 genes clonados<sup>3,4,6-8</sup>. En HMN/HSAN se han descrito 12 *loci* adicionales con 9 genes clonados (para revisión véase la referencia 4). Se estima que, en su conjunto, todavía queda por descubrir la base molecular en un 33% de los casos de CMT<sup>9</sup>, lo cual es un reto que quizás se facilite con las nuevas técnicas de *whole-genome sequencing*<sup>10,11</sup>. Estos genes y sus respectivas proteínas constituyen un *microarray* de moléculas que son necesarias para el normal funcionamiento del SNP<sup>6</sup>. No deja de ser una ironía que la CMT, pese a la aparente simplicidad de su repertorio semiológico, haya resultado ser uno de los síndromes neurológicos genéticamente más complejos.

Adaptada de las referencias 4, 7, y 8, en la [tabla 1](#) se recoge una clasificación clínico-genética actualizada de la CMT, que es provisional dado que no hay un criterio unánime en el uso de sus tipos y subtipos. Hay acuerdo universal en aceptar CMT1 como cabecera para los fenotipos desmielinizante con herencia AD. En CMT2, hay autores que incluyen formas axonales con herencia AD o AR, mientras que otros sólo incluyen las formas AD, creando el acrónimo AR-CMT2 para las formas axonales con transmisión AR; nosotros hemos seguido este criterio. El acrónimo CMT3 en la clasificación de Dyck<sup>5</sup>, aplicado para síndromes similares al descrito por Dejerine y Sottas<sup>12</sup>, desaparece y es sustituido por CMT4, donde se engloban todos los síndromes desmielinizantes con herencia AR. Se introduce, en fin, el acrónimo DI-CMT para las formas intermedias con transmisión AD.

La [figura 1](#) ilustra la localización de las proteínas mutadas, que era la predecible para aquellos componentes conocidos del SNP, tales como las proteínas PMP22 y MPZ (P0) de la mielina compacta. En otras situaciones, sin embargo, el descubrimiento de la proteína mutada patogénica resultó ser inesperado, como por ejemplo lo ilustra el caso de GDAP1, cuya función en el SNP se desconocía hasta la identificación de CMT4A<sup>13,14</sup>.

Desde un punto de vista didáctico y de acuerdo con Niemann et al<sup>6</sup>, los mecanismos etiopatogénicos de las proteínas mutadas se resumen del siguiente modo: *a*) por alteración del desarrollo y mantenimiento de la mielina; *b*) por alteración de la biosíntesis y degradación de proteínas; *c*) por alteración de la endocitosis y dinámica de membranas incluyendo la mitocondrial; *d*) por alteración del citoesqueleto axonal; *e*) seipinopatías<sup>15</sup>, y *f*) canalopatías por mutación de TRPV4<sup>16</sup>. Revisaremos sucintamente estos seis apartados.

En las formas de CMT1/CMT4 por mutación de ciertos componentes de la mielina, se asume que el defecto de la célula de Schwann causa des/desmielinización con axonopatía axonal secundaria, que a la postre es responsable de la semiología clínica<sup>17-20</sup>. El síndrome más frecuente en este apartado es CMT1A, que representa el 55% de todos los casos de CMT y el 66,8% de CMT1<sup>9</sup> y es usualmente causado por una trisomía alélica de 17p11.2 de 1,5 Mb que contiene el gen *PMP22*<sup>21,22</sup>. Tal trisomía origina un exceso de dosis génica, lo cual implica una sobreproducción de *PMP22* y su acumulación en la célula de Schwann, induciendo estrés de su retículo endoplásmico, que resulta en muerte celular programada. La delección actúa reduciendo la expresión de *PMP22*, lo cual origina una mielina inestable que se

manifiesta con un síndrome de neuropatía por vulnerabilidad excesiva a la presión (HNPP en el acrónimo anglosajón; véase [tabla 1](#)). En un pequeño porcentaje de casos duplicación/delección pueden ocurrir como un fenómeno *de novo*. Otras mutaciones puntiformes (p. ej., sustituciones de una única base) del gen *PMP22* son excepcionales y causan fenotipos graves, ya AD (probablemente por un mecanismo de ganancia de función) o AR (pérdida de función por fallo en la síntesis de *PMP22*)<sup>23</sup>. La proteína MPZ es cuantitativamente la más abundante de la mielina compacta y un elemento esencial para su compactación. En un 10% de los casos, la CMT es causada por mutaciones puntiformes de *MPZ* que resultan, ya en un fenotipo desmielinizante de inicio precoz AD (CMT1B) y excepcionalmente AR, o bien en fenotipos axonales de inicio tardío (CMT2I y CMT2J)<sup>24,25</sup>. Así, pues, la patología molecular de *PMP22/MPZ* ha desvelado que sus mutaciones pueden heredarse a través de transmisión tanto AD como AR, y que en el caso de *MPZ* sus mutaciones causan tanto un fenotipo desmielinizante como axonal, lo cual no hace sino subrayar que en el SNP el diálogo entre las células de Schwann y los axones acompañantes es continuo<sup>6</sup>. Tales fenómenos son aplicables a mutaciones causales de CMT en otros genes (véase [tabla 1](#)). *GBJ1* (Cx32) es una proteína tipo *gap* de la mielina paranodal, cuyo gen está localizado en el cromosoma X. Segunda causa en frecuencia de CMT, mutaciones puntiformes en el gen *GBJ1* originan una disfunción del tránsito radial de pequeñas moléculas entre la célula de Schwann y el axón<sup>6,26,27</sup>. Probablemente por un mecanismo de haploinsuficiencia, tales mutaciones causan un fenotipo más grave en varones que en mujeres, que neurofisiológicamente puede ser desmielinizante, intermedio o axonal. Otras causas más raras de CMT1/CMT4 incluyen mutación de *EGR2* (gen que codifica para un factor transcripción involucrado en la regulación de genes de la mielina) y mutación de *PRX* (gen que codifica para una proteína de anclaje del citoesqueleto de la célula de Schwann).

La correcta composición y mantenimiento de los compartimentos membranales de las células de Schwann y las neuronas del SNP dependen de un perfecto equilibrio entre la síntesis de componentes estructurales y de señalización, y sus procesos de degradación<sup>6</sup>. Entre las proteínas mutadas implicadas en los procesos de endocitosis se cuentan las siguientes ([tabla 1](#)): *a*) fosfatasa (MTMR2, MTMR13 y FIG4), que causan fenotipos AR graves (CMT4B1, CMT4B2 y CMT4J) con plegamientos focales de la mielina (CMT4B1 y CMT4B2), *b*) GTPasas: DNM2 con fenotipo AD que puede ser tanto intermedio (DI-CMTB) como axonal<sup>28,29</sup>, RAB7 que causa CMT2B (un fenotipo similar al de HSNA1), y FRABIN que se asocia a CMT4H. Mutaciones *NDRG1*, un gen regulador de función poco conocida, causan un grave síndrome (CMT4D) en sujetos de etnia gitana. Por lo que respecta a componentes implicados en la síntesis, la clasificación y la degradación de las proteínas, las mutaciones afectan a los siguientes componentes: *a*) LITAF/SIMPLE, una ligasa de ubiquitina, que causa CMT1C, y *b*) GARS, YARS y AARS, proteínas implicadas en la carga del ARNt con glicina, tirosina y alanina, que originan CMT2D/dHMN-V, DI-CMTC, CMT2N, respectivamente (véase [tabla 1](#)).

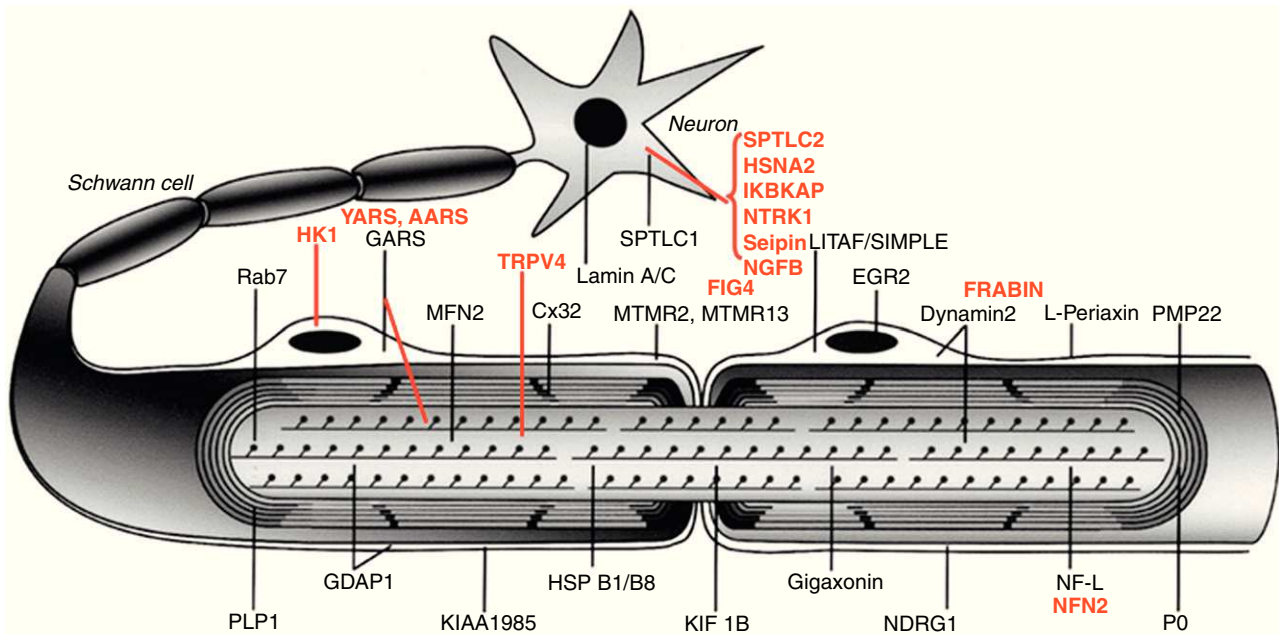
Las neuronas del SNP, tanto sensitivas como motoras, deben mover proteínas, vesículas y organelas, por los largos trechos axonales que van desde el soma hasta sus terminales, lo cual requiere de un sistema de transporte complejo

**Tabla 1** Clasificación clínico-genética de CMT.

Tipo	Gen o locus	Fenotipo específico
<b>CMT1 (desmielinizante con herencia AD)</b>		
CMT1A	Duplicación PMP22 Otra mutación puntiforme PMP22	Forma clásica de CMT1
CMT1B	MPZ (P0)	CMT1 clásico/EDS/NHC/Intermedio/CMT2
CMT1C	LITAF	CMT1 clásico
CMT1D	EGR2	CMT1/EDS/NHC
CMT1 (todavía sin asignación de letra)	NEFL	Usualmente CMT2, pero descrita una forma grave con VCM bajas
HNPP	Delección PMP22	Neuropatía por vulnerabilidad excesiva a la presión
CMT2A1	KIF1B $\beta$	CMT2 clásico (sin engrosamiento nervioso)
CMT2A2	MFN2	CMT2 con atrofia óptica
CMT2B	RAB7	CMT2 de predominio sensitivo
CMT2C	TPRV4	CMT2 de predominio motor/AME distal/atrofia escápulo-peroneal
CMT2D	GARS	CMT2 con afectación predominante manos (dHNM-V)
CMT2E	NEFL	CMT2 clásico (excepcionalmente CMT1)
CMT2F	HSP27 (HSPB1)	CMT2 clásico o dHNM-II
CMT2G	12q-q13.2	CMT2 clásico
CMT2I/CMT2J	MPZ	CMT2 clásico de inicio tardío con pupila Adie/intermedio
CMT2K	GDAP1	Usualmente CMT4A o AR-CMT2K
CMT2L	HSP22 (HSPB8)	CMT2 clásico o dHNM-II
CMT2M	DNM2	CMT2 clásico/Intermedio
CMT2N	AARS	CMT2 clásico
CMT2 (HMSNP)	3q	CMT2 con debilidad proximal
<b>CMT4 (desmielinizante con herencia AR)</b>		
CMT4A	GDAP1	Fenotipo CMT1 grave con parálisis diafragmática y cuerdas vocales
CMT4B1	MTMR2	Fenotipo CMT1 grave con parálisis bulbar y plegamiento focal mielina
CMT4B2	MTMR13	Fenotipo CMT1 grave con glaucoma y plegamiento focal mielina
CMT4C	KIAA1985 (SH3TC2)	Fenotipo CMT1 grave con escoliosis (etnia gitana)
CMT4D (HMSNL)	NDRG1	Fenotipo CMT1 grave con sordera y atrofia lingual (etnia gitana)
<b>CMT4 (desmielinizante con herencia AR)</b>		
CMT4E	EGR2	CMT1 clásico/EDS/NHC
CMT4F	PRX	CMT1 con semiología sensitiva prominente y plegamiento focal mielina
CMT4H	FGD4	CMT1 clásico
CMT4J	FIG4	CMT1 clásico
CCFDN	CTDP1	CMT1 con rasgos dismórficos en la etnia gitana (etnia gitana)
HMSN Russe	HK1	CMT1 clásico/EDS/CMT2/intermedio
CMT4 (todavía sin asignación de letra)	Otra mutación puntiforme PMP22	CMT1 clásico/EDS/NHC/HNPP
CMT4 (todavía sin asignación de letra)	MPZ	CMT1 clásico/EDS/NHC/CMT2
<b>AR-CMT2 (axonal con herencia AR)</b>		
AR-CMT2A	LMNA	CMT2 grave con afectación musculatura proximal
AR-CMT2B	19q13.1-13.3	CMT2 clásico
AR-CMT2 (CMT2K)	GDAP1	Similar a CMT4A
AR-CMT2 (todavía sin asignación de letra)	NEFL	CMT2 grave
<b>CMT ligado a cromosoma X</b>		
CMTX1	GBJ1 (Cx32)	CMT1/CMT2/Intermedio (afectación subclínica en mujeres) Identificados 4 loci adicionales (CMTX2-5)
<b>CMT intermedio con herencia AD</b>		
DI-CMTA	1q24.1-25.1	CMT1 clásico (sin engrosamiento nervioso)
DI-CMTB	DNM2	CMT1 clásico con cataratas y neutropenia
DI-CMTC	YARS	CMT1 clásico
DI-CMTD	MPZ	CMT1 clásico

AARS: *alanyl tRNA synthetase*; AME: atrofia muscular espinal; CMT: enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; CTDP1: *CTD phosphatase subunit 1*; DNM2: *dynamin 2*; EDS: enfermedad de Dejerine-Sottas; EGR2: *early growth response 2*; FGD4: *RhoGEF*; FIG4: *PtdIns(3,5)P<sub>2</sub> 5-phosphatase*; GARS: *glycyl tRNA synthetase*; GBJ1: *gap junction protein beta 1*; GDAP1: *ganglioside induced differentiation associated protein 1*; HK1: *hexokinase 1*; HMSNL: *hereditary motor and sensory neuropathy Lom*; HNPP: *hereditary susceptibility pressure palsy*; HSP22: *heat shock 22 kDa protein*; HSP27: *heat shock 27 kDa protein*; KIF1B $\beta$ : *kinesin family member 1-B $\beta$* ; LITAF: *lipopolysaccharide induced tumour necrosis factor*; LMNA: *lamin A/C*; MFN2: *mitofusin 2*; MTMR2: *myotubularin related protein 2*; MTMR13: *myotubularin related protein 13*; NDRG1: *N-myc downstream regulated gene*; NEFL: *neurofilament light polypeptide 68 kDa*; NHC: neuropatía hipomielinizante congénita; PMP22: *peripheral myelin protein 22*; P0: *myelin protein zero*; PRX: *periaxin*; RAB7=RAB7, *member RAS encogen family*; SH3TC2: *SH3 domain and tetratricopeptide repeats*; TRPV4: *transient receptor potencial vallinoid 4*; YARS: *tyrosyl tRNA synthetase*. Véase también en <http://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html>.





**Figura 1** Dibujo esquemático de una fibra nerviosa mielinizada. Las proteínas mutadas, causales de CMT, HMN o HSN, identificadas hasta 2006 figuran en negro, mientras que las descritas con posterioridad aparecen en rojo. Se mantienen las designaciones y acrónimos anglosajones porque son los que figuran en PubMed y OMIM. El significado de los acrónimos se recoge en el pie de la [tabla 1](#). Nótese que mutaciones de SPTLC1 (*serine palmitoyltransferase long chain base subunit 1*), HSN2 (*hereditary sensory neuropathy type 2*), NTRK1 (*neurotrophic tyrosine kinase receptor type 1*), IKBKAP (*inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells*) y NGF1 (*nerve growth factor beta polypeptide*) están involucradas en la etiopatogenia de la neuropatías sensitivas y autonómicas hereditarias, no revisadas en este trabajo (véase texto). Adaptado de Niemann et al<sup>6</sup>.

y eficiente. No puede sorprender el creciente número de formas de CMT axonal causadas por mutaciones de proteínas relacionadas con el citoesqueleto y el transporte de proteínas, vesículas y organelas ([tabla 1](#))<sup>30</sup>. Mutaciones en la cadena ligera de los neurofilamentos (NEFL) ocasionan CMT2E y, excepcionalmente, CMT1F. Las proteínas de choque térmico (HSP) son macromoléculas ubicuas que en el SNP controlan el ensamblaje de los neurofilamentos. Mutaciones del gen *HSP27* causan CMT2F/dHMN-II, mientras que mutaciones en *HSP22* se asocian a CMT2L/dHMN-II. Recientemente, en una estirpe de CMT asociada a la mutación *HSP27* R127W, con 10 pacientes explorados clínica y neurofisiológicamente, había casos con fenotipo de CMT2 y otros con fenotipo de HMN, lo cual no hace sino subrayar que ambos síndromes pueden ser una y única entidad nosológica<sup>31</sup>. Las kinesinas son una familia de proteínas motoras que median el transporte axonal anterógrado sobre los microtúbulos, mientras que las dineínas median el transporte retrógrado. Mutaciones de *KIF1Bβ* se asocian a CMT2A1 y mutaciones de *RAB7*, que codifica para una GTPasa reguladora la función de dineínas, causa CMT2B. La morfología mitocondrial es determinada por un equilibrio entre procesos de fusión y fisión de la organela<sup>32</sup>. *MFN2* es una GTPasa de la pared externa de la mitocondria, donde actúa como regulador de la fusión mitocondrial. Mutaciones puntiformes en el gen *MFN2* causan CMT2A2, siendo actualmente la forma más frecuente de CMT2 (20%), con una quinta parte de los casos presentándose como mutaciones *de novo*<sup>33-35</sup>. Remedando HMSN-VI, en CMT2A2 puede haber atrofia óptica, especialmente en formas graves de inicio precoz. *GDAP1* es la

contrapartida de *MFN2* participando en procesos de fisión mitocondrial. Mutaciones homocigotas de *GDAP1* causan ya CMT4A o bien AR-CMT2<sup>13,14,36,37</sup>; excepcionalmente, ciertas mutaciones en este gen causan enfermedad en estado heterocigoto (CMT2K)<sup>38,39</sup>. El gen *LMNA* codifica para una proteína de la membrana nuclear cuya mutación se asocia a AR-CMT2A; tiene interés señalar que mutaciones en el mismo gen pueden causar la miopatía de Emery-Dreifuss. El gen *KIAA1985/SH3TC2* codifica para una proteína adaptadora y sus mutaciones causan un fenotipo grave (CMT4C)<sup>10</sup> (véase [tabla 1](#)).

*BSC2* es un acrónimo derivado de Berardinelli-Seip *congenital lipodystrophy 2*, un síndrome originalmente descrito en estirpes con lipoatrofia, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, retraso mental y herencia AD. *BSC2* o Seipin es una proteína glucosilada del retículo endoplásmico, cuyas mutaciones activan la vía UPR (*unfolded protein response*) induciendo estrés del retículo endoplásmico y muerte celular programada<sup>15</sup>. Las seipinopatías están consideradas un nuevo modelo de enfermedad por alteración de la conformación proteica. Mutaciones puntiformes de *BSC2* causan un continuo de síndromes neurodegenerativos con transmisión AD, que incluyen dHMN-V, síndrome de Silver (paraparesia espástica y amiotrofia de manos), CMT2 y paraparesia espástica hereditaria; en un estimable porcentaje de casos, la mutación tiene penetrancia incompleta<sup>40</sup>.

*TRPV4* es un miembro de canales catiónicos no selectivos implicados en la detección de estímulos físicos y químicos, y en múltiples funciones fisiológicas<sup>41</sup>. Mutaciones heterocigotas de *TRPV4* se habían asociado a displasias óseas. Por

análisis de ligamiento genético se sabía que CMT2C, la forma escapulo-peroneal de la atrofia muscular espinal (AME) y la forma congénita distal de AME podían ser síndromes alélicos (12q21-q24). Recientes estudios han demostrado que, en efecto, tales síndromes, a veces con penetrancia incompleta, se asocian a diversas mutaciones puntuales heterocigóticas en el dominio ankirina de *TRPV4*<sup>16,42-45</sup>. Se desconoce el mecanismo por el que tales mutaciones causan degeneración del SNP. En todo caso, la enfermedad es un ejemplo prototípico de expresividad variable inter e intrafamiliar<sup>16,45</sup>.

## Diagnóstico clínico de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

El primer paso es establecer si el paciente presenta una neuropatía hereditaria. La respuesta puede ser evidente cuando la encuesta familiar demuestra que en la estirpe hay ancestros afectados, lo cual sugiere una herencia AD o ligada al sexo (cuando no hay transmisión varón-varón). La ocurrencia de enfermedad entre hermanos y la consanguinidad paterna sugiere una herencia AR. A veces, sin embargo, la encuesta familiar es negativa, en cuyo caso hay una serie de factores que orientan a una neuropatía genética, a saber: *a*) presentación en la infancia; *b*) curso clínico prolongado y lentamente progresivo; *c*) presencia de pie cavo, y *d*) a diferencia de las neuropatías adquiridas, ausencia de síntomas sensitivos positivos (parestias o disestesias) pese a que haya clara semiología de déficit sensitivo<sup>8</sup>. Dado que a menudo los sujetos afectados tienen síntomas sutiles o incluso están asintomáticos, junto al probando es importante explorar el máximo número posible de sujetos en riesgo de la estirpe (casos secundarios). Esto posibilita detectar signos mínimos de enfermedad (p. ej., pie cavo o arreflexia) en casos subclínicos y, de este modo, perfilar mejor el patrón de herencia<sup>46</sup>. El examen de la musculatura de las extremidades inferiores mediante resonancia magnética ha ayudado a detectar signos incipientes de atrofia grasa en la musculatura intrínseca de los pies<sup>39,47,48</sup>.

El paso siguiente es el examen neurofisiológico que debe incluir la determinación de la VCM y VCS en al menos tres nervios. Se recomienda seguir las directrices requeridas por el Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score (CMTNS)<sup>49</sup>. A la hora de interpretar el grado de lentitud de la VCM, deberá tomarse en consideración la amplitud de los potenciales de acción motores compuestos (PAMC), porque una acusada caída de la amplitud del PAMC distal implica pérdida de fibras gruesas dependiente de la distancia, que puede llevar aparejada una reducción proporcional de la VCM. Para discernir entre caída de VCM por axonopatía o mielinopatía, se recomienda estudiar segmentos proximales del nervio, donde la conducción estará similarmente lentificada en casos de CMT desmielinizante y menos lentificada e incluso preservada en casos de CMT axonal<sup>17-19,50</sup>. En CMT1/CMT4 la lentificación de la VCM/VCS es difusa y uniforme, y la morfología de los PAMC y el índice de latencia terminal suelen estar preservados, lo cual está en contraposición con lo que acontece en las neuropatías inflamatorias adquiridas<sup>19</sup>. En las formas intermedias la VCM se sitúa entre 30 y 40 m/s (o 25 y 45, según algunos autores), tanto en troncos nerviosos

con PAMC reducidos (usualmente segmentos distales) como preservados (usualmente segmentos proximales), es decir, la mutación génica causal actúa originando una disfunción tanto del axón como de la célula de Schwann<sup>51</sup>.

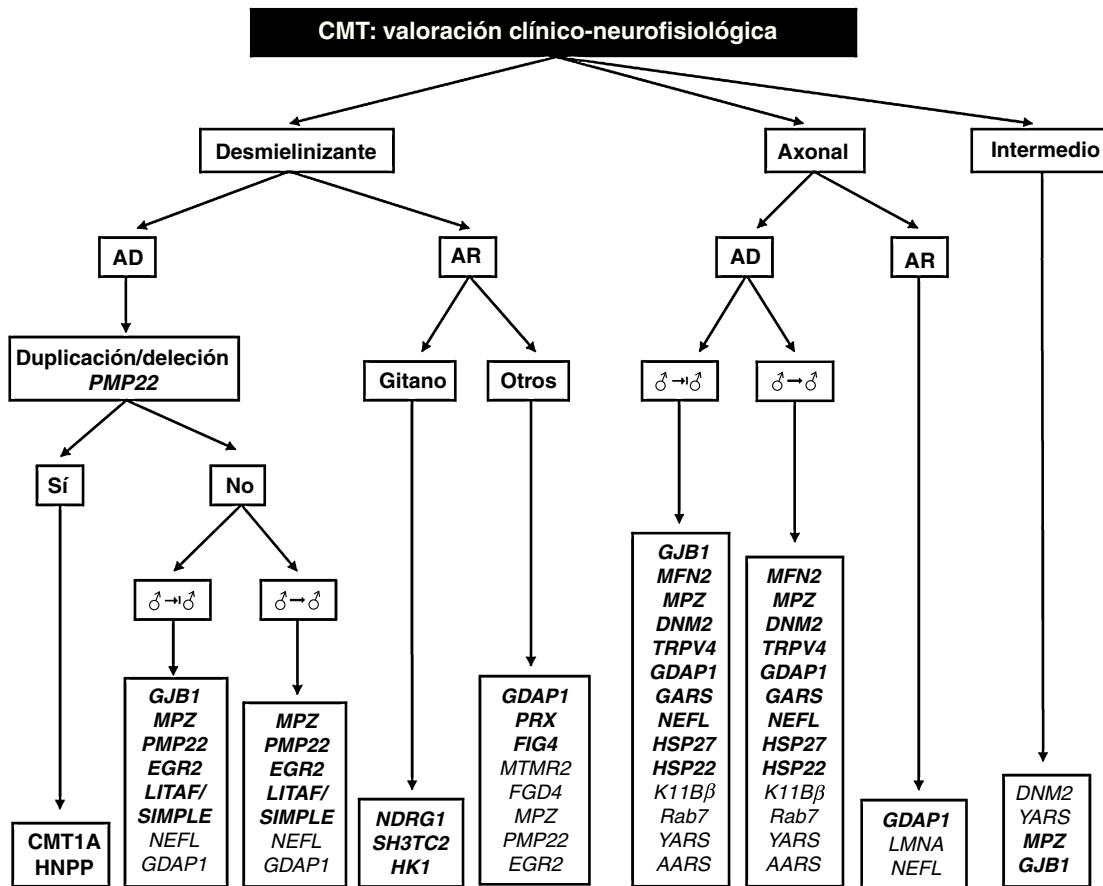
Actualmente, la biopsia de nervio queda reservada para casos en los que se plantean problemas de diagnóstico diferencial con otras neuropatías hereditarias (p. ej., amiloidosis) o con neuropatías adquiridas.

## Diagnóstico molecular de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

De la treintena de genes patogénicos hasta ahora identificados (tabla 1), en España sólo una pequeña y variable proporción de éstos está disponible para su estudio en laboratorios de genética molecular, sean de hospitales públicos o de entidades privadas. El gasto del diagnóstico molecular en nuestro medio está cubierto por el Ministerio de Sanidad y Consumo a través del Sistema de Información del Fondo de Cohesión (SIFCO). Ante el enorme y creciente número de genes patogénicos en la CMT y el estimable coste de los estudios moleculares, salta a la vista la imperiosa necesidad de dirigir las pruebas genéticas que se deben realizar. En una reciente comunicación de la Academia Americana de Neurología, se recomienda que el diagnóstico molecular de CMT se lleve a cabo basándose en el fenotipo clínico, el patrón de herencia y los hallazgos neurofisiológicos, empezando por el análisis de la duplicación/delección de *PMP22* cuando se trata de fenotipos desmielinizantes con herencia AD, o de mutaciones de *GJB1* o de *MFN2* cuando el fenotipo es axonal con herencia vertical<sup>52</sup>. Dada la enorme complejidad molecular de CMT, los estudios de la epidemiología genética son escasos<sup>9,53,54</sup>. Por ser el más reciente, extenso y detallado, nos ocuparemos a continuación del trabajo de Saporta et al<sup>9</sup>.

Los autores revisaron los casos remitidos a su consulta monográfica de CMT entre 1997 y 2007<sup>9</sup>. Su casuística comprendía 1.024 pacientes, de los cuales 787 fueron diagnosticados de CMT. Un total de 527 enfermos (67%) fueron catalogados genéticamente; los restantes 260 quedaron como CMT no tipificados. Entre los 527 casos genéticamente definidos, los subtipos más frecuentes fueron los siguientes: CMT1A (55%; duplicación *PMP22*), CMT1X (15,2%; mutación de *GJB1*), HNPP (9,1%; delección *PMP22*), CMT1B (8,5%; mutación de *MPZ*) y CMT2A (4%; mutación de *MFN2*). Se detectaron otras mutaciones en 23 pacientes (4,4% del total de CMT genéticamente definido) de CMT1 o CMT2, distribuidos del siguiente modo: CMT1C (*LITAF*), 5 casos; CMT1D (*EGR2*), 1 caso; CMT1E (mutación puntiforme *PMP22*), 5 casos; CMT2D (*GARS*), 3 casos; CMT2E (*NEFL*), 4 casos, y CMT2K (*GDAP1*), 5 casos. En este estudio sólo un 1,8% de los pacientes con CMT1 se quedaron sin tipificación genética, mientras que para CMT2 el porcentaje de tales casos no tipificados era del 65%. Únicamente 7 pacientes (1,4%) se encuadraron dentro de las formas autosómicas recesivas desmielinizantes (CMT4) con la siguiente distribución: CMT4A (*GDAP1*), 1 caso; CMT4C (*SH3TC2*), 3 casos; CMT4F (*PRX*), 1 caso, y CMT4J (*FIG4*), 2 casos.

El trabajo de Saporta et al contribuye también a establecer los porcentajes de acierto para cada mutación



**Figura 2** Algoritmo diagnóstico en el paciente con CMT. En negrita figuran mutaciones génicas descritas tanto en el trabajo de Saporta et al<sup>9</sup> como en pacientes españoles (para detalles véase el texto, especialmente en relación con las prioridades del estudio molecular).

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; ♂→♂: sin evidencia de transmisión varón-varón; ♂→♂: transmisión varón-varón.

estudiada, que varían entre el 80% para *PMP22* y 13% para *MFN2*<sup>9</sup>. Partiendo de ciertos rasgos fenotípicos y del estudio neurofisiológico, los autores proporcionan varios algoritmos para la elección del análisis molecular, que mejoran la fiabilidad del diagnóstico; sobre la base de éstos y de nuestra propia experiencia, hemos diseñado un algoritmo diagnóstico global para todas las formas de CMT (fig. 2). Comentaremos a continuación ciertas peculiaridades que facilitan el diagnóstico molecular en la CMT con transmisión vertical:

- Dado que el 89% de los pacientes con fenotipo clásico, sin retraso en el inicio de la marcha (< 15 meses), herencia AD y VCM en brazos entre 15 y 35 m/s tienen CMT1A, la primera y única prueba genética que se debe realizar ante un síndrome de CMT1 es la duplicación de *PMP22*<sup>9</sup>. Si ésta es negativa, se procede a analizar *GJB1* y *MPZ*; las mutaciones en otros genes causales de CMT1 son excepcionales (véase antes y fig. 2).
- En pacientes con parecidas características a los del apartado anterior, pero con VCM muy lentificada (< 15 m/s), el estudio molecular puede empezar con *PMP22* o *MPZ*, si bien el retraso del inicio de la marcha ocurre más a menudo en CMT1B que en CMT1A<sup>9,24</sup>.

- La mutación de *GJB1* (CMT1X) puede asociarse con VCM dentro de los límites establecidos para CMT desmielinizante, CMT axonal o CMT intermedia. Por su alta prevalencia, las conexinopatías deberían ser consideradas en todo síndrome de CMT con aparente herencia vertical pero sin evidencia de transmisión varón-varón (véase fig. 2)<sup>9,27</sup>.
- El estudio molecular de enfermos con CMT axonal y herencia AD debería empezar con *MFN2*, *GJB1* y *MPZ*. Característico de CMT2A2 de inicio precoz es la asociación con atrofia óptica (véase tabla 1)<sup>33</sup>. Un fenotipo de inicio tardío con pupila de Adie orienta a CMT2J<sup>25</sup>. Si bien la probabilidad de detectar mutaciones en los 11 genes restantes es escasa (fig. 2), se han descrito estirpes españolas de CMT2 con mutaciones en *DNM2*, *GDAP1* y *TRPV4*<sup>16,29,39,45</sup>; además, en nuestros laboratorios se han detectado casos inéditos y ocasionales de CMT2 asociado a mutaciones de *NEFL*, *HSP27/HSPB1*, y *HSP22/HSPB22*.
- La CMT con VCM intermedia y transmisión AD (DI-CMT en la tabla 1) incluye cuatro formas, la primera sin base molecular definida, y las otras tres ligadas a mutaciones de *DNM2*, *YARS* y *MPZ*. En nuestro medio, se han descrito fenotipos intermedios causados por mutaciones de *MPZ*<sup>55</sup>. Como hemos indicado antes, aquí cabe agregar mutaciones de *GJB1*. Merece la pena señalar que en la

serie de Saporta et al las dos causas de DI-CMT fueron las mutaciones de *GJB1* y *MPZ*<sup>9</sup>.

Las formas de CMT con transmisión AR representan en torno al 4% de la población europea con CMT, si bien en países con alta consanguinidad, como los del área mediterránea y Oriente medio, los porcentajes de AR-CMT pueden alcanzar entre el 30 y el 50% de todos los casos de CMT<sup>56</sup>. La información de la epidemiología genética de estas regiones es esencial para priorizar el estudio molecular de los 14 genes causales de las formas AR, ya desmielinizantes (CMT4) o axonales (AR-CMT2). De modo general (tabla 1), cabe decir que las formas recesivas tienen un inicio infantil, son más graves que los fenotipos dominantes, y que para las formas de CMT4 cursan con un acusado descenso de la VCM (usualmente, < 15 m/s)<sup>4</sup>. Los epónimos enfermedad de Dejerine Sottas y neuropatía hipomielinizante congénita probablemente sean aplicables para estas formas desmielinizantes recesivas<sup>57,58</sup>. En pacientes de etnia gitana, hay que considerar mutaciones fundadoras de *NDRG1*, *SH3TC2* y *HK1*, las tres identificadas en España<sup>59–62</sup>. En nuestro medio, la mutación de *GDAP1* es la causa más frecuente de CMT recesiva, sea CMT4A o AR-CMT2 (CMT2K)<sup>36,37</sup>. Se trata de un fenotipo grave de inicio infantil, con afectación de la musculatura proximal, y parálisis diafragmática y de las cuerdas vocales. Tiene interés señalar que mutaciones heterocigotas de *GDAP1* pueden asociarse también con un fenotipo axonal menos grave y transmisión AD<sup>39</sup>. Idéntico fenómeno, de coparticipación de patrones de herencia AR y AD, ha sido excepcionalmente descrito para mutaciones de *NEFL*, *HSP22* y *MFN2*<sup>63–66</sup>. En la tabla 1 y la figura 2 se recogen otras mutaciones asociadas a CMT con transmisión AR.

## Conclusión

El diagnóstico de CMT debe partir de un adecuado estudio clínico, genealógico y neurofisiológico que permita establecer con cierta certidumbre el fenotipo de CMT (CMT1, CMT2, CMT4, AR-CMT2 o DI-CMT). Con este bagaje clínico y para la inmensa mayoría de los pacientes, el análisis genético puede dirigirse a la búsqueda de mutaciones en reducido grupo de genes, de la treintena de ellos patogénicamente relacionados con CMT. No hay lugar para el uso indiscriminado de paneles de múltiples genes en el diagnóstico molecular de la enfermedad<sup>67</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Combarros O, Calleja J, Polo JM, Berciano J. Prevalence of hereditary motor and sensory neuropathy in Cantabria. *Acta Neurol Scand.* 1987;75:9–12.
- Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain.* 1980;103:259–80.
- Shy ME, Lupski JR, Chance PH, Klein CJ, Dyck PJ. Hereditary motor and sensory neuropathies. En: Dyck PJ, Thomas PK, editores. *Peripheral neuropathy.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1623–58.
- Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol.* 2009;8:654–67.
- Dyck PJ. Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory, and autonomic neurons. En: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, editores. *Peripheral neuropathy.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 1975. p. 825–67.
- Niemann A, Berger P, Suter U. Pathomechanisms of mutant proteins in Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med.* 2006;8:217–42.
- Szigeti K, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:703–10.
- Reilly MM, Shy ME. Diagnosis and new treatments in genetic neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:1304–14.
- Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, Feely SM, Siskind CE, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol.* 2011;69:22–33.
- Lupski JR, Reid JG, Gonzaga-Jauregui C, Rio Deiros D, Chen DC, Nazareth L, et al. Whole-genome sequencing in a patient with Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *N Engl J Med.* 2010;362:1181–91.
- Züchner S. Peripheral neuropathies: whole genome sequencing identifies causal variants in CMT. *Nat Rev Neurol.* 2010;6:424–5.
- Dejerine J, Sottas J. Sur la névrite interstitielle, hypertrophique et progressive de l'enfance. Affection souvent familiale et à début infantile, caractérisée par une atrophie musculaire des extrémités, avec troubles marqués de la sensibilité et ataxie des mouvements et relevant d'une névrite interstitielle hypertrophique à marche ascendante, avec lésions médullaires consécutives. *C R Soc Biol (Paris).* 1893;45:63–96.
- Baxter RV, Ben Othmane K, Rochelle JM, Stajich JE, Hulette C, Dew-Knight S, et al. Ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 is mutant in Charcot-Marie-Tooth disease type 4A/8q21. *Nat Genet.* 2002;30:21–2.
- Cuesta A, Pedrola L, Sevilla T, García-Planells J, Chumillas MJ, Mayordomo F, et al. The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot-Marie-Tooth type 4A disease. *Nat Genet.* 2002;30:22–5.
- Ito D, Suzuki N. Seipinopathy: a novel endoplasmic reticulum stress-associated disease. *Brain.* 2009;132:8–15.
- Zimoň M, Baets J, Auer-Grumbach M, Berciano J, Garcia A, Lopez-Laso E, et al. Dominant mutations in the cation channel gene transient receptor potential vanilloid 4 cause an unusual spectrum of neuropathies. *Brain.* 2010;133:1798–809.
- Berciano J, Combarros O, Calleja J, Polo JM, Leno C. The application of nerve conduction and clinical studies to genetic counseling in hereditary motor and sensory neuropathy type I. *Muscle Nerve.* 1989;12:302–6.
- García A, Combarros O, Calleja J, Berciano J. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p duplication in infancy and early childhood: a longitudinal clinical and electrophysiologic study. *Neurology.* 1998;50:1061–7.
- Berciano J, Garcia A, Calleja J, Combarros O. Clinico-electrophysiological correlation of extensor digitorum brevis muscle atrophy in children with Charcot-Marie-Tooth disease 1A duplication. *Neuromuscul Disord.* 2000;10:419–24.
- Krajewski KM, Lewis RA, Fuerst DR, Turansky C, Hinderer SR, Garbern J, et al. Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain.* 2000;123:1516–27.
- Lupski JR, De Oca-Luna RM, Slangenaupt S, Pentao L, Guzzetta V, Trask BJ, et al. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell.* 1991;66:219–32.



22. Raeymaekers P, Timmerman V, Nelis E, De Jonghe P, Hoogendijk JE, Baas F, et al. Duplication in chromosome 17p11.2 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a (CMT 1a). *Neuromuscul Disord*. 1991;1:93–7.
23. Taioli F, Cabrini I, Cavallaro T, Accler M, Fabrizi GM. Inherited demyelinating neuropathies with micromutations of peripheral myelin protein 22 gene. *Brain*. 2011;134:608–17.
24. Shy ME, Jáni A, Krajewski K, Grandis M, Lewis RA, Li J, et al. Phenotypic clustering in MPZ mutations. *Brain*. 2004;127:371–84.
25. Gallardo E, García A, Ramón C, Maraví E, Infante J, Gastón I, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 2J with MPZ Thr124Met mutation: clinico-electrophysiological and MRI study of a family. *J Neurol*. 2009;256:2061–71.
26. Oterino A, Montón FI, Cabrera VM, Pinto F, Gonzalez A, Lavilla NR. Arginine-164-tryptophan substitution in connexin32 associated with X linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease. *J Med Genet*. 1996;33:413–5.
27. Casasnovas C, Banchs I, Corral J, Martínez-Matos JA, Volpini V. Clinical and molecular analysis of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease type 1 in Spanish population. *Clin Genet*. 2006;70:516–23.
28. Claeys KG, Züchner S, Kennerson M, Berciano J, García A, Verhoeven K, et al. Phenotypic spectrum of dynamin 2 mutations in Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Brain*. 2009;132:1741–52.
29. Gallardo E, Claeys KG, Nelis E, García A, Canga A, Combarros O, et al. Magnetic resonance imaging findings of leg musculature in Charcot-Marie-Tooth disease type 2 due to dynamin 2 mutation. *J Neurol*. 2008;255:986–92.
30. Züchner S, Vance JM. Mechanisms of disease: a molecular genetic update on hereditary axonal neuropathies. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2:45–53.
31. Solla P, Vannelli A, Bolino A, Marrosu G, Coviello S, Murru MR, et al. Heat shock protein 27 R127W mutation: evidence of a continuum between axonal Charcot-Marie-Tooth and distal hereditary motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:958–62.
32. Pedrola L, Espert A, Wu X, Claramunt R, Shy ME, Palau F. GDAP1, the protein causing Charcot-Marie-Tooth disease type 4A, is expressed in neurons and is associated with mitochondria. *Hum Mol Genet*. 2005;14:1087–94.
33. Züchner S, De Jonghe P, Jordanova A, Claeys KG, Guergueltcheva V, et al. Axonal neuropathy with optic atrophy is caused by mutations in mitofusin 2. *Ann Neurol*. 2006;59:276–81.
34. Banchs I, Casasnovas C, Montero J, Martínez-Matos JA, Volpini V. Two Spanish families with Charcot-Marie-Tooth type 2A: clinical, electrophysiological and molecular findings. *Neuromuscul Disord*. 2008;18:974–8.
35. Casasnovas C, Banchs I, Cassereau J, Gueguen N, Chevrollier A, Martínez-Matos JA, et al. Phenotypic spectrum of MFN2 mutations in the Spanish population. *J Med Genet*. 2010;47:249–56.
36. Sevilla T, Cuesta A, Chumillas MJ, Mayordomo F, Pedrola L, Palau F, et al. Clinical, electrophysiological and morphological findings of Charcot-Marie-Tooth neuropathy with vocal cord palsy and mutations in the GDAP1 gene. *Brain*. 2003;126:2023–33.
37. Sevilla T, Jaijo T, Nauffal D, Collado D, Chumillas MJ, Vilchez JJ, et al. Vocal cord paresis and diaphragmatic dysfunction are severe and frequent symptoms of GDAP1-associated neuropathy. *Brain*. 2008;131:3051–61.
38. Claramunt R, Pedrola L, Sevilla T, López de Munain A, Berciano J, Cuesta A, et al. Genetics of Charcot-Marie-Tooth disease type 4A: mutations, inheritance, phenotypic variability, and founder effect. *J Med Genet*. 2005;42:358–65.
39. Sivera R, Espinós C, Vilchez JJ, Mas F, Martínez-Rubio D, Chumillas MJ, et al. Phenotypical features of the p.R120W mutation in the GDAP1 gene causing autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst*. 2010;15:334–44.
40. Auer-Grumbach M, Schlotter-Weigel B, Lochmüller H, Strobl-Wildemann G, Auer-Grumbach P, Fischer R, et al. Phenotypes of the N88S Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2 mutation. *Ann Neurol*. 2005;57:415–24.
41. Nilius B, Owsianik G. Channelopathies converge on TRPV4. *Nat Genet*. 2010;42:98–100.
42. Auer-Grumbach M, Olschewski A, Papić L, Kremer H, McEntagart ME, Uhrig S, et al. Alterations in the ankyrin domain of TRPV4 cause congenital distal SMA, scapuloperoneal SMA and HMSN2C. *Nat Genet*. 2010;42:160–4.
43. Deng HX, Klein CJ, Yan J, Shi Y, Wu Y, Fecto F, et al. Scapuloperoneal spinal muscular atrophy and CMT2C are allelic disorders caused by alterations in TRPV4. *Nat Genet*. 2010;42:165–9.
44. Landouré G, Zdebik AA, Martinez TL, Burnett BG, Stanescu HC, Inada H, et al. Mutations in TRPV4 cause Charcot-Marie-Tooth disease type 2C. *Nat Genet*. 2010;42:170–4.
45. Berciano J, Baets J, Gallardo E, Zimoń M, García A, López-Laso E, et al. Reduced penetrance in hereditary motor neuropathy caused by TRPV4 Arg269Cys mutation. *J Neurol*. 2011 [Epub ahead of print].
46. Berciano J, García A, Combarros O. Initial semeiology in children with Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve*. 2003;27:34–9.
47. Berciano J, Gallardo E, García A, Ramón C, Mateo I, Infante J, et al. CMT1A duplication: refining the minimal adult phenotype. *Peripher Nerv Syst*. 2008;13:310–2.
48. Gallardo E, García A, Combarros O, Berciano J. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication: spectrum of clinical and magnetic resonance imaging features in leg and foot muscles. *Brain*. 2006;129:426–37.
49. Shy ME, Blake J, Krajewski K, Fuerst DR, Laura M, Hahn AF, et al. Reliability and validity of the CMT neuropathy score as a measure of disability. *Neurology*. 2005;64:1209–14.
50. Combarros O, Calleja J, Figols J, Cabello A, Berciano J. Dominantly inherited motor and sensory neuropathy type I. Genetic, clinical, electrophysiological and pathological features in four families. *J Neurol Sci*. 1983;61:181–91.
51. García A, Criscuolo C, De Michele G, Berciano J. Neurophysiological study in a Spanish family with recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Muscle Nerve*. 2008;37:107–10.
52. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, et al. PracticeParameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2009;72:177–84.
53. Nelis E, Van Broeckhoven C, De Jonghe P, Löfgren A, Vandenberghe A, Latour P, et al. Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a European collaborative study. *Eur J Hum Genet*. 1996;4:25–33.
54. Nicolaou P, Zamba-Papanicolaou E, Koutsou P, Kleopa KA, Georghiou A, Hadjigeorgiou G, et al. Charcot-Marie-Tooth disease in Cyprus: epidemiological, clinical and genetic characteristics. *Neuroepidemiology*. 2010;35:171–7.
55. Banchs I, Casasnovas C, Montero J, Volpini V, Martínez-Matos JA. Charcot-Marie-Tooth disease with intermediate conduction velocities caused by a novel mutation in the MPZ gene. *Muscle Nerve*. 2010;42:184–8.
56. Dubourg O, Azzedine H, Verny C, Durosier G, Birouk N, Gouider R, et al. Autosomal-recessive forms of demye-

- linating Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med.* 2006;8:75–86.
57. Planté-Bordeneuve V, Said G. Dejerine-Sottas disease and hereditary demyelinating polyneuropathy of infancy. *Muscle Nerve.* 2002;26:608–21.
  58. Berciano J, Berciano MT, Combarros O. Original descriptions of peroneal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2003;28:251–2.
  59. Claramunt R, Sevilla T, Lupo V, Cuesta A, Millán JM, Vélchez JJ, et al. The p.R1109X mutation in SH3TC2 gene is predominant in Spanish Gypsies with Charcot-Marie-Tooth disease type 4. *Clin Genet.* 2007;71:343–9.
  60. Lupo V, Galindo MI, Martínez-Rubio D, Sevilla T, Vélchez JJ, Palau F, et al. Missense mutations in the SH3TC2 protein causing Charcot-Marie-Tooth disease type 4C affect its localization in the plasma membrane and endocytic pathway. *Hum Mol Genet.* 2009;18:4603–14.
  61. Colomer J, Iturriaga C, Kalaydjieva L, Angelicheva D, King RH, Thomas PK. Hereditary motor and sensory neuropathy-Lom (HMSNL) in a Spanish family: clinical, electrophysiological, pathological and genetic studies. *Neuromuscul Disord.* 2000;10:578–83.
  62. Hantke J, Chandler D, King R, Wanders RJ, Angelicheva D, Tournev I, et al. A mutation in an alternative untranslated exon of hexokinase 1 associated with hereditary motor and sensory neuropathy -Russe (HMSNR). *Eur J Hum Genet.* 2009;17:1606–14.
  63. Abe A, Numakura C, Saito K, Koide H, Oka N, Honma A, et al. Neurofilament light chain polypeptide gene mutations in Charcot-Marie-Tooth disease: nonsense mutation probably causes a recessive phenotype. *J Hum Genet.* 2009;54:94–7.
  64. Yum SW, Zhang J, Mo K, Li J, Scherer SS. A novel recessive Nefl mutation causes a severe, early-onset axonal neuropathy. *Ann Neurol.* 2009;66:759–70.
  65. Houlden H, Laura M, Wavrant-De Vrièze F, Blake J, Wood N, Reilly MM. Mutations in the HSP27 (HSPB1) gene cause dominant, recessive, and sporadic distal HMN/CMT type 2. *Neurology.* 2008;71:1660–8.
  66. Calvo J, Funalot B, Ouvrier RA, Lazaro L, Toutain A, De Mas P, et al. Genotype-phenotype correlations in Charcot-Marie-Tooth disease type 2 caused by mitofusin 2 mutations. *Arch Neurol.* 2009;66:1511–6.
  67. Amato AA, Reilly MM. The death panel for Charcot-Marie-Tooth panels. *Ann Neurol.* 2011;69:1–4.