

TEMA DE ACTUALIZACIÓN

Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth: revisión con énfasis en la fisiopatología del pie cavo[☆]

J. Berciano^{a,d,*}, E. Gallardo^{b,d}, A. García^{c,d}, A.L. Pelayo-Negro^{a,d},
J. Infante^{a,d} y O. Combarros^{a,d}

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (IFIMAV), Universidad de Cantabria (UC), Santander, España

^b Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (IFIMAV), Universidad de Cantabria (UC), Santander, España

^c Servicio de Neurofisiología Clínica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (IFIMAV), Universidad de Cantabria (UC), Santander, España

^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Santander, España

Recibido el 23 de septiembre de 2010; aceptado el 30 de septiembre de 2010

Disponible en Internet el 6 de enero de 2011

PALABRAS CLAVE

Axón;
Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth;
Enfermedad de Dejerine-Sottas;
Mielina;
Mutación génica;
Neuropatía genética;
Pie cavo;
Resonancia magnética;
Velocidad de conducción nerviosa;
Vitamina C

KEYWORDS

Axon;
Charcot-Marie-Tooth disease;

Resumen La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth es la neuropatía hereditaria más frecuente con una prevalencia en España de 28,2 casos/100.000 habitantes. Se trata de un síndrome polineuropático sensitivo-motor, desmielinizante o axonal, que puede transmitirse con herencia autosómica dominante, autosómica recesiva, o ligada al cromosoma X. Pese a su semiología estereotipada, es un síndrome genéticamente complejo, dado que se han localizado 36 *loci* con una treintena de genes mutantes clonados. Analizamos los mecanismos patogénicos de estas mutaciones génicas. Abordamos la fisiopatología del pie cavo, que es manifestación cardinal de la enfermedad. En estadios clínicos iniciales, el pie cavo probablemente sea desencadenado por una desnervación selectiva de la musculatura intrínseca del pie, que causa un desequilibrio entre sus músculos intrínsecos y extrínsecos con dedos en garra, retracción de la fascia plantar, elevación del arco plantar, y acortamiento del tendón de Aquiles. Revisamos el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

© 2010 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Charcot-Marie-Tooth disease: a review with emphasis on the pathophysiology of pes cavus

Abstract

Charcot-Marie-Tooth disease is the most frequent inherited neuropathy with a prevalence ratio in Spain of 28.2 cases/100,000 inhabitants. It is a sensory-motor polyneuropathic

[☆] Este trabajo ha sido financiado por CIBERNED y el Fondo de Investigación Sanitaria del ISCIII (PI07/132E).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jberciano@humv.es (J. Berciano).

Dejerine-Sottas disease;
Gene mutation;
Genetic neuropathy;
Magnetic resonance;
Myelin;
Nerve conduction velocity;
Vitamin C

syndrome, either demyelinating or axonal, which might be transmitted with autosomal dominant, autosomal recessive or X-linked pattern. Despite presenting with a stereotyped semiology, this a genetically complex syndrome comprising 36 localized *loci* with 30 cloned mutated genes. Here we briefly review the pathogenic mechanisms of these gene mutations. We address the pathophysiology of *pes cavus*, which is a cardinal manifestation of the disease. In the early clinical stages, *forefoot pes cavus* is most probably due to selective denervation of foot musculature, and particularly of the lumbricals, which causes an imbalance between intrinsic and extrinsic foot muscles leading to toe clawing, retraction of plantar fascia, approximation of the pillars of the longitudinal arch, and shortening of the Achilles tendon. We review the disease diagnosis and treatment.

© 2010 SECOT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción: breve anotación histórica

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 habitantes¹. En 1886, la enfermedad fue independientemente descrita en Francia por Charcot y Marie², y en Inglaterra por Tooth³. Pocos años después, Dejerine y Sottas⁴ reportaron una variante más grave y precoz de la enfermedad. Estas descripciones originales son piezas maestras de la semiología clínica, motivo por el cual las resumimos a continuación.

Tooth describió el caso de cinco pacientes de CMT cuyas edades comprendían entre 7 y 49 años y el inicio sintomático entre 6 y 35 años³. Tres pacientes eran esporádicos, un paciente tenía un hermano afecto, y en el paciente restante la madre estaba afectada. La semiología fundamental era una atrofia muscular progresiva que se iniciaba en la musculatura de las piernas, a menudo en los músculos peroneales, aunque también afectaba a los músculos tibiales anteriores, extensores largos de los dedos o gemelos; tal distribución topográfica de la amiotrofia condujo al autor a proponer que la enfermedad fuera designada como tipo peroneal de la atrofia muscular progresiva. La amiotrofia de las piernas fue asimétrica en dos pacientes (fig. 1A), un hallazgo que ocurre en torno al 20% de los casos de CMT⁶. La atrofia de las manos y arreflexia cuadricipital se reseña en dos casos. Un paciente tenía pies cavos. La sensibilidad estaba preservada.

La serie de Charcot y Marie estaba constituida por cinco pacientes con edades comprendidas entre los 7 y 25 años, e inicio sintomático entre los 3 y 15 años. Tres de ellos eran esporádicos y los dos restantes hermanos (casos 2 y 3)². Los autores ilustraron el artículo con seis excelentes fotografías. Aunque el cuadro clínico era similar al reportado por Tooth, las fotografías del Caso 2, tomadas a los 11 años, ilustran una acusada atrofia de manos y piernas con deformidad en valgo del pie izquierdo, y deformidad en varo del derecho. A diferencia de la serie de Tooth, se detectó arreflexia de extremidades inferiores en todos los casos, si bien solo hubo hipoestesia en uno de ellos.

Dejerine y Sottas⁴ reportaron el caso de un hermano y hermana con grave semiología polineuropática sensitivo-motora de inicio infantil (fig. 1B y C), engrosamiento palpable de los nervios de las extremidades, cifoescoliosis y pupila de Argyll-Robertson, cuyos padres no estaban afectados, lo cual sugiere una transmisión autosómica recesiva (AR). El estudio necrópsico de ambos pacientes demostró una neuropatía hipertrófica^{4,7}.

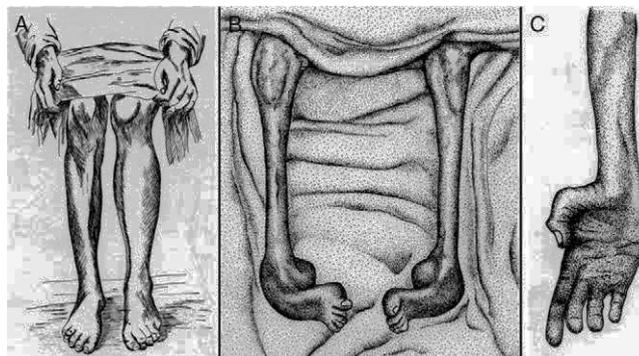


Figura 1 (A) Copia a plumilla de la Figura 3 de Tooth³ demostrativa de una atrofia muscular peroneal asimétrica que el autor describe del siguiente modo: *Right leg. Peronei, tibialis anterior, and extensor longus digitorum are very flabby, but no so far gone as calf muscles.* (B, C) Copia de las figuras 2 y 3 de Dejerine y Sottas⁴ correspondientes al caso *Hug (Fanny)*. (B) Nótese la atrofia masiva de los músculos de ambas piernas, y la acusada deformidad de ambos pies en cavo-varo con garra de los dedos. (C) Atrofia de la musculatura de la mano, descrita por los autores como *Mains simiennes. Atrophie des thénars et des interosseux sans griffe cubitale*. Nótese también el aplanamiento de los músculos del antebrazo. Tomado de Berciano et al⁵ con autorización.

En síntesis, estas descripciones originales resumen muchas de las características de CMT, a saber: 1) presentación esporádica o familiar; 2) en casos familiares, transmisión autosómica dominante (AD) o AR; y 3) semiología variable de unos pacientes a otros, aunque en general con predominio de la motora sobre la sensitiva.

En las décadas siguientes, estudios clínicos y neurofisiológicos permitieron delimitar que CMT puede transmitirse con herencia AD, AR o ligada al cromosoma X, y que en función del rango de conducción nerviosa hay formas desmielinizantes (velocidad de conducción motora [VCM] de nervio mediano, < 38 m/s), axonales (VCM motora de nervio mediano, > 38 m/s) e intermedias (VCM motora de nervio mediano, 30-40 m/s)^{8,10}. En buena correlación con las descripciones neurofisiológicas, estudios histológicos del sistema nervioso periférico (SNP) demostraron un patrón dual, ya desmielinizante o axonal (fig. 2). De este modo, en la década de los 70, Dyck¹³ propuso una sencilla clasificación, unánimemente aceptada, que incluye los siguientes tipos: 1) tipo I (CMT1, hipertrófico o desmielinizante) con herencia AD o AR; 2) tipo II (CMT2, neuronal o axonal) con herencia

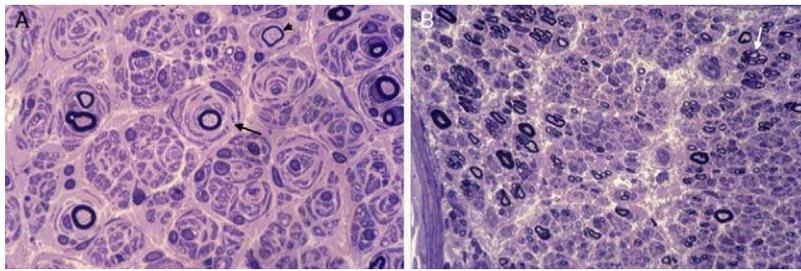


Figura 2 (A) Sección semifina de nervio sural de un paciente de CMT1A. Hay una acusada pérdida de fibras mielínicas, varias imágenes de proliferación de las células de Schwann con formación de bulbos de cebolla (flecha), y una fibra con remielinizada (punta de flecha). (B) Sección semifina de nervio ciático poplíteo externo de un paciente fallecido de CMT2G^{11,12}. Hay marcada pérdida de fibras mielínicas gruesas y racimos de fibras en regeneración (flecha); nótese la ausencia de fenómenos hipertróficos.

AD o AR; 3) tipo III (usualmente con herencia AR) reservado para la enfermedad de Dejerine–Sottas o pacientes con formas graves de CMT hipomielinizante; 4) formas ligadas al cromosoma X; y 5) formas complejas (e.g., con atrofia óptica, sordera o degeneración pigmentaria de la retina). Aunque en la literatura la enfermedad ha sido también designada como neuropatía motora y sensitiva hereditaria (HMSN), 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 (ver más adelante).

CMT en la era molecular

Antes de empezar este apartado, conviene recordar que CMT tiene una relación nosológica muy estrecha con otras dos formas de neuropatía hereditaria: neuropatía motora hereditaria distal (dHMN en el acrónimo anglosajón que usaremos aquí por ser el que figura en *OMIM* y *PubMed*) 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 CMT haciendo puntual referencia a dHMN y HSAN allá donde convenga.

Con la irrupción de la genética molecular hace dos décadas, la nosología de CMT ha estado en permanente cambio. Mediante análisis de ligamiento genético se han localizado 36 *loci* con 30 genes clonados (para recientes revisiones ver referencias^{9,10,14–16}). En HMN/HSAN se han descrito 12 *loci* adicionales con 9 genes clonados. Se estima que, en su conjunto, todavía queda por descubrir la base molecular de un tercio de los casos de CMT, lo cual es un reto que quizás se facilite con las nuevas técnicas de *whole-genome sequencing*^{17,18}. Estos genes y sus respectivas proteínas constituyen un *microarray* de moléculas que son necesarias para el normal funcionamiento del SNP. No deja de ser una ironía que CMT, pese a la aparente simplicidad de su repertorio semiológico, haya resultado ser uno de los cuadros neurológicos genéticamente más complejos.

Adaptada de las referencias 10, 14 y 16, en la *tabla 1* se recoge una clasificación clínico-genética actualizada de 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. Bajo 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 Dyck¹³, aplicado para síndromes similares al descrito por Dejerine y Sottas⁴, desaparece siendo substituido 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 3* ilustra la localización de las proteínas mutadas, que era la predecible para aquellos componentes conocidos del SNP, tales como las proteínas PMP22 y P0 de la mielina compacta. En otras situaciones, sin embargo, el descubrimiento de la proteína mutada patogénica resultó ser inesperada, como por ejemplo lo ilustra el caso de GDAP1 cuya función en el SNP se desconocía hasta la identificación de CMT4A.

Desde un punto de vista didáctico, los mecanismos etiopatogénicos de las proteínas mutadas se resumen del siguiente modo¹⁴: 1) por alteración del desarrollo y mantenimiento de la mielina; 2) por alteración de la biosíntesis y degradación de proteínas; 3) por alteración de la endocitosis y dinámica de membranas incluyendo la mitocondrial; 4) por alteración del citoesqueleto axonal; 5) seipinopatías; y 6) canalopatías por mutación de TRPV4. 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/dismielinización con axonopatía axonal secundaria, que a la postre es responsable de la semiología clínica. El síndrome más frecuente en este apartado es CMT1A, que representa el 70% de todos los casos de CMT1 y es usualmente causado por una trisomía alélica de 17p11.2 de 1,5 Mb que contiene el gen de la proteína PMP22. 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

Tabla 1 Clasificación clínico-genética de CMT

Tipo	Gen/locus	Fenotipo específico
<i>CMT1 (desmielinizante con herencia AD)</i>		
CMT1A	Duplicación 17p Mutación puntiforme PMP22	Forma clásica de CMT1 (ver texto y figura 5)
CMT1B	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 17p Mutación puntiforme PMP22	Neuropatía por vulnerabilidad excesiva a la presión
<i>CMT2 (axonal con herencia AD)</i>		
CMT2A1	KIF1B β	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	P0	CMT2 clásico de inicio tardío con pupila Adie/Intermedio
CMT2K	GDAP1	Usualmente CMT4A o AR-CMT2K
CMT2L	HSP22 (HSPB8)	CMT2 clásico o dHNM-II
CMT2 (todavía sin asignación de letra)	DNM2	CMT2 clásico/Intermedio
CMT2 (HMSNP)	3q	CMT2 con debilidad proximal
<i>CMT4 (desmielinizante con herencia AR)</i>		
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
CMT4D (HMSNL)	NDRG1	Fenotipo CMT1 grave con sordera y atrofia lingual (etnia gitana)
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
HMSN Russe	10q22-q23	CMT1 clásico/EDS/CMT2/Intermedio
CMT4 (todavía sin asignación de letra)	PMP22 (mutación puntiforme)	CMT1 clásico/EDS/NHC/HNPP
CMT4 (todavía sin asignación de letra)	P0	CMT1 clásico/EDS/NHC/CMT2
<i>AR-CMT2 (axonal con herencia AR)</i>		
AR-CMT2A	LMNA	CMT2 grave con afectación musculatura proximal
AR-CMT2B	19q13.1-13.3	CMT2 clásico
AR-CMT2 (CMT2K)	GDAP1	Similar a CMT4A
<i>CMT ligado a cromosoma X</i>		
CMTX1	GBJ1 (Cx32)	CMT1/CMT2/Intermedio (afectación subclínica en mujeres) Identificados 4 loci adicionales (CMTX2-5)

Tabla 1 (Continuación)

Tipo	Gen/locus	Fenotipo específico
<i>CMT intermedio con herencia AD</i>		
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	P0	CMT1 clásico

AME = atrofia muscular espinal; CMT = enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; CTD1P1 = CTD phosphatase subunit 1; DNM = dynamin 2; EDS = enfermedad de Dejerine-Sottas; EGR2 = early growth response 2; FDG4 = RhoGEF; FIG4 = PtdIns(3,5)P₂ 5-phosphatase; GARS = glycyl tRNA synthetase; GBJ1 = gap junction protein beta 1; GDAP1 = ganglioside induced differentiation associated protein 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; KIF1Bβ = kinesin family member 1-β; 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 oncogen family; SH3TC2 = SH3 domain and tetratricopeptide repeats; TRPV4 = transient receptor potencial vallinoid 4; YARS = tyrosyl tRNA synthetase.

síndrome de vulnerabilidad excesiva a la presión (HNPP en el acrónimo anglosajón; ver tabla 1). En un pequeño porcentaje de casos duplicación/delección pueden ocurrir como un fenómeno *de novo*. Las mutaciones puntiformes del gen de 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). La proteína P0 es cuantitativamente la más abundante de la mielina compacta, y elemento esencial para su compactación. En un 10% de los casos, CMT es causado por mutaciones puntiformes de P0 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). Así, pues, la patología molecular de PMP22/P0 ha desvelado que sus mutaciones pueden heredarse a través de transmisión tanto AD como AR, y que en el caso de P0 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 continuo¹⁴. Tales fenómenos son aplicables a mutaciones causales de CMT en otros genes (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

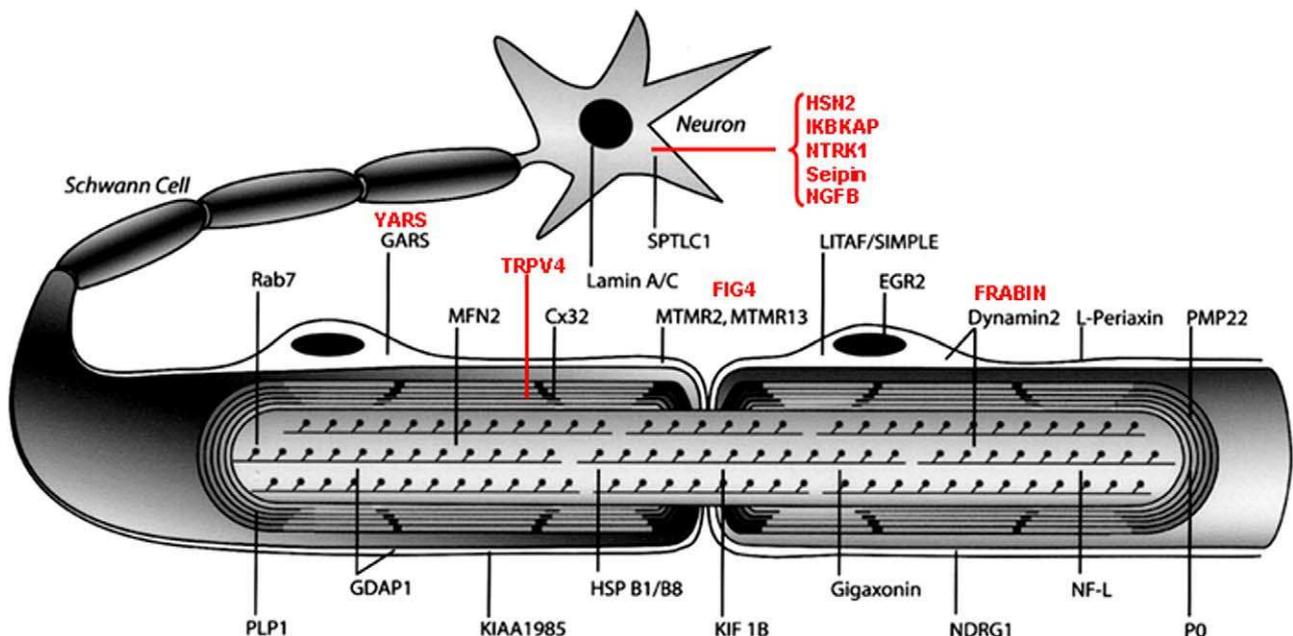


Figura 3 Dibujo esquemático de una fibra nerviosa mielinizada adaptado de Niemann et al¹⁴. Las proteínas mutadas, causales de CMT, HMN o HSAN, identificadas hasta 2006 figuran en negro, mientras que las descritas con posterioridad aparecen en rojo. Se mantienen las designaciones y acrónimos anglosajones 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 poypeptide 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 (ver texto).

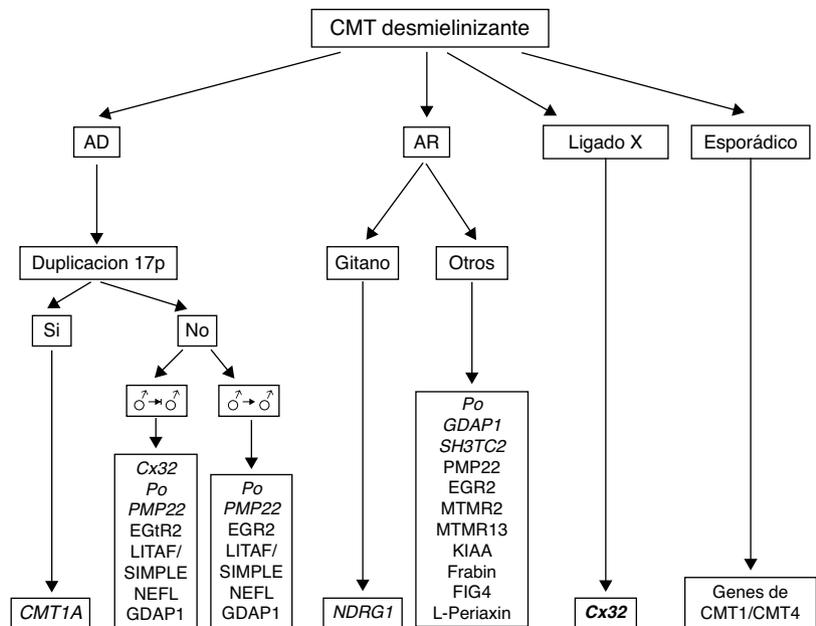


Figura 4 Algoritmo diagnóstico en un paciente con CMT demielinizante. En bastardilla figuran las proteínas mutadas más frecuentes en nuestro medio. Para explicación del algoritmo, ver texto.

una disfunción del tránsito radial de pequeñas moléculas entre célula Schwann y axón. 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 (un factor transcripción involucrado en la regulación de genes de la mielina), y mutación de PRX (una proteína de anclaje del cito-esqueleto de la célula de Schwann).

La correcta composición y mantenimiento de los compartimentos membranáceos de células de Schwann y neuronas del SNP dependen de un perfecto equilibrio entre la síntesis de componentes estructurales y de señalización, y sus procesos de degradación¹⁴. Entre las mutaciones puntiformes de proteínas implicadas en los procesos de endocitosis se cuentan las siguientes (tabla 1): 1) fosfatasa (MTMR2, MTMR13 y figura 4), que causan fenotipos AR graves (CMT4B1, CMT4B2 y CMT4J) con plegamientos focales de la mielina (CMT4B1 y CMT4B2); 2) GTPasas, DNM2 con fenotipo AD que puede ser tanto intermedio (DI-CMTB) como axonal^{19,20}, RAB7 que causa CMT2B, un fenotipo similar al de HSNA1, y FRABIN que se asocia con CMT4H; y 3) NDRG1, un gen regulador de función poco conocida, cuya mutación causa un grave síndrome (CMT4D) en sujetos de raza gitana. Por lo que respecta a componentes implicados en la síntesis, clasificación y degradación de proteínas, las mutaciones afectan a los siguientes componentes: 1) LITAF/SIMPLE, una ligasa de ubiquitina, que causa CMT1C; y 2) GARS y YARS, proteínas implicadas en la carga del ARNt con glicina y tirosina, que causan CMT2D/dHMN-V y DI-CMTC, respectivamente (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 un sistema de transporte complejo

y eficiente. No puede sorprender el creciente número de formas de CMT axonal causadas por mutaciones de proteínas relacionadas con el citoesqueletocito, y el transporte de proteínas, vesículas y organelas (tabla 1). 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 de HSP27 causan CMT2F/dHMN-II, mientras que mutaciones en HSP22 se asocian con 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 nosológica²¹. 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 asocia con CMT2A1, y mutaciones de RAB7, GTPasa que regula la función de dineínas, causa CMT2B. La morfología mitocondrial es determinada por un equilibrio entre procesos de fusión y fisión de la organela. MNF2 es una GTPasa de la pared externa de la mitocondria, donde actúa como regulador de la fusión mitocondrial. Mutaciones puntiformes de MFN2 causan CMT2A2, siendo actualmente la causa más frecuente de CMT2 (20%), con una quinta parte de los casos presentándose como mutaciones *de novo*. Remediando 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; excepcionalmente ciertas mutaciones en este gen causan enfermedad en estado heterocigoto (CMT2K). En España las mutaciones de GDAP1 son las más frecuentes en CMT con herencia AR; se trata de un fenotipo grave, usualmente acompañado de parálisis de las

cuerdas vocales y del diafragma²². LMNA es una proteína de la membrana nuclear cuya mutación se asocia con AR-CMT2A; tiene interés señalar que mutaciones en el mismo gen pueden causar la miopatía de Emery-Dreifuss. KIAA1985/SH3TC2 es una proteína adaptadora y sus mutaciones causan un fenotipo grave (CMT4C)¹⁷ (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, hipertriglicemias, retraso mental y herencia AD. BSC2 o Seipin es una proteína glicosilada del retículo endoplásmico, cuyas mutaciones puntiformes activan la vía UPR (*unfolded protein response*) induciendo estrés del retículo endoplásmico y muerte celular programada²³. Las seipinopatías están consideradas como un nuevo modelo de enfermedad por alteración de la conformación proteica. Mutaciones puntiformes 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 incompleta²⁴.

TRPV4 es un miembro de canales catiónicos no selectivos implicados en la detección de estímulos físicos y químicos y en múltiples funciones fisiológicas²⁵. Mutaciones heterocigotas de TRPV4 se habían asociado con displasias óseas. Por análisis de ligamiento genético se sabía que CMT2C, la forma escápulo-peroneal de la atrofia muscular espinal (AME) y la forma congénita distal de AME podían ser síndromes alélicos (12q21-q24). Cuatro 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*²⁶⁻²⁹. 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.

Diagnóstico de CMT

El primer paso es establecer si el paciente padece 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: 1) presentación en la infancia; 2) curso clínico prolongado y lentamente progresivo; 3) presencia de pie cavo (ver más abajo); y 4) a diferencia de las neuropatías adquiridas, ausencia de síntomas sensitivos positivos (parestias o disestesias) pese a que haya clara semiología de déficit sensitivo¹⁶. 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 (e.g., pie cavo o arreflexia) en casos subclínicos y, de este modo, perfilar mejor el patrón de herencia.

El paso siguiente es el examen neurofisiológico que debe incluir la determinación de la VCM y VCS en al menos tres nervios. 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 (CMAP), porque una acusada caída de la amplitud del CMAP 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. En CMT1/CMT4 la lentificación de la VCM/VCS es difusa y uniforme, y la morfología de los CMAP y el índice de latencia terminal suelen estar preservados, lo cual está en contraposición con lo que acontece en las neuropatías inflamatorias adquiridas.

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

De la treintena de genes patogénicos hasta ahora identificados sólo una decena de ellos están disponibles para fines diagnósticos en la práctica clínica. Los tests moleculares son además caros. Así, pues, la selección de las pruebas genéticas es de suma importancia y ha de basarse en los datos clínicos así como en la frecuencia de los diversos genotipos en el país o región de estudio.

En la figura 4 se recoge el algoritmo diagnóstico ante un paciente con CMT desmielinizante. Si la herencia es AD y considerando que CMT1A es la forma más frecuente de CMT1, debe procederse al análisis de la duplicación 17p; su detección es diagnóstica de CMT1A. El marco clínico usual es el de un síndrome de atrofia muscular peroneal con arreflexia generalizada, ligera hipoestesia distal en calcetín, y otros signos ilustrados en la figura 5. El inicio sintomático suele ocurrir en las dos primeras décadas de la vida, si bien no es rara la existencia de casos subclínicos^{8,-10,30,31}. Las VCM suelen estar en torno a los 20 m/s^{30,31}. Si no hay duplicación ni evidencia de transmisión varón-varón debe procederse al escrutinio de mutaciones en *Cx32*, especialmente si la velocidad de conducción está en rango intermedio. La siguiente mutación en frecuencia es la de *P0*, sobre todo si la VCM está en torno a los 10 m/s³². Cuando el análisis molecular es negativo, pueden buscarse mutaciones puntiformes en *PMP22*, *LITAF/SIMPLE*, *NEFL* y *GDAP1*. Si hay evidencia de transmisión varón-varón, la estrategia es idéntica, pero omitiendo el análisis de *Cx32*. Las formas AR (CMT4) son especialmente frecuentes en países o regiones con fuerte endogamia. Como en la descripción original de Dejerine y Sottas⁴, se trata de formas graves de inicio infantil o congénito. Las velocidades de conducción nerviosa, cuando se obtienen, suelen estar por debajo de los 10 m/s. Por tratarse de un grupo sindrómico genéticamente complejo, es esencial guiarse por los datos de la epidemiología genética. De este modo, en sujetos de raza gitana, el primer paso es descartar mutaciones en *NDRG4*, mientras que en otras etnias de la población española han de considerarse primero *P0*, *GDAP1* y *SH3TC2*, y después las restantes ocho mutaciones referidas en el algoritmo (fig. 4). En las formas ligadas al cromosoma X y en casos esporádicos se procede como indica el algoritmo.



Figura 5 Composición de los signos clínicos en CMT1A en enfermos estudiados por los autores. (A) Engrosamiento del nervio auricular en una paciente de 8 años. (B, C) Atrofia muscular peroneal en un paciente de 17 años; nótese la presencia de dedos en garra, la inversión calcánea con adducción de antepie, y la desviación en varo del tobillo. (D-G) Fotografías de aproximación que ilustran el pie cavo en visión lateral y plantar, la garra de los dedos de los pies, y la atrofia del pie. (H, I) Amiotrofia de las manos en una paciente de 75 años; este signo suele ser propio de estadios avanzados de la enfermedad.

En la **figura 6** se recoge el algoritmo diagnóstico en un paciente con CMT axonal. Si la herencia es AD y no hay evidencia de transmisión varón-varón, el estudio molecular empieza con *Cx32*, para seguir con las mutaciones de *MFN2*, *P0* y *DNM2*, y después otras nueve mutaciones génicas menos frecuentes (ver algoritmo). Si hay evidencia de transmisión varón-varón, el escrutinio molecular es idéntico, pero omitiendo *Cx32*. En las formas con transmisión AR, la mutación

de *GDAP1* es la más frecuente; después cabe considerar las de *LMNA* y *NEFL*. Para casos con herencia al cromosoma X y esporádicos se procede como se indica en el algoritmo.

Pie cavo en CMT

El pie cavo es una manifestación cardinal de la enfermedad^{8,9,13,30,31}. Como indican las **figuras 1 y 5**,

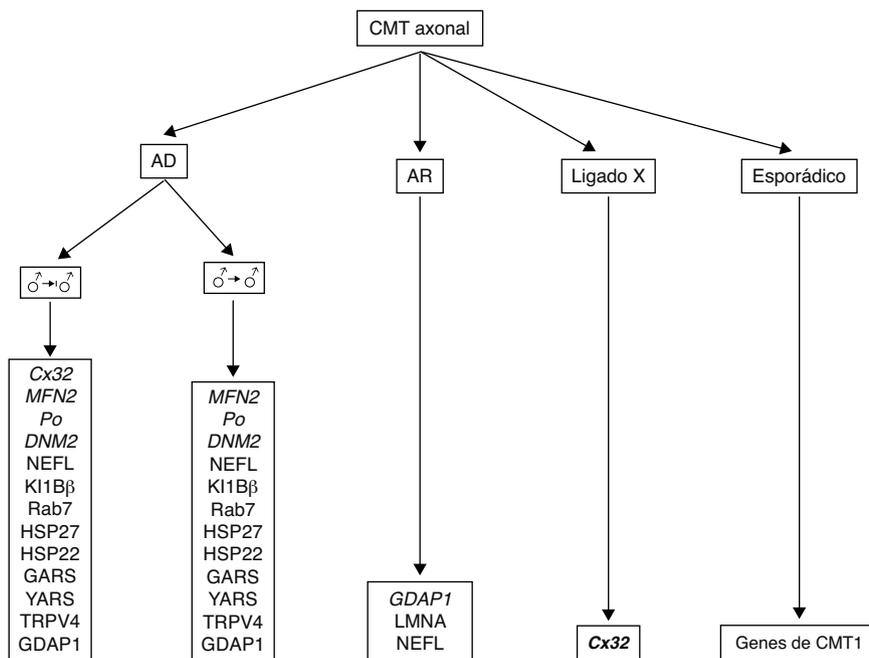


Figura 6 Algoritmo diagnóstico en un paciente con CMT axonal. En bastardilla figuran las proteínas mutadas más frecuentes en nuestro medio. Para explicación del algoritmo, ver texto.

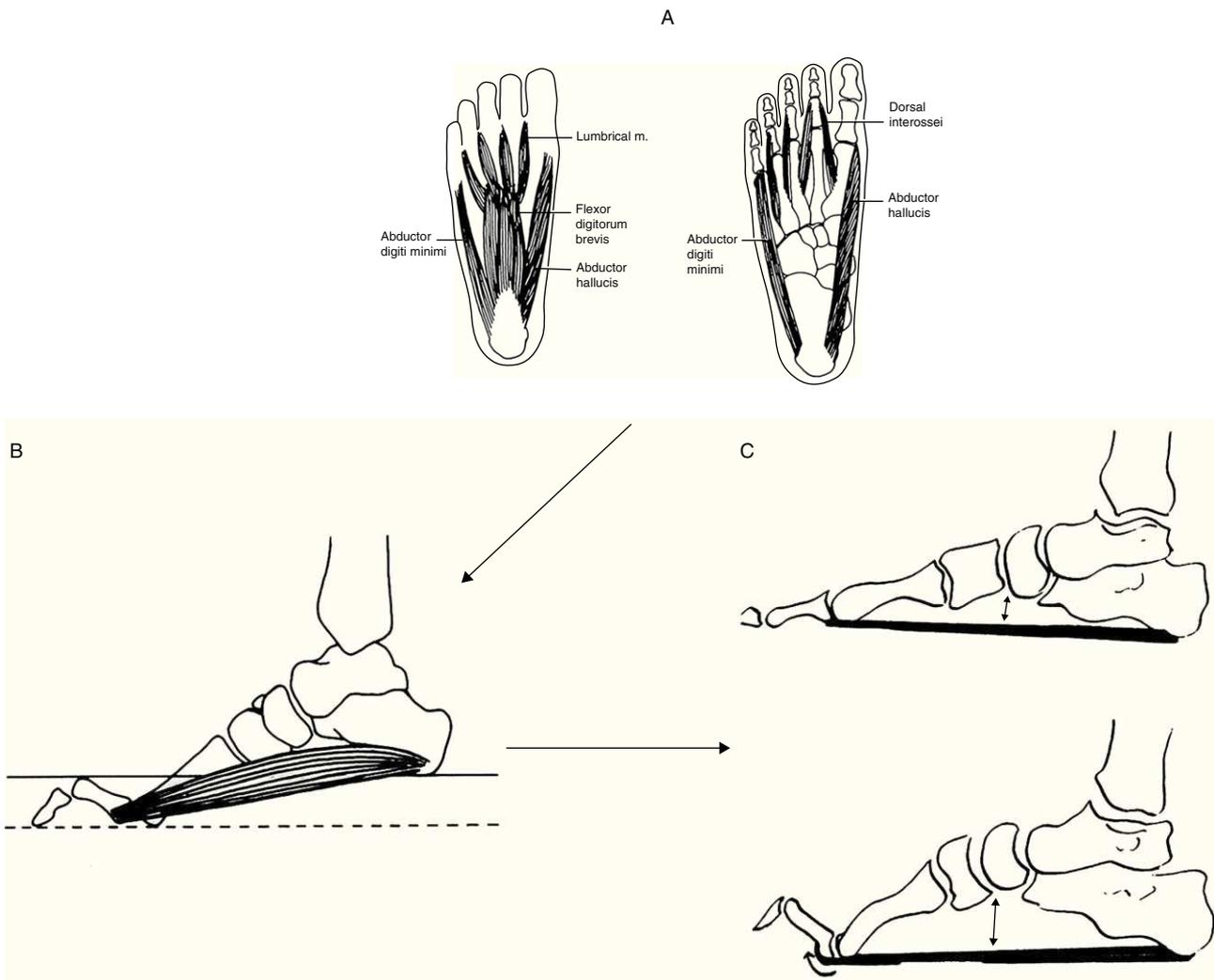


Figura 7 Partiendo de imágenes tomadas del Sabir y Lyttle³⁸ y de los hallazgos RM de la musculatura de pie⁴¹, interpretación fisiopatológica del pie cavo en estadios precoces de CMT1A. (A) La enfermedad se inicia con la deservación de lumbricales y de otros músculos intrínsecos del pie. (B) La paresia de lumbricales origina dedos en garra, aplanamiento del arco plantar anterior y contractura de los músculos flexores cortos aproximando los pilares del arco longitudinal del pie. (C) Durante la marcha, antes de despegar los dedos, con la extensión de las articulaciones metatarsofalángicas, la aponeurosis plantar se enrosca alrededor de las cabezas metatarsianas (efecto cabrestante) aproximando todavía más los pilares del arco longitudinal del pie y acortando el tendón de Aquiles, lo cual limita la dorsiflexión del pie.

se trata de un pie cavo y valgo del antepie (*forefoot cavus*), usualmente acompañado de dedos en garra y deformidad en varo del retropie^{33,34}. La presencia de pie cavo indica que el proceso de deservación de la musculatura del pie se inició antes de completarse su crecimiento^{35,36}. La fisiopatología del pie cavo en CMT es una cuestión controvertida. Hay acuerdo general, que el pie cavo es causado por un desequilibrio entre músculos agonistas y antagonistas de la musculatura del pie o de la pierna. En la literatura ortopédica, hay coincidencia en señalar que los dedos en garra son la consecuencia de una paresia de la musculatura intrínseca del pie con preservación de la extrínseca³⁴. En relación con el mecanismo del pie cavo en CMT hay dos hipótesis divergentes³³⁻³⁷. Según la primera hipótesis, propuesta por la mayoría de autores, la deformidad en cavo del antepie es la consecuencia de un desequilibrio entre la fuerza preservada del músculo peroneo lateral

largo y una paresia del peroneo lateral corto y/o del tibial anterior. La acción descompensada del peroneo lateral largo causaría una flexión plantar excesiva del primer metatarsiano con incremento de la altura del arco plantar y desviación subastragalina en varo. La segunda hipótesis propone que el pie cavo resulta de una deservación de la musculatura intrínseca del pie, y particularmente de los lumbricales, con relativa preservación de la musculatura extrínseca, es decir, tanto los dedos en garra como el pie cavo no serían sino la expresión de un desequilibrio en la acción la musculatura intrínseca (deservada) y extrínseca (preservada) del pie³⁸.

La limitación principal en la interpretación fisiopatológica del pie cavo en CMT es que se sustentaba en estudios transversales de casos sintomáticos, y sobre todo de casos índice en los que la presencia de amiotrofia y debilidad de las piernas es la regla. Faltaban estudios longitudinales

clínico-neurofisiológicos de casos secundarios (subclínicos) para establecer la evolución de la semiología del pie. Nosotros abordamos esta cuestión explorando prospectiva y consecutivamente, a lo largo de dos décadas, 20 niños en riesgo de CMT1A con duplicación (madre o padre enfermos), de los cuales 12 resultaron estar afectados^{30,31,39,40}. El período de inclusión fue el primer quinquenio de la vida (edades de los 12 pacientes comprendidas entre 0 y 4 años; media, 2 años), que es cuando se produce la maduración de la conducción nerviosa. Al finalizar el estudio las edades se movían entre 4 y 19 años (media, 8). En el período de inclusión sólo 4 de 12 pacientes tenían pie cavo; entre los 5 y 10 años, 5 de los 10 pacientes que habían alcanzado este grupo de edad tenía pie cavo; y a partir de los 11 años todos ellos (7 de 7) tenía pie cavo. Sólo se detectó atrofia muscular peroneal en este último grupo de edad (en 4 de ellos). Comprobamos también que la aparición y progresión de la amiotrofia en el músculo pedio se correlaciona no con el grado de lentitud de la VCM del nervio peroneal sino con la caída de su CMAP, es decir, con la axonopatía secundaria dependiente de distancia. Así, pues, nuestros estudios demostraban que el pie cavo aparece en la infancia o adolescencia y sin relación con la presencia de paresia tibio-peronea, lo cual reforzaba el papel fisiopatológico de la desnervación de la musculatura intrínseca del pie en el desarrollo del pie cavo³⁸.

Posteriormente, para corroborar nuestros hallazgos clínico-neurofisiológicos, llevamos a cabo un estudio por resonancia magnética (RM) de la musculatura de piernas y pies en 11 pacientes de CMT1A, 6 con fenotipo leve que incluía pie cavo pero sin paresia de la musculatura de las piernas, y 5 con fenotipo más avanzado incluyendo pie cavo y paresia tibio-peronea⁴¹. Concordantemente con nuestros hallazgos clínico-neurofisiológicos previos, en los pacientes con fenotipo leve el examen RM demostró que la atrofia grasa quedaba restringida a la musculatura del pie, mientras que en pacientes con fenotipo moderado había una combinación de atrofia grasa masiva de la musculatura del pie y, en menor grado, atrofia de la musculatura de la pierna de predominio distal. Casi simultáneamente y en un trabajo de balance muscular sin precedentes en la literatura, Vinci et al demostraban que, en casos de CMT1A con fenotipo leve, la paresia puede quedar circunscrita a lumbricales y flexor corto del dedo gordo con total preservación de la musculatura tibio-peronea⁴².

Resumiendo, inicialmente el pie cavo en CMT1A depende de la desnervación selectiva de la musculatura del pie, que causa un desequilibrio entre su musculatura intrínseca y extrínseca (fig. 7). El desequilibrio en la acción de la musculatura peroneo-tibial quizás tenga su papel fisiopatológico a medida que la enfermedad avanza, o en casos más graves con desnervación precoz de la musculatura del compartimento anterolateral de la pierna. Esta noción probablemente sea aplicable a otros síndromes de CMT diferentes de CMT1A con duplicación.

Tratamiento de CMT

El tratamiento de la enfermedad es multidisciplinario, lo cual involucra a pediatras, neurólogos, rehabilitadores y traumatólogos. El abordaje ortopédico de la enfermedad es analizado por Fernández-Retana y Poggio en un trabajo que se publica en este mismo número de la revista. Por nuestra

parte, quisiéramos subrayar que CMT en niños es a menudo la expresión de una mera alteración de la arquitectura del pie, sin pérdida real de la fuerza muscular de la pierna; esto llama a un tratamiento fisioterápico conservador, que mitigue en lo posible el desarrollo dedos en garra y la retracción del tendón de Aquiles que limita la dorsiflexión del pie. El paciente debe ser animado a observar una vida lo más activa posible, controlando su peso y evitando el abuso alcohólico y la administración de fármacos neurotóxicos.

En 2004, Passage et al reportaban que el ácido ascórbico, un promotor de la mielinización, mejora el fenotipo en un modelo de CMT1A en el ratón que sobre-expresa PMP22⁴³. Este hallazgo experimental condujo a la realización del *136th ENMC International Workshop on Charcot-Marie-Tooth disease type 1A*, donde se concluyó que estaba justificado emprender ensayos clínicos con vitamina C en pacientes de CMT1A⁴⁴. Desgraciadamente, los tres ensayos clínicos reportados hasta ahora han sido negativos⁴⁵⁻⁴⁷, lo cual atestigua que los modelos animales de CMT1A no necesariamente recapitulan el fenotipo humano. Para otras perspectivas terapéuticas, nos remitimos a la reciente revisión de Reilly y Shy¹⁶.

Nivel de evidencia

Tema de actualización con nivel de evidencia V.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Combarros O, Calleja J, Polo JM, Berciano J. Prevalence of hereditary motor and sensory neuropathy in Cantabria. *Acta Neurol Scand.* 1987;75:9-12.
2. Charcot JM, Marie P. Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive, souvent familiale, débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. *Rev Méd Paris.* 1886;6:97-138.
3. Tooth HH. *The peroneal type of progressive muscular atrophy.* London: HK Lewis; 1886.
4. 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.
5. Berciano J, Berciano MT, Combarros O. Original descriptions of peroneal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2003;28:251-2.
6. Buchthal F, Behse F. Peroneal muscular atrophy (PMA) and related disorders. I. Clinical manifestations as related to biopsy findings, nerve conduction and electromyography. *Brain.* 1977;100:41-66.
7. Dejerine J, André-Thomas. Sur la névrite interstitielle hypertrophique et progressive de l'enfance (2^e observation suivie d'autopsie). *Nouv Iconogr Salpêtr.* 1906;19:477-509.
8. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain.* 1980;103:259-80.
9. Shy ME, Lupski JR, Chance PH, Klein CJ, Dyck PJ. Hereditary motor and sensory neuropathies. En: Dyck PJ, Thomas PK, edi-

- tors. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1623–58.
10. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol*. 2009;8:654–67.
 11. Berciano J, Combarros O, Figols J, Calleja J, Cabello A, Silos I, et al. Hereditary motor and sensory neuropathy type II. Clinicopathological study of a family. *Brain*. 1986;109:897–914.
 12. Nelis E, Berciano J, Verpoorten N, Coen K, Dierick I, Van Gerwen V, et al. Autosomal dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease type 2 (CMT2G) maps to chromosome 12q12-q13.3. *J Med Genet*. 2004;41:193–7.
 13. Dyck PJ. Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory, and autonomic neurons. En: Dyck PJ, et al, editors. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 1975. p. 825–67.
 14. Niemann A, Berger P, Suter U. Pathomechanisms of mutant proteins in Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med*. 2006;8:217–42.
 15. Szigeti K, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Hum Genet*. 2009;17:703–10.
 16. Reilly MM, Shy ME. Diagnosis and new treatments in genetic neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:1304–14.
 17. 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.
 18. Züchner S. Peripheral neuropathies: whole genome sequencing identifies causal variants in CMT. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:424–5.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Ito D, Suzuki N. Seipinopathy: a novel endoplasmic reticulum stress-associated disease. *Brain*. 2009;132:8–15.
 24. 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.
 25. Nilius B, Owsianik G. Channelopathies converge on TRPV4. *Nat Genet*. 2010;42:98–100.
 26. Auer-Grumbach M, Olschewski A, Papić L, Kremer H, McEntgart 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Zimoń M, Baets J, Auer-Grumbach M, Berciano J, García A, López-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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. Shy ME, Jáni A, Krajewski K, Grandis M, Lewis RA, Li J, et al. Phenotypic clustering in MPZ mutations. *Brain*. 2004;127:371–84.
 33. Mann RA, Missirian J. Pathophysiology of Charcot-Marie-Tooth disease. *Clin Orthop Relat Res*. 1988;234:221–8.
 34. Guyton GP. Current concepts review: orthopaedic aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. *Foot Ankle Int*. 2006;27:1003–10.
 35. Alexander IJ, Johnson KA. Assessment and management of pes cavus in Charcot-Marie-Tooth disease. *Clin Orthop Relat Res*. 1989;246:273–81.
 36. Thompson PD, Thomas PK. Clinical patterns of peripheral neuropathy. En: Dyck PJ, Thomas PK, editors. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p1137–161.
 37. Tynan MC, Klenerman L, Helliwell TR, Edwards RH, Hayward M. Investigation of muscle imbalance in the leg in symptomatic forefoot pes cavus: a multidisciplinary study. *Foot Ankle*. 1992;13:489–501.
 38. Sabir M, Lyttle D. Pathogenesis of pes cavus in Charcot-Marie-Tooth disease. *Clin Orthop Relat Res*. 1983;175:173–8.
 39. Berciano J, García 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.
 40. Berciano J, García A, Combarros O. Initial semeiology in children with Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve*. 2003;27:34–9.
 41. 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.
 42. Vinci P, Serrao M, Pierelli F, Sandrini G, Santilli V. Lower limb manual muscle testing in the early stages of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Funct Neurol*. 2006;21:159–63.
 43. Passage E, Norreel JC, Noack-Fraissignes P, Sanguedolce V, Pizant J, Thirion X, et al. Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med*. 2004;10:396–401.
 44. Reilly MM, de Jonghe P, Pareyson D. 136th ENMC International Workshop: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT1A), 8–10 April 2005, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2006;16:396–402.
 45. Burns J, Ouvrier RA, Yiu EM, Joseph PD, Kornberg AJ, Fahey MC, et al. Ascorbic acid for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A in children: a randomised, double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:537–44.
 46. Micallef J, Attarian S, Dubourg O, Gonnaud PM, Hogrel JY, Stojkovic T, et al. Effect of ascorbic acid in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:1103–10.
 47. Verhamme C, de Haan RJ, Vermeulen M, Baas F, de Visser M, van Schaik IN. Oral high dose ascorbic acid treatment for one year in young CMT1A patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II trial. *BMC Med*. 2009;7:70.