



## DOCUMENTO DE CONSENSO

# Guía práctica de diagnóstico y manejo en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en España

R. Sivera Mascaró<sup>a,b</sup>, T. García Sobrino<sup>c,\*</sup>, A. Horga Hernández<sup>d</sup>, A.L. Pelayo Negro<sup>e,f</sup>, A. Alonso Jiménez<sup>g</sup>, A. Antelo Pose<sup>h</sup>, M.D. Calabria Gallego<sup>i</sup>, C. Casasnovas<sup>j</sup>, C.A. Cemillán Fernández<sup>k</sup>, J. Esteban Pérez<sup>l</sup>, M. Fenollar Cortés<sup>m</sup>, M. Frasset Carrera<sup>b,n</sup>, M.P. Gallano Petit<sup>b,o</sup>, A. Giménez Muñoz<sup>p</sup>, G. Gutiérrez Gutiérrez<sup>b,q,r</sup>, A. Gutiérrez Martínez<sup>s</sup>, R. Juntas Morales<sup>t</sup>, N.L. Ciano-Petersen<sup>u</sup>, P.L. Martínez Ulloa<sup>v</sup>, S. Mederer Hengstl<sup>w</sup>, E. Millet Sancho<sup>b,x</sup>, F.J. Navacerrada Barrero<sup>q</sup>, F.E. Navarrete Faubel<sup>y</sup>, J. Pardo Fernández<sup>c</sup>, S.I. Pascual Pascual<sup>z</sup>, J. Pérez Lucas<sup>aa</sup>, J. Pino Mínguez<sup>ab</sup>, M. Rabasa Pérez<sup>ac</sup>, M. Sánchez González<sup>y</sup>, J. Sotoca<sup>t</sup>, B. Rodríguez Santiago<sup>o</sup>, R. Rojas García<sup>b,ad</sup>, J. Turon-Sans<sup>b,ae</sup>, V. Vicent Carsí<sup>y</sup> y T. Sevilla Mantecón<sup>a,b,af</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España

<sup>b</sup> CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>d</sup> Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos. IdISSC, Madrid, España

<sup>e</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

<sup>f</sup> Center for Biomedical Research in the Neurodegenerative Diseases (CIBERNED) Network, Madrid, España

<sup>g</sup> Neuromuscular Reference Center, Neurology Department, University Hospital of Antwerp, Amberes, Bélgica

<sup>h</sup> Servicio de Rehabilitación, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>i</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

<sup>j</sup> Unitat de Neuromuscular, Servicio de Neurología, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>k</sup> Servicio de Neurología, Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

<sup>l</sup> Servicio de Neurología, Unidad de ELA y Enfermedades Neuromusculares, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>m</sup> Genética Clínica, Servicio de Análisis Clínicos, Instituto de Medicina del Laboratorio. IdISSC. Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>n</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitari Dr. Peset, Valencia, España

<sup>o</sup> Servicio de Genética, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>p</sup> Servicio de Neurología, Hospital Royo Villanova, Zaragoza, España

<sup>q</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

<sup>r</sup> Facultad de Medicina, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España

<sup>s</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>t</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [tania.garcia.sobrino@gmail.com](mailto:tania.garcia.sobrino@gmail.com) (T. García Sobrino).

<sup>u</sup> Servicio de Neurología, Hospital Regional Universitario de Málaga. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Málaga, España

<sup>v</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>w</sup> Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España

<sup>x</sup> Servicio de Neurofisiología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Instituto de Investigación Sanitaria la Fe, Valencia, España

<sup>y</sup> Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

<sup>z</sup> Servicio de Neuropediatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>aa</sup> Servicio de Neurología, Hospital del Tajo, Aranjuez, Madrid, España

<sup>ab</sup> Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>ac</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España

<sup>ad</sup> Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>ae</sup> Servicio de Neurofisiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>af</sup> Universidad de Valencia, Valencia, España

Recibido el 12 de septiembre de 2023; aceptado el 3 de noviembre de 2023

## PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; Neuropatía hereditaria; España

## Resumen

**Introducción:** La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) se clasifica según las características neurofisiológicas e histológicas, el patrón de herencia y el defecto genético subyacente. El objetivo de esta guía es establecer recomendaciones prácticas para el diagnóstico, el pronóstico, el seguimiento y el tratamiento de esta enfermedad en España.

**Material y métodos:** Se trata de un proyecto colaborativo y multidisciplinar contando con un grupo amplio de profesionales expertos en la materia e incluyendo neurólogos, neuropediatras, neurofisiólogos, genetistas, rehabilitadores y cirujanos ortopédicos.

**Recomendaciones:** El diagnóstico de sospecha en CMT es clínico, habitualmente detectando un fenotipo común o clásico. La evaluación clínica se debe seguir de un estudio neurofisiológico adecuado y se establecen recomendaciones concretas sobre los parámetros que deben ser recogidos. El diagnóstico genético debe abordarse secuencialmente; una vez descartada la duplicación del gen *PMP22* si corresponde, se recomienda realizar un estudio de secuenciación masiva teniendo en cuenta las limitaciones de las técnicas. No existe tratamiento farmacológico modificador del curso de la enfermedad, si bien es importante el manejo sintomático guiado por un equipo multidisciplinar, así como el adecuado abordaje rehabilitador y ortopédico. Este debe iniciarse precozmente para identificar y mejorar los déficits funcionales del paciente e incluye pautas individualizadas de ejercicio, adaptación ortésica y valoración de cirugías conservadoras como la transposición de tendones. El seguimiento de los pacientes es clínico, no siendo necesario la realización de pruebas complementarias en la práctica clínica habitual.

© 2024 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Charcot-Marie-Tooth disease; Hereditary neuropathy; Spain

## Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Charcot-Marie-Tooth disease in Spain

### Abstract

**Introduction:** Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease is classified considering the neurophysiological and histological findings, the inheritance pattern and the underlying genetic defect. In recent years, with the advent of next generation sequencing, genetic complexity has increased exponentially, expanding the knowledge about disease pathways, and having an impact in clinical management. The aim of this guide is to offer recommendations for the diagnosis, prognosis, monitoring and treatment of this disease in Spain.

**Material and methods:** This consensus guideline has been developed by a multidisciplinary panel encompassing a broad group of professionals including neurologists, neuropediatricians, geneticists, rehabilitators, and orthopedic surgeons.

*Recommendations* : The diagnosis is based in the clinical characterization, usually presenting with a common phenotype. It should be followed by an appropriate neurophysiological study that allows for a correct classification, specific recommendations are established for the parameters that should be included. Genetic diagnosis must be approached in sequentially, once the *PMP22* duplication has been ruled out if appropriate, a next generation sequencing should be considered taking into account the limitations of the available techniques. To date, there is no pharmacological treatment that modifies the course of the disease, but symptomatic management is important, as are the rehabilitation and orthopedic considerations. The latter should be initiated early to identify and improve the patient's functional impairments, including individualized exercise guidelines, orthotic adaptation, and assessment of conservative surgeries such as tendon transpositions. The follow-up of patients with CMT is exclusively clinical, ancillary testing are not necessary in routine clinical practice.

© 2024 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La neuropatía sensitiva y motora hereditaria, también conocida como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), es la neuropatía hereditaria más frecuente<sup>1</sup>. El fenotipo clásico de CMT es el de una neuropatía motora y sensitiva longitud dependiente, caracterizada por debilidad distal de extremidades, alteraciones de la sensibilidad, pérdida de los reflejos y pies cavos. Se trata de una entidad genéticamente heterogénea, cuyo conocimiento ha ido en aumento con el advenimiento de las técnicas de secuenciación masiva, reconociéndose actualmente más de 100 genes asociados con la enfermedad<sup>2</sup>. Se han descrito variantes patogénicas en genes que codifican proteínas con funciones y localizaciones muy diversas (mielina, células de Schwann, axones, etc.), si bien la consecuencia final común es la degeneración axonal.

La enfermedad de CMT se clasifica teniendo en cuenta los hallazgos neurofisiológicos y/o histológicos, el patrón de herencia y el defecto genético subyacente. Así, podemos diferenciar formas desmielinizantes en las que existe una velocidad de conducción nerviosa (VCN) motora en nervio mediano de menos de 38 m/s (conocidas como CMT1 si se heredan de forma autosómica dominante [AD] y CMT4 si se heredan de forma autosómica recesiva [AR]) y formas axonales en las que existe una VCN motora en nervio mediano de > 38 m/s (conocidas como CMT2, independientemente del modo de herencia)<sup>3</sup>. También se reconoce un subtipo intermedio con límites de la VCN motora algo más imprecisos (inicialmente establecidos entre 25 y 45 m/s, aunque posteriormente se han acotado a 30-40 m/s) y que suele asociarse con una herencia ligada al cromosoma X (CMTX), si bien existen genes con patrón AD o AR<sup>4</sup>. Las formas desmielinizantes, axonales e intermedias pueden además clasificarse según el defecto genético causal, siendo el subtipo más frecuente el CMT1A causado por una duplicación que incluye el gen *PMP22*<sup>2</sup>.

Este trabajo surge como una iniciativa del Grupo de Estudio de Enfermedades Neuromusculares de la Sociedad Española de Neurología, siendo su objetivo realizar un documento de consenso sobre el abordaje práctico del diagnóstico y el manejo del paciente con CMT.

## Metodología

Se trata de un proyecto colaborativo y multidisciplinar realizado por un amplio grupo de especialistas representativos de todos los profesionales implicados en la atención de los pacientes con CMT: neurología, neuropediatría, neurofisiología, genética clínica, medicina rehabilitadora, cirugía ortopédica, etc. Asimismo, se ha tratado de tener en cuenta la visión y las preferencias del paciente.

Inicialmente, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed-Medline, Embase, ECA LOST, Biblioteca Cochrane y Cochrane Plus, siguiendo el método PICO (pacientes-intervención-comparación-resultados) siempre que fuese posible, tal y como recomienda el grupo de trabajo de guías de práctica clínica del Sistema Nacional de Salud<sup>5</sup>. Se utilizaron los términos de búsqueda «Charcot Marie Tooth disease», «CMT» y «Hereditary neuropathy», sin especificar fecha. Se seleccionaron las referencias bibliográficas de la literatura encontrada más recientes y de mayor calidad científica.

Partiendo de los artículos revisados, la guía fue elaborada en distintos grupos de trabajo que se encargaron de cada uno de los temas correspondientes: introducción y métodos, diagnóstico (clínico, neurofisiológico, genético y de otras pruebas complementarias), asesoramiento genético, tratamiento (farmacológico, rehabilitador, ortopédico y modificador del curso de la enfermedad) y seguimiento. Cada grupo presentó un documento que fue discutido y consensuado con el resto de participantes en el transcurso de varias reuniones, consiguiendo un consenso para las recomendaciones expresadas en la guía. Posteriormente, se procedió a la elaboración del manuscrito inicial que ha sido revisado en repetidas ocasiones por todos los autores y cuyas conclusiones se consensuaron de nuevo en una reunión. Finalmente, se ha utilizado la herramienta AGREE II para evaluar y garantizar la calidad, la claridad, el rigor, la aplicabilidad y la independencia editorial de esta guía<sup>6</sup>.

Durante la elaboración de la guía se han discutido las dificultades que supondría la aplicación de las recomendaciones acordadas y los costes potenciales de la aplicación de las mismas. Todos los autores han aprobado la versión

final del manuscrito y se responsabilizan totalmente de su contenido.

## Diagnóstico

### Diagnóstico clínico: fenotipo clásico

El primer paso en el diagnóstico de CMT es determinar si el paciente presenta una neuropatía hereditaria. Existen una serie de datos que, sin ser específicos, pueden ser sugestivos: 1) antecedentes de familiares afectados; 2) inicio en la infancia; 3) curso clínico lentamente progresivo; 4) presencia de deformidades esqueléticas, como pies cavos, y 5) escasez de síntomas sensitivos positivos (parestias o disestesias) pese a que haya claros déficits sensitivos<sup>7</sup>.

A pesar de la gran heterogeneidad genética, los pacientes con CMT pueden presentar un fenotipo común o clásico. La edad de comienzo típica de los síntomas es habitualmente en la primera o segunda década de la vida, siendo habitualmente menor en CMT1 y más tardía en CMT2<sup>8</sup>. Los primeros síntomas suelen comenzar en las extremidades inferiores, con debilidad y atrofia muscular progresiva en los músculos distales. Todo ello provoca torpeza para correr, dificultad para caminar de talones o puntillas y caídas frecuentes. Típicamente, al cabo de varios años puede comenzar a afectar a las extremidades superiores, ocasionando dificultad para tareas finas como la escritura o abotonarse. La debilidad y la atrofia de la musculatura intrínseca del pie resultan en la deformidad del pie conocida como pie cavo y dedos en garra o en retracción aquilea. El pie cavo es una manifestación cardinal de la enfermedad que indica que el proceso de denervación se inició en la infancia, si bien durante los primeros dos años puede predominar el pie plano valgo e hipotónico<sup>9,10</sup>.

A medida que la enfermedad progresa se pueden atrofiar los músculos de la pierna y el tercio inferior del muslo dando lugar a las características «patas de cigüeña» o de «botella de champán invertida». También encontramos en la exploración signos sensitivos, principalmente alteración de la sensibilidad táctil y vibratoria. Los pacientes no suelen referir síntomas sensitivos positivos. Los reflejos de estiramiento muscular suelen estar disminuidos o abolidos, sobre todo en los miembros inferiores. Un signo bastante específico de formas desmielinizantes como CMT1A es el engrosamiento y arrosariamiento de los nervios periféricos, que se pueden palpar o incluso ser visibles a través de la piel<sup>7</sup>. Menos frecuentemente, podemos encontrar neuropatías craneales, temblor, escoliosis, calambres musculares o contracturas.

La enfermedad habitualmente tiene un curso lentamente progresivo. La gran mayoría de pacientes son independientes y conservan la capacidad de deambulación autónoma durante gran parte de su vida, aunque existen subtipos graves que condicionan una afectación funcional significativa. Por otro lado, cabe destacar que puede existir una varia-

bilidad clínica inter e intrafamiliar incluso en un mismo genotipo.

### Diagnóstico clínico: subtipos de CMT

Las características clínicas de los subtipos más frecuentes se detallan a continuación, y en el [material suplementario 1](#) se recogen los datos clínicos más relevantes del resto. Globalmente, los subtipos genéticos más frecuentes son los debidos a la duplicación del gen *PMP22* (CMT1A), seguido de las variantes patogénicas puntuales en los genes *GJB1* (CMTX1), *MPZ* (CMT1B), *MFN2* (CMT2A) y *GDAP1* (CMT4A, CMT2K)<sup>11,12</sup>.

**CMT1A.** Es el subtipo más frecuente de CMT, representando aproximadamente un 40-50% del total y un 60-70% del CMT1<sup>11</sup>. Está causado por una duplicación de 1,5 Mb en la región cromosómica 17p11.2-p12, que incluye el gen *PMP22*. Esto genera una sobreexpresión de la proteína *PMP22* y su acumulación en la célula de Schwann, provocando el daño celular. La mayoría de los pacientes con CMT1A tienen el fenotipo clásico<sup>13</sup>. Mucho menos frecuentes son las formas causadas por variantes patogénicas en el mismo gen (CMT1E), cuyo fenotipo es variable, desde formas graves de inicio precoz hasta formas leves de inicio tardío<sup>14</sup>.

**CMT1B.** Está causado por variantes en el gen *MPZ/PO*, que representan aproximadamente un 8% de los casos de CMT. La mayoría de cambios en este gen van a causar un fenotipo desmielinizante (CMT1B) semejante a CMT1A o formas graves de la infancia manifestadas con retraso del desarrollo motor y fenotipo neuropatía hipomielinizante congénita<sup>15,16</sup>. También puede dar lugar a un fenotipo axonal (CMT2I/J) de inicio más tardío<sup>15,17</sup>.

**CMT2.** Existe una gran heterogeneidad genética dentro de este grupo, que se traduce en una gran variabilidad clínica ([material suplementario 1](#)), si bien muchos subtipos compartirán un fenotipo clásico. El subtipo más frecuente globalmente es el CMT2A, causado por cambios en *MFN2*, aunque en España existe una alta prevalencia de pacientes con variantes patogénicas dominantes en el gen *GDAP1* (CMT2K)<sup>18</sup>. Como conjunto, la asimetría en la exploración es más frecuente que en pacientes con formas desmielinizantes (20%)<sup>19,20</sup>.

**CMTX.** Incluyen formas de CMT con herencia ligada a X, que pueden ser dominantes (más frecuente) o recesivas. El subtipo más frecuente es CMTX1 por variantes patogénicas en *GJB1*, que representa la segunda forma más común de CMT (7-12%). Al ser ligada al X, los hombres suelen presentar una afectación más grave y un inicio más precoz que las mujeres, que incluso pueden no presentar síntomas o hacerlo de forma subclínica. Las VCN suelen estar en rango intermedio y pueden existir asimetrías clínicas y neurofisiológicas<sup>21</sup>. Rara vez se ha descrito una afectación del sistema nervioso central (SNC), consistente en episodios transitorios de focalidad neurológica o *stroke-like* o encefalopatía que puede incluso preceder al diagnóstico de neuropatía periférica<sup>22</sup>.



**Ideas clave**

- El diagnóstico inicial de CMT es eminentemente clínico y debe incluir la exclusión de otras neuropatías o enfermedades neuromusculares clínicamente similares.
- A pesar de la gran heterogeneidad genética, los pacientes suelen presentarse con un fenotipo común o clásico, si bien existen características diferenciadoras de algunos subtipos genéticos.
- La evaluación clínica debe incluir la obtención de un árbol genealógico de al menos tres generaciones para determinar el posible modo de herencia.

**Diagnóstico neurofisiológico**

Los estudios de conducción nerviosa son relevantes para el diagnóstico, la clasificación y la evaluación del mecanismo fisiopatológico subyacente de CMT. Es importante realizar un estudio neurofisiológico detallado que incluya nervios sensitivos y motores de extremidades superiores e inferiores, estudiando segmentos proximales y distales del nervio, teniendo en cuenta además la amplitud de las respuestas motoras para una correcta interpretación de las velocidades de conducción nerviosa. Los parámetros recomendados para un adecuado estudio neurofisiológico en estos pacientes se detallan en la [tabla 14.7](#).

En el subtipo *desmielinizante* los estudios neurofisiológicos evidencian una disminución marcada de la VCN motora y sensitiva de forma uniforme en los diversos nervios de extremidades superiores e inferiores, con marcado aumento de las latencias distales y prolongación de la latencia de las ondas F o abolición de las mismas. El punto de corte aceptado para la VCN motora en nervios de extremidades superiores es de  $< 38$  m/s. Las amplitudes de los potenciales motores y sensitivos van disminuyendo con la edad y la duración de la enfermedad. De hecho, la gravedad clínica depende en gran medida del daño axonal secundario, y no del grado de disminución de la VCN<sup>7</sup>.

Clásicamente, se ha considerado que las neuropatías desmielinizantes hereditarias dan lugar a una disminución uniforme de la velocidad de conducción nerviosa a lo largo del mismo nervio y en todos los nervios, mientras que las neuropatías desmielinizantes adquiridas cursan con una afectación más irregular, con enlentecimientos focales en el trayecto del nervio y variables entre los diversos nervios, asociando bloqueos de la conducción y/o dispersión temporal. Sin embargo, existen excepciones a esta regla y cada vez se están describiendo más genes responsables de CMT desmielinizante que cursan con bloqueos de conducción y/o dispersión temporal (*GJB1*, *MPZ*, *SH3TC2*, *SPTLC1*, *FIG4*, *PMP22*)<sup>23,24</sup>. En el CMT1A, las velocidades de conduc-

ción nerviosa motora suelen ser, como media, de 21 m/s, mientras que en formas desmielinizantes graves o recesivas suele estar más enlentecida (4-15 m/s)<sup>25</sup>. La prolongación de las latencias distales motoras suele ser la primera manifestación de la desmielinización y puede objetivarse en pacientes de tan solo un año de edad, antes del enlentecimiento de la VCN, que suele ser patente a los 3-5 años de edad<sup>26</sup>. En casos con desmielinización intensa y marcada disminución de la amplitud de las respuestas motoras o abolición de las mismas, el alargamiento de la latencia del *Blink Reflex* ( $R1 > 13$  ms) o del nervio facial muestran una buena correlación con las neuropatías desmielinizantes hereditarias<sup>23</sup>.

En el subtipo *axonal*, los estudios de conducción muestran potenciales de baja amplitud y velocidades de conducción normales, tanto en nervios sensitivos como motores (VCN motora en nervio mediano  $> 38$  m/s)<sup>7</sup>. En fases avanzadas de degeneración axonal, las velocidades pueden estar enlentecidas a nivel distal debido a la pérdida de fibras mielínicas gruesas. En los casos que presentan un CMAP distal muy disminuido de amplitud, ante la duda entre una afectación axonal o desmielinizante, recomendamos estudiar la conducción a músculos más proximales, la realización de *Blink Reflex* o la evaluación de las latencias de nervios cortos como el axilar o musculocutáneo (normales en caso de afectación axonal).

Los estudios de conducción nerviosa en CMT2 son útiles para diferenciarlo de las neuropatías hereditarias motoras distales (dHMN), ya que en estas últimas las conducciones sensitivas son normales. Hoy se sabe que en realidad estas dos entidades representan un *continuum* de afectación, dado que un mismo gen como *HSPB1* puede producir una u otra entidad<sup>25</sup>. Lo mismo ocurre con las formas sensitivas, donde las conducciones motoras estarán inicialmente preservadas<sup>27</sup>.

El estudio con electromiografía (EMG) de aguja en ambos subtipos mostrará signos de denervación crónica, con un patrón de reclutamiento reducido, potenciales de unidad motora de elevada amplitud y aumento de duración y polifasia de predominio en músculos distales de las extremidades. Además, podemos objetivar signos de denervación activa, como fibrilaciones y ondas positivas.

El término CMT *intermedio* es bastante controvertido y se debería aplicar exclusivamente para describir una forma de CMT y no para referirse a los valores aislados de VCN en un solo nervio<sup>28</sup>. Para definir este patrón se establecieron inicialmente los límites de la VCN motora entre 25 y 45 m/s, aunque posteriormente se han acotado entre 30-40 m/s<sup>4</sup>. Por los estudios histopatológicos de las primeras series de CMT1, habría una combinación de cambios desmielinizantes y axonales que explicarían este patrón mixto. En la actualidad, sigue existiendo mucha confusión con este síndrome, y para su correcta filiación se aconseja realizar estudios de conducción nerviosa motora en tramos nerviosos proximales, incluyendo conducciones a músculos proximales<sup>4</sup>.

**Tabla 1** Protocolo recomendado del estudio neurofisiológico en CMT

	Extremidades superiores	Extremidades inferiores	Valorar
Neurografía sensitiva	Radial Mediano Cubital	Sural Peroneo superficial	Amplitud VCN
Neurografía motora	Mediano-APB (carpo, codo, axila) Cubital-ADM (carpo, infracodo y supracodo, axila)	Peroneal-EDB (tobillo, rodilla) Tibial-AH (tobillo, rodilla)	Amplitud Latencia distal VCN
Neurografía motora (en caso de dudas entre axonal/desmielinizante)	Axilar Musculocutáneo Mediano-FCR	Peroneal-TA (proximal y distal a cabeza de peroné)	Amplitud Latencia distal VCN
Ondas F	Mediano Cubital	Tibial	Latencia
EMG aguja coaxial		Músculo distal (TA vs gemelo) Músculo proximal (cuádriceps)	Actividad espontánea Patrón de contracción Características PUM
<i>Blink Reflex</i> o nervio facial (en caso de dudas entre axonal/desmielinizante)			Latencia (*R1)

ADM: *abductor digiti minimi*; AH: *abductor hallucis*; APB: *abductor pollicis brevis*; EDB: *extensor digitorum brevis*; FCR: *flexor carpi radialis*; PUM: potenciales de unidad motora; TA: *tibialis anterior*; VCN: velocidad de conducción nerviosa.

### Ideas clave

- Los estudios de conducción nerviosa son relevantes para el diagnóstico, la clasificación y el pronóstico del paciente con CMT.
- Se recomienda su realización en todos los pacientes con sospecha clínica de CMT, salvo que exista una contraindicación para el mismo.
- Deben incluir segmentos proximales y distales de nervios sensitivos y motores de extremidades superiores e inferiores, tal y como se recoge en la [tabla 1](#).
- Para una correcta interpretación de las VCN se debe tener en cuenta la amplitud del potencial.

### Diagnóstico genético

La CMT es un trastorno genéticamente heterogéneo. Para un diagnóstico genético preciso es indispensable definir previamente el fenotipo clínico, electrofisiológico y el posible modo de herencia. Por este motivo la evaluación clínica de un paciente con CMT debe incluir la obtención de un árbol genealógico detallado de al menos tres generaciones y es importante tener presente que la ausencia de antecedentes familiares no descarta una neuropatía hereditaria. También debe tenerse en cuenta la prevalencia de los diferentes subtipos genéticos de CMT en la población y etnia a la que pertenece el paciente<sup>11,12</sup>. Por ejemplo, en pacientes de etnia gitana con CMT1 debe priorizarse la búsqueda de variantes puntuales fundadoras en los genes *SH3TC2*, *HK1* y *NDRG1*. Finalmente, debe tenerse en cuenta el diagnós-

tico diferencial, y, en ocasiones, el solapamiento clínico con otras neuropatías hereditarias, como la neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión (NHPP), las dHMN, las neuropatías hereditarias sensitivas o sensitivas y autonómicas (HSN/HSAN), los trastornos del espectro del síndrome de ataxia cerebelosa, neuropatía y arreflexia vestibular (CANVAS), las enfermedades hereditarias sistémicas que cursan con neuropatía periférica como manifestación predominante (p.ej., neuropatías amiloidóticas familiares o enfermedades neurometabólicas) y las miopatías distales.

El amplio abanico de pruebas diagnósticas y su desarrollo ha permitido simplificar los algoritmos de diagnóstico genético y acortar el tiempo del mismo. Las variantes genéticas encontradas se clasifican en función de normas de consenso internacionales en cinco clases, como queda reflejado en la [tabla 2](#)<sup>29</sup>, y se describen mediante una nomenclatura internacional [<http://varnomen.hgvs.org/>]. La interpretación de los resultados del estudio genético debe realizarse preferiblemente por comités multidisciplinares que integren neurólogos, genetistas y otros especialistas implicados, para poder analizar la correlación genotipo-fenotipo de las variantes encontradas y realizar un seguimiento de los casos más complejos. Ocasionalmente será necesario realizar estudios de segregación y/o funcionales para tratar de confirmar la patogenicidad de una variante genética candidata. En la [figura 1](#) se resumen los pasos secuenciales recomendados para el estudio genético de pacientes con sospecha de CMT, que se explican a continuación.

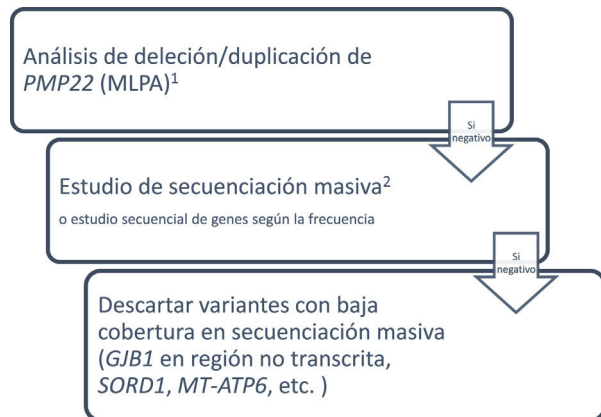
**Paso 1.** Análisis de delección/duplicación de *PMP22* (p.ej., mediante la técnica de *Multiplex Ligation dependent Probe Amplification* [MLPA]) en todos los pacientes con sospecha de CMT y al menos una de las siguientes características: 1) VCN motora en nervio mediano/cubital

**Tabla 2** Clasificación de las variantes en función de los criterios del *American College of Medical Genetics (ACMG)*

Variante	Clase	Símbolos	Repercusión clínica
Benigna	1	B	Sin repercusión
Probablemente benigna	2	LB/PB	Sin repercusión
De significado incierto	3	VUS	Repercusión clínica desconocida
Probablemente patogénica	4	LP/PP	Alta repercusión
Patogénica	5	P	Alta repercusión

VUS: *variant of uncertain significance*.

Fuente: Richards et al.<sup>29</sup>.



1) En pacientes con VCN motora desmielinizante o no disponible/indeterminada. 2) Que incluya los genes de la tabla 2, cribado de CNV y genes mitocondriales.

**Figura 1** Pasos secuenciales recomendados para el estudio genético de pacientes con sospecha de CMT.

< 38 m/s; 2) VCN motora en nervio mediano/cubital no disponible/indeterminada, y 3) pacientes en los que no sea posible realizar estudios neurofisiológicos.

**Paso 2.** Una vez descartada la duplicación del gen *PMP22* (paso 1), siempre que esté disponible, se indicará un estudio de secuenciación masiva. Habitualmente se utilizarán técnicas de secuenciación de panel de genes o exoma que incluyan al menos los genes más frecuentemente asociados a CMT (*GJB1*, *MPZ*, *PMP22*, *SH3TC2*, *MFN2*, *GDAP1*, *MME* y *HSPB1*). Dada la frecuencia de variantes patogénicas puntuales en el gen *GJB1*, se podría incluso realizar una secuenciación directa de este gen previo a las técnicas de secuenciación masiva si el fenotipo es compatible (p.ej., ausencia de transmisión hombre-hombre y VCN motora en nervio mediano/cubital en rango axonal o intermedio). Por otra parte, dado el solapamiento clínico y genético de CMT con las neuropatías tipo dHMN y HSN/HSAN, es recomendable incluir tanto los genes asociados a estas enfermedades como los de diagnóstico diferencial (tabla 3). El estudio de los datos obtenidos por secuenciación masiva se puede realizar de forma secuencial, es decir, primero los genes asociados a CMT, y, si este resultado es negativo, se analizarán los datos de los genes asociados a dHMN y/o HSN/HSAN, y, por último, los de diagnósticos diferenciales. De esta forma se minimizan los hallazgos

incidentales, así como las variantes de significado incierto, que al tener una repercusión clínica desconocida suelen tener poca utilización clínica. En ausencia de disponibilidad de dichas técnicas se puede valorar la realización de una secuenciación directa de genes individuales asociados a CMT de manera secuencial<sup>30</sup>.

**Paso 3.** Si los resultados de los estudios anteriores son negativos, se tendrán en cuenta las siguientes opciones y consideraciones:

- En el análisis del gen *GJB1* se han descrito variantes patogénicas en la región reguladora del gen, en las regiones 5'-UTR y 3'-UTR (5'- y 3'-*untranslated region*, respectivamente) y en la región de empalme entre el exón 1 y el exón 2<sup>31</sup>. Estas regiones no suelen estar bien cubiertas en las técnicas de secuenciación masiva, por lo que es necesario considerar la secuenciación directa del gen *GJB1*.
- Las variantes patogénicas puntuales en el gen *SORD*, principalmente la variante recurrente c.757delG, han sido descritas como responsables de hasta un 10% de los casos de CMT2 y dHMN de herencia autosómica recesiva<sup>32</sup>. Es un gen que no suele estar bien cubierto con las técnicas de secuenciación masiva, debido a la presencia del pseudogén *SORD2P*, por lo que es necesario emplear otras técnicas para su detección.
- Las variantes patogénicas puntuales en el gen *MT-ATP6* (p.ej., m.9185C>T) del ADN mitocondrial han sido descritas como responsables de al menos el 1% de todos los casos de CMT axonal en algunas series<sup>33</sup>. Aunque de forma cada vez más frecuente las técnicas de secuenciación masiva incluyen el estudio del ADN mitocondrial, hemos de asegurarnos de que se contempla esta posibilidad. Si no es así, puede ser necesario emplear técnicas de secuenciación directa para su detección.
- Además de en el gen *PMP22*, se han detectado variantes de número de copia (CNV) en otros genes que incluyen algunos de los más frecuentemente asociados a CMT (p.ej., *GJB1*, *MPZ*, *MFN2*, *NDRG1*)<sup>34</sup>. Por tanto, debe considerarse su análisis bien mediante pruebas directas de detección de delecciones/duplicaciones (p.ej., MLPA) o bien asegurándose que la técnica de secuenciación masiva utilizada es capaz de realizar el cribado de CNV en los genes estudiados.

**Tabla 3** Propuesta de genes a analizar mediante secuenciación masiva

CMT (71 genes)	AARS1/AARS, AIFM1, ARHGEF10, ATP1A1, COX6A1, DCAF8, DHTKD1, DNAJB2, DNM2, DRP2, DYNC1H1, EGR2, FBLN5, FGD4, FIG4, GAN/GAN1, GANP/MCM3AP, GARS1, GBF1, GDAP1, GJB1, GJB3, GNB4, HARS1, HINT1, HK1, HSPB1, HSPB8/HSP22, IGHMBP2, INF2, ITPR3, JPH1, KARS, KIF1B, KIF5A, LITAF, LMNA, LRSAM1, MARS/MARS1, MED25, MFN2, MME, MORC2, MPV17, MPZ, MTMR2, NAGLU, NDRG1, NEFH, NEFL, PDK3, PDXK, PLEKHG5, PMP2, PMP22, PRPS1, PRX, RAB7A, SBF1, SBF2, SH3TC2, SIGMAR1, SORD, SPG11, SURF1, TFG, TRIM2/KIAA0517, TRPV4, TUBB3, VCP, YARS
dHMN (20 genes)	BAG3, BSCL2, DCTN1, DNMT1, FBXO38, GARS1, HSPB1, HSPB3, HSPB8/HSP22, IGHMBP2, OPA3, PLEKHG5, REEP1, SETX, SIGMAR1, SLC5A7, TBCK, TRPV4, TTR, WARS1
HSN/HSAN (23 genes)	ATL1, ATL3, DNMT1, DST, ELP1/IKBKAP, HSN1B (3p24-p22), KIF1A, NGFB/NGF, NTRK1, OPA3, PRDM12, RAB7A, RETREG1/FAM134B, SACS, SAMD9L, SCN10A, SCN11A, SCN9A, SPTLC1, SPTLC2, TECPR2, TRPA1, WNK1
Diagnóstico diferencial (10 genes)	ABCA1, APTX, ELP1/IKBKAP, HMBS, PPOX, RFC1, SETP9, SLC25A46, VRK1, VWA1

**Ideas clave**

- Recomendamos ofrecer a todos los pacientes con diagnóstico clínico de CMT la realización de estudios genéticos para alcanzar un diagnóstico molecular.
- La evaluación clínica de un paciente con CMT debe incluir la obtención de un árbol genealógico detallado de al menos tres generaciones.
- Recomendamos que el abordaje del estudio genético se realice de manera secuencial:
  1. Duplicación del gen *PMP22* en pacientes con formas desmielinizantes o indeterminadas.
  2. Estudio de secuenciación masiva que incluya genes asociados a CMT y enfermedades afines.
  3. Considerar la secuenciación completa de *GJB1*, *SORD*, *MT-ATP6*, etc., así como el análisis de CNV en otros genes.

**Otras pruebas diagnósticas**

Existen una serie de pruebas complementarias que pueden aportar información útil para el diagnóstico y/o el pronóstico del paciente con CMT, si bien no son indispensables en todos los pacientes.

La neurografía por resonancia magnética (RM) permite obtener imágenes de los propios nervios periféricos y raíces nerviosas, observando un aumento del grosor y de la grasa intraepineural en pacientes con CMT, sobre todo desmielinizante<sup>35,36</sup>. Por otro lado, en la RM muscular se puede observar atrofia e infiltración grasa, que suele predominar en la musculatura distal de los miembros y se correlaciona con la debilidad. Es recomendable que los protocolos de adquisición de imágenes de RM muscular incluyan imágenes de la musculatura de los pies. En los últimos años se han descrito patrones de infiltración grasa que podrían ser sugestivos de determinados subtipos de CMT, si bien deben ser mejor definidos<sup>37</sup>. Por otro lado, el cálculo de infiltración grasa muscular mediante técnicas cuantitativas (como el

Dixon) o semicuantitativas (como las escalas visuales) puede ser útil como marcador de progresión<sup>38,39</sup>. Asimismo, la RM cerebral puede ser útil en algunos subtipos de CMT (*MFN2*, *GJB1*, *NEFL*...), donde se pueden observar ocasionalmente alteraciones del sistema nervioso central<sup>22,40</sup>.

La ecografía de alta resolución permite la valoración morfológica no invasiva de los nervios periféricos y raíces cervicales, pudiendo ser útil para diferenciar formas desmielinizantes, en las que se observa un aumento del área de sección transversa de todos los nervios; de las formas axonales, en las que existen alteraciones de la ecoestructura sin evidenciarse engrosamiento<sup>41,42</sup>. Por otro lado, puede ser utilizada como prueba indolora en niños, cribado de familiares de pacientes afectos, en el diagnóstico de neuropatías compresivas sobreañadidas y en el diagnóstico diferencial con neuropatías adquiridas, como la polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy* [CIDP]). En esta última se suele apreciar un engrosamiento nervioso algo menos marcado, pero sobre todo asimétrico, focal y de predominio proximal<sup>43,44</sup>.

La determinación de creatinquinasa (CK) sérica es un marcador inespecífico que puede estar aumentado moderadamente en algunos pacientes con CMT, sobre todo en algunas formas de predominio motor<sup>45</sup>. En cualquier caso, no se aconseja su estudio rutinario en los pacientes con sospecha de CMT. La punción lumbar es un estudio invasivo con escasa utilidad en CMT, desaconsejándose su uso excepto en el caso en que sea necesario realizar un diagnóstico diferencial con otras entidades como CIDP. Hay que tener en cuenta que en algunos pacientes con CMT se han descrito elevaciones de la proteinorraquia (no superior a 100 mg/dl). Por último, el estudio histológico ha quedado relegado a un segundo plano por el desarrollo de las técnicas de diagnóstico molecular. La biopsia de nervio periférico se recomienda únicamente ante casos con sospecha de una polineuropatía tratable (amiloidosis, vasculitis, etc.) y, ocasionalmente, si hay dudas diagnósticas o en el contexto de investigación<sup>46</sup>. La biopsia muscular podría ser útil para realizar un diagnóstico diferencial con una miopatía distal o si se sospecha la coexistencia de un cuadro miopático y neuropático.



**Ideas clave**

- La realización de otras pruebas complementarias (RM muscular y neurografía, ecografía nerviosa, determinación de CK, estudio histológico, etc.) puede aportar información útil para el diagnóstico y/o el pronóstico del paciente con CMT.
- Deben indicarse en centros especializados, cuando haya dudas con el diagnóstico, para perfilar mejor el fenotipo, o en el contexto de investigación.

**Comunicación del diagnóstico**

La comunicación del diagnóstico debe realizarse de forma sencilla y clara en el ámbito de la privacidad de la consulta, intentando dedicar el tiempo suficiente para que el paciente entienda en qué consiste su enfermedad y resuelva las dudas que vayan apareciendo (ver ejemplo en el [material suplementario 2](#)). El Real Decreto (RD) 1030/2006 establece que el asesoramiento genético es una parte fundamental de la atención a cualquier paciente con una enfermedad genética, incluyendo CMT, y por tanto debe estar disponible para todos los pacientes y familias con sospecha de CMT. Debe efectuarse por personal cualificado, bien un genetista con conocimiento en esta enfermedad o el propio neurólogo. El asesoramiento genético pre-test debe incluir los aspectos referentes a los riesgos y beneficios de realizarse un estudio genético y el significado de los potenciales resultados de dicha prueba.

El asesoramiento genético post-test incluye explicar el carácter hereditario de la enfermedad, el riesgo de otros familiares a ser afectados/portadores y el riesgo de transmisión a la descendencia. Un estudio genético confirmatorio permite realizar estudios genéticos predictivos (estudio de familiares directos mayores de edad asintomáticos en riesgo) y a la descendencia. Se deben incluir las opciones reproductivas para tener descendencia libre de enfermedad cubiertas por la cartera de servicios públicos según queda establecido en el RD. En cuanto a este último punto, se pueden realizar tanto técnicas de reproducción asistida, como el diagnóstico preimplantacional o la donación de gametos sexuales o embriones, como de diagnóstico prenatal en una gestación en curso<sup>47</sup>. El estudio predictivo en menores de edad de enfermedades que aparecen en la edad adulta se deberá diferir hasta que la persona tenga la madurez y la competencia para comprender el estudio y sus implicaciones, salvo que existan medidas preventivas eficaces aplicables en la infancia.

También se debe realizar asesoramiento genético post-test aun cuando el estudio molecular sea negativo, explicando el modo de herencia y los posibles familiares en riesgo. En estos casos hay que recomendar una valoración clínica en otros familiares y se debe tener en cuenta que solo es posible tener descendencia libre de enfermedad mediante la donación de gametos o embriones.

Por último, el asesoramiento genético también debe tener en consideración los aspectos psicosociales que surgen tras el diagnóstico de una enfermedad hereditaria crónica y progresiva<sup>48</sup>, por lo que se recomienda

la inclusión de un psicólogo en el grupo interdisciplinar, así como indicar al paciente y sus familiares el contacto de asociaciones de pacientes (p.ej., Federación ASEM [<https://www.asem-esp.org>] o FEDER [<https://www.enfermedades-raras.org>]), si bien a día de hoy en España no existe una asociación exclusivamente de pacientes con CMT.

**Ideas clave**

- La comunicación del diagnóstico debe realizarse de forma sencilla y clara, dedicando el tiempo suficiente, e incluirá un adecuado asesoramiento genético individual, familiar y reproductivo realizado por personal cualificado.
- El asesoramiento genético debe realizarse tanto antes como después del estudio genético, aun cuando este sea negativo.
- Un estudio genético confirmatorio permite realizar estudios genéticos predictivos en familiares directos mayores de edad en riesgo y planear opciones reproductivas para tener descendencia libre de enfermedad.
- Los estudios genéticos predictivos en menores de edad no están recomendados según el RD 1030/2006.

**Tratamiento**

Actualmente no existe un tratamiento modificador de la enfermedad, si bien es esencial un adecuado abordaje sintomático del paciente con CMT. Este puede incluir tratamientos farmacológicos, rehabilitadores y ortopédicos, entre otros, siendo indispensable realizar un manejo multidisciplinar adaptado a las características individuales de cada paciente.

**Sintomático**

Los pacientes con CMT refieren frecuentemente síntomas como dolor, fatiga y calambres que deben ser evaluados y tratados para mejorar su calidad de vida. La evidencia de la que se dispone a tal efecto es insuficiente para establecer recomendaciones precisas. El dolor es referido por un 23-85% de los pacientes y puede tener un origen biomecánico o neuropático<sup>49</sup>. El manejo del dolor neuropático debe realizarse según la evidencia disponible, utilizando principalmente fármacos antidepresivos (amitriptilina, duloxetina, etc.), antiepilépticos (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, etc.), agentes locales (capsaicina, etc.) y evitando el uso de opioides<sup>50</sup>. La fatiga también es un síntoma limitante frecuentemente referido por los pacientes con CMT. No existe un tratamiento farmacológico específico, si bien se recomienda tratar de mejorar aspectos relacionados, como la somnolencia, la obesidad y la ansiedad<sup>51</sup>. Por último, los calambres pueden estar presentes hasta en el 85% de los pacientes y deben ser manejados

como los asociados a cualquier otra etiología, ya que no existen recomendaciones específicas<sup>52</sup>.

No se recomienda la administración rutinaria de complejos vitamínicos, salvo que se documenten déficits carenciales, ya que la evidencia disponible permite concluir que la vitamina C no mejora el curso evolutivo de CMT1A<sup>53,54</sup>. No hay certezas a la hora de recomendar determinadas dietas o suplementos, si bien es buena práctica promover medidas de salud global que incluyan la prevención de la obesidad y de la diabetes en términos de prevención primaria.

Según el subtipo genético de CMT y la gravedad clínica, es recomendable evaluar la existencia de otros síntomas y signos acompañantes. Se debe valorar la existencia de insuficiencia respiratoria en formas graves de la enfermedad, asociadas a escoliosis, o si existen síntomas sugestivos<sup>55</sup>. Por otro lado, los trastornos del sueño, como el síndrome de apnea del sueño (SAHS) y de piernas inquietas, son altamente prevalentes y se recomienda una anamnesis dirigida y en caso necesario realizar una polisomnografía<sup>56</sup>. En ambos casos no existen recomendaciones específicas para su manejo. La afectación de pares craneales es frecuente en algunos subtipos de CMT, pudiendo ocasionar hipoacusia neurosensorial, parálisis de cuerdas vocales, neuropatía óptica, etc., y deben ser valoradas y tratadas por los especialistas oportunos<sup>57,58</sup>. Respecto a la esfera de la salud mental, puede existir un aumento en la prevalencia de depresión y ansiedad en pacientes con CMT, sobre todo en las formas de enfermedad más graves<sup>59,60</sup>. No existe evidencia suficiente para establecer recomendaciones específicas sobre el manejo farmacológico y no farmacológico de los trastornos de salud mental en CMT<sup>61</sup>. En cuanto al embarazo, existen datos que sugieren que pueda aumentar discretamente la frecuencia de ciertas complicaciones, como placenta previa, posiciones fetales anómalas o parto pretérmino<sup>62</sup>. Asimismo, aproximadamente un tercio de los pacientes refieren un empeoramiento de los síntomas neuropáticos durante el embarazo, si bien la mitad mejoran tras el parto<sup>63,64</sup>. Por ello recomendamos una monitorización estrecha neurológica, ginecológica y obstétrica en los embarazos de gestantes con CMT.

No hay evidencia de que los pacientes con CMT sean más vulnerables a fármacos neurotóxicos, salvo a la vincristina y posiblemente el paclitaxel, que pueden inducir un curso atípico y más grave de neurotoxicidad periférica<sup>65</sup>. Por ello, es importante que no se les niegue el uso de tratamientos eficaces que puedan prolongar la esperanza de vida en pacientes con cáncer o mejorar su estado de salud en pacientes con enfermedades no oncológicas. En cualquier caso, es recomendable informar a los pacientes de aquellos fármacos potencialmente neurotóxicos que pueden empeorar los síntomas de la enfermedad, y reflejar esta información en los informes clínicos para que el paciente pueda transmitirlo a otros profesionales (tabla 4). Tampoco hay una evidencia clara de que exista un riesgo aumentado asociado a la anestesia locorregional o bloqueos nerviosos<sup>66</sup>. Por último, hay que tener en cuenta que el óxido nítrico puede producir una inactivación irreversible de la cianocobalamina, por lo que se debe utilizar con precaución y realizar una determinación previa de vitamina B12<sup>65</sup>.

### Ideas clave

- Recomendamos evaluar periódicamente la existencia de síntomas como dolor, fatiga y calambres. No existe evidencia suficiente para hacer recomendaciones específicas sobre el tratamiento de estos síntomas en pacientes con CMT.
- Determinados pacientes pueden requerir otros tipos de tratamiento según las características fenotípicas (insuficiencia respiratoria, neuropatía óptica...) o la comorbilidad asociada (depresión, ansiedad, SAHS...).
- Recomendamos una monitorización estrecha neurológica, ginecológica y obstétrica en los embarazos de pacientes con CMT.
- Se debe tener precaución e informar al paciente de fármacos potencialmente neurotóxicos que pueden empeorar los síntomas de la enfermedad.

### Tratamiento rehabilitador

El manejo rehabilitador del paciente con CMT es un pilar esencial del tratamiento, y debe llevarse a cabo mediante un equipo multidisciplinar formado por médico rehabilitador, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional y técnico ortoprotésico para dar cobertura a las distintas necesidades funcionales. Es recomendable realizar las derivaciones a rehabilitación precozmente para poder identificar los déficits funcionales del paciente y poder establecer dianas terapéuticas, que irán variando a lo largo del seguimiento. Esto permitirá establecer pautas individualizadas de ejercicio físico terapéutico, adaptación ortésica y/u otras ayudas técnicas<sup>67</sup>. La alteración de la marcha en el paciente con CMT es un problema fundamental que viene determinado por diversos aspectos que deben ser abordados para realizar un enfoque terapéutico adecuado:

- *Deformidad articular.* El tratamiento rehabilitador se basa fundamentalmente en la adaptación ortoprotésica para mejorar el apoyo y la estabilidad del tobillo. La evidencia sobre cada una de las posibles adaptaciones es escasa y el proceso debe ser guiado por un equipo multidisciplinar. Se pueden utilizar distintas opciones, como plantillas de descarga de áreas de hiperpresión, calzado ortopédico con molde de escayola con objetivo de llevar el retropié a posición neutra, etc.<sup>67,68</sup>. En niños existe una recomendación de consenso a favor del uso de yesos seriados para mantener o mejorar el arco articular del tobillo en dorsiflexión, si bien su uso no está extendido<sup>69</sup>. Por otro lado, las técnicas de fisioterapia con programas de cinesiterapia (pasivos o activos asistidos), estiramientos de musculatura con retracción o contractura y de la fascia plantar pueden ser de utilidad, así como el uso de toxina botulínica en pie cavo flexible<sup>68</sup>.
- *Grado de debilidad muscular.* Debe ser evaluada mediante la escala del *Medical Research Council* (MRC) y/o dinamometría. El abordaje rehabilitador se basa en la prescripción de ejercicio físico terapéutico y la adaptación ortoprotésica con el objetivo fundamental de

**Tabla 4** Fármacos neurotóxicos en CMT**Alto riesgo**

Vincristina  
Paclitaxel

**Riesgo significativo**

Adalimumab  
Amiodarona  
Análogos de nucleósidos  
Bevacizumab  
Bortezomib  
Ciclosporina A  
Cisplatino, Carboplatino, Oxaliplatino  
Cloranfenicol  
Cloroquina  
Colchicina  
Dapsona  
Disulfiram  
Estatinas  
Estavudina  
Etambutol  
Etanercept  
Fenitoína  
Fluorquinolonas  
Hidralazina  
Infliximab  
Leflunomida  
Linezolid  
Metronidazol  
Nitrofurantoina  
Óxido nítrico (déficit B12)  
Piridoxina (altas dosis)  
Propafenona  
Sertralina  
Sorafenib  
Sulfasalazina  
Suramina  
Sunitinib  
Tacrolimus  
Talidomida  
Taxoides

compensar la limitación de la dorsiflexión del tobillo. En cuanto a la adaptación ortoprotésica en fases iniciales, se recomienda el uso de un dispositivo antiequino con tensor elástico anterior tipo *foot-up*<sup>67,70</sup>. A medida que progresa la debilidad, la ortesis más recomendada será la de ortesis de tobillo y pie (*ankle-foot orthosis* [AFO]), habitualmente con doble articulación de tobillo y bloqueo a la flexión plantar (*posterior leaf spring - ankle-foot orthosis* [PLS-AFO]) que permite adaptar el rango articular según la fuerza del paciente y el arco de movilidad<sup>67</sup>. Por otro lado, diversos estudios han demostrado el beneficio de la prescripción de ejercicio físico terapéutico, aunque no existe consenso en cuanto al tipo de ejercicio, a la frecuencia o a la intensidad del mismo<sup>71</sup>. En general, en población adulta se observó una mejoría de la fuerza con programas de entrenamiento aeróbico, mientras que en niños se observó que la prescripción de programas de potenciación con resistencia progresiva a nivel de dorsi-

flexores de tobillo mejora la fuerza y retrasa la progresión de la debilidad<sup>67,72,73</sup>.

- **Afectación somatosensorial.** Se recomiendan programas de reeducación del equilibrio y ejercicios propioceptivos, si bien no existe evidencia de su efectividad sobre la progresión de la enfermedad. Aparte, los AFO con bloqueo plantar pueden mejorar el retorno sensorial, y las ayudas técnicas mejoran la estabilidad de la marcha<sup>67</sup>.

La capacidad manipulativa puede afectarse en pacientes con CMT por la debilidad progresiva de la musculatura intrínseca de la mano, que se traduce en una disminución de la fuerza de prensión e incapacidad para las pinzas interdigitales. En esta situación es relevante la valoración individualizada por parte del terapeuta ocupacional de cara a la prescripción de ayudas técnicas que puedan mejorar la funcionalidad del enfermo: cubiertos adaptados, dispositivos para cremalleras y botones, entre otros. Por otro lado, se ha descrito que las férulas para oposición del pulgar pueden mejorar la funcionalidad en las actividades de la vida diaria, y también el desempeño ocupacional<sup>74</sup>.

**Ideas clave**

- El tratamiento rehabilitador debe iniciarse precozmente para identificar y mejorar los déficits funcionales del paciente.
- Es importante evaluar el impacto sobre la marcha y la capacidad manipulativa de la deformidad articular, la debilidad muscular y el déficit somatosensorial.
- Se recomienda establecer dianas terapéuticas concretas e individualizadas, que se modificarán según la evolución de la enfermedad.
- Pese a la ausencia de evidencia específica, se recomienda valorar la indicación de pautas de ejercicio físico aeróbico o de resistencia muscular, fisioterapia, adaptación ortoprotésica y/o ayudas técnicas.

**Tratamiento ortopédico**

El tratamiento ortopédico en CMT se centra sobre todo en el de la deformidad en cavo-varo del pie, si bien puede ser útil en otras situaciones menos frecuentes, como escoliosis, artrogriposis o mano en garra. No existe un consenso en la literatura para indicar con exactitud el momento idóneo en el que se debe remitir a estos pacientes al cirujano ortopédico, si bien recomendamos que el cirujano esté incluido en un grupo de trabajo multidisciplinar desde los estadios iniciales. En cualquier caso, las decisiones sobre el tratamiento quirúrgico deben realizarse de forma individualizada e informar adecuadamente de los riesgos y beneficios de la técnica a corto y a largo plazo.

El uso de ortesis suele ser el tratamiento inicial de las deformidades articulares en estos pacientes, si bien hay que tener en cuenta que cuando la deformidad se estructura, la capacidad de corrección con la cirugía será más compleja. La deformidad en estadios iniciales puede ser corregida con osteotomías, transferencias tendinosas y fasciotomías

o tenotomías, permitiendo preservar las articulaciones y mejorar el control de la evolución de las deformidades. No obstante, es importante informar a los pacientes de que se trata de una enfermedad dinámica, en la que pueden aparecer nuevas deformidades que podrían precisar cirugías correctoras<sup>10,75</sup>.

Desde el punto de vista biomecánico, el paciente con CMT habitualmente presenta un pie cavo, varo y equino, por lo que una de las cirugías más eficaces en pies flexibles es la transposición del tendón tibial posterior al dorso del pie. Con ella conseguimos eliminar una fuerza deformante y obtener algo de fuerza de flexión dorsal, que suele estar disminuida por la afectación del tendón tibial anterior. Existe consenso de que no está indicado en fases iniciales el alargamiento o tenotomía parcial del tendón tibial posterior, pues podría debilitar la fuerza al transferirlo<sup>76,77</sup>. A la hora de realizar una transferencia del tendón tibial posterior hay que tener en cuenta que la fuerza de flexión dorsal del tendón es mayor cuando se inserta directamente sobre el hueso y cuanto más distal se realice su inserción, así como que la tensión que debe darse al insertar el tendón en el dorso del pie no debe ser máxima. Tras realizarla, si se observa que el retropié permanece en varo, la mejor solución es realizar una osteotomía valguizante de calcáneo<sup>78</sup>. Asimismo, existe consenso en que la transferencia del tendón peroneo largo sobre el peroneo corto permite de modo simultáneo disminuir la caída del primer metatarsiano y aumentar la potencia de abducción del antepié. Por último, una vez realizada la desinserción del peroneo largo, el cirujano debe valorar si persiste la caída del primer metatarsiano. En caso afirmativo, se considerará la realización de una osteotomía que permita corregir el cavo del antepié y así ascender el metatarsiano<sup>79</sup>.

Otras técnicas quirúrgicas extraarticulares son la sección de la fascia plantar y la tenotomía del tendón de Aquiles. Si existe una deformidad en garra de los dedos (incluyendo el *hallux*), la mejor opción es la artrodesis de los dedos asociada a la transferencia proximal de los extensores, manteniendo así su fuerza extensora e impidiendo que mantengan la deformidad<sup>80</sup>. Finalmente, como última opción, se puede considerar la realización de una artrodesis del retropié y mediopie en aquellos pacientes con deterioro de la superficie articular o rigidez que impide la corrección extraarticular. Este tipo de intervenciones debe evitarse en la medida de lo posible, sobre todo en fases iniciales de la enfermedad.

### *Ideas clave*

- Recomendamos que el cirujano ortopédico esté incluido en el grupo de trabajo multidisciplinar desde los estadios iniciales.
- La toma de decisiones sobre el tratamiento quirúrgico debe realizarse de forma individualizada e informada.
- El pie cavo-varo flexible puede ser tratado quirúrgicamente mediante la transposición del tendón del músculo tibial posterior al dorso del pie, pudiendo asociar una osteotomía valguizante de calcáneo o una transferencia del tendón peroneo largo sobre el peroneo corto.
- Las intervenciones de fijación o artrodesis deben evitarse en la medida de lo posible en fases iniciales de la enfermedad.

### Tratamiento modificador de la enfermedad

En el momento de elaborar esta guía no se dispone de tratamiento modificador de la enfermedad que haya demostrado ser eficaz en ensayos clínicos, por lo que se recomienda que se ofrezca la posibilidad de participar en ensayos clínicos siempre que estén disponibles. Hasta la fecha, la mayoría de ensayos clínicos se han realizado en CMT1A y, por tanto, están centrados en la disminución de la expresión del gen *PMP22*. En ese sentido, se han evaluado distintas estrategias con éxito en modelos animales (antagonistas de los receptores de progesterona, ARN interferente, etc.), pero la traducción de resultados a humanos ha sido desalentadora de momento<sup>81,82</sup>. Entre las posibles razones, cabe destacar el curso lentamente progresivo de la enfermedad, que dificulta la evaluación de los resultados y la comparación con grupos de control<sup>83</sup>. Recientemente se ha realizado un ensayo fase III (ClinicalTrials.gov NCT03023540) con una combinación de baclofeno, sorbitol y naltrexona (PXT3003) con resultados prometedores, si bien se está reevaluando<sup>84</sup>. En cualquier caso, una de las grandes esperanzas en cuanto a tratamientos venideros son los centrados en el defecto genético subyacente<sup>85</sup>.



En otros subtipos de CMT existen líneas de investigación y modelos animales que exploran diferentes posibles terapias farmacológicas. Especialmente interesante es el caso de CMT/dHMN asociadas a variantes patogénicas en *SORD*, donde se ha demostrado que hay aumento de los niveles de sorbitol intracelular en los fibroblastos. Los inhibidores de la enzima aldosa reductasa normalizan los niveles de sorbitol intracelular en fibroblastos de pacientes y mejoran el fenotipo motor de un modelo de la enfermedad en *Drosophila*<sup>32</sup>.

Una alternativa atractiva al tratamiento dirigido a cada subtipo genético es la búsqueda de fármacos que actúen sobre vías patogénicas comunes a varios subtipos de CMT. En este grupo se encuentran moléculas que facilitan el transporte axonal, como inhibidores de la histona deacetilasa 6, que mejoran la acetilación de  $\alpha$ -tubulina, el rendimiento motor y los parámetros electrofisiológicos en un modelo de ratón de CMT2-*HSPB1* o en modelos celulares de CMT2D por variantes patogénicas en *GARS*<sup>86,87</sup>. A pesar de los resultados prometedores en modelos celulares y animales, aún no se han llevado a cabo estudios en pacientes.

#### Ideas clave

- En el momento de elaborar esta guía no se dispone de tratamiento modificador de la enfermedad que haya demostrado ser eficaz en ensayos clínicos.
- Se recomienda ofrecer la posibilidad de participar en ensayos clínicos siempre que estén disponibles.

## Seguimiento

El carácter lentamente progresivo de la mayoría de subtipos de CMT, junto con la importante variabilidad intra e interfamiliar, dificultan la medición y la predicción fiable de la progresión, así como la evaluación de la eficacia de potenciales tratamientos<sup>83</sup>. Se recomienda un seguimiento clínico, al menos anual, de estos pacientes que incluya una exploración neurológica graduando la fuerza por grupos musculares mediante la escala MRC. También se recomienda la utilización de escalas clínicas sencillas, como la *CMT Neuropathy Score* (CMTNS) y su subpuntuación excluyendo la electrofisiología (*CMT Examination Score* [CMTES]), que permitan un seguimiento objetivo intra e intercentros y establecer mejor la estadificación de la enfermedad<sup>88,89</sup>. Existen múltiples otras escalas clínicas desarrolladas que pueden ser útiles para el seguimiento de los pacientes y que se detallan en el [material suplementario 3<sup>88-96</sup>](#), si bien no consideramos necesario su uso rutinario fuera de un contexto de ensayo clínico o investigación.

No se recomienda la realización de estudios neurofisiológicos de control periódicos excepto en determinadas situaciones, como empeoramientos clínicos inesperados. Tampoco se recomienda la utilización de pruebas de imagen de forma rutinaria en el seguimiento, si bien pueden ser útiles para cuantificar la progresión.

#### Ideas clave

- Se recomienda realizar seguimiento clínico periódico de los pacientes con CMT al menos anualmente, mediante un equipo multidisciplinar adecuado a las necesidades de cada paciente.
- El seguimiento debe incluir escalas sencillas como CMTES y MRC.
- No recomendamos la realización sistemática de estudios neurofisiológicos periódicos.

## Conclusiones

Este proyecto colaborativo, elaborado por un grupo multidisciplinar de expertos, aporta una serie de recomendaciones consensuadas sobre el diagnóstico y el manejo del paciente con CMT. Se resaltan las claves del diagnóstico clínico, así como recomendaciones prácticas sobre los estudios neurofisiológicos, genéticos y de otra índole que permiten llegar a un diagnóstico de certeza. Se establecen recomendaciones para la comunicación del diagnóstico y para el asesoramiento genético, así como para el seguimiento y el tratamiento sintomático, rehabilitador y ortopédico.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Appendix A. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2023.11.004>.

## Bibliografía

1. Ma M, Li Y, Dai S, Chu M, Sun L, Liu L, et al. A meta-analysis on the prevalence of Charcot-Marie-Tooth disease and related inherited peripheral neuropathies. *J Neurol*. 2023;270:2468–82 <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11559-8>.
2. Pipis M, Rossor AM, Laura M, Reilly MM. Next-generation sequencing in Charcot-Marie-Tooth disease: Opportunities and challenges. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:644–56 <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0254-5>.
3. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain*. 1980;103:259–80 <https://doi.org/10.1093/brain/103.2.259>.
4. Berciano J, García A, Gallardo E, Peeters K, Pelayo-Negro AL, Álvarez-Paradelo S, et al. Intermediate Charcot-Marie-Tooth disease: An electrophysiological reappraisal and systematic review. *J Neurol*. 2017;264:1655–77 <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8474-3>.
5. Grupo de trabajo del Material Metodológico. Aplicación de las recomendaciones de las guías de práctica clínica a la toma de decisiones compartida. Manual metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC 2022. Disponible en: [https://doi.org/10.46995/man\\_9](https://doi.org/10.46995/man_9).

6. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II versión electrónica. 2009 [consultado 1 Jun 2023]. Disponible en: <http://www.agreetrust.org>; versión en español: <http://www.guiasalud.es>.
7. Pareyson D, Scaioli V, Laura M. Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromol Med.* 2006;8:3–22 <https://doi.org/10.1385/nmm:8:1-2:3>.
8. Reilly MM, Shy ME. Diagnosis and new treatments in genetic neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:1304–14 <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.158295>.
9. Berciano J, Gallardo E, García A, Pelayo-Negro AL, Infante J, Combarros O. Charcot-Marie-Tooth disease: A review with emphasis on the pathophysiology of pes cavus. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2011;55:140–50 [https://doi.org/10.1016/S1988-8856\(11\)70296-6](https://doi.org/10.1016/S1988-8856(11)70296-6).
10. Laurá M, Singh D, Ramdharry G, Morrow J, Skorupinska M, Pareyson D, et al. Prevalence and orthopedic management of foot and ankle deformities in Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve.* 2018;57:255–9, <https://doi.org/10.1002/mus.25724>.
11. Fridman V, Bundy B, Reilly MM, Pareyson D, Bacon C, Burns J, et al. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: A cross-sectional analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:873–8 <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308826>.
12. Sivera R, Sevilla T, Vilchez JJ, Martínez-Rubio D, Chumillas MJ, Vázquez JF, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: Genetic and clinical spectrum in a Spanish clinical series. *Neurology.* 2013;81:1617–25 <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a9f56a>.
13. Verhamme C, van Schaik IN, Koelman JH, de Haan RJ, de Visser M. The natural history of Charcot-Marie-Tooth type 1A in adults: A 5-year follow-up study. *Brain.* 2009;132:3252–62 <https://doi.org/10.1093/brain/awp251>.
14. Jung NY, Kwon HM, Nam DE, Tamanna N, Lee AJ, Kim SB, et al. Peripheral myelin protein 22 gene mutations in Charcot-Marie-Tooth Disease type 1E patients. *Genes (Basel).* 2022;13:1219 <https://doi.org/10.3390/genes13071219>.
15. Fridman V, Sillau S, Bockhorst J, Smith K, Moroni I, Pagliano E, et al. Disease progression in Charcot-Marie-Tooth disease related to MPZ mutations: A longitudinal study. *Ann Neurol.* 2023;93:563–76 <https://doi.org/10.1002/ana.26518>.
16. Sevilla T, Lupo V, Sivera R, Marco-Marín C, Martínez-Rubio D, Rivas E, et al. Congenital hypomyelinating neuropathy due to a novel MPZ mutation. *J Peripher Nerv Syst.* 2011;16:347–52 <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2011.00369.x>.
17. Sanmaneechai O, Feely S, Scherer SS, Herrmann DN, Burns J, Muntoni F, et al. Genotype-phenotype characteristics and baseline natural history of heritable neuropathies caused by mutations in the MPZ gene. *Brain.* 2015;138:3180–92 <https://doi.org/10.1093/brain/awv241>.
18. Sivera R, Frassetto M, Lupo V, García-Sobrino T, Blanco-Arias P, Pardo J, et al. Distribution and genotype-phenotype correlation of GDAP1 mutations in Spain. *Sci Rep.* 2017;7:6677 <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06894-6>.
19. 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 <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.072488>.
20. Pipis M, Feely SME, Polke JM, Skorupinska M, Perez L, Shy RR, et al. Natural history of Charcot-Marie-Tooth disease type 2A: A large international multicenter study. *Brain.* 2020;143:3589–602 <https://doi.org/10.1093/brain/awaa323>.
21. Record CJ, Skorupinska M, Laura M, Rossor AM, Pareyson D, Pisciotto C, et al. Genetic analysis and natural history of Charcot-Marie-Tooth disease CMTX1 due to GJB1 variants. *Brain.* 2023;146:4336–1874349 <https://doi.org/10.1093/brain/awad187>.
22. Al-Mateen M, Craig AK, Chance PF. The central nervous system phenotype of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease: A transient disorder of children and young adults. *J Child Neurol.* 2014;29:342–8 <https://doi.org/10.1177/0883073812474343>.
23. Klein CJ. Charcot-Marie-Tooth disease and other hereditary neuropathies. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2020;26:1224–56 <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000927>.
24. Bowley MP, Chad DA. Clinical neurophysiology of demyelinating polyneuropathy. *Handb Clin Neurol.* 2019;161:241–68 <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64142-7.00052-7>.
25. Rossor AM, Evans MRB, Reilly MM. A practical approach to the genetic neuropathies. *Pract Neurol.* 2015;15:187–98 <https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001095>.
26. 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 electrophysiological study. *Neurology.* 1998;50:1061–7 <https://doi.org/10.1212/wnl.50.4.1061>.
27. Houlden H, King R, Blake J, Groves M, Love S, Woodward C, et al. Clinical, pathological and genetic characterization of hereditary sensory and autonomic neuropathy type 1 (HSAN 1). *Brain.* 2006;129:411–25 <https://doi.org/10.1093/brain/awh712>.
28. Nicholson G, Myers S. Intermediate forms of Charcot-Marie-Tooth neuropathy. A review. *Neuromol Med.* 2006;8:123–30 <https://doi.org/10.1385/nmm:8:1-2:123>.
29. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405–24 <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
30. Berciano J, Sevilla T, Casasnovas C, Sivera R, Vilchez JJ, Infante J, et al. Guía diagnóstica en el paciente con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth [Guidelines for molecular diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease]. *Neurología.* 2012;27:169–78 <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.04.015>.
31. Tomaselli PJ, Rossor AM, Horga A, Jaunmuktane Z, Carr A, Saveri P, et al. Mutations in noncoding regions of GJB1 are a major cause of X-linked CMT. *Neurology.* 2017;88:1445–53 <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003819>.
32. Cortese A, Zhu Y, Rebelo AP, Negri S, Courel S, Abreu L, et al. Biallelic mutations in SORD cause a common and potentially treatable hereditary neuropathy with implications for diabetes. *Nat Genet.* 2020;52:473–81 <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0615-4>.
33. Pitceathly RD, Murphy SM, Cottenie E, Chalasani A, Sweeney MG, Woodward C, et al. Genetic dysfunction of MT-ATP6 causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology.* 2012;79:1145–54 <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182698d8d>.
34. Salpietro V, Manole A, Efthymiou S, Houlden H. A review of copy number variants in inherited neuropathies. *Curr Genomics.* 2018;19:412–9 <https://doi.org/10.2174/1389202919666180330153316>.
35. Kim HS, Lee JH, Yoon YC, Cha MJ, Nam SH, Kwon HM, et al. Intraepineurial fat quantification and cross-sectional area analysis of the sciatic nerve using MRI in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A patients. *Sci Rep.* 2021;11:1–11 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00819-0>.
36. Fortanier E, Ogier AC, Delmont E, Lefebvre MN, Viout P, Guye M, et al. Quantitative assessment of sciatic nerve changes in Charcot-Marie-Tooth type 1A patients using magnetic resonance neurography. *Eur J Neurol.* 2020;27:1382–9 <https://doi.org/10.1111/ene.14303>.
37. Kim HS, Kim HJ, Nam SH, Kim SB, Choi YJ, Lee KS, et al. Clinical and neuroimaging features in Charcot-Marie-Tooth patients with GDAP1 mutations. *J Clin Neurol.* 2021;17:52–62 <https://doi.org/10.3988/jcn.2021.17.1.52>.

38. Pelayo-Negro AL, Gallardo E, García A, Sánchez-Juan P, Infante J, Berciano J. Evolution of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication: A 2-year clinico-electrophysiological and lower-limb muscle MRI longitudinal study. *J Neurol*. 2014;261:675–85 <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7248-4>.
39. Morrow JM, Sinclair CD, Fischmann A, Machado PM, Reilly MM, Yousry TA, et al. MRI biomarker assessment of neuromuscular disease progression: A prospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2016;15:65–77 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00242-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00242-2).
40. Lee M, Park CH, Chung HK, Kim HJ, Choi Y, Yoo JH, et al. Cerebral white matter abnormalities in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann Neurol*. 2017;81:147–51 <https://doi.org/10.1002/ana.24824>.
41. Padua L, Coraci D, Lucchetta M, Paolasso I, Pazzaglia C, Granata G, et al. Different nerve ultrasound patterns in Charcot-Marie-Tooth types and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Muscle Nerve*. 2018;57:E18–23 <https://doi.org/10.1002/mus.25766>.
42. Carroll AS, Simon NG. Current and future applications of ultrasound imaging in peripheral nerve disorders. *World J Radiol*. 2020;12:101–29 <https://doi.org/10.4329/wjr.v12.i6.101>.
43. Sugimoto T, Ochi K, Hosomi N, Takahashi T, Ueno H, Nakamura T, et al. Ultrasonographic nerve enlargement of the median and ulnar nerves and the cervical nerve roots in patients with demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease: Distinction from patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol*. 2013;260:2580–7 <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7021-0>.
44. Zaidman CM, Harms MB, Pestronk A. Ultrasound of inherited vs. acquired demyelinating polyneuropathies. *J Neurol*. 2013;260:3115–21 <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-328483>.
45. Frasquet M, Rojas-García R, Argente-Escrig H, Vázquez-Costa JF, Muelas N, Vilchez JJ, et al. Distal hereditary motor neuropathies: Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation. *Eur J Neurol*. 2020;28:1334–43 <https://doi.org/10.1111/ene.14700>.
46. Duchesne M, Mathis S, Richard L, Magdelaine C, Corcia P, Nouioua S, Tazir M, et al. Nerve biopsy is still useful in some inherited neuropathies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2018;77:88–99 <https://doi.org/10.1093/jnen/nlx111>.
47. Siskind CE, Panchal S, Smith CO, Feely SM, Dalton JC, Schindler AB, et al. A review of genetic counseling for Charcot Marie Tooth disease (CMT). *J Genet Couns*. 2013;22:422–36 <https://doi.org/10.1007/s10897-013-9584-4>.
48. Arnold A, McEntagart M, Younger DS. Psychosocial issues that face patients with Charcot-Marie-Tooth disease: The role of genetic counseling. *J Genet Couns*. 2005;14:307–18 <https://doi.org/10.1007/s10897-005-0760-z>.
49. Bjelica B, Peric S, Basta I, Bozovic I, Kacar A, Marjanovic A, et al. Neuropathic pain in patients with Charcot-Marie-Tooth type 1A. *Neurol Sci*. 2020;41:625–30 <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04142-5>.
50. Attal N, Bouhassira D. Advances in the treatment of neuropathic pain. *Curr Opin Neurol*. 2021;34:631–7 <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000980>.
51. Bellofatto M, Bertini A, Tramacere I, Manganelli F, Fabrizi GM, Schenone A, et al. Italian CMT Network. Anxiety and depression in Charcot-Marie-Tooth disease: Data from the Italian CMT national registry. *J Neurol*. 2023;270:394–401 <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11365-8>.
52. Young G. Leg cramps. *BMJ Clin Evid*. 2015;2015:1113. PMID: 25970567; PMCID: PMC4429847.
53. Pareyson D, Reilly MM, Schenone A, Fabrizi GM, Cavallaro T, Santoro L, et al. Ascorbic acid in Charcot-Marie-Tooth disease type 1a (CMT-TRIAAL and CMT-TRAUK): A double-blind randomised trial. *Lancet Neurol*. 2011;10:320–8 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70025-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70025-4).
54. Gess B, Baets J, de Jonghe P, Reilly MM, Pareyson D, Young P. Ascorbic acid for the treatment of Charcot-Marie-Tooth disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD011952 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011952>.
55. Spiesshoefer J, Henke C, Kabitz HJ, Akova-Oeztuerk E, Draeger B, Herkenrath S, et al. Phrenic nerve involvement and respiratory muscle weakness in patients with Charcot-Marie-Tooth disease 1A. *J Peripher Nerv Syst*. 2019;24:283–93 <https://doi.org/10.1111/jns.12341>.
56. Boentert M, Knop K, Schuhmacher C, Gess B, Okegwo A, Young P. Sleep disorders in Charcot-Marie-Tooth Disease type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:319–25 <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305296>.
57. Giuliani N, Holte L, Shy M, Grider T. The audiologic profile of patients with Charcot-Marie tooth neuropathy can be characterized by both cochlear and neural deficits. *Int J Audiol*. 2019;58:902–12 <https://doi.org/10.1080/14992027.2019.1633022>.
58. Werheid F, Azzedine H, Zwerenz E, Bozkurt A, Moeller MJ, Lin L, et al. Underestimated associated features in CMT neuropathies: Clinical indicators for the causative gene? *Brain Behav*. 2016;6:e00451 <https://doi.org/10.1002/brb3.451>.
59. Ivanovic V, Bjelica B, Palibrk A, Brankovic M, Bozovic I, Basta I, et al. Physical and mental aspects of quality of life in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Front Neurol*. 2022;13:852150 <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.852150>.
60. Bellofatto M, Bertini A, Tramacere I, Manganelli F, Fabrizi GM, Schenone A, et al. Frequency, entity and determinants of fatigue in Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Neurol*. 2023;30:710–8 <https://doi.org/10.1111/ene.15643>.
61. Walklet E, Muse K, Meyrick J, Moss T. Do psychosocial interventions improve quality of life and wellbeing in adults with neuromuscular disorders? A systematic review and narrative synthesis. *J Neuromuscul Dis*. 2016;3:347–62 <https://doi.org/10.3233/JND-160155>.
62. Pisciotto C, Calabrese D, Santoro L, Tramacere I, Manganelli F, Fabrizi GM, et al. Pregnancy in Charcot-Marie-Tooth disease: Data from the Italian CMT national registry. *Neurology*. 2020;95:e3180–9 <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010860>.
63. Rudnik-Schöneborn S, Thiele S, Walter MC, Reinecke L, Sereda M, Schöneborn R, et al. Pregnancy outcome in Charcot-Marie-Tooth disease: Results of the CMT-NET cohort study in Germany. *Eur J Neurol*. 2020;27:1390–6 <https://doi.org/10.1111/ene.14317>.
64. Skorupinska M, Ramdharry G, Byrne B, Laurá M, Reilly MM. Pregnancy and delivery in patients with Charcot-Marie-Tooth disease and related disorders. *Obstet Med*. 2023;16:83–7 <https://doi.org/10.1177/1753495X221107328>.
65. Cavaletti G, Forsey K, Alberti P. Toxic medications in Charcot-Marie-Tooth patients: A systematic review. *J Peripher Nerv Syst*. 2023;28:295–307 <https://doi.org/10.1111/jns.12566>.
66. Dhir S, Balasubramanian S, Ross D. Ultrasound-guided peripheral regional blockade in patients with Charcot-Marie-Tooth disease: A review of three cases. *Can J Anaesth*. 2008;55:515–20 <https://doi.org/10.1007/BF03016671>.
67. Nonnekes J, Hofstad C, de Greef-Rotteveel A, van der Wie-len H, van Gelder JH, Plaats C, et al. Management of gait impairments in people with Charcot-Marie-Tooth disease: A treatment algorithm. *J Rehabil Med*. 2021;53:jrm00194 <https://doi.org/10.2340/16501977-2831>.
68. Burns J, Landorf KB, Ryan MM, Crosbie J, Ouvrier RA. Interventions for the prevention and treatment of pes cavus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;17:CD006154 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006154.pub2>.



69. Yiu EM, Bray P, Baets J, Baker SK, Barisic N, de Valle K, et al. Clinical practice guideline for the management of paediatric Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93:530–8 <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-328483>.
70. Rose KJ, Burns J, Wheeler DM, North KN. Interventions for increasing ankle range of motion in patients with neuromuscular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;17:CD006973 <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006973.pub2>.
71. Sman AD, Hackett D, Fiatarone-Singh M, Fornusek C, Menezes MP, Burns J. Systematic review of exercise for Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst*. 2015;20:347–62 <https://doi.org/10.1111/jns.12116>.
72. Burns J, Sman AD, Cornett KMD, Wojciechowski E, Walker T, Menezes MP, et al. Safety and efficacy of progressive resistance exercise for Charcot-Marie-Tooth disease in children: A randomised, double-blind, sham-controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1:106–13 [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30013-5](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30013-5).
73. Mori L, Signori A, Prada V, Pareyson D, Piscoquito G, Padua, et al. Treadmill training in patients affected by Charcot-Marie-Tooth neuropathy: Results of a multicenter, prospective, randomized, single-blind, controlled study. *Eur J Neurol*. 2020;27:280–7 <https://doi.org/10.1111/ene.14074>.
74. Corrado B, Ciardi G, Bargigli C. Rehabilitation management of the Charcot-Marie-Tooth syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3278 <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003278>.
75. Hunt KJ, Ryu JH. Neuromuscular problems in foot and ankle: Evaluation and workup. *Foot Ankle Clin North Am*. 2014;19:1–16 <https://doi.org/10.1016/j.fcl.2013.10.002>.
76. Dreher T, Wolf SI, Heitzmann D, Fremd C, Klotz MC, Wenz W. Tibialis posterior tendon transfer corrects the foot drop component of cavovarus foot deformity in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96:456–62 <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.01749>.
77. Wagner E, Wagner P, Zanolli D, Radkivich R, Redenz G, Guzman R. Biomechanical evaluation of circumtibial and transmembranous routes for posterior tibial tendon transfer for dropfoot. *Foot Ankle Int*. 2018;39:843–9 <https://doi.org/10.1177/1071100718760845>.
78. Faldini C, Traina F, Nanni M, Mazzotti A, Calamelli C, Fabbri D, et al. Surgical treatment of cavus foot in Charcot-Marie-Tooth disease: A review of twenty-four cases: AAOS exhibit selection. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97:e30 <https://doi.org/10.2106/JBJS.N.00794>.
79. Reilly MM, Pareyson D, Burns J, Laurá M, Shy ME, Singh D, ENMC CMT Foot Surgery Study Group. 221st ENMC International Workshop: Foot Surgery in Charcot-Marie-Tooth disease. 10-12 June 2016, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2017;27:1138–42 <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.09.005>.
80. Kaplan JRM, Aiyer A, Cerrato RA, Jeng CL, Campbell JT. Operative treatment of the cavovarus foot. *Foot Ankle Int*. 2018;39:1370–82 <https://doi.org/10.1177/1071100718798817>.
81. Meyer zu Horste G, Prukop T, Liebetanz D, Mobius W, Nave KA, Sereda MW. Antiprogesterone therapy uncouples axonal loss from demyelination in a transgenic rat model of CMT1A neuropathy. *Ann Neurol*. 2007;61:61–72 <https://doi.org/10.1002/ana.21026>.
82. Lee JS, Chang EH, Koo OJ, Jwa DH, Mo WM, Kwak G, et al. Pmp22 mutant allele-specific siRNA alleviates demyelinating neuropathic phenotype in vivo. *Neurobiol Dis*. 2017;100:99–107 <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.01.006>.
83. Reilly MM, Herrmann DN, Pareyson D, Scherer SS, Finkel RS, Züchner S, et al. Trials for slowly progressive neurogenetic diseases need surrogate endpoints. *Ann Neurol*. 2023;93:906–10 <https://doi.org/10.1002/ana.26633>.
84. Attarian S, Young P, Brannagan TH, Adams D, van Damme P, Thomas FP, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of PXT3003 for the treatment of Charcot-Marie-Tooth type 1A. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:433 <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02040-8>.
85. Zhao HT, Damle S, Ikeda-Lee K, Kuntz S, Li J, Mohan A, et al. PMP22 antisense oligonucleotides reverse Charcot-Marie-Tooth disease type 1A features in rodent models. *J Clin Invest*. 2018;128:359–68 <https://doi.org/10.1172/JCI96499>.
86. Benoy V, Vanden Berghe P, Jarpe M, van Damme P, Robberecht W, van den Bosch L. Development of improved HDAC6 inhibitors as pharmacological therapy for axonal Charcot-Marie-Tooth Disease. *Neurotherapeutics*. 2017;14:417–28 <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0501-z>.
87. Smith AST, Kim JH, Chun C, Gharai A, Moon HW, Kim EY, et al. HDAC6 inhibition corrects electrophysiological and axonal transport deficits in a human stem cell-based model of Charcot-Marie-Tooth disease (Type 2D). *Adv Biol*. 2022;6:e2101308 <https://doi.org/10.1002/adbi.202101308>.
88. 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 <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000256709.08271.4d>.
89. Murphy SM, Herrmann DN, McDermott MP, Scherer SS, Shy ME, Reilly MM, et al. Reliability of the CMT neuropathy score (second version) in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst*. 2011;16:191–8 <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2011.00350.x>.
90. Prada V, Laurá M, Zuccarino R, Reilly MM, Shy ME. Virtual Charcot-Marie-Tooth examination score: A validated virtual evaluation for people with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurol Clin Pract*. 2022;12:e98–104 <https://doi.org/10.1212/CPJ.000000000000070>.
91. Mannil M, Solari A, Leha A, Pelayo-Negro AL, Berciano J, Schlotter-Weigel B, et al. Selected items from the Charcot-Marie-Tooth (CMT) Neuropathy Score and secondary clinical outcome measures serve as sensitive clinical markers of disease severity in CMT1A patients. *Neuromuscul Disord*. 2014;24:1003–17 <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.06.431>.
92. Fridman V, Sillau S, Acsadi G, Bacon C, Dooley K, Burns J, et al. A longitudinal study of CMT1A using Rasch analysis based CMT neuropathy and examination scores. *Neurology*. 2020;94:e884–96 <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009035>.
93. Eichinger K, Burns J, Cornett K, Bacon C, Shepherd ML, Mountain J, et al. The Charcot-Marie-Tooth Functional Outcome Measure (CMT-FOM). *Neurology*. 2018;91:e1381–4 <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006323>.
94. Pitarch-Castellano I, Argente-Escrig H, Frasquet M, Damià-Vidal M, Canet-Barrera A, Sevilla T, et al. Validation of the Spanish version of the Charcot-Marie-Tooth disease Pediatric Scale (CMTPedS). *Rev Neurol*. 2022;74:78–82 <https://doi.org/10.33588/rn.7403.2021489>.
95. Johnson NE, Heatwole C, Creigh P, McDermott MP, Dilek N, Hung M. Charcot-Marie-Tooth Health Index: Evaluation of a patient-reported outcome. *Ann Neurol*. 2018;84:225–33 <https://doi.org/10.1002/ana.25282>.
96. Graham RC, Hughes RA. A modified peripheral neuropathy scale: The Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:973–6 <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.081547>.