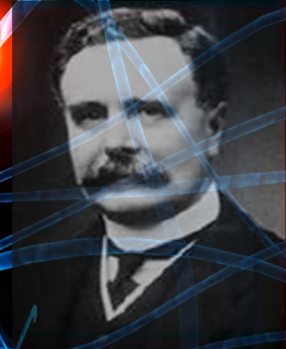
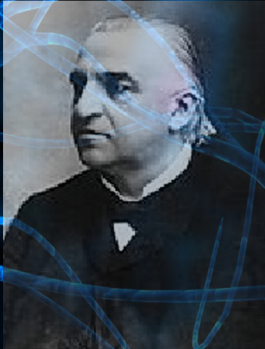




UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

Tesis Doctoral
Beatriz Navarro Rivero



*CONTRIBUCIÓN DEL ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO AL
DIAGNÓSTICO Y CONTROL EVOLUTIVO DE LA ENFERMEDAD
DE CHARCOT-MARIE-TOOTH EN LA PROVINCIA DE LAS PALMAS*



Las Palmas de Gran Canaria.2015

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS



**CONTRIBUCIÓN DEL ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO AL
DIAGNÓSTICO Y CONTROL EVOLUTIVO DE LA
ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH EN LA
PROVINCIA DE LAS PALMAS**

TESIS DOCTORAL

BEATRIZ NAVARRO RIVERO
LAS PALMAS DE GRAN CANARIA, 2015

El Dr. D. Alfredo Santana Rodríguez, Facultativo Especialista de Área en el Servicio de Genética Clínica del Complejo Hospitalario Insular Materno Infantil y Profesor Asociado, con *Venia Docendi*, al Departamento de Morfología de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria y la Dra. Dña. Silvia de la Iglesia Íñigo, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín.

CERTIFICAN: que Dña. Beatriz Navarro Rivero ha realizado, bajo nuestra dirección, el trabajo que lleva por título “CONTRIBUCIÓN DEL ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO AL DIAGNÓSTICO Y CONTROL EVOLUTIVO DE LA ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH EN LA PROVINCIA DE LAS PALMAS”.

Consideramos que dicho trabajo se encuentra terminado y reúne los requisitos necesarios para su presentación como memoria de doctorado por la interesada, al objeto de poder optar al título de Doctor en Medicina.

Las Palmas de Gran Canaria, Marzo de 2015.

Alfredo Santana Rodríguez

Silvia de la Iglesia Íñigo

El presente trabajo fue realizado en el Servicio de Neurofisiología Clínica y con la colaboración del Servicio de Genética Clínica del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil entre los años 2008-2014.

Agradecimientos.

Durante estos últimos años son muchas las personas que han pasado por el Servicio de Neurofisiología Clínica del CHUIMI, que han participado en mayor o menor medida en este trabajo y a quienes me gustaría expresar mi gratitud por su apoyo.

En primer lugar, quiero agradecer a mi director de tesis, Alfredo Santana Rodríguez, la confianza que depositó en mí desde el primer momento y su esfuerzo porque continuara cuando más difíciles se me ponían las cosas. También quiero darle mil gracias a mi codirectora, Silvia de la Iglesia Íñigo, por permitirme ser una gran amiga y estar ahí siempre que la he necesitado, animarme y por ser la que me motivó para iniciarme y finalizar esta andadura.

Por supuesto, no me puedo olvidar del Dr. Vázquez por consentirme continuar el trabajo que él inició junto con el Dr. Lousa, y por lo cual estoy sinceramente agradecida por su colaboración aportándome tanto la información clínica como exploración neurológica y diagnóstico genético de los pacientes.

Mención aparte tengo a mi Jefe de Servicio de Neurofisiología Clínica Dra. Isabel Martínez Toledano a la que admiro por su fortaleza y dedicación y que me apoyó en todo momento.

Gracias a mis compañeros de trabajo, residentes y amigos, con los que he compartido muchas horas dentro y fuera de este Servicio.

Gracias a los que durante estos años de trabajo en este Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil he ido conociendo.

Finalmente, todo esto no hubiera podido ser posible sin el apoyo incondicional de mi familia, especialmente de mi marido, mis padres, mis hermanos y por supuesto de mis hijos Javier y Marta que sin su ayuda no hubiese podido ni comenzar con este largo recorrido. Esta tesis es también vuestro premio. Os quiero.

Gracias a todos.

A mis padres e hijos.

ÍNDICE

ÍNDICE

ABREVIATURAS	6
I. INTRODUCCIÓN	7
I.1. CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS Y FISIOLÓGICAS DEL NERVI PERIFERICO	7
I.2. NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS	9
I.3. NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS HEREDITARIAS	11
I.3.1. CLASIFICACIÓN DE LAS NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS HEREDITARIAS	11
I.4. HISTORIA DE LA ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH.....	19
I.5. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL CMT Y DE ALGUNAS VARIANTES	21
I.5.1. CMT1A.....	26
I.5.2. CMT LIGADO AL CROMOSOMA X	27
I.5.3. NEUROPATÍAS HEREDITARIAS SENSIBLES A LAS PARÁLISIS POR PRESIÓN (<i>HNPP</i>).....	28
I.5.4. CMT2A.....	29
I.6. ASPECTOS GENÉTICOS DEL CMT.....	29
I.7. ASPECTOS NEUROFISIOLÓGICOS DEL CMT	34
I.8. ALGORITMO DIAGNÓSTICO	39

I.9. TRATAMIENTO DE LAS NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS HEREDITARIAS	42
II. OBJETIVOS	45
II.1 OBJETIVOS GENERALES	45
II.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	45
III. MATERIAL Y MÉTODOS	47
III.1. POBLACIÓN A ESTUDIO	47
III.2. DISEÑO DEL ESTUDIO	47
III.3. ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA	48
III.3.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS	49
III. 3.2. DATOS CLÍNICOS	49
III.4. EXPLORACIÓN FÍSICA NEUROLÓGICA	49
III.5. DIAGNÓSTICO GENÉTICO	54
III.5.1. AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DEL ADN GENÓMICO	54
III.5.2. ANÁLISIS GENÉTICO DE DUPLICACIONES EN EL GEN <i>PMP22</i>	55
III.5.3. SECUENCIACIÓN DE GENES CONCRETOS	55
III.6. EXAMEN NEUROFISIOLÓGICO	56
III.6.1. EQUIPO	56
III.6.2. CONDICIONES TÉCNICAS	57
III.6.2.1. Estimulación eléctrica del nervio	57
III.6.2.2. Registro	58
III.6.2.3. Tierra	59

III.6.3. INTERPRETACIÓN	59
III.6.3.1. Estudios de conducción nerviosa motora.....	59
III.6.3.1.1. <u>Latencia distal</u> (LD).....	59
III.6.3.1.2. <u>Velocidad de conducción motora</u> (VCM).....	59
III.6.3.1.3. <u>Amplitud</u>	60
III.6.3.1.4. <u>Onda F</u>	60
III.6.3.2. Estudios de conducción nerviosa sensitiva	64
III.6.3.2.1. <u>La amplitud</u> (A).....	65
III.6.3.2.2. <u>Velocidad de conducción sensitiva</u> (VCS)	65
III.6.3.3. Tipos de anomalías	66
III.6.3.3.1. <u>Lesión desmielinizante</u>	67
III.6.3.3.2. <u>Lesión axonal</u>	67
III.6.4. ESPECIFICIDADES DE CADA NERVIOS Y SUS VALORES DE NORMALIDAD	68
III.6.4.1. Nervio mediano	68
III.6.4.1.1. <u>A nivel motor</u>	68
III.6.4.1.2. <u>A nivel sensitivo</u>	69
III.6.4.2. Nervio cubital	70
III.6.4.2.1. <u>A nivel motor</u>	70
III.6.4.2.2. <u>A nivel sensitivo</u>	72
III.6.4.3. Nervio peroneo común	72
III.6.4.4. Nervio sural	74
III.7. VALORACIONES	75
III.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	75
IV. RESULTADOS	77
IV.1. DEMOGRAFÍA	77
IV.2. DIAGNÓSTICO GENÉTICO	77

IV.3. CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 1A (CMT1A). DUPLICACIÓN DEL GEN <i>PMP22</i>	79
IV.3.1. HALLAZGOS CLÍNICOS Y EXAMEN NEUROLÓGICO DE LOS PACIENTES CMT1A.....	80
IV.3.2. PARÁMETROS NEUROFISIOLÓGICOS DE LOS PACIENTES CMT1A.....	83
IV.3.3. ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS NEUROFISIOLÓGICOS DE LOS PACIENTES CMT1A	87
IV.3.4. DISCAPACIDAD-PROGRESIÓN.....	91
IV.3.5. CORRELACIÓN ENTRE PARÁMETROS NEUROFISIOLÓGICOS Y DISCAPACIDAD	93
IV.3.6. CORRELACIÓN ENTRE PARÁMETROS NEUROFISIOLÓGICOS Y PROGRESIÓN	99
IV.3.7. CORRELACIÓN ENTRE PARÁMETROS NEUROFISIOLÓGICOS Y TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	103
IV.3.8. CORRELACIÓN ENTRE PARÁMETROS NEUROFISIOLÓGICOS Y EDAD.....	107
IV.3.9. ANÁLISIS DE 21 MIEMBROS DENTRO DE UNA MISMA FAMILIA CON CMT1A	111
IV.4. NEUROPATÍA HEREDIATARIA SENSIBLE A LA PRESIÓN (HNPP). DELECIÓN DEL GEN <i>PMP22</i>	116
IV.5. CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 1A (CMT1A). MUTACIÓN PUNTUAL (<i>c.319+1G>A EN HETEROCIGOSIS</i>) DEL GEN <i>PMP22</i>	122
IV.6. CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 2A (CMT2A). MUTACIÓN PUNTUAL (<i>c.2220G>C EN HETEROCIGOSIS (p.Trp740Ser)</i>) DEL GEN <i>MFN2</i>	124
IV.7. COMPARACIÓN DE LOS DISTINTOS TIPOS DE CMT EN LA PROVINCIA DE LAS PALMAS A NIVEL NEUROFISIOLÓGICO.....	126

V. DISCUSIÓN	129
V.1. CONSIDERACIONES GENERALES	129
V.2. SOBRE EL ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO EN LA DUPLICACIÓN DEL GEN <i>PMP22</i> (CMT1A).....	130
V.3. SOBRE EL ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO EN LA DELECIÓN DEL GEN <i>PMP22</i> (HNPP).....	137
V.4. SOBRE EL ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO EN LA MUTACIÓN PUNTUAL DEL GEN <i>PMP22</i> (CMT1A).....	138
V.5. SOBRE EL ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO EN LA MUTACIÓN PUNTUAL DEL GEN <i>MFN2</i> (CMT2A).....	139
V.6. SOBRE LOS TIPOS DE CMT EN LA PROVINCIA DE LAS PALMAS	141
VI. CONCLUSIONES	147
VII. BIBLIOGRAFÍA	149

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AD: Autosómica dominante.
ADN: Ácido desoxirribonucleico.
ADNc: ADN complementario.
AR: Autosómica recesiva.
AED: Atrofia espinal distal.
AMP-c: Adenosín monofosfato cíclico.
ARN: Ácido ribonucleico.
CIDP: Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.
CMAP: Potencial de acción muscular compuesto.
CMT: Charcot-Marie-Tooth.
CMTNS: Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score.
Cx32: Conexina 32.
dHMN: Neuronopatía motora hereditaria distal.
DI-CMT: Formas intermedias de Charcot-Marie-Tooth.
EDS: Enfermedad de Déjèrine-Sottas.
EDTA: Ácido etildiaminotetraacético.
EGR2: Early growth response 2.
EMG: Electromiografía.
ENG: Electroneurografía.
GJs: Gap junctions.
INCAT: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group.
HGMD: Human Gen Mutation Database.
HMSN: Neuropatía sensitivo-motora hereditaria.
HNA: Neuralgia amiotrófica hereditaria.
HNPP: Neuropatía hereditaria por vulnerabilidad excesiva a la presión o neuropatía hereditaria sensible a la parálisis por presión.
HSAN: Neuropatía sensitiva y autonómica hereditaria.
LD: Latencia distal
MAG: Proteína asociada a la mielina.
MBP: Proteína básica de la mielina.
MD: Miopatía distal.
MFN 2: Mitofuscina 2.
MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification.
MMII: Miembros inferiores.
MMSS: Miembros superiores.
MPZ: Myelin Protein Zero (gen de la proteína cero de la mielina).
ms: Milisegundos.
mV: Milivoltios.
m/s: Metros por segundo.
NCBI: The National Center for Biotechnology Information.
P0: Proteína cero de la mielina.
PAF: Polineuropatías amiloidóticas familiares.
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.
PMP22: Proteína de la mielina periférica 22.
SDS: Dodecil sulfato sódico.
SEN: Sociedad Española de Neurología.
SNAP: Potencial de acción nervioso sensitivo.
VCM: Velocidad de conducción nerviosa motora.
VCN: Velocidad de conducción nerviosa.
VCS: Velocidad de conducción nerviosa sensitiva.
X-L: Ligado al cromosoma X.
 μ V: Microvoltios.

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

I.1. CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS Y FISIOLÓGICAS DEL NERVIOS PERIFÉRICO.

El sistema nervioso periférico está constituido por fibras nerviosas somáticas (sensitivas y motoras) y fibras viscerales o autonómicas (simpáticas y parasimpáticas).

Las fibras *autonómicas* controlan las funciones de los diferentes sistemas viscerales del organismo. El sistema simpático está en el asta intermediolateral de la médula dorso-lumbar (D1-L2). El sistema parasimpático se encuentra en el asta intermediolateral de la médula sacra (S2-S4) y núcleos parasimpáticos del tronco cerebral. Sus fibras son miélnicas finas o amielínicas.

La mayoría de las fibras nerviosas *somáticas* son mixtas, presentan axones motores y sensitivos recubiertos en toda su longitud por células de Schwann (*Fig. 1.1*).

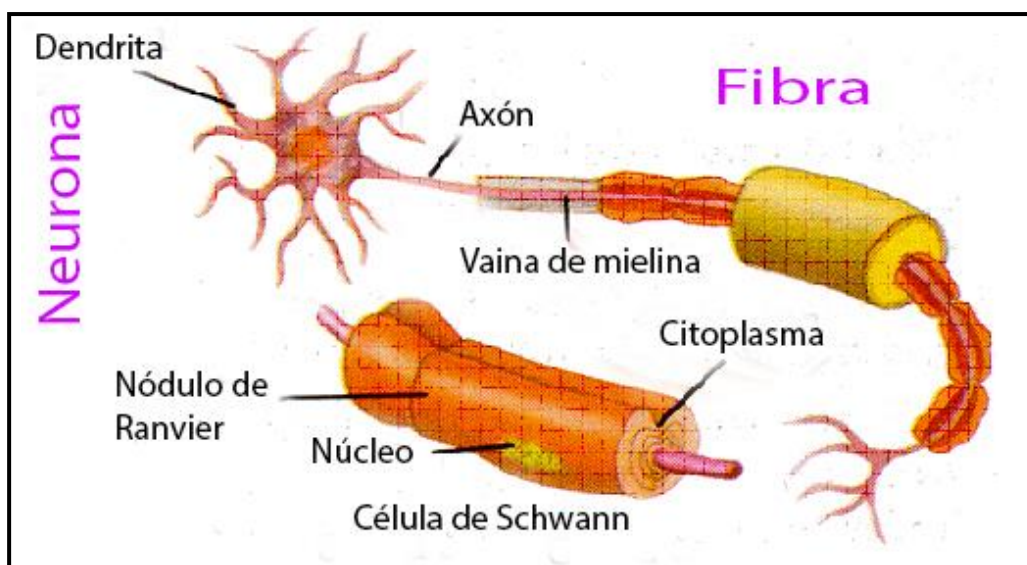


Figura I.1: Neurona y fibra nerviosa periférica miélnica (imagen adaptada de Nieman (Nieman et al, Neuromolecular Med 2006)).

Las *fibras somáticas motoras* poseen una envuelta miélica gruesa hasta su porción terminal, que aboca en la unión neuromuscular. La función principal de la mielina es aumentar la velocidad de conducción de los impulsos nerviosos permitiendo la rápida conducción saltatoria entre regiones excitables del axón llamadas nódulos de Ranvier, en los cuales el axón se encuentra casi al descubierto y sólo aparece revestido por pequeñas prolongaciones procedentes de los bordes de dos células de Schwann adyacentes.

Las *fibras aferentes somáticas sensitivas* más gruesas son las de tipo Ia, encargadas del reflejo miotático. La sensibilidad propioceptiva epicrítica y táctil grosera viaja por fibras Ib, mientras que el dolor y temperatura se conduce por fibras amielínicas o miélicas finas. Las fibras aferentes de los troncos nerviosos periféricos son los axones periféricos de las neuronas que se encuentran en los ganglios raquídeos, posteriormente sus axones centrales se dirigen a la médula espinal con las raíces raquídeas posteriores, para desde aquí ascender por los cordones posteriores o haces espinotalámicos antero-laterales. En los troncos nerviosos periféricos hay una barrera hemato-endoneural o enveltas, que no poseen los ganglios raquídeos (*Fig. 1.2*).

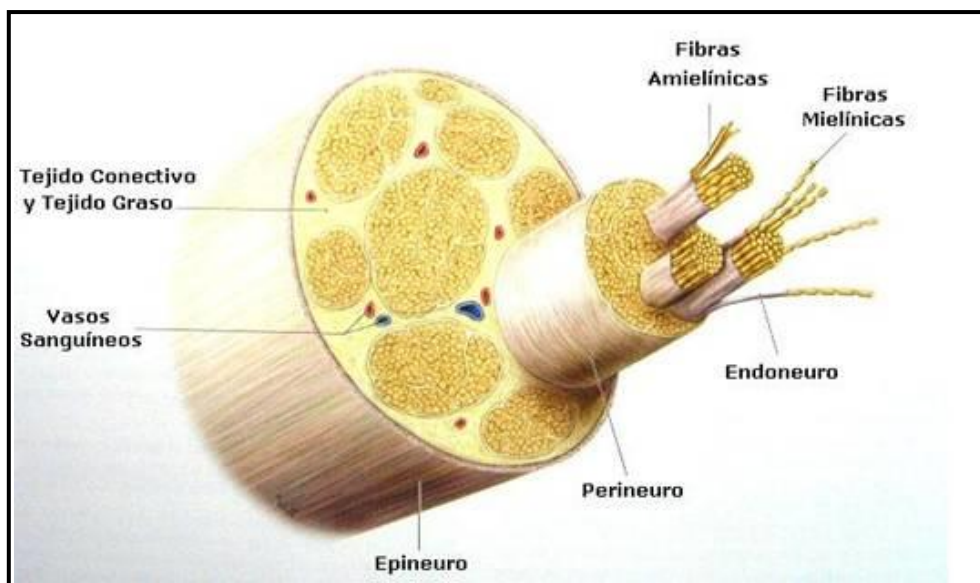


Figura 1.2: Tronco nervioso periférico (Imagen adaptada de Texto y Atlas de Anatomía Prometheus (Schünke et al, 2011)).

La mielina provee una capa de aislamiento que facilita la conducción saltatoria de las fibras nerviosas. La célula de Schwann rodea a cada fibra nerviosa miélica, circunstancia que no ocurre para las fibras amielínicas en las que el citoplasma de la

célula de Schwann rodea varias fibras nerviosas. La vaina de mielina está compuesta por dos regiones distintas, la mielina compacta y la mielina no compacta, cada una de las cuales está constituida por unas proteínas específicas.

La región compacta de la mielina está formada por proteínas estructurales, proteína de la mielina periférica 22 (PMP22) y proteína cero de la mielina (P0) entre otras, necesarias para la formación de la vaina de mielina altamente organizada y para el aislamiento eléctrico del axón.

En la región no compacta se encuentran otras proteínas como la conexina 32 (Cx32), las cuales participan en las interacciones célula de Schwann-axón, célula de Schwann-célula de Schwann, y son requeridas para la formación de las estructuras paranodales y juxtapanodales, así como para las uniones adherentes y uniones axogliales.

También existen proteínas específicas de la superficie axonal, que actúan sobre los canales de sodio y potasio involucrados directamente en la conducción saltatoria.

Es por ello que la patogénesis de algunas neuropatías periféricas se deba a mutaciones en genes que alteren los aspectos básicos del proceso de desarrollo del nervio periférico en las células de Schwann, la mielinización, en el aislamiento eléctrico del nódulo de Ranvier o en el axón.

I.2. NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS.

La aproximación diagnóstica inicial a una neuropatía es fundamentalmente la clínica con una buena anamnesis.

Los síntomas motores que pueden presentarse son debilidad muscular de inicio en extremidades inferiores y a nivel distal; y en último término, atrofas que suelen condicionar deformidades en pie cavo, pie péndulo y alteración de la deambulación en miembros inferiores. También se puede observar alteración en la manipulación fina de la mano por la atrofia de la musculatura intrínseca.

Cuando existe afectación sensitiva de los axones de grueso calibre, provocan alteración de la sensibilidad al tacto, vibratoria y posicional y además presentará arreflexia osteotendinosa. Si la alteración sensitiva es de las fibras de calibre reducido,

la alteración se traducirá en disestesias, afectación autonómica y de la sensibilidad dolorosa.

Podemos clasificar las neuropatías, según la distribución topográfica, en focales o en patología difusa: ante patología *focal* se incluirían las mononeuropatías, las plexopatías y las radiculopatías. En el caso de patología *difusa* estaríamos hablando de las polineuropatías o multineuropatías (*Fuller, Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2003; Zarrans, 2008*).

En la *mononeuropatía*, la función de un nervio periférico aislado está dañada.

Cuando varios nervios se encuentran afectados individualmente hablamos de *mononeuropatía múltiple* o *multineuropatía*. Se presenta como un déficit neurológico asimétrico y asincrónico. El estudio electrofisiológico pondrá en evidencia este patrón de distribución. Las alteraciones de los estudios de conducción motora y sensitiva reflejarán una afectación multifocal, probablemente con diferentes grados de lesión a diferentes niveles y habrá que definir si el patrón es axonal o desmielinizante por las implicaciones en el diagnóstico diferencial etiológico y terapéutico.

En la *polineuropatía*, la disfunción es amplia en los nervios periféricos. En ella observamos una clínica sincrónica y simétrica, y que en el caso de las polineuropatías adquiridas podríamos encontrar dispersión temporal y bloqueos de la conducción con un patrón de distribución multifocal, no así en el de las polineuropatías hereditarias con una distribución más uniforme y simétrica.

El término de polineuropatía implica la afectación de múltiples nervios en cualquier parte del organismo, independientemente del tipo de lesión, fisiopatología o etiología. Esta afectación podrá producirse por:

-*Lesión del cuerpo celular o neuronal* (motoneurona o célula del ganglio raquídeo) denominado *neuronopatía*: alteración primaria del soma neuronal sensitivo (en el ganglio dorsal) o motor (en el asta anterior). A nivel electrofisiológico encontraríamos una reducción del potencial evocado motor o sensitivo con velocidad de conducción normal o muy discretamente reducida y en el estudio electromiográfico con aguja se observaría una pérdida de unidades motoras y signos de denervación.

-*Compromiso axonal primario del nervio periférico*: ante un mínimo grado de lesión se objetivaría en el estudio electrofisiológico una reducción en la amplitud del potencial evocado.

-*Alteración de la célula de Schwann o de la mielina del nervio periférico:* La traducción electrofisiológica sería la de un enlentecimiento de la velocidad de conducción y alargamiento de latencias con o sin bloqueos de la conducción. Si la implicación es más proximal, también se observará alargamiento de las ondas F. La alteración mielínica primaria podrá condicionar secundariamente degeneración axonal y signos de denervación.

I.3. NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS HEREDITARIAS.

Dentro de las neuropatías periféricas hereditarias se incluyen un amplio grupo de síndromes con diferentes tipos de herencia (dominante, recesiva y ligada a X) que ha ido incrementándose gracias a un mayor conocimiento de los defectos genéticos específicos.

De manera práctica, el diagnóstico genético debe intentarse siempre, para tratar de establecer la etiología y poder aplicar eventualmente una terapia además de ofrecer, en algunos casos, la oportunidad de participar en ensayos clínicos y otras investigaciones.

I.3.1. CLASIFICACIÓN DE LAS NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS HEREDITARIAS.

Nos podemos encontrar diferentes tipos de clasificaciones.

Según su fisiología se clasifican las neuropatías hereditarias en neuropatía sensitiva y motora hereditaria (HMSN), neuronopatía motora hereditaria distal (dHMN) y neuropatía sensitiva y autonómica hereditaria (HSAN) (*Aminoff, 1998*).

Las HMSN son las más frecuentes con una prevalencia alrededor de 17-40 cada 100000 habitantes (*Martyn y Hughes, J Neurol Neurosur Psychiatry 1997*). Dentro de este grupo (HMSN) se distinguen cuatro fenotipos clínicos: la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), la neuropatía de Déjèrine-Sottas, neuropatía con hipomielinización congénita y la neuropatía con susceptibilidad a la parálisis por presión. De todas ellas, la más común es la CMT con prevalencia de 1 cada 2500-5000 habitantes (*Combarros et*

al, Acta Neurol Scand 1987; Holmberg, Acta Neurol Scand 1993; Lupski et al, Clin Res 1992; Skre, Clin Genet 1974).

A partir de estas entidades se diseña por la Sociedad Española de Neurología (SEN) una tabla del estudio de las enfermedades neuromusculares hereditarias (*Grupo de estudio de enfermedades neuromusculares, www.sen.es 2004*):

1. Neuropatías cuya semiología polineurítica es la primaria o predominante.

1.1. Neuropatía sensitivo-motora hereditaria (HMSN) o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT):

- HMSN I (CMT 1). Transmisión usual autosómica dominante o ligada al cromosoma X.
 - HMSN IA (CMT 1A). Duplicación *PMP 22* o mutaciones gen *PMP 22* (17p.11).
 - HMSN IB (CMT 1B). Mutaciones gen *P0* (1q22).
 - HMSN IC (CMT 1C). Mutaciones gen *EGR2* (10q).
 - HMSN ID (CMT 1D). Localización genética desconocida.
 - CMT X1. Mutaciones gen *Conexina 32* (Xq13).
 - CMT X2. Localización exacta no establecida.
 - Formas recesivas (ver CMT 4).
- HMSN II (CMT 2). Transmisión usual autosómica dominante.
 - HMSN IIA (CMT 2A). Locus 1p35-p36.
 - HMSN IIB (CMT 2B). Locus 3q13-q22.
 - HMSN IIC (CMT 2C). Localización genética desconocida con parálisis de cuerdas vocales.
 - HMSN IID (CMT 2D). Locus 7p14.
 - Formas recesivas (ver CMT 4).
- HMSN III (enfermedad de Déjèrine-Sottas (EDS)).
 - EDS-A. Mutaciones gen *PMP-22* (autosómica dominante, autosómica recesiva).
 - EDS-B. Mutaciones gen *P0*.
 - EDS-C. Mutaciones gen *EGR2* (10q).
 - EDS-D (herencia autosómica dominante). Locus 8q23-q24.

- EDS-E (herencia autosómica recesiva). Localización genética desconocida.
- CMT 4** (herencia autosómica recesiva).
 - CMT 4A (desmielinización y bulbos de cebolla membranas basales). Locus 8q13-21.1.
 - CMT 4B (desmielinización y plegamientos mielínicos focales). Locus 11q23.1.
 - CMT 4C (forma desmielinizante argelina). Locus 5q23.33.
 - CMT 4D (enfermedad de Lom). Locus 8q24.
 - CMT 4E (con velocidad de conducción preservada). Localización genética desconocida.
 - CMT 4F (como EDS-A). Locus 1q22.
- Formas complejas**. Localización genética desconocida.

1.2. Neuropatía Hereditaria por Vulnerabilidad excesiva a la Presión (HNPP) o Neuropatía Hereditaria Sensible a la Parálisis por Presión:

- HNPP: Deleciones gen *PMP-22*.
- Mutaciones puntiformes. Mutaciones gen *PMP-22*.
- Localización genética desconocida.

1.3. Polineuropatías amiloidóticas familiares (PAF):

- PAF relacionada con transretina. Mutaciones gen de la TRANSTIRRETINA (18q11).
- Idem con apolipoproteína 1. Mutaciones gen de APOLIPOPROTEÍNA I.
- Idem con gelsolina. Mutaciones gen de la GELSOLINA.

1.4. Neuropatías sensitivas y autonómicas hereditarias (HSAN):

- HSAN I (autosómica dominante). Locus 9q22-q23.
- HSAN II (autosómica recesiva). Localización genética desconocida.
- HSAN III (síndrome de Riley-Day). Locus 9q31-32.
- HSAN IV (con anhidrosis). Mutaciones gen del RECEPTOR TIROSIN-KINASA A.
- HSAN V (con pérdida fibras mielínicas finas). Localización genética desconocida.

1.5. Neuronopatías motoras hereditarias (atrofia muscular espinal).

1.6. Neuronopatía bulboespinal herencia ligada al cromosoma X.

2. Neuropatías cuyo síndrome polineurítico va acompañado de semiología por afectación de otros sistemas (neurológicos o no neurológicos):

2.1. Trastornos del metabolismo lipídico.

- Leucodistrofias (por ejemplo metacromática, de células globoides y adrenoleucodistrofia).
- Deficiencias de lipoproteínas (por ejemplo enfermedades de Tangier y Bassen-Kornzweig).
- Enfermedades por acúmulo de ácido tánico (enfermedad de Refsum).
- Deficiencia de alfa-galactosidasa (enfermedad de Fabry).
- Colestenosis.
- Lipoidosis por acúmulo de esfingomielina.

2.2. Porfirias:

- Aguda intermitente.
- Variegata.
- Coproporfiria hereditaria.
- Déficit de Ala deshidrogenada.

2.3. Trastornos de la reparación del ADN:

- Xeroderma pigmentoso.
- Ataxia Telangiectasia.
- Síndrome de Cockayne.

2.4. Asociadas a citopatías mitocondriales.

2.5. Asociadas a ataxias hereditarias.

2.6. Otras neuropatías hereditarias:

- Plexopatía braquial.
- Neuropatía axonal gigante.
- Neuroacantocitosis.
- Enfermedad de Chediak-Higashi.

Nos centraremos en el estudio de las neuropatías sensitivo-motoras hereditarias (HMSN) y dejaremos aparcadas el resto de las neuropatías periféricas hereditarias.

Dentro de las HMSN y según los datos clínicos, neurofisiológicos y patológicos que se tenían en la década de los setenta, Dyck propuso una sencilla clasificación ([Dyck et al, *Peripheral Neuropathy* 1975](#)):

- a) Tipo I (CMT1, hipertrófico o desmielinizante). Herencia autosómica dominante o recesiva.
- b) Tipo II (CMT2, neuronal o axonal). Herencia autosómica dominante o recesiva.
- c) Tipo III (CMT3, EDS o pacientes con formas graves de CMT hipomielinizante). Normalmente herencia autosómica recesiva.
- d) Formas ligadas al cromosoma X.
- e) Formas complejas o semiología plus (atrofia óptica, sordera o degeneración pigmentaria de la retina).

Otro criterio de clasificación es el basado en las velocidades de conducción nerviosa motora valoradas con la electroneurografía. La conducción del nervio mediano es particularmente importante y el criterio fundamental que permite la división de CMT en tipos 1 y 2 es el valor divisorio de su velocidad de conducción nerviosa motora (VCM) situado en 38 m/s ([Dyck y Lambert, *Arch Neurol* 1968](#); [Harding y Thomas, *Brain* 1980](#)).

Aunque en la literatura la enfermedad ha sido también designada como Neuropatía Motora y Sensitiva Hereditaria (HMSN, abreviatura anglosajona), en la actualidad se utiliza el acrónimo CMT. La clasificación clínico-genética de CMT ([Berciano et al, *Neurología* 2012](#)) adaptada de otras clasificaciones ([Szigeti et al, *Eur J Hum Genet* 2009](#); [Pareyson et al, *Lancet Neurol* 2009](#); [Reilly y Shy, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009](#)) y actualizada en una reciente revisión con la identificación

de nuevos genes (*Baets et al, Neurology 2014*) se recoge en la siguiente tabla (*Tabla I.1*):

Tipo	Gen	Fenotipo específico
CMT1 (desmielinizante con herencia autosómica dominante)		
CMT1A	<i>PMP22</i> Duplicación/ Mutación puntual	Forma clásica de CMT1
CMT1B, CMT1E	<i>MPZ</i> (P0)	CMT1 clásico/EDS/NHC/Intermedio/CMT2
CMT1C	<i>LITAF</i>	CMT1 clásico
CMT1D	<i>EGR2</i>	CMT1/EDS/NHC
CMT1F	<i>NEFL</i>	Usualmente CMT2, pero descrita una forma grave con VCM bajas
CMT1 (todavía sin asignación de letra)	<i>ARHGEF10</i>	Hipomielinización asintomática
CMT1+	<i>FBLN5</i>	Neuropatía motora hereditaria, degeneración macular
Neuropatía focal recurrente hereditaria		
HNPP	Deleción <i>PMP22</i>	Neuropatía por vulnerabilidad excesiva a la presión
CMT4 (desmielinizante con herencia autosómica recesiva)		
CMT4A	<i>GDAP1</i>	Fenotipo CMT1 grave con parálisis diafragmática y cuerdas vocales
CMT4B1	<i>MTMR2</i>	Fenotipo CMT1 grave con parálisis bulbar y plegamiento focal mielina
CMT4B2	<i>SBF2</i>	Fenotipo CMT1 grave con glaucoma y plegamiento focal mielina
CMT4B3	<i>SBF1</i>	Plegamiento focal mielina
CMT4C	<i>KIAA1985</i> (<i>SH3TC2</i>)	Fenotipo CMT1 grave con escoliosis (etnia gitana)
CMT4D (HMSNL)	<i>NDRG1</i>	Fenotipo CMT1 grave con sordera y atrofia lingual (etnia gitana)

CMT4F	<i>PRX</i>	CMT1 con semiología sensitiva prominente y plegamiento focal mielina
CMT4G (Russe)	<i>HK1</i>	CMT1 clásico/EDS/CMT2/intermedio
CMT4H	<i>FGD4</i>	CMT1 clásico
CMT4J	<i>FIG4</i>	CMT1 clásico
CCFDN	<i>CTDP1</i>	CMT1 con rasgos dismórficos en la etnia gitana (etnia gitana)
CMT2 (axonal con herencia autosómica dominante)		
CMT2A1	<i>KIF1B</i>	CMT2 clásico (sin engrosamiento nervioso)
CMT2A2	<i>MFN2</i>	CMT2 con atrofia óptica
CMT2B	<i>RAB7</i>	CMT2 de predominio sensitivo
CMT2C	<i>TRPV4</i>	CMT2 de predominio motor/AME distal/atrofia escápulo-peroneal
CMT2D	<i>GARS</i>	CMT2 con afectación predominante manos (dHNM-V)
CMT2F	<i>HSP27 (HSPB1)</i>	CMT2 clásico o dHMN-II
CMT2L	<i>HSP22 (HSPB8)</i>	CMT2 clásico o dHMN-II
CMT2N	<i>AARS</i>	CMT2 clásico
CMT2P	<i>LRSAM1</i>	Predominio sensitivo
CMT2Q	<i>DHTKD1</i>	
CMT2 (HMSNP)	<i>TFG</i>	CMT2 con debilidad proximal
CMT2 (todavía sin asignación de letra)	<i>MARS</i>	Inicio tardío
CMT2 (todavía sin asignación de letra)	<i>HARS</i>	Predominio sensitivo
CMT2 (todavía sin asignación de letra)	<i>MT-ATP6</i>	Signos piramidales

CMT2 (axonal con herencia autosómica recesiva)		
CMT2A	<i>LMNA</i>	CMT2 grave con afectación musculatura proximal
CMT2 (todavía sin asignación de letra)	<i>GAN</i>	Neuropatía axonal gigante de inicio temprano , retraso mental
ARAN-NM	<i>HNT1</i>	Predominio motor, neuromiotonía
CMT2 (todavía sin asignación de letra)	<i>TRIM2</i>	CMT2 inicio infancia
CMT ligado a cromosoma X		
CMTX1	<i>GBJ1 (Cx32)</i>	CMT1/CMT2/Intermedio (afectación subclínica en mujeres)
CMTX4	<i>AIFM1</i>	Síndrome de Cowchock: Fenotipo CMT2, ligero retraso mental y sordera
CMTX5	<i>PRPS1</i>	Fenotipo CMT2 severo, sordera y neuropatía óptica
CMTX6	<i>PDK3</i>	Fenotipo CMT2
CMT intermedio con herencia autosómica dominante		
CMT-DIB	<i>DNM2</i>	CMT1 clásico con cataratas y neutropenia
CMT-DIC	<i>YARS</i>	CMT1 clásico
CMT-DIE	<i>INF2</i>	Glomeruloesclerosis segmentaria focal
DMT-DIF	<i>GNB4</i>	
CMT intermedio con herencia autosómica recesiva		
CMT-RIB	<i>KARS</i>	Trastornos del aprendizaje
CMT-RIC	<i>PLEKHG5</i>	

Tabla I.1: Clasificación clínico-genética de CMT (Modificado de Berciano et al, Neurología 2012 y de Baets et al, Neurology 2014) AARS: alanyl tRNA synthetase; AME: atrofia muscular espinal; CMT: enfermedad de Charcot-

Marie-Tooth; CTDPI: CTD phosphatase subunit 1; DNM2: dynamin 2; EDS: enfermedad de Dejerine-Sottas; EGR2: early growth response 2; FGD4: 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; HK1: hexoskinase 1; HMSNL: hereditary motor and sensory neuropathy Lom; HNPP: hereditary susceptibility pressure palsy; HSP22: heat shock 22 kDa protein; HSP27: heat shock 27 kDa protein; KIF1B: kinesin family member 1-B 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 encogen family; SH3TC2: SH3 domain and tetratricopeptide repeats; TRPV4: transient receptor potencial vallinoid 4; YARS: tyrosyl tRNA synthetase.

Actualmente de la clasificación de Dyck, la del tipo III aplicado a síndromes similares al EDS, desaparece y es sustituido por CMT4 (se engloban todos los síndromes desmielinizantes con herencia recesiva). Se introduce además el acrónimo DI-CMT para las formas intermedias con herencia dominante.

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 degeneración axonal secundaria, responsable de la semiología clínica (*Berciano et al, Muscle Nerve 1989; García et al, Neurology 1998; Berciano et al, Neuromuscular Disord 2000; Krajewski et al, Brain 2000*).

I.4. HISTORIA DE LA ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH.

A finales del siglo XIX Charcot y Marie en Francia y Tooth en Inglaterra describieron una atrofia muscular progresiva, a la que denominaron “atrofia muscular peroneal” y que hoy conocemos por enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) (*Charcot y Marie, Rev Méd (París) 1886; Tooth, Doctoral Thesis 1886*). Esta enfermedad tenía un carácter familiar, los síntomas comenzaban en la infancia con debilidad y atrofia de la musculatura peroneal y la progresión era lenta. Pocos años después, Déjèrine y Sottas describieron una neuropatía en dos hermanos, de curso más grave y cuyos padres no padecían la enfermedad (*Déjèrine y Sottas, CR Soc Biol 1893*). Hay formas muy graves que se manifiestan desde el nacimiento y en la biopsia de nervio se observa que los axones están recubiertos de una mielina muy delgada o

ausente en muchos de ellos; a esta forma se denomina neuropatía hipomielinizante congénita. En 1926, Roussy y Lévy publicaron las características clínicas de siete miembros de una familia con veinte afectos, cuyo síndrome clínico era similar al descrito por Charcot, Marie y Tooth, salvo que la atrofia no existía o era mínima; la sensibilidad era normal y los pacientes mostraron un temblor al ejecutar los movimientos (*Roussy y Lévy, Rev Neurol 1926*).

En las siguientes décadas, la descripción de variantes clínicas condujo a una gran confusión nosológica, como demuestra el hecho de que Davidenkow fuera capaz de describir doce formas clínico-genéticas distintas (*Davidenkow, Z Ges Neurol Psychiat 1927*). Es en este periodo donde se delimitan ciertos patrones de herencia (dominante o recesiva) y el sustrato neuropatológico de la neuropatía (desmielinizante o axonal).

Los primeros en observar que los estudios electrofisiológicos mostraban una disminución en la velocidad de conducción nerviosa en algunas familias con neuropatía hereditaria mientras que en otras mantenían valores normales, fueron Gilliatt y Thomas (*Gilliatt y Thomas, Ann Phys Med 1957*) y Dick y Lambert (*Dyck y Lambert, Arch Neurol 1968*), sugiriendo la existencia de dos formas clínicas de neuropatía en la atrofia muscular peroneal (*Thomas et al, Ann Hum Genet 1974; Harding y Thomas, Brain 1980*) y clasificándolas según patrones de herencia, características clínicas, electrofisiológicas y patológicas en HMSN I, II ó III. En la actualidad se acepta el término CMT 1 ó CMT 2.

En 1982, Bird y sus colaboradores (*Bird et al, Am J Hum Genet 1982*) en uno de los primeros estudios de ligamiento realizados en enfermedades neurológicas, demostraron que el gen que producía la forma CMT1 autosómica dominante, se encontraba ligado al locus del antígeno Duffy en el cromosoma 1. Sin embargo, había familias no ligadas al cromosoma 1 y que, en posteriores estudios, mostraban ligamiento en el brazo corto del cromosoma 17 (*Vance et al, Exp Neurol 1989*). El locus del cromosoma 17p se denominó CMT1A mientras que el locus del cromosoma 1q se denominó CMT1B. Por otra parte, se observó que algunas familias con herencia autosómica dominante no estaban ligadas a los loci CMT1A y CMT1B, hablándose de un tercer locus CMT1C (*Street et al, Am J Hum Genet 2002*). En 1989 se determinó que la clásica familia norteamericana descrita por Allan en 1932 realmente seguía un patrón ligado al cromosoma X y fue confirmada mediante análisis de ligamiento (*Haites et al, Clin Genet 1989*). Este locus se ha denominado CMTX.

El desarrollo de la genética y la biología celular ha permitido la localización de más de 40 *loci* cromosómicos relacionados con las neuropatías periféricas hereditarias. Con el reciente avance del Proyecto del Genoma Humano, el número de genes identificados causante de las neuropatías periféricas hereditarias se ha incrementado considerablemente, siendo los más numerosos los que se asocian con Neuropatías Sensitivo-Motoras Hereditarias o Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (*De Jonghe et al, J Periph Nerv Syst 1997; Palau et al, 2002*).

I.5. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL CMT Y DE ALGUNAS VARIANTES.

La enfermedad CMT es la neuropatía periférica hereditaria más frecuente, con una prevalencia aproximada de 1:2500 habitantes, siendo en España de 28.2 casos por 100000 habitantes, es decir, 1:3546 (estudio realizado en Cantabria) (*Combarros et al, Acta Neurol Scand 1987*). A nivel internacional, la revisión actualizada de GeneReviews refiere una prevalencia de 1:3300 habitantes, presentando, en el tipo CMT1A, aproximadamente en el 20% de los casos, clínica neuromuscular y neuropatía periférica crónica (*Bird, GeneReviews 2014*).

La neuropatía de CMT representa a un grupo de entidades genéticamente heterogéneo que exhibe distintas formas de herencia mendeliana: autosómica dominante, autosómica recesiva y ligada al cromosoma X, y también se presenta tanto en formas desmielinizantes, axonales o intermedias.

Generalmente se transmite de modo autosómico dominante, siendo el subtipo autosómico dominante CMT1A el más frecuente, constituyendo alrededor del 70-80% de los pacientes con CMT1 (*Nelis et al, Eur J Hum Genet 1996; Bird, GeneReviews last revision: February 20, 2014*).

En el 10% de los pacientes con CMT el modo de herencia es ligada al cromosoma X (*Dubourg et al, Neuromuscul Disord 2001; Boerkoel et al. Ann Neurol 2002*), mientras que las formas autosómicas recesivas son menos frecuentes, constituyendo el 4% de la población europea (*Dubourg et al, Neuromuscul Disord 2001*). Sin embargo, en poblaciones con un elevado porcentaje de matrimonios

consanguíneos, la enfermedad de CMT autosómica recesiva aumenta su frecuencia al 30-50% (*Martin et al, Neuromuscul Disord 1999*).

Este grupo de entidades o enfermedades dentro del CMT debutan la mayoría de las ocasiones durante la infancia o la juventud. El patrón de afectación que se inicia en los axones más largos provoca una debilidad bilateral y simétrica progresiva de los músculos distales de las extremidades sobre todo inferiores, que conllevan cambios evidentes en la forma de caminar, primariamente pies, piernas, manos y después tercio distal de muslos. Los síntomas sensitivos son menos frecuentes, aunque la sensibilidad para la vibración suele estar disminuida por lo que presentan alteraciones de la sensibilidad profunda y superficial y reflejos tendinosos abolidos (*Combarros et al, Acta Neurol Scand 1987; Adams et al, 1999; García, Ann N Y Acad Sci 1999; Lupski et al, 2001*). La debilidad de los músculos que realizan la dorsiflexión del pie, obliga a levantar las extremidades inferiores a suficiente altura para que la punta no tropiece con el suelo (marcha en *steppage*). Las deformidades esqueléticas son frecuentes como retracción aquilea, pies cavos y dedos en martillo. En casos con importante debilidad de manos, presentan atrofas con mano en garra. En general no suele afectarse la musculatura proximal presentando las extremidades inferiores aspecto de “patas de cigüeña” o “botella de champagne invertida”. La mayoría de los pacientes conservan la capacidad de caminar sin ayuda a lo largo de su vida.

La gravedad de la enfermedad es muy variable incluso en miembros de la misma familia; algunos pueden mostrar signos mínimos o no presentar síntomas (20% de los casos), mientras que otros presentan importantes trastornos neurológicos y/u ortopédicos. Esta variabilidad se genera principalmente por las diferencias en las edades de aparición de la enfermedad, gravedad de las zonas afectadas y la velocidad de progresión de la sintomatología (*García, Ann N Y Acad Sci 1999*). La razón de esta variabilidad se desconoce y se buscan posibles factores modificadores de la expresividad. En general la evolución es lentamente progresiva, pero puede también avanzar por brotes (sobre todo en la adolescencia).

El inicio de los síntomas suele ser durante la primera década de la vida, incluso algunos en los primeros meses de vida con hipotonía o retraso de las adquisiciones motoras y en otros se inicia de forma tardía, incluso después de la sexta década. Es característica la presencia de pie cavo anterior, con una combinación variable de garra de los dedos, aplanamiento del arco plantar anterior, retracción del tendón de Aquiles, y

desviación compensadora en varo del tobillo. En la valoración de las deformidades del pie es muy útil el uso del test de Lunge y la goniometría del tobillo (*Berciano et al, J Neurol 2011*). La presencia de pie cavo anterior indica que la denervación se inició antes de completarse su crecimiento, un hecho de enorme importancia para distinguir neuropatías genéticas de las adquiridas.

Las deformidades del pie tales como talipes equinovaro, dedos en garra y pies cavos, se desarrollan porque los pequeños músculos del pie se ven involucrados desde los primeros estadios de la enfermedad, especialmente del músculo extensor corto de los dedos.

La afectación de las manos es generalmente tardía y aparece tras varios años de evolución de la enfermedad.

La alteración de la sensibilidad profunda es una causa importante de incapacidad. La pérdida de los reflejos es muy frecuente y precoz en el CMT1, menos frecuente en el CMT2 y conservados, o incluso vivos, en la dHMN.

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

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

Se ha buscado una escala que pueda evaluar la funcionalidad y evolución de los pacientes con CMT, por lo que se ha desarrollado un método sencillo, reproducible y barato para medir la progresión de la enfermedad y la respuesta a posibles terapias. Se trata de la escala de la Neuropatía del CMT (Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score, CMTNS) (*Tabla 1.2*), que combina datos clínicos y neurofisiológicos y nos facilita la comparación entre pacientes y su grado de incapacidad, pudiendo distinguir entre severo, moderado o leve (*Shy et al, Neurology 2005*). Esta escala se basa en los síntomas de los pacientes, examen neurológico y test neurofisiológico.

Parámetros	0	1	2	3	4
Síntomas sensitivos	Ninguno	Limitado a pies	Se extiende hasta tobillo	Se extiende hasta rodillas	Por encima de rodillas
Síntomas Motores Piernas	Ninguno	Caídas, deformidades en dedos, tirones en pies	Ortesis tobillo-pie en al menos 1 pierna o soporte en tobillo	Bastón, andador, cirugía del tobillo	Silla de ruedas la mayor parte del tiempo
Brazos	Ninguno	Dificultad en el cierre de botones/ cremallera	Incapaz de poner botón/ cremallera, pero puede escribir	Puede no escribir o usar teclado	Proximal brazos
Sensibilidad táctil	Normal	Disminuida en dedos/pies	Disminuida y puede incluir muñeca/ tobillo	Disminuida pudiendo incluir codo/rodilla	Disminuida sobre codo/ rodilla
Vibratoria	Normal	Disminuida en dedos/pies	Disminuida en muñeca/ tobillo	Disminuida en codo/rodilla	Disminuida sobre codo/ rodilla
Fuerza Piernas	Normal	4+,4, o 4 – en dorsiflexión del pie	≤ 3 dorsiflexión del pie	≤ 3 dorsiflexión y flexión plantar	Debilidad proximal
Brazos	Normal	4+,4, o 4 – en extensores de dedos o intrínsecos.	≤ 3 Intrínsecos o extensores de los dedos	< 5 extensores muñeca	Debilidad por encima de codo
CMAP Cubital Mediano	$> 6\text{mV}$ $> 4\text{mV}$	4.0-5.9mV 2.8-3.9mV	2.0-3.9mV 1.2-2.7mV	0.1-1.9mV 0.1-1.1mV	Ausente Ausente
SNAP Cubital Mediano	$> 9\mu\text{V}$ $> 22\mu\text{V}$	6.0-8.9 μV 14.0-21.9 μV	3.0-5.9 μV 7.0-13.9 μV	0.1-2.9 μV 0.1-6.9 μV	Ausente Ausente

Tabla I.2: Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score (CMTNS)

Total (máx. 36). CMAP= Potencial de Acción Muscular Compuesto; SNAP= Potencial de Acción del Nervio Sensitivo.

Pese a esto, no se considera una buena escala para niños con CMT tipo 1A a menores de 10 años por los escasos síntomas que presentan. Sólo 4 de las 9 categorías que se evalúan son útiles según el estudio de Jana Haberlová (*Haberlová y Seeman, Pediatric Neurology 2010*).

Posteriormente se presentó una segunda versión de esta escala (CMTNS2) que intenta mejorar la evaluación sobre la evolución del paciente a lo largo del tiempo porque observa más cambios que con la primera versión y además utiliza otro nervio como es el radial para disminuir los efectos de otras patologías en el nervio cubital (*Murphy et al, Journal of the Peripheral Nervous System 2011*). Esta última escala presenta menor variación interexaminador y a la hora de evaluar al paciente a largo plazo podemos observar diferencias en el tiempo (*Tabla I.3*).

Se utiliza como parámetros neurofisiológicos la amplitud del potencial motor del nervio cubital o mediano, y a nivel sensitivo el nervio radial.

Parámetros	0	1	2	3	4
Síntomas sensitivos	Ninguno	Limitado a pies	Se extiende hasta tobillo	Se extiende hasta rodillas	Por encima de rodillas
Sínt. Motores Piernas	Ninguno	Caídas, deformidades en dedos, tirones en pies	Ortesis tobillo-pie en al menos 1 pierna o soporte en tobillo	Ayuda para caminar (bastón, andador)	Silla de ruedas
Brazos	Ninguno	Dificultad leve para abrocharse los botones	Incapaz de poner botón o dificultad severa	Incapaz de cortar los alimentos	Debilidad proximal (codo y por encima del codo)
Sensibilidad táctil	Normal	Disminuida en tobillo o por debajo	Disminuida hasta mitad distal de pantorrilla	Disminución hasta rodilla	Disminuida por encima de la rodilla
Vibratoria	Normal	Disminuida en pie	Disminuida hasta tobillo	Disminuida hasta rodilla	Ausente en rodilla y tobillo
Fuerza Piernas	Normal	4+,4, o 4 – en dorsiflexión del pie o flexión plantar	≤3 en dorsiflexión del pie o flexión plantar	≤3 dorsiflexión y flexión plantar	Debilidad proximal
Brazos	Normal	4+,4, o 4 – en músculos intrínsecos de la mano*	≤3 en músculos intrínsecos de la mano*	≤5 en músculos extensores	Debilidad por encima de codo
CMAP Cubital (Mediano)	≥6mV (≥4mV)	4-5.9mV (2.8-3.9)	2-3.9mV (1.2-2.7)	0.1-1.9mV (0.1-1.1)	Ausente (Ausente)
SNAP Radial antidrómico	≥15 μV	10-14.9μV	5-9.9 μV	1-4.9 μV	<1 μV

*Tabla I.3: Versión 2 de la Escala de Neuropatía CMT. CMAP= Potencial de Acción Muscular Compuesto; SNAP= Potencial de Acción del Nervio Sensitivo.*Evaluar el abductor corto del pulgar y el primer interóseo dorsal y elegir el que tenga más fuerza para puntuar en esta escala.*

Existen varios tipos de CMT siendo el CMT1A el más frecuente a nivel mundial y también en nuestro estudio en la población de Las Palmas.

Se presenta a continuación las características generales y resumidas de algunos tipos de neuropatías hereditarias de interés en el objetivo de esta tesis:

I.5.1. CMT1A.

El rasgo que define a todos los subtipos del grupo CMT1 es la neuropatía de predominio desmielinizante con velocidades de conducción lentificadas y la formación de bulbos de cebolla en la biopsia. La proliferación de tejido intersticial y colágeno provoca engrosamiento de los nervios periféricos (forma hipertrófica) (*Zarrans, 2008*).

CMT1A es la variedad más frecuente, representa el 40% de todos los CMT y el 70% de CMT1 (*Gallardo et al, Brain 2006*). En el estudio de Saporta, la duplicación del gen *PMP22* es la causa más frecuente de CMT, siendo responsable de aproximadamente el 66.8% de CMT1 y el 55% del total de CMT (*Saporta et al, Ann Neurol 2011*).

La patogenia que subyace a la duplicación génica es, en la mayoría de los casos, causado por una trisomía alélica de 17p11.2 de 1,5 Mb que contiene el gen *PMP22* (*Lupski et al, Cell 1991; Raeymaekers et al, Neuromuscul Disord 1991*); en aisladas ocasiones ocurren mutaciones puntuales en el gen *PMP-22*. Aproximadamente el 20% de los casos de CMT1A son mutaciones *de novo* (los padres no portan la mutación del caso índice, sino que surge en la meiosis durante el proceso de recombinación). La región duplicada es generalmente de origen paterno (*Palau et al, Hum Mol Genet 1993*). La función del gen *PMP22* no se conoce con claridad; se piensa que tiene un papel en la iniciación de las espirales de la mielina y en la regulación del crecimiento y diferenciación de las células de Schwann (*Houlden y Reilly, Neuromolecular Med 2006*).

En el caso de la **duplicación del *PMP22***, la trisomía alélica origina un exceso de dosis génica (*Lupski et al, 2005*), lo cual implica una sobreproducción de *PMP22* y su acumulación en la célula de Schwann, induciendo estrés de su retículo endoplásmico condicionando posteriormente la muerte celular.

Hay una serie de hallazgos que apoyan la posibilidad de que la patogenia de la duplicación sea debido a un efecto dosis génica: 1) duplicaciones de menor tamaño pero que incluyen el gen dan lugar al fenotipo, 2) ratones transgénicos creados por ingeniería genética muestran neuropatías des o dismielinizantes semejantes a las observadas en los pacientes y 3) casos de pacientes con cuatro copias muestran un fenotipo más grave. Además del efecto de dosis génica debe de haber otros factores determinantes de la expresividad, ya que el fenotipo asociado a duplicación tiene una variabilidad muy amplia incluso entre hermanos gemelos (García et al, *Neurology* 1995).

La debilidad y atrofia se inicia en la musculatura intrínseca de los pies y después afecta al compartimento antero-externo de la pierna, la forma clásica de “atrofia peroneal”. El patrón de afectación muscular se puede demostrar con resonancia magnética (Gallardo et al, *Brain* 2006).

En el caso de las *mutaciones puntuales del PMP22* también responsables de CMT1A, la mayoría de las veces causan una forma más grave tipo Déjèrine-Sottas o Neuropatía Hipomielinizante Congénita.

Habitualmente las mutaciones del gen *PMP22* actúan causando una ganancia de función tóxica, que se cree que es debido a que la proteína mutada forma agregados que se depositan en el Aparato de Golgi o en el Retículo Endoplásmico y no alcanzan la membrana plasmática. La proteína mutada puede también formar heterodímeros con la proteína salvaje, siendo secuestrada del tráfico normal intracelular (Efecto Dominante Negativo).

I.5.2. CMT LIGADO AL CROMOSOMA X.

Todas las formas de CMTX son raras y suelen asociar enfermedades como sordera, atrofia óptica, déficit intelectual u otras. En el caso de CMT ligado al cromosoma X, cuando es dominante, las mujeres pueden mostrar signos de la enfermedad, aunque habitualmente mucho más leve, probablemente debido a la inactivación del cromosoma X. La VCM está en el rango intermedio en los hombres y es prácticamente normal en las mujeres y a diferencia del CMT1A, la VCM no es homogénea en los diferentes nervios. En los casos de CMTX recesiva la enfermedad suele ser más grave, con inicio más temprano que en las formas dominantes.

La mutación en el gen *GJB1* constituye la variante CMTX1 que codifica para la conexina 32 (Cx32) que es una proteína tipo gap de la mielina paranodal y se da aproximadamente en el 10% del total de casos de CMT. Se caracteriza por debilidad y atrofia de los músculos distales de las extremidades y, en los casos más graves, debilidad proximal. En los hombres afectados, la clínica empieza alrededor de la adolescencia y generalmente se produce una atrofia importante de los músculos de las piernas; también en las manos se produce sobre todo atrofia de la eminencia tenar.

I.5.3. NEUROPATÍA HEREDITARIA SENSIBLE A LA PARÁLISIS POR PRESIÓN (HNPP):

La alteración genética es una delección del segmento 17p12, el mismo que está duplicado en CMT1A. La disminución de la dosis génica produce una mielina mal compactada. Aunque raramente, las mutaciones puntuales del *PMP22* también pueden ser responsables de esta enfermedad; algunas mutaciones crean un codon *stop* o se saltan un exón al principio del gen, lo que anularía la producción de proteína y de este modo se crearía un alelo nulo que imitaría la delección.

El cuadro clínico característico son episodios recurrentes de entumecimiento, debilidad o atrofia que se desarrollan tras un traumatismo menor, tracción o compresión del nervio. Los nervios más frecuentemente afectados son el peroneo común, cubital, radial y mediano. Suele haber una historia previa de postura prolongada o traumatismo de una extremidad. Estos episodios suelen debutar en la segunda década de la vida, pero es muy frecuente detectar portadores asintomáticos o poco sintomáticos. Algunos pacientes tienen los reflejos apagados y los pies ligeramente cavos, por lo que se pueden diagnosticar erróneamente de CMT1. Sin embargo, las diferencias entre ambos síndromes son muy claras: 1) la clínica de HNPP es episódica y la de CMT progresiva, 2) la VCM en HNPP es >38 m/s aunque tenga aumento de la latencia distal (en CMT1 es <38 m/s), 3) en la patología de HNPP lo característico (pero no patognomónico) es la presencia de “tomácula”, que consisten en excesivos pliegues de mielina alrededor del axón dando una apariencia de salchicha de la fibra nerviosa. En CMT1 lo más característico son los “bulbos de cebolla” que traducen prolongaciones de las células de Schwann alrededor del axón.

En los hallazgos electrofisiológicos se encuentra de forma característica enlentecimiento de la conducción motora y/o aumento de las latencias distales en lugares propensos al atrapamiento del nervio.

I.5.4. CMT2A.

Representa el 91% de los casos de CMT2 dominante y la mayoría en grado severo, frente a sólo el 11% de los casos que se presentan con intensidad leve o moderada (*Feely et al, Neurology 2011*) y en otras series se considera que es el 20% de todos los CMT2 (*Zuchner et al, Nature Genet 2005*). Producido por mutaciones en el gen *mitofuscina 2* (*MFN2*) situado en el brazo corto del cromosoma 1. La proteína MFN2 se expresa en la membrana de la mitocondria, su alteración provoca reducción de su movilidad y esto llevaría a un transporte axonal defectuoso. También regula mecanismos de los complejos de la fosforilación oxidativa. Se encuentran múltiples mutaciones puntuales que alteran diferentes funciones de la proteína.

El inicio de los síntomas es variable según el tipo de mutación habiendo presentaciones de inicio temprano y otros de inicio tardío. En la mayoría de ellas se desarrolla en la primera o segunda década con una progresión rápida y más temprana, con mayor afectación de las extremidades inferiores que las superiores, siendo el déficit motor más predominante que el sensitivo y la velocidad de conducción normal o ligeramente disminuida (*Züchner, GeneReviews 2013*). Es muy común el temblor postural y la arreflexia. También se observa la deformidad en los pies (pies cavos). Raramente hay casos de individuos asintomáticos, en algunos de ellos porque aún no se han iniciado los síntomas por su edad, o son de inicio tardío con una progresión de la enfermedad más lenta.

A nivel neurofisiológico se comporta como un patrón axonal a nivel de los nervios periféricos, con descensos en la amplitud de los potenciales evocados motor o sensitivo y discreta disminución o normalidad en la velocidad de conducción nerviosa.

I.6. ASPECTOS GENÉTICOS DEL CMT.

El fenotipo clínico del CMT está causado por mutaciones en diferentes genes que producen las proteínas relacionadas con la estructura y la función del axón y del

cuerpo celular o de la capa de mielina en el nervio periférico. Codifican para proteínas estructurales de la mielina o axón, enzimas y factores de transcripción entre otras.

En el CMT nos encontramos diferentes patrones de herencia, siendo el más frecuente el dominante y en segundo lugar, el ligado al cromosoma X.

En el patrón *autosómico dominante (AD)*, el gen dominante invalida al otro alelo de un locus y el tipo de herencia afecta por igual a hombres como a mujeres; transmiten el carácter a su descendencia con un 50% de riesgo para cada hijo.

Patrón de herencia *autosómico recesiva (AR)* donde se expresa la enfermedad cuando el individuo es homocigoto para el gen mutado (un individuo con dos alelos mutantes) y se manifestará en la descendencia si ambos padres presentan una copia del alelo alterado, con un riesgo de transmitir la enfermedad a sus descendientes en un 25% de los casos.

Herencia *ligada al cromosoma X (X-L)*, donde no hay transmisión hombre-hombre. En este último caso, si la herencia es *recesiva ligada al X*, las mujeres son portadoras asintomáticas y sus hijas tienen el 50% de posibilidades de heredar el gen y ser portadoras y sus hijos el 50% de manifestar la enfermedad, si son *dominante ligada al X*, es suficiente un alelo alterado para causar la enfermedad. En el caso de las mujeres que tienen otro alelo normal presentan menor afectación que los hombres.

Como se dijo anteriormente el diagnóstico genético debe intentar realizarse siempre al sujeto afecto con finalidad diagnóstica, para predecir la evolución clínica o la respuesta a la terapia (diagnóstico genético clínico o farmacogenético), o a un sujeto asintomático para evaluar su riesgo de desarrollar la enfermedad (diagnóstico genético predictivo o de susceptibilidad) y/o de transmitirla a su descendencia (diagnóstico genético familiar para consejo genético) considerando las implicaciones legales y éticas en cada caso (*Bird y Bennett, Ann Neurol 1995; ASHG/ACMG report, Am J Hum Genet 1995; Bird, Neurol Clin 2002*).

En la enfermedad de CMT, por existir una gran heterogeneidad genética, no es posible, en términos de coste/eficiencia, hacer un diagnóstico excluyente de todas las posibles mutaciones en todos los genes conocidos. Por ello, es preciso acotar el campo de estudio en base a los rasgos fenotípicos u otras pistas (patrón de herencia, datos neurofisiológicos, evolución...).

Utilizando con prudencia estos criterios se puede llegar al diagnóstico directo, abordar otro tipo de estrategias como el análisis de ligamiento cuando contamos con varios miembros de la familia para estudio, estudio de homocigosidad en casos de herencia AR o la secuenciación completa del exoma o del genoma completo en otros casos.

El diagnóstico se hace a partir de ADN genómico obtenido de un tejido del sujeto (generalmente células nucleadas de sangre periférica), salvo en el caso de las mutaciones mitocondriales, en las que a veces hay que realizar el estudio genómico en el tejido diana para poner de manifiesto la anomalía molecular subyacente.

A continuación se detalla los 31 genes clonados responsables de los diferentes tipos de CMT descubiertos hasta la actualidad mediante análisis de ligamiento genético (*Pareyson et al, Lancet Neurol 2009; Niemann et al, Neuromolecular Med 2006; Szigeti y Lupski, Eur J Hum Genet 2009; Reilly y Shy, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; Berciano et al, Neurología 2012*) (Tabla I.4):

Nomenclatura	Gen	Locus
CMT1 herencia AD, desmielinizante		
CMT1A	<i>PMP22(duplicación o mutación puntal)</i>	17p11.2-p12
CMT1B	<i>MPZ(P0)</i>	1q22
CMT1C	<i>LITAF</i>	16p13.1-p12
CMT1D	<i>EGR2</i>	10q21.1-q22.1
CMT1F	<i>NEFL</i>	8p21
CMTX forma dominante X-L		
CMTX1	<i>GJB1/Cx32</i>	Xq13.1
CMTX forma recesiva X-L		
CMTX2	<i>Desconocido</i>	Xp22.2
CMTX3	<i>Desconocido</i>	Xp26.3-q27.1
CMTX4	<i>Desconocido</i>	Xq24-q26.1
CMTX5	<i>PRPS1</i>	Xq22.3
DI-CMT herencia AD, intermedio		
DI-CMTA	<i>Desconocido</i>	10q24.1-q25.1
DI-CMTB	<i>DNM2</i>	19p12-p13.2

DI-CMTC	<i>YARS</i>	1p34-p35
DI-CMTD	<i>MPZ</i>	1q22
CMT2 herencia AD, axonal		
CMT2A1	<i>KIF1Bβ</i>	
CMT2A2	<i>MFN2</i>	1p36.2
CMT2B	<i>RAB7</i>	3q21
CMT2C	<i>TPRV4</i>	12q23-q24
CMT2D	<i>GARS</i>	7p15
CMT2E	<i>NEFL</i>	8p21
CMT2F	<i>HSPB1(HSP27)</i>	7q
CMT2G	<i>Desconocido</i>	12q12-13.3
CMT2I/CMT2J	<i>MPZ</i>	1q22
CMT2L	<i>HSPB8(HSP22)</i>	12q24
CMT2K	<i>GDAP1</i>	8q13-q21.1
CMT2M	<i>DNM2</i>	
CMT2N	<i>AARS</i>	
Otros	<i>LMNA</i>	1q21.2
CMT2 herencia AR, axonal		
CMT2B1/AR-CMT2A	<i>LMNA</i>	1q21.2
CMT2B2/AR-CMT2B	<i>MED25</i>	19q13.1-13.3
CMT2H/K	<i>GDAP1</i>	8q13-q21.1
CMT4 herencia AR, desmielinizante		
CMT4A	<i>GDAP1</i>	8q13-q21.1
CMT4B1	<i>MTMR2</i>	11q22
CMT4B2	<i>SBF2/MTMR13</i>	11p15
CMT4C	<i>KIAA1985</i> <i>(SH3TC2)</i>	5q32
CMT4D	<i>NDRG1</i>	8q24.3
CMT4E	<i>EGR2</i>	10q21.1-10q21.2
CMT4F	<i>PRX</i>	19q13.1-q13.2
CMT4G	<i>Desconocido</i>	10q23.2
CMT4H	<i>FGD4</i>	12p11.21q13.11
CMT4J	<i>FIG4</i>	6q21
CCFDN	<i>CTDPI</i>	
HMSN Russe	<i>HK1</i>	
dHMN herencia AD		
dHMN I	<i>Desconocido</i>	7q34-q36
dHMN II	<i>HSPB8(HSP22)</i>	12q24.3
	<i>HSPB1(HSP27)</i>	7q11.21
dHMNV (HMN5A)	<i>GARS</i>	7p15
dHMN (HMN5B)	<i>BSCL2</i>	11q13
dHMN VIIA	<i>Desconocido</i>	2q14
dHMN VIIB	<i>DCTN1</i>	2p13

dHMN AR		
dHMN III	<i>Desconocido</i>	11q13.3
dHMN IV	<i>Desconocido</i>	11q13
dHMN VI (SMARD1)	<i>IGHMBP2</i>	11q13.2-q13.4
dHMN-Jerash	<i>Desconocido</i>	9p21.1-p12
Otros	<i>HSPB1 (HSP27)</i>	7q11.21
Neuropatías recurrentes focales herencia AD		
HNPP	<i>Delección PMP22 o mutacion puntual</i>	17p11.2-12
HNA	<i>SEPT9</i>	17q25

Tabla I.4: Subtipos de CMT y sus genes y/o locus asociados. dHNM: neuropatía motora hereditaria distal; DI: dominante intermedia; HNA: neuralgia amiotrófica hereditaria. (Modificado de Pareyson et al, Lancet Neurol 2009 y Berciano et al, Neurología 2012).

La biopsia de nervio queda relegada para los casos en los que ni la electromiografía (EMG) ni la genética han sido de ayuda. Ha perdido terreno como técnica diagnóstica del enfermo con sospecha de CMT. De hecho, sólo está indicada en casos clínicos complejos, para diagnóstico diferencial o con fines de investigación clínica y con el debido consentimiento informado.

Sin embargo, ha permitido distinguir fisiopatológicamente la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en dos formas: desmielinizante o CMT1 y axonal o CMT2.

En las formas *desmielinizantes* o CMT1, la biopsia del nervio sural pone de manifiesto una pérdida de fibras mielinizadas, des-remielinización segmentaria y proliferación de las células de Schwann en “bulbo de cebolla”. La pérdida de axones mielinizados justifica la semiología polineuropática, la proliferación de las células de Schwann y el engrosamiento de los nervios (neuropatía hipertrófica). La disminución de la velocidad de conducción nerviosa (VCN) se correlaciona con los fenómenos desmielinizantes.

En las formas *axonales* o CMT2, la biopsia del nervio sural demuestra la pérdida de fibras mielínicas gruesas y clusters con variable regeneración y un aumento del número de fibras mielínicas finas. Las fibras existentes presentan fenómenos de atrofia axonal y ocasionales cúmulos intraaxonales de neurofilamentos (*Thomas et al, Neuropathol Appl Neurobiol 1996*), la presencia de desmielinización es muy rara y no se observan bulbos de cebolla.

I.7. ASPECTOS NEUROFISIOLÓGICOS DEL CMT.

El estudio electrofisiológico constituye un método eficaz de valoración de la función e integridad anatómica del sistema nervioso periférico (*Cho et al, Muscle Nerve 2004; England et al, Muscle Nerve 2005*), ya que proporcionan un gran nivel de especificidad (*England et al, Neurology 2005*), permite la determinación de la existencia o no de lesión y el diagnóstico topográfico (siendo de gran ayuda para la diferenciación entre mononeuropatía/multineuropatía/polineuropatía, y por otra parte entre afectación de nervio periférico, unión neuromuscular o músculo). En los cuadros focales permite la localización, establece el carácter de la lesión nerviosa (neuroapraxia, axonotmesis y neurotmesis), el patrón de lesión (axonal/desmielinizante) y la determinación del grado de lesión que puede utilizarse para valoración de la evolución. En cambio tiene un valor limitado a la hora de conocer la causa exacta de la patología nerviosa.

Por todo lo que se ha dicho, los estudios neurofisiológicos son métodos que permiten una evaluación integral de los pacientes con patologías neuromusculares. Contribuyen al diagnóstico de enfermedades de los nervios periféricos y los músculos, a la clasificación de las lesiones del nervio periférico según la patología, permiten el seguimiento del curso espontáneo de estas entidades y de la efectividad del tratamiento. Uno de los aspectos más importante de estos estudios es la capacidad para diferenciar entre dos cambios histopatológicos principales en las fibras nerviosas, como son la lesión axonal de la desmielinizante, que influye enormemente en el pronóstico y tratamiento de las polineuropatías en general.

En el caso concreto de las enfermedades de CMT, los estudios de las VCN permiten evaluar la presencia, el grado y los patrones de conducción de los nervios motores y sensitivos implicados. Una disminución en la VCN proporciona evidencias indirectas de una disfunción en la mielina generalmente considerado como un signo de desmielinización o hipomielinización, aunque también puede deberse a otros mecanismos (*Capasso et al, Clin Neurophysiol 2004*). En casos severos, en los cuáles los miembros inferiores (MMII) presentan ausencia de respuesta valorable o muy baja amplitud del potencial motor, las VCN de miembros superiores (MMSS) son más útiles

porque están menos afectadas. El grado del daño axonal y pérdida de fibras se reflejan en una disminución en la amplitud del potencial de acción compuesto motor (CMAP) y en el del potencial de acción sensitivo (SNAP), de los nervios motores y sensitivos respectivamente. La identificación electrofisiológica del tipo de afectación nerviosa permite guiar los complejos procedimientos de diagnóstico diferencial genéticos.

En un estudio de conducción nerviosa debemos examinar el miembro más dañado en caso de afectación leve o moderada, y el menos dañado, si la afectación es severa. Usualmente en las neuropatías periféricas hereditarias, los nervios en MMII y a nivel distal se alteran antes y con más severidad que los nervios explorados a niveles proximales o en MMSS.

Se debe tener en cuenta que los estudios de conducción sensitiva pueden no evocar SNAP cuando más del 50% de las fibras axonales se encuentran dañadas, mientras que en los estudios de conducción motora puede evocarse respuesta CMAP incluso cuando se encuentran dañadas más del 80% de las fibras motoras (por fenómeno de reinervación colateral a nivel muscular) (*Gutmann et al, Semin Neurol 2005*).

En las neuropatías hereditarias la lentificación de la VCM es uniforme, acusada y simétrica. Estas características en general distinguen a las polineuropatías hereditarias de las adquiridas, donde en esta última es característica la variabilidad en tiempo y espacio de las alteraciones neurofisiológicas y se pueden observar bloqueos de conducción. Las características diferenciales entre hereditarias y adquiridas más importantes en una polineuropatía desmielinizante son (*Katirji, 2007*):

Neuropatía hereditaria

- Lentificación difusa.
- Lentificación simétrica (mínima variabilidad entre nervios adyacentes del mismo brazo o en miembros contralaterales)
- No se observan bloqueos de conducción.
- Mínima dispersión temporal (10-20%) o ausencia de dispersión.

Neuropatía adquirida

- Lentificación multifocal.
- Lentificación asimétrica (las mismas entre nervios adyacentes puede ser de 5 a 10 m/seg).
- Bloqueos de conducción frecuentes.
- Dispersión temporal prominente.

En las primeras investigaciones de pacientes con CMT, los estudios electrofisiológicos revelaron que en el grupo de afectos, la VCM mostraba una distribución bimodal y, se tomó el límite de 38m/s en el nervio mediano para clasificar a los pacientes en 2 tipos principales: CMT1 desmielinizante (marcado enlentecimiento con VCM <38m/s) o CMT2 axonal (VCM>38m/s) que sugiere que el axón está primariamente afectado, además de encontrar disminución de la amplitud del CMAP y del SNAP (*Harding y Thomas, Brain 1980*).

Existen diferentes criterios diagnósticos a la hora de evaluar la afectación desmielinizante o axonal primaria del nervio en un paciente con polineuropatía hereditaria o adquirida. Uno de los primeros fueron los criterios de Cornblath y posteriormente se crearon otros con conceptos más estrictos intentando mejorar la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico, sobre todo de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), como son los de la Academia Americana de Neurología (*American Academy of Neurology, Neurology 1991*), criterios electrodiagnósticos de Nicolas (*Nicolas et al, Muscle Nerve 2002*), criterios de INCAT (*Hughes et al, Ann Neurol 2001*) y otros. El último es la guía en el manejo de la CIDP por la Federación Europea.

Criterios de desmielinización:

En las neuropatías periféricas hereditarias estos criterios nos pueden ayudar en la diferenciación entre patología desmielinizante o axonal, sobre todo cuando el nervio mediano presenta parámetros de conducción motora dudosos. Según el criterio más extendido y utilizado (*Asbury y Cornblath, Ann Neurol 1990; Cornblath et al, Muscle Nerve 1991*) se considera que existe desmielinización cuando se cumple 3 o más criterios de los que se exponen a continuación:

1. Reducción de la velocidad de conducción motora en 2 o más nervios:

- Menos del 80% del límite inferior de la normalidad si la amplitud es mayor del 80% del límite inferior de la normalidad.
- Menos del 70% del límite inferior de la normalidad si la amplitud es menor del 80% del límite inferior de la normalidad.

2. Bloqueo de la conducción o dispersión temporal anormal en uno o más nervios:

- Criterios para bloqueo parcial: menos del 15% de variación de la duración entre la estimulación proximal y distal y una caída mayor del 20% del área o la amplitud del pico negativo entre los sitios de estimulación proximal y distal.
- Criterios para dispersión temporal y posible bloqueo: Cambio de la duración mayor del 15% entre la estimulación proximal y distal y caída mayor del 20% en el área entre sitio proximal y distal.

3. Latencia distal motora prolongada en 2 o más nervios:

- Más del 125% del límite superior de la normalidad si la amplitud es mayor del 80% del límite inferior de la normalidad.
- Latencias mayores del 150% del límite superior de la normalidad si la amplitud es menor del 80% del límite inferior de la normalidad.

4. Ausencia de respuesta F o prolongación de las latencias de las respuestas F en 2 o más nervios:

- Mayor del 120% del límite superior de la normalidad si la amplitud es mayor del 80% del límite inferior de la normalidad.
- Mayor del 150% del límite superior de la normalidad si la amplitud es menor del 80% del límite inferior de la normalidad.

En el *patrón axonal* las VCM son normales o ligeramente reducidas (>38m/s en nervio mediano), disminución de amplitud en CMAP y SNAP y, las latencias distales normales o discretamente aumentadas.

En el caso de que la pérdida de axones distales sea importante, podemos encontrar una VCM en rango desmielinizante. A la hora de interpretar el grado de lentitud de la VCM, deberá tomarse en consideración la amplitud del CMAP, porque una acusada caída de la amplitud del CMAP distal implica pérdida de fibras gruesas dependientes 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 (por ejemplo, la latencia de punto de Erb a músculo deltoides) donde la conducción estará similarmente lentificada en casos de CMT desmielinizante y menos lentificada e incluso preservada en casos de CMT axonal (*Berciano et al, Muscle Nerve 1989; García et al, Neurology 1998; Berciano et al, Neuromuscul Disord 2000; Combarros et al, J Neurol Sci 1983*).

Es frecuente encontrar individuos con CMT primariamente desmielinizante, que posteriormente presentan un patrón axonal. Se ha mostrado que la degeneración axonal secundaria a la desmielinización es la causante de la incapacidad del paciente con formas desmielinizantes de CMT (*Krajewski et al, Brain 2000; Sahenk y Chen, J Neurosci Res 1998*). Y son degeneraciones axonales motoras y sensitivas longitud dependiente del nervio. Se cree que la debilidad provocada por las polineuropatías desmielinizantes es una consecuencia de la disminución de la amplitud del CMAP, más que por la alteración de la VCM (*Berciano y Combarros, Current Opinion in Neurology 2003*), o sea secundaria a la degeneración axonal.

Hay que tener en cuenta que cuando el CMAP está muy disminuido de amplitud, no se puede tipificar con certeza una CMT en desmielinizante o axonal, ya que las fibras que quedan son las más finas y conducen más lentamente. En estos casos, lo más lógico es determinar la VCM en segmentos más proximales o tipificarlos con otro tipo de pruebas como la biopsia de nervio o análisis genético.

En CMT con herencia X-L las alteraciones neurofisiológicas no siguen este esquema, de modo que puede observarse una neuropatía preferentemente axonal o bien de predominio desmielinizante, incluso en miembros de una misma familia (*Harding y Thomas, Brain 1980*). En algunos casos de CMT con herencia X-L, la velocidad no es uniforme, la afectación es más grave en los hombres y la velocidad de conducción distal oscila en rango “intermedio” (entre 25 y 40 m/s para el nervio mediano); sin embargo, en las mujeres la VCM suele estar conservada.

Existen algunas familias en las que la velocidad de conducción muestra un amplio rango de distribución donde se solapan los valores entre CMT1 y CMT2 e impiden clasificarlas dentro de estos grupos, oscilando la velocidad entre 35 y 45 m/s en el nervio mediano, denominándose este grupo CMT intermedio (*Humberston, Acta Neurol Scand 1972; Salisachs, J Neurol 1974; Brust et al, Acta Neurol Scand 1978; Davis et al, J Genet Hum 1978*). Recientemente se han identificado formas intermedias (DI-CMT) con herencia AD que apoyan la existencia de este subgrupo (*Villanova et al, Neuromusc Disord 1998; Verhoeven et al, Am J Hum Genet 2001; Jordanova et al, Am J Hum Genet 2003; Züchner et al, Nature Genet 2005; Nicholson y Myers, Neuromol Med 2006*). En las formas intermedias la VCM se sitúa entre 25 y 45m/s (35-45 m/s según otros autores) del nervio mediano con CMAP reducidos (usualmente segmentos distales) como preservados (usualmente segmentos proximales). Por tanto, la mutación génica causal actúa originando una disfunción tanto del axón como de la célula de Schwann de la mielina, como así hace referencia García en su estudio a una familia española con ataxia espástica recesiva (*García et al, Muscle Nerve 2008*).

I.8. ALGORITMO DIAGNÓSTICO.

Los algoritmos diagnósticos son diferentes según se sospeche un CMT, polineuropatías amiloidóticas familiares, neuropatías sensitivas hereditarias o neuropatía hereditaria con semiología plus (*Grupo de estudio de enfermedades neuromusculares, Sociedad Española de Neurología*).

El enfoque del diagnóstico genético de CMT se debe plantear tras un adecuado estudio clínico, genealógico y neurofisiológico permitiendo una clasificación menos compleja. La clínica va desde formas subclínicas a graves síndromes polineuropáticos deficitarios con pie cavo.

Se trata de tipificar lo más aproximadamente posible el fenotipo del paciente para dirigir la complejidad del diagnóstico genético diferencial. A día de hoy no es todavía coste-efectivo el rastreo indiscriminado de todos los genes implicados en la enfermedad. Esta aproximación masiva sólo se recomienda en casos en los que se hayan descartado los más frecuentemente afectados (*Amato y Reilly, Ann Neurol 2011*).

Se han revisado varios trabajos (*Lupsky, Ann Neurol 2000; Nelis et al Hum Mut 1999; Pareyson, Muscle Nerve 1999; Reilly, J Neurol 1998*) para alcanzar un algoritmo diagnóstico. Y a tal efecto hay realizados estudios de correlación genotipo-fenotipo recientes (*Saporta et al, Ann Neurol 2011*) y guías clínicas orientativas (*Berciano et al, Neurología 2012; El-Abassi et al, PM&R 2014*).

Algoritmo diagnóstico actual de CMT realizado por SEN versión 2013 (*Fig. I.3*):

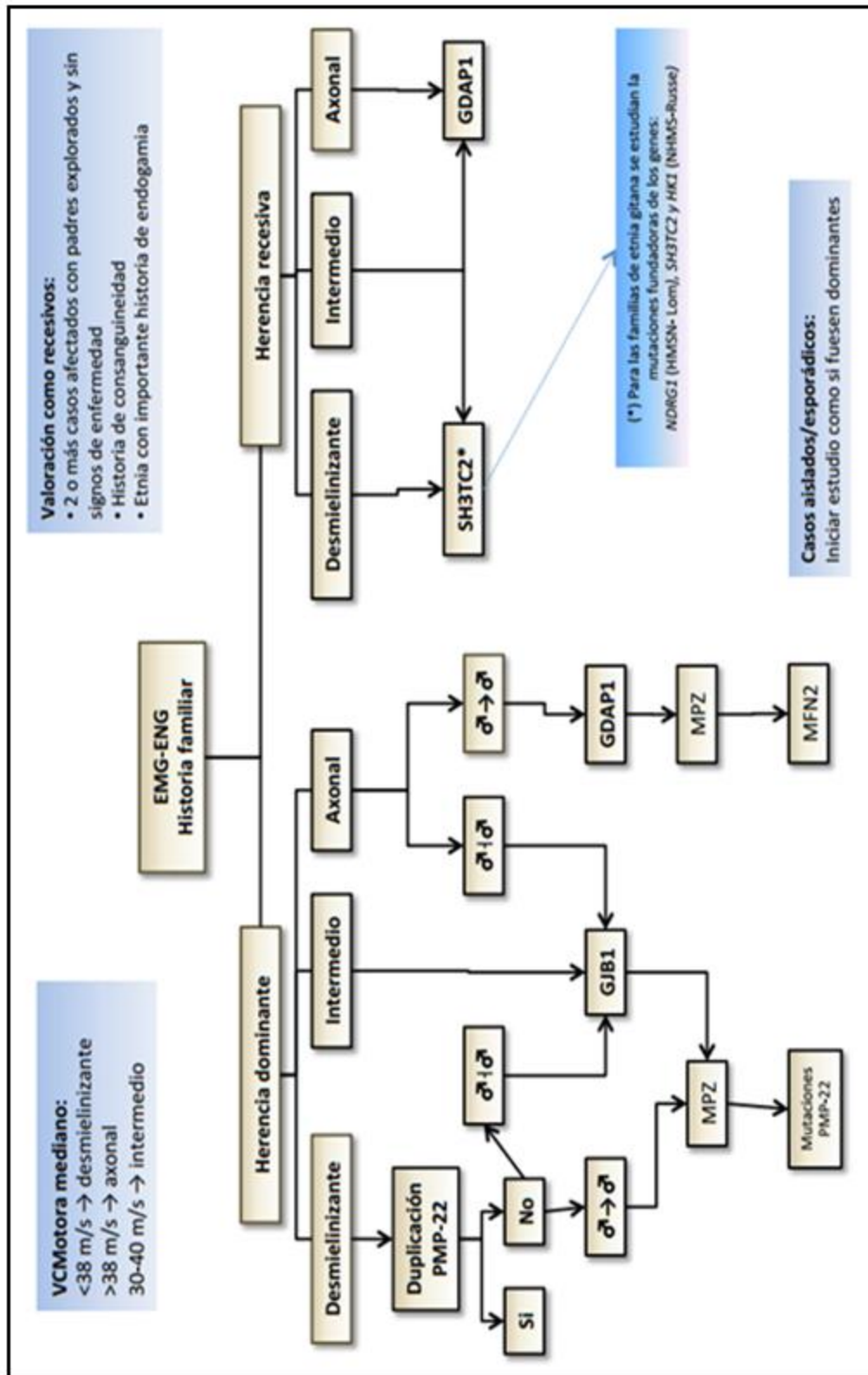


Figura I.3: Algoritmo diagnóstico actual de CMT (modificado de la SEN versión 2013).

I.9. TRATAMIENTO DE LAS NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS HEREDITARIAS.

Las neuropatías hereditarias carecen de tratamiento específico curativo, con lo que existe un tratamiento multidisciplinar conservador que consiste en fisioterapia, así como el uso de férulas antiequino para evitar la marcha en *steppage* o en ciertos casos, cirugía ortopédica. En resumen, un tratamiento sintomático y en el que se debe evitar el consumo de fármacos neurotóxicos y la obesidad (que incrementa la dificultad para caminar) (*Bird, GeneReviews 2014*).

El *tratamiento rehabilitador* de CMT comprende fisioterapia, que debe ser precoz, regular e individualizada, además de aparatos. Permite que la progresión de la enfermedad sea más lenta, sobre todo al mantener la flexibilidad de las articulaciones (la pérdida de fuerza muscular puede causar deformaciones articulares). Para compensar la dificultad para andar, pueden aconsejarse zapatos ortopédicos, férulas y en algunos casos, una intervención quirúrgica.

El papel de la rehabilitación tiene como objetivo aumentar y prolongar el funcionamiento y la movilidad de manera independiente, así como evitar las deformidades y proporcionar el acceso para una integración plena en la sociedad. El tratamiento está orientado a objetivos consensuados con el paciente y la familia y, utiliza diversas modalidades terapéuticas. Por ejemplo el estiramiento músculo-tendinoso para mantener el rango de movimiento articular, lo que es fundamental para prolongar la vida funcional y la autonomía de estos pacientes. La utilización de soportes en las piernas (ortesis o aparatos de marcha) y productos de soporte para la marcha (bastones, andadores, etc.) pueden mejorar o prolongar las posibilidades de caminar. También el uso funcional de las limitaciones de los MMSS (terapia ocupacional). Los ejercicios de resistencia moderada de levantamiento de peso y aeróbicos pueden mejorar la fuerza, la destreza y el rendimiento cardiovascular en personas con enfermedades neuromusculares de desarrollo lento. Y por último, cuando la progresión de la enfermedad impide la movilidad, la prescripción y uso de la silla de rueda eléctrica.

En el *tratamiento quirúrgico ortopédico*, las cirugías sobre tendones y partes blandas podrán aplicarse a muy pronta edad, posponiendo cirugías correctoras de huesos para cuando se haya finalizado el crecimiento. En el CMT el principal problema lo constituyen los pies, realizando los cirujanos ortopédicos osteotomías, alargamientos tendinosos y artrodesis del pie. Estas son las técnicas más ampliamente utilizadas.

Como *tratamientos farmacológicos* aún en investigación se encuentran:

-El ácido ascórbico que promueve la formación de la mielina en cultivos de axones con células de Schwann; también se cree que mejora el fenotipo CMT1A induciendo la remielinización al suprimir la sobreexpresión del PMP22 a través de la inhibición del AMP-c. En un estudio reciente a doble ciego controlado con placebo en niños durante 1 año no se observó mejoría de la VCM al año en los pacientes tratados con ácido ascórbico ni con otras medidas secundarias (fuerza en manos y pies, la capacidad para caminar y escala de calidad de vida) respecto al grupo placebo (*Burns et al, Lancet Neurol 2009*).

-La onapristona, antagonista de la progesterona, reduce la sobreexpresión del PMP22 y mejora el fenotipo de CMT1A en el ratón macho (*Burns et al, Lancet Neurol 2009*).

-Otros como la curcumina, neurotrofina-3, ayuno intermitente...

II. OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

II.1. OBJETIVOS GENERALES.

1.- Evaluar y concretar los parámetros neurofisiológicos y nervios más adecuados para el control evolutivo del paciente con CMT y su relación con las escalas existentes actualmente como es el CMTNS (primera y segunda versión).

2.- Diseñar una tabla de parámetros neurofisiológicos más eficiente acorde al grado de discapacidad clínica del paciente con CMT y que, aporte un valor de peso en el control evolutivo.

3.- Optimizar el protocolo de diagnóstico neurofisiológico previo al genético en relación con las guías diagnósticas vigentes en la actualidad.

4.- Estudiar posibles asociaciones entre los grados de discapacidad clínica, tiempo de evolución, edad y progresión entre otros, con el estudio neurofisiológico.

II.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

5.- Describir el perfil genético de CMT en Las Palmas.

6.- Evaluar la expresividad diferencial clínica entre familias y entre miembros de la misma familia con la misma alteración genética.

7.- Correlacionar la clínica con la electroneurografía en dichos pacientes. Detectar y analizar la concordancia entre variabilidad clínica y electroneurográfica.

8.- Establecer y analizar los diferentes parámetros neurofisiológicos con los perfiles genéticos de cada paciente. Orientar hacia un patrón desmielinizante o axonal para el diagnóstico y afinar el tipo de CMT en función de los resultados en la electroneurografía.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.1. POBLACIÓN A ESTUDIO.

Los pacientes son remitidos desde diferentes especialidades, siendo la mayoría de ellos de Neurología y Traumatología de cualquier hospital en la provincia de Las Palmas.

Todos fueron derivados con sospecha clínica de neuropatía hereditaria.

El paciente remitido, denominado caso índice, es el primero en realizarse estudio completo. En caso de diagnóstico positivo, posteriormente se estudian también a sus familiares en primer grado.

A cada paciente y a sus familiares, posiblemente afectados, se les hizo una entrevista individualizada para recabar información acerca de su historia familiar y clínica; posteriormente se les realizó exploración neurológica. Se les pidió estudio genético y se remitieron, tanto al caso índice como a los posibles familiares afectados de CMT, al Servicio de Neurofisiología para la realización de un estudio neurofisiológico.

Todos los pacientes del estudio firmaron un consentimiento informado específico de la Unidad de Genética Clínica para procedimientos diagnósticos, recogida y análisis de datos.

III.2. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizó un estudio descriptivo transversal y retrospectivo, sobre una muestra consecutiva de pacientes pertenecientes al ámbito hospitalario y remitidos para su estudio neurológico, genético y neurofisiológico por presentar algún síntoma o signos propios de neuropatía periférica hereditaria.

Se englobaron a los pacientes en función de una serie de requisitos:

- **Criterios de inclusión:**

1. El periodo de estudio abarcó desde inicios del año 2008 y finalización en el 2012. Durante este tiempo se recogieron datos clínicos, genéticos y neurofisiológicos.

2. Desde la Unidad de Genética Clínica los pacientes fueron captados desde diferentes especialidades cumpliendo con los requisitos de selección de posible alteración neuropática hereditaria como son la debilidad muscular distal progresiva, simetría, inicio en las primeras décadas y/o deformidad ósea en los pies.

3. A todo individuo con sospecha clínica de neuropatía periférica hereditaria se le incluyó un estudio neurofisiológico a ciegas, es decir, el neurofisiólogo que realiza la prueba no conoce ningún dato clínico o genético previo realizado al paciente.

4. Todo familiar de primer grado del caso índice con clínica compatible con neuropatía periférica hereditaria.

- **Criterios de exclusión:**

1. Pacientes con enfermedades sistémicas potencialmente susceptibles de provocar complicaciones neurológicas como diabetes, LES...

2. Pacientes a los que se les diagnosticó una neuropatía no hereditaria, excluyéndolos posteriormente del estudio.

3. Individuos que, tras el estudio neurofisiológico, presentaron parámetros normales, descartando patología nerviosa periférica en el momento del estudio y genética negativa pese a historia familiar positiva.

III.3. ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA.

Los pacientes fueron sometidos a una anamnesis e historia clínica que comprendía antecedentes familiares y personales valorando los síntomas del inicio y los posteriores hasta el momento del estudio. Se indican a continuación los apartados contemplados.

III.3.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS.

- Datos demográficos del paciente.
- Anamnesis familiar.

III. 3.2. DATOS CLÍNICOS.

- Valoración de los síntomas y edad de aparición de los mismos.
- Se preguntó a los enfermos por la existencia de otros síntomas no clásicos como torpeza motora, calambres, deformidades...

III.4. EXPLORACIÓN FÍSICA NEUROLÓGICA.

Se realizó la exploración clínica neurológica siempre por el mismo neurólogo valorando:

- Posibles asociaciones con la neuropatía de cifosis, hipoacusia, ptosis, temblor, esquizofrenia, escoliosis, atrofia óptica, ausencia de cejas, ataxia, nistagmus, labios deformados, atrofia de lengua, retraso mental..
- En la valoración de la fuerza se estudió el balance muscular de músculos proximales como distales tanto de MMSS como MMII. Se exploraron posibles atrofias.
- Se exploró la sensibilidad al tacto, nociceptiva y vibratoria; los reflejos en diferentes lugares y si se objetivaba hipertrofia de nervios auricular o cubital.

Para dicha evaluación neurológica de cada paciente se utilizó un protocolo diseñado por el Servicio de Genética Clínica del CHUIMI (Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil) *Fig III.1.*

A DATOS EPIDEMIOLOGICOS

DATOS DEL PACIENTE

CMT - .

Apellidos _____
 Nombre _____
 Fecha Nacimiento _____ Sexo M F
 Fecha Cumplimentación _____ Edad _____
 Lugar de Nacimiento Población _____
 Isla/Provincia _____
 País _____
 Remitido desde Neurólogo Materno Infantil Hospital Dr. Negrín
 Hospital Insular Centro de Salud
 Pediatra CS Médico de fam. Tocólogo Genética Familiar
 Actualmente atendido en _____ Por Dr./Dra. _____

Historia clínica _____

Caso Índice SI NO

Teléfono _____

Teléfono _____

ANAMNESIS FAMILIAR

Padre
 Nombre _____ Apellidos _____
 Fecha de Nacimiento _____
 Lugar de Nacimiento Población _____
 Isla/Provincia _____
 País _____
 Presenta alguna manifestación Neurológica Compatible SI NO NO SABE
 Vive SI NO Fecha de Fallecimiento _____ Causa _____
 Registrado SI NO

Madre
 Nombre _____ Apellidos _____
 Fecha de Nacimiento _____
 Lugar de Nacimiento Población _____
 Isla/Provincia _____
 País _____
 Presenta alguna manifestación Neurológica Compatible SI NO NO SABE
 Vive SI NO Fecha de Fallecimiento _____ Causa _____
 Registrado SI NO

Consanguinidad NO SI Primos her. Primos 2° Primos 3°

Apellidos Padre _____

Apellidos Madre _____

CMT - .	
<p>Abuelo Pat. Nombre _____ Apellidos _____</p> <p><input type="checkbox"/> Fecha de Nacimiento _____</p> <p>Lugar de Nacimiento Población _____</p> <p style="padding-left: 100px;">Isla/Provincia _____</p> <p style="padding-left: 100px;">País _____</p> <p>Presenta alguna manifestación Neurológica Compatible <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE</p> <p>Vive <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Fecha de Fallecimiento _____ Causa _____</p> <p>Registrado <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</p>	
<p>Abuela Pat. Nombre _____ Apellidos _____</p> <p><input type="checkbox"/> Fecha de Nacimiento _____</p> <p>Lugar de Nacimiento Población _____</p> <p style="padding-left: 100px;">Isla/Provincia _____</p> <p style="padding-left: 100px;">País _____</p> <p>Presenta alguna manifestación Neurológica Compatible <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE</p> <p>Vive <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Fecha de Fallecimiento _____ Causa _____</p> <p>Registrado <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</p> <p>Consanguinidad <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Primos her. <input type="checkbox"/> Primos 2° <input type="checkbox"/> Primos 3°</p>	
<p>Abuelo Mat. Nombre _____ Apellidos _____</p> <p><input type="checkbox"/> Fecha de Nacimiento _____</p> <p>Lugar de Nacimiento Población _____</p> <p style="padding-left: 100px;">Isla/Provincia _____</p> <p style="padding-left: 100px;">País _____</p> <p>Presenta alguna manifestación Neurológica Compatible <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE</p> <p>Vive <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Fecha de Fallecimiento _____ Causa _____</p> <p>Registrado <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</p>	
<p>Abuela Mat. Nombre _____ Apellidos _____</p> <p><input type="checkbox"/> Fecha de Nacimiento _____</p> <p>Lugar de Nacimiento Población _____</p> <p style="padding-left: 100px;">Isla/Provincia _____</p> <p style="padding-left: 100px;">País _____</p> <p>Presenta alguna manifestación Neurológica Compatible <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE</p> <p>Vive <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Fecha de Fallecimiento _____ Causa _____</p> <p>Registrado <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</p> <p>Consanguinidad <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Primos her. <input type="checkbox"/> Primos 2° <input type="checkbox"/> Primos 3°</p>	

B DATOS CLÍNICOS

CMT - .

Antecedentes familiares: SI NO

Edad aparición primer síntoma _____ Síntoma _____

Edad primera consulta _____ Síntoma _____

1 Caídas al empezar a caminar SI NO Edad de aparición _____

2 Dificultad para manejar las manos SI NO Edad de aparición _____

3 Calambres en pies SI NO Edad de aparición _____

4 Calambres en manos SI NO Edad de aparición _____

5 Deformidad en pies SI NO Dedos en martillo Pies cavos

6 Deformidad en manos SI NO

7 Marcha en stepagge SI NO

Balance muscular

<u>EES</u>	<u>Derecho</u>	<u>Izquierdo</u>	<u>EEII</u>	<u>Derecho</u>	<u>Izquierdo</u>
Deltoides	___/5	___/5	Psoas	___/5	___/5
Biceps	___/5	___/5	Cuadriceps	___/5	___/5
Triceps	___/5	___/5	Tibial	___/5	___/5
Extensor Carpo	___/5	___/5	Gemelos	___/5	___/5
Extensores de los dedos	___/5	___/5	Triceps crural	___/5	___/5
Flexores de los dedos	___/5	___/5			
Oponente del pulgar	___/5	___/5			
Separador de los dedos	___/5	___/5			

Atrofia

- | | | | |
|-----|--|------|--|
| EES | <input type="checkbox"/> Eminencia tenar | EEII | <input type="checkbox"/> Tibiales anteriores |
| | <input type="checkbox"/> Eminencia hipotenar | | <input type="checkbox"/> Cuadriceps |
| | <input type="checkbox"/> Interoseos | | <input type="checkbox"/> Gemelos |

Sensibilidad

- | | | | | | |
|------------|--------------------------------------|-----|-----------------------------------|------|-----------------------------------|
| Tacto | <input type="checkbox"/> Normal | EES | <input type="checkbox"/> Proximal | EEII | <input type="checkbox"/> Proximal |
| | <input type="checkbox"/> Hipoestesia | | <input type="checkbox"/> Disatal | | <input type="checkbox"/> Disatal |
| | <input type="checkbox"/> Anestesia | | <input type="checkbox"/> Total | | <input type="checkbox"/> Total |
| Dolor | <input type="checkbox"/> Normal | EES | <input type="checkbox"/> Proximal | EEII | <input type="checkbox"/> Proximal |
| | <input type="checkbox"/> Hipoestesia | | <input type="checkbox"/> Disatal | | <input type="checkbox"/> Disatal |
| | <input type="checkbox"/> Anestesia | | <input type="checkbox"/> Total | | <input type="checkbox"/> Total |
| Vibratoria | <input type="checkbox"/> Normal | EES | <input type="checkbox"/> Proximal | EEII | <input type="checkbox"/> Proximal |
| | <input type="checkbox"/> Hipoestesia | | <input type="checkbox"/> Disatal | | <input type="checkbox"/> Disatal |
| | <input type="checkbox"/> Anestesia | | <input type="checkbox"/> Total | | <input type="checkbox"/> Total |

CMT - .			
Reflejos	<u>EES</u>	Biceps	<input type="checkbox"/> Arreflexia <input type="checkbox"/> Hiporreflexia <input type="checkbox"/> Hiperreflexia <input type="checkbox"/> Normal
		Triceps	<input type="checkbox"/> Arreflexia <input type="checkbox"/> Hiporreflexia <input type="checkbox"/> Hiperreflexia <input type="checkbox"/> Normal
		Estiloradial	<input type="checkbox"/> Arreflexia <input type="checkbox"/> Hiporreflexia <input type="checkbox"/> Hiperreflexia <input type="checkbox"/> Normal
			<input type="checkbox"/> Auricular <input type="checkbox"/> Cubital <input type="checkbox"/> NO Hipertrófia
Otros Datos Clínicos			
<input type="checkbox"/> Cifosis	<input type="checkbox"/> Escoliosis	<input type="checkbox"/> Nistagmus	
<input type="checkbox"/> Hipoacusia	<input type="checkbox"/> Atrófia Optica	<input type="checkbox"/> Labios deformados	
<input type="checkbox"/> Ptosis	<input type="checkbox"/> Ausencia de cejas	<input type="checkbox"/> Atrofia de lengua	
<input type="checkbox"/> Temblor	<input type="checkbox"/> Ataxia	<input type="checkbox"/> Retraso mental	
<input type="checkbox"/> Esquizofrenia	<input type="checkbox"/> _____		
OBSERVACIONES			

Fig III.1: Protocolo de valoración neurológica usado en el Servicio de Genética Clínica.

III.5. DIAGNÓSTICO GENÉTICO.

Existe una amplia heterogeneidad fenotípica y genotípica en la enfermedad de CMT. Por un lado, la misma forma clínica puede tener defectos genéticos distintos y por otro lado el mismo defecto genético puede manifestarse con fenotipos distintos (por ejemplo CMT1 o EDS). También anomalías diferentes del mismo locus pueden dar como resultado entidades clínicas absolutamente diversas en cuanto gravedad y pronóstico. Así, por ejemplo, en el caso del gen *PMP-22*, su alteración genética puede dar lugar a la neuropatía tipo CMT1 en caso de duplicación, a la neuropatía con hipersensibilidad a la compresión en caso de delección, y a una neuropatía tipo Déjèrine-Sottas, mucho más grave, en caso de mutación puntual ([Zarranz, 2008](#)).

Se estudiaron diferentes genes dependiendo de si la afectación que presentaba el individuo era desmielinizante o axonal y también en función del tipo de herencia AD, AR o X-L.

III.5.1. AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DEL ADN GENÓMICO.

De cada paciente a estudio se tomó, mediante punción en vena antecubital, una muestra de 10 ml de sangre periférica anticoagulada con EDTA tripotásico.

El ADN fue aislado a partir de células nucleadas presentes en la sangre periférica usando un procedimiento estándar basado en la extracción con fenol/cloroformo/alcohol isoamílico ([Sambrook et al, 1989](#)). Se describe a continuación brevemente el procedimiento. Tras someter a la sangre total a una lisis hemática mediante una solución hipotónica, el pellet celular de leucocitos es lisado en presencia de SDS durante un periodo mínimo de 30 minutos en agitación. Seguidamente, el lisado es extraído dos veces consecutivas con una solución de fenol: cloroformo: isoamílico pudiéndose finalmente aislar el ADN genómico libre de proteínas y ARN. El ADN es finalmente precipitado en etanol absoluto en presencia de acetato sódico y, tras su lavado en etanol 70%, es disuelto en 500µl de Tris: EDTA y guardado a 4°C en la genoteca, especialmente diseñada para este estudio de investigación.

III.5.2. ANÁLISIS GENÉTICO DE DUPLICACIONES/DELECCIONES EN EL GEN *PMP22*.

El estudio del número de copias del gen *PMP22* se realizó mediante tecnología MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*). La MLPA usa de forma consecutiva la hibridación específica de sondas y la amplificación posterior de los fragmentos hibridados por PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa); los amplicones son finalmente separados, detectados y cuantificados mediante electroforesis capilar en un secuenciador automático. Cada sonda consiste en dos oligonucleótidos que unen regiones adyacentes suficientemente cercanas como para ser ligadas enzimáticamente. En contraste con una PCR Multiplex estándar, la MLPA hace uso de un solo par de *primers* (uno de ellos marcado con fluoróforo) haciendo de ello un método sumamente robusto.

Se usaron las sondas MLPA-CMT1A (P033B) (*MRC Holland*) siguiendo protocolo estándar. Tras la descongelación de las sondas, se procede a su desnaturalización y a la hibridación de las mismas con el ADNg de cada paciente en un termociclador (Icycler, Biorad) a 60°C durante 18 horas consecutivas. Posteriormente, se procede a la ligación entre sondas homólogas mediante el uso de una Ligasa actuando a 54°C durante 15 minutos. La amplificación común por PCR se realiza usando un perfil térmico único de 35 ciclos: 95°C (30seg); 60°C (30seg); 72°C (60seg). Tras un paso final de 72°C (20 min), los amplicones son sometidos a separación electroforética en un secuenciador (ABI 3130) durante 1 hora a 10KV de tensión.

Los datos crudos son analizados mediante el uso del software Coffalyser identificando la presencia de duplicación o delección del gen *PMP22*. En total se usan 38 sondas diferentes cubriendo los 5 exones del gen así como múltiples sondas control extragénicas.

III.5.3. SECUENCIACIÓN DE GENES CONCRETOS.

En todos los casos se siguió un protocolo similar consistente en la amplificación robusta y específica de cada exón (incluyendo las zonas intrónicas adyacentes) por PCR seguido de su purificación y secuenciación automática (ABI 3130) mediante metodología Sanger (Big Dye, Applied Biosystem).

Las secuencias fueron analizadas con el software SeqScape 2.5 mediante comparación con las secuencias consenso depositadas en NCBI.

III.6. EXAMEN NEUROFISIOLÓGICO.

Los pacientes fueron derivados a nuestro Servicio con el diagnóstico de estudio genético sin filiar, por lo cuál se trató de un estudio a ciegas.

Todos los pacientes fueron sometidos a un estudio neurofisiológico.

Para realizar la prueba neurofisiológica el paciente se acuesta confortablemente en una cama de exploración y en posición de decúbito supino.

Para alcanzar los objetivos antes mencionados, se diseñó un protocolo de actuación neurofisiológica realizando electroneurografía (ENG) de ambas extremidades y en ambos lados a nivel motor de los nervios mediano, cubital y peroneo común. Posteriormente se realizó ENG sensitiva de los nervios mediano, cubital y sural también de ambos lados en todos los casos.

III.6.1. EQUIPO.

Para el estudio electrofisiológico se utilizó un electromiógrafo con características estandarizadas según la UE (Unión Europea).

Se utilizó el mismo aparato con todos los pacientes a estudio.

El equipo electromiográfico utilizado fue el FEDELEC Synergy Version 12.3 (Viasys Healthcare UK Ltd. 5 Channel License).

El análisis de las variables es automático. En el FEDELEC se utiliza el programa de comparación de señales de Scandinavian Electrophysiologic Software (Stephan and Eric Stålberg). Este programa permite medir las latencias, amplitudes y área de los potenciales de los nervios a estudio.

En dicho electromiógrafo las latencias, amplitudes y áreas fueron medidas automáticamente por el programa de estudio de conducción nerviosa incorporado al equipo. Al aparecer la señal en la pantalla del osciloscopio el programa posiciona automáticamente sus cursores y proyecta en la pantalla los valores de las variables y los cálculos de los porcentajes; siendo modificadas si no están correctamente colocadas.

III.6.2. CONDICIONES TÉCNICAS.

Los filtros de bajas frecuencias están colocados a 2Hz o menos y los de alta frecuencia a 10KHz o más en condiciones motoras y 20Hz o menos en baja frecuencia y 2KHz o más en altas frecuencias en condiciones sensitivas (*Aminoff, 1998*).

Este requisito técnico es de importancia capital para:

- Obtener potenciales de amplitud máxima.
- Garantizar una reproductibilidad adecuada.
- Poder comparar latencias, amplitudes y áreas entre una exploración y otra.

Única contraindicación para la realización de la electroneurografía es la de ser portador de marcapaso o desfibrilador que, en nuestro estudio, no se dio en ningún caso.

III.6.2.1. Estimulación eléctrica del nervio:

Para estimular el nervio se usaron electrodos de superficie que están hechos de una placa de plata de 0.5cm de diámetro. Los electrodos estimuladores constan de un cátodo (polo negativo) y un ánodo (polo positivo). Estos electrodos son los más utilizados para los estudios de conducción nerviosa motora de los nervios periféricos.

La zona de piel a estimular se preparó previamente mediante limpieza para disminuir al máximo la impedancia de la piel y en ocasiones se añadió gel al electrodo para un mejor contacto con la piel.

Se utilizaron estimuladores de corriente que van de 0 a 100 mA, que no causan ningún riesgo para el paciente, aplicando impulsos con una duración 0.1 ó 0.2 milisegundos y a una frecuencia de 1Hz. Se empleó el uso de corriente porque es un valor más constante que el voltaje, aumentándola progresivamente hasta obtener una respuesta de amplitud supramaximal.

Un estímulo umbral solamente obtiene una respuesta en algunos, pero no en todos los axones contenidos en el nervio. Un estímulo maximal activa todo el grupo de axones, de forma que un aumento posterior en la intensidad del impulso no produce un aumento adicional en la amplitud del potencial evocado. Una intensidad supramaximal

del 20 al 30% superior a la maximal, garantiza la activación de todos los axones nerviosos que inervan el músculo registrado.

Se dispone el electrodo de estímulo en la dirección del nervio con el cátodo dispuesto hacia el músculo donde se registra.

III.6.2.2. Registro:

En los registros electroneurográficos se utilizaron electrodos de superficie tipo cazoleta de 9mm de diámetro impregnados con pasta electrolítica para el estudio de conducción nerviosa motora o electrodos tipo barra para la sensitiva. Para disminuir la resistencia de la piel se procedía a la limpieza de la superficie de contacto con alcohol.

Para el estudio motor el electrodo activo se colocó sobre la parte del músculo dependiente del nervio a estudio y la referencia en el tendón o hueso de forma sistemática siempre en los mismos lugares para cada nervio y paciente. El registro de los potenciales de acción requiere un par de electrodos de superficie: uno activo sobre el vientre muscular y otro indiferente colocado sobre el tendón.

La colocación siempre igual de los electrodos garantiza:

1. La reproductibilidad en términos anatómicos y por tanto electrofisiológicamente, incluso cuando cambia el examinador.
2. El potencial motor obtenido en esta zona consigue una mayor exactitud y precisión de las variables amplitud y área.

En los estudios de conducción nerviosa se tuvieron en cuenta las variables que pueden modificar los datos como:

Temperatura: La temperatura ambiente de la habitación se mantuvo entre 20 y 25 °C, estando la T^a del paciente en piel a 32-35 °C.

Edad: Para ello se tomaron las tablas de valores de normalidad según la edad. La velocidad de conducción tiene la mitad del valor de los adultos en los recién nacidos a término y alcanza el rango normal de los adultos aproximadamente a los 6 años. Y sobre los 30-40 años tienden a comenzar a disminuir minimamente, caídas de menos de 10m/seg a los 60 años o incluso a los 80 años.

III.6.2.3. Tierra:

Colocación de electrodo de tierra con escasa actividad eléctrica en el muslo o antebrazo dependiendo del lugar donde se estuviera estimulando y registrando en ese momento.

III.6.3. INTERPRETACIÓN.

III.6.3.1. Estudios de conducción nerviosa MOTORA.

En los estudios de conducción nerviosa motora, el nervio se estimuló en dos ó más puntos a lo largo de su curso, con el ánodo de 3cm proximal al cátodo. La despolarización bajo el cátodo produce la generación de un potencial de acción nervioso, es decir CMAP; mientras que la hiperpolarización bajo el ánodo tiende a bloquear la propagación del impulso nervioso.

Con estos estudios se valoraron tras la obtención de los CMAP los siguientes parámetros (*Oh, Clinical Electromyography 2003*) (*Fig. III.2, III.3, III.4 y III.5*):

III.6.3.1.1. Latencia distal (LD)

Es el tiempo de conducción del nervio desde que comienza el impulso eléctrico hasta la deflexión del CMAP. La latencia consta de dos componentes: 1) tiempo de conducción nervioso, desde el punto del estímulo hasta el nervio terminal y 2) tiempo de transmisión neuromuscular, desde el axón terminal hasta la placa motora, incluyendo el tiempo requerido para la generación del CMAP. El tiempo que transcurre hasta el inicio del CMAP es una medida de las fibras motoras que conducen más rápidamente. La latencia desde el punto de estímulo más distal al músculo incluye no sólo el tiempo de conducción del nervio, sino también el tiempo de transmisión neuromuscular. Se mide en milisegundos (ms). No se realizó el cálculo del Índice de Latencia Terminal porque la distancia rondaba los 6cm en MMSS, sin concretar en todos los casos del estudio.

III.6.3.1.2. Velocidad de conducción motora (VCM)

Para medir el tiempo de conducción nervioso motor se debe eliminar el tiempo de la transmisión neuromuscular y el de generación del potencial de acción muscular.

Por ello, la diferencia de latencia entre las dos respuestas obtenidas por estimulación en dos puntos separados, excluye los dos componentes comunes a ambos estímulos. La velocidad de conducción se deriva como la relación entre la distancia desde un punto de estimulación al siguiente y la correspondiente diferencia de latencia. Para ello se determina la longitud del segmento nervioso, estimado con la distancia superficial a lo largo del curso del nervio. Se calcula dividiendo la distancia entre dos puntos por el tiempo que tarda en recorrerla (espacio/tiempo). Se mide en metros por segundo (m/s).

La velocidad de conducción que se mide refleja la velocidad de conducción de las fibras nerviosas motoras más rápidas (fundamentalmente son las de gran tamaño).

III.6.3.1.3. Amplitud

La amplitud es la diferencia de potencial de la respuesta del CMAP medido desde la base del CMAP hasta el pico. La amplitud representa el número de fibras que se encuentran estimuladas. Se mide en milivoltios (mV).

III.6.3.1.4. Onda F:

La respuesta F descrita inicialmente por Magladery y McDougal (*Magladery y McDougal, Bulletin of Johns Hopkins Hospital 1950*) es la respuesta tardía obtenida en el músculo inervado tras un estímulo eléctrico supramaximal.

Esta onda ocurre después del potencial motor directo o respuesta M y se ha observado la importancia de su valor en el CMT desde hace muchos años (*Kimura, Neurology 1974*).

Esta respuesta es debida a la descarga recurrente de neuronas motoras activadas antidrómicamente.

Se realizó la onda F en el nervio cubital a nivel de muñeca y del peroneo común en tobillo de ambas extremidades.

Del potencial obtenido se valoró la latencia, frecuencia (dan una idea de la excitabilidad de la neurona motora). La latencia es medida desde el artefacto de estímulo hasta el comienzo del potencial evocado en ms.

Un nervio desmielinizado produce una latencia incrementada de la onda.

Las condiciones del registro de la onda F se realizaron con sensibilidad de 500 μ V y barrido de 50ms en MMSS y 100ms en MMII.

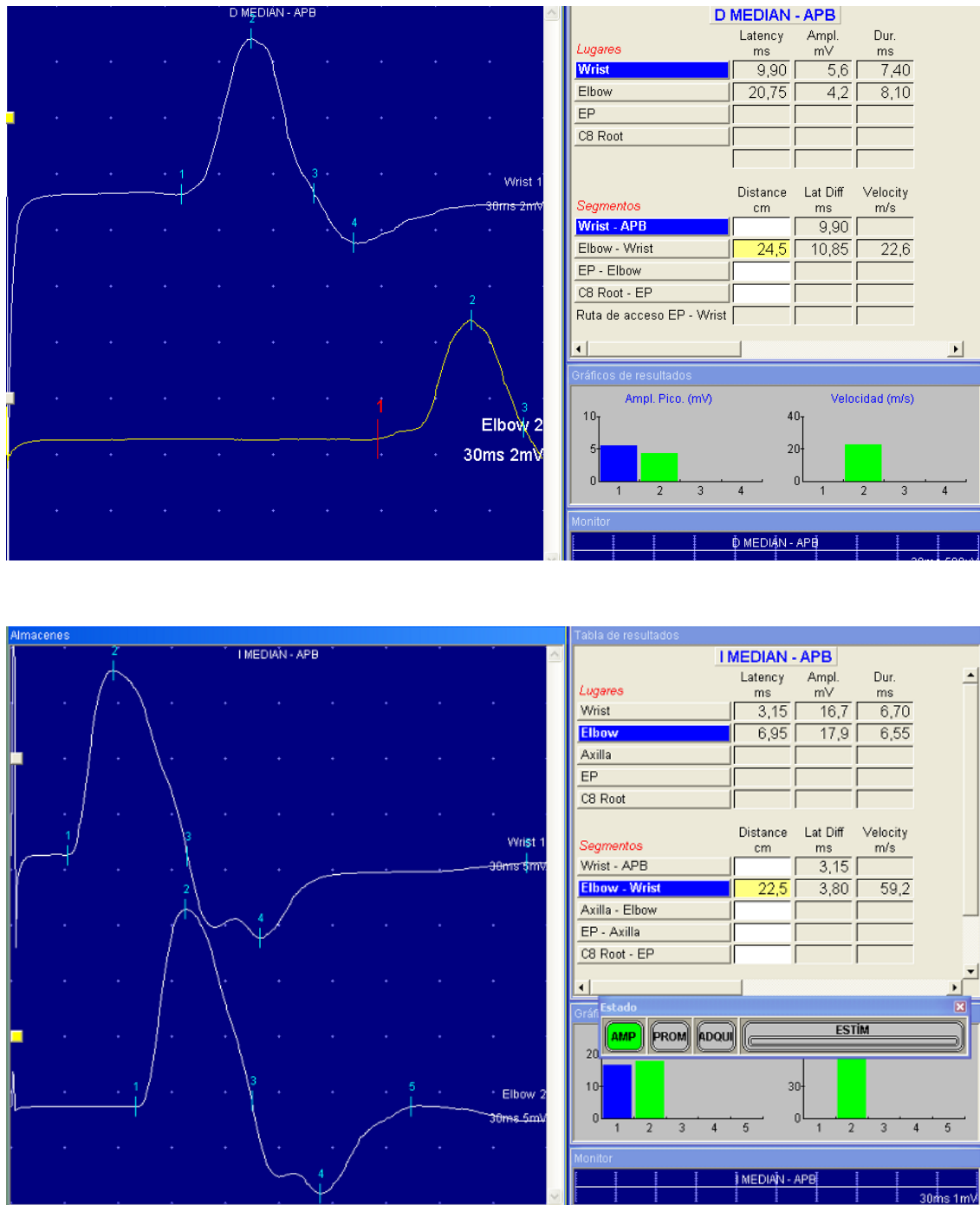


Fig III.2: *Parámetros motores del nervio mediano en un paciente con CMT1A (figura superior) y normal (figura inferior).*

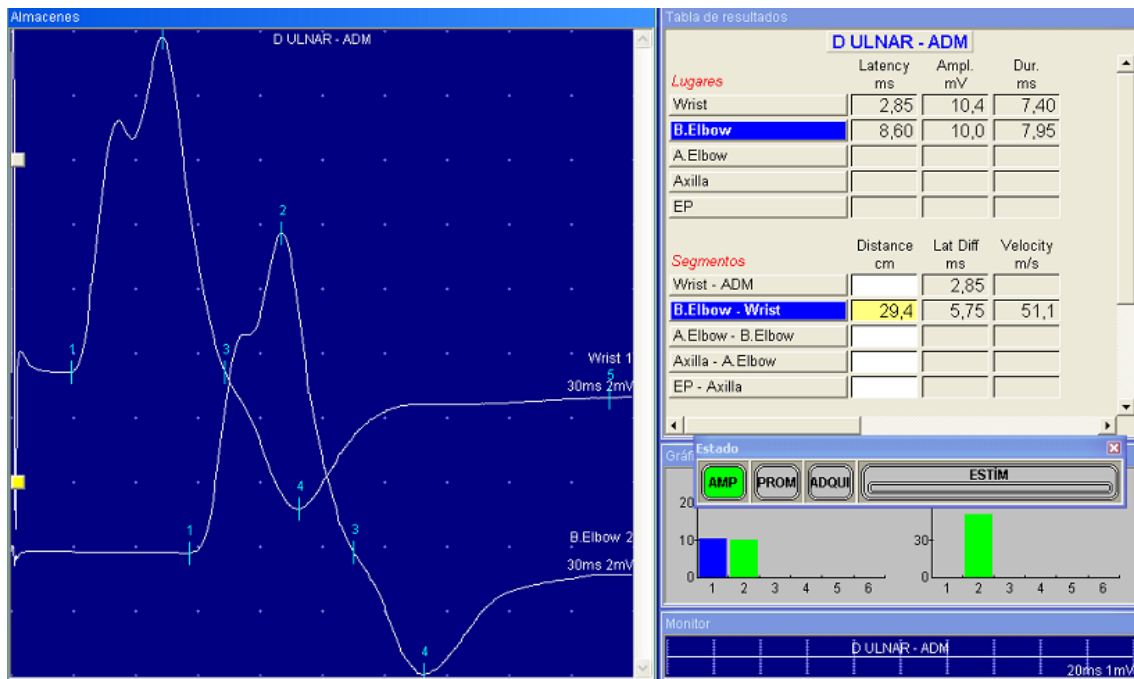
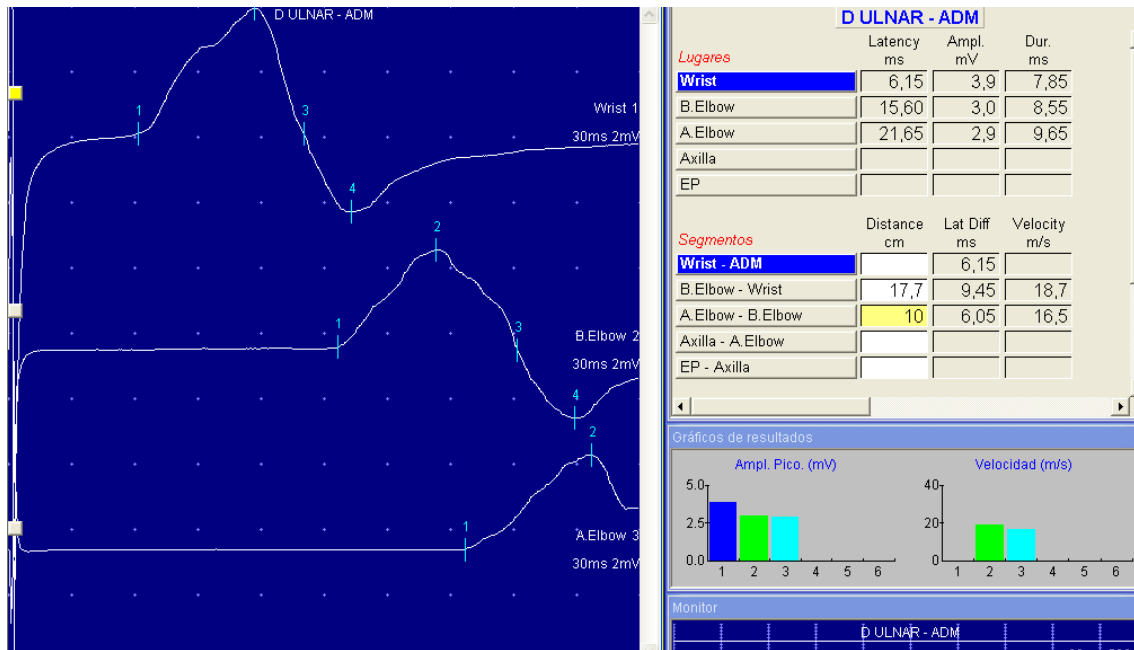


Fig III.3: *Parámetros motores del nervio cubital en un paciente con CMT1A (figura superior) y normal (figura inferior).*

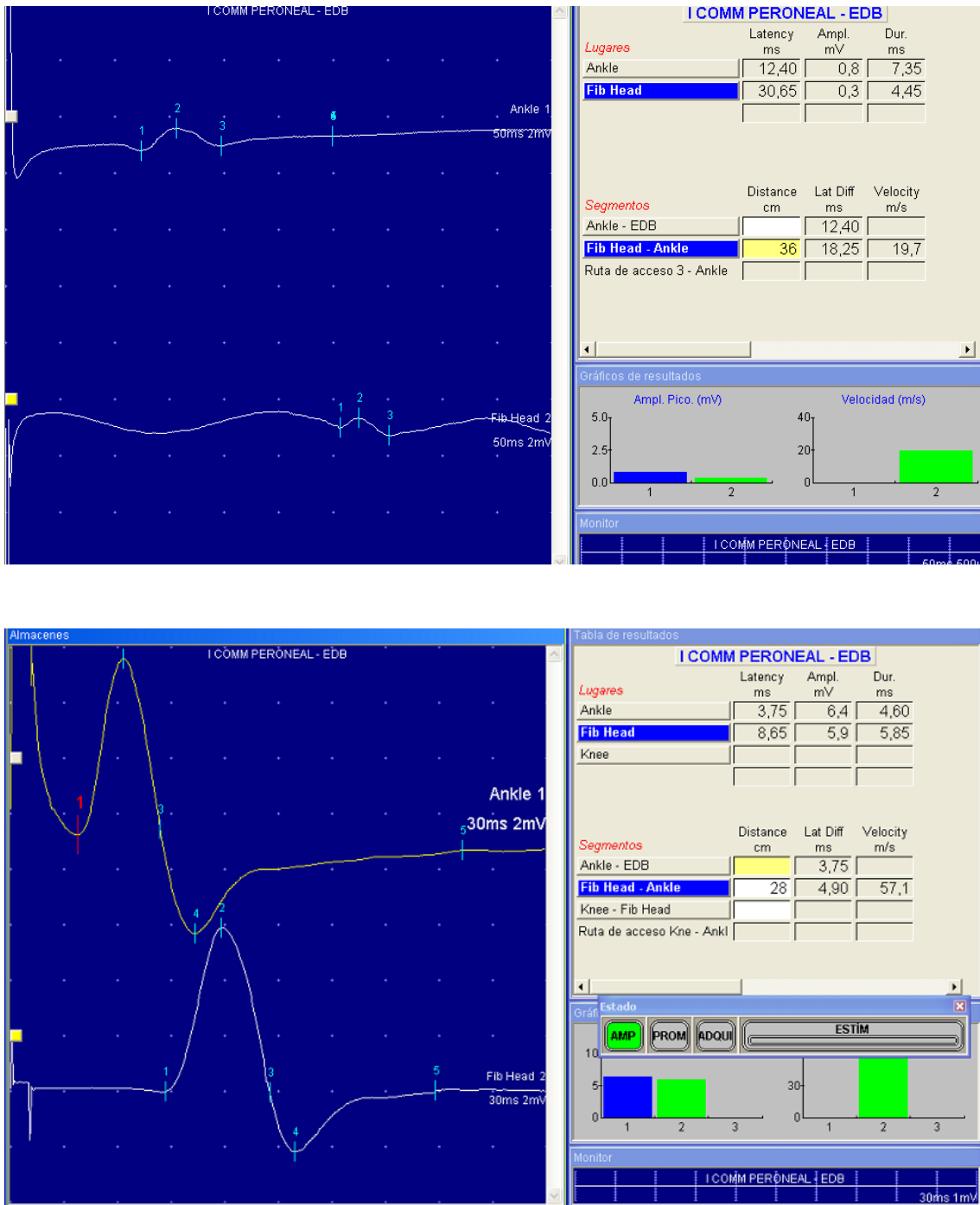


Fig III.4: *Parámetros motores del nervio peroneo común en un paciente con CMT1A (figura superior) y normal (figura inferior).*

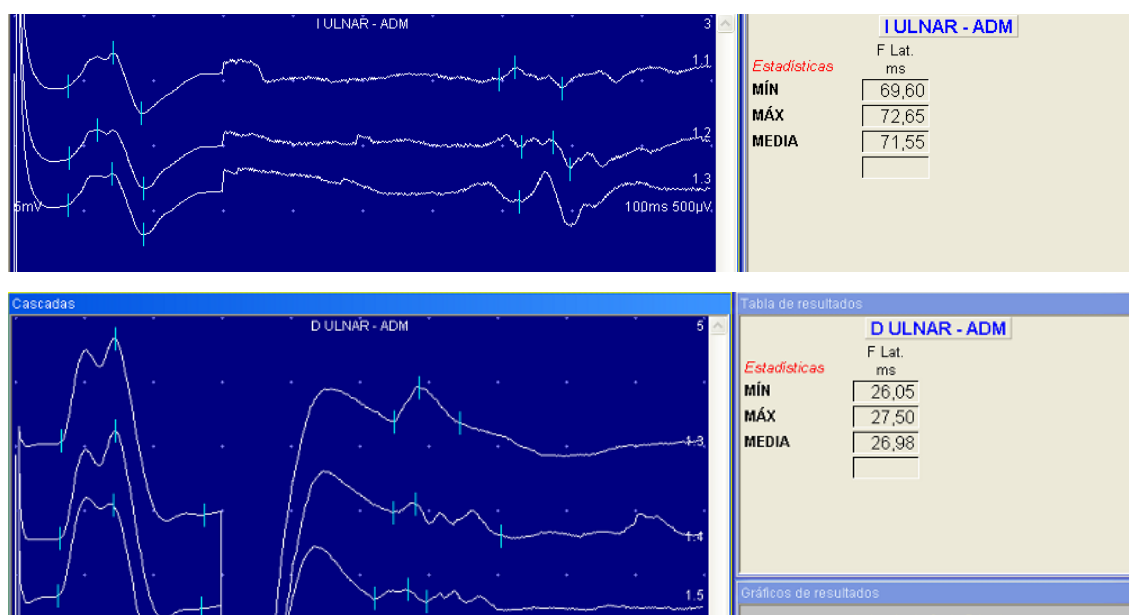


Fig III.5: Respuesta F del nervio cubital en un paciente con CMT1A (figura superior) y normal (figura inferior).

III.6.3.2. Estudios de conducción nerviosa SENSITIVA.

Los estudios de conducción nerviosa sensitiva se pueden realizar de dos maneras diferentes: *antidrómica* (estimulando proximalmente al lugar de recepción y suelen tener SNAP de mayor amplitud (*Buchthal y Rosenfalck, Brain Res 1966*)) u *ortodrómica* (estimulando distalmente al lugar de recepción); este último sería el mecanismo fisiológico de estímulo.

Los tiempos de conducción antidrómicos, a pesar de idénticos valores medios, muestran desviaciones estándar ligeramente más altas que las medidas ortodrómicas (*Cohn et al, Arch Phys Med Rehabil 1990*). Los estudios antidrómicos pueden estar influenciados por el artefacto muscular que provoca la estimulación (*Krarup, Muscle Nerve 2004*).

En esta tesis la técnica sensitiva utilizada fue siempre de forma ortodrómica en todos los casos.

A nivel de MMSS, la estimulación de los nervios digitales obtiene un SNAP ortodrómico en un punto más proximal. Así en los estímulos aplicados al nervio cubital se colocaron electrodos de anillas en el 5° dedo o del nervio mediano en 3° dedo y se registró el SNAP en la muñeca. La respuesta evocada se promedió y se repitió

garantizando su reproductibilidad. En MMII se valoró el nervio sural ortodrómicamente a nivel de tobillo el estímulo y registro en tercio distal de pierna, promediando y comprobando que se repite la respuesta (respuesta reproducible).

A nivel sensitivo se valoraron los parámetros de amplitud y velocidad de conducción sensitiva (*Oh, Clinical Electromyography 2003*) (*Fig III.6*):

III.6.3.2.1. La amplitud

Se midió la distancia de pico a pico del SNAP. La amplitud representa el número de fibras que se encuentran estimuladas. Se mide en microvoltios (μV).

III.6.3.2.2. Velocidad de conducción sensitiva (VCS)

La latencia sensitiva consta sólo del tiempo de conducción nerviosa desde el punto de estímulo al electrodo de registro. Por ello, la estimulación del nervio en un solo punto es suficiente para calcular la velocidad de conducción. La latencia se mide desde el artefacto de estímulo hasta inicio del potencial.

La velocidad de conducción es el cociente entre la distancia desde el estímulo hasta el registro y el tiempo que tarda en aparecer el SNAP. Medida en m/s.

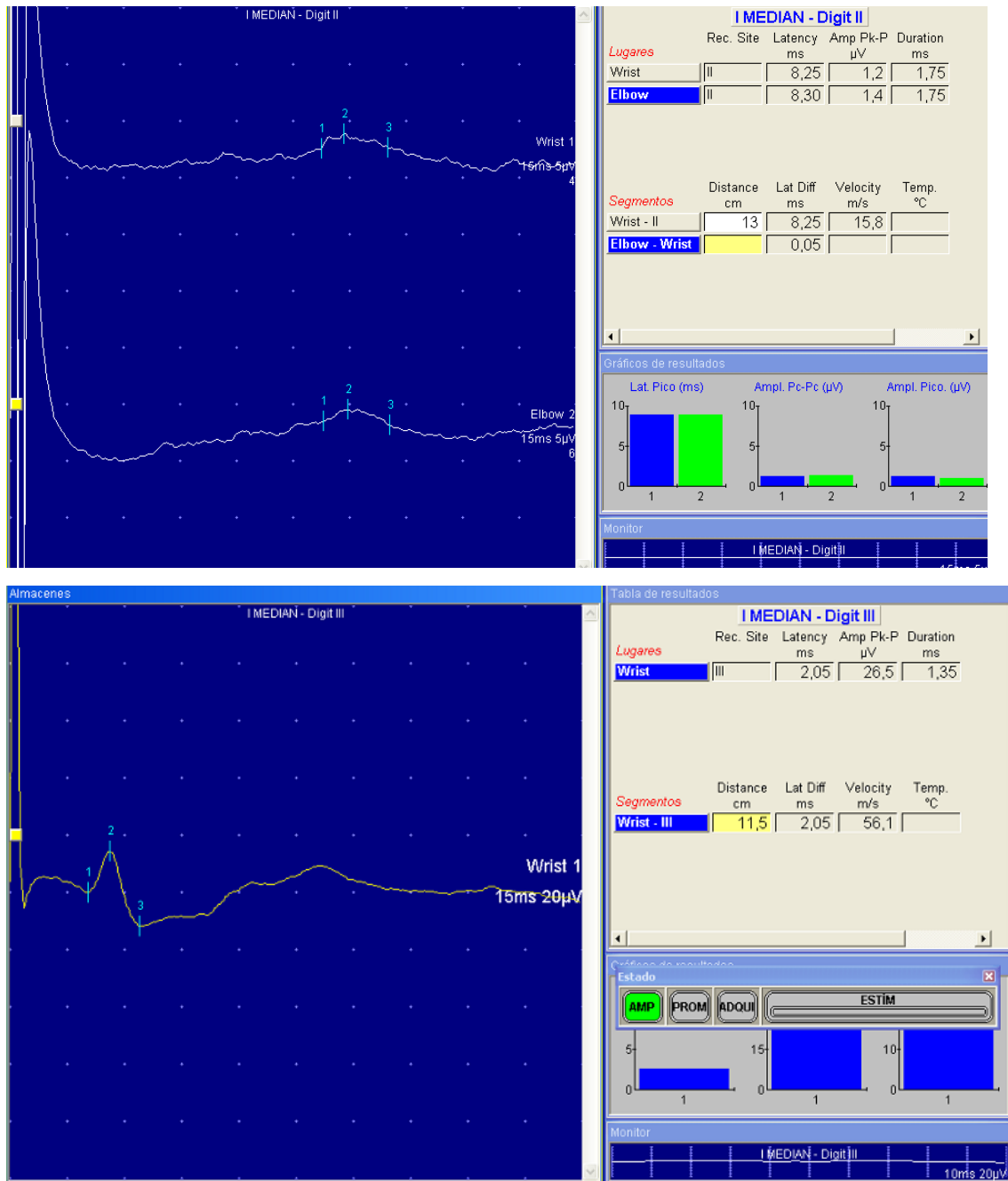


Fig III.6: Parámetros sensitivos del nervio mediano (3ºdedo-muñeca) en un paciente con CMT1A (figura superior) y normal (figura inferior).

Todos estos parámetros tanto a nivel motor como sensitivo fueron recogidos en cada uno de los nervios estudiados y de cada individuo.

III.6.3.3. Tipos de anormalidades.

En general, el daño o disfunción axonal produce pérdida de amplitud, mientras que la desmielinización produce prolongación del tiempo de conducción.

III.6.3.3.1. Lesión desmielinizante:

La mielina es necesaria para realizar la conducción saltatoria, sin ella la velocidad de conducción del potencial en la fibra nerviosa se vería muy reducida o bloqueada.

La lesión desmielinizante implica a nivel neurofisiológico:

- Marcada disminución de la VCM (inferior al 80% del límite inferior de la normalidad) es signo inequívoco de lesión desmielinizante. En MMSS <35-38m/s y en MMII <30 m/s.

- Incremento de LD (superior al 120% del límite superior de la normalidad).

- Poco probables los bloqueos de conducción en las neuropatías hereditarias donde la amplitud del CMAP depende del lugar donde esté el estimulador y la lesión:

- * Si está proximal a la lesión desmielinizante se recogerá disminución de la amplitud del CMAP.

- * Si está distal a la lesión, la amplitud del CMAP es normal.

- La amplitud dentro de los valores de la normalidad o disminuida en casos severos relacionado con degeneración axonal secundaria.

III.6.3.3.2. Lesión axonal:

La reducción de la amplitud es el patrón característico primario asociado a la pérdida axonal. Las amplitudes del CMAP y SNAP reflejan el número de axones estimulados. A medida que los axones se pierden en esta patología u otras, las amplitudes decrecen.

Ante amplitudes bajas hay que diferenciar si es debida a un bloqueo de conducción por desmielinización o por una lesión axonal.

Las VCM y LD en lesiones axonales se encuentran dentro de límites normales o con ligeras variaciones.

Cuando la pérdida de axones es extrema (únicamente conservación de algunos axones de conducción lenta) la disminución de la amplitud es importante y puede disminuir en mayor grado la VCN (por debajo de un 80% del límite inferior de la normalidad) y aumentar las LD (mayor del 120% del límite superior de la normalidad) ([Wilbourn, Neurologic Clinics 2002](#)).

En este trabajo no se utilizó en el examen neurofisiológico el electrodo concéntrico de aguja para el estudio de las neuropatías hereditarias. Según Stålberg podemos conocer si el proceso es desmielinizante o axonal con los *Criterios de Desmielinización de Cornblath* (Asbury y Cornblath, *Ann Neurol* 1990; *American Academy of Neurology, Neurology* 1991) ya comentados en la introducción sin necesidad de usar el electrodo concéntrico de aguja; es decir, exclusivamente realizando ENG de superficie con estimulación eléctrica.

III.6.4. ESPECIFICIDADES DE CADA NERVIOS Y SUS VALORES DE NORMALIDAD.

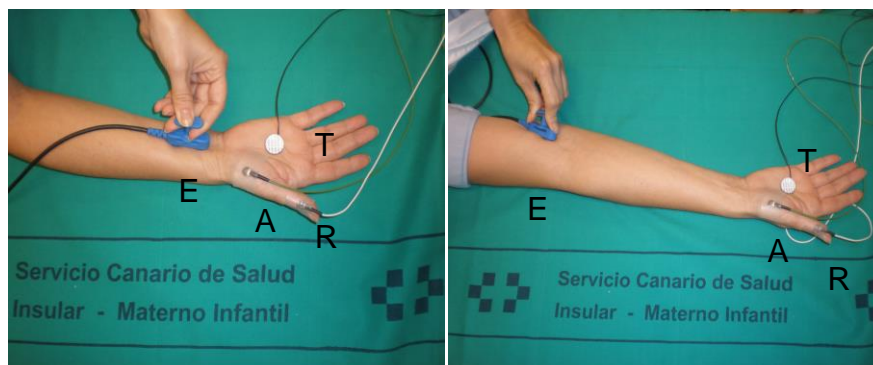
No se realizaron controles sanos sino que se utilizó las tablas de valores de normalidad ya existentes expuestas a continuación: valores de referencia recogidos del libro “Laboratory Reference for Clinical Neurophysiology” (Liveson y Ma, 1992), valores normales de VCM en niños (Baer y Johnson, *Arch Phys Med Rehabil.* 1965) y las tablas de referencia de nuestro Servicio llegando a un consenso global: nervio mediano (Tablas III.1 y III.2), nervio cubital (Tablas III.3, III.4 y III.5), nervio peroneo común (Tablas, III.6 y III.7) y nervio sural (Tabla III.8).

III.6.4.1. Nervio mediano (Kimura, 1983).

III.6.4.1.1. A nivel motor tanto el estímulo como el registro se realizaron con electrodos de superficie. El nervio mediano corre relativamente superficial en todo su curso desde la axila a la palma de la mano. Inerva los músculos flexores y pronadores del antebrazo y músculos intrínsecos de la mano. Los puntos convencionales de exploración que se utilizaron para el estudio se establecieron a nivel del codo y la muñeca. A nivel de muñeca entre los tendones *palmaris longus* y *flexor carpi radialis* se estimuló a unos 6cm de distancia con respecto al electrodo activo de registro; y a nivel proximal en el pliegue del codo, medial al tendón del bíceps y a la arteria braquial.

El electrodo de estímulo bipolar de superficie presenta el ánodo a 25mm proximal al cátodo y el electrodo de tierra se colocó entre estímulo y registro. En el

registro, el electrodo activo se situó sobre el vientre muscular del *abductor pollicis brevis* y el electrodo indiferente a nivel distal a la articulación metacarpofalángica o sobre el tendón del mismo músculo (Fig. III.7).



Estímulo a nivel distal (muñeca) Estímulo a nivel proximal (codo)
 Fig. III.7. Estimulación motora del nervio mediano. E: electrodo de estimulación. A: electrodo activo de registro. R: electrodo de referencia de registro. T: electrodo de tierra.

LD (ms) LSN (media)	AMPLITUD (μ v) LIN (media)	VCM (m/s) LIN (media)
4.0 (2.7 \pm 0.4)	4.0 (12.4 \pm 4.8)	50.0 (57.3 \pm 3.4)

Tabla III.1: Valores de normalidad del nervio mediano a nivel motor.
 LIN= Límite inferior de la normalidad.
 LSN= Límite superior de la normalidad.

III.6.4.1.2. A nivel sensitivo inerva la piel de la cara lateral palmar y tenar y los 3 primeros dedos. De forma ortodrómica (en la dirección del nervio) se colocaron electrodos de anilla alrededor de las articulaciones interfalángicas proximal y distal del 3º dedo que dan estímulos eléctricos, y el registro en la muñeca en la zona de la segunda cresta, entre los tendones de los músculos *palmaris longus* y el *flexor carpi radialis* con electrodo de barra de 3 cm entre los electrodos. Entre estímulo y registro una distancia aproximada de 12 a 14 cm. (Fig. III.8).

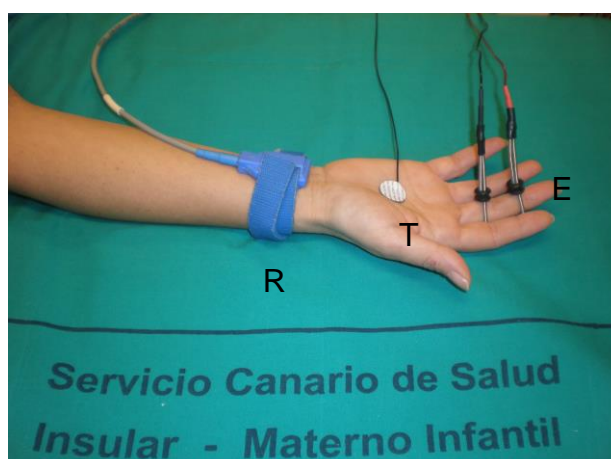


Fig. III.8: Estímulo sensitiva ortodrómica 3º dedo-muñeca del nervio mediano. E: electrodos de estimulación. R: electrodo de registro. T: electrodo de tierra.

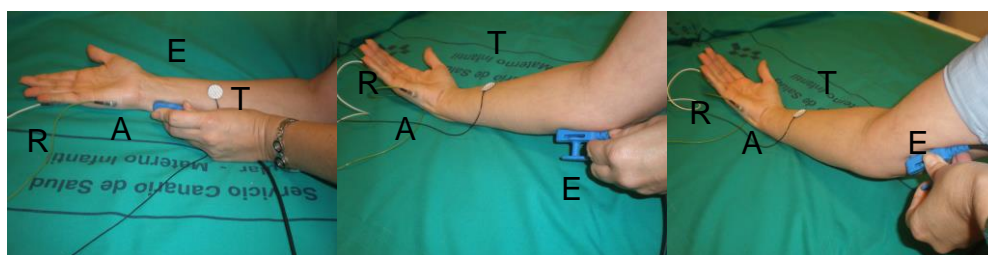
AMPLITUD (μV)	VCS (m/s)
LIN (media)	LIN (media)
4.0 (26.7 \pm 9.4)	50.0 (53.8 \pm 3.3)

Tabla III.2: Valores de normalidad del nervio mediano a nivel sensitivo. LIN= Límite inferior de la normalidad.

III.6.4.2. Nervio cubital (Kimura, 1983)

III.6.4.2.1. A nivel motor el nervio cubital, que es continuación del cordón medial del plexo braquial, tiene un curso relativamente superficial en el codo pasando por detrás del epicóndilo medial alcanzando la cara anterior del antebrazo a nivel profundo. Inerva al *flexor carpi ulnaris* y parte del *flexor digitorum profundus* en el antebrazo y a la mayoría de los músculos intrínsecos de la mano. La estimulación del nervio se realizó con un electrodo de superficie bipolar con el cátodo distal al ánodo. Los sitios de estimulación fueron sobre el codo a unos 5 cm. proximal al epicóndilo

medial, bajo el codo a 4-5 cm. distal al epicóndilo medial y en la muñeca a nivel del tendón del músculo flexor cubital del carpo. El registro CMAP se obtuvo con el electrodo de superficie activo sobre el vientre muscular del *abductor digiti minimi* y el electrodo indiferente colocado en su tendón 3 cm. distalmente o en el 5º dedo en la unión metacarpofalángica (*Fig III.9*). Entre el segmento bajo y sobre codo había una distancia aproximada de al menos 10cm. El codo se mantuvo tanto durante la exploración como en la medición en la misma posición.



Estímulo en muñeca

Estímulo bajo codo

Estímulo sobre codo

Fig. III.9: Estimulación motora del nervio cubital. E: electrodo de estimulación. A: electrodo activo de registro. R: electrodo de referencia de registro. T: electrodo de tierra.

LD (ms) LSN (media)	Amplitud (μ v) LIN (media)	VCM bajo codo(m/s) LIN (media)	VCM codo (m/s) LIN (media)
3.3 (2.5 \pm 0.3)	4.0 (12.2 \pm 3.5)	50.0 (62.5 \pm 6.3)	50.0 (59.7 \pm 4.6)

Tabla III.3: Valores de normalidad del nervio cubital a nivel motor. LIN= Límite inferior de la normalidad. LSN= Límite superior de la normalidad.

ONDA F	1.50cm.	1.60cm.	1.70cm.	1.80cm.	1.90cm.
CUBITAL(ms)	25	26.8-27	28.5-29	30.2-31	32-33

Tabla III.4: Valores de normalidad de la onda F del nervio cubital según la altura.

III.6.4.2.2. A nivel sensitivo la inervación de este nervio incluye el codo, la región hipotenar y el dorso medial de la mano, incluyendo los dedos 4° lateral y 5°. Se realizó el estudio ortodrómico con electrodos de anillo en las articulaciones interfalángicas proximal y distal del 5° dedo (cátodo cerca de la articulación metacarpofalángica y ánodo en la interfalángica) y el registro a nivel lateral del tendón *flexor carpi ulnaris* en la muñeca con electrodo de barra (*Fig III.10*).

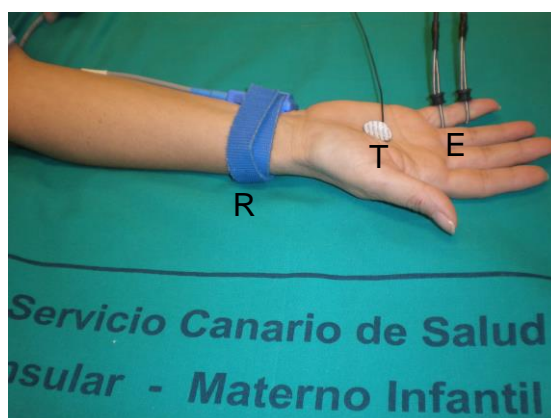


Fig. III.10: Estimulación sensitiva ortodrómica 5º dedo-muñeca del nervio cubital. E: electrodos de estimulación. R: electrodo de registro. T: electrodo de tierra.

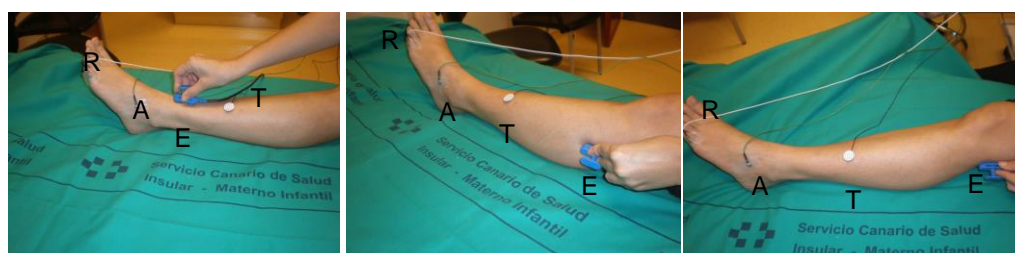
AMPLITUD (μv)	VCS (m/s)
LIN (media)	LIN (media)
4.0 (14.5 \pm 7.0)	50.0 (64.7 \pm 3.9)

Tabla II.5: Valores de normalidad del nervio cubital a nivel sensitivo. LIN= Límite inferior de la normalidad.

III.6.4.3. Nervio peroneo común (*Kimura, 1983*).

El nervio peroneo común es una de las dos divisiones del nervio ciático que se origina desde las raíces L4 hasta S2. Se separa de la rama tibial en la fosa poplítea. Se

estimuló con electrodo de superficie bipolar a nivel proximal sobre cabeza de peroné, debajo de cabeza de peroné y a nivel distal en garganta de pie (entre el maleolo tibial y el peroneo) de ambos MMII. El registro se realizó con el electrodo activo sobre el vientre muscular del *extensor digitorum brevis* (pedio) y el electrodo indiferente o de referencia en el tendón a nivel distal (*Fig III.11*).



Estímulo en garganta de pie Estímulo bajo cabeza Estímulo sobre cabeza peroné

Fig. III.11: Estimulación motora del nervio peroneo común. E: electrodo de estimulación. A: electrodo activo de registro. R: electrodo de referencia de registro. T: electrodo de tierra.

LD (ms) LSN (media)	Amplitud (µV) LIN (media)	VCM bajo cabeza peroné(m/s) LIN (media)	VCM sobre cabeza peroné (m/s) LIN (media)
6.0 (3.8±0.9)	2.0 (5.1±2.3)	41.0 (48.3±3.9)	40.0 (52.0±6.2)

Tabla III.6: Valores de normalidad del nervio peroneo común.

LIN= Límite inferior de la normalidad. LSN= Límite superior de la normalidad

ONDA F	1.50cm.	1.60cm.	1.70cm.	1.80cm.	1.90cm.
PERONEO COMÚN(ms)	43-43.5	46-47.8	49-52	51-56.2	54-60.5

Tabla III.7: Valores de normalidad de la onda F del nervio peroneo común según la altura.

III.6.4.4. Nervio sural.

Este nervio, puramente sensitivo, se origina desde el nervio tibial en la fosa poplítea denominándose safeno externo, derivado principalmente de la raíz S1. Se hace superficial en la unión de los tercios medio e inferior de la pierna, donde recibe una rama comunicante del nervio peroneo común, denominándose a partir de aquí nervio sural y desciende lateral al tendón de Aquiles, girando anterolateralmente a lo largo de la cara inferior del maleolo lateral, inervando dorso del pie hasta el 5° dedo.

La estimulación ortodrómica del nervio se realizó en el maleolo externo y se registró el SNAP en el tercio inferior de la pierna a nivel externo del gastrocnemio (*Fig III.12*). El registro del SNAP se obtiene promediando, al igual que en MMSS, ya que son respuestas de muy baja amplitud.

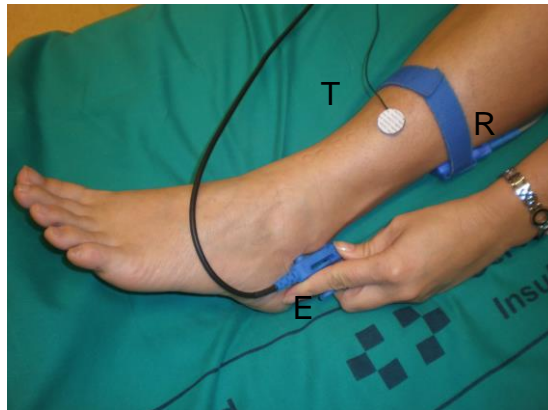


Fig. III.12: Estimulación sensitiva del nervio sural. E: electrodos de estimulación. R: electrodo de registro. T: electrodo de tierra.

AMPLITUD (μV)	VCS (m/s)
LIN (media)	LIN (media)
2.0 (26.8 \pm 6.6)	40.0 (53.9 \pm 4.2)

Tabla III.8: Valores de normalidad del nervio cubital a nivel sensitivo. LIN= Límite inferior de la normalidad

III.7. VALORACIONES.

Dentro de las valoraciones a tener en cuenta tuvo especial importancia el grado de discapacidad que se puntuó en función de la dificultad o la necesidad de ortesis para caminar y los resultados del estudio neurofisiológico.

Otro punto a valorar fue la progresión de la enfermedad según lo que sentía el paciente, pudiendo ser lenta, rápida o que no progresaba.

III.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis de los datos se efectuó con el paquete estadístico SPSS, versión 19.0 para Windows.

Los datos del examen clínico y neurofisiológico fueron sintetizados mediante técnicas estadísticas descriptivas. Para estudiar las posibles asociaciones entre variables clínicas y parámetros neurofisiológicos se utilizaron técnicas paramétricas y no paramétricas (dependiendo de la normalidad o no de las variables estudiadas).

Un contraste de hipótesis se consideró estadísticamente significativo cuando el correspondiente p-valor fue inferior a 0.05.

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

IV.1. DEMOGRAFÍA.

Se incluyó una serie de 100 casos con sospecha de algún tipo de neuropatía periférica hereditaria con o sin historia familiar positiva, que representaban un total de 39 familias, estando constituida una de ellas por 21 miembros.

De ellos, 54 fueron hombres y 46 mujeres, con un rango de edad comprendido entre los 6 hasta los 83 años. Se presentaron 16 casos entre los 6-20 años, 34 entre los 21-40 años, 34 entre los 41-60 años y 16 por encima de los 61 años. La década con mayor frecuencia estudiada la de los 30-40 años con un total de 21 casos. A todos ellos se les realizó estudio clínico, genético y neurofisiológico.

IV.2. DIAGNÓSTICO GENÉTICO.

Los diagnósticos genéticos definitivos en los 100 pacientes incluidos se distribuyen de la siguiente manera (*Fig. IV.1; Tabla IV.1*):

- 75 presentaron la duplicación del gen *PMP22* (CMT1A), es decir, la duplicación del locus 17p11.2. Dado el estudio acotado de las islas, donde no hay desplazamientos de larga distancia, se pudo valorar a 25 familias y en el caso concreto de una de esas familias se estudió a 21 individuos pertenecientes a la misma. En el resto de las familias se estudiaron menos de 5 individuos por familia.

- En 11 sujetos de 5 familias diferentes se objetivó una delección del *PMP22* (HNPP). El máximo número de pacientes estudiados por familia fue de 3 en 3 familias.

- En 6 individuos se observó una mutación puntual. En cuatro de ellos, pertenecientes a una misma familia, la mutación se detectó en el gen *MFN2* (CMT2A) y en los otros dos se trató de una mutación puntual en el gen *PMP22* (CMT1A).

- En los 8 casos restantes pertenecientes a 7 familias diferentes, no se encontró el tipo de alteración genética.

De estos 8 casos, a nivel neurofisiológico, nos encontramos con cuatro casos con patrón desmielinizante, tres con patrón axonal y uno sin alteración neuropática valorable neurofisiológicamente. Y a nivel genético, los resultados fueron negativos para los genes *PMP22/MFN2/GJB1/MPZ/EGR2* estudiados hasta el momento actual.

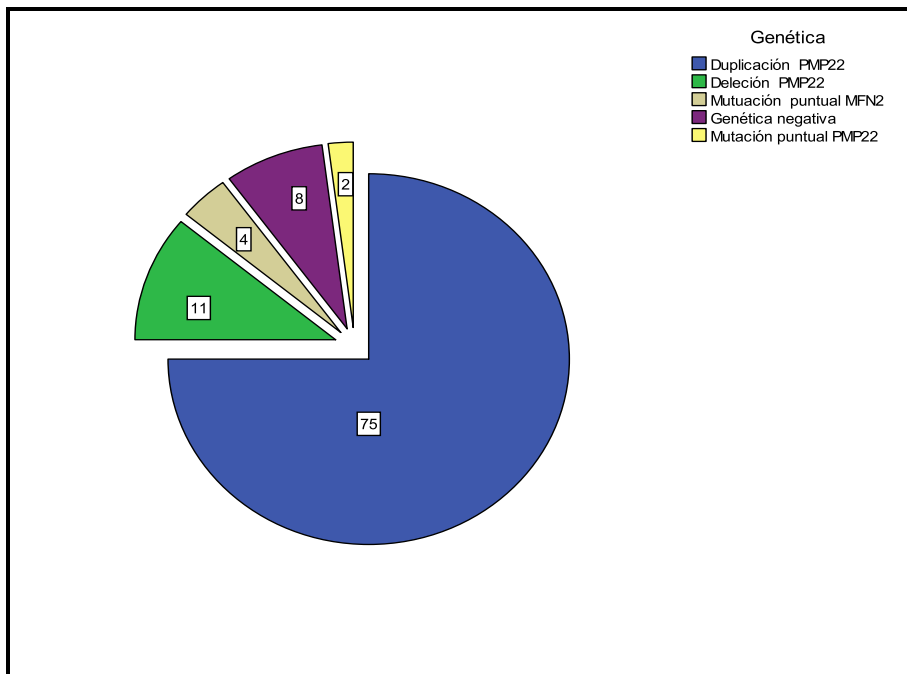


Figura IV.1: Distribución según el diagnóstico genético de los 100 pacientes estudiados.

FAMILIAS	PACIENTES	ALTERACIÓN GENÉTICA
25	75	Duplicación <i>PMP22</i>
5	11	Delección <i>PMP22</i>
1	4	Mutación puntual <i>MFN2</i>
1	2	Mutación puntual <i>PMP22</i>
7	8	No encontrada

Tabla IV.1: Distribución de los 100 pacientes estudiados en familias y diagnóstico genético.

En los casos con alteración del gen *MFN2*, el comportamiento neurofisiológico fue axonal y en los casos de mutación puntual del gen *PMP22* se objetivó una componente prioritariamente desmielinizante y en grado severo con una mayor afectación clínica que en los casos de duplicación del mismo gen. En la delección se encontró alteración desmielinizante a nivel de los lugares propensos a la presión.

IV.3. CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 1A (CMT1A). DUPLICACIÓN DEL GEN *PMP22*.

En la investigación se intentó localizar y estudiar a todos los miembros posibles dentro de una misma familia con una exploración neurológica realizada por el mismo explorador.

Se recogieron datos de 41 varones y 34 mujeres con un rango amplio de edades en el momento del estudio, entre los 6 y los 78 años. La edad media fue de 40 ± 18 años (media \pm SD) (Fig. IV.2).

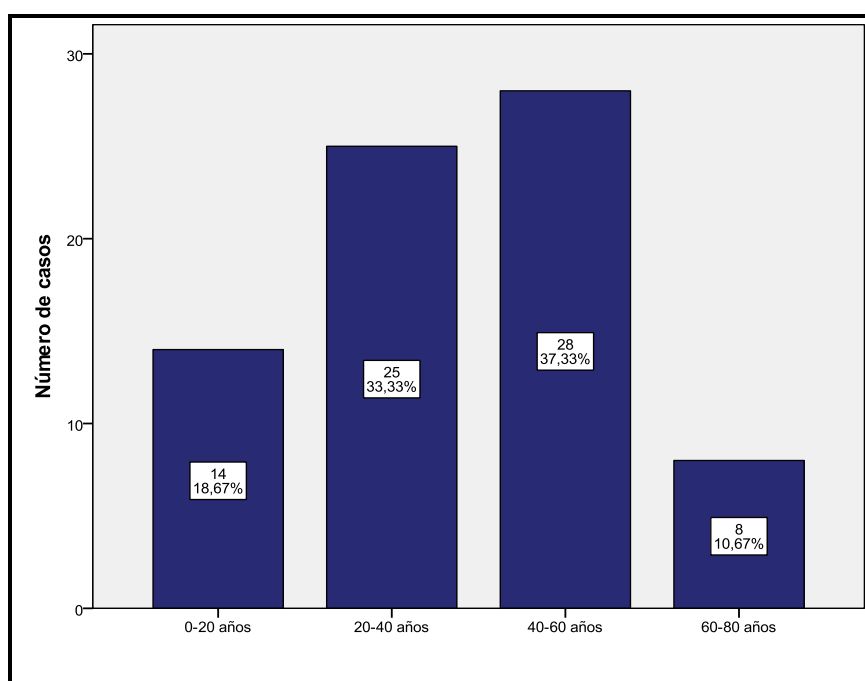


Figura IV.2: Distribución de los individuos portadores de la duplicación del gen *PMP22* (CMT1A) según rangos de edad.

IV.3.1. Hallazgos clínicos y examen neurológico de los pacientes CMT1A

A nivel clínico se objetivó que el 96% de los sujetos presentaban síntomas, existiendo solamente 3 casos asintomáticos.

Respecto a la aparición de los síntomas, en el 76% de los casos los primeros síntomas aparecieron en la primera década y en el 10% en la segunda década. Por lo cual, el 86% de los pacientes presentaron los primeros síntomas en las dos primeras décadas de la vida (*Fig. IV.3*).

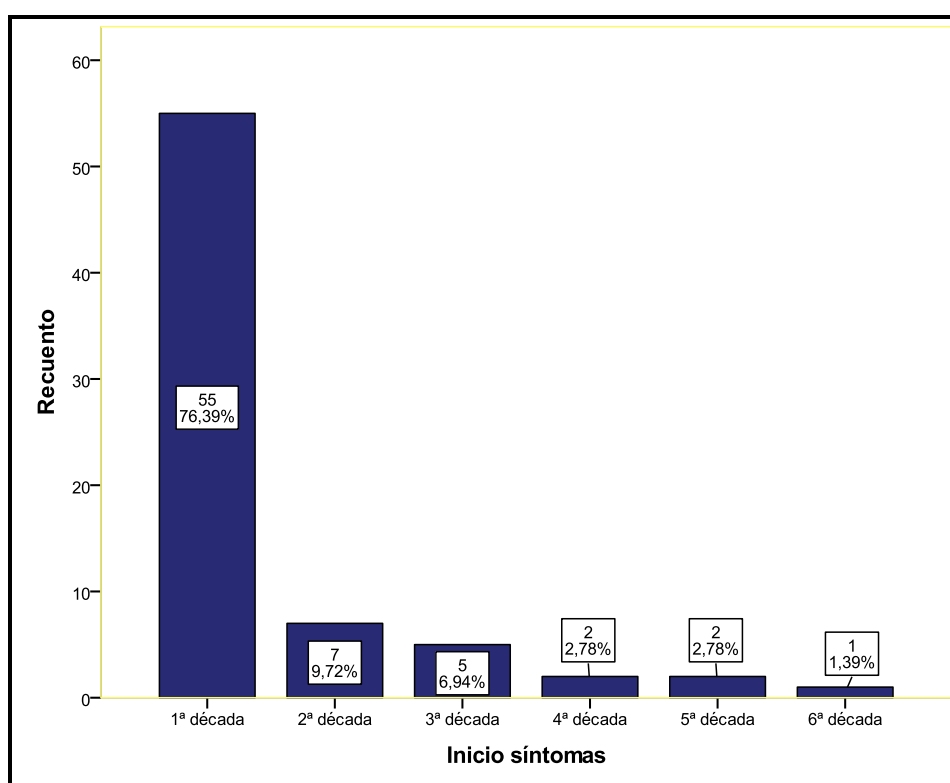


Figura IV.3: Distribución de los sujetos portadores de la duplicación del gen PMP22 (CMT1A) según el momento de aparición de los primeros síntomas.

El signo inicial en el 51% de los individuos sintomáticos fue la dificultad para caminar, seguido muy de cerca (31%) de frecuentes caídas.

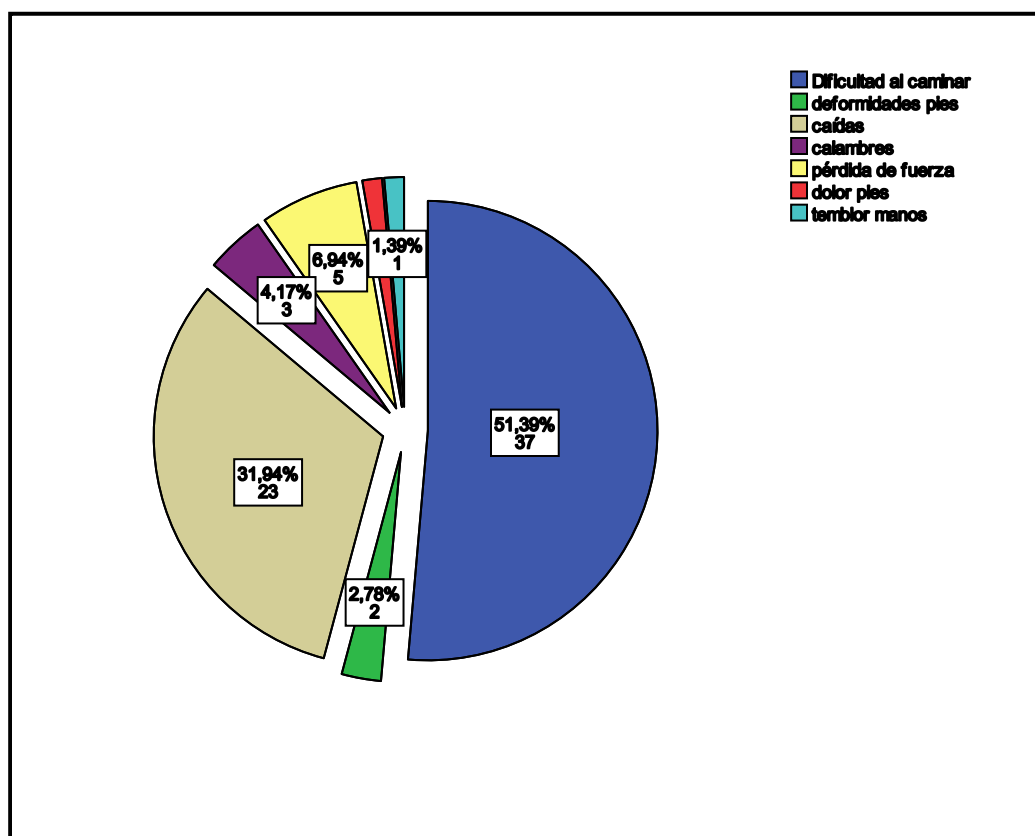


Figura IV.4: Sintomatología neurológica inicial de los 75 individuos estudiados afectados de CMT1A.

La anamnesis y la exploración neurológica de los pacientes en el momento del estudio de afectos de CMT1A aportaron los siguientes datos (*Tabla IV.2*):

1.- El síntoma más frecuentemente encontrado fue la pérdida de fuerza (alteración motora) en un 89%, siendo en un 66% de ambas extremidades, superiores e inferiores. Este síntoma fue seguido en frecuencia por la torpeza motora en un 81%, siendo mayoritariamente en MMII.

2.- Elevada frecuencia de deformidades en los pies (75% de los casos) y atrofiás en algún punto distal en el 76% de los casos. Los signos asociados a la enfermedad como el temblor o la cifoescoliosis fue un dato prácticamente existente en todos ellos a partir de los 20 años.

3.- Los signos neurológicos más frecuentes fueron la arreflexia (96%) en casi todos ellos global, pérdida de sensibilidad (64-72%) tanto para el tacto, dolor como para la vibratoria y pérdida de fuerza (alteración motora) en el 89%.

La alteración de los reflejos (96%) se trató de una arreflexia global en un 93% de los casos, lo cual es muy común en la mayoría de los pacientes con este tipo de patología.

		Pacientes	%
Torpeza motora (81%)	MMII	28	45.9
	MMSS	8	13.1
	Ambos	25	41.0
	Total	61	100.0
Calambres (69%)	MMII	25	48.1
	MMSS	3	5.8
	Ambos	24	46.2
	Total	52	100.0
Deformidades (75%)	MMII	40	71.4
	MMSS	2	3.6
	Ambos	14	25.0
	Total	56	100.0
Marcha en stepagge (57%)	Sí	43	57.3
	No	32	42.7
	Total	75	100.0
Atrofia (76%)	MMII distal	21	36.8
	ambos distal	30	52.6
	ambos distal y proximal	6	10.5
	Total	57	100.0
Pérdida de fuerza (89%)	MMII	22	32.8
	MMSS	1	1.5
	Ambos	44	65.7
	Total	67	100.0
Reflejos (96%)	Arreflexia MMII	2	2.8
	Arreflexia global	67	93.1
	Hiporreflexia	3	4.2
	Total	72	100.0

Tabla IV.2: Frecuencia de los síntomas y signos neurológicos encontrados en los 75 pacientes afectados de CMT1A.

Dentro de la pérdida de sensibilidad (64-72%), la hipoestesia global fue el signo más frecuente tanto para la sensibilidad dolorosa, táctil como vibratoria (*Tabla IV.3*).

Sensibilidad	Tacto		Dolor		Vibratoria	
	Pacientes	%	Pacientes	%	Pacientes	%
Hipoestesia distal MMII	9	16	11	18	9	16
Hipoestesia distal MMSS	4	8	5	8	7	12
Hipoestesia global	35	66	38	64	32	55
Anestesia MMII	4	8	5	8	8	14
Anestesia global	1	2	1	2	2	3
Total	53	71	60	80	58	77

Tabla IV.3: Frecuencia de los diferentes tipos de afectación sensitiva halladas en los pacientes estudiados.

IV.3.2. Parámetros neurofisiológicos de los pacientes CMT1A

Se realizó un estudio neurofisiológico extenso de los sujetos, del cuál se obtuvieron numerosos datos que se reflejan a continuación en las siguientes tablas (*Tablas IV.4, IV.5 y IV.6*).

	Mediano izquierdo			Mediano derecho			p-valor
	Respuesta-casos	Rango	Media \pm SD	Respuesta-casos	Rango	Media \pm SD	
LD	75	6.4-17.4	10.5 \pm 2.2	73	6.7-18.7	10.6 \pm 2.4	0.203
Amplitud distal	75	0.2-15.0	4.1 \pm 2.5	73	0.2-8.8	3.7 \pm 2.4	0.114
Amplitud proximal	75	0.1-9.7	3.1 \pm 2.3	72	0.1-9.9	3.1 \pm 2.3	0.551
VCM	73	11.4-46.8	22.4 \pm 6.2	72	11.7-43.5	21.8 \pm 5.5	0.084
VCS	35	12.0-42.0	20.7 \pm 6.1	30	12.7-34.8	20.5 \pm 4.6	0.722
Amplitud sensitiva	35	0.3-7.2	2.2 \pm 1.6	30	0.1-7.0	2.3 \pm 1.6	0.727

Tabla IV.4: Datos electroneurográficos del nervio mediano izquierdo y derecho de los pacientes estudiados. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos.

	Cubital izquierdo			Cubital derecho			p-valor
	Respuesta-casos	Rango	Media \pm SD	Respuesta-casos	Rango	Media \pm SD	
LD	75	4.1-11.9	7.0 \pm 1.5	75	4.1-11.9	6.9 \pm 1.7	0.531
Amplitud distal	75	0.3-7.1	3.4 \pm 1.7	75	0.2-10	3.4 \pm 1.8	0.988
Amplitud proximal	74	0.1-6.2	2.5 \pm 1.5	74	0.2-6.3	2.6 \pm 1.4	0.396
VCM bajo codo	74	9.7-38.8	20.8 \pm 6.1	74	10.4-40	20.2 \pm 5.8	0.129
VCM codo	54	9.6-42.6	18.9 \pm 6.2	56	7.5-45.8	20.2 \pm 6.4	0.182
Respuesta F	47	33-99	62 \pm 14.2	55	32-98	60.8 \pm 15.0	0.997
VCS	20	7.0-36.4	20.5 \pm 7.3	26	12.0-38.6	21.3 \pm 6.4	0.868
Amplitud sensitiva	20	0.3-7.8	2.0 \pm 1.7	26	0.4-7.2	2.1 \pm 1.6	0.803

Tabla IV.5: Datos electroneurográficos del nervio cubital izquierdo y derecho de los pacientes estudiados. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos.

	Peroneo común izquierdo			Peroneo común derecho			p-valor
	Respuesta-casos	Rango	Media ± SD	Respuesta-casos	Rango	Media ± SD	
LD	38	6.1 -21.5	11.5±2.9	38	5.9 -14.7	10.3±2.3	0.237
Amplitud distal	38	0.1 -7.2	1.1±1.5	38	0.1 -3.9	1.0±0.9	0.343
Amplitud proximal	32	0.1 -3.8	0.9±0.8	34	0.1 -4.1	0.9±1.0	1.000
VCM bajo peroné	32	10.7 -54.0	21.2±9.6	33	11.1 -36.3	19.6±6.6	0.173
VCM peroné	21	12.7 -39.2	22.8±7.1	22	4.6 -36.2	19.2±7.6	0.021
Respuesta F	13	56 -149	81±26.9	10	60 -144	84±24.9	0.253
		Sural izquierdo			Sural derecho		
VCS	7	6.2 -25.1	20.6±7.2	7	10.4 -33.8	22.7±7.7	0.743
Amplitud sensitiva	7	1.2 -5.0	2.7±1.4	7	1.4 -8.6	3.7±2.6	0.574

Tabla IV.6: Datos electroneurográficos del nervio peroneo común (motor) y del sural (sensitivo) de ambos MMII. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos, excepto en la VCM a nivel proximal del nervio peroneo común.

	Hombre			Mujer			p-valor
	Respuesta-casos	Rango	Media \pm SD	Respuesta-casos	Rango	Media \pm SD	
VCM Mediano izdo	41	13.5 -31.4	21.7 \pm 4.3	32	11.4 -46.8	23.4 \pm 8.0	0.266
VCM Mediano dcho	41	14.4 -31.5	21.4 \pm 3.8	31	11.7 -43.5	22.4 \pm 7.2	0.507
VCM cubital izdo	41	11.8 -30.2	20.0 \pm 4.8	33	9.7 -38.8	21.8 \pm 7.3	0.220
VCM Cubital dcho	41	10.4 -28.1	19.9 \pm 4.8	33	11.7 -40.0	20.6 \pm 6.8	0.638
VCM Peroneo izdo	15	11.6 -28.9	19.3 \pm 5.5	17	10.7 -54.0	22.8 \pm 10.7	0.260
VCM Peroneo dcho	16	11.5 -31.7	18.98 \pm 6.2	17	11.1 -36.3	20.2 \pm 6.3	0.573

Tabla IV.7: Resumen de las conducciones motoras de los nervios estudiados en el hombre y la mujer. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos.

No se incluyeron para el análisis de la media ni del rango las ausencias de respuestas motora o sensitiva en nervios muy lesionados, por ser indetectables en nuestro equipo. No se le da valor cero y no entra a formar parte de la media ni del rango. Esto es debido a que cuando no se evoca respuesta alguna, no significa que su valor sea cero, sino que nuestros aparatos no son capaces de recoger respuestas del CMAP tan extremas.

En la evaluación de la porción sensitiva de cada nervio se redujo ampliamente el número de respuestas, con lo que se evocaron SNAP sólo en el 31% de los casos en el nervio cubital, 43% en nervio mediano y un 9% en el nervio sural de MMII (es decir, en el 91% de los casos en el nervio sural no se obtuvo respuesta valorable).

En el área motora se recogieron CMAP prácticamente en el 100% de los casos de los nervios explorados en MMSS. En el nervio peroneo común de MMII se obtuvo respuesta de conducción en el 51% a nivel distal y en un 29% en segmentos proximales. En resumen, se observó que en los nervios explorados de MMSS se recogieron respuestas valorables en la gran mayoría de los casos; mientras que en el nervio peroneo común de MMII, se recogieron datos aislados pero no completos del estudio de dicho nervio únicamente en la mitad de los casos estudiados.

IV.3.3. Análisis de los parámetros neurofisiológicos de los pacientes CMT1A

Según estos hallazgos, se objetivó en el estudio neurofisiológico que las respuestas motoras y sensitivas están bastante alteradas y primariamente desmielinizante, con predominio de MMII.

No se encontraron diferencias significativas entre ambos lados (derecho e izquierdo) en ninguno de los nervios explorados, excepto el parámetro VCM segmento bajo-sobre cabeza de peroné (segmento proximal) del nervio peroneo común, donde la media de ambos lados es muy parecida. Esta alteración se debe a que en algunos casos se recogen valores extremos por probable compresión a ese nivel (zonas propensas al atrapamiento del nervio), pero que en este tipo de patología donde la afectación es predominantemente más distal que proximal carece de interés (*Tablas IV.4; IV.5 y IV.6*).

Cuando se realizaron coeficientes de correlación en MMSS, se observó un valor muy similar tanto en un mismo parámetro valorando un lado con respecto al otro (*Figura IV.5*) como de un nervio con respecto a otro del mismo lado (*Figura IV.6*). Se encontró una buena correlación en todos los casos, también en nervios de MMSS frente a otro de MMII (*Figura IV.7*).

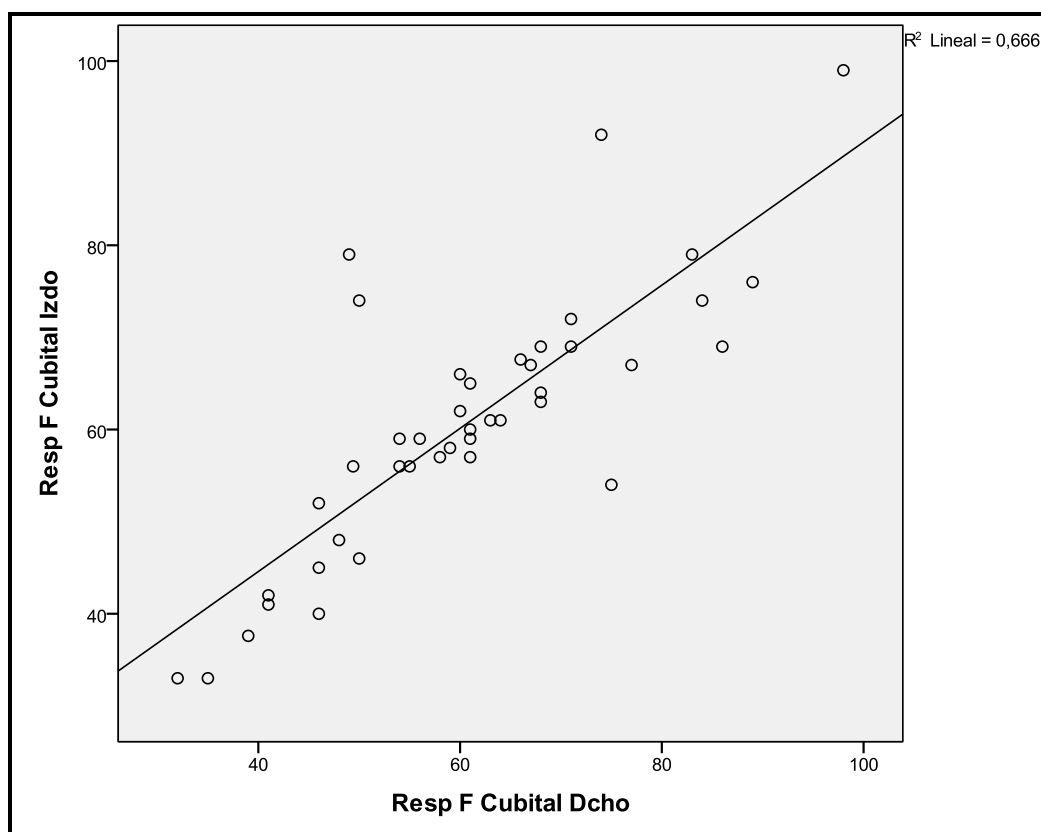


Figura IV.5: Correlación entre la respuesta F de los nervios cubital derecho e izquierdo (R^2 : 0.666).

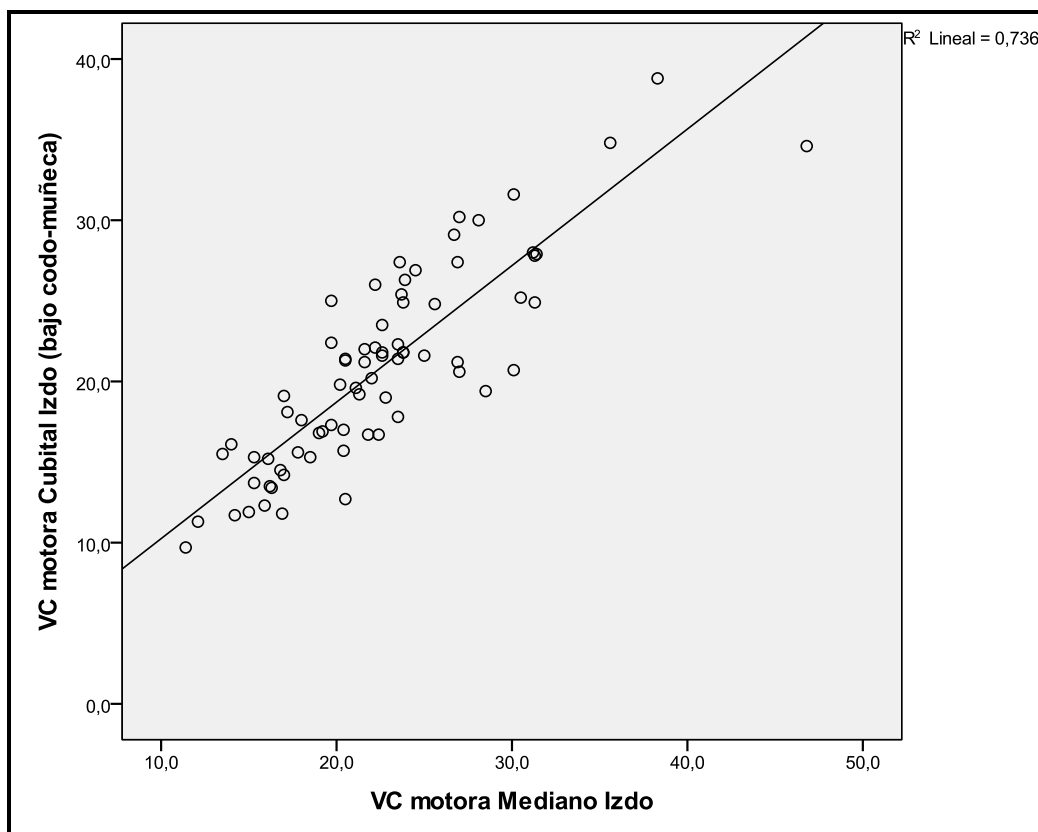


Figura IV.6: Correlación entre la VCM de los nervios cubital izquierdo y mediano izquierdo (R^2 : 0.736).

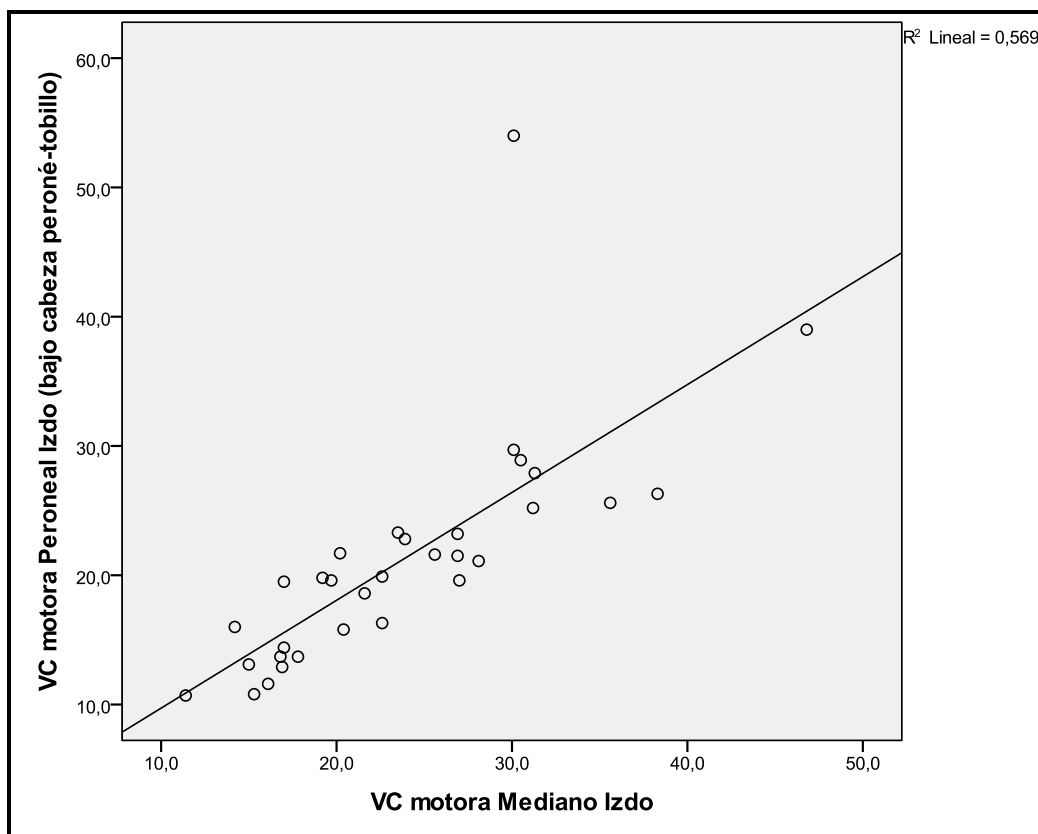


Figura IV.7: Correlación entre la VCM de los nervios peroneo común izquierdo y mediano izquierdo (R^2 : 0.569).

Tampoco existían diferencias significativas entre ambos sexos para parámetros neurofisiológicos (*Tabla IV.7*).

Dado que no hay diferencias significativas entre sexos ni entre ambos lados, se unieron los resultados medios para continuar los estudios teniendo el doble de valores (de 75 casos se pasa a 150 valores de cada nervio para cada parámetro neurofisiológico).

De todos estos resultados y, evaluando a los diferentes pacientes con edades diferentes, se objetivaron que las respuestas que se mantuvieron en el tiempo con la evolución de la enfermedad fueron las de los MMSS y, dentro de ellas, las respuestas motoras más que las sensitivas.

Los parámetros neurofisiológicos que se hallaron alterados en todos los pacientes afectos de esta enfermedad fueron: LD incrementada, VCM y VCS disminuida y respuesta F incrementada en todos los nervios explorados. Las amplitudes de todos los nervios variaron entre valores normales o disminuidos; sus respuestas fueron variables en los nervios de MMSS y en la mayoría de los individuos disminuidas en MMII (*Tabla IV.8*).

	Mediano		Cubital		Peroneo común/sural	
	1	2	1	2	1	2
LD	↑189%	↑165%	↑212%	↑103%	↑182%	Normal
Amplitud distal	↓2%	Normal	↓15%	Normal	↓45%	Normal
Amplitud proximal	↓23%	Normal	↓35%	Normal	↓55%	↓3%
VCM distal	↓66%	↓10%	↓59%	↓22%	↓50%	Normal
VCM proximal			↓61%	↓12%	↓48%	↓5%
Respuesta F*			↑219%	↑118%	↑169%	↑118%
VCS	↓59%	↓23%	↓58%	↓25%	↓46%	↓26%
Amplitud sensitiva	↓77%	Normal	↓74%	Normal	↓20%	Normal

Tabla IV.8: Cambios porcentuales en el estudio neurofisiológico de los nervios mediano, cubital, peroneo y sural de los pacientes estudiados. 1= Se calcula el porcentaje de incremento en la LD o respuesta F y de caída en la VCM o VCS y en las amplitudes con respecto al valor medio normal. 2= Valor en porcentaje del incremento de nuestros resultados observados en el rango con respecto al valor mínimo normal de la LD y de la respuesta F y caída en porcentaje con respecto al valor máximo normal de las amplitudes y las velocidades de conducción tanto motora como sensitiva. ()Depende de la altura del individuo pero en un individuo de talla media sería de 28ms para el nervio cubital y 50ms para el nervio peroneo común.*

Hay que tener en cuenta que los datos que se obtuvieron del nervio sural tienen poco valor, porque en la mayoría de los individuos no se le registraron respuestas valorables (únicamente tuvieron un valor en siete casos (9%) de los 75 individuos estudiados) por lo cual no se les dio valor cero y no entraron en el conteo. Es por ello por lo que probablemente la caída de velocidad y amplitud serían aún mayores si se hubiesen contabilizado para evaluar la media.

Con todos estos datos electroneurográficos se concluye que la afectación en estos individuos es predominantemente de MMII, por el número bajo de respuestas que se llegaron a registrar, y que la progresión es ascendente. En ningún caso se objetivó alteración exclusiva de MMSS.

IV.3.4. Discapacidad- Progresión.

A la hora de la evaluación de la discapacidad se consideró que existe un grado leve de discapacidad en los individuos con ligeras dificultades para andar y correr, discapacidad moderada cuando la dificultad para andar es clara y existe incapacidad para correr, y el grado severo de discapacidad se consideró en el caso de que el paciente necesite ayuda para andar o de que se encuentre confinado en silla de ruedas.

El mayor porcentaje de individuos no presentaron discapacidad o ésta fue leve (26,67% + 30,67%), seguidos por los que tenían una discapacidad moderada (35%). Un 8% de los sujetos presentaron discapacidad severa (*Figura IV.8*).

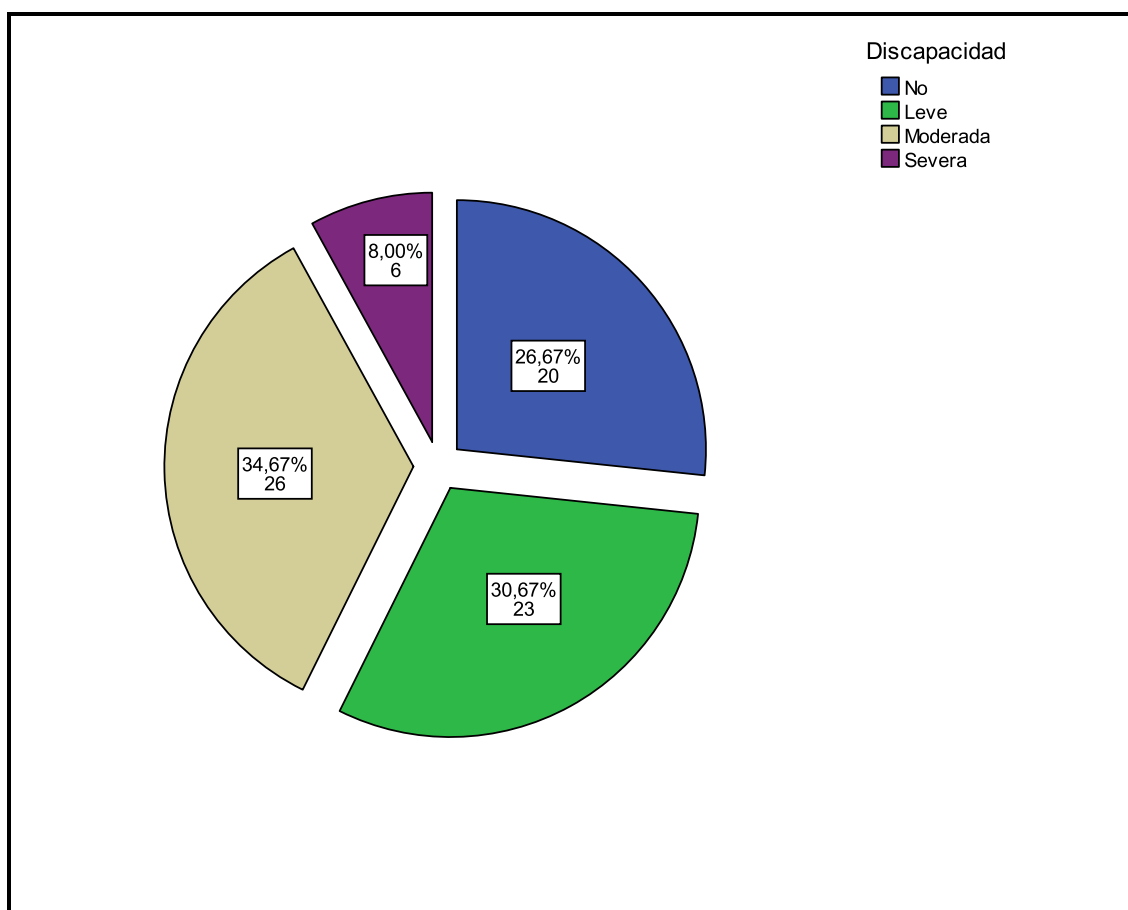


Figura IV.8: Distribución según el grado de discapacidad de los 75 pacientes afectados de CMT1A.

La progresión es un valor subjetivo sentido por el individuo pero que se intentó evaluar en el cuestionario que se realizó a todos los individuos. La progresión fue lenta en 40 pacientes (53%), rápida en 15 pacientes (20%) y veinte pacientes (27%) permanecieron sin progresar la enfermedad (*Figura IV.9*).

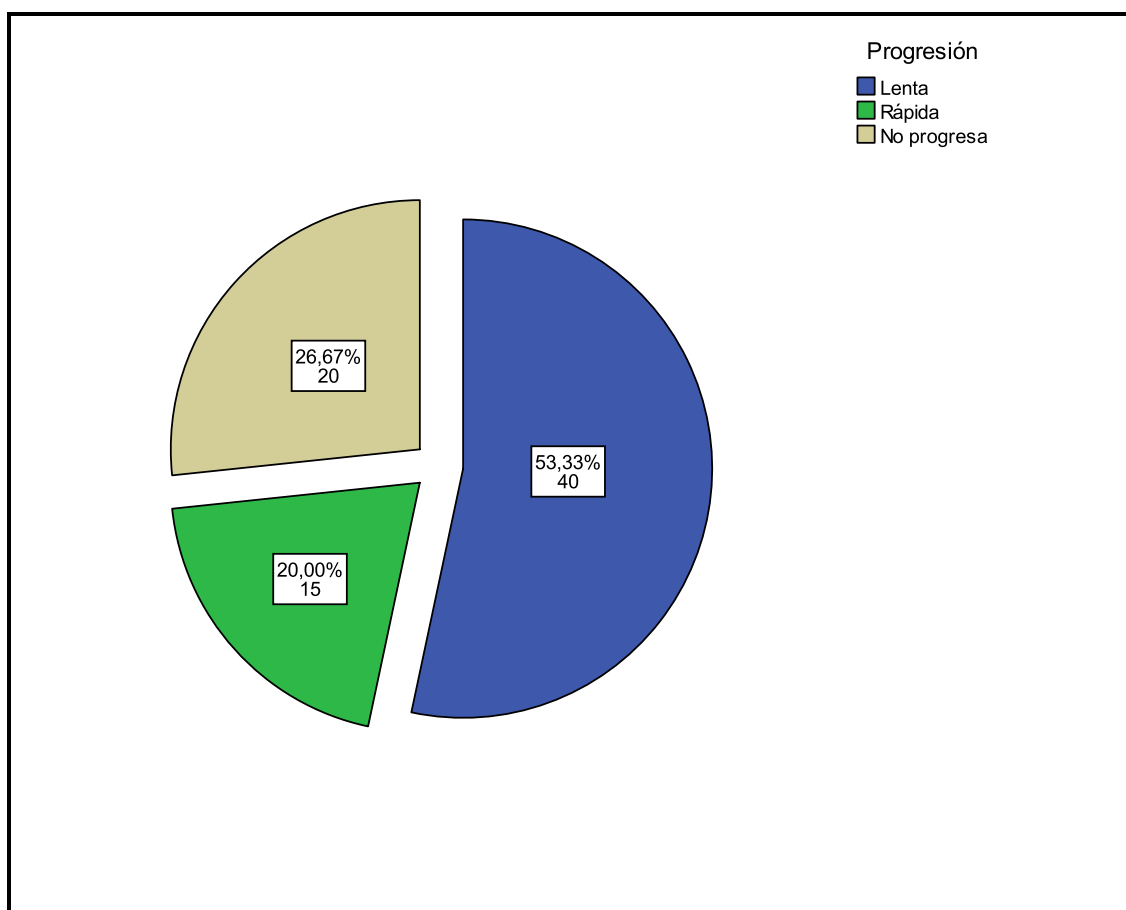


Figura IV.9: Distribución según la progresión de la enfermedad en los pacientes estudiados.

IV.3.5. Correlación entre parámetros neurofisiológicos y discapacidad.

Se recogieron, de los diferentes parámetros neurofisiológicos, la media de los valores de ambas extremidades, por lo que, de 75 individuos, se obtuvieron 150 resultados.

Hay pocos casos de discapacidad severa por lo que no es posible por sí solo formar un grupo; es por ello que se unieron los que tienen discapacidad moderada con severa en un solo grupo.

En las siguientes tablas se recogen los datos neurofisiológicos de cada uno de los nervios estudiados y se analizan en los diferentes grupos de pacientes según la discapacidad (*Tablas IV.9, IV.10 y IV.11*).

MEDIANO	Discapacidad								p-valor
	No		Leve		Moderada-Severa		N (Min-Max)	Media±SD	
	N (Min-Max)	Media±SD	N (Min-Max)	Media±SD	N (Min-Max)	Media±SD			
LD	20 (6.6-14.5)	9.7±2.1	23 (6.8 - 15.2)	10.3±2.0	30 (8.8-16.3)	11.2±2.0	30	0.040	
Amplitud distal	20 (1.5 - 8.3)	4.7±1.8	23 (1.1 - 7.9)	4.2±1.9	30 (0.3 - 8.9)	3.4±2.2	30	0.071	
Amplitud proximal	19 (0.4 - 8.2)	4.6±2.1	23 (0.9 - 6.7)	2.8±1.8	29 (0.3 - 7.3)	2.4±1.9	29	0.001	
VCM	20 (14.8-45.2)	25.5±7.0	23 (11.6-34.8)	21.7±5.3	29 (13.3-28.3)	20.1±4.0	29	0.004	
VCS	13 (12.9-38.4)	22.2±6.4	12 (13.1-25.2)	19.5±3.8	4 (13.9-19.8)	17.4±2.5	4	0.191	
Amplitud sensitiva	13 (0.6 - 5.6)	2.7±1.8	12 (0.6 - 4.5)	2.2±1.1	4 (0.6 - 2.6)	1.6±0.8	4	0.355	

Tabla IV.9 Parámetros neurofisiológicos del nervio mediano en los diferentes grupos según grado de discapacidad.

CUBITAL	Discapacidad								p-valor
	No		Leve		Moderada-Severa		Media±SD	p-valor	
	N (Mín -Máx)	Media±SD	N (Mín -Máx)	Media±SD	N (Mín -Máx)	Media±SD			
LD	20 (4.1 -10.0)	6.3±1.5	23 (4.7 -9.0)	6.7±1.1	32 (5.4 -11.7)	7.6±1.5	0.004		
Amplitud distal	20 (2.6 -7.5)	4.5±1.3	23 (1.0 -5.1)	3.4±1.4	32 (0.3 -5.9)	2.7±1.4	<0.001		
Amplitud proximal	20 (1.4 -5.5)	3.4±1.1	23 (0.6 -5.1)	2.6±1.2	31 (0.2 -5.7)	2.0±1.2	<0.001		
VCM bajo codo	20 (11.2 -37.3)	23.2±6.8	23 (10.9 -34.2)	20.2±6.1	31 (12.1 -25.7)	19.0±3.8	0.029		
VCM codo	15 (13.3-44.2)	21.8±7.9	14 (12.2-25.5)	19.3±4.1	23 (8.6-30.1)	17.8±4.7	0.118		
Respuesta F	13 (38.3-98.5)	56.2±15.5	14 (32.5-83.0)	60.1±13.7	15 (34.0-81.0)	64.9±12.2	0.254		
VCS	12 (9.5-37.5)	22.3±7.3	6 (16.0-20.4)	18.0±2.2	18 (9.5-37.5)	20.9±6.3	0.191		
Amplitud sensitiva	12 (0.4-7.5)	2.2±1.8	6 (1.1-3.0)	2.0±0.8	18 (0.4-7.5)	2.1±1.6	0.798		

Tabla IV.10: Parámetros neurofisiológicos del nervio cubital en los diferentes grupos según grado de discapacidad.

	Discapacidad								p-valor
	No		Leve		Moderada-Severa		Media±SD	p-valor	
	N(Mín - Máx)	Media±SD	N(Mín - Máx)	Media±SD	N(Mín - Máx)	Media±SD			
PERONEO COMÚN									
LD	13 (7.1-13.0)	9.3±1.9	11 (7.0-16.6)	10.5±2.8	6 (8.6-14.5)	11.7±2.2		0.124	
Amplitud distal	13 (0.1-4.1)	1.3±1.2	11 (0.3-4.4)	1.2±1.2	6 (0.4-1.0)	0.6±0.2		0.459	
Amplitud proximal	11 (0.4-2.9)	1.3±0.9	10 (0.2-1.4)	0.7±0.5	5 (0.2-1.1)	0.7±0.3		0.079	
VCM bajo peroné	11 (12.8-39.1)	26.0±8.1	10 (11.4-25.4)	17.0±4.6	4 (13.2-19.9)	16.1±3.1		0.005	
VCM peroné	7 (13.0-33.4)	21.8±7.3	5 (13.0-37.7)	22.6±9.6	4 (19.8-21.8)	20.8±0.8		0.936	
Respuesta F	5 (61.5-146.5)	86.7±34.1	4 (59.0-88.0)	77.9±12.9	1 (65.0)	65.0		0.742	
SURAL									
VCS	4 (8.3-28.1)	20.7±8.7	2 (21.7-22.2)	22.0±0.4	0			0.858	
Amplitud sensitiva	4 (1.7-4.9)	3.5±1.3	2 (2.5-4.0)	3.2±1.1	0			0.790	

Tabla IV.1.1: Parámetros neurofisiológicos del nervio peroneo común y sural en los diferentes grupos según grado de discapacidad.

En el caso del **nervio mediano** hubo diferencias significativas entre las categorías “no discapacidad”, discapacidad “leve” y en grado “moderado-severo” para la amplitud proximal y la VCM, y hubo diferencia entre “no discapacidad” y discapacidad “moderada-severa” para la LD. En el resto de parámetros del nervio mediano no hubo diferencias significativas (*Tabla IV.9*).

Frente a la LD, se objetiva que ronda los 9.7ms de media en el grupo de “no discapacidad” con respecto a los 11.2ms de los que tienen discapacidad “moderada-severa”.

En la *amplitud* del potencial motor 4.6mV “no discapacidad”, 2.8mV “leve” y 2.4mV “moderada-severa”.

En la VCM 25.5m/s “no discapacidad”, 21.7m/s “leve” y 20.1m/s “moderada-severa”.

En el **nervio cubital** se obtuvieron valores significativos entre los tres grados de discapacidad para los parámetros de LD, amplitud distal y amplitud proximal y sólo hubo diferencia significativa entre el grado “no discapacidad” y discapacidad “moderada-severa” para la VCM (*Tabla IV.10*).

En la LD 6.3ms “no discapacidad”, 6.7ms “leve” y 7.6ms “moderada-severa”.

En la *amplitud* 4.5mV “no discapacidad”, 3.4mV “leve” y 2.7mV “moderada-severa”.

En la VCM 23.2m/s “no discapacidad” hubo diferencia significativa con respecto a la discapacidad “moderada-severa” 19.0m/s.

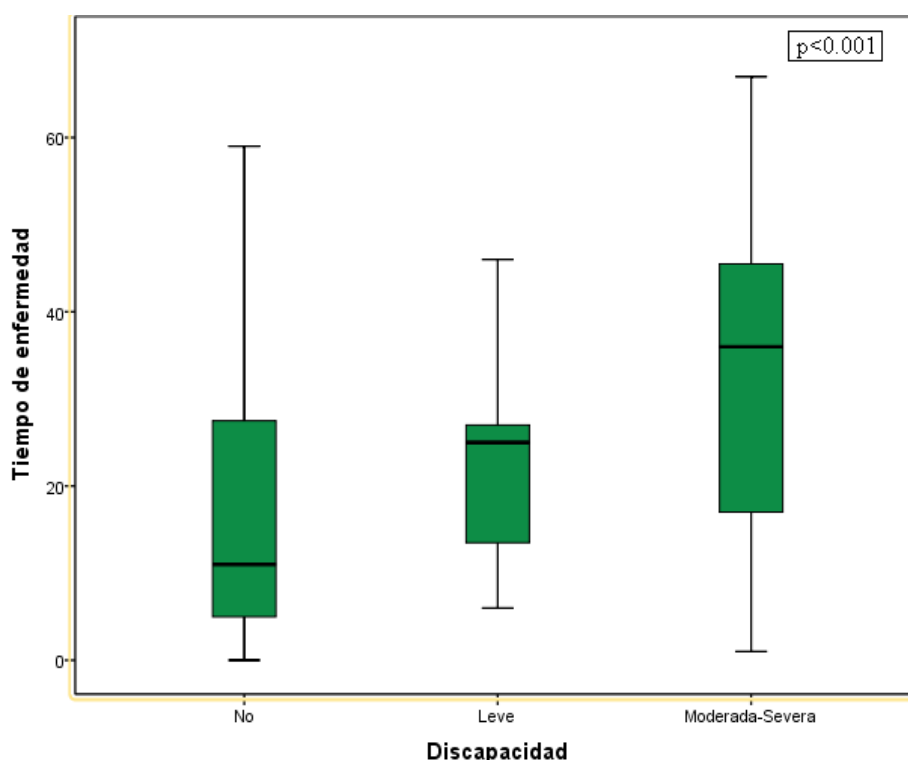
Tanto en la VCM en codo, respuesta F, VCS y amplitud sensitiva del nervio cubital y en LD, amplitud motora proximal, VCM peroné, respuesta F de nervio peroneo común y VCS y amplitud sensitiva sural no fue significativa la diferencia entre los diferentes grupos de discapacidad (*Tablas IV.10 y IV.11*).

En ninguno de los casos, la porción sensitiva de los nervios de esta enfermedad ayudó a diferenciar entre grados de discapacidad. En todos ellos, los parámetros neurofisiológicos estuvieron alterados, pero sin diferencias significativas con respecto a sus discapacidad (*Tablas IV.9, IV.10 y IV.11*).

Al evaluarse el grado de discapacidad con respecto al tiempo de evolución de la enfermedad (periodo de años desde la aparición de los síntomas), se observó una clara correlación donde se detecta que en los casos en los que no hay discapacidad, la media en el tiempo de evolución estuvo alrededor de los 16 años. Si había discapacidad leve, el tiempo de evolución de la enfermedad rondaba los 24 años y en el grupo moderado-severo, alrededor de los 35 años (*Tabla IV.12 y Fig IV.10*).

	Discapacidad		Años	
	Tiempo de enfermedad	No	Media	16,3
Intervalo de confianza para la media al 95%			Límite inferior	9,05
			Límite superior	23,5
Mediana			11,0	
Desv. estándar			15,4	
Mínimo			0	
Máximo			59	
Rango			59	
Amplitud intercuartil			23	
Leve			Media	23,8
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	18,3
			Límite superior	29,4
		Mediana	25,0	
		Desv. estándar	12,8	
		Mínimo	6	
		Máximo	49	
		Rango	43	
Amplitud intercuartil		16		
Moderada-Severa		Media	34,6	
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	28,2
			Límite superior	41,0
		Mediana	36,0	
		Desv. estándar	17,8	
		Mínimo	1	
	Máximo	67		
	Rango	66		
Amplitud intercuartil	30			

Tabla IV.12: Análisis de la relación entre el grado de discapacidad con el tiempo de evolución de la enfermedad.



	Discapacidad	N	Rango promedio
Tiempo de enfermedad	No	20	24.38
	Leve	23	35.24
	Moderada-Severa	32	48.50
	Total	75	

Figura IV.10: Rango del tiempo de la enfermedad en los diferentes grupos de discapacidad. Test no paramétrico Kruskal-Wallis ($p < 0.001$).

IV.3.6. Correlación entre parámetros neurofisiológicos y progresión.

En las siguientes tablas se recogen los datos neurofisiológicos de cada uno de los nervios estudiados y se analizan en los diferentes grupos de pacientes según la progresión de los síntomas. Para su análisis se usó la prueba de ANOVA y la t-Student (Tablas IV.13, IV.14 y IV.15).

MEDIANO	Progresión							p-valor
	Lenta		Rápida		No progresa			
	N (Mín-Máx)	Media±SD	N (Mín-Máx)	Media±SD	N (Mín-Máx)	Media±SD		
LD	38 (6.6-15.2)	10.6±2.1	5 (8.9-16.3)	11.6±2.3	20 (6.9-12.4)	9.5±1.6	0.014	
Amplitud distal	38 (0.3-8.3)	4.0±2.0	15 (0.7-8.9)	2.8±2.1	20 (2.0-7.8)	4.8±1.8	0.014	
Amplitud proximal	38 (0.3-8.0)	3.0±2.0	14 (0.3-4.9)	1.9±1.6	19 (1.1-8.2)	4.3±2.0	0.002	
VCM	38 (13.3-34.8)	22.2±4.6	14 (13.6-27.1)	20.3±4.3	20 (11.6-45.2)	23.3±8.0	0.346	
VCS	18 (13.1-25.7)	19.3±3.4	1(19.8)	19.8	10 (12.9-38.4)	22.5±7.1	0.294*	
Amplitud sensitiva	18 (0.9-5.0)	2.2±1.1	1 (0.6)	0.6	10 (0.6-5.6)	2.7±1.9	0.357*	

Tabla IV.13: Parámetros neurofisiológicos del nervio mediano en los diferentes grupos según la progresión de la enfermedad. (*) En estos casos donde sólo hay un valor se realiza la t-Student para calcular la p.

CUBITAL	Progresión								p-valor
	Lenta		Rápida		No progresa		Media±SD	p-valor	
	N (Mín -Máx)	Media±SD	N (Mín -Máx)	Media±SD	N (Mín -Máx)	Media±SD			
LD	40 (4.1-9.4)	6.7±1.2	15 (5.4-11.7)	7.9±1.8	20 (5.2-10.0)	6.7±1.5	0.025		
Amplitud distal	40 (0.7-6.3)	3.2±1.5	15 (0.3-5.5)	3.0±1.5	20 (0.8-7.5)	4.0±1.6	0.076		
Amplitud proximal	40 (0.6-5.7)	2.5±1.4	14 (0.2-4.2)	2.1±1.1	20 (0.8-5.5)	3.0±1.2	0.098		
VCM bajo codo	40 (12.1-34.2)	21.2±4.8	14 (13.0-22.2)	17.7±3.2	20 (10.9-37.3)	21.0±7.9	0.117		
VCM codo	29 (8.6-25.5)	18.2±4.3	8 (12.0-30.1)	18.8±5.8	15 (13.3-44.2)	22.0±7.7	0.127		
Respuesta F	24 (41.5-82.5)	61.1±9.5	6 (34.0-82.5)	65.3±16.9	12 (32.5-98.5)	57.1±19.4	0.494		
VCS	10 (16.0-27.0)	20.6±3.7	0		8 (9.5-37.5)	21.2±8.9	0.865*		
Amplitud sensitiva	10 (0.4-2.8)	1.7±0.8	0		8 (0.5-7.5)	2.6±2.2	0.253*		

Tabla IV.14: Parámetros neurofisiológicos del nervio cubital en los diferentes grupos según la progresión de la enfermedad. (*) No hay valor en progresión rápida, se realiza la t-Student para calcular la p.

PERONEO COMÚN	Progresión								p-valor
	Lenta		Rápida		No progresa		Media±SD	p-valor	
	N(Min - Máx)	Media±SD	N(Min - Máx)	Media±SD	N(Min - Máx)	Media±SD			
LD	11 (7.3-12.0)	9.6±1.9	5 (8.6-14.5)	11.8±2.4	14 (7.0-16.6)	10.2±2.7	0.277	0.277	
Amplitud distal	11 (0.3-2.3)	1.0±0.7	5 (0.4-1.0)	0.6±0.2	14 (0.1-4.4)	1.4±1.4	0.322	0.322	
Amplitud proximal	9 (0.3-2.4)	1.0±0.7	4 (0.2-1.1)	0.7±0.4	13 (0.2-2.9)	1.1±0.9	0.709	0.709	
VCM bajo peroné	8 (11.6-29.8)	21.7±6.2	4 (13.2-19.9)	16.1±3.1	13 (11.4-39.1)	21.7±9.1	0.427	0.427	
VCM peroné	5 (15.9-37.7)	24.4±8.1	3 (19.8-0.9)	20.5±0.6	8 (13.0-33.4)	20.7±7.4	0.627	0.627	
Respuesta F	2 (83.5-88)	85.8±3.2	1(65.0)	65.0	7 (59.0-147.0)	81.9±29.7	0.821*	0.821*	
SURAL									
VCS	4 (21.2-28.1)	23.3±3.2	2 (8.3-25.3)	16.8±12.0	6 (8.3-28.1)	21.1±6.8	0.319	0.319	
Amplitud sensitiva	4 (1.7-4.0)	3.0±1.1	2 (3.7-4.9)	4.3±0.9	6 (1.7-4.9)	3.4±1.1	0.222	0.222	

Tabla IV.15: Parámetros neurofisiológicos del nervio peroneo común y del sural en los diferentes grupos según la progresión de la enfermedad. (*) En la respuesta F sólo hay un valor; se realiza la t-Student para calcular la p.

En los casos en los que hubo un valor o ninguno, no variaba significativamente la p de la t-Student con respecto al ANOVA de un factor (*Tablas IV.14 y IV.15*).

Resumiendo, sólo se observa diferencia significativa en los parámetros de amplitud y LD del nervio mediano entre el grupo que refiere “no progresar su enfermedad” con respecto a los que presentan una “progresión rápida”. Y también es significativo para las tres categorías (no progresa-lenta-rápida) con la amplitud proximal del nervio mediano y la LD del cubital.

En los pacientes que no refirieron progresión de su enfermedad, los parámetros neurofisiológicos siempre se presentaron con valores patológicos tanto en LD, VCM y VCS en todos ellos.

IV.3.7. Correlación entre parámetros neurofisiológicos y tiempo de evolución de la enfermedad.

Se calcularon cuartiles para recodificar la variable “tiempo de evolución” en los siguientes grupos: 0-10 años de evolución de la enfermedad, de 10 a 25 años, de 25 a 39 y un último grupo para los que presentaban más de 39 años de evolución desde la aparición de los síntomas.

MEDIANO	Tiempo de evolución				p-valor
	0-10 años		10-25 años		
	N (Mín-Máx)	Media± SD	N (Mín-Máx)	Media± SD	
LD	19 (6.6-16.0)	9.6±2.2	19 (8.7-15.2)	10.6±1.8	0.153
Amplitud distal	19 (0.7-7.8)	4.2±2.0	19 (1.7-8.9)	4.5±2.0	0.081
Amplitud proximal	19 (0.4-8.2)	3.7±2.2	17 (0.4-6.7)	2.7±2.0	0.267
VCM	19 (14.7-45.2)	22.9±8.0	18 (11.6-29.3)	21.2±4.0	0.463
VCS	10 (12.9-38.4)	22.2±7.4	10 (13.1-25.2)	19.1±3.3	0.552
Amplitud sensitiva	10 (0.6-5.6)	3.1±1.8	10 (0.6-4.5)	2.1±1.4	0.269

MEDIANO	Tiempo de evolución				p-valor
	25-39 años		>39 años		
	N (Mín-Máx)	Media± SD	N (Mín-Máx)	Media± SD	
LD	19 (8.0-14.5)	10.8±1.8	16 (6.8-16.3)	11.1±2.4	0.153
Amplitud distal	19 (1.4-8.3)	4.2±2.3	16 (0.3-5.7)	2.8±1.6	0.081
Amplitud proximal	19 (0.3-8.0)	3.5±2.3	16 (0.3-4.8)	2.5±1.6	0.267
VCM	19 (13.3-31.5)	21.0±5.3	16 (16.9-34.8)	23.6±4.5	0.463
VCS	6 (13.9-24.5)	19.2±4.0	3 (17.0-24.0)	20.9±3.6	0.552
Amplitud sensitiva	6 (0.9-2.9)	1.9±0.8	3 (1.4-2.0)	1.6±0.4	0.269

Tablas IV.16: Parámetros neurofisiológicos del nervio mediano en los diferentes cuartiles según el tiempo de progresión de la enfermedad.

CUBITAL	Tiempo de evolución				p-valor
	0-10 años		10-25 años		
	N (Mín-Máx)	Media± SD	N (Mín-Máx)	Media± SD	
LD	19 (4.1-10)	6.6±1.7	19 (4.9-11.7)	7.2±1.6	0.467
Amplitud distal	19 (1.0-5.9)	3.7±1.5	19 (1.4-7.5)	3.8±1.6	0.209
Amplitud proximal	19 (0.8-5.7)	2.9±1.5	18 (0.6-5.1)	2.5±1.3	0.679
VCM bajo codo	19 (11.2-37.3)	19.8±7.8	18 (10.9-30.6)	20.0±5.0	0.428
VCM codo	12 (12.2-44.2)	22.2±8.7	12 (12.0-24.0)	18.6±4.0	0.172
Respuesta F	12 (32.5-98.5)	55.7±17.5	12 (34.0-83.0)	62.1±14.2	0.194
VCS	7 (9.5-37.5)	20.6±9.4	5 (16.0-22.2)	19.7±2.8	0.545
Amplitud sensitiva	7 (1.1-7.5)	2.9±2.1	5 (0.4-2.8)	1.7±1.0	0.386

CUBITAL	Tiempo de evolución				p-valor
	25-39 años		>39 años		
	N (Mín-Máx)	Media± SD	N (Mín-Máx)	Media± SD	
LD	20 (5.2-10.8)	7.2±1.3	17 (4.7-9.7)	6.7±1.4	0.467
Amplitud distal	20 (0.3-6.3)	2.9±1.4	17 (0.7-5.3)	3.0±1.8	0.209
Amplitud proximal	20 (0.2-4.4)	2.5±1.2	17 (0.6-4.3)	2.4±1.3	0.679
VCM bajo codo	20 (12.1-28.7)	19.8±4.4	17 (14.2-34.2)	22.5±5.0	0.428
VCM codo	14 (8.6-26.8)	17.2±4.1	14 (12.2-30.1)	19.9±5.1	0.172
Respuesta F	11 (45.5-82.5)	67.0±9.9	7 (41.5-65.5)	56.2±8.4	0.194
VCS	4 (21.2-28.0)	24.7±3.3	2 (16.5-17.6)	17.1±0.8	0.545
Amplitud sensitiva	4 (0.5-2.0)	1.4±0.7	2 (1.2-2.2)	1.7±0.7	0.386

Tablas IV.17: Parámetros neurofisiológicos del nervio cubital en los diferentes cuartiles según el tiempo de progresión de la enfermedad.

PERONEO COMÚN	Tiempo de evolución				p-valor
	0-10 años		10-25 años		
	N (Mín-Máx)	Media± SD	N (Mín-Máx)	Media± SD	
LD	15 (7.0-13.1)	9.9±2.0	12 (7.1-16.6)	11.0±2.8	0.432
Amplitud distal	15 (0.1-4.4)	1.4±1.3	12 (0.3-2.5)	0.9±0.8	0.532
Amplitud proximal	15 (0.2-2.9)	1.0±0.9	9 (0.2-1.5)	0.8±0.4	0.805
VCM bajo peroné	14 (11.6-37.6)	20.7±7.7	9 (11.4-39.1)	9.5±8.1	0.630
VCM peroné	9 (13.0-33.4)	19.9±6.1	6 (15.9-29.5)	22.1±4.5	0.030
Respuesta F	6 (59.0-146.5)	82.3±32.5	4 (65.0-88.0)	79.0±10.0	0.850
SURAL					
VCS	3 (8.3-28.1)	20.6±10.7	1 (21.7)	21.7	0.988
Amplitud sensitiva	3 (3.7-4.9)	4.1±0.7	1 (4.0)	4.0	0.079

PERONEO COMÚN	Tiempo de evolución				p-valor
	25-39 años		>39 años		
	N (Mín-Máx)	Media± SD	N (Mín-Máx)	Media± SD	
LD	2 (7.3-13.0)	10.1±4.0	1 (7.3)	7.3	0.432
Amplitud distal	2 (0.2-1.1)	0.6±0.6	1 (1.5)	1.5	0.532
Amplitud proximal	1 (1.4)	1.4	1 (1.4)	1.4	0.805
VCM bajo peroné	1 (29.3)	29.3	1 (25.4)	25.4	0.630
VCM peroné	0		1 (37.7)	37.7	0.030
Respuesta F	0		0		0.850
SURAL					
VCS	2 (21.2-22.2)	21.7±0.7	0		0.988
Amplitud sensitiva	2 (1.7-2.5)	2.1±0.5	0		0.079

Tablas IV.18: Parámetros neurofisiológicos del nervio peroneo común y sural en los diferentes cuartiles según el tiempo de progresión de la enfermedad.

Sólo hubo un caso estadísticamente significativo en la VCM a nivel proximal de cabeza de peroné entre los grupos 0-10 y 10-25 años pero de un segmento que sólo se obtiene respuesta en un 29% de los casos con CMT1A y que no ayuda al diagnóstico por ser una enfermedad de predominio distal.

En su conjunto se puede decir que con el tiempo de evolución no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos. Esto parece indicar que la enfermedad a nivel neurofisiológico manifiesta unos valores bien definidos desde el inicio y que posteriormente no se modifican o muy levemente con los años de evolución (*Tablas IV.16, IV.17 y IV.18*).

IV.3.8. Correlación entre parámetros neurofisiológicos y edad.

Se evalúa la correlación entre la edad del individuo agrupada cada dos décadas y los valores neurofisiológicos (*Tablas IV.19, IV.20 y IV.21*).

MEDIANO	Edad en décadas				p-valor
	0-20 años		20-40 años		
	N (Mín-Máx)	Media± SD	N (Mín-Máx)	Media± SD	
LD	14 (6.6-12.2)	9.4±1.6	25 (7.8-16.0)	10.7±2.1	0.166
Amplitud distal	14 (2.3-7.8)	4.3±2.0	25 (0.7-8.3)	4.6±1.9	0.163
Amplitud proximal	14 (0.9-6.5)	3.5±2.2	24 (0.4-8.2)	3.7±2.4	0.226
VCM	14 (14.7-45.2)	21.1±8.2	24 (11.6-35.6)	21.8±5.6	0.785
VCS	10 (12.9-38.4)	20.8±7.1	11 (13.1-25.2)	19.1±4.1	0.567
Amplitud sensitiva	10 (0.6-5.6)	3.4±1.7	11 (0.6-4.5)	1.8±1.2	0.010

MEDIANO	Edad en décadas				p-valor
	40-60 años		60-80 años		
	N (Mín-Máx)	Media± SD	N (Mín-Máx)	Media± SD	
LD	27 (6.8-16.3)	10.9±2.4	7 (8.7-12.8)	10.4±1.5	0.166
Amplitud distal	27 (0.3-8.9)	3.5±2.3	7 (1.8-3.9)	3.1±0.8	0.163
Amplitud proximal	26 (0.3-5.6)	2.6±1.8	7 (1.0-4.4)	2.5±1.2	0.226
VCM	27 (13.6-34.8)	22.5±5.0	7 (18.7-28.3)	23.7±3.0	0.785
VCS	8 (17.0-27.6)	21.7±3.9	0		0.567
Amplitud sensitiva	8 (0.9-2.9)	1.7±0.8	0		0.010

Tablas IV.19: Parámetros neurofisiológicos del nervio mediano en los diferentes grupos de edad.

CUBITAL	Edad en décadas				p-valor
	0-20 años		20-40 años		
	N (Mín-Máx)	Media± SD	N (Mín-Máx)	Media± SD	
LD	14 (4.1-10.0)	6.7±1.7	25 (5.2-11.7)	7.2±1.5	0.726
Amplitud distal	14 (1.0-5.6)	3.6±1.3	25 (1.4-5.9)	3.3±1.3	0.789
Amplitud proximal	14 (0.8-4.6)	2.7±1.2	24 (0.6-5.5)	2.6±1.5	0.938
VCM bajo codo	14 (11.2-37.3)	17.9±7.9	24 (10.9-34.2)	19.9±5.1	0.152
VCM codo	10 (12.2-27.7)	17.5±4.8	14 (8.6-44.2)	20.1±8.8	0.355
Respuesta F	8 (32.5-98.5)	60.3±21.4	16 (41.0-83.0)	61.1±12.0	0.995
VCS	7 (9.5-37.5)	20.2±9.2	6 (16.0-22.5)	20.0±2.6	0.751
Amplitud sensitiva	7 (1.1-7.5)	3.0±2.1	6 (0.4-2.8)	1.5±0.8	0.106

CUBITAL	Edad en décadas				p-valor
	40-60 años		60-80 años		
	N (Mín-Máx)	Media± SD	N (Mín-Máx)	Media± SD	
LD	28 (4.7-10.8)	7.0±1.4	8 (4.9-9.4)	6.7±1.4	0.726
Amplitud distal	28 (0.3-7.5)	3.4±1.9	8 (1.2-5.3)	2.9±1.5	0.789
Amplitud proximal	28 (0.2-5.7)	2.6±1.3	8 (0.7-4.1)	2.3±1.2	0.938
VCM bajo codo	28 (13.8-34.2)	21.9±5.1	8 (16.7-25.6)	21.9±3.5	0.152
VCM codo	22 (12.2-26.8)	19.0±3.9	6 (16.6-30.1)	22.6±4.4	0.355
Respuesta F	15 (34.0-79.0)	60.6±12.9	3 (49.0-68.5)	58.7±9.8	0.995
VCS	5 (16.5-28.0)	22.8±5.4	0		0.751
Amplitud sensitiva	5 (0.5-2.2)	1.5±0.7	0		0.106

Tablas IV.20: Parámetros neurofisiológicos del nervio cubital en los diferentes grupos de edad.

PERONEO COMÚN	Edad en décadas				p-valor
	0-20 años		20-40 años		
	N (Mín-Máx)	Media± SD	N (Mín-Máx)	Media± SD	
LD	11 (7.0-13.1)	9.8±2.3	12 (7.3-16.6)	10.7±2.7	0.590
Amplitud distal	11 (0.1-4.4)	1.8±1.5	12 (0.3-2.2)	0.8±0.6	0.079
Amplitud proximal	11 (0.2-2.9)	1.2±1.1	10 (0.3-1.4)	0.8±0.3	0.783
VCM bajo peroné	11 (11.6-39.1)	20.6±10.3	10 (11.4-29.3)	20.6±5.6	0.921
VCM peroné	7 (13.0-33.4)	20.8±8.0	6 (15.9-23.9)	20.4±2.8	0.402
Respuesta F	6 (59.0-146.5)	83.4±32.2	3 (73.0-88.0)	81.5±7.7	0.829
SURAL					
VCS	3 (8.3-28.1)	20.6±10.7	2 (21.2-21.7)	21.4±0.4	0.985
Amplitud sensitiva	3 (3.7-4.9)	4.1±0.7	2 (1.7-4.0)	2.8±1.6	0.383

PERONEO COMÚN	Edad en décadas				p-valor
	40-60 años		60-80 años		
	N (Mín-Máx)	Media± SD	N (Mín-Máx)	Media± SD	
LD	5 (7.3-13.0)	9.6±2.5	2 (11.1-12.7)	11.9±1.1	0.590
Amplitud distal	5 (0.2-1.5)	0.7±0.5	2 (0.3-0.7)	0.5±0.2	0.079
Amplitud proximal	4 (0.5-1.4)	0.8±0.4	1 (0.8)	0.8	0.783
VCM bajo peroné	3 (19.9-25.4)	23.2±3.0	1 (17.4)	17.4	0.921
VCM peroné	2 (21.8-37.7)	29.8±11.2	1 (20.9)	20.9	0.402
Respuesta F	1 (65.0)	65.0	0		0.829
SURAL					
VCS	1 (22.2)	22.2	0		0.985
Amplitud sensitiva	1 (2.5)	2.5	0		0.383

Tabla IV.21: Parámetros neurofisiológicos del nervio peroneo común y sural en los diferentes grupos de edad.

Cuando se analizaron los grupos de edad por décadas, únicamente se objetivaron diferencias significativas con la amplitud del SNAP del nervio mediano, en donde sí se

observa una caída con respecto al avance de la edad, no registrándose cambios con el resto de parámetros a estudio. Este único dato aislado significativo hace pensar que tenga más relación con las dificultades técnicas de registro por la edad (por ser respuestas muy bajas de amplitud medidas en μV que van siendo menores a mayor edad) que provocadas por la propia enfermedad y al evaluarlo en un grupo tan reducido. En nuestra población no se observaron cambios de amplitud a nivel motor con respecto a la edad de los pacientes. Tampoco a nivel de LD ni con la VCM.

A la hora de evaluar únicamente a los pacientes con menos de 20 años, no se reflejó una correlación lineal de retraso en la conducción de los nervios mediano o cubital (*Tabla IV.22*). En el caso asintomático menor de 20 años, se recoge una VCM que aún no tiene criterios para considerarlo un patrón desmielinizante (nervio mediano $<38\text{m/s}$); en cambio sí presenta claramente un patrón desmielinizante en el nervio cubital con una LD alargada y VCS disminuida (indicando que al inicio de la enfermedad se presenta distalmente y que la alteración primariamente se objetiva en las fibras sensitivas).

MENORES DE 20 AÑOS	Mediano					Cubital				
	LD	VCM	A	VCS	AS	LD	VCM	A	VCS	AS
6 AÑOS	6.55	27.0	2.9	25.7	5.0	4.05	26.5	3.1	25.0	2.8
8 AÑOS	10.60	22.5	3.0	19.0	4.1	5.53	16.7	4.9	14.6	2.3
8 AÑOS	9.08	15.5	2.3	16.1	5.6	6.20	11.7	3.1	14.5	7.5
10 AÑOS	7.78	19.5	7.8	18.5	3.6	5.30	17.2	4.8	18.2	3.0
11 AÑOS (asintomático)	6.98	45.2	6.1	38.4	4.7	5.18	37.3	4.8	37.5	2.1
12 AÑOS	9.05	14.9	7.6	16.6	3.2	6.15	12.2	2.0	-	-
14 AÑOS	12.18	14.8	5.0	12.9	2.1	10.00	11.2	3.1	9.5	1.1
15 AÑOS	11.73	18.3	2.8	-	-	6.28	14.4	4.8	-	-
16 AÑOS	8.88	16.8	3.0	-	-	9.03	12.6	1.0	-	-
16 AÑOS	9.88	17.2	2.9	-	-	7.8	15.5	3.9	-	-
18 AÑOS	9.15	29.3	7.1	20.5	4.3	5.78	30.6	5.6	22.1	2.6
19 AÑOS	10.78	19.6	2.6	20.4	1.2	6.60	16.4	3.4	-	-
19 AÑOS	9.18	20.9	3.8	19.8	0.6	6.98	16.1	2.5	-	-
20 AÑOS	10.13	14.7	4.1	-	-	8.83	13.0	3.3	-	-

Tabla IV.22: Parámetros neurofisiológicos del nervio mediano y cubital en los menores de 20 años. A=amplitud del CMAP, AS=amplitud del SNAP.

IV. 3. 9. Análisis de 21 miembros dentro de una misma familia con CMT1A.

La mayoría de los casos están entre los 30-60 años. No existía ningún caso asintomático y la aparición de los síntomas fue antes de los 20 años de edad, excepto en dos de ellos.

A nivel neurofisiológico presentaron los siguientes datos (*tablas IV.23 y IV.24*)

	Mediano		Cubital		Peroneo común/Sural	
	N (Min-Max)	Media ± SD	N (Min-Max)	Media ± SD	N (Min-Max)	Media ± SD
LD	20 (6.6-16.2)	11.6±2.3	21 (4.1-9.7)	7.3±1.3	5 (7.4-13.0)	10.4±2.3
Amplitud distal	20 (0.3-7.6)	3.3±2.3	21 (0.7-6.3)	2.9±1.7	5 (0.2-2.3)	1.1±1.0
Amplitud proximal	20 (0.3-5.2)	2.3±1.6	21 (0.6-5.7)	2.4±1.4	3 (0.5-2.4)	1.3±1.0
VCM distal	20 (13.3-27.4)	21.2±4.2	21 (12.1-28.7)	19.9±4.9	2 (20.7-29.8)	25.3±6.4
VCM proximal			18 (8.6-26.8)	17.0±4.5	2 (15.9-21.8)	18.9±4.2
Respuesta F			8 (48-66)	59.8±5.8	1 (88)	88
YCS	9 (13.9-25.7)	19.7±3.9	4 (17.8-28.0)	24.4±4.6	2 (21.7-28.1)	24.9±4.5
Amplitud sensitiva	9 (0.9-5.0)	2.6±1.5	4 (0.5-2.8)	2.0±1.1	2 (3.8-4.0)	3.9±0.1

Tabla IV.23: Datos electrofisiológicos de los pacientes estudiados en los diferentes nervios.

	Mediano		Cubital		Peroneo común/sural	
	1	2	1	2	1	2
	LD	↑290%	↑165%	↑221%	↑124%	↑173%
Amplitud distal	↓18%	Normal	↓30%	Normal	↓45%	Normal
Amplitud proximal	↓43%	Normal	↓40%	Normal	↓35%	Normal
VCM distal	↓58%	↓45%	↓60%	↓43%	↓38%	↓27%
VCM proximal			↓66%	↓46%	↓53%	↓46%
Respuesta F*			↑210%	↑168%	↑180%	↑180%
VCS	↓61%	↓49%	↓51%	↓44%	↓36%	↓28%
Amplitud sensitiva	↓74%	↓50%	↓75%	↓65%	Normal	Normal

Tabla IV.24: Cambios porcentuales en el estudio neurofisiológico de los nervios mediano, cubital, peroneo común y sural de los pacientes estudiados. 1= Se calcula el tanto por cien de incremento en la LD o respuesta F y de caída de la VCM, VCS y amplitudes con respecto al valor medio de nuestros resultados. 2= Valor en porcentaje del incremento con respecto al valor mínimo en la LD y de la respuesta F de nuestros resultados observados en el rango y caída en porcentaje con respecto al valor máximo del rango de las amplitudes y las velocidades de conducción tanto motora como sensitiva.()Depende de la altura del individuo pero un valor medio sería de 28ms para el nervio cubital y 50ms en el peroneo común.*

Los valores obtenidos en esta familia son muy parecidos a los recogidos en el conjunto de todas las familias, con porcentajes parecidos de alteraciones en los valores neurofisiológicos. La única excepción ocurre en la amplitud y LD en nervio mediano, más alterados en porcentaje con respecto a la media, lo cuál se asocia a que no se incluyen los tres casos asintomáticos que presentaron alteraciones neurofisiológicas algo más tenues que el resto. (*Tabla IV.23*).

Posteriormente se analizaron estos datos por grupos de edad para valorar si existían diferencias significativas en los parámetros de los nervios de MMSS que fueron los que más respuestas presentaron (*Tablas IV.25 y IV.26*).

MEDIANO	Edad en décadas			
	0-20 años		20-40 años	
	N (Mín-Máx)	Media± SD	N (Mín-Máx)	Media± SD
LD	3 (6.6-10.8)	8.8±2.1	7 (9.0-13.1)	11.6±1.4
Amplitud distal	3 (2.6-7.6)	4.3±2.8	7 (1.7-6.7)	4.2±1.6
Amplitud proximal	3 (0.9-5.2)	2.4±2.4	7 (1.0-5.2)	2.5±1.6
VCM	3 (14.9-27.0)	20.5±6.1	7 (13.3-25.5)	20.5±5.0
VCS	3 (16.6-25.7)	20.9±4.6	4 (13.9-24.0)	18.6±4.2
Amplitud sensitiva	3 (1.2-5.0)	3.1±1.9	4 (1.1-4.5)	2.5±1.5

MEDIANO	Edad en décadas			
	40-60 años		60-80 años	
	N (Mín-Máx)	Media± SD	N (Mín-Máx)	Media± SD
LD	9 (9.5-16.3)	12.4±2.5	1 (12.8)	12.8
Amplitud distal	9 (0.3-5.8)	2.4±1.8	1 (2.0)	2.0
Amplitud proximal	9 (0.3-5.0)	2.3±1.6	1 (1.0)	1.0
VCM	9 (16.9-27.4)	22.3±3.4	1 (18.7)	18.7
VCS	2 (17.1-23.3)	20.2±4.3	0	
Amplitud sensitiva	2 (0.9-2.9)	1.9±1.4	0	

Tablas IV.25: Parámetros neurofisiológicos del nervio mediano en los diferentes grupos de edad.

CUBITAL	Edad en décadas			
	0-20 años		20-40 años	
	N (Mín-Máx)	Media± SD	N (Mín-Máx)	Media± SD
LD	3 (4.1-6.6)	5.6±1.4	7 (5.2-8.5)	7.6±1.1
Amplitud distal	3 (2-3.4)	2.8±0.7	7 (1.4-5.3)	2.9±1.6
Amplitud proximal	3 (2.6-3.8)	3.0±0.7	7 (0.6-3.7)	1.8±1.2
VCM bajo codo	3 (12.2-26.5)	18.4±7.4	7 (12.1-28.3)	19.4±5.4
VCM codo	2 (12.6-22.5)	17.5±7.0	6 (8.6-19.6)	15.9±4.5
Respuesta F	0		4 (48.0-64.0)	57.9±7.1
VCS	1 (25.0)		1 (17.8)	
Amplitud sensitiva	1 (2.8)		1 (2.8)	

CUBITAL	Edad en décadas			
	40-60 años		60-80 años	
	N (Mín-Máx)	Media± SD	N (Mín-Máx)	Media± SD
LD	9 (6.0-9.7)	7.4±1.2	2 (7.4-9.4)	8.4±1.4
Amplitud distal	9 (1.7-6.3)	3.3±2.2	2 (1.2-2.4)	1.8±0.8
Amplitud proximal	9 (0.6-5.7)	2.9±1.6	2 (1.2-1.4)	1.3±0.2
VCM bajo codo	9 (14.2-28.7)	20.9±4.6	2 (16.7-21.8)	19.2±3.6
VCM codo	8 (12.2-26.8)	17.2±4.8	2 (16.6-22.5)	19.5±4.2
Respuesta F	4 (56.5-66.0)	61.8±4.3	0	
VCS	2 (27.0-28.0)	27.5±0.7	0	
Amplitud sensitiva	2 (0.5-2.0)	1.2±1.1	0	

Tablas IV.26: Parámetros neurofisiológicos del nervio cubital en los diferentes grupos de edad.

Hubo pocos casos con respuesta F que se encuentren entre los 20 a 60 años, y de ellos todas muy alargadas, y a partir de los 60 años no se obtuvo ninguna.

En ninguno de ellos fue estadísticamente significativo el valor de la p, demostrando que los valores se estabilizan desde edades tempranas y que no se observan cambios con la edad.

Con el grado de discapacidad se encontraron los siguientes datos (*Tablas IV.27 y IV.28*).

MEDIANO	Discapacidad					
	No		Leve		Moderada-Severa	
	N (Mín-Máx)	Media± SD	N (Mín-Máx)	Media± SD	N (Mín-Máx)	Media± SD
LD	5 (6.6-14.5)	10.7±2.9	6 (9.0-13.1)	11.0±1.7	9 (9.6-16.3)	12.5±2.2
Amplitud distal	5 (1.5-5.8)	3.6±1.7	6 (1.7-7.6)	4.6±2.3	9 (0.3-4.4)	2.3-1.5
Amplitud proximal	5 (1.9-5.2)	3.7±1.4	6 (0.9-5.2)	2.0±1.7	9 (0.3-4.4)	1.8±1.3
VCM	5 (20.1-27.4)	23.4±3.6	6 (14.9-25.5)	21.7±4.0	9 (13.3-27.1)	19.7±4.6
VCS	4 (17.1-25.7)	22.5±3.7	4 (16.7-20.4)	18.4±1.8	1 (13.9)	13.9
Amplitud sensitiva	4 (0.9-5.0)	2.5±1.9	4 (1.2-4.5)	2.9±1.4	1 (1.8)	1.8

Tablas IV.27: Parámetros neurofisiológicos del nervio mediano en los diferentes grupos según grado de discapacidad.

CUBITAL	Discapacidad					
	No		Leve		Moderada-Severa	
	N (Mín -Máx)	Media± SD	N (Mín -Máx)	Media± SD	N (Mín -Máx)	Media± SD
LD	5 (4.1-7.9)	6.7±1.5	6 (5.2-8.1)	6.9±1.1	10 (6.0-9.7)	7.8±1.3
Amplitud distal	5 (2.6-6.3)	4.3±1.6	6 (1.4-4.9)	2.6±1.3	10 (0.7-5.9)	2.5±1.8
Amplitud proximal	5 (3.1-4.0)	3.5±0.4	6 (0.6-3.7)	2.0±1.3	10 (0.6-5.7)	2.1±1.6
VCM bajo codo	5 (17.4-28.7)	22.4±5.1	6 (12.2-28.3)	20.0±5.6	10 (12.1-25.7)	18.5±4.4
VCM codo	4 (15.3-26.8)	19.7±5.1	5 (12.6-22.5)	18.0±3.6	9 (8.6-22.5)	15.3±4.5
Respuesta F	3 (60-65)	62±2	2 (48-58)	52±6	3 (57-66)	62±5
VCS	3 (25.0-28.0)	26.7±1.5	1 (17.8)	17.8	0	0
Amplitud sensitiva	3 (0.5-2.8)	1.7±1.2	1 (2.8)	2.8	0	0

Tablas IV.28: Parámetros neurofisiológicos del nervio cubital en los diferentes grupos según grado de discapacidad.

Cuando se estudió el grado de discapacidad dentro de la misma familia con la misma alteración genética sí se objetivó gran variabilidad clínica (cinco sin discapacidad, seis con leve discapacidad, cinco moderada y cinco discapacidad severa) que no se correspondieron con una posible hipótesis de “que a mayor edad o tiempo de evolución de la enfermedad mayor discapacidad” (los que presentaban discapacidad

severa sí tenían mayor tiempo de evolución, pero también existían casos con evolución larga y discapacidad leve).

La correlación de la discapacidad con los parámetros neurofisiológicos no fue significativa debido al número escaso de individuos a evaluar.

IV.4. NEUROPATÍA HEREDIATARIA SENSIBLE A LA PRESIÓN (HNPP). DELECIÓN DEL GEN *PMP22*.

Se realizó el estudio a 11 individuos en un rango amplio de edad (18-69 años), siendo el momento de la aparición de los síntomas, en la mayoría de los sujetos, la primera-segunda década de la vida (64%). A nivel clínico, en el 55% de los casos presentaban alteraciones sensitivas en MMSS y en el 36% calambres. En dos casos no presentaron síntomas, uno de ellos con deformidad en los pies. Sólo dos pacientes presentaron deformidad en los pies (18%).

En 2 familias con 3 casos cada una, los síntomas fueron variables en cada uno de ellos; en cambio, en otra no hubo variabilidad clínica alguna, presentando los 3 pacientes únicamente hipoestesias de MMSS.

Los únicos dos casos asintomáticos son de 63 y 69 años en los que, neurofisiológicamente, se observó un retraso en la conducciones nerviosas a nivel del túnel del carpo del nervio mediano y en codo el nervio cubital y/o en nervio peroneo común de alguno de los dos lados o en ambos.

A 11 pacientes se les realiza el mismo protocolo presentando los siguientes datos neurofisiológicos:

DERECHO	Mediano		Cubital		Peroneo común/sural	
	N (Mín-Máx)	Media ± SD	N (Mín-Máx)	Media ± SD	N (Mín-Máx)	Media ± SD
LD	11 (3.0-8.4)	4.9±1.5	11 (2.2-4.5)	3.3±0.7	11 (3.75-8.8)	6.2±1.5
Amplitud distal	11 (3.4-13.8)	8.4±3.3	11 (5.0-10.8)	8.0±1.9	11 (0.2-7.5)	2.5±2.3
Amplitud proximal	10 (4.1-11.7)	8.0±2.9	10 (5.1-10.1)	7.8±1.7	10 (0.2-6.9)	2.0±2.0
VCM distal	11 (46.0-60.5)	52.0±4.9	11 (45.6-63.7)	54.0±5.0	11 (25.9-49.4)	39.4±6.5
VCM proximal			10 (20.2-46.7)	31.1±9.8	10 (21.3-49.8)	36.4±9.6
Respuesta F			11 (28-70)	36.8±11.6	7 (52-85)	65.4±12.6
VCS	10 (25.8-52.8)	36.6±8.8	11 (20.9-51.2)	36.8±8.9	6 (24.7-54.8)	38.5±9.7
Amplitud sensitiva	10 (0.7-15.0)	7.2±5.8	11 (0.4-9.2)	3.8±2.8	5 (2.0-7.7)	4.8±2.6

Tabla IV.29: Datos electroneurográficos de los nervios a nivel de extremidades derechas en los pacientes estudiados. Cuando no se obtiene respuesta de un nervio porque es un valor que no es posible registrar por el equipo (indetectable), no se le da el valor 0 y queda excluido de cualquier cálculo.

DERECHO	Mediano		Cubital		Peroneo común/sural	
	1	2	1	2	1	2
	LD	↑123%	Normal	Normal	Normal	↑103%
Amplitud distal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Amplitud proximal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
VCM distal	Normal	Normal	Normal	Normal	↓4%	Normal
VCM p rox.			↓38%	↓7%	↓9%	Normal
Respuesta F+			↓131%	Normal	↑133%	Normal
VCS	↓27%	Normal	↓26%	Normal	↓1%	Normal
Amplitud sensitiva	↓28%	Normal	↓53%	Normal	Normal	Normal

Tabla IV.30: Cambios porcentuales en el estudio neurofisiológico de los nervios mediano, cubital, peroneo común y sural de los pacientes estudiados. 1= Se calcula el tanto por ciento de incremento en la LD o respuesta F y de caída de la VCM, VCS y amplitudes con respecto al valor medio de nuestros resultados. 2= Valor en porcentaje del incremento con respecto al valor mínimo en la LD y de la respuesta F de nuestros resultados observados en el rango y caída en porcentaje con respecto al valor máximo del rango de las amplitudes y las velocidades de conducción tanto motora como sensitiva. (*)Depende de la altura del individuo pero un valor medio sería de 28ms para el nervio cubital y 50ms en el peroneo común.

IZQUIERDO	Mediano		Cubital		Peroneo común/sural	
	N (Mín-Máx)	Media ± SD	N (Mín-Máx)	Media ± SD	N (Mín-Máx)	Media ± SD
LD	11 (3.2-8.4)	5.3±1.7	11 (2.6-4.3)	3.4±0.5	11 (4.5-8.1)	5.9±1.0
Amplitud distal	11 (1.8-13.7)	8.4±4.0	11 (4.4-10.6)	8.2±1.8	11 (0.5-9.8)	3.6±3.3
Amplitud proximal	10 (1.4-13.0)	8.4±3.7	10 (3.5-10.8)	6.7±2.4	10 (0.3-7.7)	2.8±2.7
VCM distal	11 (44.7-60.8)	54.4±5.2	11 (39.8-62.7)	51.2±6.6	11 (24.8-56.8)	40.9±9.1
VCM proximal			9 (19.2-47.8)	28.8±8.2	10 (25.0-50.8)	38.0±8.4
Respuesta F			11 (26.0-77.0)	38.3±13.7	5 (47.0-82.0)	59.8±13.3
VCS	10 (25.5-56.6)	35.0±9.7	9 (28.1-57.3)	38.4±9.4	7 (33.0-47.2)	38.9±5.4
Amplitud sensitiva	10 (0.5-17.1)	6.1±5.6	9 (0.6-10.1)	4.9±3.6	7 (1.3-5.3)	3.6±1.3

Tabla IV.31: Datos electroneurográficos de los nervios a nivel de extremidades izquierdas en los pacientes estudiados. Cuando no se obtiene respuesta de un nervio, no se incluye en el cálculo.

IZQUIERDO	Mediano		Cubital		Peroneo común/sural	
	1	2	1	2	1	2
	LD	↑133%	Normal	↑103%	Normal	Normal
Amplitud distal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Amplitud proximal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
VCM distal	Normal	Normal	Normal	Normal	↓0.2%	Normal
VCM prox.			↓42%	↓4%	↓5%	Normal
Respuesta F*			↓134%	Normal	↑122%	Normal
VCS	↓30%	Normal	↓23%	Normal	↓0.3%	Normal
Amplitud sensitiva	↓24%	Normal	↓39%	Normal	Normal	Normal

Tabla IV.32: Cambios porcentuales en el estudio neurofisiológico de los nervios mediano, cubital, peroneo común y sural de los pacientes estudiados. 1= Se calcula el tanto por cien de incremento en la LD o respuesta F y de caída de la VCM, VCS y amplitudes con respecto al valor medio de nuestros resultados. 2= Valor en porcentaje del incremento con respecto al valor mínimo en la LD y de la respuesta F de nuestros resultados observados en el rango y caída en porcentaje con respecto al valor máximo del rango de las amplitudes y las velocidades de conducción tanto motora como sensitiva. (*) Depende de la altura del individuo pero un valor medio sería de 28ms para el nervio cubital y 50ms en el peroneo común.

Se asemejan los resultados de un lado con respecto al otro.

En general, en 10 de los 11 pacientes estudiados (91%) se presentó alteración del nervio peroneo común en diferentes lugares de su recorrido (no sólo a nivel de cabeza de peroné, aunque sí era el lugar de compresión más frecuente); también del cubital a nivel del canal de Guyon en un 55%, y en el 100% de ellos, en el codo. El nervio mediano de uno o de los dos lados se encontraba alterado a nivel del túnel del carpo en el 73% de los casos. Cinco individuos presentaron 5 procesos compresivos en los tres nervios explorados (uno de ellos asintomático), en cuatro 2 procesos compresivos, en uno 2 zonas de atrapamiento nervioso y en uno de ellos (sintomático) sólo 1 proceso de compresión cubital a nivel del codo. A nivel sensitivo se detectaron respuestas alteradas en el 100% de los casos y de distribución difusa y asimétrica con o sin alteración focal motora del nervio.

Entre los datos a destacar se registró en los individuos estudiados un marcador neurofisiológico patológico constante y común a todos ellos: el descenso en la VCM a nivel del codo en el nervio cubital; indistintamente en unos era el lado derecho, en otros el izquierdo y en otros, ambos afectados a la vez. La caída de VCM rondaba aproximadamente entre el 38-42%.

Al revisar la media de valores neurofisiológicos se observó que los más alterados fueron la VCM del nervio cubital anteriormente descrita, la LD del nervio mediano con un incremento entre un 23-33% y la disminución en la VCS y su amplitud tanto del nervio mediano como cubital, estando alrededor de un 25-30% de caída con respecto a los valores normales.

De estos resultados se constata, en todos los casos, neuropatía focal desmielinizante en lugares propensos a la compresión de uno o varios nervios y, de forma más constante y localizada, en el nervio cubital segmento bajo codo-sobre codo y la alteración sensitiva más generalizada y asimétrica.

En ningún caso se presentó discapacidad y no progresaba la enfermedad, excepto en un paciente que refería una progresión lenta de la misma.

Los porcentajes de caída de conducción o incrementos de LD, pese a evaluarse como patología primariamente desmielinizante, no alcanzaron el porcentaje de alteración que se registró en los individuos con duplicación del gen *PMP22*. ([Tabla IV.33](#)).

	Mediano		Cubital		Peroneo común	
	LD (rango)	VCM (rango)	LD (rango)	VCM(rango)	LD (rango)	VCM (rango)
Duplicación PMP22	6.4-18.7	12-45	4.3-11.9	10-46	6.5-21.5	10-39
Delección PMP22	3.0-8.4	46-61	2.2-4.5	20-47	3.8-8.8	21-50

Tabla IV.33: Diferencias en el rango de diferentes valores en los casos con duplicación frente a los que presentan delección PMP22. La VCM que se evalúa en la tabla es el segmento bajo-sobre codo del cubital y bajo-sobre cabeza de peroné en peroneo común que son lugares propensos a la compresión en el HNPP.

En la tabla no se reflejan los valores de amplitud porque fueron muy variables, ni sensitivas en MMII. No se evalúan los casos en que no se recoge respuesta, que son mucho más frecuente en los individuos con CMT1A que en los que presentan delección del gen *PMP22*.

IV.5. CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 1A (CMT1A). MUTACIÓN PUNTUAL (*c.319+1G>A en heterocigosis*) EN EL GEN *PMP22*.

Este mutación puntual se encontró en 2 pacientes de una misma familia con un patrón de herencia AD.

	Mediano		Cubital		Peroneo común/Sural	
	N (Mín.-Máx)	Media ± SD	N (Mín.-Máx)	Media ± SD	N (Mín.-Máx)	Media ± SD
LD	2 (10.3-15.9)	13.2±3.5	2 (4.9-7.9)	6.2±1.5	1 (10.90)	NR
Amplitud distal	2 (2.1-4.7)	3.2±0.9	2 (0.9-5.3)	3.4±2.0	1 (0.2)	NR
Amplitud proximal	2 (2.1-3.0)	2.4±0.4	2 (0.6-3.7)	2.4±1.6	NR	NR
VCM distal	2 (20.5-24.8)	22.4±2.1	2 (20.2-24.2)	22.4±2.5	NR	NR
VCM proximal			2 (12.8-21.5)	16.9±4.0	NR	NR
Respuesta F			2 (56-67)	60±1.8	NR	NR
VCS	1 (NR-20.7)	19.7	1 (NR-20.3)	18.5	NR	NR
Amplitud sensitiva	1 (NR-3.2)	2.4	1 (NR-4.5)	3.4	NR	NR

Tabla IV.34: Datos electro-neurográficos de los nervios. NR=Ausencia de respuesta motora o sensitiva detectable por el equipo. N: número de individuos a los que se les realiza la prueba en ambos miembros. Cuando no obtenemos respuesta de ese nervio en ninguno de los dos miembros, se excluye de los cálculos realizados.

En estos 2 individuos se encontraron valores mucho más alterados en comparación con los presentados por pacientes con duplicación *PMP22*. Las diferencias se manifestaron en todos los parámetros neurofisiológicos, incluyendo la amplitud por degeneración axonal secundaria. A nivel de MMII fue llamativa la ausencia de respuestas motoras y sensitivas en ambos lados. El grado de discapacidad fue severo en el padre (en silla de ruedas) y moderada en el hijo, con deformidades óseas importantes y cirugías previas de corrección.

Es decir, se recogió un patrón neuropático más severo primariamente desmielinizante con mayor degeneración axonal secundaria, siendo preferentemente la alteración en MMII y también de predominio en el componente sensitivo.

IV.6. CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 2A (CMT2A). MUTACIÓN PUNTUAL (c.2220G>C en heterocigosis (p.Trp740Ser)) DEL GEN *MFN2*.

Se estudiaron 4 individuos afectados presentando la misma mutación, pertenecientes todos a una misma familia.

	Mediano		Cubital		Peroneo común/Sural	
	N (Mín-Máx)	Media \pm SD	N (Mín-Máx)	Media \pm SD	N (Mín-Máx)	Media \pm SD
LD	4 (3.1-4.2)	3.6 \pm 0.4	4 (2.5-3.4)	2.9 \pm 0.2	3 (4.7-6.65)	5.5 \pm 0.5
Amplitud distal	4 (3.8-16.6)	10.5 \pm 3.2	4 (3.0-12.2)	8.4 \pm 2.5	3 (0.2-10.4)	3.6 \pm 4.7
Amplitud proximal	4 (3.2-12.0)	8.1 \pm 3.2	4 (2.7-9.8)	7.5 \pm 2.2	3 (0.6-9.4)	3.5 \pm 4.0
VCM distal	4 (43.2-64.4)	54.9 \pm 7.8	4 (48.4-66.2)	56.8 \pm 5.7	3 (37.7-50.7)	40.9 \pm 3.1
VCM proximal			3 (49.0-75.2)	59.7 \pm 10.8	2 (38.8-56.3)	44.3 \pm 6.4
Respuesta F			4 (27-38)	30.4 \pm 3.3	3 (52-66)	59 \pm 4
VCS	4 (47.3-63.6)	53.8 \pm 6.2	4 (46.0-60.0)	52.8 \pm 5.7	1 (30.8-48.2)	30.8
Amplitud sensitiva	4 (3.9-14.4)	7.5 \pm 4.1	4 (1.5-6.8)	3.5 \pm 1.6	1 (0.2-0.3)	0.3

Tabla IV.35: Respuestas electroneurográficas de los nervios mediano, cubital, peroneo común y sural. Para hacer la media no se utilizaron las respuestas ausentes que no eran detectables por el equipo.

En estos pacientes, los valores neurofisiológicos que se encontraron patológicos fueron en algunos casos, discretos descensos en la velocidad de conducción tanto motora como sensitiva (nunca disminuyeron por debajo de los 38m/s en MMSS o de 25m/s en MMII) y en la mayoría de ellos, caídas de amplitud.

Al excluir al único individuo asintomático en la mutación *MFN2* sí se presentan los valores patológicos por debajo de 3 μ V en amplitud del nervio cubital, de 2 μ V en nervio peroneo común y ausencia de respuesta en la VCS en el sural.

De los 4 individuos sólo 1 presentó la amplitud, VCM y VCS discretamente disminuidas en MMSS cuando estuvieron ausentes las respuestas de MMII. En cambio, los otros 3 individuos presentaron leves descensos en VCM y disminuida la amplitud únicamente en MMII de uno o de los dos lados e importante descenso en amplitud o ausencia de respuesta sensitiva, con parámetros normales en MMSS.

No se pudo correlacionar los valores de discapacidad por el número escaso de individuos a evaluar (dos no presentaban discapacidad, uno era de intensidad moderada y el otro severo).

En resumen, la alteración neurofisiológica en todos ellos fue primariamente de MMII y con mayor componente sensitivo que motor, sobre todo en amplitud, es decir un patrón claramente axonal de nervios largos (longitud dependiente).

IV.7. COMPARACIÓN DE LOS DISTINTOS TIPOS DE CMT EN LA PROVINCIA DE LAS PALMAS A NIVEL NEUROFISIOLÓGICO.

Para tal fin se presenta una tabla que reúne los cambios y patologías de los nervios en los diferentes tipos de CMT encontrados en la provincia de Las Palmas durante los años 2008-2012 (*Tabla IV.36*).

	DUPLICACIÓN <i>PMP22</i>	MUTACIÓN <i>PMP22</i>	DELECIÓN <i>PMP22</i>	MUTACIÓN <i>MFN2</i>
	Media±SD	Media±SD	Media±SD	Media±SD
MEDIANO				
LD	10.5±2.1	13.2±3.5	5.1±1.6	3.6±0.4
Amplitud distal	4.0±2.0	3.2±0.9	8.4±3.2	10.5±3.2
Amplitud proximal	3.1±2.1	2.4±0.4	8.2±3.0	8.1±3.2
VCM	22.1±5.7	22.4±2.1	51.7±4.5	54.9±7.8
VCS	20.4±5.2	19.7	35.8±8.9	53.8±6.2
Amplitud sensitiva	2.3±1.5	2.4	6.6±5.4	7.5±4.1
CUBITAL				
LD	6.9±1.5	6.2±1.5	3.4±0.6	2.9±0.2
Amplitud distal	3.4±1.6	3.4±2.0	8.1±1.5	8.4±2.5
Amplitud proximal	2.6±1.3	2.4±1.6	7.2±1.7	7.5±2.2
VCM bajo codo	20.5±5.7	22.4±2.5	52.6±5.5	56.8±5.7
VCM en codo	19.4±5.8	16.9±4.0	30.4±8.7	59.7±10.8
Respuesta F	60.6±13.9	60±1.8	37.5±12.6	30.4±3.3
VCS	20.9±6.3	18.5	37.9±9.4	52.8±5.7
Amplitud sensitiva	2.1±1.6	3.4	4.6±3.2	3.5±1.6
PERONEO COMÚN				
LD	10.3±2.4	NR	6.0±1.0	5.5±0.5
Amplitud distal	1.1±1.1	NR	3.0±2.6	3.6±4.7
Amplitud proximal	1.0±0.7	NR	2.4±2.2	3.5±4.0
VCM bajo peroné	20.8±7.6	NR	40.2±6.9	40.9±3.1
VCM peroné	21.8±6.8	NR	37.2±8.3	44.3±6.4
Respuesta F	81.0±24.9	NR	61.1±13.5	59±4
SURAL				
VCS	21.1±6.8	NR	38.0±6.8	30.8
Amplitud sensitiva	3.4±1.1	NR	4.0±1.7	0.3

Tabla IV.36: Valores medios de las neuropatías periféricas hereditarias estudiadas en la provincia de Las Palmas. NR: No respuesta. Estos valores se realizaron sin contar como valor 0 los casos en los que no era detectable la respuesta por el equipo. Están marcados en negrita los valores patológicos.

En todo este tipo de patologías el parámetro neurofisiológico con menos valor diagnóstico fue la respuesta F, muy alterada en todos los casos de duplicación o mutación del gen *PMP22*, levemente alterada en el resto. Es decir, una respuesta muy inespecífica y con poco valor diagnóstico ante patologías a nivel distal.

Se observó que, en los casos asintomáticos de CMT1A suelen presentar parámetros neurofisiológicos claros de afectación; no ocurre lo mismo con los casos asintomáticos de CMT2A donde los parámetros neurofisiológicos son normales o mínimamente alterados en este estudio.

V. DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

V.1. CONSIDERACIONES GENERALES

En la actualidad, las neuropatías hereditarias se diagnostican mediante estudios genéticos tras una primera evaluación neurofisiológica que ayuda a orientar los mismos hacia un patrón primariamente desmielinizante o, por el contrario, axonal (*Berciano et al, Neurología 2012*).

La orientación electroneurográfica, cuando se sospecha una neuropatía adquirida, se centra en diferentes valores neurofisiológicos, utilizando los criterios de desmielinización de Comblath en los procesos agudos (*Asbury y Cornblath, Ann Neurol 1990*) u otros muy parecidos a éste para los procesos crónicos como los criterios diagnósticos de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica por la Academia Americana de Neurología (*American Academy of Neurology, Neurology 1991*) o criterios electrofisiológicos de Nicolas (*Nicolas et al, Muscle Nerve 2002*) o las guías de las Sociedades Neurológicas de la Federación Europea (*Joint Task Force of the EFNS and the PNS, J Peripher Nerv Syst 2010*).

Por el contrario, para las neuropatías hereditarias, no existen criterios definidos, sino que se centran en un parámetro neurofisiológico concreto como es la VCM del nervio mediano. Si es menor de 38m/s (*Dyck y Lambert, Arch Neurol 1968; Harding y Thomas, Brain 1980*) seguiremos la ruta diagnóstica de la desmielinización, entre 30-40m/s la de un patrón intermedio y si es mayor de 40m/s se considera que es de patrón axonal (*Grupo de estudio de enfermedades neuromusculares, SEN 2004; Berciano et al, Neurología 2012*).

La neuropatía hereditaria más frecuente es la tipo CMT1A, suponiendo un 70% de los casos según la bibliografía revisada (*Nelis et al, Eur J Hum Genet 1996*). Este dato ha sido corroborado por este estudio, dado que el 75% de las neuropatías hereditarias analizadas en la provincia de Las Palmas se correspondían con este tipo.

Por el contrario, una serie española describe, en Valencia, una frecuencia menor de CMT1A (66.9%) (*Sivera et al, Neurology 2013*) y de CMT2A con mutación del gen *MFN2* (2.5%); en otras series se ha publicado un porcentaje mayor (10-33%) de este tipo de neuropatía (*Murphy et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; Calvo et al, Arch Neurol 2009*). En su caso, esto lo atribuyen a peculiaridades poblacionales en esta área mediterránea con numerosa población gitana. Respecto al CMTX, que es en la literatura el segundo en frecuencia (*Dubourg et al, Neuromuscul Disord 2001; Boerkoel et al, Ann Neurol 2002*) hay que destacar que no se encontró ningún caso en nuestra población.

El objetivo de la presente tesis fue valorar los parámetros neurofisiológicos en los distintos tipos de CMT en la provincia de Las Palmas y sus alteraciones en función de la discapacidad, grupos de edad, tiempo de evolución de la enfermedad y progresión de la misma. Se intentó buscar, de esta manera, los parámetros más adecuados para el diagnóstico y el control de la evolución del individuo.

V.2. SOBRE EL ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO EN LA DUPLICACIÓN DEL GEN *PMP22* (CMT1A)

Esta tesis aporta la descripción de 75 individuos pertenecientes a 25 familias independientes con esta patología. De ellos, 21 son miembros de una misma familia. Se centró el estudio sobre todo en este tipo de CMT, dado que se trata de la patología más frecuente de la provincia y permitió obtener una serie amplia de pacientes adecuada para el análisis estadístico.

Dicha enfermedad está causada por la duplicación en *tandem* de 1.5 Mb de material genético localizado en el cromosoma 17 (17p11.2-p12), locus en el que mapea el gen que codifica la proteína PMP22.

El gen *PMP22* está constituido por cuatro exones y cuatro intrones (<http://www.ensembl.org>). La función de la proteína PMP22 en la mielina permanece aún desconocida. Una de las principales hipótesis refiere que esta proteína se entrelaza con la MPZ ayudando a estabilizarla y compactar la mielina (*D'Urso et al, J Neurosci 1999; Hasse et al, Mol Cell Neurosci 2004*). Se ha sugerido que la sobreexpresión

proteica derivada del aumento en la dosis génica de *PMP22*, provoca procesos de desorganización en la sincronización y desbalance de las cantidades de proteínas mielínicas, generando una alteración en la mielinización con una concomitante variabilidad interindividual en las manifestaciones clínicas de la enfermedad (*Huxley et al, Human Molecular Genetics 1998; Niemann et al, J Neurosci 2000*). En contra de esta hipótesis, destaca el estudio de Katona donde no se establece correlación entre los niveles de *PMP22* con la variabilidad fenotípica (*Katona et al, Brain 2009*). Otra hipótesis descrita en la literatura se basa en que la causante de la severidad de la neuropatía en la duplicación del gen *PMP22* sea la toxicidad causada por la retención en el retículo endoplásmico de proteínas mutadas y la activación de procesos tales como la liberación de proteínas al citoplasma (*Shames et al, J Neuropathol Exp Neurol 2003; Pennuto et al, Neuron 2008*) al igual que hace referencia Grandis en la patogenia de *CMT1B* con la *P0* (*Grandis et al, Hum Mol Genet 2008*). Otros autores creen que también pueden influir otros factores genéticos como moduladores o, incluso, factores no genéticos endógenos o ambientales que explicarían la alta variabilidad fenotípica de algunos gemelos idénticos afectados (*García et al, Neurology 1995*).

A nivel patológico, en la biopsia del nervio, es habitual la presentación de mielinización anormal. Específicamente, a nivel microscópico, pueden visualizarse las formaciones tipo “bulbo de cebolla”, las cuáles poseen axones recubiertos por capas de células de Schwann desmielinizantes y remielinizantes así como degeneración axonal longitud dependiente.

A nivel clínico ya fue descrito por primera vez por Charcot y Marie y por Tooth una atrofia lentamente progresiva de los músculos inervados por el nervio peroneo común (*Charcot y Marie, Rev Méd (París) 1886; Tooth, Doctoral Thesis 1886*); fue Tooth en su tesis doctoral el que sospechó que la lesión envolvía principalmente a los nervios periféricos.

En los sujetos sintomáticos de nuestro estudio, los porcentajes fueron similares a lo publicado en la literatura, con una aparición de síntomas en un 86% de ellos antes de la segunda década de la vida (*Verhamme et al, Journal of Neurology 2004*). Entre los síntomas y signos más frecuentemente hallados en esta tesis se encontraron la dificultad al caminar por pérdida de fuerza (89%), pérdida de sensibilidad (64-72%) y la arreflexia

(96%), lo que se corresponde con lo descrito en la literatura. La deformidad de los pies, por una elevación anormal del arco longitudinal plantar (pies cavos), puede presentarse en individuos con o sin alteración neurológica (*Jahss, Clin Orthop Relat Res 1983*), correspondiéndose sólo en un tercio de todos los casos a enfermedad CMT. Los individuos con CMT presentan, habitualmente en un 77-78% de los casos, deformidad ósea (*Nagai et al, J Pediatr Orthop 2006; Karakis et al, Muscle Nerve 2013; Hoogendijk et al, Muscle Nerve 1994*); valores muy parecidos al encontrado en nuestro estudio (75%). En una serie concreta se ha publicado un mayor porcentaje (95%) (*Birouk et al, Brain 1997*). Nuestros resultados, con menor porcentaje al estudio de Birouk, probablemente estén en relación a que algunos individuos estudiados fueron familiares del caso índice y, que se incluyeron en la investigación familiar aún no presentando alteraciones clínicas o siendo mínimas, como así ocurrió también en la serie de Hoogendijk con la inclusión de casos asintomáticos familiares del caso índice.

Sólo se estudiaron 3 portadores asintomáticos (familiares directos del caso índice sin compromiso clínico). En todos ellos se presentaron alteraciones neurofisiológicas de los nervios explorados. Las alteraciones neurofisiológicas fueron más importantes en MMII que MMSS, al igual que en los individuos sintomáticos y, el único hallazgo que los diferenciaba fue la amplitud del CMAP de MMSS que se encontraba dentro de la normalidad en los sujetos asintomáticos. Es por ello, que los datos de estos tres sujetos se integraron con el resto de los individuos y confirma que los portadores asintomáticos de esta enfermedad también presentan alteraciones neurofisiológicas en sus nervios, como así lo corrobora el estudio de una serie larga de sujetos con CMT1A que presentaba, en un 27% de los casos, a portadores asintomáticos (*Birouk et al, Brain 1997*).

En los primeros estudios de conducción nerviosa ya se recogían severas lentificaciones motoras en las fibras largas del nervio peroneo común y a menudo también en MMSS (*Lambert, 1956; Gilliat y Thomas, Ann Phys Med 1957; Dyck y Mulder, Neurology 1963*).

En los 14 individuos con edades inferiores a los 20 años no se observó un aumento lineal de incremento en la LD, ni tampoco un descenso progresivo de la VCM o amplitud de los nervios comparando con las diferentes edades, que nos oriente hacia un patrón neurofisiológico edad dependiente.

En el único caso asintomático menor de 20 años, la VCM aún no tenía valor para evaluarlo como un patrón desmielinizante (VCM<38m/s) (*Harding y Thomas, Brain 1980*), pero sí una LD alargada que se corrobora con la bibliografía en que la enfermedad es de inicio distal.

Además, en los menores de 20 años con CMT1A la evaluación de la progresión de la enfermedad se reflejó de forma más marcada en la LD de los nervios a estudio más que en la VCM. Es decir, el primer parámetro neurofisiológico que se altera es la LD; este hecho es congruente con que dicha enfermedad afecta a los nervios más largos y primariamente a nivel distal. Es por esto que la LD puede tener un valor clave sobre todo en los inicios de la enfermedad para controlar la evolución. En cambio, en edades más avanzadas este parámetro puede verse afectado por otras neuropatías adquiridas o por compresión que pueden enmascarar el valor real, perdiendo ese valor pronóstico inicial.

Se observó cómo en más de la mitad de los casos (57% en nervio mediano y 69% en el cubital) hubo ausencia de respuesta a nivel sensitivo en MMSS y en casi todos ellos (91%) en MMII. También se encontró ausencia de respuesta a nivel motor del nervio en MMII en un 51% de los casos. Por tanto, el parámetro sensitivo de los nervios en MMII, a la hora de un control evolutivo, no tuvo un valor importante en nuestro estudio y además fue el primero en perderse, neurofisiológicamente hablando. El estudio de Birouk alcanza la ausencia de respuesta sensitiva en MMSS hasta el 85% y de MMII el 98%, (*Birouk et al, Brain 1997*), aún más alto que en este estudio.

En todos los casos hubo siempre alguna o varias alteraciones en los parámetros estudiados (es decir, una sensibilidad del 100% en el estudio neurofisiológico), incluso en portadores asintomáticos: VCM mediano por debajo de 35.6m/s, cubital por debajo de 34.2m/s; es decir, con caídas de VCM mayores del 71% en nervio mediano y 70% en VCM del nervio cubital. La excepción fue un caso con 11 años de edad, asintomático con VCM por encima de 38m/s (45m/s) en el nervio mediano. En la LD se presentó incremento sobre el valor de la media del 180% en todos los casos (en el nervio mediano superaron los 6.55ms (163% mayor del límite alto de la normalidad) y en el cubital 4.50ms (más de un 129% del límite superior de la normalidad). Ya desde 1989 en el estudio únicamente del nervio mediano con 10 pacientes recogían VCM más bajas y LD y amplitud del CMAP con valores similares a los obtenidos aquí (*Roy et al, Muscle Nerve 1989*). También con valores parecidos, la serie de 86 pacientes estudiada por Kaku DA, con la VCM en nervio mediano por debajo de 35m/s excepto en cuatro

individuos (dos de ellos asintomáticos) (*Kaku et al, Neurology 1993a*), en el de Birouk con una serie de 119 casos con VCM por debajo de 30m/s excepto en cuatro individuos con VCM <35m/s (*Birouk et al, Brain 1997*) y en el de Pareyson con 78 pacientes que presentaban VCM inferiores a 32m/s tanto motor como sensitivo (*Pareyson et al, Neuromol Med 2006*). En nuestro caso el que sea un poco más alta la VCM con respecto al de Pareyson puede deberse a los individuos asintomáticos que fueron estudiados por ser familiares del caso índice.

Respecto a la parte motora de los nervios explorados en MMSS se recogieron los resultados de ambos lados de los 75 pacientes y se cumplió, en todos ellos, el criterio de desmielinización descrito para los individuos con CMT (*Harding y Thomas, Brain 1980*), excepto en el individuo asintomático de 11 años que presentó alteración de LD y VCS en el mediano. Pese a VCM >38m/s en mediano, se recogió VCM con valores más bajos en el nervio cubital. Este dato de VCM del nervio cubital y LD del nervio mediano en este paciente, asintomático y de corta edad, tuvo mayor peso que la VCM del mediano y, como anteriormente se ha visto en los resultados de esta tesis, es también de gran utilidad dicho nervio para el diagnóstico como para la evolución en el resto de los tipos de CMT estudiados en la provincia de Las Palmas.

Se objetivó que es indetectable por el electromiógrafo una respuesta motora o sensitiva cuando encontramos valores tan patológicos como una VCM por debajo de 12m/s en el mediano o de 10m/s en el cubital o ante aumentos de LD por encima de 16ms en mediano y 11ms en cubital.

La mayoría de los individuos estudiados no presentaron discapacidad o ésta era leve (no presentan dificultad al caminar) y la progresión (sentida por el individuo) fue lenta, tal y como hace referencia la bibliografía con respecto a la enfermedad en relación a que es lentamente progresiva a nivel clínico.

Varios estudios previos (*Dyck et al, Neurology 1989; Kaku et al, Neurology 1993; Hoogendijk et al, Muscle Nerve 1994; Killian et al, Muscle Nerve 1996; Birouk et al, Brain 1997*) han subrayado la variabilidad fenotípica existente en este tipo de CMT y han intentado establecer una relación entre la severidad clínica y los parámetros neurofisiológicos.

En este estudio, al correlacionar **los parámetros neurofisiológicos con respecto al grado de discapacidad clínica** se encontraron diferencias estadísticamente

significativas a nivel del nervio mediano para los parámetros amplitud proximal motora y VCM en los 3 grados definidos según la discapacidad. Para la LD sólo hubo diferencias entre la discapacidad moderada-severa y el grupo sin discapacidad. A nivel cubital, fueron significativas tanto la LD como la amplitud para los 3 grupos de discapacidad y la VCM con respecto del grupo no discapacidad frente a la discapacidad moderada-severa.

Cuando se correlacionaron *el tiempo de evolución de la enfermedad con la discapacidad* que presentaba el individuo, se encontró una diferencia estadísticamente significativa; es decir, a mayor número de años de evolución, mayor discapacidad clínica. En cambio, la evaluación de todos los *parámetros neurofisiológicos con la edad en el momento del estudio o el tiempo de evolución de la enfermedad*, no fue estadísticamente significativa en ninguno de los casos. En el estudio de Birouk con una larga serie de 119 casos, sí hubo correlación de la VCM del nervio mediano con el tiempo de evolución de la enfermedad. Objetivaron que este parámetro era dependiente de una edad temprana en el inicio de los síntomas, mientras que esto no ocurría en los individuos con un inicio de los síntomas más tardío (<20 años). Por el contrario, no hubo correlación con la amplitud del CMAP del mediano; es por ello que le dieron valor pronóstico a la VCM del nervio mediano y sospecharon que el daño axonal y desmielinizante responsables de la lentificación en la VCM ocurre durante la infancia temprana, que son las que marcarán la progresión de la enfermedad y la variabilidad fenotípica (*Birouk et al, Brain 1997*).

Está descrito que la enfermedad es lentamente progresiva y que se debe a la degeneración axonal secundaria; esto se traduce a nivel neurofisiológico con caída de la amplitud del potencial objetivado por Killian et al, en un estudio longitudinal (*Killian et al, Muscle Nerve 1996*). En contra de esto y a favor de esta tesis nos encontramos un estudio prospectivo con 46 pacientes adultos en seguimiento durante 5 años. Tras el estudio únicamente de los parámetros VCM y su amplitud del CMAP, no encontraron cambios significativos con respecto al tiempo de evolución de la enfermedad, porque ni la VCM ni la amplitud variaron pese a verse descensos a los 5 años. Estos descensos también los encontraron en los controles sanos (*Verhamme et al, Brain 2009*) y el estudio de Birouk donde no se correlacionaba la amplitud del CMAP del nervio mediano con la duración de la enfermedad (*Birouk et al, Brain 1997*).

Frente al dato de *la progresión* evaluable en función de la percepción por parte del individuo, parece existir una cierta relación con respecto a la LD del nervio mediano y cubital y a la amplitud del CMAP, tanto a nivel distal como proximal del mediano.

A nivel clínico esta enfermedad ha sido descrita desde sus orígenes como lentamente progresiva (*Charcot y Marie, Rev Méd (París) 1886; Tooth, Doctoral Thesis 1886*) manteniendo esta definición hasta la actualidad (*Bird, GeneReviews 2014*). En nuestro estudio transversal sí se confirmó que a mayor tiempo de evolución de la enfermedad mayor discapacidad clínica en la mayoría de los casos; pero, neurofisiológicamente, los sujetos evaluados en diferentes momentos de la vida y también en función del tiempo de evolución, no presentaron parámetros edad dependientes estudiando a todos los individuos con CMT1A; ni siquiera cuando se estudió únicamente a los 21 miembros de una misma familia. Es decir, pese a observar lentificaciones importantes en la conducción nerviosa, no hubo diferencias significativas en los diferentes nervios analizados según los diferentes rangos de edad estudiados, pese a la amplia recogida de datos y la gran variabilidad en los grupos de edad (desde los 6 hasta los 78 años).

En resumen, en todos los casos con CMT1A se registraron datos neurofisiológicos de un gran enlentecimiento en la conducción nerviosa predominantemente en MMII y a nivel distal, tanto a nivel motor como sensitivo (siempre con mayor afectación del área sensitiva, pese a los escasos síntomas sensitivos que aquejaba el individuo) y con una alteración primariamente desmielinizante. Es importante destacar que pese a ser una enfermedad lentamente progresiva a nivel clínico, las alteraciones neurofisiológicas se establecen bien marcadas en los individuos desde la infancia, incluso en los casos asintomáticos excepto en uno que aún no alcanzaba los criterios de conducción ($VCM < 38\text{m/s}$ en mediano) aunque ya se apreciaba un incremento en LD. Además, los cambios posteriores son mínimos; es decir, que a nivel neurofisiológico, la enfermedad no se comporta lentamente progresiva. Se establece desde la infancia-adolescencia, tal y como también fue observado por diferentes publicaciones donde recogen que la alteración genética ya estaba completamente expresada electrofisiológicamente desde edades tempranas aunque refieren que las manifestaciones clínicas son edad dependiente (*Gutmann et al, Muscle Nerve 1983; Nicholson, Neurology 1991; Killian et al, Muscle Nerve 1996; Yiu,*

J Peripher Nerv Syst 2008). En nuestro estudio no se observó que la clínica sea edad dependiente, porque existía una gran variabilidad clínica inter e intrafamiliar y a diferentes rangos de edad. Los parámetros neurofisiológicos se establecen desde edades tempranas, por lo que podemos ofrecer un claro diagnóstico de neuropatía hereditaria desmielinizante, que luego evoluciona a valores más alterados en función de la discapacidad clínica, pero no de la edad del sujeto ni del tiempo de evolución.

De este análisis se concluye que el valor de la LD, amplitud y VCM del cubital y en menor medida del nervio mediano son los parámetros a tener en cuenta a la hora de evaluar el control evolutivo de estos individuos. Esta lentificación en la VCM es uniforme para todos los nervios por lo que para el examen electrofisiológico, un único nervio nos puede orientar en el control del paciente; ya que un patrón neurofisiológico asimétrico, no uniforme, excluiría esta enfermedad como así hace referencia en su estudio Kaku DA (*Kaku et al, Neurology 1993*). En menores de 20 años es de gran valor el parámetro de LD, pasando a utilizar la VCM y su amplitud del CMAP después de esta edad. No son evaluables los valores sensitivos, respuesta F, ni los nervios explorados en MMII tanto por falta de correlación como por su escasez en el número de respuestas.

V.3. SOBRE EL ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO EN LA DELECIÓN DEL GEN *PMP22* (HNPP).

La etiopatogenia de la HNPP es la delección de un fragmento de 1.5Mb de material genético en el cromosoma 17 (17p11.2-p12) (*Chance et al, Cell 1993*). La región delecionada incluye al gen que codifica la proteína periférica de la mielina. Pese a ser el mismo locus afectado que en la duplicación CMT1A, la clínica difiere considerablemente según se produzca la sobreexpresión o ausencia de la proteína PMP22. A nivel patológico, al contrario de lo que ocurre en el CMT1A, se objetiva engrosamiento focal de la mielina, denominado tomácula y los niveles insuficientes de proteína PMP22 se corresponden con el fenotipo clínico. En nuestra población las diferentes formas de expresividad clínica inter e intrafamiliar encontradas pueden estar en relación, según algunos estudios, con la gran heterogeneidad genética encontrada en la HNPP (*Pou Serradel et al, Neurología 1995; Mariman et al, Ann Neurol 1994*). En

los resultados neurofisiológicos se observaron claramente diferencias entre la duplicación y la deleción. En relación a la patogenia desmielinizante, la duplicación es generalizada y afectación más severa que en la deleción, de carácter focal e intensidad leve y/o moderada.

Todos los casos estudiados presentaron algún punto de compresión en la conducción de uno o varios nervios (patrón desmielinizante focal), incluidos los casos asintomáticos. El parámetro alterado común a todos ellos fue la VCM del nervio cubital en codo de uno o ambos lados, seguido en frecuencia por el descenso en la VCS de distribución difusa y asimétrica y la LD de uno o varios nervios. Los individuos afectos pero asintomáticos también presentaron alteraciones en los estudios de conducción nerviosa.

En un artículo comparan esta patología hereditaria con otras polineuropatías crónicas adquiridas y describen que la conducción sensitiva está casi siempre alterada en HNPP (93%), mientras que la motora rara vez y que, este hecho es un rasgo común a todas ellas, indicando una polineuropatía desmielinizante de base independiente a la neuropatía por atrapamiento (*Andersson et al, Neurology 2000*). En cambio, en nuestra población se confirma una afectación predominantemente focal donde en todos los pacientes se registra alteración motora (una o varias dependiendo del momento en que se realice la prueba debido a que la clínica es intermitente) y en lugares propensos a la compresión y que concurre a la vez con alteraciones sensitivas en diferentes nervios de forma asimétrica y que sí es diferenciable de otras neuropatías hereditarias.

No se observaron diferencias neurofisiológicas entre los pacientes asintomáticos de los que presentaban síntomas y dentro de estos en ningún caso hubo discapacidad, con lo cuál los parámetros neurofisiológicos no aportaron valor para llevar a cabo un control evolutivo de dichos pacientes.

V.4. SOBRE EL ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO EN LA MUTACIÓN PUNTUAL DEL GEN *PMP22* (CMT1A)

No se han descrito en la literatura los parámetros a nivel neurofisiológico ni existen referencias sobre la fisiopatología de la mutación puntual c.319+1G>A (IVS4+1G>A) en heterocigosis. Sin embargo, se encuentra descrita como mutación

patogénica de CMT tipo desmielinizante. En concreto, aparece descrita en la base de datos *Human Gen Mutation Database* (HGMD) con el número de acceso CS941536. Se trata de una mutación intrónica que modifica el *splicing* del gen *PMP22* (PMID=8012365).

En la evaluación de los dos pacientes pertenecientes a la misma familia afectados de esta mutación en heterocigosis destacó la ausencia de respuesta motora y sensitiva a nivel de MMII en ambos casos, con alteración severa del nervio mediano. La VCM no superó los 25m/s, frente a la variabilidad que se alcanzó por debajo de 38m/s en los pacientes con la duplicación del gen *PMP22* anteriormente descrita y no bajaron de 10ms en la LD cuando la LD mínima en la duplicación fue de 6.4ms. En nervio cubital la LD mínima fue de 5.4ms frente a 4.1 en la duplicación y la VCM fue inferior a los 24.2m/s frente al máximo encontrado de 37m/s con la duplicación. Las amplitudes fueron bajas, siendo en el que tenía discapacidad severa (en silla de ruedas) mucho más marcada que en el otro caso con discapacidad moderada. Este dato apoya la teoría de la degeneración axonal secundaria como causante de la discapacidad en los CMT primariamente desmielinizantes, más que la propia desmielinización (*Scherer, Ann Neurol 1999; Krajewski et al, Brain 2000; Kamholz et al, Brain 2001*).

En los dos casos se objetivó una alteración primariamente desmielinizante mucho más severa que la encontrada en los que tienen la duplicación del gen *PMP22* y de predominio en MMII.

V.5. SOBRE EL ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO EN LA MUTACIÓN PUNTUAL DEL GEN *MFN2* (CMT2A)

La variante diagnosticada se encuentra previamente descrita (*Calvo et al, Arch Neurol 2009*). Consiste en una transversión G>C en el exón 19 del gen *MFN2*. Dicha variante ocasiona un cambio tipo *missense* en el codón p.740 originando una sustitución aminoacídica (p.Trp740Ser).

La mutación puntual c.2220G>C (p.Trp740Ser) juega un papel importante en la fusión de la mitocondria junto con la proteína MFN1 y OPA1 (*Chan, Dev Cell 2006*) y también se ha visto relacionada con la unión de las membranas del retículo

endoplásmico con la mitocondria (*de Brito y Scorrano, Nature 2008*). Cabe destacar que el transporte mitocondrial y su distribución en la neurona son muy importantes ya que necesitan de altos niveles de energía requeridos por el soma neuronal (*Zhao et al, Cell 2001*). Además, donde más necesaria es su actividad es en los axones de gran longitud, donde mayor energía necesitan y donde la ausencia de MFN 2 provocará la enfermedad CMT2A con fragmentación del retículo endoplásmico y la incorrecta distribución de las mitocondrias en los axones por la alteración en la fusión mitocondrial (que lleva a una pérdida del mtDNA y una afectación en la fosforilación oxidativa). El patrón de expresión de la proteína MFN2 es mayor en las células del corazón, músculo esquelético y cerebro (*Santel et al, J Cell Sci 2003*). Han sido publicadas unas 60 mutaciones en el gen *MFN2* (<http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/Default.cfm>). Todo ello ha sido revisado por Cartoni además de todas las posibles funciones de dicha proteína (*Cartoni y Martinou, Experimental Neurology 2009*).

En la corta serie estudiada en esta tesis, la mutación encontrada provoca alteración en la parte distal de la proteína. De los cuatro casos recogidos dentro de una misma familia, dos de ellos presentaron un inicio temprano de los síntomas (primera década), uno estaba asintomático a los 17 años de vida y el otro presentó un inicio clínico tardío (40 años). Estos cambios en el inicio de los síntomas se correlacionaron perfectamente con los cambios neurofisiológicos encontrados; pero, pese a tener la misma mutación y pertenecer a la misma familia, la expresividad de dicha mutación fue diferente en ellos. Estos datos contradicen lo publicado por Chung en el 2006 que hizo referencia a que, según el tipo de mutación, el fenotipo clínico es igual en esa familia y analizó diferentes mutaciones relacionándolas con el tiempo de presentación de la enfermedad CMT2A fuera de inicio tardío o temprano (*Chung et al, Brain 2006*).

En los 4 individuos encontrados dentro de una misma familia con esta afectación se registró un patrón axonal con LD normales en la mayoría de los casos en todos los nervios explorados. La amplitud fue variable en función del grado de evolución, yendo desde valores normales hasta reducidas o ausentes. Pese a que en todos los casos hubo un patrón axonal y tenían la misma mutación, no presentaron un inicio de los síntomas igual en todos ellos. En los dos casos con inicio temprano las alteraciones se encontraron en todas las extremidades, mientras que en el caso con inicio tardío sólo se alteraron los MMII tanto a nivel motor como sensitivo. En el caso

asintomático de un individuo joven a nivel motor solo tenía ligeros descensos de conducción con amplitudes aún normales y alterados mínimamente ambos a nivel sensitivo.

V.6. SOBRE LOS TIPOS DE CMT EN LA PROVINCIA DE LAS PALMAS.

Con todos estos datos se puede concluir que el estudio neurofisiológico no sólo orientó hacia un patrón desmielinizante o axonal; también encasilló los diferentes subtipos de CMT que se encontraron en la provincia de Las Palmas, puesto que en todos los casos los parámetros estuvieron claramente diferenciados para cada patología. Dentro del patrón desmielinizante se diagnosticaron individuos con CMT1A (la mayoría con duplicación del gen *PMP22* y en dos casos una mutación puntual de este gen) y también individuos con HNPP y dentro del patrón axonal sujetos con CMT2A (mutación puntual del gen *MFN2*). Además, cuando se sospecha clínicamente neuropatía hereditaria se podría llegar a un diagnóstico neurofisiológico antes de la confirmación genética. Incluso yendo más allá, en los individuos asintomáticos ya se recogen alteraciones neurofisiológicas, con lo que se podría estudiar a los familiares de un paciente pese a no presentar aún clínica. De ahí que se haya expuesto en los resultados de esta tesis una tabla con las diferencias entre las distintas patologías encontradas.

Otro dato fundamental fue que en todos los tipos de CMT analizados se observaron correlaciones clínico-neurofisiológicas. Además se manifestó que a mayor discapacidad mayor alteración electrofisiológica y que la edad o el tiempo de evolución no se correlacionó con mayor afectación de los datos neurofisiológicos. En el CMT1A está descrito que los valores neurofisiológicos están establecidos desde la infancia-adolescencia (*Nicholson, Neurology 1991; Kaku et al, Neurology 1993; García et al, Neurology 1998; Lewis et al, Muscle Nerve 2000*) y en la serie analizada para la realización de esta tesis también se confirma que estos datos están afianzados desde edades tempranas pero que, conforme aumenta la discapacidad del paciente, se alteran aún más todos los parámetros neurofisiológicos motores del cubital y del mediano. En cambio, el estudio de los nervios de MMII y el de potenciales sensitivos no tuvieron

valor, en contra de lo publicado por Pareyson et al. Estos autores analizaron una serie de 78 pacientes en donde dieron importancia a la amplitud del CMAP y la extinción del SNAP con la severidad de la clínica y concluyeron que la lentificación en la conducción está definida desde los 3-5 años y se mantiene prácticamente sin cambios en el tiempo (*Pareyson et al, Neuromolecular Medicine 2006*). La variabilidad clínica presente en el CMT1A y también encontrada en CMT2A se correlacionó con los parámetros neurofisiológicos en esta tesis.

Otro dato derivado de esta tesis a tener en cuenta es que los nervios en MMII no pueden ser evaluables a la hora de llevar un control evolutivo o diagnóstico en individuos con sospecha de neuropatía hereditaria, porque incluso en casos leves pueden ya no obtenerse respuesta motora ni sensitiva en el CMT1A tanto sea la duplicación o la mutación puntual; tampoco en CMT2A. Y en el HNPP, sí se mantienen con el tiempo de evolución de la enfermedad dichas respuestas, pero el atrapamiento es más frecuente y manifiesto en nervios de MMSS preferentemente nervio cubital en codo.

Ante sospecha de neuropatía hereditaria en un individuo, con la historia clínica (máxime si tiene antecedentes familiares positivos), examen neurológico y estudio electroneurográfico compatibles, en el 92% de los casos se confirmaría el diagnóstico con el estudio neurofisiológico (solamente hubo un 8% con genética negativa aún a estudio), puesto que incluso en individuos asintomáticos el patrón neurofisiológico ya presentaba un patrón neuropático bien definido y específico. Quedaría exclusivamente para esos casos en donde no es concluyente el diagnóstico, utilizar el algoritmo diagnóstico clínico-neurofisiológico y guías orientativas (*Amato y Reilly, Ann Neurol 2011; Berciano et al, Neurología 2012*) ya comentados en la introducción. Estos algoritmos irían orientando al genetista en el abordaje de genes concretos a estudiar en dichos individuos. En los casos de individuos con claro diagnóstico clínico y neurofisiológico se realizaría un estudio genético más dirigido con el fin de realizar el diagnóstico genético definitivo, permitiendo ejecutar posteriormente consejo genético e identificar a los individuos asintomáticos portadores del gen mutante, ya que puede estar afectada su futura descendencia con mayor o menor gravedad que el progenitor.

Para llevar a cabo un correcto diagnóstico neurofisiológico inicial en los individuos con sospecha clínica de neuropatía periférica es aconsejable como mínimo la

realización de un estudio neurofisiológico que evalúe la conducción nerviosa proximal y distal en las cuatro extremidades tanto a nivel motor como sensitivo. Si los resultados obtenidos orientan hacia una patología hereditaria, nos guiaríamos por el algoritmo diagnóstico definido en una VCM mayor o menor de 38m/seg. (*Grupo de estudio de enfermedades neuromusculares, SEN 2004; Berciano et al, Neurología 2012*) o en VCM del nervio cubital ante sospecha de HNPP o en el valor de LD del nervio mediano en sujetos menores de 20 años según lo expuesto en esta tesis.

Y a la hora de cuantificar la progresión o control evolutivo de la neuropatía periférica hereditaria se han diseñado varias escalas, estando en vigor la CMTNS (*Shy et al, Neurology 2005*) para evaluar por grados leve, moderado o severo la progresión del paciente. Se combina síntomas, signos y parámetros neurofisiológicos en dicha escala. Dentro de estos parámetros neurofisiológicos se registra la amplitud del CMAP y SNAP del nervio cubital o mediano y, en una segunda versión de dicha escala, en el 2011, modifican la amplitud del SNAP del cubital o mediano por la del radial (*Murphy et al, J Peripher Nerv Syst 2011*). Atendieron a estos parámetros porque observaron en otro estudio (*Krajewski et al, Brain 2000*) que no existía asociación entre el deterioro del individuo con la progresión en la desmielinización, sino con la degeneración axonal, con lo que no le daban valor a la medida de la VCM lenta sino a la amplitud del potencial. En cambio, en otro estudio fue significativo solamente la amplitud del CMAP mediano y cubital y sólo la VCM en el mediano, no la VCM del cubital estudiado por Shy (*Shy et al, Neurology 2008*) evaluando a los pacientes 8 años después de un primer control.

Con esta tesis, valorando el comportamiento neurofisiológico de los diferentes nervios, se puede concluir que el estudio que más puede influir en el control evolutivo es el de un nervio en MMSS, siendo el más constante para los diferentes tipos de CMT valorados en Las Palmas el nervio cubital o mediano a nivel motor y que se altera tanto en amplitud como en VCM y LD para los diferentes grados de discapacidad evaluados. Y a nivel sensitivo, en esta tesis no se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la discapacidad de los pacientes analizados, además de encontrarse un gran porcentaje de pacientes sin respuesta sensitiva. No sería útil en la escala CMTNS para evaluar el deterioro de la neuropatía hereditaria de un paciente. En la segunda versión de CMTNS se cambia el valor de amplitud sensitiva del cubital por el radial pero sigue presentándose ausencia de respuesta en un 48% de los casos

(*Murphy et al, Journal of the Peripheral Nervous System 2011*), un valor bastante alto que no es útil para llevar el control evolutivo de estos pacientes. Cuando se evalúa a los individuos menores de 10 años en el estudio de Haberlová y Seeman refieren que de la escala CMTNS sólo son evaluables a nivel clínico cuatro de las nueve categorías que se puntúan (*Haverlová y Seeman, Pediatr Neurol 2010*) y en nuestro caso se añade además que el valor neurofisiológico con más valor a tener en cuenta en los menores de 20 años es la LD principalmente más que la amplitud.

Mención aparte habría que tener con la neuropatía HNPP en donde el patrón desmielinizante es focal y en zonas propensas a la compresión del nervio y no puede ser evaluado con esta escala y en los pacientes con patrón axonal donde el parámetro más importante y único a evaluar sería la amplitud del CMAP.

Evaluando finalmente, como ejemplo, el nervio cubital en los diferentes tipos de CMT descritos en la provincia de Las Palmas reflejamos los parámetros neurofisiológicos del nervio cubital en las siguientes gráficas con un claro valor distintivo y pronóstico que puede ser medido para cuantificar la progresión en el paciente. No se refleja la mutación puntual de *PMP22* porque sólo contamos con 2 casos que se encontraría muy parecida a la duplicación, pero con valores más severos (*Figura V.1*).

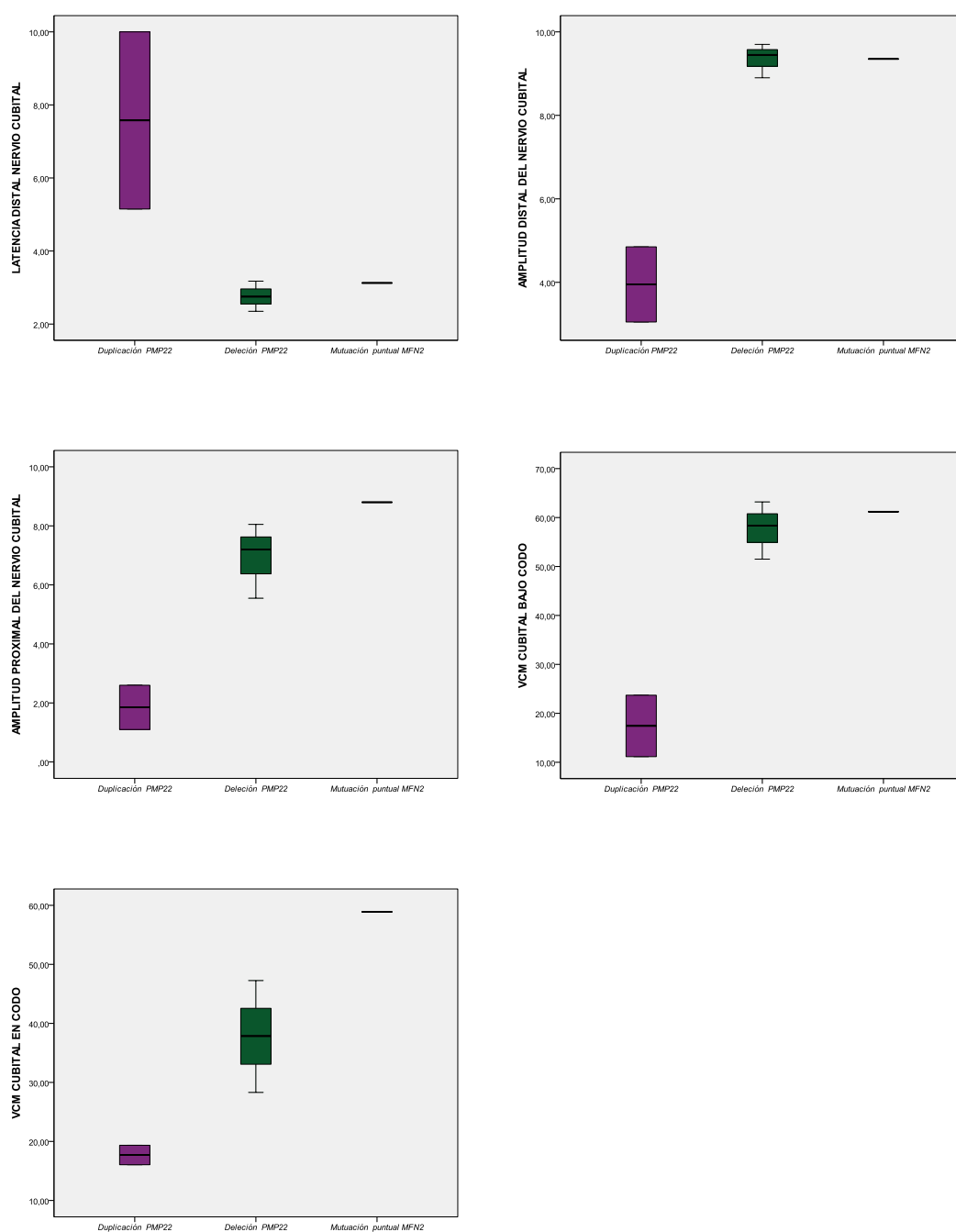


Fig. V.1: Rango de los valores neurofisiológicos en los diferentes tipos de CMT estudiados en la provincia de Las Palmas.

Teniendo en cuenta el rango de estos valores con la discapacidad, se presenta la siguiente escala de CMT enfocada especialmente a los pacientes con CMT desmielinizante que son los más frecuentes con diferencia en nuestra población (*Tabla V.1*):

DISCAPACIDAD	NO	LEVE	MODERADA-SEVERA
LD Cubital	<6.0ms	6.0-7.3ms	>7.3ms
(Mediano)	(<9.5ms)	(≥9.5ms)	
AMPLITUD CMAP Cubital (Mediano)	>4.5mV (>4.5mV)	2.5-4.5mV (2.5-4.5mV)	<2.5mV (<2.5mV)
VCM Cubital	>22m/s	≤22m/s	
(Mediano)	(>24m/s)	(20.5-24m/s)	(<20.5m/s)

Tabla V.1: Rango de los valores neurofisiológicos según la discapacidad clínica en la provincia de Las Palmas.

Esta tabla es válida para la CMT desmielinizante, excepto para la neuropatía HNPP, que es focal, donde se evaluaría fundamentalmente la VCM cubital en codo y la amplitud proximal, pero que en nuestra población no se presenta ningún caso con discapacidad moderada o severa a causa de su enfermedad y, en el tipo de CMT2A, con patrón axonal, donde el mejor indicador de la evolución es únicamente la amplitud.

En nuestra población canaria es válido el algoritmo diagnóstico presentado a nivel mundial. En cambio, a nivel de control evolutivo con respecto a la escala CMTNS tuvo mayor influencia la LD en menores de 20 años, y en el resto la LD, la VCM y la amplitud del CMAP del nervio cubital o mediano. Y no presentaron valor pronóstico ninguno de los parámetros sensitivos (amplitud, latencia ni VCS).

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1.- Se confirma que CMT1A es la enfermedad más frecuente de CMT en la provincia de Las Palmas. No se recoge ningún caso de CMTX (segundo en frecuencia a nivel nacional). El único subtipo de CMT2 registrado es el CMT2A con la mutación puntual p.Trp740Ser.

2.- Se describe la mutación puntual c.319+1G>A (IVS4+1G>A) en el gen *PMP22* con un fenotipo clínico severo en una familia.

3.- El estudio genético sigue siendo el *gold standard* del diagnóstico certero de la enfermedad (además de la única forma de prevenir y diagnosticar prenatalmente). La aportación neurofisiológica de esta tesis se basa en predefinir un protocolo diagnóstico que dirija los complejos y costosos procesos diagnósticos genéticos y, lleven un control neurofisiológico evolutivo, más directo y menos cruento.

4.- En todos los casos evaluados en la provincia de Las Palmas se registra un patrón neurofisiológico claro y diferencial de cada patología nerviosa periférica hereditaria. La EMG debe ser usada como primera herramienta en el diagnóstico y en la orientación de las neuropatías periféricas hereditarias.

5.- A nivel neurofisiológico la evaluación motora del nervio cubital y mediano para el control evolutivo y procedimiento diagnóstico son los mejores indicadores dentro de los parámetros neurofisiológicos estudiados con respecto al grado de discapacidad clínica. No se recogieron valoraciones significativas con el tiempo de evolución de la enfermedad, edad o progresión de la misma. El nervio a nivel sensitivo, se debe evaluar, en el momento del diagnóstico, pese a no ser útil en el control evolutivo de la enfermedad.

6.- El nervio de elección es el cubital a nivel motor (segmento distal y proximal) y sensitivo de ambos MMSS, debido a que es el más constante en cualquiera de los tipos de CMT y el más preciso en diferentes momentos de la neuropatía hereditaria. Los parámetros de LD, VCM y amplitud del CMAP son de gran valor para el control evolutivo. Recomendamos añadir los parámetros sensitivos de dicho nervio para el diagnóstico.

7.- En el tipo CMT1A las alteraciones neurofisiológicas se establecen bien marcadas en los individuos desde la infancia, incluso en los casos asintomáticos. En los menores de veinte años con CMT1A la evaluación de la progresión de la enfermedad se reflejó de forma más marcada y, en primer lugar, en la LD del nervio.

8.- Se ha podido diseñar una tabla propia definiendo los parámetros neurofisiológicos más eficientes a la hora del control evolutivo y que será inmediatamente integrada en la asistencia a nuestros pacientes.

VII. BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Research criteria for the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). *Neurology* 1991; 41:617-8.

Adams R, Murice V, Allan HR. Enfermedades de los nervios periféricos. *Principios de Neurología*. 6ª ed. México D.F.:Mac Graw-Hill Interamericana 1999; 1159-62.

Amato AA, Reilly MM. The death panel for Charcot-Marie-Tooth panels. *Ann Neurol* 2011; 69:1-4.

Aminoff MJ. *Electromyography in Clinical Practice*, third edition 1998. Chapter 7; P113-145. Chapter 14; P289-335.

Andersson PB, Yuen E, Parko K, So YT. Electrodiagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurology* 2000; 54(1):40-4.

Asbury A, Cornblath D. Assessment of current diagnostic criteria of Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol* 1990; 27:S21-4.

ASHG/ACMG Report (The American Society of Human Genetics Board of Directors and the American College of Medical Genetics Board of Directors). Points to consider: ethical, legal and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet* 1995; 57:1233-41.

Baer RD, Johnson EW. Motor nerve conduction velocities in normal children. *Arch Phys Med Rehabil* 1965; 46:698-704.

Baets J, De Jonghe P, Timmerman V. Recent advances in Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology* 2014; 27:1-9.

Berciano J, Combarros O, Calleja J, Polo JM, Leno C. The application of nerve conduction and clinical studies to genetic counselling in hereditary motor and sensory neuropathy type I. *Muscle Nerve* 1989; 12:302-6.

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. *Neuromuscular Disord* 2000; 10:419-24.

Berciano J, Combarros O. Hereditary neuropathies. *Current Opinion in Neurology* 2003; 16:613-22.

Berciano J, Gallardo E, García A, Pelayo-Negro AL, Infante J, Combarros O. New insights into the pathophysiology of pes cavus in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication. *J Neurol* 2011; 258:1594-602.

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. *Neurología* 2012; 27(3):169-78.

Bird TD, Ott J, Giblett ER. Evidence for linkage of Charcot-Marie-Tooth neuropathy to the Duffy locus on chromosome 1. *Am J Hum Genet* 1982; 34(3):388-94.

Bird TD, Bennett RL. Why do DNA testing? Practical and ethical implications of new neurogenetic tests. *Ann Neurol* 1995; 38:141-6.

Bird TD. Approaches to the patient with neurogenetic disease. *Neurol Clin* 2002; 20:619-26.

Bird T. Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 1. GeneReviews. Initial Posting: August 31, 1998; Last Revision: February 20, 2014. URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1205/>

Bird T. Charcot-Marie-Tooth Hereditary Neuropathy Overview. GeneReviews. Initial Posting: September 28, 1998; Last Revision: March 6, 2014. URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1358/>

Birouk N, Gouider R, Le Guern E, Gugenheim M, Tardieu S, Maisonobe T, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p11.2 duplication. Clinical and electrophysiological phenotype study and factors influencing disease severity in 119 cases. *Brain* 1997; 120:813-23.

Boerkoel CF, Takashima H, García CA, Olney RK, Johnson J, Berry K, et al. Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: Mutation distribution and genotype-phenotype correlation. *Ann Neurol* 2002; 51:190-201.

Brust JCM, Lovelace RE, Devi S. Clinical and electrodiagnostic features of Charcot-Marie-Tooth syndrome. *Acta Neurol Scand* 1978; 58:1-42.

Buchthal F, Rosenfalck A. Evoked action potentials and conduction velocity in human sensory nerves. *Brain Res* 1966; 3:1.

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.

Calvo J, Funalot B, Ouvrier RA, Lazaro L, Toutain A, De Mas P, et al. Genotype-phenotype correlations in Charcot-Marie-Tooth disease type 2 caused by mitofusin 2 mutations. *Arch Neurol* 2009; 66:1511-6.

Capasso M, Di Muzio A, Ferrarini M, De Angelis MV, Caporale CM, Lupo S, et al. Internerves and intra-nerve conduction heterogeneity in CMTX with Arg (15) Gln mutation. *Clin Neurophysiol* 2004; 115:64-70.

Cartoni R, Martinou JC. Role of mitofusin 2 mutations in the physiopathology of Charcot-Marie-Tooth disease type 2A. *Experimental Neurology* 2009; 218:268-73.

Chan DC. Dissecting mitochondrial fusion. *Dev Cell* 2006; 11:592-4.

Chance PF, Alderson MK, Leppig KA, Lensch MW, Matsunami N, Smith B, et al. DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Cell* 1993; 72:143-51.

Charcot JM, Marie P. Sur une forme peculière d'atrophie musculaire progressive souvent familiale, débutant par les pieds et jambes et atteignant plus tard les mains. *Rev Méd (Paris)* 1886; 6:97-138.

Cho SC, Siao-Tick-Chong P, So YT. Clinical utility of electrodiagnostic consultation in suspected polyneuropathy. *Muscle & Nerve* 2004; 30:659-62.

Chung KW, Kim SB, Park KD, Choi KG, Lee JH, Eun HW, et al. Early onset severe and late-onset mild Charcot-Marie-Tooth disease with mitofusin 2 (*MFN2*) mutations. *Brain* 2006; 129:2013-118.

Cohn TG, Wertsch JJ, Pasupuleti DV, Loftsgaarden JD, Schenk VA. Nerve conduction studies: orthodromic vs antidromic latencies. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71:579-82.

Combarros O, Calleja J, Figols J, Cabello A, Berciano J. Dominantly inherited motor and sensory neuropathy type I. Genetic, clinical, electrophysiological and pathological features in four families. *J Neurol Sci* 1983; 61:181-91.

Combarros O, Calleja J, Polo JM, Berciano J. Prevalence of hereditary motor and sensory neuropathy in Cantabria. *Acta Neurol Scand* 1987; 75:9-12.

Cornblath DR, Sumner AJ, Daube J, Gilliat RW, Brown WF, Parry GJ, et al. Conduction block in clinical practice. *Muscle Nerve* 1991; 14:869-71.

Davis CJF, Bradley WG, Madrid R. The peroneal muscular atrophy syndrome. Clinical, genetic, electrophysiological findings. *J Genet Hum* 1978; 26:311-49.

Davidenkow S. Uber die neurotische muskulatrophie Charcot-Marie. Klinisch-genetische Studien. *Z Ges Neurol Psychiat* 1927; 107:259-320.

De Brito OM, Scorrano L. Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria. *Nature* 2008; 456:605-10.

De Jonghe P, Timmerman V, Nelis E, Martin JJ, Van Broekhoven C. Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies. *J Periph Nerv Syst* 1997; 2:380-7.

Déjérine J, Sottas J. Sur la névrite interstitielle, hypertrophique et progressive de l'enfance. Affection suvent familiale et a debut infantile, caracterisée par atrophie musculaire des extremités avec troubles marqués de la sensibilité et ataxie des mouvements et revelant d'une névrite interstitielle hypertrophique à marche ascendente avec lesions medullaires associées. *CR Soc Biol (Paris)* 1893; 45:63-96.

Dubourg O, Tardieu S, Birouk N, Gouider R, Léger JM, Maisonobe T, et al. The frequency of 17p12 duplication and Connexin 32 mutations in 282 CMT families in relation to the mode of inheritance and motor nerve conduction velocity. *Neuromuscul Disord* 2001; 11:458-63.

D'Urso D, Ehrhardt P, Müller HW. Peripheral myelin protein 22 and protein zero: A novel association in peripheral nervous system myelin. *The Journal of Neuroscience*, May1, 1999; 19(9):3396-403.

Dyck PJ and Mulder DW. Charcot-Marie-Tooth disease: nerve conduction and clinical studies of a large kinship. *Neurology* 1963; 13:1-11.

Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. II. Neurologic, genetic and electrophysiologic findings in various neuronal degenerations. *Arch Neurol* 1968; 18:603-25.

Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH. Inherited degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory and autonomic neurons. *Peripheral Neuropathy* 1975. p. 825-67.

Dyck PJ, Karnes JL, Lambert EH. Longitudinal study of neuropathic deficits and nerve conduction abnormalities in hereditary motor and sensory neuropathy type I. *Neurology* 1989; 39:1302-8.

El-Abassi R, England JD, Carter GT. Charcot-Marie-Tooth disease: An Overview of genotypes, phenotypes and clinical management strategies. *PM&R* 2014; 6:342-55.

England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, et al. Distal symmetrical polyneuropathy: Definition for clinical research. *Muscle Nerve* 2005; 31:113-23.

England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, et al. Distal Symmetric polyneuropathy: A definition for clinical research. Report of the American Academy of Neurology and the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005; 64(2):199-207.

Feely SM, Laura M, Siskind CE, Sottile S, Davis M, Gibbons VS, et al. MFN2 mutations cause severe phenotypes in most patients with CMT2A. *Neurology* 2011; 76:1690-6.

Fuller G. Focal Peripheral Neuropathies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2003; 74 (Suppl II) ii20-ii24.

Gallardo E, García A, Combarros O, Berciano J. Charcot-Marie-Tooth disease type 1^a duplication: spectrum of clinical and magnetic resonance Imaging features in leg and foot muscles. *Brain* 2006; 129:426-37.

García CA, Malamut RE, England JD, Parry GS, Liu P, Lupski JR. Clinical variability in two pairs of identical twins with the Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication. *Neurology* 1995; 45:2090-3.

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.

García CA. A clinical review of Charcot-Marie-Tooth. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 883:69-76.

García A, Criscuolo C, De Michele G, Berciano J. Neurophysiological study in a Spanish family with recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Muscle Nerve* 2008; 37:107-10.

Gilliatt RW, Thomas PK. Extreme slowing of nerve conduction in peroneal muscular atrophy. *Ann Phys Med* 1957; 4(3):104-6.

Grupo de estudio de Enfermedades Neuromusculares. Sociedad Española de Neurología, documento creado para la www.sen.es Julio 2004.

Grandis M, Vigo T, Passalacqua M, Jain M, Scazzola S, La Paula V et al. Different cellular and molecular mechanisms for early and late-onset myelin protein zero mutations. *Hum Mol Genet* 2008; 17:1877-89.

Gutmann L, Fakadej A, Riggs JE. Evolution of nerve conduction abnormalities in children with dominant hypertrophic neuropathy of the Charcot-Marie-Tooth type. *Muscle Nerve* 1983; 6:515-9.

Gutmann L, Pawar G. An approach to electrodiagnosis of peripheral neuropathies. *Semin Neurol* 2005; 25(2):160-7.

Haites N, Fairweather N, Clark C, Kelly KF, Simpson S, Johnston AW. Linkage in a family with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Clin Genet* 1989; 35:399-403.

Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980; 103:259-80.

Hasse B, Bosse F, Hanenberg H, Muller HW. Peripheral myelin protein 22kDa and protein zero: domain specific trans-interactions. *Mol Cell Neurosci* 2004; 27:370-8.

Haverlová J, Seeman P. Utility of Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score in children with type 1A disease. *Pediatric Neurology* 2010; 43(6):407-10.

Holmberg BH. Charcot-Marie-Tooth disease in northern Sweden: an epidemiological and clinical study. *Acta Neurol Scand* 1993; 87(5):416-22.

Hoogendijk JE, de Visser M, Bolhuis P, Hart A, Ongerboer de Visser BW. Hereditary motor and sensory neuropathy type I: Clinical and neurographical features of the 17p duplication subtype. *Muscle & Nerve* 1994; 17:85-90.

Houlden H, Reilly MM. Molecular Genetics of autosomal dominant demyelinating Charcot-Marie-Tooth Disease. *Neuromolecular Med* 2006; 8:43-62.

Hughes R, Bensa S, Willison H, Van den Bergh P, Comi G, Illa I, et al. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group: randomized controlled trial of intravenous immunoglobuline versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001; 50:195-201.

Humberstone PM. Nerve conduction Studies in Charcot-Marie-Tooth disease. *Acta Neurol Scand* 1972; 48:176-90.

Huxley C, Passage E, Robertson AM, Youl B, Huston S, Manson A, et al. Correlation between varying levels of PMP22 expression and the degree of demyelination and reduction in nerve conduction velocity in transgenic mice. *Human Molecular Genetics* 1998; 7(3):449-58.

Jana Haberlová MD, Pavel Seeman, MD. Utility of Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score in Children with type 1A Disease. *Pediatric Neurology* 2010; vol.43; 6:407-10.

Jahss MH. Evaluation of the cavus foot for orthopedic treatment. *Clin Orthop Relat Res* 1983; 52-63.

Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/ Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society- First revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15(1):1-9.

Jordanova A, Thomas FP, Guerguelcheva V, Tournev I, Gondim FA, Ishpekova B, et al. Dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth type C maps to chromosome 1p34-p35. *Am J Hum Genet* 2003; 73:1423-30.

Kaku DA, Parry GJ, Malamut R, Lupski JR, García CA. Nerve conduction studies in Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy associated with a segmental duplication of chromosome 17. *Neurology* 1993a; 43:1806-8.

Kaku DA, Parry GJ, Malamut R, Lupski JR, García CA. Uniform slowing of conduction velocities in Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy type 1. *Neurology* 1993; 43:2664-7.

Kamholz J, Menichella D, Jani A, Garbern J, Lewis RA, Krajewski KM, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1: molecular pathogenesis to gene therapy. *Brain* 2001; 123:222-33.

Karakis I, Gregas M, Darras BT, Kang PB, Jones R. Clinical correlates of Charcot-Marie-Tooth disease in patients with pes cavus deformities. *Muscle & Nerve* April 2013; 488-93.

Katirji Bashar. *Electromyography in Clinical Practice. A case study approach.* 2007; Case 22; p245-53.

Katona I, Wu X, Feely S, Sottile S, Siskind C, Miller L, et al. PMP22 expression in dermal nerve myelin from patients with CMT1A. *Brain* 2009; 132:1734-40.

Killian JM, Tiwari PS, Jacobson S, Jackson RD, Lupski JR. Longitudinal studies of the duplication form of Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy. *Muscle & Nerve* 1996; 19:74-8.

Kimura J. F-wave velocity in the central segment of the median and ulnar nerves: A study in normal subjects and in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology (Minneap)* 1974; 24:539.

Kimura J. *Electrodianosis in diseases of nerve and muscle. Principles and Practice.* 2ª edición. FA Davis, Philadelphia, 1983; p104-111; p124-8.

Krajewski KM, Lewis RA, Fuerst DR, Turansky C, Hinderer SR, Garbern J, et al. Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain* 2000; 123:1516-27.

Krarpup C. Compound sensory action potencial in normal and pathological human nerves. *Muscle & Nerve* 2004; 29(4): 465-83.

Lambert EH. *Electromyography and electric stimulation of peripheral nerves and muscle.* In: *Clinical Examinations in Neurology.* W.B. Saunders 1956; p287-317.

Lewis RA, Sumner AJ, Shy ME. Electrophysiological features of inherited demyelinating neuropathies: A reappraisal in the era of molecular diagnosis. *Muscle Nerve* 2000; 23:1472-87.

Liveson JA, Ma DM. *Laboratory Reference for Clinical Neurophysiology*. 1992. p82-112; p133-56; p183-95; p219-26.

Lupski JR, De Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, Pentao L, Guzzeta V, Trask BJ, et al. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell* 1991; 66:219-32.

Lupski JR. An inherited DNA rearrangement and gene dosage effect are responsible for the most common autosomal dominant peripheral neuropathy: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Clin Res* 1992; 40:645-52.

Lupski JR, Recessive Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann Neurol* 2000; 47:6-8.

Lupski JR, García CA. Charcot-Marie-Tooth peripheral neuropathies and related disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited diseases*. 8th ed. New York: Mc Graw-Hill, 2001; 5759-788.

Lupski JR, Chance PF. Hereditary motor and sensory neuropathies involving altered dosage o mutation of PMP22: the CMT1A duplication and HNPP deletion. In: Dyck PJ, Thomas PK, eds. *Peripheral neuropathy* 4th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005; p1659-80.

Magladery JW, McDougal DB. Electrophysiological studies of nerve and reflex activity in normal man: Identification of certain reflexes in electromyogram and conduction velocity of peripheral nerves. *Bulletin of Johns Hopkins Hospital* 1950; 86: 265-90.

Mariman ECM, Gabreëls-Festen AW, van Beersum SE, Valentijn LJ, Baas F, Bolhuis PA, et al. Prevalence of the 1.5 Mb 17p deletion in families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Ann Neurol* 1994; 36:650-5.

Martin JJ, Brice A, Van Broeckhoven C. Workshop of the European CMT-Consortium-62nd ENMC International Workshop. Rare forms of Charcot-Marie-Tooth disease and related disorders. 16-18 October 1998, Soestduinen, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 1999; 9:279-87.

Martyn CN, Hughes RAC. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:310-8.

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. *J Peripher Nerv Syst* 2011; 16:191-8.

Murphy SM, Laura M, Fawcett K, Pandraud A, Liu YT, Davidson GL, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:706-10.

Nagai MK, Chan G, Guille JT, Kumar SJ, Scavina M, Mackenzie WG. Prevalence of Charcot-Marie-Tooth disease in patients who have bilateral cavovarus feet. *J Pediatr Orthop* 2006; 26:438-43.

Nelis E, Van Broeckhoven C, De Jonghe P, Löfgren A, Vandenberghe A, Latour P, et al. Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a European collaborative study. *Eur J Hum Genet* 1996; 4(1):25-33.

Nelis E, Haites N, Van Broeckhoven C. Mutations in the Peripherals myelin genes and associated genes in the Peripherals neuropathies. *Hum Mut* 1999; 13:11-28.

Nicholson G. Penetrance of hereditary motor and sensory IA mutation: Assessment by nerve conduction studies. *Neurology* 1991; 41:547-52.

Nicholson G, Myers S. Intermediate forms of Charcot-Marie-Tooth neuropathy: a review. *Neuromol Med* 2006; 8:123-30.

Nicolas G, Maisonobe T, Le Forestier N, Léger JM, Bouche P. Proposed revised electrophysiological criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle and Nerve* 2002; 25(1):26-30.

Niemann S, Sereda MW, Suter U, Griffiths IR, Nave KA. Uncoupling of myelin assembly and Schwann cell differentiation by transgenic overexpression of PMP22. *J neurosci* 2000; 20:4120-8.

Niemann A, Berger P, Suter U. Pathomechanisms of mutant proteins in Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med* 2006; 8:217-42.

Oh SJ. *Clinical Electromyography*. Third edition. Lippincott & Wilkins 2003; p86-106.

Palau F, Lófgren A, De Jonghe P, Bort S, Nelis E, Sevilla T, et al. Origin of de novo duplication in Charcot-Marie-Tooth disease type 1^a: unequal nonsister chromatid Exchange during spermatogenesis. *Hum Mol Genet* 1993; vol2:2031-5.

Palau F, Cuesta Peredo A, Pedrola Vidal L. Advances in the molecular genetics of the hereditary neuropathies. *Rev Neurol* 2002; 35:246-53.

Pareyson D. Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: molecular basis for distinction and diagnosis. *Muscle Nerve* 1999; 22:1498-509.

Pareyson D, Scaioli V, Laurà M. Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Medicine* 2006; 8:3-22.

Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol* 2009; 8:654-67.

Pennuto M, Tinelli E, Malaguti M, Del Carro U, D'Antonio M, Ron D, et al. Ablation of the UPR-mediator CHOP restores motor function and reduces demyelination in Charcot-Marie-Tooth 1B mice. *Neuron* 2008; 57:393-405.

Pou Serradell A, Espadaler JM, Aragonés JM, Bufill E, Alameda F, Víchez JJ, et al. Deleción del cromosoma 17p11.2 en familias españolas con neuropatía hereditaria por vulnerabilidad excesiva a la presión. *Neurología* 1995(Nov); 10(9):367-74.

Raeymaekers P, Timmerman V, Nelis E, De Jonghe P, Hoogendijk JE, Baas F, et al. Duplication in chromosome 17p11.2 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type IA (CMT1A). *Neuromuscul Disord* 1991; 1:93-7.

Reilly MR. Genetically determined neuropathies. *J Neurol* 1998; 245:6-13.

Reilly MR, Shy ME. Diagnosis and new treatments in genetic neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:1304-14.

Roussy G, Levy G. Sept cas d'une maladie familiale particulière. *Rev Neurol* 1926; 1:427-50.

Roy EP, Gutmann L, Riggs JE. Longitudinal conduction studies in hereditary motor and sensory neuropathy type 1. *Muscle & Nerve* January 1989; 52-5.

Sahenk Z, Chen L. Abnormalities in the axonal cytoskeleton induced by a connexin32 mutation in nerve xenografts. *J Neurosci Res* 1998; 51:174-84.

Salisachs P. Wide spectrum of motor conduction velocity in Charcot-Marie-Tooth disease: an anatomico-physiological interpretation. *J Neurol Sci* 1974; 23:25-31.

Sambrook J, Fritsch E. F, Maniatis T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. 2^a ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press 1989; p108-11.

Santel A, Frank S, Gaume B, Herrler M, Youle RJ, Fuller MT, et al. Mitofusin-1 protein is a generally expressed mediator of mitochondrial fusion in mammalian cells. *J Cell Sci* 2003; 116:2763-74.

Saporta AS, Sottile SL, Millar LJ, Feely SM, Siskind CE, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol* 2011; 69:22-33.

Scherer S. Axonal pathology in demyelinating diseases. *Ann Neurol* 1999; 45:6-7.

Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus. Texto y Atlas de Anatomía, vol 3; 2ª edición 2011; p180.

Shames I, Fraser A, Colby J, Orfali W, Snipes GJ. Phenotypic differences between peripheral myelin protein-22 (PMP22) and myelin protein zero (P0) mutations associated with Charcot-Marie-Tooth-related diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62:751-64.

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.

Shy ME, Chen L, Swan ER, Taube R, Krajewski KM, Hermann D, et al. Neuropathy progression in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Neurology* 2008; 70:378-83.

Sivera R, Sevilla T, Vélchez 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 (Oct29); 81(18):1617-25.

Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clin Genet* 1974; 6:98-118.

Street VA, Goldy JD, Golden AS, Tempel BL, Bird TD, Chance PF. Mapping of Charcot-Marie-Tooth disease type 1C to Chromosome 16p identifies a novel locus for demyelinating neuropathies. *Am J Hum Genet* 2002; 70(1):244-50.

Szigeti K, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Hum Genet* 2009; 17:703-10.

Thomas PK, Calne DB, Stewart G. Hereditary motor and sensory polyneuropathy (peroneal muscular atrophy). *Ann Hum Genet* 1974; 38:111-53.

Thomas PK, King R, Small JR, Robertson AM. The pathology of Charcot-Marie-Tooth disease and related disorders. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1996; 22:269-84.

Tooth HH. The peroneal type of progressive muscular atrophy. Doctoral Thesis 1886.

Vance JM, Nicholson GA, Yamaoka LH, Stajich J, Stewart CS, Speer MC, et al. Linkage of Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1A to chromosome 17. *Exp Neurol* 1989; 104(2):186-9.

Verhamme C, van Schaik IN, Koelman JH, de Haan RJ, Vermeulen M, de Visser M. Clinical disease severity and axonal dysfunction in Charcot-Marie-Tooth type 1A. *Journal of Neurology* 2004; 251:1491-7.

Verhamme C, van Schaik IN, Koelman JHTM, de Haan RJ, de Visser M. The natural of Charcot-Marie-Tooth type 1A in adults: a 5-year follow-up study. *Brain* 2009; 132:3252-62.

Verhoeven K, Villanova M, Rossi A, Malandrini A, Timmerman V, De Jonghe P. Localization of the gene for the intermediate form of Charcot-Marie-Tooth to chromosome 10q24.1-q25.1. *Am J Hum Genet* 2001; 69:889-94.

Villanova M, Timmerman V, De Jonghe P, Malandrini A, Rizzuto N, Van Broeckhoven C. Charcot-Marie-Tooth disease: an intermediate form. *Neuromusc Disord* 1998; 8:392-3.

Wilbourne AJ. Nerve conduction Studies: Types, components, abnormalities, and value in localization. *Neurologic Clinics* 2002; 20:305-38.

Yiu EM, Burns J, Ryan MM, Ouvrier RA. Neurophysiologic abnormalities in children with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *J Peripher Nerv Syst* 2008; 13(3):236-41.

Zarrans JJ. *Neurología*, 4ª ed. Elsevier España 2008. Capítulo 24; p659-705.

Zhao C, Takita J, Tanaka Y, Setou M, Nakagawa T, Takeda S, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 2A caused by mutation in a microtubule motor KIF1βbeta. *Cell* 2001; 105:587-97.

Züchner S, Nouredine M, Kennerson M, Verhoeven K, Claeys K, De Jonghe P, et al. Mutations in the pleckstrin homology domain of dynamin 2 cause dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth disease. *Nature Genet* 2005; 37:289-94.

Züchner S. Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 2A. *GeneReviews*. Initial Posting: February 18, 2005; Last Update: August 1, 2013. [URL:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1511/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1511/)



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA