

## Revisión

---

# Aspectos actuales de las neuropatías hereditarias motoras y sensitivas (NHMS)

R. PALENCIA

*Neuropediatra. Prof. Titular de Pediatría. Facultad de Medicina. Valladolid.*

### RESUMEN

Las neuropatías hereditarias motoras y sensitivas constituyen un amplio grupo de situaciones, con máxima expresividad clínica en la edad adulta pero cuyo comienzo puede acontecer en la infancia –a veces de manera solapada– por lo que compete al pediatra su diagnóstico en edades precoces para poder establecer el correspondiente consejo genético.

En esta aportación se realiza una revisión actualizada en la que se comentan algunas de las clasificaciones utilizadas, se analizan las diversas variantes según la herencia y la clínica y se describen los aspectos genéticos más recientes siguiendo las aportaciones realizadas en la literatura.

**Palabras clave:** Neuropatías hereditarias motoras y sensitivas; Enfermedad de Charcot- Marie-Tooth; Enfermedad de Déjerine-Sottas.

---

### ABSTRACT

Hereditary motor and sensory neuropathies form a wide group of conditions in which clinical expressivity is maximal in adults but whose onset may occur in childhood –sometimes in a concealed way. That is why their diagnosis at an early age rests on the pediatrician who should provide appropriate genetic counseling.

This report is an updated review of these diseases, in which some of the classifications used are commented, the various forms according to heredity and clinical manifestations are analyzed, and most recent genetic issues published in the literature are described.

**Key words:** Hereditary motor and sensory neuropathies; Charcot-Marie-Tooth disease; Déjerine-Sottas disease.

---

### INTRODUCCIÓN

En 1886 Charcot y Marie en Francia y Tooth en Inglaterra, describen pacientes con una forma hereditaria de atrofia peroneal, con debilidad progresiva y atrofia de los músculos distales, que comienza en los pies y parte baja de las piernas para progresar a las manos y antebrazos. A esta entidad se la ha conocido como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT). Más tarde, Déjerine y Sottas describen la “neuritis intersticial hipertrófica y progresiva”, que se conoce con el nombre de dichos autores.

El considerar a estos dos procesos como situaciones diferentes o como expresión de una entidad única ha sido objeto de numerosas controversias. Mediante el estudio de la velocidad de conducción nerviosa (VC) se realizó un intento de clasificación, ya que esta técnica demostró que cuadros que eran clínicamente semejantes podían presentar diferencias en la VC, lo que indicaba que proba-

*Correspondencia:* R. Palencia. Colón, 8, 4º A. 47005 Valladolid.  
*Correo electrónico:* palenciar@usuarios.retcal.es  
*Recibido:* Febrero 2003. *Aceptado:* Marzo 2003

TABLA I. CLASIFICACIÓN SIMPLIFICADA DE LAS NHMS<sup>(7)</sup>


---

**A. Neuropatías hereditarias motoras-sensitivas (NHMS)**

- NHMS I (antigua enfermedad de CMT)
  - Herencia autosómica dominante
  - Velocidad de Conducción (VC) muy descendida (desmielinización)
- NHMS II (antigua CMT)
  - Herencia autosómica dominante o recesiva
  - V C normal o poco descendida (afectación neuronal)
- NHMS III (antigua Déjerine-Sottas)
  - Herencia autosómica recesiva
  - V C muy descendida (desmielinización)
  - Inicio en edades tempranas (lactante)

**B. Neuropatías hereditarias sensitivas (NHS)**

- NHS I (acropatía mutilante)
  - Herencia autosómica dominante
- NHS II (neuropatía sensitiva congénita)
  - Herencia autosómica recesiva
- NHS III (síndrome de Riley-Day)
  - Herencia autosómica recesiva
- NHS IV (insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis)
  - Herencia autosómica recesiva
- NHS V (neuropatía sensitiva congénita con pérdida selectiva de las fibras mielinizadas pequeñas)

---

blemente su sustrato anatómico era diferente, y este hecho se confirmó con los estudios patológicos tras la práctica de biopsia. Al tiempo se puso de manifiesto que muchos padres, aparentemente sanos, mostraban alteraciones de la VC. La prevalencia de estos cuadros en la población es de 1/2500.

## CLASIFICACIÓN

Las NHMS constituyen un grupo heterogéneo de trastornos que difieren tanto desde el punto de vista clínico como genético. Combinando estudios clínicos, electrofisiológicos y la anatomía patológica de la biopsia del nervio, se diferenciaron dos grandes tipos: un tipo desmielinizante (HMSN tipo I o CMT1, con velocidad de conducción inferior a 38 m/sg) y un tipo neuroaxonal (HMSN tipo II o CMT 2, con velocidad de conducción superior a 38 m/sg)<sup>(1,2)</sup>, si bien cada uno de estos grupos puede subdividirse en otros varios (3). Así se efectuaron diversas clasificaciones<sup>(4-8)</sup> (Tablas I, II, III y IV); algunas publicaciones recientes<sup>(9)</sup> revisan ampliamente el tema.

TABLA II. CLASIFICACIÓN DE LA NHMS<sup>(6)</sup>


---

**A. Por defectos de la PMP-22**

- NHMS tipo Ia/III, con duplicación de 1,5 mb en 17p11.2 o mutaciones puntuales de PMP22
- NH con sensibilidad a la presión, con delección de 1,5 mb en 17p11.2 o mutaciones puntuales de PMP22

**B. Por defectos de P0 (MPZ)**

- MHMS tipo Ib\*/III (mutaciones puntuales)

**C. Por defectos de la conexina 32**

- MHMS ligada a X (mutaciones puntuales)\*\*

**D. Sin conocimiento de los defectos genéticos**

- NHMS I (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth hipertrófica)
  - Ic (autosómica dominante)
  - Autosómicas recesivas (locus en 8q13.21: tipo Id)\*\*\*
- NHMS II (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth neuronal)
  - IIa (autosómica dominante: 1p. Otros locus no conocidos)
  - Autosómica recesiva
  - Forma infantil severa (autosómica recesiva)
- NHMS III (enfermedad de Déjerine Sottas, neuropatía hipomielinizante congénita)
  - Es un grupo heterogéneo con probable herencia autosómica recesiva
- NHMS ligadas a X
  - Formas complejas (con atrofia óptica, sordera, retinitis pigmentaria)

---

Con posterioridad a la aportación de Harding<sup>(6)</sup> se han descrito nuevos locus génicos: \*Ib(1q22-23); \*\*Xq13.1; \*\*\*NHMS I hipertrófica (recesiva): (5q23.33 y 8q24)

---

La NHMS I (CMT1) es la forma más frecuente y se caracteriza por una disminución de la velocidad de conducción nerviosa (inferior a 38 m/sg) y la aparición de los bulbos de cebolla en la biopsia del nervio periférico por la desmielinización y remielinización del nervio<sup>(10)</sup>. La NHMS II (CMT2) cursa con velocidad de conducción normal o casi normal y disminución del número de axones mielinizados, sin evidencia de desmielinización y remielinización, pero con signos de degeneración axonal importante.

Las formas desmielinizantes muestran un amplio rango de severidad clínica y el tipo severo de comienzo en la infancia (NHMS III o CMT3) suele designarse como enfermedad de Déjerine-Sottas<sup>(11,12)</sup> y presentan también una importante reducción de la VC, imagen en bulbos de cebolla y desmielinización en la biopsia del nervio periférico, junto con una hipomielinización.

TABLA III. NEUROPATÍAS HEREDITARIAS MOTORAS Y SENSITIVAS (NHMS): FORMAS DE HERENCIA DOMINANTE

Tipo	Patología	V de C nerviosa	Herencia	Localización genética	Gen
NHMS Ia	Desmielinización Bulbos cebolla	Disminuida	AD	17p11.2	PMP22
NHMS Ib	Desmielinización Bulbos Cebolla	Disminuida	AD	1q21-q23	Po
NHMS Ic	Desmielinización Bulbos de cebolla	Disminuida	AD	Desconocida	Desconocido
NHMS IIa	Axonal	Normal o algo reducida	AD	1p35-p36	Desconocido
NHMS IIb	Axonal	Normal o algo reducida	AD	3q13-q22	Desconocido
NHMS IIc	Axonal	Normal o algo reducida	AD	Desconocida	Desconocido
NHMS IId	Axonal	Normal o algo reducida	AD	7p14	Desconocido
CMTX1	Desmielinización Bulbo cebolla Axonal	Reducida	D ligada X	Xq12-q13	Cx32
NHMS III o Dejerine-Sottas	Hipomielinización Bulbos cebolla	Muy reducida	AD	17p11.2	PMP22
			AD	1q21-q23	Po
			AD	8qter	Desconocido
NHPP	Desmielinización Engrosamientos	Disminuida	AD	17p11.2	PMP22

La heterogeneidad clínica de estas situaciones se evidencia, asimismo, a nivel genético. La herencia más habitual es la autosómica dominante pero también se presenta la autosómica recesiva y la herencia ligada a X<sup>(13-15)</sup>.

### Formas con herencia autosómica dominante

#### NHMS I (CMT 1)

Es la forma más habitual de la enfermedad y se origina por mutaciones en alguno de los varios genes que se expresan en las células de Schwann, células que producen la mielina de los nervios periféricos; los estudios genéticos han permitido identificar variantes, con esta herencia autosómica dominante, con un locus genético distinto. El primer subgrupo, NHMS Ia (CMT 1a), tiene el locus en 17p11.2<sup>(16-21)</sup>, donde se localiza el gen de la proteína periférica de mielina 22 (PMP22), el cual codifica una de las proteínas más importantes del sistema nervioso periférico, y la alteración genética es una duplicación de 1,5Mb DNA, que se observa en el 70-85% de los pacientes de CMT 1. En estos pacientes se aprecia un retraso en la regeneración asociada a la mielinización, así como importantes alteraciones del citoesqueleto<sup>(22)</sup>. Se han descrito otras muta-

ciones que dan lugar a formas atípicas de NHMS Ia (CMT 1a)<sup>(23)</sup>; en una pequeña proporción de pacientes existen mutaciones puntuales, incluyendo las mutaciones Trembler y Trembler-J<sup>(20,24)</sup>. Una variante menos frecuente de CMT 1, la CMT 1b, se origina por mutaciones del gen de la proteína de mielina cero -P0- (también conocida como MPZ - myelin protein zero) cuyo locus se encuentra en 1q21-q23 y codifica la mayor proteína de mielina del sistema nervioso periférico<sup>(25,26)</sup>; en esta forma, de expresividad clínica variable<sup>(27)</sup>, se ha señalado un efecto beneficioso de los corticoides, por lo que a veces se confunde con una polineuropatía crónica desmielinizante<sup>(28)</sup>. Otra variante de CMT1 menos habitual se relaciona con mutaciones puntuales en el gen 2 de respuesta precoz del crecimiento (EGR-2) o krox 20, que codifica un factor de transcripción del zinc que interviene en la mielinización<sup>(29)</sup>. Se han descrito otras mutaciones<sup>(30)</sup>, una de las cuales origina un cuadro que asocia un engrosamiento del nervio trigémino<sup>(31)</sup>. Otras variantes, como la NHMS Ic, están ligadas a loci genéticos aún desconocidos.

También se han descrito mutaciones del gen de la P0 en la NHMS III (enfermedad de Déjerine-Sottas)<sup>(32,33)</sup>, entidad

TABLA IV. NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS<sup>(8)</sup>

<p><b>Tipo 1 (Desmielinizantes):</b> Descenso de la V de C motora, desmielinización de las fibras mielínicas y crecimiento hipertrófico de las células de Schwann (bulbos de cebolla)</p> <p><i>Autosómicas dominantes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CMT 1A (duplicación 17p11.2) (mutaciones del gen PM22)</li> <li>- CMT 1B (mutación del gen MPZ de la mielina en 1q22-23)</li> <li>- CMT 1C (No A/no B)</li> <li>- Mutación EGR 2</li> </ul> <p><i>Autosómicas recesivas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CMT 4A (ligada al cromosoma 8q13-q21.1) (forma tunecina)</li> <li>- CMT 4B (ligada a 11q23)</li> <li>- CMT 4C (ligada a 5q23-33) (forma clásica)</li> <li>- CMT Lom (ligada a 8q24) (asocia sordera)</li> </ul> <p><b>Tipo 2 (Axonal):</b> V de C normal o mínimamente descendida y atrofia axonal primaria con mínima afectación de la mielina)</p> <p><i>Autosómicas dominantes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CMT 2A (ligada a 1p35-35)</li> <li>- CMT 2B (ligada a 3q13-22)</li> <li>- CMT 2C (síndrome de Young y Harper, con paresia de cuerdas vocales)</li> <li>- CMT 2D (ligada a 7p14)</li> </ul> <p><i>Autosómicas recesivas</i> (ligadas a 1q21, 2q21.3)</p> <p><b>Otras variantes</b></p> <p><i>CMT ligada a X</i> Mutaciones en la conexina 32</p> <p><i>Neuropatía hipomielinizante congénita</i> Mutaciones en PMP 22, PO, EGR 2</p> <p><i>Neuropatías familiares relacionadas con el CMT</i> Neuropatía familiar con susceptibilidad la presión, duplicación y mutación puntual PMP 22 (17p11) Neuralgia amiotrófica hereditaria ligada a 17q24-25</p> <p><i>Neuropatía hereditaria motora distal</i> Tipo II, autosómico dominante con locus en 12q24 Tipo V, autosómico dominante con locus en 7p</p>
---

que se considera como una variante severa de NHMS I<sup>(34)</sup>, mutaciones que, asimismo, se han encontrado en la hipomielinización congénita<sup>(26)</sup>. Una de las mutaciones descritas es la Cys (98) Tyr en el dominio extracelular de la P0<sup>(35)</sup>. Diversos estudios más recientes han confirmado la heterogeneidad clínica de las mutaciones de los genes de la mielina y así se han descrito mutaciones en el gen de respuesta 2 de crecimiento precoz (EGR2) tanto en la NHMS I y en la hipomielinización congénita<sup>(36)</sup> como en pacientes con el fenotipo Dejerine-Sottas (NHMS III)<sup>(37)</sup>. Se discute si la

enfermedad de Déjerine-Sottas es una entidad real y para algunos<sup>(38)</sup> sólo la neuropatía con hipomielinización debe considerarse como NHMS III a.

Existen familias que no ligan con 17p11.2 (NHMS Ia o CMT 1a) ni con 1q21-q23 (NHMS Ib o CMT 1b), lo que confirma la heterogeneidad genética de la enfermedad de CMT. Se sospecha que otro locus, toda vía no identificado, responsable de NHMS Ic, puede estar en el cromosoma 8<sup>(39)</sup> ya que aquí se ha identificado el de la enfermedad de Dejerine Sottas.

#### NHMS II

De la forma axonal de NHMS, asimismo con herencia autosómica dominante, se han identificado hasta ahora al menos tres loci que se encuentran en 1p35-36 (NHMS IIa) (CMT 2A)<sup>(40)</sup>, 3q13-22 (NHMS IIb) (CMT 2B)<sup>(41,42)</sup> y 7p14 (NHMS IIc) (CMT 2D)<sup>(43)</sup>. Se ha identificado una cuarta forma que cursa con debilidad del diafragma y cuerdas vocales, junto a neuropatía axonal (CMT 2C o síndrome de Young y Harper), que es genéticamente distinta de los tipos IIa, IIb y IIc, por lo que existen al menos 4 variedades genéticamente distintas de la NHMS autosómica dominante<sup>(44)</sup>. Por otra parte en familias con NHMS II también se ha descrito el ligamiento y mutación de la Po<sup>(45)</sup>.

#### Formas con herencia autosómica recesiva

Aunque en las familias con CMT el patrón de herencia más habitualmente encontrado es el autosómico dominante, también se han descrito casos de herencia recesiva, en especial en familias consanguíneas<sup>(46)</sup>, para las que se han asignado varios loci génicos. Uno de ellos en 8q13-22.1, responsable de la NHMS IVa (CMT 4A)<sup>(47)</sup>, de comienzo más precoz, curso rápidamente progresivo y moderada disminución de las velocidades de conducción nerviosa. Otro locus se localiza en 11q23<sup>(48)</sup>, responsable de una neuropatía desmielinizante severa con fallecimiento en la 4<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> década de la vida (CMT 4B). Un tercer locus, en 8q24<sup>(49)</sup>, origina la CMT Lom, una neuropatía severa con sordera (neuropatía auditiva)<sup>(50,51)</sup>, en la que hay alteración de la comprensión del lenguaje y las pruebas vestibulares muestran una ausencia de la respuesta calórica<sup>(52)</sup>; un cuarto locus se ha identificado en 5q23-33<sup>(53)</sup>, responsable de la CMT 4C (forma clásica), con un comienzo precoz, esco-

lisis rápidamente progresiva y neuropatía relativamente benigna<sup>(54)</sup>.

También se han descrito casos de enfermedad de Dejerine-Sottas con herencia recesiva, con mutaciones en el gen PMP22<sup>(55)</sup> y casos esporádicos en relación con mutaciones de novo en PMP22, MPZ y EGR2<sup>(37)</sup>. Una variante de NHMS de herencia autosómica recesiva asocia glaucoma juvenil y no se relaciona con los genes MPZ, PMP22, Cx32 o EGRL<sup>(56)</sup>.

### Formas con herencia ligada a X

Los defectos genéticos en las familias con fenotipo y velocidad de conducción intermedias entre los tipos de NHMS I y NHMS II (NHMS "intermedias") no son bien conocidos pero se había sugerido que la mayoría, sino todas, son ligadas a X (HMSN-X)<sup>(6)</sup>.

Cerca del 20% de NHMS I son ligadas a X<sup>(57)</sup>. Esta forma tiene un fenotipo que recuerda a la forma NHMS I –algunos casos muestran afectación discreta del sistema nervioso central<sup>(58)</sup>–, con disminución de la velocidad de conducción y hallazgo de desmielinización. La expresión clínica en mujeres portadoras es muy variable, desde formas asintomáticas con V C normal hasta casos con afectación clínica evidente y con VC disminuida. El locus se encuentra en Xq12-13 y se han propuesto diversos genes de esta región como responsables de la enfermedad, y en varios pacientes se han identificado alteraciones en la región de la *conexina 32* (Cx32 o GJB1)<sup>(59)</sup> y más tarde se confirmó<sup>(60,61)</sup> que el Cx32 es el gen responsable de esta variante denominada CMTX1; alguna de las mutaciones descritas reside en el dominio 4 del gen (Asn 205Ser)<sup>(62)</sup> pero el número de las mutaciones conocidas supera las doscientas<sup>(63)</sup> por lo que no es posible proceder, si quiera, a su enumeración. Algunos pacientes con mutaciones en Cx32 presentan sordera sensorial<sup>(64)</sup>.

La Cx32 se expresa en la mielinización de las células de Schwann de los nervios periféricos, el principal lugar de la lesión en la CMTX. Por otra parte, la proteína se expresa, asimismo, en otras membranas de los oligodendrocitos en el sistema nervioso central (SNC) y recientes estudios<sup>(65)</sup> han demostrado la aparición de cuadros clínicos transitorios con ataxia, disartria y debilidad, con hallazgos en la resonancia magnética de anomalías en la sustancia blanca, sobre todo en regiones posteriores, que se resuelven en algunos meses.

## CUADRO CLÍNICO

Si bien esta revisión se dedica, en especial, a comentar los aspectos genéticos de las neuropatías hereditarias, de modo muy breve se tratan algunas aspectos clínicos.

### NHMS I (CMT 1)

Cursa con debilidad distal y atrofia de inicio en la musculatura peroneal, que puede evidenciarse en edades tempranas con trastornos de la marcha (marcha estepante) o torpeza al correr, pudiendo afectar también a los dedos de las manos. Presentan hiporreflexia, pies cavos y engrosamiento de los nervios a la palpación en algunos casos. El grado de afectación es moderado y el paciente mantiene la independencia hasta la vejez. La V C motora está disminuida; la biopsia del nervio sural muestra signos de desmielinización y remielinización con formación de "bulbos en cebolla" que corresponden a los engrosamientos concéntricos de las prolongaciones de las células de Schwann.

Los enfermos con CMT tienen un mayor riesgo de presentar una neuropatía inflamatoria aguda y, si bien esta asociación puede ser pura coincidencia, también puede deberse a una especial susceptibilidad de estos pacientes<sup>(66)</sup>. La hipertrofia de las raíces nerviosas en CMT 1A puede originar una compresión medular<sup>(67)</sup>.

### NHMS II (CMT 2)

La clínica es similar a la de CMT 1, aunque la edad de inicio suele ser más tardía y la musculatura intrínseca de las manos se afecta en menos casos. La V de C motora es normal o casi normal y la biopsia del nervio sural muestra signos de degeneración axonal con conservación de las vainas de mielina. Las raras formas recesivas son más graves que las dominantes<sup>(68)</sup>. Se ha encontrado una asociación entre NHMS II y el síndrome de las piernas inquietas<sup>(69)</sup>.

### NHMS III (para algunos forma de Déjerine-Sottas)

Es similar a las formas severas de CMT 1 pero con inicio más temprano. Suelen ser esporádicas o recesivas, con la V de C muy disminuida y se observa en la biopsia una pérdida de fibras mielinizadas y presencia de bulbos en cebolla.

### Neuropatía hipomielinizante congénita

Para algunos autores este término es sinónimo de la enfermedad de Déjerine-Sottas, quizá una forma más intensa ya que en la biopsia apenas se aprecian fibras mielinizadas. La enfermedad se evidencia ya en el nacimiento con una hipotonía, ausencia de reflejos, llanto débil y debilidad de succión y deglución con dificultades respiratorias.

### Neuropatía hereditaria con parálisis a la presión (NHPP)

Es una afección que se caracteriza por episodios recurrentes de parálisis de aparición brusca y trastornos sensitivos tras leves traumatismos en el nervio<sup>(70,71)</sup>; habitualmente implican al nervio radial o al plexo braquial durante el sueño, a los nervios mediano o cubital tras el apoyo del codo o al ciático poplíteo después de posición de piernas cruzadas. Casi siempre son formas familiares transmitidas de forma autosómica dominante (aunque a veces los pacientes se presentan como casos esporádicos y entonces los padres pueden tener un cuadro subclínico demostrable por el estudio del electromiograma –EMG–). Entre las manifestaciones de estos pacientes se encuentran: pies cavos, escoliosis, alteraciones de la marcha, tortícolis<sup>(72)</sup>, adormecimiento y debilidad de una extremidad<sup>(73)</sup>. Algunos autores<sup>(74)</sup> distinguen las siguientes formas clínicas: neuropatía con síntomas sensoriales de breve duración, recurrentes y posicionales, mononeuropatía progresiva, polineuropatía sensorial crónica, polineuropatía semejante al síndrome de Charcot-Marie-Tooth, polineuropatía recurrente subaguda semejante a la polineuropatía crónica desmielinizante inflamatoria. La mayoría de los pacientes tienen una mutación (delección intersticial de 1,5 megabases) en 17p11.2<sup>(75-78)</sup>, región que contiene el gen PMP22 que codifica para una proteína de la mielina del nervio periférico cuya función no es bien conocida. Esta mutación, como ya se ha comentado, se encuentra en otras neuropatías, y así una duplicación de la misma región origina la enfermedad CMT1 A<sup>(79)</sup>, lo que confirma la heterogeneidad del fenotipo de las mutación 17p11.2<sup>(74)</sup>. La parálisis desaparece pero se va evidenciando una neuropatía lentamente progresiva. El estudio patológico del nervio muestra la típica desmielinización y remielinización como en CMT 1 junto a múltiples dilataciones focales de la vaina

de mielina, espesamientos que se conocen como tomácula<sup>(75)</sup>. Los estudios electrofisiológicos muestran alteraciones<sup>(80)</sup>, con disminución difusa de la velocidad de conducción sensitiva y prolongación de las latencias motoras distales y mientras que rara vez se encuentra una disminución de la V C motora<sup>(81,82)</sup>.

### Tratamiento

La utilización de vectores recombinantes de adenovirus puede ser, en el futuro, una estrategia terapéutica para estas enfermedades<sup>(83)</sup> pero por el momento las medidas disponibles son de tipo sintomático con fisioterapia y ortopedia.

### NEUROPATÍAS HEREDITARIAS SENSITIVAS (NHS)

Las neuropatías hereditarias sensitivas fueron divididas en 5 tipos (NHS I-V). Se comentan los aspectos más destacados.

#### NHS I (acropatía ulceromutilante)

Es la variante con herencia autosómica dominante, con inicio en la 2ª-4ª década de la vida, con disminución distal de la sensibilidad, en especial en las extremidades inferiores, afectándose sobre todo la sensibilidad al dolor y a la temperatura, siendo frecuentes las úlceras en los dedos de los pies, con complicaciones infecciosas y osteonecrosis que requieren, a veces, la amputación; su gen asienta en 9q22.1-22.3<sup>(84-86)</sup>, si bien en una familia con neuropatía úlcero-mutilante se ha descrito un locus, que no se relaciona con el citado de la NHS I ni con el de la NHSM II B, en 3q13-22<sup>(41)</sup> y dado que en otras familias no se encuentra relación con los locus citados se supone la existencia de, al menos, un tercer locus<sup>(87)</sup>.

#### Otras variantes

Incluyen la NHS II (neuropatía sensitiva congénita) de herencia autosómica recesiva y gen desconocido, la NHS III (síndrome de Riley-Day) de herencia autosómica recesiva con asiento del gen en el cromosoma 9<sup>(88)</sup>, la NHS IV (insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis), de herencia autosómica recesiva en posible relación con el gen de un factor de crecimiento nervioso<sup>(89)</sup> y la NHS V (neuropatía sen-

sitiva congénita con pérdida selectiva las fibras mielinizadas pequeñas).

## BIBLIOGRAFÍA

- Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. *Arch Neurol* 1968 a; **18**: 603-18.
- Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. *Arch Neurol* 1968 b; **18**: 618-25.
- Dyck PJ, Chance Ph, Lebo R, Carney JA. Hereditary motor and sensory neuropathies. En: *Peripheral Neuropathy*. Vol II. 3ª ed. Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PhA, Poduslo JF, eds. Philadelphia: WB Saunders Co; 1993. p. 1094-136.
- Dyck PJ. Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory and autonomic neurons. En: *Peripheral Neuropathy*. Vol II. Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, eds. New York: WB Saunders Co; 1975. p. 825-67.
- Dyck PJ. Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory and autonomic neurons. En: *Peripheral Neuropathy*. Vol II. Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, eds. New York: WB Saunders Co; 1984. p. 1600-55.
- Harding AE. From the syndrome of Charcot, Marie and Tooth to disorders of peripheral myelin proteins. *Brain* 1995; **118**: 809-18.
- Fernández Álvarez E. Genética molecular de las polineuropatías hereditarias. *An Esp Pediatr* 1999; **51**: 456-60.
- Sevilla T. Genética de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1, de las neuropatías focales hereditarias y de las neuropatías hereditarias distales. *Rev Neurol* 2000; **30**: 71-9.
- Stögbauer F. Genética molecular de las neuropatías hereditarias. *Rev Neurol* 2001; **32**: 156-64.
- De Jonghe P, Timmerman V, Nelis V, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies. *J Periph Nerv Syst* 1997; **2**: 370-87.
- Ouvrier R. Correlation between the histopathologic, genotypic, and phenotypic features of hereditary peripheral neuropathies in childhood. *J Child Neurol* 1996; **11**: 133-146.
- Tyson J, Ellis D, Fairbrother U, King RH, Muntoni F, Jacobs J et al. Hereditary demyelinating neuropathy of infancy. A genetically complex syndrome. *Brain* 1997; **120**: 47-63.
- Harding AE, Thomas PK. Autosomal recessive forms of hereditary motor and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; **43**: 669-78.
- Bell Ch, Haites N. Genetic aspect of Charcot-Marie-Tooth disease. *Arch Dis Child* 1998; **78**: 296-300.
- Gal A, Mucke J, Theile H, Wieacker PF, Ropers HH, Wienker TF. X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease: suggested linkage with a cloned DNA sequence from the proximal Xq. *Hum Genet* 1985; **70**: 38-41.
- Hoogendijk JE, Hensels GW, Zorn I, Valentijn L, Janssen EA, de Visser M et al. The duplication in Charcot-Marie-Tooth disease type 1a spans at least 1100kb on chromosome 17p11.2. *Hum Genet* 1991; **88**: 215-8.
- Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, Pentao L, Guzzetta V, Trask BJ et al. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell* 1991; **66**: 219-32.
- Raeymaekers P, Timmerman V, Nelis E, De Jonghe P, Hoogendijk BE, Baas F et al. Duplication in chromosome 17p11.2 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a (CMT 1a). The HMSN Collaborative Research Group. *Neuromuscul Disord* 1991; **1**: 93-7.
- Raeymaekers P, Timmerman V, Nelis E, Van Hul W, De Jonghe P, Martin JJ et al. Estimation of the size of the chromosome 17p11.2 duplication in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a (CMT1a). HMSN collaborative research group. *J Med Genet* 1992; **29**: 5-11.
- Valentijn LJ, Baas F, Wolterman RA, Hoogendijk JE, Van den Boch NH, Zorn I et al. Identical point mutations of PMP22 in Trembler-J mouse and Charcot-Marie Tooth disease type 1A. *Nat Genet* 1992; **2**: 288-91.
- Numakura Ch, Lin Ch, Oka N, Akiguchi I, Hayasaka K. Hemizygous mutation of the peripheral myelin protein 22 gene associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *Ann Neurol* 2000; **47**: 101-3.
- Sahenk Z, Chen L, Mendell JR. Effects of PMP22 duplication and deletions on the axonal cytoskeleton. *Ann Neurol* 1999; **45**: 16-24.
- Fabrizi GM, Cavallaro T, Taioli F, Orrico D, Morbin M, Simonati A et al. Myelin uncompaction in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a with a point mutation of peripheral myelin protein-22. *Neurology* 1999; **53**: 846-51.
- Marrosu MG, Vaccargiu S, Marrosu G, Vannelli A, Chianchetti C, Muntoni F. Charcot-Marie-Tooth disease type 2 associated with mutation of the myelin protein zero gene. *Neurology* 1998; **50**: 1397-401.
- Hayasaka K, Himoro M, Sato W, Takada G, Uyemura K, Shimizu N et al. Charcot-Marie-Tooth neuropathy tipo 1B is associated with mutations of the myelin Po gene. *Nat Genet* 1993; **5**: 31-34.
- Warner LE, Hilz MJ, Appel SH, Killian JM, Kolodry EH, Karpati G et al. Clinical phenotypes of different MPZ (Po) mutations may include Charcot-Marie-Tooth type 1B, Dejerine-Sottas, and congenital hypomyelination. *Neuron* 1996; **17**: 451-60.
- Misu K, Yoshihara T, Shikama Y, Awaki E, Yamamoto M, Hattori N et al. An axonal form of Charcot-Marie-Tooth disease showing distinctive features in association with mutations in the periph-

- ral myelin protein zero gene (Thr124Met or Asp75Val). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; **69**: 806-11.
28. Donaghy M, Sisodiya SM, Kennett R, Mc Donald B, Haites N, Bell C. Steroid responsive polyneuropathy in a family with a novel myelin protein zero mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; **69**: 799-805.
  29. Warner LE, Mancias P, Butler JJ, McDonald CM, Keppen L, Koob KG et al. Mutations in the early growth response 2 (EGR2) gene are associated with hereditary myelinopathies. *Nat Genet* 1998; **18**: 382-4.
  30. Mastaglia FL, Nowak KJ, Stell R, Phillips BA, Edmonston JE, Dorosz SM et al. Novel mutation in the myelin protein zero gene in a family with intermediate hereditary motor and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; **67**: 174-9.
  31. Shizuka M, Ikeda Y, Watanabe M, Okamoto K, Shoji M. A novel mutation of the myelin Po gene segregating Charcot-Marie-Tooth disease type 1B manifesting as trigeminal nerve thickening. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; **67**: 250-1.
  32. Rautenstrauss B, Nelis E, Grehl H, Pfeiffer RA, Van Broeckhoven C. Identification of a de novo insertional mutation in a patient with a Déjerine-Sottas syndrome (DSS phenotype). *Hum Molec Genet* 1994; **3**: 1701-2.
  33. Hayasaka K, Himoro M, Sawaiishi Y, Nanao K, Takahashi T, Takada G et al. De novo mutation of the myelin Po gene in Dejerine-Sottas disease (hereditary motor and sensory neuropathy type III). *Nat Genet* 1993; **5**: 266-8.
  34. Patel PI, Lupski JR. Charcot-Marie. Tooth disease: a new paradigm for the mechanism of inherited disease. *Trens Genet* 1994; **10**: 128-33.
  35. Fabrizi GM<sup>a</sup>, Cavallaro T, Morbin M, Simonati A, Taioli F, Rizzuto N. Novel mutation of the Po extracellular domain causes a Déjerine-Sottas syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; **66**: 386-9.
  36. Nelis E, Haites N, Van Broeckhoven C. Mutations in the peripheral myelin genes and associated genes in inherited peripheral neuropathies. *Hum Mut* 1999; **13**: 11-28.
  37. Timmerman V, De Jonghe P, Ceuterick C, De Vriendt E, Lofgren A, Nelis E et al. Novel missense mutation in the early growth response 2 gene associated with Dejerine-Sottas syndrome phenotype. *Neurology* 1999; **52**: 1827-32.
  38. Gabreels-Festen A, Gabreels FJ, Jennekens FG. Hereditary motor and sensory neuropathies. Present status of types I, II, and III. *Clin Neurol Neurosurg* 1993; **95**: 93-107.
  39. Ionasescu V, Kimura J, Searby CS, Smith jr WL, Ross MA, Ionasescu R. A Dejerine-Sottas neuropathy family with a gene mapped on chromosome 8. *Muscle Nerve* 1996 a; **19**: 319-23.
  40. Othmane KB, Middleton LT, Loprest LJ, Wilkinson KM, Lennon F, Rozear MP et al. Localization of a gene (CMT2A) for autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease tipe 2 to chromosome 1p and evidence of genetic heterogeneity. *Genomics* 1993; **17**: 370-5.
  41. Kwon JM, Elliott JL, Yee W-C, Ivanovich J, Scavardi NJ, Moolsintong PJ et al. Assignment of a second Charcot-Marie-Tooth type II locus to chromosome 3q. *Am J Hum Genet* 1995; **57**: 853-8.
  42. Auer-Grambach M, De Jonghe P, Wagner K, Verhoeven K, Hartung H-P, Timmerman V. Phenotype-genotype correlations in a CMT2B family with refined 3q13-q22 locus. *Neurology* 2000; **55**: 1552-7.
  43. Ionasescu V, Searby C, Sheffield VC, Roklina T, Nishimura D, Ionasescu R. Autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth axonal neuropathy mapped on chromosome 7p (CMT2D). *Hum Mol Genet* 1996 b; **5**: 1373-5.
  44. Nagamatsu M, Jenkins RB, Schaid DJ, Klein DM, Dyck PJ. Hereditary motor and sensory neuropathy type 2C is genetically distinct from types 2B and 2D. *Arch Neurol* 2000; **57**: 669-72.
  45. Marrosu MG, Vaccargiu S, Marrosu G, Vannelli A, Chianchetti C, Muntoni F. A novel point mutation in the peripheral myelin protein 22 (PMP 22) gene associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Neurology* 1997; **48**: 489-93.
  46. Lupski JR. Recessive Charcot-Marie-Tooth disease. *An Neurol* 2000; **47**: 6-8.
  47. Ben Othmane K, Hentati F, Lennon F, Ben Hamida C, Blel S, Roses AD et al. Linkage of a locus (CMT4A) for autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 8 q. *Hum Mol Genet* 1993; **2**: 1625-8.
  48. Bolino A, Brancolin V, Bono F, Bruni A, Gambardella A, Romeo G et al. Localization of a gene responsible for autosomal recessive demyelinating neuropathy with focally folded myelin sheaths to chromosome 11q23 by homozygosity mapping and haplotype sharing. *Hum Mol Genet* 1996; **5**: 1051-4.
  49. De Jong RR, Dye D, Yanakiev P. Mapping a BAC contig and physical map covering chromosome 8q24, looking for HSMN-Iom gene. *Am J Hum Genet* 1998; **63**: A 248.
  50. Kalaydjieva L, Hallmayer J, Chandler D, Savov A, Nikolova A, Angelicheva D et al. Gene mapping in Gypsies identifies a novel demyelinating neuropathy on chromosome 8q24. *Nat Genet* 1996; **14**: 214-7.
  51. Starr A, Picton TW, Slinger Y, Hood LJ, Berlin CI. Auditory neuropathy. *Brain* 1996; **119**: 741-53.
  52. Butinar D, Zidar J, Leonardis L, Popovic M, Kalaydjieva L, Angelicheva D et al. Hereditary auditory, vestibular, motor, and sensory neuropathy in a Slovenian Roma (Gypsy) kindred. *Ann Neurol* 1999; **46**: 36-44.
  53. Le Guern E, Guilbot A, Kessali M, Ravise N, Tassin J, Maisonobe T et al. Homozygosity mapping of an autosomal recessive form of demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 5q23-q33. *Hum Mol Genet* 1996; **5**: 1685-8.
  54. Gabreels-Festen A, van Beersum S, Eshuis L, Le Guern E, Gabreëls F, van Engelen B et al. Study on the gene and phenotypic characterisation of autosomal recessive demyelinating motor and sensory



- neuropathy (Charcot-Marie-Tooth disease) with a gene locus on chromosome 5q23q33. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; **66**: 569-74.
55. Parman Y, Planté-Bordeneuve V, Guiochon-Mantel A, Eraksoy M, Said G. Recessive inheritance of a new point mutation of the PMP22 in Dejerine Sottas disease. *Ann Neurol* 1999; **45**: 518-22.
  56. Kiwaki T, Umehara F, Takashima H, Nekagawa M, Kamimura K, Kashio N et al. Hereditary motor and sensory neuropathy with myelin folding and juvenile onset glaucoma. *Neurology* 2000; **55**: 392-7.
  57. Ionasescu V. X-Linked Charcot-Marie-Tooth neuropathies: from clinical description to molecular genetics. *Muscle Nerve* 1995; **18**: 267-75.
  58. Marques JRW, Sweeney MG, Wood NW, Wroe SJ, Marques W. Central nervous system involvement in a novel connexin 32 mutation affecting identical twins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; **66**: 803-4.
  59. Bergoffen J, Scherer SS, Wang S, Scott MO, Bone LJ, Paul DL et al. Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Science* 1993; **262**: 2039-42.
  60. Fairweather N, Bell C, Cochrane S, Chelly J, Wang S, Mostacciolo ML, et al. Mutations in the connexin 32 gene in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease (CMTX1). *Hum Mol Genet* 1994; **3**: 29-34.
  61. Pericak-Vance MA, Barker DF, Bergoffen J, Chance P, Cochrane S, Dahl N et al. Consortium fine localisation of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease (CMTX1): additional support that connexin 32 is the defect in CMTX1. *Hum Hered* 1995; **45**: 121-8.
  62. Bähr M, Andres F, Timmerman V, Nelis ME, van Broeckhoven C, Dichgans J. Central visual, acoustic, and motor pathway involvement in a Charcot-Marie-Tooth family with an Asn205Ser mutation in the connexin 32 gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; **66**: 202-6.
  63. Lee MJ, Nelson I, Houlden H, Sweeney MG, Hilton-Jones D, Blake J et al. Six novel connexin 32 (GJB1) mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; **73**: 304-6.
  64. Stojkovic T, Latour P, Vandenberghe A, Hurtevent JF, Vermersch P. Sensorial deafness in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with connexin 32 mutation (R142Q). *Neurology* 1999; **52**: 1010-4.
  65. Paulson HL, Garbern JY, Hoban TF, Krajweski KM, Lewis RA, Fischbeck KH et al. Transient central nervous system white matter abnormality in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann Neurol* 2002; **52**: 429-34.
  66. Malandrini A, Villanova M, Dotti M<sup>a</sup>T, Federico A. Acute inflammatory neuropathy in Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology* 1999; **52**: 859-61.
  67. Bütefisch C, Gutmann L, Gutmann L. Compression of spinal cord and cauda equina in Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology* 1999; **52**: 890-1.
  68. Combarros Pascual O. Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2. *Rev Neurol* 2000; **30**: 79-81.
  69. Gemignani F, Marbini A, Di Giovanni G, Salih S, Terzano MG. Charcot-Marie-Tooth disease type 2 with restless legs syndrome. *Neurology* 1999; **52**: 1064-6.
  70. Davies DM. Recurrent peripheral-nerve palsies in a family. *Lancet* 1954; **2**: 266-8.
  71. Windebank AJ. Inherited recurrent focal neuropathies. En: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF, eds. *Peripheral neuropathy*. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993. p. 1137-48.
  72. De las Cuevas I, Arteaga R, García A, Herranz JL. Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la presión en la infancia. *Rev Neurol* 2000; **31**: 38-41.
  73. Calzada-Sierra DJ, Gómez-Fernández L. Neuropatía con vulnerabilidad hereditaria a la presión. *Rev Neurol* 2001; **32**: 597-8.
  74. Mouton P, Tardieu S, Gouider R, Birouk N, Maissonobe T, Dubourg O et al. Spectrum of clinical and electrophysiologic features in HNPP patients with 17p11.2 deletion. *Neurology* 1999; **52**: 1440-6.
  75. Chance PF, Alderson MF, Lepping 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.
  76. Mariman ECM, Gabreëls-Festen AAWM, van Beersum SEC, Valentijn LB, 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.
  77. Tyson J, Malcon S, Thomas PK, Harding AE. Deletions of chromosome 17p11.2 in multifocal neuropathies. *Ann Neurol* 1996; **39**: 180-6.
  78. Lesca G, Meunier S, Zine A, Jeanoël P, Latour P, Vandenberghe A. La neuropathie héréditaire avec paralysie à la pression chez l'enfant: diagnostic clinique et biologique. À propos d'un cas. *Arch Pédiatr* 2000; **7**: 271-3.
  79. Le Guern E, Sturz F, Gugengenheim M, Gouider R, Bonnebouche C, Ravisé N et al. Detection of deletion within 17p11.2 in French families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP). *Cytogenet Cell Genet* 1994; **65**: 261-4.
  80. Verhagen WIM, Gabreëls-Festen AAWM, van Wensen PJM, Joosten EM, Vingerhoets HM, Gabrels FJ et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a clinical, electrophysiological and morphological study. *J Neurol Sci* 1993; **116**: 176-84.
  81. Andersson P-B, Yuent E, Parko K, So YT. Electrodiagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Ann Neurol* 2000; **54**: 40-4.
  82. Eiris Puñal J, Vidal Lijó M, Barros Angueira F, López Fernández MJ, Pintos Martínez E, Beiras Iglesias A et al. Neuropatía hereditaria con parálisis sensible a la presión (neuropatía tomacular).

- Estudio clínico, electrofisiológico y molecular de dos familias afectadas. *Rev Neurol* 2000; **31**: 506-10.
83. Kamholz J, Menichella D, Jani A, Garbern J, Lewis RA, Krajewski KM et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1. Molecular pathogenesis therapy. *Brain* 2000; **123**: 222-33.
  84. Nicholson G, Dawkins JL, Blair IP, Kennerson ML, Gordon MJ, Cherryson AK et al. The gene for hereditary sensory neuropathy type I (HSN-I) maps to chromosome 9q22.122.3. *Nat Genet* 1996; **13**: 101-4.
  85. Blair IP, Dawkins JL, Nicholson GA. Fine mapping of the hereditary sensory neuropathy type I locus on chromosome 9q22.1-q22.3: exclusion of GAS1 and XPA. *Cytogenet Cell Genet* 1997; **78**: 140-4.
  86. Blair IP, Hulme D, Dawkins JL, Nicholson GA. A YAC-based transcript map of human chromosome 9q22.1-q22.3 encompassing the loci for hereditary sensory neuropathy type I and multiple self-healing squamous epithelioma. *Genomic* 1998; **58**: 277-81.
  87. Auer-Grumbach M, Wagner K, Timmerman V, De Jonghe P, Hartnung H-P. Ulceromutilating neuropathy in an Austrian kinship without linkage to hereditary motor and sensory neuropathy IIB and hereditary sensory neuropathy I loci. *Neurology* 2000; **54**: 45-52.
  88. Blumenfeld A, Slaugenhaupt SA, Axelrod FB, Lucente DE, Maayan C, Liebert CB et al. Localization of the gene for familial dysautonomia on chromosome 9 and definition of DNA markers for genetic diagnosis. *Nature Genet* 1993; **4**: 160-4.
  89. Indo Y, Tsuruta M, Hayashida Y, Karim MA, Ohta K, Kawano T et al. Mutations in the TRKA/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Nat Genet* 1996; **13**: 485-8.