



Hospital Universitario La Paz

Hospital de Cantoblanco

Hospital Carlos III

# Neuropatías hereditarias: Evaluación clínica y mecanismos patogénicos.

**RESULTADOS DEL REGISTRO MULTICÉNTRICO ESPAÑOL TREAT CMT**

DRA. MARÍA DEL MAR GARCÍA ROMERO/ DR. SAMUEL I PASCUAL PASCUAL

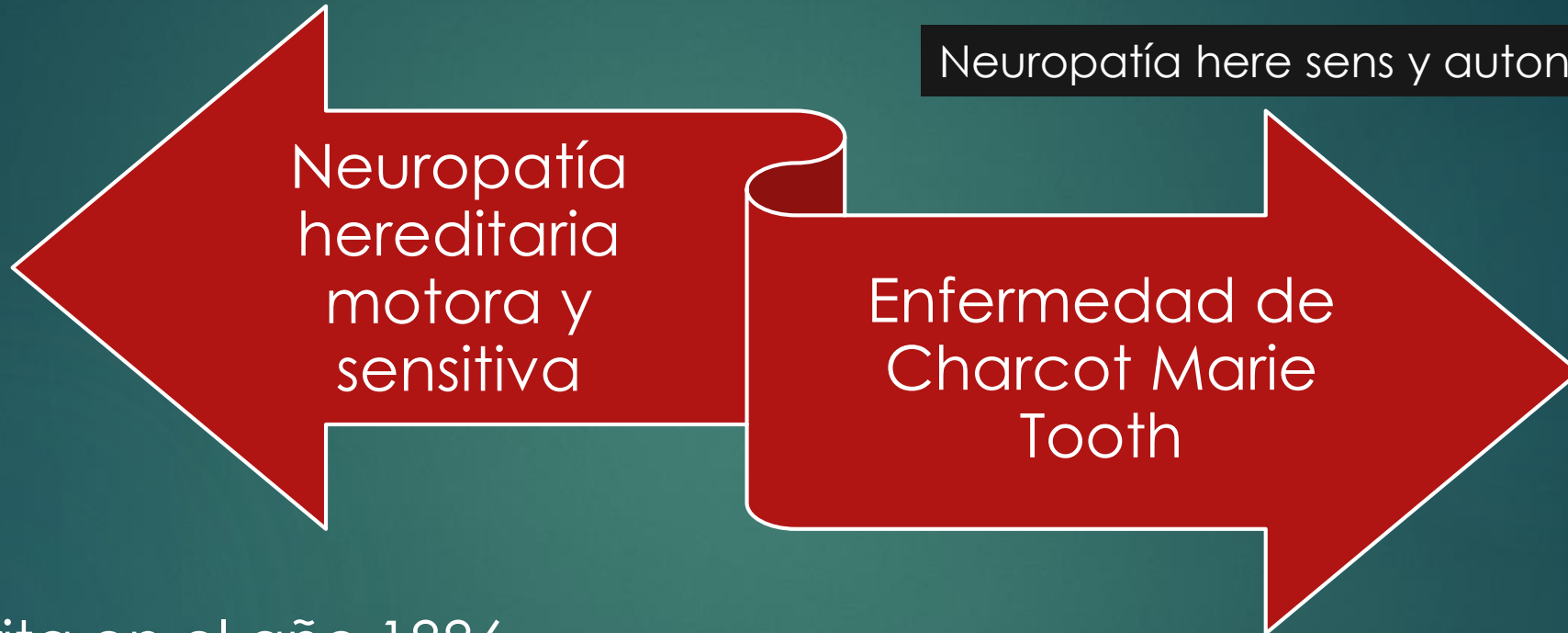
S. NEUROPEDIATRÍA. MADRID, 17 DE MARZO DE 2016

# Introducción

Neuropatía hereditaria motora distal

Neuropatía hereditaria sensitva

Neuropatía here sens y autonómica

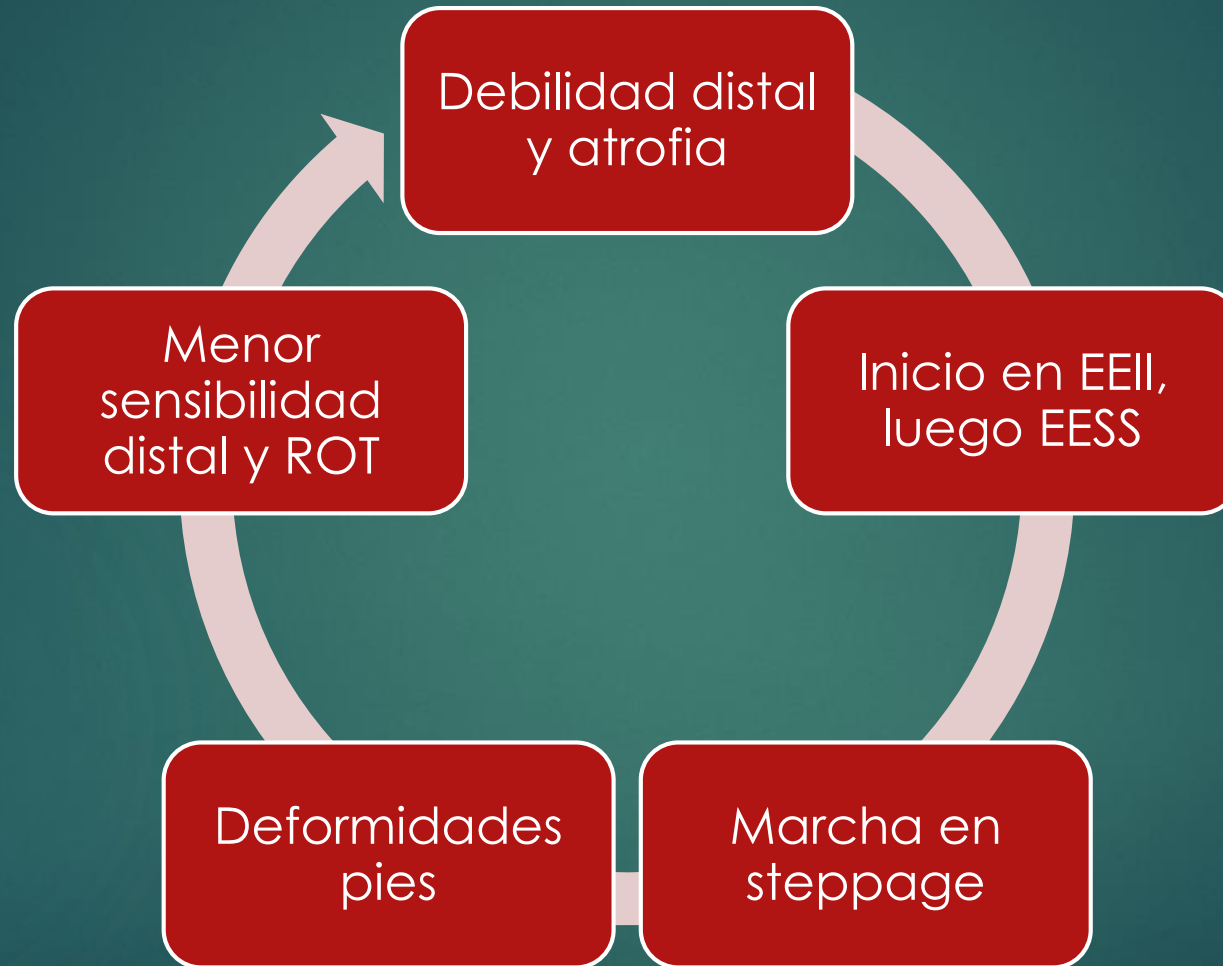


Descrita en el año 1886

Engloba a un grupo heterogéneo de neuropatías hereditarias

Enfermedad neuromuscular hereditaria más frecuente:  
prevalencia 17-40/100.000

# Características clínicas

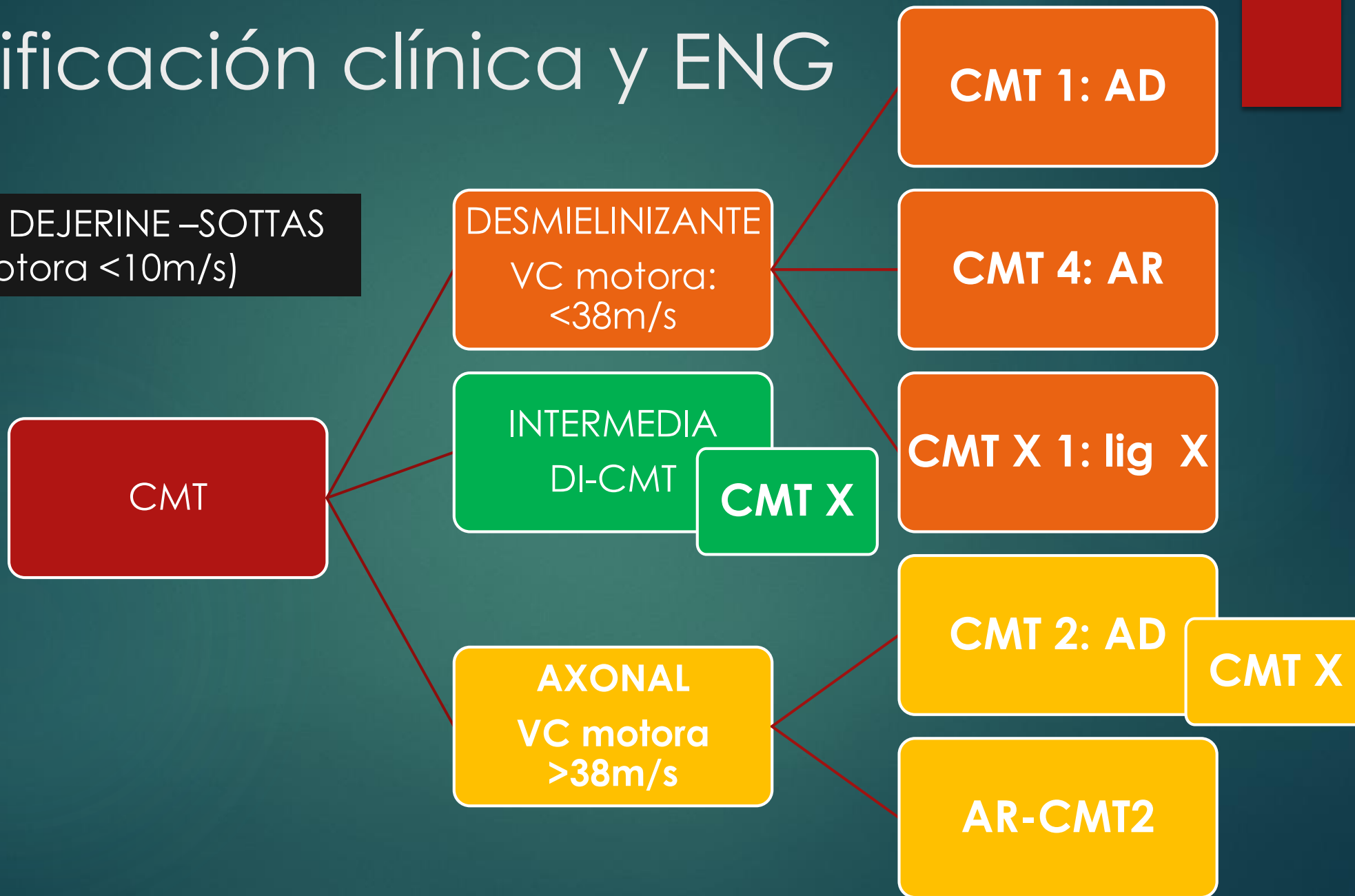


Harding y Thomas, 1980



# Clasificación clínica y ENG

CMT 3: DEJERINE –SOTTAS  
(VC motora <10m/s)

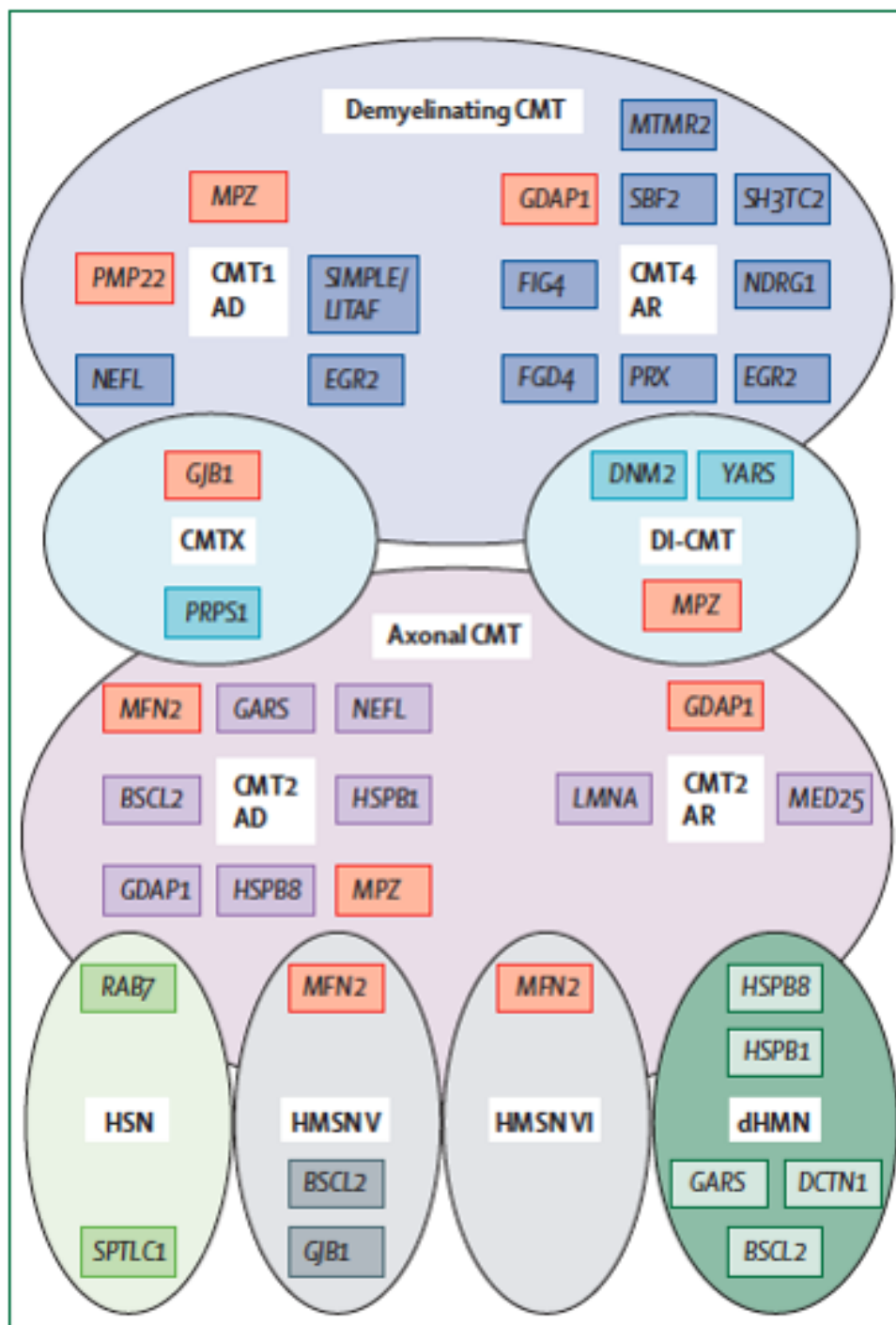


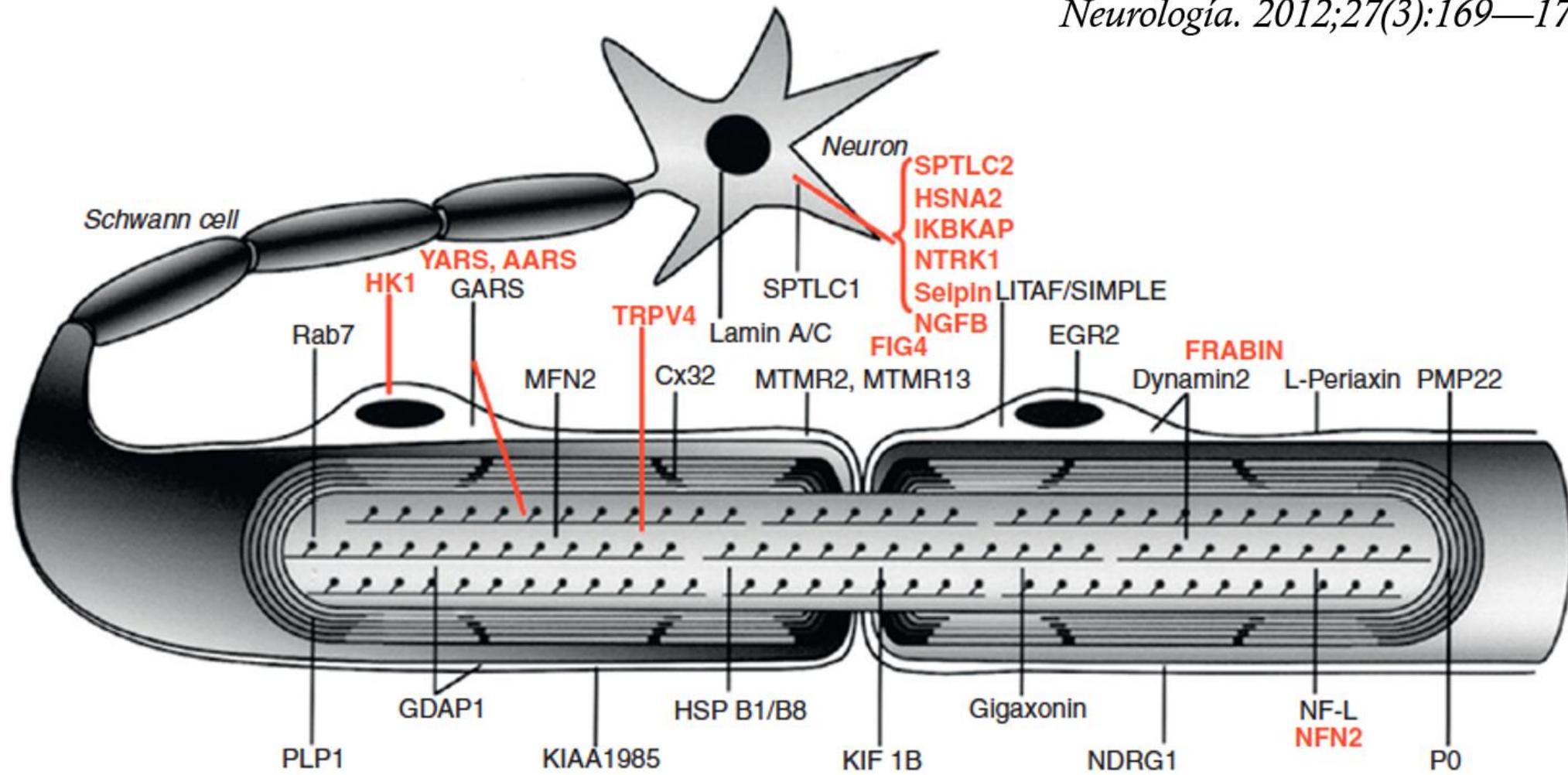
<i>CMT</i>	<i>Locus</i>	<i>Gene</i>	<i>Product</i>	<i>OMIM</i>
CMT1A	17p11.2	<i>PMP22</i>	Peripheral myelin protein 22	118220
CMT1B	1q22	<i>MPZ</i>	Myelin protein zero	118200
CMT1C	16p13.1–p12.3	<i>SIMPLE/LITAF</i>	SIMPLE	601098
CMT1D	10q21.1–q22.1	<i>EGR2</i>	Early growth response protein 2	607678
CMT1E	17p11.2	<i>PMP22</i>	Peripheral myelin protein 22	118220
CMT1F	8p21	<i>NEFL</i>	Neurofilament triplet L protein	607684
CMT2A	1p36	<i>MFN2</i>	Mitofusin 2	118210
CMT2B	3q21	<i>RAB7</i>	Ras-related protein Rab-7	600882
CMT2B1	1q21.2	<i>LMNA</i>	Lamin A/C	605588
CMT2B2	19q13.3	<i>Unknown</i>	Unknown	605589
CMT2C	12q23–q24	<i>Unknown</i>	Unknown	606071
CMT2D	7p15	<i>GARS</i>	Glycyl-tRNA synthetase	601472
CMT2E/F1	8p21	<i>NEFL</i>	Neurofilament triplet L protein	607684
CMT2F	7q11–q21	<i>HSPB1</i>	Heat-shock protein B1	606595
CMT2G	12q12–q13	<i>Unknown</i>	Unknown	608591
CMT2H	8q21.3	<i>Unknown</i>	Unknown	607731
CMT2I	1q22	<i>MPZ</i>	Myelin protein zero	118200
CMT2J	1q22	<i>MPZ</i>	Myelin protein zero	118200
CMT2K	8q13–q21.1	<i>GDAP1</i>	Ganglioside-induced differentiation protein 1	214400
CMT2L	12q24	<i>HSPB8</i>	Heat shock protein B8	608673
CMT4A	8q13–q21.1	<i>GDAP1</i>	Ganglioside-induced differentiation protein 1	214400
CMT4B1	11q22	<i>MTMR2</i>	Myotubularin-related protein 2	601382
CMT4B2	11p15	<i>SBF2/MTMR13</i>	SET binding factor 2	604563
CMT4C	5q32	<i>SH3TC2</i>	SH3TC2	601596
CMT4D	8q24.3	<i>NDRG1</i>	NDRG1 protein	601455
CMT4E	10q21.1–q22.1	<i>EGR2</i>	Early growth response protein 2	607678
CMT4F	19q13.1–q13.2	<i>PRX</i>	Periaxin	145900
CMT4G	10q23.3	<i>Unknown</i>	Unknown	605285
CMT4H	12p11.21–q13.11	<i>FGD4</i>	FRABIN	609311
CMT4J	6q21	<i>FIG4</i>	FIG4	611228
DI-CMTA	10q24.1–q25.1	<i>Unknown</i>	Unknown	606483
DI-CMTB	19p12–13.2	<i>DNM2</i>	Dynamin 2	606482
DI-CMTC	1p35	<i>YARS</i>	Tyrosyl-tRNA synthetase	608323
DI-CMTD	1q22	<i>MPZ</i>	Myelin protein zero	607791
CMTX	Xq13.1	<i>GJB1</i>	Gap junction $\beta$ -1 protein, connexin 32	302800

Charcot Marie Tooth disease. Szigeti et al. *Eur Journal of Human Genetics* (2009) 17, 703-710

Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease

D Pareyson, C Marchesi - *The Lancet Neurology*, 2009 - Elsevier







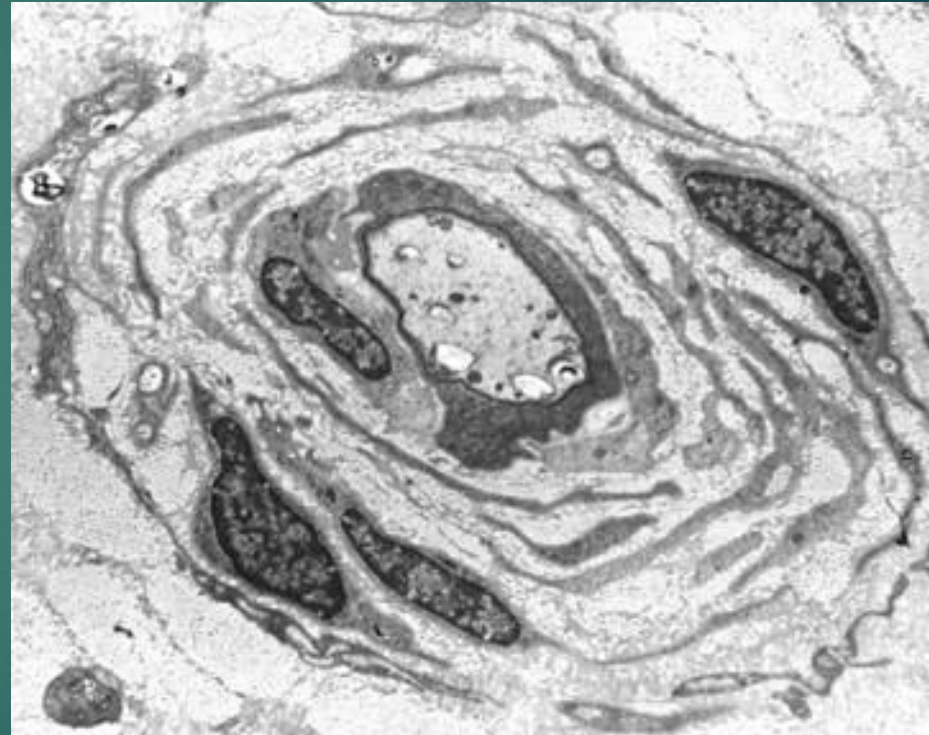
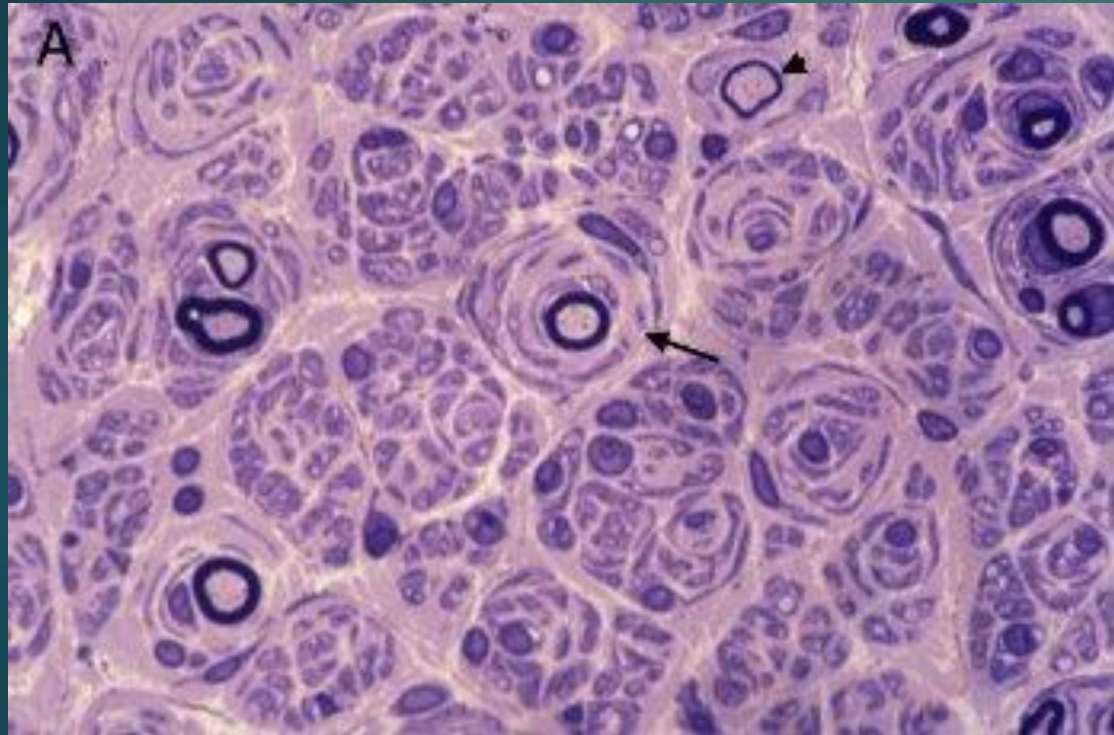
# Mecanismos de lesión nerviosa

- ▶ Alteración del desarrollo y mantenimiento de la mielina
- ▶ Alteración de biosíntesis y degradación proteica
- ▶ Alteración de endocitosis y dinámica de membranas
- ▶ Alteración del citoesqueleto axonal
- ▶ Seipinopatías (BSCL2, Silver)
- ▶ Canalopatías (TRPv4)

# CMT 1: desmielinizantes AD

## ▶ CMT 1A:

- ▶ 1/5.000 individuos. 60-90% del total de CMT
- ▶ Duplicación de 17p11.2-p12, gen PMP22 (proteína mielina periférica). Alteración en la degradación componentes de membrana.
- ▶ Clínica: típica, en general leve, aunque hay gran variabilidad incluso intrafamiliar. Hipertrofia de nervios palpable en 25%
- ▶ Evolución: empeoramiento relacionado con disminución de CMAP, no con disminución de velocidad.



# CMT 1: desmielinizantes AD

## ▶ CMT 1B:

- ▶ Menos del 5% de CMT 1
- ▶ Mutaciones en MPZ (proteína de la mielina 0, la más abundante mielina periférica, funciones de adhesión)
- ▶ Clínica: típica, en algunos casos Dejerine Sottas

- ▶ CMT 1C: LITAF (procesos de degradación)
- ▶ CMT 1D: EGR2 (factor transcripción)
- ▶ CMT 1F: NEFL (organización de neurofilamentos)

# CMT 2: axonales

## ▶ CMT 2A:

- ▶ Mutaciones en MFN2: gen mitofusina (GTPasa membrana mitocondrial, fusión mitocondria)
- ▶ Clínica: de leve a grave
- ▶ Asociado a atrofia óptica, piramidalismo

- CMT 2B: RAB7, regulación del tráfico intracelular
- CMT 2D: GARS, fenómenos de traslación
- CMT 2 E: NEFL, neurofilamentos y transporte axonal
- CMT 2H Y 2K: GDAP1

# CMT ligado a X:

## ▶ CMT X1:

- ▶ 2ª causa más frecuente de CMT desmielinizante
- ▶ Responsable también de formas axonales
- ▶ Mutaciones en GJB1 (conexina 32, localizada en nodos de Ranvier, uniones GAP, transporte entre células)
- ▶ Clínica: varones más afectados, mujeres menos o nada afectadas. Especial afectación de las manos

# CMT 4: desmielinizantes AR

## ▶ CMT 4A:

- ▶ Mutaciones en GDAP1: proteína mitocondrial
- ▶ Clínica: formas graves de inicio precoz con formación de bulbos de cebolla.
- ▶ Evolución: empeoramiento motor progresivo y escoliosis progresiva

# CMT 4: desmielinizantes AR

## ▶ ETNIA GITANA:

- ▶ CMT 4C: gen SH3TC2
- ▶ CMT 4D: gen NDRG1 (Lom)
- ▶ CMT 4G: gen HK1 (Russe)



# CMT: OTROS

- ▶ **HMSN V**: CMT con piramidalismo
  - ▶ MFN2
  - ▶ BSCL2
- ▶ **HMSN VI**: CMT con atrofia óptica
- ▶ **HNNP**: neuropatía hereditaria sensible a la presión
  - ▶ Deleción en 17p11.2

# Evaluación clínica

## Historia clínica

- Historia de la enfermedad
- Árbol genealógico

## Exploración física

- Signos típicos
- Otros signos asociados

## Exploraciones complementarias

- Electrofisiología
- Genética

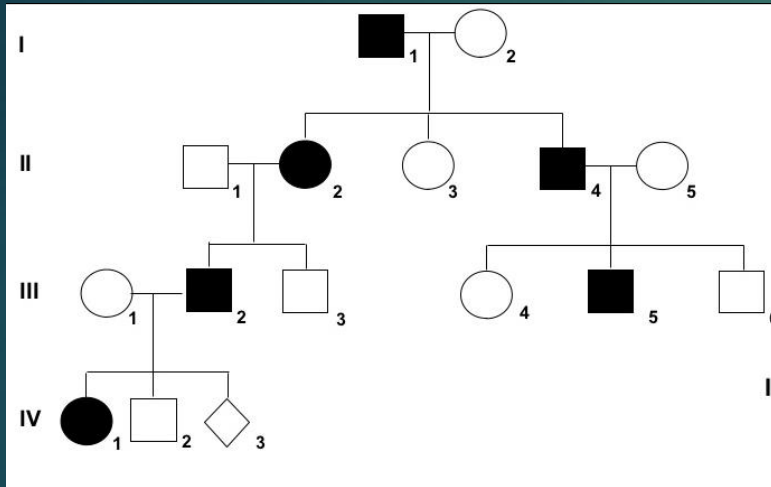
# Evaluación clínica

## Historia clínica

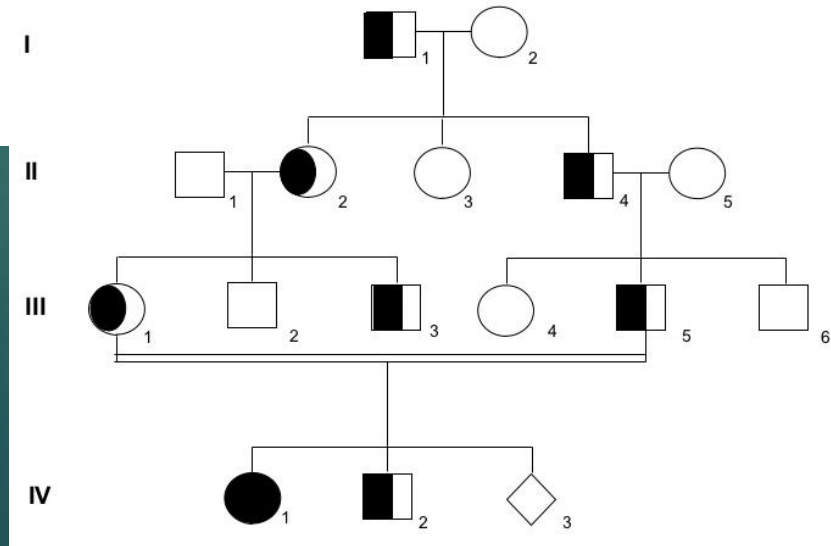
- Historia de la enfermedad
- Árbol genealógico

# Árbol genealógico

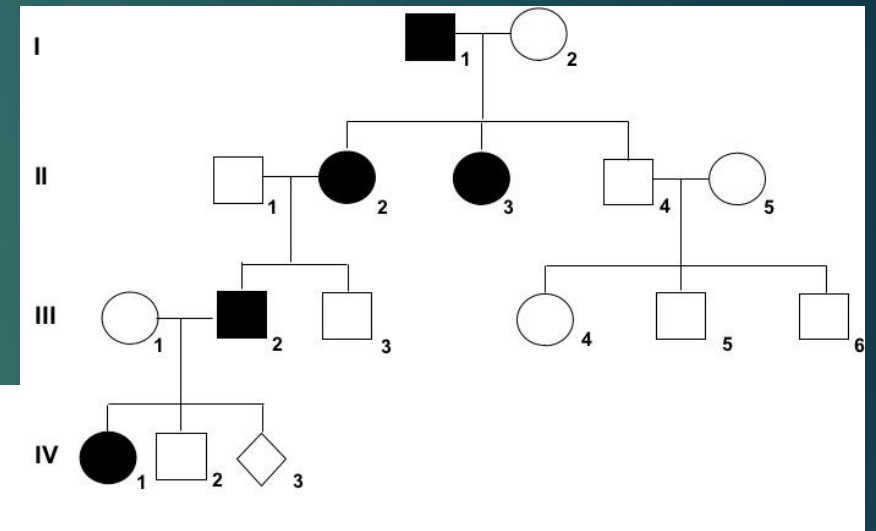
Autosómica dominante



Autosómica recesiva



Ligado a X



# Evaluación clínica

## Exploración física

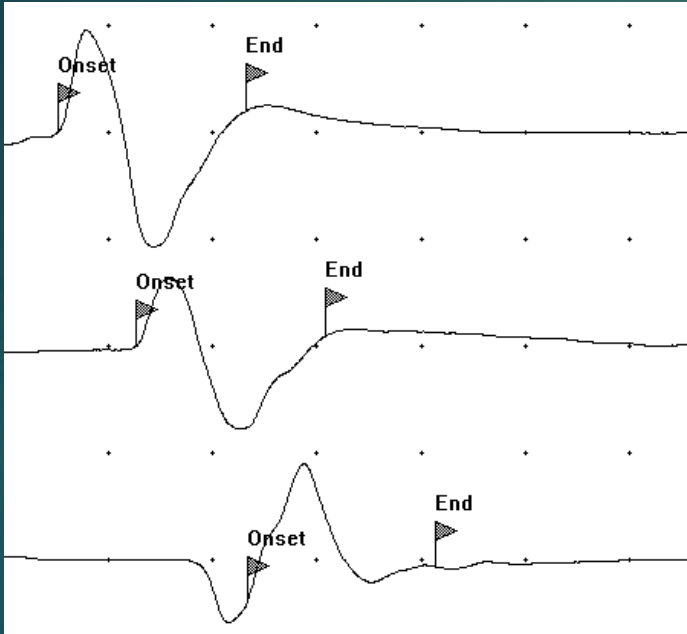
- Signos típicos
- Otros signos asociados

# Evaluación clínica

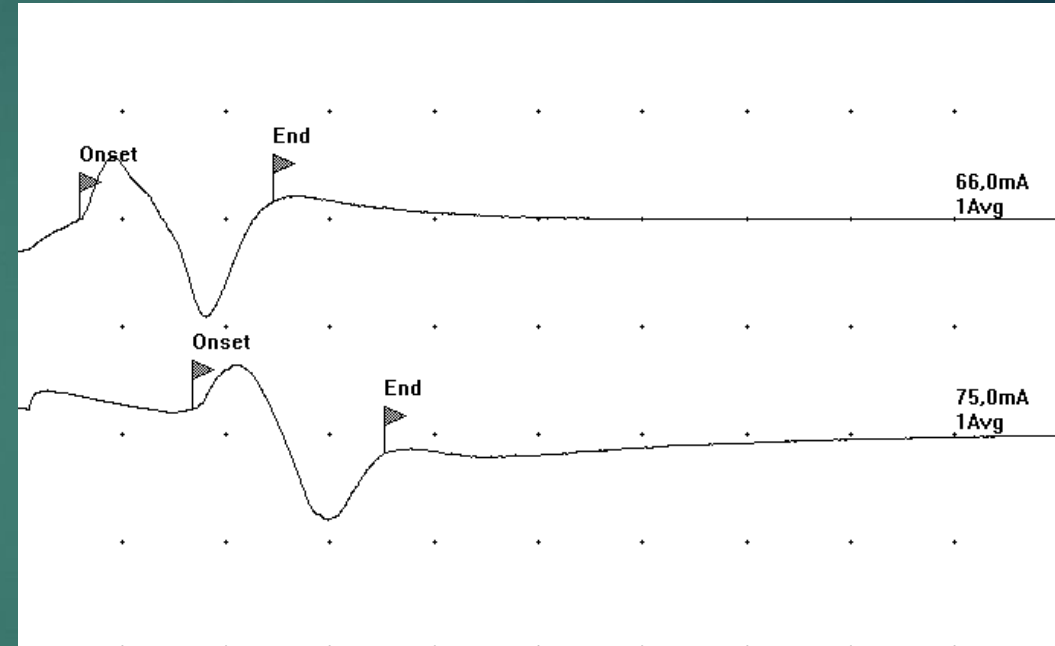
## Exploraciones complementarias

- Electrofisiología
- Genética

# Desmielinizante

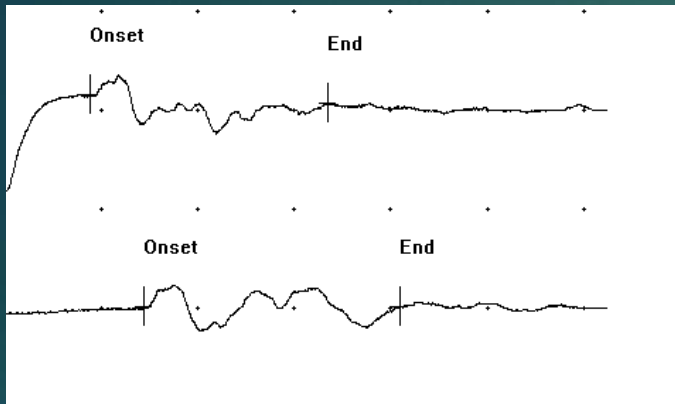


- ▶ N. Mediano:
- ▶ VCM 31 m/s y 21,3 m/s
- ▶ Ampl 4.1, 2.9 y 2.6 mV

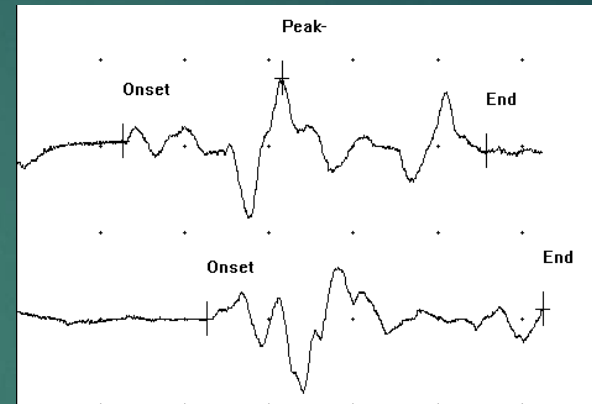


- ▶ N. Peroneo:
- ▶ VCM 29.6 m/s
- ▶ Ampl 1,5 mV

# Axonal



- ▶ N. Peroneo:
- ▶ VCM 38.6 m/s
- ▶ Ampl 0.3 y 0.2 mV

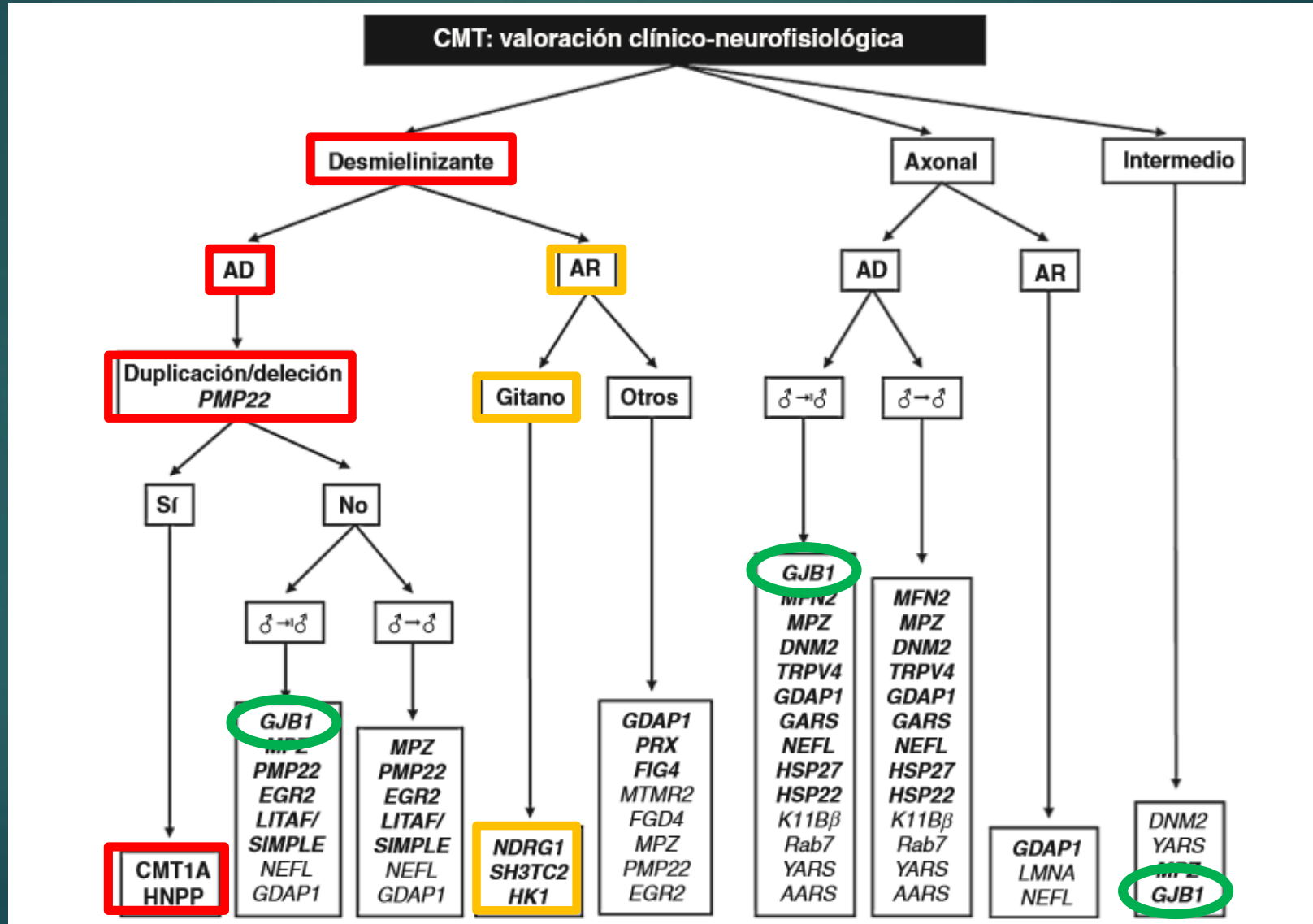


- ▶ N. Tibial posterior:
- ▶ VCM 23.2 m/s
- ▶ Ampl 0.3 y 0.3 mV

Músculos-nervios-raíces	actividad inserción	actividad espontánea	descargas patológicas	patrón de interferencia	PUM morfol.	PUM duración media
Cuadriceps//femoral//L2,3,4	Normal	No	No	Simple-intermedio	Polifasia	↑
Tibial anterior //peroneo profundo//L4,5	Normal	No	No	Simple-intermedio	Polifasia	↑



# Genética



Guía diagnóstica en el paciente con enfermedad de Charcot Marie Tooth. Berciano et al. Neurología. 2012;27(3):169-178

# Genética

- ▶ Paneles de genes
- ▶ Secuenciación de exoma



## The Journal of Molecular Diagnostics

Volume 18, Issue 2, March 2016, Pages 225–234



Regular article

### Assessment of Targeted Next-Generation Sequencing as a Tool for the Diagnosis of Charcot-Marie-Tooth Disease and Hereditary Motor Neuropathy

Vincenzo Lupo<sup>\*, †, ‡</sup>, Francisco García-García<sup>§, ¶</sup>, Paula Sancho<sup>\*, †</sup>, Cristina Tello<sup>\*</sup>, Mar García-Romero<sup>¶</sup>, Liliana Villarreal<sup>\*\*</sup>, Antonia Alberti<sup>††</sup>, Rafael Sivera<sup>‡‡</sup>, Joaquín Dopazo<sup>§, ¶, §§</sup>, Samuel I. Pascual-Pascual<sup>¶</sup>, Celedonio Márquez-Infante<sup>¶</sup>, Carlos Casasnovas<sup>††</sup>, Teresa Sevilla<sup>‡‡, ¶¶, |||</sup>, Carmen Espinós<sup>\*, †, ‡</sup>  



Muchas gracias