



## Enfermedad de Charcot Marie Tooth en adulto joven

**Juan Sebastián Theran León**

[Jtheran554@unab.edu.co](mailto:Jtheran554@unab.edu.co)

Residente medicina familiar UDES-Bucaramanga, Colombia

**Jhurgén Rolanlly Robles**

[Jhurgén2401@gmail.com](mailto:Jhurgén2401@gmail.com)

Médico general UDES-Bucaramanga, Colombia

**Luis Andrés Dulcey Sarmiento**

[luismedintcol@gmail.com](mailto:luismedintcol@gmail.com)

Especialista en medicina interna. Universidad de los Andes, Bucaramanga

**Juan Camilo Cobos Gutierrez**

[Jucagu\\_8@hotmail.com](mailto:Jucagu_8@hotmail.com)

Médico general UDES-Bucaramanga, Colombia

**Jerlyn Jasbel Díaz Pico**

[Jasbeldiaz@gmail.com](mailto:Jasbeldiaz@gmail.com)

Médico general UDES-Bucaramanga, Colombia

**Laura Yibeth Esteban Badillo**

[Lauraesteban009@gmail.com](mailto:Lauraesteban009@gmail.com)

Residente medicina familiar UDES-Bucaramanga, Colombia

**Jose Mario Muñoz Mendoza**

[Josema.mu02@hotmail.com](mailto:Josema.mu02@hotmail.com)

Médico general UDES-Bucaramanga, Colombia

### RESUMEN

**Objetivo:** Dar a conocer la presentación de las neuropatías genéticas primarias

Presentación del caso: Se presenta el caso de un paciente adulto joven de zona rural con cuadro de inicio en la adolescencia de dificultad para correr y múltiples caídas asociado a disminución de fuerza, al examen físico mano con contracturas, atrofia muscular y disminución de reflejos, se envía electromiografía con polineuropatía periférica generalizada y simétrica mixta con bloqueo de conducción motora y sensitiva en todos los nervios explorados, se envía estudio genético con reporte diagnóstico de Enfermedad de Charcot Marie Tooth.

Conclusiones: Es de gran importancia para el médico de atención primaria el conocimiento de la neuropatía genética primaria más frecuente para su adecuado enfoque diagnóstico mediante el uso de el examen físico y el apoyo genético.

**Palabras clave:** Charcot-Marie-Tooth, neuropatía hereditaria, neuropatía axonal

## **Charcot Marie Tooth disease in young adults**

### **ABSTRACT**

**Objective:** To present the presentation of primary genetic neuropathies.

**Case presentation:** We present the case of a young adult patient from a rural area with onset in adolescence of difficulty running and multiple falls associated with decreased strength, on physical examination hand with contractures, muscle atrophy and decreased reflexes, electromyography is sent with generalized peripheral polyneuropathy and mixed symmetrical motor and sensory conduction block in all nerves explored, genetic study is sent with a diagnostic report of Charcot Marie Tooth disease.

**Conclusions:** It is of great importance for the primary care physician the knowledge of the most frequent primary genetic neuropathy for its adequate diagnostic approach through the use of physical examination and genetic support.

**Key words:** Charcot-Marie-Tooth, hereditary neuropathy, axonal neuropathy.

Artículo recibido: 20 marzo 2022

Aceptado para publicación: 15 abril 2022

Correspondencia: [Jtheran554@unab.edu.co](mailto:Jtheran554@unab.edu.co)

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

## **1. INTRODUCCIÓN**

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) indica un grupo genéticamente heterogéneo de neuropatías genéticas primarias clásicamente con afectación sensorial y motora, a nivel mundial es el trastorno hereditario más común de los nervios periféricos (neuropatía) con una prevalencia de 1:2500 (Pisciotta and Shy 2018). Es causada por mutaciones en genes que se expresan en las células de Schwann, las células mielinizantes del sistema nervioso periférico (Anon n.d.) El patrón de herencia más común es el autosómico dominante, aunque también existen subtipos ligados al cromosoma X y autosómico recesivo (Morena, Gupta, and Hoyle 2019). Se han identificado factores genéticos que contribuyen a la degeneración de los axones motores y sensoriales de manera dependiente de la longitud. Incluyen defectos en el tráfico axonal, disfunción en el metabolismo del ARN y la homeostasis de las proteínas, así como déficits en la respuesta al estrés celular. Además, las contribuciones genéticas a la CMT pueden superponerse con otras neuropatías, enfermedades de las neuronas motoras (MND) y trastornos neurodegenerativos. (Martin et al. 2020). Con CMT1A, el subtipo más común, la progresión a menudo resulta en dificultad para caminar, pero la pérdida completa de la deambulación es poco común y la expectativa de vida es normal. (Anon n.d.).

## **2. ESTRATEGIAS METODOLÓGICAS O MATERIALES Y MÉTODOS**

Paciente de 23 años de edad masculino proveniente de zona rural con pobre acceso a salud, refiere desde los 15 años con dificultad para correr, caídas frecuentes, disminución de los arcos de movimiento en las manos y los brazos y un deterioro de las habilidades motoras gruesas y finas, pérdida de fuerza progresiva asociada a deformidades en pies y manos que limitan la prensión de objetos, al examen físico alerta afebril estable hemodinámicamente con presencia de disminución de la sensibilidad en las manos, los antebrazos, los pies y las pantorrillas, pie cavo (Figura 1), atrofia muscular, con predominio en los antebrazos y las pantorrillas, y una evidencia de contractura de los dedos (Figura 2). además, una disminución de los reflejos aquiliano y bicipital; la fuerza de los miembros superiores fue de 3/5 en las manos, 3/5 en los antebrazos y 3/5 en la cintura escapular. Los miembros inferiores presentaron una fuerza de 3/5 en los muslos, las pantorrillas y los pies. Los nervios craneales sin alteración, y no se encontraron signos de disautonomía. Al examen paraclínico transaminasas, perfil inmunológico y perfil infección dentro de límites normales, se toma electromiografía de miembros inferiores y

superiores con polineuropatía periférica generalizada y simétrica mixta con bloqueo de conducción motora y sensitiva en todos los nervios explorados de compromiso distal, se realizó secuenciación del gen GDAP1 mostro una mutación homocigota (p.Q163X) por lo que se diagnosticó Enfermedad de Charcot Marie Tooth.



**Figura 1. Se evidencia pie Cavo**



**Figura 2. Se evidencia contractura en dedos de la mano**

### **3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Charcot, Marie y Tooth publicaran sus descripciones de familias con neuropatía hereditaria autosómica dominante, a las que luego se les dio su nombre (CMT), reconoció una familia en la que los varones se veían afectados selectivamente (mucho antes de la demostración de Morgan de neuropatía ligada al cromosoma X). herencia en 1910). En los siguientes 100 años, la neuropatía hereditaria ligada al cromosoma X (CMT1X) se informó ocasionalmente y su existencia se cuestionó brevemente, pero ahora ha surgido como la segunda forma más común de CMT1 (Scherer and Kleopa 2012) .La expresión de GDAP1 se observa casi exclusivamente en las células neuronales, sin embargo, la proteína GDAP1 está presente en las mitocondrias, donde desempeña un papel en la fisión, a pesar de que GDAP1 afecta la funcionalidad mitocondrial, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth asociada a GDAP1 se caracteriza principalmente por degeneración axonal(Rzepnikowska and Kochański 2018). Las principales características clínicas de este trastorno son típicamente el inicio en la niñez, la aparición familiar, la debilidad lentamente progresiva y la atrofia muscular que afecta a los pies y las piernas; más tarde, las manos también pueden verse afectadas, y las características clínicas adicionales pueden incluir depresión de los reflejos tendinosos y deterioro sensorial distal de leve a moderado (Barreto et al. 2016), típicamente se presentan clínicamente una polineuropatía sensoriomotora indolente lentamente progresiva con notable debilidad/atrofia en extremidades periféricas(Morena, Gupta, and Hoyle 2019) . La mayoría de los pacientes también tienen pie cavo como una característica distintiva con porcentajes más pequeños que tienen escoliosis, displasia de cadera, síndrome de piernas inquietas, temblor o pérdida de audición(Lerat et al. 2019)En cuanto al el diagnóstico de CMT debe partir de un adecuado estudio clínico, genealógico y neurofisiológico que permita establecer con cierta certidumbre el fenotipo de CMT (CMT1, CMT2, CMT4, AR-CMT2 o DI-CMT)(Berciano et al. 2012),un papel crucial es la conducción nerviosa lenta en la electromiografía ya que identificara patrones de conducción lenta , De acuerdo a la VCN motora y a las características de la biopsia de nervio, la enfermedad se puede dividir en dos grandes grupos: Forma desmielinizante: caracterizada por una VCN motora disminuida; por lo general, de 5 a 30 m/s y mielina anormal en biopsia de nervio (CMT1 si es AD, CMT4 si es AR)17. Forma axonal: donde la VCN motora es conservada o ligeramente disminuida, con potenciales de amplitud reducida, así como signos de

degeneración y regeneración axonal crónica en biopsia de nervio (CMT2).(Lara-Aguilar et al. 2012; Sautreuil et al. 2017), estos parámetros de velocidad de conducción, así como el patrón de herencia, ayudan a identificar patrones como CMT1 como subtipo desmielinizante (autosómico dominante); CMT2 como subtipo axonal (autosómico dominante o recesivo); CMTX con velocidades de conducción intermedias (más clásicamente ligada al cromosoma X, aunque existen variantes intermedias autosómicas dominantes y recesivas); y CMT4 nuevamente con un subtipo desmielinizante (pero autosómico recesivo)(Juneja et al. 2019).El diagnóstico es orientado con la clínica y los estudios genéticos, todavía no existe un tratamiento farmacológico (Pisciotta, Saveri, and Pareyson 2021).

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos pueden ayudar a aliviar el dolor en la parte inferior de la espalda o en las piernas. El dolor neuropático se puede tratar con fármacos antiepilépticos (gabapentina, pregabalina, topiramato) o antidepresivos tricíclicos (amitriptilina). El temblor puede responder a los bloqueadores  $\beta$  o la primidona. La cafeína y la nicotina pueden agravar el temblor leve intencional, por lo que se recomienda evitar estas sustancias. Fármacos neurotóxicos y se debe evitar el exceso de alcohol. Una pequeña dosis de vincristina puede producir un efecto devastador en pacientes con CMT, por lo que la detección temprana de HMSN puede evitar la neurotoxicidad por vincristina que pone en peligro la vida. (Szigeti and Lupski 2009)

El manejo precoz en medicina física y rehabilitación de los pacientes con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth es fundamental para limitar las consecuencias de la enfermedad y tratar de frenar su progresión. Incluye fisioterapia - calidad del equilibrio, prevención de caídas, limitación de la fatiga al caminar, mantenimiento de un perímetro de movimiento efectivo, resistencia - y terapia ocupacional - efectividad del agarre, mantenimiento de la autonomía funcional(Sautreuil et al. 2017)

#### **4. CONCLUSIÓN O CONSIDERACIONES FINALES**

Es de gran importancia para el médico de atención primaria el conocimiento de la neuropatía genética primaria más frecuente para su adecuado enfoque diagnóstico mediante el uso de el examen físico y el apoyo genético.

## 5. LISTA DE REFERENCIAS

- Anon. n.d. "Charcot-Marie-Tooth Disease: Genetics, Clinical Features, and Diagnosis - UpToDate." Retrieved April 25, 2022 ([https://uptodate.yabesh.ir/contents/charcot-marie-tooth-disease-genetics-clinical-features-and-diagnosis?search=CHARCOT%20MARIE&source=search\\_result&selectedTitle=1~46&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://uptodate.yabesh.ir/contents/charcot-marie-tooth-disease-genetics-clinical-features-and-diagnosis?search=CHARCOT%20MARIE&source=search_result&selectedTitle=1~46&usage_type=default&display_rank=1)).
- Anon. n.d. "Charcot-Marie-Tooth Disease: Management and Prognosis - UpToDate." Retrieved April 25, 2022 ([https://uptodate.yabesh.ir/contents/charcot-marie-tooth-disease-management-and-prognosis?search=CHARCOT%20MARIE&source=search\\_result&selectedTitle=2~46&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://uptodate.yabesh.ir/contents/charcot-marie-tooth-disease-management-and-prognosis?search=CHARCOT%20MARIE&source=search_result&selectedTitle=2~46&usage_type=default&display_rank=2)).
- Barreto, Lidiane Carine Lima Santos, Fernanda Santos Oliveira, Paula Santos Nunes, Iandra Maria Pinheiro de França Costa, Catarina Andrade Garcez, Gabriel Mattos Goes, Eduardo Luis Aquino Neves, Jullyana de Souza Siqueira Quintans, and Adriano Antunes de Souza Araújo. 2016. "Epidemiologic Study of Charcot-Marie-Tooth Disease: A Systematic Review." *Neuroepidemiology* 46(3):157–65. doi: 10.1159/000443706.
- Berciano, J., T. Sevilla, C. Casasnovas, R. Sivera, J. J. Vílchez, J. Infante, C. Ramón, A. L. Pelayo-Negro, and I. Illa. 2012. "Guía Diagnóstica En El Paciente Con Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth." *Neurología* 27(3):169–78. doi: 10.1016/J.NRL.2011.04.015.
- Juneja, Manisha, Joshua Burns, Mario A. Saporta, and Vincent Timmerman. 2019. "Review: Challenges in Modelling the Charcot-Marie-Tooth Neuropathies for Therapy Development." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 90(1):58. doi: 10.1136/JNNP-2018-318834.
- Lara-Aguilar, Ricardo Alejandro, Clara Ibet Juárez-Vázquez, Karina Janett Juárez-Rendón, Bianca Ethel Gutiérrez-Amavizca, and Patricio Barros-Núñez. 2012. "Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth: Actualidad y Perspectivas." *Arch Neurocién (Mex)* 17(2):110–18.
- Lerat, Justine, Corinne Magdelaine, Hélène Beauvais-Dzугan, Caroline Espil, Karima Ghorab, Philippe Latour, Paco Derouault, Franck Sturtz, and Anne Sophie Lia.



2019. “A Novel Pathogenic Variant of NEFL Responsible for Deafness Associated with Peripheral Neuropathy Discovered through Next-Generation Sequencing and Review of the Literature.” *Journal of the Peripheral Nervous System : JPNS* 24(1):139–44. doi: 10.1111/JNS.12310.
- Martin, Paige B., Amy N. Hicks, Sarah E. Holbrook, and Gregory A. Cox. 2020. “Overlapping Spectrums: The Clinicogenetic Commonalities between Charcot-Marie-Tooth and Other Neurodegenerative Diseases.” *Brain Research* 1727:146532. doi: 10.1016/J.BRAINRES.2019.146532.
- Morena, Jonathan, Anirudh Gupta, and J. Chad Hoyle. 2019. “Charcot-Marie-Tooth: From Molecules to Therapy.” *International Journal of Molecular Sciences* 20(14). doi: 10.3390/IJMS20143419.
- Morena, Jonathan, Anirudh Gupta, and J. Chad Hoyle. 2019. “Charcot-Marie-Tooth: From Molecules to Therapy.” *International Journal of Molecular Sciences* 20(14). doi: 10.3390/IJMS20143419.
- Pisciotta, Chiara, Paola Saveri, and Davide Pareyson. 2021. “Challenges in Treating Charcot-Marie-Tooth Disease and Related Neuropathies: Current Management and Future Perspectives.” *Brain Sciences* 11(11). doi: 10.3390/BRAINSKI11111447.
- Pisciotta, Chiara, and Michael E. Shy. 2018. “Neuropathy.” *Handbook of Clinical Neurology* 148:653–65. doi: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00042-9.
- Rzepakowska, Weronika, and Andrzej Kochoński. 2018. “A Role for the GDAP1 Gene in the Molecular Pathogenesis of Charcot-Marie-Tooth Disease.” *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 78(1):1–13. doi: 10.21307/ane-2018-002.
- Sautreuil, Patrick, Delphine Delorme, Anne Baron, Michèle Mane, Bisma Missaoui, and Philippe Thoumie. 2017. “Maladie de Charcot-Marie-Tooth - Éléments de Rééducation Fonctionnelle, Kinésithérapie, Ergothérapie.” *Médecine/Sciences* 33:49–54. doi: 10.1051/MEDSCI/201733S110.
- Scherer, Steven S., and Kleopas A. Kleopa. 2012. “X-Linked Charcot-Marie-Tooth Disease.” *Journal of the Peripheral Nervous System : JPNS* 17(0 3):9. doi: 10.1111/J.1529-8027.2012.00424.X.
- Szigeti, Kinga, and James R. Lupski. 2009. “Charcot–Marie–Tooth Disease.” *European Journal of Human Genetics* 17(6):703. doi: 10.1038/EJHG.2009.31.