

Reporte de casos

Enfermedad de Charcot- Marie-Tooth: 5 nuevos casos en el sur colombiano

Charcot- Marie- Tooth disease: 5 new cases in southern Colombia

Maria Camila Gutiérrez MD^a
Henry Ostos-Alfonso MD^b

^a Universidad Surcolombiana. Neiva, Colombia.

^b Mag. en Genética, Universidad Surcolombiana, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Colombia.

RESUMEN

Introducción: la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, es la neuropatía periférica hereditaria más frecuente, con prevalencia mundial de 1:2500. Su presentación tanto clínica como genética es heterogénea. Se caracteriza por una polineuropatía sensitivo-motora de carácter progresivo. **Presentación de casos:** se reportan 5 pacientes con diagnóstico molecular mediante secuenciación de nueva generación NGS del exoma completo de 4 genes DYNC1H1, DNM2, PMP22 y MPZ. Se describen las características clínicas y electromiográficas asociadas con Charcot-Marie-Tooth, uno de los casos con trastorno de la coagulación asociado con mutación en el gen DNM2. **Discusión y conclusión:** el espectro diverso y heterogéneo de este conjunto de neuropatías hereditarias sensitivo motoras hacen difícil su caracterización tanto clínica como genética, pese a ser la neuropatía genética más frecuente, por lo que requieren más estudios para establecer con certeza el diagnóstico y contribuir al desarrollo de nuevas terapias que mejoren la calidad de vida.

Palabras clave: enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, neuropatía hereditaria motora y sensorial PMP22. MPZ. DNM2. DYNC1H1.

© 2025 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Fecha recibido: agosto 18 de 2023
Fecha aceptado: diciembre 12 de 2023

Autor para correspondencia:

Dra. Maria Camila Gutiérrez:
camilagvargas06@gmail.com

DOI

10.31260/RepertMedCir.01217372.1527

ABSTRACT

Introduction: Charcot-Marie-Tooth disease is the most frequent hereditary peripheral neuropathy, with a global prevalence of 1:2500. It features an heterogenous clinical and genetic presentation, characterized by a progressive sensory-motor polyneuropathy. **Cases report:** 5 patients with molecular diagnosis by next-generation whole-exome sequencing (NGS) of 4 genes (DYNC1H1, DNM2, PMP22 and MPZ). The clinical and electro myographic features associated with Charcot-Marie-Tooth, are described. One patient had a coagulation disorder associated with a mutation in the DNM2 gene. **Discussion and conclusion:** the diverse and heterogenous spectrum of this group of hereditary sensory-motor neuropathies makes its clinical and genetic characterization difficult, despite being the most prevalent genetic neuropathy. Further studies are required to establish diagnostic certainty and contribute to the development of new therapies to improve patient quality of life.

Keywords: Charcot-Marie-Tooth disease, hereditary sensory - motor neuropathy PMP22. MPZ. DNM2. DYNC1H1.

© 2025 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) es la neuropatía periférica hereditaria más frecuente, con prevalencia de 9,7 por 100.000 a 82 por 100.000 personas.¹ En la literatura colombiana se han reportado 3 casos, una mujer adolescente con variante en el gen GDIAP1², el segundo un hombre de 7 años con subluxación de cadera³ y un caso asociado a síndrome de Scheuermann.⁴ Constituye un grupo clínico y genético heterogéneo que se caracteriza por diferentes patrones de herencia (autosómica dominante/recesivo, ligado al cromosoma X, mitocondrial) y diversas manifestaciones electromiográficas (axonal, desmielinizante e intermedia).^{1,5,6}

Dado lo anterior, existen diversos subtipos de CMT, los dos principales son las neuropatías desmielinizantes periféricas primarias (tipo 1) y las axonales periféricas primarias (tipo 2).⁷ La principal manifestación clínica comprende una polineuropatía sensitivo-motora de carácter progresivo asociado a debilidad/atrofia dependiente de longitud siendo el síntoma típico la debilidad en pies y tobillos;⁵ además de otras alteraciones como pie cavo, pie caído bilateral, escoliosis, displasia de cadera, síndrome de las piernas inquietas, temblor o pérdida de la audición.^{1,5}

En relación con la etiología, se han descrito más de 100 genes relacionados con esta patología relacionados con diversas funciones a nivel celular como la síntesis de proteínas y el procesamiento postraduccional, el tráfico intracelular, la disfunción de canales iónicos o la disfunción mitocondrial.^{1,5,6} Los 4 más frecuentes y responsables de 90% de los casos confirmados son PMP22, MPZ, GJB1 y MFN2, que respectivamente se asocian con los subtipos CMT1A, CMTX1, CMT1B.^{1,5,6,8,9} Por otro lado, el gen DNM2 se ha asociado con el tipo intermedio dominante 1B (CMTDIB),^{9,10} mientras que el gen DYNC1H1 con CMT axonal tipo 20.¹¹

La CMT es una neuropatía hereditaria con ausencia

de epidemiología nacional y local pese a ser frecuente en nuestro medio, por lo cual, es importante reconocer las manifestaciones clínicas, para brindar un diagnóstico oportuno que prevenga secuelas devastadoras para los pacientes. Por medio de este estudio se pretende ampliar la información conocida sobre el fenotipo y genotipo de este síndrome, además de exponer los desafíos en el abordaje diagnóstico.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso 1

Masculino de 38 años que consulta por pérdida de fuerza muscular crónica en manos, primero la derecha luego la izquierda, sin antecedentes, a quien se le realiza electromiografía (EMG) con reporte de polineuropatía sensitivo motora desmielinizante crónica mayor compromiso distal carácter leve sin evidencia de progresión; posteriormente exoma molecular completo con mutación heterocigota en gen DYNC1H1 ENST000000360184.1 c.200A>G, ENSP000000348965 p. Lys67Arg, de significado clínico incierto. Al examen físico con atrofia muscular en manos y pies, hiperreflexia con fuerza muscular conservada. Resonancia magnética (RMN) lumbosacra con columna lumbosacra: discopatía L5 a S1 leve, por lo cual es valorado por neurocirugía quien considera que no es candidato a manejo quirúrgico y dan manejo analgésico con terapias integrales. Caso 1 es padre del caso 2.

Caso 2

Hombre de 8 años hijo de caso 1. Consulta al servicio de genética donde realizan exoma completo de secuenciación evidenciando misma variación que el padre; sin embargo,

el paciente en el momento con reporte de EMG normal, en control con reumatología pediátrica por historia de dolores músculo esqueléticos de larga evolución de etiología mecánica e hiperlaxitud en articulaciones, solicitan ecografía hepatobiliar por sobrepeso del paciente y laboratorios aun no realizados. Debido a historia de palpitaciones durante el ejercicio se encuentra en seguimiento con cardiología pediátrica con EKG normal y ecocardiograma sin cardiopatía congénita, pero con espesor miocárdico en rango superior y presiones pulmonares limítrofes, por lo cual consideran suficiencia cardiovascular con riesgo de EP desde el punto de vista cardiopulmonar por sobrepeso, dan recomendaciones y solicitan valoración por medicina del deporte. Por parte de servicio de genética lo consideran asintomático con mutación y dan manejo expectante con controles periódicos.

Caso 3

Hombre de 38 años con antecedente de trauma raquimedular a los 18 años, trombosis venosa profunda miembro inferior derecho en 2015 y abril 2021 y trombosis mesentérica en 2017. Consulta por alteración de la marcha desde los 18 años antes del trauma. No tiene reporte de electromiografía, pero se realizó exoma completo con evidencia de mutación heterocigota en DNM2 c.2153G>A/p. Arg718Gln de significado clínico incierto. Exoma en padres negativo. Al examen físico se encontró hiperlordosis lumbar, pulsos poplíteo y pedial disminuidos en miembro inferior derecho y cambios de dermatosis en pierna derecha, región maleolar, hiperreflexia en miembros inferiores, dificultad para hablar y disminución de fuerza hemicuerpo izquierdo con ultimo doppler de vasos venosos de miembros inferiores con recanalización, pero persistencia de trombosis crónica. Por antecedente de trombosis recurrente es valorado por hematología, quien inicia estudios de trombofilia tanto primaria pendientes de realizar y ajusta manejo con enoxaparina 80 mg subcutáneo cada 24 horas por 1 mes y luego con apixaban 5 mg vía oral cada 12 horas.

Caso 4

Hombre de 26 años, sin antecedentes, consulta por dolor generalizado y fibromialgias, EMG en 2019 con polineuropatía sensitivo motora desmielinizante crónica simétrica de carácter severo con mayor compromiso distal y en miembros inferiores hereditaria probable Charcot-Marie-Tooth. Exoma de secuenciación completa negativo, por lo cual se realiza amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MPLA) con hallazgos en el gen PMP22 de duplicación en región 7p12 que incluye al gen COX10 al gen TEK3 se asocia con Charcot-Marie-Tooth tipo 1 A. Al examen físico presenta atrofia muscular en miembros inferiores, hiporreflexia en miembros inferiores y disminución de la fuerza muscular distal. Se hace diagnóstico de síndrome de Charcot-Marie-Tooth, se realiza asesoría genética y se remite a neurología y fisioterapia.

Caso 5

Mujer de 33 años sin antecedentes, consulta al servicio de genética por cervicalgia crónica con posterior parestesia

en muslos y glúteos. EMG con polineuropatía sensitivo motora desmielinizante crónica leve. Sin hallazgos positivos al examen físico. Exoma de secuenciación completa con mutación heterocigota en gen MPZ NM_000530.8 c. 160T>A MISSENSE, p. Ser54Thr, significado clínico probablemente patogénico. Exoma en padres negativo. Se realiza diagnóstico de polineuropatía tipo Charcot-Marie-Tooth y se brinda asesoría genética.

DISCUSIÓN

De los 5 pacientes, dos eran padre e hijo (casos 1 y 2), a quienes se les detectó la misma variante en el gen DYNC1H1, este gen codifica para la cadena pesada 1 citoplasmática 1 de dineína con funciones intracelulares como el transporte de carga, la regulación del aparato de Golgi, la motilidad de los orgánulos, el transporte axonal, la organización del polo del huso y la migración nuclear durante la mitosis.¹² Está asociado con discapacidad intelectual (DI), malformaciones en el desarrollo cortical (MCD), atrofia muscular espinal (SMA) y CMT axonal tipo 20.¹¹ Su fenotipo comprende trastornos neuromusculares y/o del neurodesarrollo variables que se superponen. En los dos casos no hubo evidencia de discapacidad intelectual, sin embargo, el caso 1 presentó trastorno neuromuscular.

Otras variantes genéticas identificados estuvieron presentes en los genes MPZ, una duplicación en PMP22 y DNM2. Los dos primeros hacen parte de los 4 genes más frecuentes detectados en los casos de CMT.^{1,5,8} En el caso del gen MPZ que codifica para la proteína cero de mielina y que genera el tipo 1B de CMT, esta proteína representa más de 50% de todas las proteínas del sistema nervioso periférico, siendo un elemento estructural fundamental en la formación y estabilización de la mielina de los nervios periféricos.^{5,13} Usualmente se relaciona con las presentaciones clínicas de inicio temprano o tardío,⁵ correspondiendo el caso 5 a la presentación tardía con inicio a los 32 años; esta presentación suele ser más leve con velocidades de conducción normal lo cual se correlaciona con los hallazgos electromiográficos.

Por otro lado, la duplicación del gen PMP22 que presenta el caso 4 se asocia al subtipo CMT1A, el más común, se asocia con alteración en la cantidad de células de Schwann entre los nódulos de Ranvier generando una detención del crecimiento de las células de Schwann.^{7,14,15} Se caracteriza por debilidad/atrofia distal dependiente de la longitud, pérdida sensorial, pies arqueados e hiporreflexia;^{5,7,14,15} lo cual se relaciona con los hallazgos del caso 4 (atrofia muscular en miembros inferiores, hiporreflexia y disminución de la fuerza muscular distal), además la edad de inicio de los síntomas fue en la segunda década de la vida, a diferencia de lo más frecuente en el 75% en la primera década.⁵ Como se espera para el subtipo 1, presentó velocidades de conducción nerviosa motora (NCV) reducidas, simétricas y distales en la EMG.

La mutación en el gen DNM2 del caso 3 se asocia con la miopatía centronuclear autosómica dominante (ADCNM) y neuropatía de Charcot-Marie-Tooth intermedia dominante (CMTD1B).^{9,10} Estas dos tienen mecanismos fisiopatológicos diferentes, por un lado, ADCNM genera hiperactividad de proteínas con GTPasa y actividades de fisión y por otro, CMTD1B afectaría la actividad y la unión de lípidos de DNM2.¹⁶ Ya que nuestro paciente presentaba antecedente de trauma raquímedular, es difícil evaluar los hallazgos clínicos y relacionarlos con CMT o secundarios al traumatismo, aunque la alteración en la marcha se habría presentado antes del trauma, lo cual estaría relacionado con CMTD1B de presentación adulta y no ADCNM, debido a la ausencia de debilidad facial, extraocular o de las extremidades proximales características típicas del ADCNM;¹⁰ Sin embargo, hace falta mayor seguimiento y estudios para determinarlo. Además, el antecedente de trombosis recurrente debe investigarse a profundidad para descartar una posible trombofilia. Es de mencionar, que la asociación de trastornos de la coagulación no se ha descrito en casos previos de CMT, así que este caso es el primero con antecedente de trombosis recurrente.

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth constituye un grupo heterogéneo de neuropatías hereditarias con compromiso sensorial y motor. Este estudio presenta 5 casos con diagnóstico molecular, clínico y electromiográficos asociados con CMT. Adicionalmente, aporta un caso con trastorno de la coagulación que no se había descrito previamente asociado a CMT.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

FUENTE DE FINANCIACIÓN

El estudio no contó con financiación externa.

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP) y a la Universidad Surcolombiana, por ayudarnos en la búsqueda del conocimiento.

REFERENCIAS

1. Klein CJ. Charcot-Marie-Tooth disease and other hereditary neuropathies. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2020;26(5):1224–1256. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000927>.

2. Martin AM, Maradei SJ, Velasco HM. Charcot Marie Tooth disease (CMT4A) due to GDAP1 mutation: report of a colombian family. *Colomb Med*. 2015;46(4):194–8. <https://doi.org/10.25100/cm.v46i4.1899>.
3. Marín Niño JE, Rosselli Cock P. Subluxación de cadera, primera manifestación clínica en un niño con enfermedad de Charcot Marie Tooth. *Rev Colomb Ortop Tra*. 2005;19(4):67–69.
4. Castro T, Ospina S, Rivera C, Torralvo G, Mateus H. Nuevo caso de asociación entre Charcot-Marie-Tooth y enfermedad de Scheuermann. *Iatreia*. 2010;23(4-S):S-65. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.8204>.
5. Morena J, Gupta A, Hoyle JC. Charcot-Marie-Tooth: From Molecules to Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3419. <https://doi.org/10.3390/ijms20143419>.
6. McCray BA, Scherer SS. Axonal Charcot-Marie-Tooth Disease: from Common Pathogenic Mechanisms to Emerging Treatment Opportunities. *Neurotherapeutics*. 2021;18(4):2269–2285. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01099-2>.
7. Fontés M. Charcot Marie Tooth Disease. A Single Disorder? *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):3807. <https://doi.org/10.3390/ijms19123807>.
8. Volodarsky M, Kerkhof J, Stuart A, Levy M, Brady LI, Tarnopolsky M, et al. Comprehensive genetic sequence and copy number analysis for Charcot-Marie-Tooth disease in a Canadian cohort of 2517 patients. *J Med Genet*. 2021;58(4):284–8. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106641>.
9. Zhao M, Maani N, Dowling JJ. Dynamin 2 (DNM2) as Cause of, and Modifier for, Human Neuromuscular Disease. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):966–75. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-00686-0>.
10. Lopergolo D, Bocci S, Pinto AM, Valentino F, Doddato G, Ginanneschi F, et al. A new mutation in DNM2 gene in a large Italian family. *Neurol Sci*. 2021;142(6):2509–13. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04972-8>.
11. Amabile S, Jeffries L, McGrath JM, Ji W, Spencer-Manzon M, Zhang H, et al. DYNC1H1-related disorders: A description of four new unrelated patients and a comprehensive review of previously reported variants. *Am J Med Genet A*. 2020;182(9):2049–2057. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61729>.
12. Yang H, Gong P, Jiao X, Niu Y, Zhou Q, Zhang Y, et al. De Novo Variants in the DYNC1H1 Gene Associated With Infantile Spasms. *Front Neurol*. 2021;12:733178. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.733178>.
13. Hao X, Li C, Lv Y, Zhou T, Tian H, Ma Y, et al. MPZ gene variant site in Chinese patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Mol Genet Genomic Med*. 2022;10(4):e1890. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1890>.
14. Boutary S, Echaniz-Laguna A, Adams D, Loisel-Duwattez J, Schumacher M, Massaad C, et al. Treating PMP22 gene duplication-related Charcot-Marie-Tooth disease: the past, the present and the future. *Transl Res*. 2021;227:100–11. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.07.006>.

15. Nagappa M, Sharma S, Govindaraj P, Chickabasaviah YT, Siram R, Shrotri A, et al. PMP22 Gene-Associated Neuropathies: Phenotypic Spectrum in a Cohort from India. *J Mol Neurosci.* 2020;70(5):778–789. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01488-w>.
16. Tassin TC, Barylko B, Hedde PN, Chen Y, Binns DD, James NG, et al. Gain-of-Function Properties of a Dynamin 2 Mutant Implicated in Charcot-Marie-Tooth Disease. *Front Cell Neurosci.* 2021;15:745940. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.745940>.

