

### ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DE LAS PARÁLISIS OCULOMOTORAS

**Resumen.** Objetivos. Se pretende unificar los criterios actuales para el enfoque de las parálisis oculomotoras (POM). Tratamos de elaborar un protocolo diagnóstico-terapéutico que permita un abordaje precoz, basándonos en nuestra experiencia, especialmente desde la puesta en práctica de la toxina botulínica como recurso curativo. Desarrollo. Para la mejor comprensión comenzamos por el concepto de POM, el cual incluye la descripción fisiopatogénica de los fenómenos secundarios de la dinámica ocular. Posteriormente referimos la incidencia etiológico-topográfica, para evaluar las causas de las POM globalmente consideradas, así como las frecuencias relativas de la afectación de cada par craneal oculomotor. Finalmente, se profundiza en la parálisis de cada par craneal atendiendo, en cada caso, a dos tipos de abordaje: la actitud en el diagnóstico etiológico-topográfico y la actitud terapéutica. Conclusiones. El abordaje actual de la POM ha de incluir el estudio sistémico que catalogue el trastorno como aislado o asociado a otras causas neurológicas o de otra índole (metabólica, autoinmune, etc.). Un tratamiento precoz adecuado debe contemplar la infiltración de toxina botulínica en todas aquellas paresias o parálisis en las que se presente contractura. En las parálisis totales las contracturas pueden originarse a la semana. En las parálisis parciales, el seguimiento cercano de tres parámetros –evolución del grado de desviación, limitación de movimientos y exploración de la ducción pasiva– nos permite determinar el momento de tratar la contractura mediante la inyección de la toxina botulínica. Estos tratamientos resuelven o mejoran la diplopía, recuperando el equilibrio oculomotor, cuando se realizan en fases agudas. [REV NEUROL 2001; 32: 148-56] [<http://www.revneurolog.com/3202/k020148.pdf>]

**Palabras clave.** Parálisis oculomotoras. Toxina botulínica. Tratamiento.

### ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÉUTICA NAS PARALISIAS OCULOMOTORAS

**Resumo.** Objectivos. Pretende-se unificar os critérios actuais para o enfoque das paralisias oculomotoras (POM). Tratámos de elaborar um protocolo diagnóstico/terapéutico que permita uma abordagem precoce, baseando-nos na nossa experiência, particularmente na colocação em prática da toxina botulínica como recurso curativo. Desenvolvimento. Para a melhor compreensão, começámos pelo conceito de POM, o qual inclui a descrição fisiopatogénica dos fenómenos secundários da dinâmica ocular. Posteriormente, referimos a incidência etiológico-topográfica, para avaliar as causas das POM globalmente consideradas, bem como as frequências relativas de envolvimento de cada par craniano oculomotor. Finalmente, entra-se profundamente na paralisia de cada par craniano atendendo, em cada caso, a dois tipos de abordagem: a atitude diagnóstica etiológico-topográfica e a atitude terapéutica. Conclusões. A abordagem actual da POM deve incluir um estudo sistémico que classifique a perturbação como, isolada ou associada a outras causas neurológicas ou de outra causa sistémica (metabólica, autoimune, etc.). O tratamento precoce e adequado deve contemplar a infiltração de toxina botulínica em todas aquelas paresias ou paralisias em que se apresentem contracturas. Nas paralisias totais, as contracturas podem originar-se na semana. Nas paralisias parciais, o seguimento de três parâmetros; evolução do grau de desvio, limitação de movimentos e exploração da adução passiva, permitem determinar a altura em que se deve tratar a contractura através da injeção da toxina botulínica. Estes tratamentos resolvem ou melhoram a diplopia, recuperando o equilíbrio oculomotor, quando realizados em fases agudas. [REV NEUROL 2001; 32: 148-56] [<http://www.revneurolog.com/3202/k020148.pdf>]

**Palavras chave.** Paralisia oculomotoras. Toxina botulínica. Tratamento.

## Genética molecular de las neuropatías hereditarias

F. Stögbauer

### MOLECULAR GENETICS OF HEREDITARY NEUROPATHIES

**Summary.** Introduction. Significant progress in the understanding of the molecular genetics and pathophysiology of inherited neuropathies has been achieved during the last years. Development. The causative genetic defects of most of the demyelinating forms are known and different chromosomal loci have been identified for the rarer axonal forms. Mutations in genes encoding the myelin proteins peripheral myelin protein 22, myelin protein zero and connexin 32 are associated with hereditary motor and sensory neuropathy type I and II and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Transgenic animals have been generated allowing new insights in the pathophysiology of the diseases. Conclusion. The understanding of the cellular mechanisms leading to hereditary neuropathies will contribute to the development of effective therapeutic strategies. [REV NEUROL 2001; 32: 156-64] [<http://www.revneurolog.com/3202/k020156.pdf>]

**Key words.** Hereditary neuropathies. Inherited neuropathies. Molecular genetics. Pathophysiology. Peripheral myelin protein.

### INTRODUCCIÓN

Avances recientes en la genética molecular han facilitado enormemente la comprensión de las bases moleculares de las neuropatologías periféricas hereditarias. De este modo, la clasificación de estas alteraciones está resultando más complicada dado que el número de nuevas mutaciones identificadas y de loci

genéticos está aumentando rápidamente. Este análisis se centrará principalmente en las neuropatologías hereditarias más comunes (neuropatologías hereditarias motoras y sensoriales, y neuropatologías hereditarias focales recurrentes) donde los análisis genético-moleculares han producido un impacto en la práctica clínica.

Recibido: 06.03.00. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 12.05.00. Klinik und Poliklinik für Neurologie. Westfälische Wilhelms Universität. Münster, Germany.

Correspondencia: Florian Stögbauer, MD. Klinik und Poliklinik für Neurologie. Westfälische Wilhelms Universität Münster. Albert Schweitzer

Str. 33. D-48129 Münster, Germany. Fax: +49-251-8348181. E-mail: [stogbau@uni-muenster.de](mailto:stogbau@uni-muenster.de)

Presentado en la XXII Reunión Anual de la Sociedad Andaluza de Neurología. Aguadulce, Almería, 4-6 de noviembre de 1999.

© 2001, REVISTA DE NEUROLOGÍA

**Tabla I.** Clasificación de las neuropatías hereditarias basada en su curso clínico así como en la partes funcionales del sistema nervioso periférico afectadas primariamente.

Neuropatías progresivas crónicas	
Neuropatías hereditarias motoras y sensoriales (CMT)	HMSN
Neuropatías hereditarias motoras	HMN
Neuropatías hereditarias autonómicas y sensoriales	HSAN
Neuropatías focales recurrentes	
Neuropatía hereditaria con riesgo de parálisis por presión	HNPP
Amitrofia neurálgica hereditaria	HNA

## CLASIFICACIÓN

Para fines clínicos, las neuropatologías hereditarias están en su mayor parte categorizadas siguiendo la clasificación de Dyck [1]. Esta clasificación subdivide dichas enfermedades en grupos atendiendo a su curso clínico, así como a las partes funcionales del sistema nervioso periférico que son afectadas en primer lugar (Tabla I). Debido al creciente número de defectos genéticos subyacentes y de *loci* cromosómicos, la clasificación clínica y genética de neuropatologías periféricas hereditarias se está modificando continuamente (Tabla II).

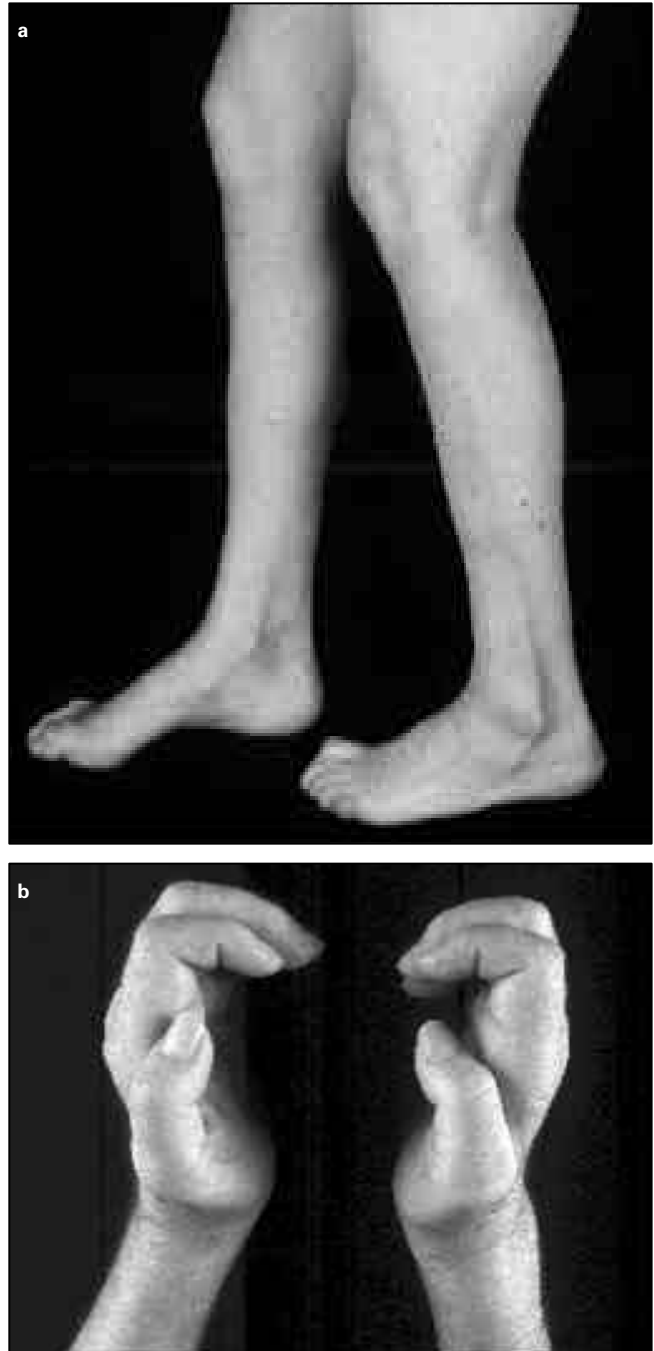
La clasificación de las neuropatologías motoras y sensoriales hereditarias (HMSN, del inglés *Hereditary Motor and Sensory Neuropathy*) es particularmente difícil debido a que el término HMSN tiende a utilizarse en la literatura clínica y el término 'enfermedad Charcot-Marie-Tooth' (CMT) se emplea en la literatura genética. El defecto genético subyacente no ha sido encontrado para todas las HMSN, por lo que las clasificaciones que usan sólo la CMT no incluyen todos los síndromes clínicos. Por consiguiente, la clasificación utilizada en este análisis combina la HMSN y la CMT, aunque debe tenerse en cuenta que si los defectos genéticos son conocidos para todas las HMSN, la clasificación más apropiada se basará en los defectos genéticos subyacentes.

## NEUROPATOLOGÍAS HEREDITARIAS MOTORAS Y SENSORIALES

Las HMSN son un grupo heterogéneo de alteraciones que comprende al menos siete subclases (HMSN I-HMSN VII). La neuropatología hereditaria más común es la HMSN desmielinizante, con una prevalencia de aproximadamente 1/5.000 [2]. Por lo tanto, la HMSN I es la alteración neurogenética más habitual en los seres humanos. Se han producido rápidos avances en la descripción de los genes de las neuropatologías desmielinizantes hereditarias (HMSN I y HMSN III), así como se ha descrito la conexión de tres cromosomas en las neuropatologías axonales hereditarias (HMSN II). La descripción de los genes implicados en la patogénesis de la HMSN I ha conducido a un progreso remarcable en la comprensión de la fisiopatología subyacente.

### Características clínicas y patológicas

Las HMSN se caracterizan clínicamente por una debilidad y desgaste distal lento y progresivo, que afecta predominantemente al músculo anterior de la tibia y al del peroné (Fig. 1). La pérdida sensorial distal se detecta invariablemente mientras que



**Figura 1.** Caso típico de HMSN I. a) Deterioro simétrico del músculo peroneal y deformidades en el pie; b) Puede observarse atrofia de los músculos intrínsecos de la mano.

son comunes las deformidades esqueléticas (pies cavos) y la disminución o ausencia de reflejos del tendón. El inicio de la enfermedad se manifiesta normalmente durante los primeros 20 años de vida. El curso de la enfermedad se desarrolla muy lentamente y su gravedad es altamente variable, incluso en individuos con el mismo parentesco, pero raramente conduce a un deterioro grave. Con el uso de técnicas neurofisiológicas, las HMSN pueden subdividirse en formas desmielinizantes o axonales en función de la presencia o ausencia de velocidades conductoras reducidas en los nervios motores. Ésta es la manera más

útil de distinguir los diferentes tipos clínicamente. La HMSN I (CMT I) se caracteriza neurofisiológicamente como una neuropatología desmielinizante de bajas velocidades conductoras neuromotoras. Histológicamente se ha hallado una neuropatología periférica desmielinizante hipertrófica con la presencia de formaciones en 'bulbos de cebolla'. A pesar de que existen casos aislados de HMSN I con herencia autosómica recesiva, la forma hereditaria más común es la autosómica dominante [3]. Raramente se han identificado los nuevos pacientes. Dado que el examen genético molecular es asequible, ahora es evidente que la herencia dominante ligada al cromosoma X es mucho más común de lo que inicialmente se demostró. En estas familias los sujetos masculinos son afectados con más gravedad y las hembras podrían presentar una neuropatología axonal clínicamente asintomática o ligeramente sintomática. La HMSN II (CMT 2) es clínicamente similar a la HMSN I, y normalmente se diagnostica neurofisiológicamente [4]. Las velocidades de conducción neuromotoras son normales o casi normales, pero las amplitudes de los potenciales de acción de los músculos compuestos se reducen indicando una neuropatología axonal. La pérdida axonal predominante se ha localizado histopatológicamente. La HMSN II se hereda frecuentemente de manera autosómica dominante pero igualmente se reconocen las formas autosómicas recesivas. La HMSN III o síndrome de Dejerine-Sottas se caracteriza por bajísimas velocidades neuromotoras y por el inicio de la enfermedad en el nacimiento o a muy temprana edad. Histológicamente se han hallado desmielinizaciones graves o amielinizaciones. Se pueden diferenciar tres tipos diferentes en un examen histológico basado en la presencia de amielinización, láminas basales en bulbos de cebolla [5]. La HMSN III fue inicialmente descrita como una enfermedad autosómica recesiva pero recientes estudios genético-moleculares han demostrado que en la mayoría de los casos son autosómicas dominantes y están genéticamente relacionadas con la HMSN I [6]. Se concluye que la HMSN III puede no representar una enfermedad diferenciada sino una forma grave de HMSN I [7]. En cualquier caso, las familias autosómicas recesivas no muestran mutaciones en los genes causantes de enfermedad en la HMSN I [8]. A pesar de las formas extrañas de HMSN I, II y III autosómicas recesivas, las formas autosómicas recesivas de HMSN fueron clasificadas recientemente como CMT 4. Se han descrito cuatro subclases (CMT 4 A-CMT 4 C y HMSNL) basándose en descubrimientos clínicos, neurofisiológicos y genético-moleculares [3,9-11].

### Genética molecular

Estudios iniciales de unión muestran que la HMSN es genéticamente heterogénea. Sin embargo, esta heterogeneidad no se refleja en los fenotipos clínicos. Pueden describirse tres clases diferentes de *loci* cromosómicos. El primer dato de conexión para la HMSN I muestra una unión al cromosoma 1q22-q23, aunque posteriormente esta clase de HMSN I (HMSN IB o CMT 1B) ha demostrado ser muy poco frecuente [12,13]. La mayoría de las familias con HMSN I autosómica dominante han resultado poseer un *locus* enfermo en el cromosoma 17 (HMSN IA o CMT 1A), concretamente en la banda 17p11.2 [14]. La HMSN desmielinizante dominante del cromosoma X muestra una unión a una banda sobre el brazo largo del cromosoma X (Xq13.1) [15]. Se ha descrito una familia en la que no se ha podido encontrar ninguna conexión a estos *loci* cromosómicos indicando por lo menos un *locus* adicional cromosómico (HMSN IC) [16]. En

**Tabla II.** Clasificación de las neuropatías hereditarias basada en el criterio de la genética molecular.

<i>Locus</i> / cromosoma	Gen/ Mutación	
CMT 1/HMSN I (autosómica dominante)		
CMT 1A	17p11.2	1.5 Mb duplicación
CMT 1A	17p11.2	PMP22
CMT 1B	1q22-q23	MPZ
CMT 1C	?	?
CMT 1/HMSN I (autosómica recesiva)		
CMT 4A	8q13-q21	?
CMT 4B	11q23	?
CMT 4?	5q23-q33	?
HMSNL	8q24	?
CMT X/HMSN X (X-cromosoma dominante)		
CMT X	Xq13.1	Cx32
CMT 2/HMSN II (autosómica dominante)		
CMT 2A	1p35-p36	?
CMT 2B	3q13-q22	?
CMT 2C	?	?
CMT 2D	7p14	?
CMT 2/HMSN II (X-cr. recesiva)		
CMT 2X	Xq24-q26	?
HMSN III (síndrome Dejerine-Sottas)		
DSS (autosómica dominante)	17p11.2	PMP22
DSS (autosómica dominante)	1q22-q23	MPZ
DSS (autosómica dominante)	8q23-q24	?
DSS (autosómica recesiva)	?	?
CH (hipomielinización congénita)		
CH	1q22-q23	MPZ
HMN (tipo distal)		
HMN II	12q24	?
HMNV	7p	?
HSAN		
HSAN I	9q22	?
HSAN II	?	?
HSAN III (síndrome Riley-Day)	9q31-q33	?
HSAN IV	1q21-q22	TrkA
HSAN V	?	?
HNPP		
HNPP	17p11.2	1.5 Mb delección
HNPP	17p11.2	PMP22
HNA		

1991, dos informes describieron de manera independiente que la HMSN IA asociada al cromosoma 17p11.2 es causada por la duplicación en tándem de 1,5 Megabase (Mb) de ADN y que contiene el gen de la proteína mielínica periférica 22 (*Peripheral Myelin Protein 22*; PMP22) [17-19]. Los pacientes afectados son portadores de tres copias de PMP22, y el mecanismo patogénico propuesto para la enfermedad es el efecto de la dosis génica que conduce a la sobreexpresión de la proteína [20]. Pocos pacientes manifiestan mutaciones del gen PMP22 [21,22]. La HMSN IB unida al cromosoma 1q22-q23 se asocia con diferentes micro-mutaciones en el gen de la proteína mielínica cero (MPZ; del 4 al 5% de los casos de HMSN I) [23,24]. Las mutaciones en el gen de la conexina 32 (Cx32) en el cromosoma Xq13-q22 están asociadas con la HMSN X y parecen ser bastante comunes (límites de frecuencia estimados de HMSN X del 6% de los casos de HMSN I al 20% de todas las clases de HMSN) [23,25]. Por lo menos, se han descrito dos familias en las que la HMSN desmielinizante está asociada con mutaciones en el gen de respuesta del crecimiento temprano 2 (EGR2) [26,27].

Hasta ahora, ningún gen aislado se ha asociado con la HMSN II axonal. Hasta el momento se han realizado pocos estudios de unión y parece que las formas más representativas son la HMSN IIA, unida al cromosoma 1p35-p36, y la HMSN IID, unida al cromosoma 7p14 [28,29]. La forma HMSN IIB, caracterizada por una dificultad sensorial grave, está relacionada con el cromosoma 3q13-q22 [30].

Se pensó inicialmente que el síndrome de Dejerine-Sottas (DSS; HMSN III) se heredaba como un rasgo autosómico recesivo, pero casi todas las nuevas mutaciones identificadas se presentan de nuevo en forma heterocigótica. Las mutaciones hasta ahora presentadas afectan los genes PMP2, MPZ y EGR2 [23]. Por lo tanto, se ha supuesto que la HMSN III puede representar una variante de la HMSN I. No obstante, todavía hay un número significativo de casos de HMSN III en los que no se encuentra mutación alguna, alguno de ellos mostrando una herencia autosómica dominante y relacionadas con el cromosoma 8q23-q24 [31].

La hipomielinización congénita (HC) es una enfermedad extremadamente extraña, clínicamente parecida a la HMSN III [32]. A diferencia de la mayoría de los casos de HMSN III, las fibras nerviosas periféricas no contienen mielina compacta y no existe ningún colapso mielínico activo. Las mutaciones en los genes MPZ y EGR2 han sido dadas a conocer [7,26,33].

## NEUROPATOLOGÍAS FOCALES HEREDITARIAS RECURRENTES

La mayoría de las neuropatologías hereditarias se caracterizan clínicamente por un desarrollo progresivo, como bien se ha encontrado en las HMSN. Sin embargo, aparecen fenotipos caracterizados por una presencia recurrente de lesiones nerviosas periféricas focales con inicios agudos y subagudos. Dos grandes alteraciones han surgido de este subgrupo: neuropatología hereditaria con riesgo de parálisis por presión (HNPP, del inglés *Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies*) y amiotrofia neurálgica hereditaria (HNA, del inglés *Hereditary Neuralgic Amyotrophy*) [34]. La HNPP y la HNA son enfermedades diferenciadas con herencia autosómica dominante y pueden ser separadas clínicamente y patológicamente. Los estudios genético-moleculares han mostrado que la HNPP está localizada en el cromosoma 17p11.2 mientras que la HNA se sitúa en el cromosoma 17q24-q25 [35].

### Características clínicas y patológicas

La HNPP es una forma desmielinizante generalizada caracterizada clínicamente por la aparición de neuropatologías focales indoloras recurrentes [34]. La enfermedad presenta herencia autosómica dominante con una alta penetración pero con expresión variable. Habitualmente, el inicio de los síntomas coincide con la segunda o tercera década de la vida pero ocasionalmente los pacientes experimentan un primer episodio en la infancia. Las neuropatologías focales se manifiestan principalmente en lugares comunes de unión: el túnel carpal en la muñeca, el surco cubital en el codo o la cabeza del peroné en la rodilla. En la mayoría de los casos, los episodios aislados van precedidos por traumas menores o compresión de los nervios periféricos. Los síntomas mejoran a lo largo de los días, las semanas o los meses.

Los déficits neurológicos persistentes son poco frecuentes pero pueden aparecer. Las parálisis del plexo braquial se presentan raramente en la HNPP y son normalmente indoloras [36]. Esto contrasta con la HNA, donde parálisis plexo braquiales similares comienzan con un dolor intenso en el brazo afectado.

En la HNPP se han descrito leves pies cavos, hiporreflexia o arreflexia. Algunos afectos de HNPP presentan una neuropatología progresiva generalizada y lenta, que es casi indistinguible de la HMSN. Los estudios sobre velocidad de conducción nerviosa en los miembros afectados habitualmente muestran una lentitud significativa y bloqueo de la conducción, especialmente a lo largo de los puntos comunes de presión [37]. Normalmente aumentan las latencias distales. En los miembros no afectados clínicamente pueden encontrarse, tanto en los portadores de mutación genética sintomática como en las asintomáticas, una tendencia a moderar ligeramente las velocidades de conducción y la prolongación de las latencias distales. Los estudios que correlacionan descubrimientos clínicos, electrofisiológicos y genético-moleculares en familias con HNPP demuestran que un cuidadoso examen electrofisiológico es a menudo capaz de efectuar un diagnóstico fiable incluso en los pacientes asintomáticos de HNPP [38]. En las biopsias nerviosas surales, se ha hallado desmielinización segmental y remielinización. El rasgo más sorprendente es la presencia de cubiertas gruesas de mielina en preparaciones de fibras separadas. Estos engrosamientos fueron denominados formaciones en ristra o 'tomacula' [37].

La HNA o neuropatología del plexo braquial hereditaria fue presentada por primera vez por Dreschfeld en 1886, quien mostró a dos hermanas con dolor recurrente en el hombro seguido de parálisis del plexo braquial del brazo ipsilateral [39]. La HNA se caracteriza clínicamente por episodios transitorios de neuropatología plexo braquial, con debilidad muscular y atrofia [34] (Fig. 2). Las perturbaciones sensoriales son menos destacadas. En la mayoría de los casos, la plexopatología es precedida por un dolor intenso en el brazo afectado. La enfermedad se inicia entre la segunda y la tercera década de la vida, aunque también pueden verse afectados niños durante los 10 diez años de vida. Generalmente, la recuperación es completa y empieza al cabo de unas semanas o unos meses después de la aparición de los síntomas. Episodios recurrentes afectan al mismo brazo así como al opuesto. En muy raras ocasiones pueden encontrarse dificultades plexo lumbosacrales [40]. En algunos de los pacientes se detectaron parálisis nerviosas craneales aisladas así como afectación del nervio frénico. En algunas familias los rasgos dismórficos secundarios están asociados con la HNA, entre ellos hipotelorismo, corta estatura, pliegues epicantos y palatosquisis, pero no se ha probado la existencia de una clara cosegregación de dismor-

fismo con la enfermedad (Fig. 1). Se ha señalado que los rasgos dismórficos pueden ser de ayuda para diferenciar la HNA de la forma esporádica de la enfermedad conocida como amiotrofia neurálgica idiopática (síndrome de Parsonage-Turner) [41]. Es de particular interés la aparente asociación de episodios aislados de HNA con brotes precedentes. Los más comunes son recientes infecciones bacteriológicas o víricas, inmunizaciones y parturición, planteando el posible papel del sistema inmunológico en el patomecanismo de la HNA [42]. El examen electrofisiológico del miembro afectado muestra una reducción normal o ligera de las NCV [43]. Se ha encontrado interrupción axonal en el plexo braquial. Las NCV sensoriales y motoras fuera del miembro afectado son normales, lo cual indica que no hay evidencia de una neuropatología generalizada subyacente. Histológicamente se han hallado signos secundarios de degeneración distal axonal en el plexo braquial afectado.

### Genética molecular

En el año 1993, se detectó en pacientes con HNPP una gran deleción intersticial, que afectaba a una región génica del mismo tamaño que la duplicada en el caso de la HMSN IA [44]. La deleción 1,5 Mb se presenta en aproximadamente un 85% de los pacientes con HNPP, como se pudo confirmar en un amplio estudio europeo y en otros informes [45]. El papel causal de la deleción 1,5 Mb se comprobó que fue detectada como una nueva característica en algunos pacientes con HNPP [46]. Más análisis genéticos mostraron que los puntos de duplicación HMSN IA y de deleción HNPP están localizados en los mismos intervalos del cromosoma 17p11.2 [47]. Por consiguiente, se sugirió que la deleción HNPP y la duplicación HMSN IA debían ser productos recíprocos del entrecruzamiento desigual durante la meiosis [44]. Este entrecruzamiento desigual es el resultado de la pérdida de alineación de repetidos elementos del ADN de 24 kb, referidos como proximal y distal CMT1A-REPs, que limitan la región 1,5 Mb HMSN IA/HNPP. La región cromosómica eliminada en los pacientes con HNPP y duplicada en los pacientes con HMSN IA incluye el gen de la proteína mielínica periférica 22 (PMP22). Dado que se detectó un aumento de la dosis génica de la PMP22 en la HMSN IA y una disminución de la dosis génica en la HNPP, el efecto de la dosis génica se propuso como un mecanismo subyacente de la enfermedad. Esto se basa en el hecho de que los pacientes homocigóticos para la duplicación de HMSN IA muestran un fenotipo más grave [18]. En raras ocasiones, se detectan deleciones de tamaño menor, menos de 1,5 Mb, en pacientes con HNPP [48]. El hecho de que las deleciones aún contienen el gen PMP22 indica su papel crucial en la patogénesis del HNPP. Además, este hecho se ha comprobado por la detección de mutaciones puntuales dentro del gen PMP22 en pacientes sin la deleción HNPP. Hasta ahora se han mencionado siete mutaciones puntuales PMP22 en pacientes sin la deleción HNPP [23]. Puesto que la HNA y la HNPP comparten la característica de la plexopatía braquial, existe la especulación de que los dos trastornos pueden representar la misma condición o ser variantes alélicas del mismo *locus*. En 1994, la deleción HNPP se excluyó en familias con HNA. Además, no se encontraron mutaciones en la región codificadora del gen de la PMP22. La relación genética del HNA y del *locus* HNPP del cromosoma 17p11.2 debería excluirse [35]. Estos descubrimientos demostraron que la HNA y la HNPP son dos trastornos genéticos distintos. La HNA estaba, así pues, relacionada con la zona distal del brazo largo del cromosoma 17 [49]. Dado que no se identificaron los marcadores limitantes, la región candidata no pudo ser de-



**Figura 2.** Niña de ocho años de edad perteneciente a una familia turca HNA durante un ataque de la enfermedad que afecta simétricamente al plexo braquial.

finida, pero se sugirió que la HNA se encontraba o en la banda 17q24 o en la 17q25. Otros estudios genéticos confirmaron la presencia del *locus* HNA del cromosoma 17q en una familia alemana y en una familia turca [50,51]. El *locus* HNA podría aproximarse a la región 16 centimorgan (cM) del cromosoma 17q24-q25. Un estudio reciente aproximó el *locus* HNA en el intervalo 4 cM entre los marcadores STR, D17S1603 y D17S802 [52]. Asimismo, el análisis del ADN de las células híbridas somáticas con marcadores de unión sugirió que la banda cromosómica 17q25 contiene el *locus* HNA. Se utilizaron estrategias posicionales de clonaje para construir el mapa físico de la región de la HNA y para identificar el gen causal de la HNA. Algunos genes posicionales y funcionales elegidos han sido ya investigados con el fin de detectar posibles mutaciones en los pacientes con HNA [54].

### BIOLOGÍA DE LOS GENES CAUSANTES DE LA ENFERMEDAD

#### *Proteína mielínica periférica 22 (PMP22)*

Actualmente se ha establecido firmemente que la PMP22 es un gen crucial en la patogénesis de la HNPP y de la HMSN IA. La PMP22 actúa de manera dosis dependiente, ya que un incremento en la dosis del gen conduce a la HMSN IA, mientras que se ha encontrado una disminución de la dosis génica en el caso de la HNPP. La proteína PMP22 lleva el epítipo HNK-1 y, de esta

**Tabla III.** Propuesta de clasificación de las mielinopatías periféricas hereditarias.

Proteína mielínica periférica 22 (PMP22)	
Duplicación	HMSN IA
Delección	HNPP
Mutación puntual	HMSN IA
Mutación puntual	HNPP
Mutación puntual	HMSN III
Proteína mielínica cero (MPZ)	
Mutación puntual	HMSN IB
Mutación puntual	HMSN II
Mutación puntual	HMSN III
Mutación puntual	HC
Conexina 32 (Cx32)	
Mutación puntual	HMSN X
Mutación puntual	HMSN II
Gen de respuesta al crecimiento temprano 2 (EGR2)	
Mutación puntual	HMSN IA
Mutación puntual	HMSN III
Mutación puntual	HC

HMSN: *Hereditary Motor and Sensory Neuropathy*; HNPP: *Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies*; HC: hipomielinización congénita.

manera, presenta características de la molécula de adhesión de las células neuronales. La PMP22 se expresa ampliamente en numerosos tejidos, pero los niveles máximos de expresión se encuentran en las células de Schwann mielinizantes. La expresión del gen es controlada por dos promotores específicos del tejido, uno de los cuales dirige la expresión específica de la célula de Schwann [55]. Se han conseguido nuevas perspectivas en la fisiopatología de la HNPP y la HMSN I gracias a la realización de varios estudios que utilizaban PMP22 procedente de animales transgénicos, y se observó que se producían de manera natural mutaciones en la PMP22 en ratones, tales como la Trembler y la Trembler-J [56]. Se han obtenido ratones homocigóticos (PMP22<sup>-/-</sup>) y heterocigóticos (PMP22<sup>+/-</sup>) para la deficiencia de la PMP22 que han sido estudiados en detalle [57,58]. En los estadios posnatales tempranos, los ratones PMP22<sup>-/-</sup> estaban gravemente afectados y presentaban una hipermielinización focal con la apariencia de tomacula. Estas tempranas características fisiológicas evolucionan hacia la degradación de la mielina, en los animales de mayor edad, con formaciones en bulbo de cebolla y finas vainas de mielina con la concomitante pérdida axonal, lo cual se parece mucho a lo que les ocurre a los pacientes con CMT1. En los jóvenes ratones PMP22<sup>+/-</sup>, las NCV eran normales y los animales no presentaban ninguna señal clínica que indicara el desarrollo de la neuropatía. Por el contrario, señales definitivas de la neuropatía periférica, tales como la disminución significativa de las amplitudes de los NCV motores, no se pudieron demostrar en animales mayores de 12-14 meses de edad. Histológicamente,

la tomacula se observaba en raras ocasiones en el día 24 después del nacimiento, pero era frecuente en la décima semana. Durante la evolución de la enfermedad, se ha observado una significativa desmielinización y formaciones en bulbo de cebolla en los nervios periféricos de los ratones PMP22<sup>+/-</sup> de 15 meses de edad. Esto ha sugerido que la tomacula puede representar estructuras inestables que predisponen a la desmielinización. Esta característica se presenta también en la mayoría de los fenotipos neuropatológicos de HNPP. Estas observaciones sugieren que la PMP22 fomenta la formación de la mielina en los primeros estadios de la mielinogénesis, y que controla el grosor y la estabilidad de la mielina en los estadios más avanzados de su formación. Estos descubrimientos concuerdan con los datos obtenidos en los experimentos de cultivo celular que utilizan cocultivos de neuronas de la raíz ganglionar dorsal y células de Schwann con sobre o subexpresión de la PMP22, en la que no se observa deficiencia en la formación de la mielina en los estadios tempranos y donde se observó compactación de la membrana [59].

### Proteína mielínica cero (Myelin Protein Zero, MPZ)

La MPZ es la proteína mayoritaria en la mielina del sistema nervioso periférico, en donde actúa como una molécula de adhesión homofílica. Mantiene la compactación de la mielina tanto en las líneas intraperiódicas como en las líneas densas mayores. La MPZ es una glicoproteína que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas y está compuesta por una parte extracelular, otra transmembranosa y otra intracelular. La línea intraperiódica se mantiene compacta por la adhesión entre tetrameros opuestos de MPZ que se encuentran en la cara externa de la membrana, mientras que la parte C-terminal mantiene la línea densa mayor compacta gracias a las interacciones electrostáticas [60]. Las mutaciones del gen de la MPZ se han asociado con la HMSN IB, HMSN III y la HC [7]. Éstas se comportan casi invariablemente como mutaciones dominantes. El lugar y el tipo de mutación se encuentra claramente afectada por la gravedad de la neuropatía resultante. Las mutaciones sin sentido dentro del dominio extracelular provocan generalmente una neuropatía menos grave (HMSN IB), mientras que las proteínas que afectan los dominios transmembranoso e intracelular son más perjudiciales y están asociadas a la HMSN III e incluso a la HC. Los estudios *in vitro* muestran que algunas de las proteínas mutadas en su parte extracelular pierden simplemente su capacidad de adhesión, mientras que es más probable que las mutaciones más graves o provoquen la adquisición de una función tóxica o una interacción negativa con las proteínas normales, deteriorando de esta manera la función de los complejos tetraméricos de la MPZ [61,62]. Los ratones homocigóticos MPZ fallecidos muestran una hipomielinización grave parecida a la de la HMSN III, mientras que los animales heterocigóticos se muestran normales durante los primeros meses de vida pero más tarde desarrollan una leve neuropatía desmielinizante dependiente de la edad [63,64].

### La conexina 32 (Connexin 32, Cx32)

Las conexinas y las proteínas tipo gap se expresan en diferentes tejidos. Son capaces de formar canales y así permitir el intercambio de iones y pequeñas moléculas entre células adyacentes. La Cx32 se expresa en las células de Schwann mielinizantes y ha sido localizada en las regiones paranodales y en las incisuras de Schmidt-Lantermann [65]. Es una proteína codificada por el exón 4 del gen localizado en el cromosoma Xq. La Cx32 parece que forma canales más bien dentro de las células de Schwann

que entre ellas y facilita los intercambios entre la célula de Schwann y la región periaxonal a través de la vaina de mielina. Aunque la expresión de la Cx32 no se limita a la PNS, sus mutaciones se asocian únicamente con la HMSN. Las diferentes mutaciones que se han referido dan origen a HMSN de diferente gravedad [65]. Las propiedades funcionales de las diferentes proteínas mutadas han sido ensayadas *in vitro*, analizando la capacidad de formar canales funcionales en los oocitos. Las mutaciones de la Cx32 mostraron dos comportamientos diferentes: o bien mostraban una pérdida de la funcionalidad o bien alteraban las propiedades de abertura de los canales. Algunas proteínas mutadas nunca alcanzaron la membrana y otras perdieron completamente su función o adquirieron una función tóxica, mientras que otras formaron canales alterados funcionalmente. Esto puede explicar la diferente gravedad de la HMSN X en diferentes familias. Las biopsias nerviosas muestran a menudo características de una axonopatía crónica con formaciones en bulba de cebolla únicamente [66]. Sin embargo, los ratones deficientes en Cx32 muestran evidencia de una neuropatía primaria desmielinizante con pérdida axonal secundaria [67]. Probablemente, estas anomalías aparentemente conflictivas dependen de la localización de la Cx32 en la mielina no compactada y su papel en la región periaxonal. Los mecanismos por los cuales la mielino patía primaria conlleva un daño axonal, a menudo con una mínima evidencia de desmielinización, clarificará la comprensión de la interacción de la célula de Schwann y el axón.

#### ***El gen de respuesta al crecimiento temprano 2 (Early Growth Response Element 2, EGR2)***

El factor de transcripción EGR2 es una proteína con zinc que compacta el ADN, regulando así la expresión génica y la posibilidad de proliferación celular [68]. Su murina ortóloga Krox-20 está implicada en la mielinogénesis del PNS y dificulta el desarrollo cerebral. Los animales homocigóticos fallecidos muestran una amielinización PNS y anomalías en los pares craneales [69]. El gen codificador de la EGR2 se ha localizado en el cromosoma 10q21-q22 y está formado por dos exones [68]. Las mutaciones dominantes se han descrito en casos de HMSN I, mutaciones *de novo* en la HMSN III, y ambas *de novo* y recesivas en pacientes con HC [26,27,70]. Los mecanismos por los cuales tales mutaciones causan neuropatía periférica no son claros. Las mutaciones referidas afectan tanto a los dominios de zinc que reconocen secuencias específicas de ADN como a la dominios inhibidores que se unen a moléculas represoras. Curiosamente, las mutaciones en las regiones de zinc se comportan como mutaciones dominantes, mientras que solamente la mutación referida al lugar de unión con el represor se hereda mediante un patrón recesivo. La EGR2 probablemente forma parte de una vía de regulación de la mielinización de la PNS y cambios en la transcripción de la misma puede conllevar a la expresión alterada de los genes de la mielina sensibles a la dosis, provocando así neuropatías desmielinizantes de diferente gravedad [26].

#### **LA CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO**

Utilizando las técnicas de genética molecular, la HMSN I puede subdividirse en diferentes subtipos que son prácticamente indistinguibles clínica y neurofisiológicamente. La mutación más común es la duplicación de 1,5 Mb de ADN en el cromosoma 17p11.2 que implica al gen PMP22. Mutaciones puntuales en la Cx32 se encuentran frecuentemente en pacientes sin duplicaciones, mien-

tras que las mutaciones en la MPZ y en la PMP22 son raras. Curiosamente, las mutaciones en la PMP22, así como en la MPZ, pueden conducir a fenotipos graves parecidos a los del HMSN III. Se ha descrito que las mutaciones MPZ conducen a la HC en algunos casos aislados. Es de particular interés el reciente descubrimiento de que algunas mutaciones en la Cx32, así como en la MPZ, llevan a una neuropatía axonal comparable a la HMSN II [71,72]. En casi todos los casos de HNPP se ha detectado que la delección 1,5 Mb de ADN afecta a la PMP22. Las mutaciones puntuales PMP22 que conducen a la delección funcional son muy poco frecuentes [45].

#### **ANÁLISIS GENÉTICO MOLECULAR**

Los tests de genética molecular que detectan la duplicación HMSN I así como la delección de la HNPP se han establecido y son ampliamente asequibles. Constituyen importantes herramientas en la diagnosis diferencial de las neuropatías periféricas. Si los análisis son negativos, se ha de llevar a cabo la investigación de la mutación en los genes anteriormente mencionados (PMP22, MPZ, Cx32 y EGR2). Dado que estos procedimientos tienen un elevado coste y el tiempo es limitado, los pacientes han de ser seleccionados cuidadosamente de acuerdo con los resultados de los exámenes clínicos y neurofisiológicos. Además, es aconsejable tener en cuenta que la secuencia lógica de la mutación génica investigada es más frecuente en las mutaciones de la Cx32, seguida de la MPZ, la PMP22 y la EGR2. El análisis de la mutación puede ser utilizado como test presintomático en individuos de riesgo y como herramienta de diagnóstico diferencial de las neuropatías periféricas. Asimismo, también son viables la preimplantación y el diagnóstico prenatal.

#### **PREVISIONES**

Durante los últimos años, los resultados obtenidos por los estudios de genética molecular han llevado a un enorme progreso en el entendimiento de las bases de la genética y de las neuropatías hereditarias. En cuanto a las formas desmielinizantes (HMSN I) se han identificado los genes que causan la mayoría de las enfermedades. Los estudios con animales transgénicos han llevado a modelos animales adecuados para las enfermedades, en las cuales la fisiopatología se pudo estudiar con detalle. También se ha progresado en las formas axonales y otras formas poco frecuentes en las cuales se han descubierto múltiples *loci* cromosómicos. Los proyectos de clonaje posicional están encaminados a identificar los genes causantes de las enfermedades. Si tenemos en cuenta el resultado de estas investigaciones queda claro que las clasificaciones clínicas existentes dejarán de ser útiles en el futuro. Una nueva clasificación se basará en los resultados de la genética molecular y muy probablemente llevará a la clasificación de las mielino patías periféricas hereditarias (Tabla III).

El tratamiento habitual de las neuropatías hereditarias es sintomático e incluye terapia física y cirugía ortopédica. Estas terapias, sin embargo, fallan en la prevención del desarrollo a largo plazo de la deficiencia funcional. Por lo tanto, el descubrimiento de los genes causales no ha tenido ningún impacto en la terapia. El estudio de la correlación genotipo-fenotipo en animales transgénicos ha ayudado a aclarar los mecanismos biológicos subyacentes, y proporcionará la base de la terapia génica y/o de otras perspectivas tales como el tratamiento con factores neurotróficos del crecimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dyck PJ, Chance P, Lebo R, Carney JA. Hereditary motor and sensory neuropathies. In Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF, eds. *Peripheral neuropathies*. Philadelphia: Saunders; 1993. p. 1094-136.
2. Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases: a world survey. *Neuromusc Disord* 1991; 1: 19-29.
3. Ben Othmane K, Hentati F, Lennon F, Ben Hamida C, Blal S, Roses AD, et al. Linkage of a locus (CMT4A) for autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 8q. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 1625-8.
4. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980; 103: 259-80.
5. Gabreels-Festen AA, Gabreels FJ, Jennekens FG, Janssen-van Kempen TW. The status of HMSN type III. *Neuromusc Disord* 1994; 4: 63-9.
6. Roa BB, Dyck PJ, Marks HG, Chance PF, Lupski JR. Dejerine-Sottas syndrome associated with point mutation in the peripheral myelin protein 22 (PMP22) gene. *Nat Genet* 1993; 5: 269-73.
7. Warner LE, Hilz MJ, Appel SH, Killian JM, Kolodry EH, Karpati G, et al. Clinical phenotypes of different MPZ (P0) mutations may include Charcot-Marie-Tooth type 1B, Dejerine-Sottas, and congenital hypomyelination. *Neuron* 1996; 17: 451-60.
8. Stögbauer F, Young P, Wiebusch H, Timmerman V, Kühlenbäumer G, Nelis E, et al. Absence of mutations in peripheral myelin protein-22, myelin protein zero, and connexin 32 in autosomal recessive Dejerine-Sottas syndrome. *Neurosci Lett* 1998; 240: 1-4.
9. Gambardella A, Bolino A, Muglia M, Valentino P, Bono F, Oliveri RL, et al. Genetic heterogeneity in autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy with focally folded myelin sheaths (CMT4B). *Neurology* 1998; 50: 799-801.
10. 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.
11. LeGuern E, Guilbot A, Kessali M, Ravise N, Tassin J, Maissonobe 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.
12. 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: 388-94.
13. Dyck PJ, Ott J, Moore SB, Swanson CJ, Lambert EH. Linkage evidence for genetic heterogeneity among kinships with hereditary motor and sensory neuropathy, type I. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 430-5.
14. Raeymaekers P, Timmerman V, de Jonghe P, Swerts L, Gheuens J, Martin JJ, et al. Localization of the mutation in an extended family with Charcot-Marie-Tooth neuropathy (HMSN I). *Am J Hum Genet* 1989; 45: 953-8.
15. Bergoffen J, Trofatter J, Pericak-Vance MA, Haines JL, Chance PF, Fischbeck KH. Linkage localization of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 312-8.
16. Chance PF, Matsunami N, Lensch W, Smith B, Bird TD. Analysis of the DNA duplication 17p11.2 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1 pedigrees: additional evidence for a third autosomal CMT1 locus. *Neurology* 1992; 42: 2037-41.
17. 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 1a (CMT 1a). *Neuromusc Disord* 1991; 1: 93-7.
18. 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.
19. Timmerman V, Nelis E, Van Hul W, Nieuwenhuijsen BW, Chen KL, Wang S, et al. The peripheral myelin protein gene PMP-22 is contained within the Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication. *Nat Genet* 1992; 1: 171-5.
20. Lupski JR, Wise CA, Kuwano A, Pentao L, Parke JT, Glaze DG, et al. Gene dosage is a mechanism for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Nat Genet* 1992; 1: 29-33.
21. Valentijn LJ, Baas F, Wolterman RA, Hoogendijk JE, van den Bosch NH, Zorn I, et al. Identical point mutations of PMP-22 in Trembler-J mouse and Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Nat Genet* 1992; 2: 288-91.
22. Roa BB, Garcia CA, Suter U, Kulpa DA, Wise CA, Mueller J, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Association with a spontaneous point mutation in the PMP22 gene. *N Engl J Med* 1993; 329: 96-101.
23. Nelis E, Haites N, van Broeckhoven C. Mutations in the peripheral myelin genes and associated genes in inherited peripheral neuropathies. *Hum Mutat* 1999; 13: 11-28.
24. Hayasaka K, Takada G, Ionasescu VV. Mutation of the myelin P0 gene in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1B. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 1369-72.
25. 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.
26. Warner LE, Mancias P, Butler IJ, 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.
27. Bellone E, Di Maria E, Soriani S, Varese A, Doria LL, Ajmar F, et al. A novel mutation (D305V) in the early growth response 2 gene is associated with severe Charcot-Marie-Tooth type 1 disease. *Hum Mutat* 1999; 14: 353-4.
28. Ben Othmane K, Middleton LT, Loprest LJ, Wilkinson KM, Lennon F, Rozear MP, et al. Localization of a gene (CMT2A) for autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2 to chromosome 1p and evidence of genetic heterogeneity. *Genomics* 1993; 17: 370-5.
29. 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; 5: 1373-5.
30. De Jonghe P, Timmerman V, FitzPatrick D, Spoelders P, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Mutilating neuropathic ulcerations in a chromosome 3q13-q22 linked Charcot-Marie-Tooth disease type 2B family. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 570-3.
31. Ionasescu VV, Kimura J, Searby CC, Smith WL Jr, Ross MA, Ionasescu R. A Dejerine-Sottas neuropathy family with a gene mapped on chromosome 8. *Muscle Nerve* 1996; 19: 319-23.
32. Guzzetta F, Ferriere G, Lyon G. Congenital hypomyelination polyneuropathy. Pathological findings compared with polyneuropathies starting later in life. *Brain* 1982; 105: 395-416.
33. Simonati A, Fabrizi GM, Pasquinelli A, Taioli F, Cavallaro T, Morbin M, et al. Congenital hypomyelination neuropathy with Ser72Leu substitution in PMP22. *Neuromusc Disord* 1999; 9: 257-61.
34. Windebank AJ. Inherited recurrent focal neuropathies. In Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF, eds. *Peripheral neuropathies*. Philadelphia: Saunders; 1993. p. 1137-48.
35. Chance PF, Bensch MW, Lipe H, Brown RH Sr, Brown RH Jr, Bird TD. Hereditary neuralgic amyotrophy and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: two distinct genetic disorders. *Neurology* 1994; 44: 2253-7.
36. Pareyson D, Scaiola V, Taroni F, Botti S, Lorenzetti D, Solari A, et al. Phenotypic heterogeneity in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies associated with chromosome 17p11.2-12 deletion. *Neurology* 1996; 46: 1133-7.
37. Behse F, Buchthal F, Carlsen F, Knappeis GG. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Electrophysiological and histopathological aspects. *Brain* 1972; 95: 777-94.
38. Gouider R, LeGuern E, Gugenheim M, Tardieu S, Maissonobe T, Leger JM, et al. Clinical, electrophysiologic, and molecular correlations in 13 families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and a chromosome 17p11.2 deletion. *Neurology* 1995; 45: 2018-23.
39. Dreschfeld J. On some rarer forms of muscular atrophies. *Brain* 1886; 9: 178-95.
40. Evans BA, Stevens JC, Dyck PJ. Lumbosacral plexus neuropathy. *Neurology* 1981; 31: 1327-30.
41. Parsonage MJ, Turner JWA. Neuralgic amyotrophy: shoulder-girdle syndrome. *Lancet* 1948; 1: 973-8.
42. Taylor RA. Heredofamilial mononeuritis multiplex with brachial plexopathy. *Brain* 1960; 83: 113-37.
43. Airaksinen EM, Iivanainen M, Karli P, Sainio K, Haltia M. Hereditary recurrent brachial plexus neuropathy with dysmorphic features. *Acta Neurol Scand* 1985; 71: 309-16.
44. 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.
45. Nelis E, Van Broeckhoven C, De Jonghe P, Lofgren 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: 25-33.
46. Lopes J, Vandenberghe A, Tardieu S, Ionasescu V, Levy N, Wood N, et al. Sex-dependent rearrangements resulting in CMT1A and HNPP. *Nat Genet* 1997; 17: 136-7.
47. Chance PF, Abbas N, Lensch MW, Pentao L, Roa BB, Patel PI, et al. Two autosomal dominant neuropathies result from reciprocal DNA duplication/deletion of a region on chromosome 17. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 223-8.

48. Chapon F, Diraison P, Lechevalier B, Chazot G, Viader F, Bonnebouche C, et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies with a partial deletion of the region often duplicated in Charcot-Marie-Tooth disease, type 1A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 535-6.
49. Pellegrino JE, Rebeck TR, Brown MJ, Bird TD, Chance PF. Mapping of hereditary neuralgic amyotrophy (familial brachial plexus neuropathy) to distal chromosome 17q. *Neurology* 1996; 46: 1128-32.
50. Stögbauer F, Young P, Timmerman V, Spoelers P, Ringelstein EB, van Broeckhoven C, et al. Refinement of the hereditary neuralgic amyotrophy (HNA) locus to chromosome 17q24-q25. *Hum Genet* 1997; 99: 685-7.
51. Wehnert M, Timmerman V, Spoelers P, Meuleman J, Nelis E, van Broeckhoven C. Further evidence supporting linkage of hereditary neuralgic amyotrophy to chromosome 17q. *Neurology* 1997; 48: 1719-21.
52. Meuleman J, Kühlenbäumer G, Schirmacher A, Wehnert M, De Jonghe P, de Vriendt E, et al. Genetic refinement of the hereditary neuralgic amyotrophy (HNA) locus at chromosome 17q25. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 920-7.
53. Kühlenbäumer G, Schirmacher A, Meuleman J, Tissir F, Del-Favero J, Stögbauer F, et al. A Sequence-Ready BAC/PAC Contig and Partial Transcript Map of Approximately 1.5 Mb in Human Chromosome 17q25 Comprising Multiple Disease Genes. *Genomics* 1999; 62: 242-50.
54. Kühlenbäumer G, Meuleman J, Schirmacher A, Stögbauer F, Ringelstein EB, Wehnert M, et al. Mutation analysis of a putative sialyltransferase gene, the *SFRS2* splicing factor gene and the *c-myb* ET-locus in two families with hereditary neuralgic amyotrophy (HNA). *Ann Hum Genet* 1998; 62: 397-400.
55. Suter U, Snipes GJ. Peripheral myelin protein 22: facts and hypotheses. *J Neurosci Res* 1995; 40: 145-51.
56. Suter U, Welcher AA, Ozcelik T, Snipes GJ, Kosaras B, Francke U, et al. Trembler mouse carries a point mutation in a myelin gene. *Nature* 1992; 356: 241-4.
57. Adlkofer K, Martini R, Aguzzi A, Zielasek J, Toyka KV, Suter U. Hypermyelination and demyelinating peripheral neuropathy in *Pmp22*-deficient mice. *Nat Genet* 1995; 11: 274-80.
58. Adlkofer K, Frei R, Neubergh DH, Zielasek J, Toyka KV, Suter U. Heterozygous peripheral myelin protein 22-deficient mice are affected by a progressive demyelinating tomaculous neuropathy. *J Neurosci* 1997; 17: 4662-71.
59. D'Urso D, Schmalenbach C, Zoidl G, Prior R, Muller HW. Studies on the effects of altered PMP22 expression during myelination in vitro. *J Neurosci Res* 1997; 48: 31-42.
60. Shapiro L, Doyle JP, Hensley P, Colman DR, Hendrickson WA. Crystal structure of the extracellular domain from P0, the major structural protein of peripheral nerve myelin. *Neuron* 1996; 17: 435-49.
61. Ekici AB, Fuchs C, Nelis E, Hillenbrand R, Schachner M, Van Broeckhoven C, et al. An adhesion test system based on Schneider cells to determine genotype-phenotype correlations for mutated P0 proteins. *Genet Anal* 1998; 14: 117-9.
62. Zhang K, Filbin MT. Myelin Po protein mutated at Cys21 has a dominant-negative effect on adhesion of wild type Po. *J Neurosci Res* 1998; 53: 1-6.
63. Zielasek J, Martini R, Toyka KV. Functional abnormalities in P0-deficient mice resemble human hereditary neuropathies linked to P0 gene mutations. *Muscle Nerve* 1996; 19: 946-52.
64. Giese KP, Martini R, Lemke G, Soriano P, Schachner M. Mouse P0 gene disruption leads to hypomyelination, abnormal expression of recognition molecules, and degeneration of myelin and axons. *Cell* 1992; 71: 565-76.
65. Bone LJ, Deschenes SM, Balice-Gordon RJ, Fischbeck KH, Scherer SS. Connexin32 and X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurobiol Dis* 1997; 4: 221-30.
66. Birouk N, LeGuern E, Maisonobe T, Rouger H, Gouider R, Tardieu S, et al. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with connexin 32 mutations: clinical and electrophysiologic study [see comments]. *Neurology* 1998; 50: 1074-82.
67. Anzini P, Neubergh DH, Schachner M, Nelles E, Willecke K, Zielasek J, et al. Structural abnormalities and deficient maintenance of peripheral nerve myelin in mice lacking the gap junction protein connexin 32. *J Neurosci* 1997; 17: 4545-51.
68. Joseph LJ, Le Beau MM, Jamieson GA Jr, Acharya S, Shows TB, Rowley JD, et al. Molecular cloning, sequencing, and mapping of EGR2, a human early growth response gene encoding a protein with 'zinc-binding finger' structure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85: 7164-8.
69. Schneider-Maunoury S, Topilko P, Seitandou T, Levi G, Cohen-Tannoudji M, Pournin S, et al. Disruption of *Krox-20* results in alteration of rhombomeres 3 and 5 in the developing hindbrain. *Cell* 1993; 75: 1199-214.
70. 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.
71. Nicholson G, Nash J. Intermediate nerve conduction velocities define X-linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy families. *Neurology* 1993; 43: 2558-64.
72. Marrosu MG, Vaccargiu S, Marrosu G, Vannelli A, Cianchetti C, Muntoni F. Charcot-Marie-Tooth disease type 2 associated with mutation of the myelin protein zero gene. *Neurology* 1998; 50: 1397-401.

#### GENÉTICA MOLECULAR DE LAS NEUROPATÍAS HEREDITARIAS

**Resumen.** Introducción. Durante los últimos años se han conseguido progresos significativos en el conocimiento de la genética molecular y la fisiopatología de las neuropatologías congénitas. Desarrollo. Se conocen los defectos genéticos causantes de la mayoría de las formas desmielinizantes y han sido identificados diferentes loci cromosómicos para formas axonales poco comunes. Las mutaciones en genes codificadores de proteínas mielínicas, como la proteína mielínica periférica 22, la proteína mielínica cero y de la conexina 32, están asociadas a las neuropatologías hereditarias sensoriales y motoras tipos I y II, así como a neuropatologías hereditarias responsables de parálisis nerviosas. Los animales transgénicos han aportado nuevas perspectivas en la fisiopatología de estas enfermedades. Conclusión. El conocimiento de los mecanismos celulares que conducen a neuropatologías hereditarias contribuirá al desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas. [REV NEUROL 2001; 32: 156-64] [<http://www.revneurolog.com/3202/k020156.pdf>]

**Palabras clave.** Fisiopatología. Genética molecular. Neuropatologías congénitas. Neuropatías hereditarias. Proteínas mielínicas.

#### GENÉTICA MOLECULAR DAS NEUROPATIAS HEREDITARIAS

**Resumo.** Introdução. Durante os últimos anos, conseguiram-se progressos significativos no conhecimento da genética molecular e a fisiopatologia das neuropatias congénitas. Desenvolvimento. São conhecidos os defeitos genéticos causadores da maioria das formas desmielinizantes e foram identificados diferentes loci cromosómicos para formas axonais pouco comuns. As mutações em genes codificadores de proteínas mielínicas, como a proteína mielínica periférica 22, a proteína mielínica zero e a conexina 32, estão associadas às neuropatias hereditárias sensoriais e motoras tipo I e II, assim como às neuropatias hereditárias responsáveis por paralisias nervosas. Os animais transgénicos contribuíram com novas perspectivas na fisiopatologia destas doenças. Conclusão. O conhecimento dos mecanismos celulares que conduzem às neuropatias hereditárias contribuirá para o desenvolvimento de estratégias terapéuticas eficazes. [REV NEUROL 2001; 32: 156-64] [<http://www.revneurolog.com/3202/k020156.pdf>]

**Palavras chave.** Fisiopatologia. Genética molecular. Neuropatias congénitas. Neuropatias hereditárias. Proteínas mielínicas.