

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH EN PEDIATRÍA

UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA SUB UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA PEDIÁTRICA Y SUB ESPECIALIDADES NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA



Elaborado por: Sub Unidad de Atención Integral Especializada Pediátrica y Sub Especialidades - Neurología Pediátrica	Revisado por: <ul style="list-style-type: none">• Unidad de Atención Integral Especializada• Sub Unidad de Atención Integral Especializada Pediátrica y Sub Especialidades• Unidad de Gestión de la Calidad	Aprobado por: Dra. Elizabeth Zulema Tomas Gonzales de Palomino Directora General del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja
---	--	--

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA
ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH EN PEDIATRÍA**

Índice

I	FINALIDAD.....	4
II	OBJETIVO.....	4
III	ÁMBITO DE APLICACIÓN.....	4
IV	DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH	5
4.1	NOMBRE Y CODIGO	5
V	CONSIDERACIONES GENERALES	5
5.1	DEFINICIÓN	5
5.2	ETIOLOGÍA	5
5.3	FISIOPATOLOGÍA	6
5.4	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	6
5.5	FACTORES DE RIESGO ASOCIADO	6
5.5.1	Medio ambiente.....	6
5.5.2	Estilos de vida	6
5.5.3	Factores hereditarios	7
VI	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	7
6.1	CUADRO CLINICO	7
6.1.1	Signos y síntomas	7
6.1.2	Interacción cronológica	8
6.1.3	Gráficos, diagramas o fotografías	8
6.2	DIAGNÓSTICO	8
6.2.1	Criterios de diagnóstico	8
6.2.2	Diagnóstico diferencial	9
6.3	EXÁMENES AUXILIARES.....	13
6.3.1	De Patología clínica.....	13

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria

6.3.2	De imágenes	13
6.3.3	De exámenes especiales complementarios	13
6.4	MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA.....	19
6.4.1	Medidas generales y preventivas	19
6.4.2	Terapéutica	20
6.4.3	Efectos adversos o colaterales del tratamiento.....	20
6.4.4	Signos de alarma	21
6.4.5	Criterios de Alta	22
6.4.6	Pronóstico	22
6.5	COMPLICACIONES.....	23
6.6	CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA	23
6.7	FLUXOGRAMA	24
VII	ANEXOS.....	25
VIII	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS O BIBLIOGRAFÍA.....	34

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria**I FINALIDAD**

Contribuir con un instrumento de apoyo técnico que oriente la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas con la mejor evidencia disponible, donde se establecen los parámetros para protocolizar el algoritmo diagnóstico y manejo de la Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en los pacientes pediátricos que demandan atención especializada en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, contribuyendo a su vez como medio de referencia en el manejo integral de esta patología a nivel nacional.

II OBJETIVO

La presente Guía de Práctica Clínica, tiene como Objetivos:

- Lograr uniformidad de criterios diagnósticos y terapéuticos en el manejo integral del paciente pediátrico con Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.
- Iniciar de forma temprana y oportuna el tratamiento adecuado con recomendaciones basadas en la evidencia científica para disminuir el riesgo de secuelas importantes.
- Estandarizar el plan diagnóstico y terapéutico para el abordaje de la Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.
- Contribuir al cumplimiento de los objetivos funcionales y estratégicos del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja según la normatividad vigente del Ministerio de Salud.

III ÁMBITO DE APLICACIÓN

La presente Guía de Práctica Clínica, es de aplicación en la Unidad de Atención Integral y Sub Unidad de Atención Integral Especializada Pediátrica y Sub Especialidades, específicamente en los servicios clínicos y de ayuda diagnóstica que estén involucrados en el diagnóstico y tratamiento del paciente pediátrico con Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja.

Es para uso del profesional médico, especialista de pediatría con sus subespecialidades, principalmente de neurología pediátrica.

Adicionalmente, puede ser usado por las demás instituciones públicas de salud a nivel nacional que cuenten con la especialidad.

IV DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH**4.1 NOMBRE Y CODIGO**

NEUROPATÍA HEREDITARIA MOTORA Y SENSORIAL: DONDE SE INCLUYE LA

ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

CIE 10: G60.0

V CONSIDERACIONES GENERALES**5.1 DEFINICIÓN**

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), o Neuropatía hereditaria sensitivo - motora, es un subtipo de neuropatía hereditarias primaria, y consiste en un espectro de trastornos causados por mutaciones en varios genes cuyos productos proteicos se expresan en mielina y/o estructuras axonales dentro de los nervios periféricos, causando alteración a este nivel y produciendo síntomas de disfunción mixta de nervio periférico (1, 2, 3).

5.2 ETIOLOGÍA (4,5)

La etiología de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth es genética.

Diversos tipos de mutaciones se han asociado con CMT, incluidas las duplicaciones y deleciones de genes completos, así como mutaciones puntuales. Por ejemplo, la duplicación del gen PMP22 causa CMT1A, el subtipo más común (aproximadamente 50%).

Las principales categorías de CMT son los tipos 1 a 7, así como una categoría ligada a X (CMTX). Dentro de cada categoría, a una enfermedad específica asociada con un gen particular se le asigna una letra (por ejemplo, CMT1A, CMT1B, etc.). La CMT es genéticamente heterogénea con numerosos genes causantes identificados hasta la fecha, pero la gran mayoría de los casos (aproximadamente 90% de pacientes con CMT) se atribuyen a mutaciones en solo cuatro genes: PMP22, MPZ, GJB1 y MFN2.

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria**5.3 FISIOPATOLOGÍA (6,7,8,9)**

Una vez producida la mutación genética (sea duplicación, delección, o mutación puntual), se producen productos proteicos anormales, que conlleva posteriormente un defecto subyacente en la mielinización del sistema nervioso periférico y la función axonal, causando una disfunción del nervio periférico tanto motora como sensitiva.

La asociación de diferentes mutaciones dentro del mismo gen con varios fenotipos clínicos es un hallazgo común en este grupo de neuropatías periféricas. Esta variabilidad sugiere que estos trastornos representan un espectro de fenotipos relacionados.

Ver Anexo 1.

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS (10,11)

La enfermedad de CMT presenta una incidencia estimada de 1 por cada 2,500 nacidos vivos, y una prevalencia global estimada de 40 por 100,000; y varía de 10 a 82 por 100,000 en diferentes informes.

Los tipos 1 y 2 de CMT representan la mayor proporción de pacientes.

Es considerada la neuropatía hereditaria más frecuente y uno de los trastornos neurogenéticos más comunes.

5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADO**5.5.1 Medio ambiente**

No existe una predisposición étnica ni geográfica conocida, sin embargo, algunos casos identificados se registran en familias de Europa del este o judío eshkenasis.

Ocasionalmente, la expresión clínica de CMT puede ser agudamente provocada por exposición a drogas neurotóxicas, como vincristina. Se han publicado casos de niños con neuropatías hereditarias, que tras exposición con vincristina, progresaron a tetraplejía en días a semanas. (2,12)

5.5.2 Estilos de vida

No aplica, dado que el problema es primario hereditario.

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria**5.5.3 Factores hereditarios (13,14)**

La consanguinidad es un factor de riesgo importante en los casos de neuropatía periférica primaria por transmisión autosómica recesiva, aunque no es la transmisión más frecuente en CMT.

Muchos son mutaciones de novo, y varios de ellos no transmitirán a futuras generaciones debido a la falta de capacidad reproductiva en muchos pacientes severamente afectados.

Formas recesivas tienden a empezar en edades tempranas (incluso en recién nacidos) y tienen curso más severo que las formas dominantes, y van con retraso motor, pérdida de deambulación, y otros signos asociados.

El género masculino sería un factor subyacente en los casos de CMT ligado X.

VI CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS**6.1 CUADRO CLINICO**

Ver anexo 2.

6.1.1 Signos y síntomas (15,16,17)

Incluso ante la ausencia de una historia familiar clara de neuropatía, características que aumentan la sospecha de CMT incluyen:

- Síntomas de progresión lenta
- Deformidades del pie (pie cavo y dedos en martillo)
- Falta de síntomas sensoriales positivos a pesar de una clara implicación sensorial.

Sin embargo, una característica clave de presentación, el pie cavo, también puede estar presente de forma aislada como un fenómeno idiopático, a veces hereditario. Por lo tanto, es importante examinar a un paciente con pie cavo en busca de otras características de CMT antes de continuar con las pruebas de diagnóstico. Otros síntomas o signos incluyen:

- Debilidad muscular de predominio distal (marcada debilidad peronea)
- Atrofia muscular distal (mayor en pies)
- Anormalidades de la marcha (con mayor dificultad en marcha de talones)
- Déficits sensoriales (predominio en pies)

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en Pediatría

- Arreflexia predominio distal
- Antecedentes familiares de pie cavo y CMT.

Los pacientes con pie cavo aislado y ninguna de las otras características clínicas asociadas con CMT deben ser monitoreados para el desarrollo de esas características, pero no requieren aún estudios electrofisiológicos ni pruebas genéticas.

Ver anexo 3.

6.1.2 Interacción cronológica (17,18)

La presentación inicial más común de CMT en la edad pediátrica es la debilidad distal y la posterior atrofia que se manifiesta con caída del pie y pie cavo, asociado en muchos casos a un retraso en el desarrollo motor. Los síntomas sensoriales a menudo están presentes, pero son menos prominentes. Más adelante en el curso, se producen deformidades en los pies, como dedos en martillo, junto con debilidad y atrofia de las manos.

La enfermedad puede presentarse desde edades precoces, como en recién nacidos o infancia temprana. Mientras la presentación sea más precoz, tendrá un retraso motor más significativo, con una peor calidad de vida y una menor esperanza de la misma. En las de presentación infantil o escolar, es preciso el diagnóstico precoz y rehabilitación temprana, para mantener una buena calidad de vida y en lo posible enlentecer el avance de la enfermedad. Cabe recalcar que el inicio de enfermedad varía según cada subtipo (*ver anexo 2*).

6.1.3 Gráficos, diagramas o fotografías

En Anexos.

6.2 DIAGNÓSTICO

6.2.1 Criterios de diagnóstico

Los pacientes pediátricos con muchas de las anormalidades descritas como típicas en CMT deben ser referidos primeros a estudios electrofisiológicos (velocidad de conducción nerviosa y electromiografía), seguido por test genético (19,20).

6.2.2 Diagnóstico diferencial (2,3,5,17,21,22,23,24)

El diagnóstico diferencial de CMT incluye otras neuropatías de etiología hereditaria, así como neuropatías periféricas adquiridas de diversas causas.

- **Condiciones hereditarias:**

- **El pie cavo idiopático**, puede causar algo de dolor en el pie y dificultades para caminar, y aumentar la sospecha de CMT. Sin embargo, esta condición no implica una neuropatía detectable. La electromiografía (EMG) puede ayudar a diferenciar entre pie cavo idiopático y CMT. Las pruebas genéticas no están indicadas si el EMG no muestra la presencia de una neuropatía.
- **La polineuropatía amiloide familiar (PAF)**, representa un grupo de trastornos multisistémicos autosómicos dominantes comunes asociados con polineuropatía. A diferencia de la CMT, la PAF generalmente se presenta en la edad adulta con dolor progresivo y pérdida sensorial.
- **La ataxia de Friedreich**, es un trastorno autosómico recesivo. Casi todos los pacientes presentan ataxia y dificultad para la marcha. Los reflejos tendinosos profundos eventualmente se pierden en la mayoría de los pacientes. Las manifestaciones adicionales pueden incluir atrofia óptica, disfagia, disartria, debilidad motora, alteraciones en propiocepción y vibración, agudeza visual reducida, pérdida auditiva, disfunción vesical, cifoscoliosis, miocardiopatía y diabetes mellitus. Los fenotipos atípicos incluyen aquellos con enfermedad de inicio tardío, reflejos preservados, espasticidad de miembros inferiores y/o ausencia de miocardiopatía.
- **La enfermedad de Refsum**, es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen PHYH, que representa aproximadamente el 90% de casos, o en el gen PEX7. El inicio de los síntomas varía desde la infancia hasta la mediana edad. Las características clínicas iniciales generalmente incluyen deterioro de la visión debido a retinitis pigmentosa, y anosmia. La hipoacusia neurosensorial, la ataxia, la polineuropatía periférica, la ictiosis y los defectos de conducción cardíaca se desarrollan más tarde. La neuropatía se asemeja a CMT desmielinizante debido a la presencia de pie cavo, curso progresivo y características desmielinizantes; los estudios de conducción nerviosa a

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria

menudo muestran una velocidad de conducción lenta. El análisis del líquido cefalorraquídeo muestra una concentración elevada de proteínas sin un aumento de las células.

- **La enfermedad de Krabbe**, es un trastorno autosómico recesivo poco frecuente causado por la deficiencia de galactocerebrosidasa. La mayoría de los pacientes con enfermedad de Krabbe presentan síntomas dentro de los primeros seis meses de vida; aproximadamente el 10% inicia en etapas posteriores, incluida la edad adulta. Una neuropatía sensorial motora periférica ocurre en todos los pacientes, pero las formas de inicio temprano están dominadas por síntomas relacionados con la disfunción del sistema nervioso central, que incluyen irritabilidad, retraso o regresión del desarrollo, espasticidad de las extremidades, hipotonía axial, ausencia de reflejos, atrofia óptica y microcefalia. Con el tiempo aparecen convulsiones y espasmos extensores tónicos.
- **La leucodistrofia metacromática**, es una enfermedad de almacenamiento lisosomal autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen de la arilsulfatasa A (ARSA). La neuropatía periférica ocurre en todas las formas y puede ser una característica de presentación, particularmente en la forma infantil tardía. La forma infantil tardía se presenta desde los seis meses hasta los dos años; los primeros signos incluyen regresión de las habilidades motoras, dificultad para caminar, ataxia, hipotonía, respuestas plantares extensoras, atrofia óptica y neuropatía periférica. La forma juvenil se presenta entre los 3 y los 16 años de edad con trastornos de la marcha, discapacidad intelectual, ataxia, signos de las neuronas motoras superiores y neuropatía periférica. Pueden ocurrir convulsiones.
- **La ataxia ocular apraxia tipo 1 (AOA1)**, es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen APTX. Se caracteriza por ataxia cerebelosa, apraxia oculomotora, atrofia cerebelosa y una neuropatía sensitivomotora axonal severa que puede parecerse a la CMT. Las manifestaciones adicionales incluyen hipoalbuminemia y elevación del colesterol total en suero.

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria

- **La adrenomieloneuropatía (AMN)**, es una forma de adrenoleucodistrofia, un trastorno ligado al cromosoma X causado por mutaciones en el gen ABCD1. La AMN generalmente se presenta en hombres adultos entre 20 y 40 años de edad. La manifestación primaria es la disfunción de la médula espinal con paraparesia espástica progresiva, control anormal del esfínter y disfunción sexual. La disfunción gonadal puede preceder a las anomalías motoras. La mayoría tiene insuficiencia suprarrenal. La AMN también puede presentarse como un trastorno cerebeloso progresivo.
- **Las neuropatías motoras hereditarias distales**, son un grupo de trastornos genéticos heterogéneos poco frecuentes caracterizados por debilidad motora distal (lenta y progresiva) y neuropatía distal. Se distinguen de la CMT por la ausencia de compromiso sensorial.
- **Las neuropatías hereditarias sensoriales y autonómicas (HSAN)**, ocurren con mucha menos frecuencia que la CMT. La característica principal de estas condiciones es la pérdida de fibras grandes mielinizadas y no mielinizadas. El HSAN tipo I, la forma más común, se caracteriza por la degeneración del ganglio de la raíz dorsal y las neuronas motoras, lo que lleva a la pérdida sensorial distal y luego al desgaste muscular distal con debilidad e hipoacusia neurosensorial variable. La necrosis ósea y la amputación distal espontánea pueden ocurrir. Los síntomas a menudo comienzan en la primera infancia, pero pueden retrasarse hasta la tercera década.
- **Las distrofias musculares distales**, son un grupo heterogéneo de miopatías genéticas raras caracterizadas por debilidad que comienza distalmente en los brazos y/o piernas y progresa gradualmente para afectar los músculos proximales. Casi todas las formas de miopatía distal pueden presentarse ya en la segunda década, aunque el inicio suele tener entre 40 y 60 años de edad.
- Varios **trastornos mitocondriales** están asociados con la neuropatía periférica:
- La encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE) es un trastorno multisistémico caracterizado por una dismotilidad gastrointestinal severa y progresiva, caquexia, ptosis, oftalmoplejía u oftalmoparesia, polineuropatía

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria

simétrica y leucoencefalopatía asintomática. La edad de inicio, el orden de presentación de los síntomas y la tasa de progresión de la enfermedad son muy variables.

- La neuropatía, la ataxia y la retinitis pigmentosa (NARP) se caracterizan por una combinación variable de retraso del desarrollo, polineuropatía sensorial, ataxia, retinopatía pigmentaria, debilidad muscular, epilepsia y demencia. El inicio de la infancia tardía o de adultos es más común

- **Condiciones adquiridas:**

- La neuropatía periférica adquirida puede ser idiopática o ser causada por enfermedades sistémicas (como diabetes mellitus, infección crónica por VIH, hipotiroidismo, deficiencias vitamínicas, neurosífilis y neuroborreliosis), mecanismos inflamatorios e inmunomediados (como polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica [CIDP], vasculitis y neoplasia oculta) y toxinas (alcohol, quimioterapia y metales pesados).
- **Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP):** Patología más importantes para reconocer en el diagnóstico diferencial de CMT. CIDP es un trastorno de los nervios periféricos y las raíces nerviosas con varias variantes. Los componentes celular y humoral del sistema inmune parecen estar involucrados en su patogénesis y sus variantes. La forma clásica es bastante simétrica y la afectación motora es mayor que la sensorial. La debilidad está presente en los músculos proximales y distales. La mayoría de los pacientes tienen reflejos osteotendinosos disminuidos o ausentes. El curso puede ser progresivo o recurrente-remitente. En algunos casos, CIDP puede imitar CMT. Los estudios de conducción nerviosa en CIDP generalmente muestran una desaceleración no uniforme y no homogénea con bloqueos de conducción parcial o completa. Este hallazgo puede ayudar a diferenciar la CIDP de la CMT, ya que la conducción nerviosa que se desacelera en las formas desmielinizantes de la CMT suele ser difusa y homogénea.

6.3 EXÁMENES AUXILIARES

La evaluación diagnóstica, a pesar de la amplia disponibilidad de pruebas genéticas, todavía se centra en la electromiografía (EMG) en muchos casos. Las pruebas genéticas son clave para confirmar el diagnóstico después de EMG. Sin embargo, puede ser apropiado omitir EMG e ir directamente a las pruebas genéticas en un paciente con antecedentes familiares confirmados de CMT, especialmente cuando un pariente tiene una mutación conocida (1,2, 3, 5,17).

6.3.1 De Patología clínica

No se realizan de rutina ni tienen ayuda diagnóstica.

6.3.2 De imágenes

No se realizan de rutina ni tienen ayuda diagnóstica (25).

6.3.3 De exámenes especiales complementarios

6.3.3.1 Estudios electrofisiológicos (17, 21, 22)

La electromiografía (EMG) es el siguiente paso en la evaluación, una vez que un historial completo y un examen físico hacen sospechar la presencia de CMT. Cuando lo realizan neurofisiólogos entrenados y experimentados, EMG es un estudio de diagnóstico eficiente y altamente informativo que puede confirmar o refutar la presencia de una polineuropatía compatible con el diagnóstico de CMT y determinar la fisiología probable de la neuropatía. Para la mayoría de los pacientes sin antecedentes familiares de CMT, es importante realizar EMG antes de las pruebas genéticas, ya que la ausencia de una neuropatía indicaría que las pruebas genéticas para CMT son innecesarias, mientras que la fisiología de una neuropatía detectada en EMG ayudará a guiar la interpretación de pruebas genéticas posteriores.

En algunas situaciones, pueden justificarse las pruebas genéticas inmediatas (en lugar de EMG), como cuando el paciente tiene un familiar afectado que ya tiene una mutación CMT conocida o si CMT1A parece probable según las características clínicas o los antecedentes familiares. CMT1A es el tipo más común de CMT, y la prueba genética es muy simple y rápida.

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria

Una prueba de electromiografía generalmente involucra dos componentes, estudios de conducción nerviosa (ECN) y el estudio EMG con aguja; este último también se conoce como examen de aguja. La parte ECN de la prueba puede detectar signos de desmielinización (a través de velocidades de conducción lentas, latencias distales prolongadas, latencias de respuesta F prolongadas, bloqueo de conducción y / o dispersión temporal) y pérdida axonal (a través de potenciales nerviosos de baja amplitud). Sin embargo, los potenciales nerviosos de baja amplitud pueden ser compatibles con varios tipos diferentes de enfermedad neuromuscular. Por lo tanto, estos hallazgos, si están presentes, deben correlacionarse con anormalidades neurogénicas en el examen EMG con aguja para confirmar la presencia de una neuropatía axonal. En algunos casos, habrá características de desmielinización y pérdida axonal, que se han descrito en ciertos subtipos de CMT. En otros, el EMG puede ser normal, lo que indica que la CMT no está presente, o puede ser anormal, lo que indica que el proceso de la enfermedad no es CMT sino algo completamente diferente, como una miopatía o un trastorno de la unión neuromuscular.

6.3.3.2 Test genético y consejería (9, 26 ,27)

Las pruebas genéticas son un componente clave de la evaluación de diagnóstico para CMT y son necesarias para la confirmación de diagnósticos específicos de subtipo.

El asesoramiento genético debe estar disponible para todos los pacientes y familias con sospecha de neuropatía hereditaria. Se debe proporcionar información sobre las pruebas genéticas y sus implicaciones. Las pruebas prenatales para embarazos con mayor riesgo son posibles para algunos tipos de CMT si ya se conoce la mutación que causa la enfermedad en la familia.

El cribado genético de parientes asintomáticos de un paciente diagnosticado con CMT es una opción, pero la evaluación del riesgo depende de varios factores, incluida la precisión del diagnóstico, la determinación del modo de herencia para la familia individual y la identificación de una variante patógena específica en un afectado relativo por pruebas genéticas moleculares.

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria

- **MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) y Secuenciamiento de siguiente generación (9,26,27,28,29,30):**

Los subtipos de CMT más comúnmente identificados son CMT1A (duplicación PMP22), CMTX1 (mutación GJB1), neuropatía hereditaria con riesgo de parálisis por presión (deleción PMP22), CMT1B (mutación MPZ) y CMT2A (mutación MFN2). Juntos, estos cinco subtipos representaron el 92 por ciento de los casos de CMT genéticamente definidos. Todos los demás subtipos de CMT y mutaciones asociadas representaron cada uno <1% de CMT genéticamente definido. Anteriormente se usaba secuenciamiento Sanger para investigar estos genes.

Al subtipo CMT1A corresponde el 70 a 80% de los casos de CMT tipo 1, y este subtipo CMT1A es mayormente causado por una duplicación de ~1.5 Mb en el cromosoma 17p, incluyendo el gen de la proteína 22 de la mielina periférica (PMP22) y regiones flanqueantes. La frecuencia de duplicaciones de novo en pacientes con CMT1 es de aproximadamente 10 a 20 %. Además, CMT1A puede ser causado por activación de mutaciones puntuales en este gen.

La duplicación del PMP22 (una duplicación de 1.5 Mb en 17p11.2 que incluye PMP22) corresponde a aproximadamente el 50% de todos los casos de CMT y la deleción del PMP22 es causante del 80% de los casos de neuropatía hereditaria con riesgo de parálisis por presión, ambos pueden ser detectados por la técnica conocida como MLPA. La MLPA® (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) es la técnica para estudio de variación del número de copias del gen asociado con la CMT. Los laboratorios alrededor del mundo usan esta técnica como herramienta de primera línea para la investigación de desórdenes genéticos si la enfermedad está relacionada mayormente a variación en número de copias (duplicación o deleción). El poder de esta técnica se basa en su versatilidad: MLPA puede ser usada para detectar cambios en el número de copias en ya sea el cromosoma completo o exones únicos.

Actualmente más de 80 genes son conocidos asociados con los diferentes tipos de CMT. La enfermedad puede ser heredada de forma autosómico dominante, recesivo o ligado a X. Los paneles de prueba de secuenciación de próxima generación (NGS) son una opción para el estudio masivo de genes y

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria

en los últimos años han reducido drásticamente el costo, haciendo posible el estudio de una mucha mayor cantidad de genes.

Sin embargo, tanto el EMG como el conocimiento sobre la distribución de mutaciones siguen siendo importantes para la interpretación de los resultados de las pruebas genéticas. La temida variante de significado incierto (VUS) aparece en los informes de NGS con mayor frecuencia que en los antiguos paneles de secuenciación de Sanger, y la capacidad de proporcionar una interpretación clínica para tales informes de pruebas genéticas es una habilidad crítica entre los médicos que no se aprecia adecuadamente. La mutación más común de todas, la duplicación de PMP22, no es detectada de manera confiable por la tecnología NGS y, por lo tanto, es importante saber exactamente qué tipos de mutaciones se identificarán con cualquier prueba genética que se ordene.

- **Test genético dirigido (9,31,32,33):**

Se realiza una estrategia algorítmica de pruebas genéticas enfocadas para CMT dirigida por edad al inicio, hallazgos electrofisiológicos y patrón de herencia.

El algoritmo es de la siguiente manera:

- Para pacientes con velocidades lentas de conducción del nervio motor de la extremidad superior (cubital) (> 15 a ≤ 35 m/s) y un fenotipo CMT clásico (es decir, caminar antes de los 15 meses de edad), pruebe primero la duplicación de PMP22 (CMT1A). Si es negativo y si no hay transmisión de hombre a hombre en el pedigrí, pruebe a continuación para GJB1 (CMTX1) seguido de MPZ (CMT1B), o pruebe solo para MPZ si hay transmisión de hombre a hombre. Si estos son negativos, pruebe las mutaciones puntuales en LITAF / SIMPLE (CMT1C), PMP22 (CMT1E) y EGR2 (CMT1D). Si todo esto es negativo y no hay padres o hijos afectados, realice una prueba para detectar formas recesivas de CMT.
- Para pacientes con velocidades muy lentas de conducción del nervio motor (≤ 15 m/s) y retraso en la marcha (15 meses o más), realice una prueba tanto para la duplicación PMP22 (CMT1A) como para las mutaciones MPZ (CMT1B). Para los pacientes que caminaron antes de los 15 meses de edad, primero realice una prueba para la duplicación de PMP22, seguido de la mutación MPZ.

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria

Si la duplicación de PMP22 y la prueba de mutación de MPZ son negativas, pruebe a continuación la secuencia de PMP22 (CMT1E). Si eso es negativo, proceda a la prueba de mutaciones puntuales en LITAF / SIMPLE (CMT1C), PMP22 y EGR2 (CMT1D). Si todo esto es negativo y no hay un padre o hijo afectado, realice una prueba para detectar formas recesivas de CMT.

- Para los pacientes que tienen una desaceleración intermedia de las velocidades de conducción del nervio motor (> 35 a ≤ 45 m/s) con un fenotipo CMT clásico de inicio en la infancia y sin transmisión de hombre a hombre, test para GJB1 (CMTX1), si es negativo realizar prueba para MPZ (CMT1B); si hay transmisión de hombre a hombre, realice una prueba sólo para MPZ. Si todo esto es negativo y no hay un padre o hijo afectado, realice una prueba para detectar formas recesivas de CMT.
- Para pacientes con desaceleración intermedia de las velocidades de conducción del nervio motor (> 35 a ≤ 45 m/s) y CMT de inicio en el adulto, primero realice pruebas para detectar mutaciones MPZ (CMT1B). Si es negativo y no hay transmisión de hombre a hombre, realice la prueba siguiente para detectar GJB1 (CMTX1); si hay transmisión de hombre a hombre y no hay padres o hijos afectados, realice una prueba para detectar formas recesivas de CMT.
- Para pacientes con velocidades de conducción del nervio motor de la extremidad superior normal (> 45 m/s) o velocidades de conducción del nervio motor no obtenido y potenciales de acción muscular compuestos que tienen síntomas de inicio en la infancia o síntomas severos en la niñez, primero realizar prueba de MFN2 (CMT2A). Para pacientes con un fenotipo clásico o inicio en adultos y sin transmisión de hombre a hombre, la primera prueba será para GJB1 (CMTX1), si es negativo realizar para MPZ (CMT1B); si hay transmisión de hombre a hombre, realice una prueba solo para MPZ. Si la prueba para GJB1 y/o MPZ es negativa, realizar prueba para detectar MFN2. Independientemente de la edad de inicio o gravedad, las pruebas para otras formas de CMT2 pueden ser apropiadas si las pruebas para CMT2A, CMTX1 y CMT1B son negativas. Para pacientes con mayor compromiso inicial en miembros superiores, realice una prueba para GARS (CMT2D); para otras presentaciones, pruebe tanto para NEFL (CMT2E) como para GDAP1

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria

(CMT2K). Si todo esto es negativo y no hay un padre o hijo afectado, pruebe las formas recesivas de CMT axonal.

- La neuropatía hereditaria con riesgo de parálisis por presión (HNPP) se distingue de otras formas de CMT por un fenotipo distinto que incluye episodios focales de debilidad o pérdida sensorial. Los estudios electrofisiológicos muestran un patrón distintivo de neuropatía sensoriomotora que puede ayudar a establecer el diagnóstico. Se produce una neuropatía sensorial generalizada con velocidad de conducción lenta y prolongación de las latencias motoras distales, que a menudo incluye hallazgos sugestivos de síndrome del túnel carpiano. La velocidad de conducción nerviosa motora se enlentece sólo levemente y las latencias de la onda F se prolongan. Estos cambios son indicativos de un enlentecimiento desproporcionado de la conducción del nervio distal. También se produce una neuropatía de atrapamiento superpuesta pero independiente con desaceleración focal en los sitios de compresión con debilidad aguda. Cuando estas características están presentes, realizar prueba para delección de PMP22 y las mutaciones puntuales.

Ver Anexo 4.

6.3.3.3 Estudio anatómo-patológico (22, 26,27)

La biopsia de nervio periférico era muy requerida antes del avance de los estudios genéticos. Ahora se restringe sólo en situaciones en las que los estudios electrofisiológicos y las pruebas genéticas aún no determinan el subtipo característico de CMT, por lo que en la gran mayoría de casos no se requerirá este estudio.

Ejemplos de estudios anatómo-patológicos de nervio periférico; distinción entre tipos de CMT:

Las anomalías en la mielina son distintas entre los pacientes con HMSN 1A causados por duplicaciones de PMP22 [bulbos de cebolla (A) fibras burladas y (B) micrografía electrónica de alta potencia] y los encontrados en HNPP [tomáculos (C) fibras burladas y (D) micrografía electrónica de potencia] causada por delecciones en PMP22. En (A) y (C), la fibra superior que se muestra es un control

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria

normal. Los bulbos de cebolla tienen un engrosamiento característico de la fibra nerviosa generalizada de las exuberantes láminas de colágeno con pérdida de definición ganglionar. En contraste, las tomáculas tienen un engrosamiento focal de mielina causado por bucles redundantes localizados de mielina, creando las típicas hinchazones tomáculas.

Ver figura 1.

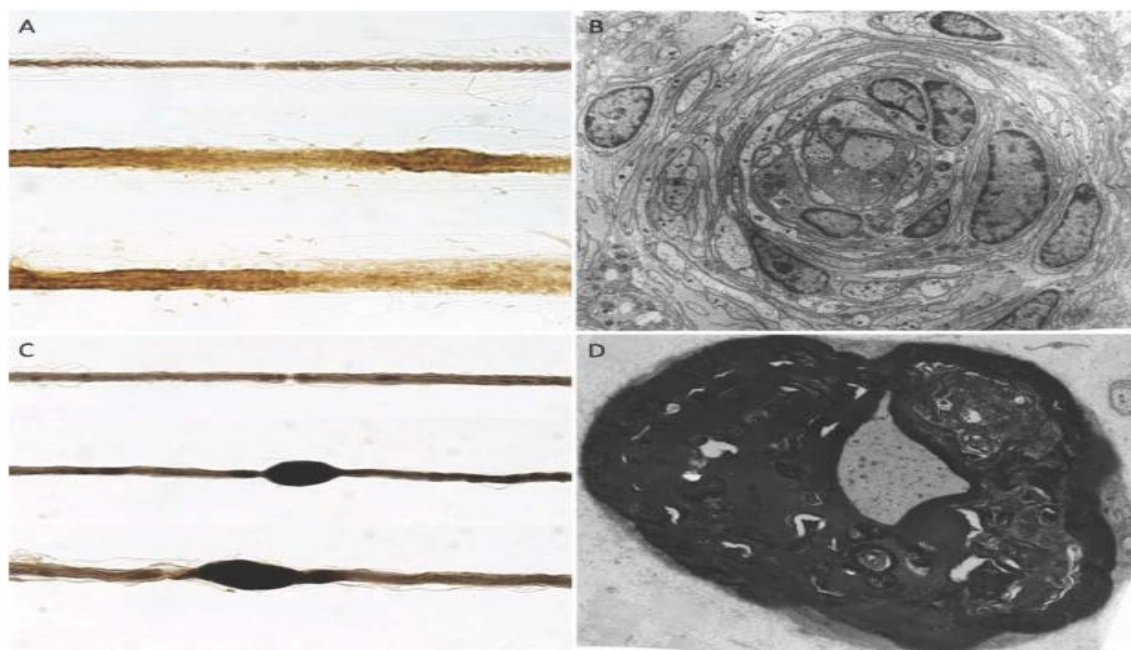


Figura 1. Ejemplos de estudios de biopsia de nervio.

Fuente: Klein CJ, Duan X, Shy ME. Inherited neuropathies: clinical overview and update. Muscle Nerve 2013; 48:604 (7)

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1 Medidas generales y preventivas

El manejo de CMT es actualmente de apoyo; sin embargo, dicha terapia de apoyo puede mejorar dramáticamente la calidad de vida de un paciente. La terapia específica de modificación de la enfermedad no está disponible. El manejo óptimo es multidisciplinario, con atención brindada por neurólogos, genetistas, enfermeras, terapeutas físicos y ocupacionales, fisiatras y cirujanos ortopédicos (34).

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria

- **Rehabilitación:**

Un programa integral de rehabilitación desempeña un papel crucial en el tratamiento de las personas afectadas por CMT. Todos los pacientes deben ser evaluados por debilidad (tanto distal como proximal), condicionamiento físico, deambulaci3n, equilibrio, coordinaci3n y destreza manual. Un objetivo importante es la prevenci3n de complicaciones como la deformidad articular y las caídas. Los ejercicios de estiramiento diarios al inicio de la enfermedad pueden ayudar a retrasar las contracturas del tobillo. La terapia ocupacional puede ayudar a mejorar la funci3n con actividades de la vida diaria (35,36).

Las ortesis a menudo se usan para ayudar a estabilizar los tobillos, y pueden enmascarar el deterioro de la marcha hasta el punto en que a los observadores casuales les resulta difícil detectar cualquier anomalía en la marcha. La cirugía ortopédica del pie puede ser beneficiosa para las manifestaciones graves de deformidad del pie cavo y dedos en martillo, generalmente durante la adolescencia o la edad adulta temprana (37,38).

Existe evidencia de que los ejercicios de resistencia, estiramiento y entrenamiento de fuerza de leves a moderados son seguros para los pacientes con CMT y pueden aumentar la fuerza del brazo, la cintura pélvica y la rodilla, y mejorar el rendimiento con las actividades de la vida diaria. Además, el uso de ortesis plásticas de tobillo-pie mejoró el control de la caminata en comparaci3n con el uso de zapatos comunes (39).

6.4.2 Terapéutica

No se cuenta con medicamentos modificadores de la enfermedad. El manejo cardinal es con rehabilitaci3n y sus terapias dirigidas (34, 40, 41,42).

6.4.3 Efectos adversos o colaterales del tratamiento

Dado que un programa individualizado de rehabilitaci3n es la piedra angular en el manejo de pacientes con CMT, y no se cuenta con medicamentos modificadores de la enfermedad, no se han publicado efectos adversos ni colaterales del tratamiento (41).

6.4.4 Signos de alarma

- **Condiciones que pueden exacerbar la CMT**

Los pacientes con CMT pueden experimentar más deficiencias con trastornos que causan o exacerban la neuropatía, una lista que incluye diabetes mellitus, deficiencias de vitaminas y neuropatías inmunomediadas. Por lo tanto, los pacientes deben ser evaluados periódicamente para detectar estas afecciones y tratarse de inmediato si se detecta alguno. En particular, los pacientes con CMT que experimentan una progresión inusualmente rápida de los síntomas deben ser evaluados por una neuropatía inmunomediada o inflamatoria superpuesta (34,42).

- **Fármacos que pueden exacerbar la CMT (34,43,44):**

Debido a que los pacientes con CMT tienen una neuropatía periférica existente, se consideran más susceptibles a las lesiones cuando se tratan con dosis estándar "no tóxicas" de agentes neurotóxicos, como son:

- **Vincristina:** Medicamento definitivo de alto riesgo para pacientes con CMT, incluidos aquellos que son asintomáticos y/o no diagnosticados. Vincristina se considera contraindicada para pacientes con formas desmielinizantes de CMT. Se registra un empeoramiento agudo o aparición de debilidad en pacientes con CMT después de la administración de vincristina de 1,5 mg/m² por dosis en niños o 2 a 4 mg para adultos. La mayoría de los pacientes tienen formas desmielinizantes no diagnosticadas de CMT (p. Ej., CMT1A).
- Los datos para otras drogas son bastante limitados, pero una serie de medicamentos que se considera que tienen un riesgo moderado a significativo para pacientes con CMT es la siguiente: Amiodarona, bortezomib; cisplatino, carboplatino, oxaliplatino; colchicina (uso prolongado); dapsona; didanosina; dicloroacetato; disulfiram; sales de oro; leflunomida; metronidazol/misonidazol (uso extendido); nitrofurantoína; óxido nitroso (abuso por inhalación o deficiencia de vitamina B12);

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria

perhexilina; piridoxina (dosis alta); estavudina; suramin; tacrolimus; taxol (paclitaxel, docetaxel); talidomida; zalcitabina.

En el sitio web de la Asociación Charcot-Marie-Tooth, se puede encontrar una lista más larga de medicamentos de interés para pacientes con CMT, incluidos los medicamentos de riesgo incierto o menor, y de riesgo insignificante o dudoso.

6.4.5 Criterios de Alta

Dado que hay gran variabilidad clínica y pronóstica entre los diferentes subtipos de CMT, se considerarán criterios de alta los siguientes:

- Gran recuperación de la discapacidad por la cual recibió cierto número de sesiones de terapias. Decisión conjunta entre neurología y medicina física.
- En casos de los pacientes con pérdida del patrón de marcha, el alta será cuando logren movilizarse de forma independiente (sea deambulando con ortesis o no, o con silla de ruedas).

A todos los pacientes con CMT sin excepción, se les hará seguimiento periódico por consultorio externo de neurología pediátrica cada tres meses como máximo.

6.4.6 Pronóstico

La CMT en la mayoría de los casos se caracteriza por la aparición en la primera o segunda década de la vida con una progresión muy lenta. La discapacidad generalmente aumenta con la edad, pero hay una variabilidad considerable en la edad de inicio, la tasa de progresión y la gravedad clínica entre y dentro de los diferentes subtipos de CMT. Los resultados funcionales varían desde alteraciones menores hasta atrofia severa de las extremidades inferiores y dependencia de la silla de ruedas. Sin embargo, muchos pacientes conservan habilidades ambulatorias parciales durante toda o la mayor parte de su vida, y es raro que la CMT acorte la esperanza de vida (45).

Con CMT1A, el subtipo más común, la progresión a menudo resulta en dificultad para caminar, pero la pérdida completa de deambulación es poco común y la esperanza de vida es normal (46).

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en Pediatría

Con CMTX1, el segundo subtipo de CMT más común, la progresión de la enfermedad a discapacidad grave ocurre en promedio en la quinta década en los hombres, pero la vida útil no se acorta. Las mujeres con CMTX1 tienden a tener cursos clínicos más leves (32, 47,48).

6.5 COMPLICACIONES

En la mayoría de casos de CMT las complicaciones son propias de la progresión de la enfermedad, que puede ir desde alteraciones motoras o sensitivas menores, hasta atrofia de miembros inferiores con pérdida de la marcha, y en algunos casos severos hasta insuficiencia respiratoria (3,45).

La insuficiencia respiratoria debido a la debilidad neuromuscular del diafragma o las cuerdas vocales es una complicación rara de la CMT, pero se ha informado en varios subtipos de CMT, incluida la CMT1A (3,46).

6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

- **Criterios de referencia:**

De un establecimiento de menor nivel de atención al Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja:

- Paciente con sospecha de neuropatía periférica
- Paciente con diagnóstico clínico de neuropatía periférica
- Paciente con clínica sugestiva de CMT que requiera estudio electrofisiológico (VCN y EMG) para confirmación diagnóstica
- Paciente con CMT que requiere solicitar estudio genético dirigido
- Paciente con CMT con estudio genético que requiera consejería
- Paciente con CMT que requiera iniciar programa de rehabilitación

- **Criterios de contrarreferencia:**

Del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja (III-2) a establecimiento de salud de menor nivel de atención:

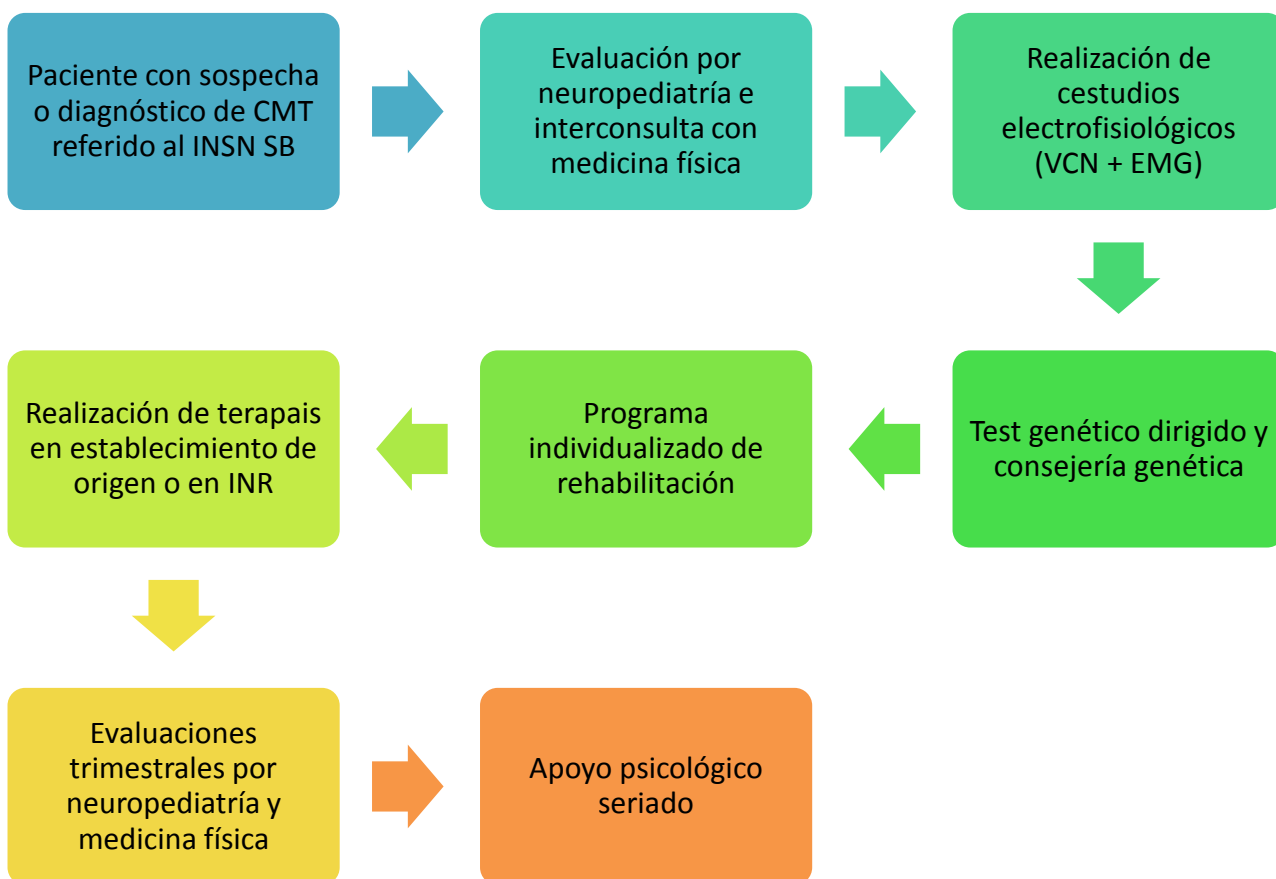
- Paciente con sospecha de CMT a quien se le realizó el diagnóstico confirmatorio, los estudios electrofisiológicos, estudio y consejería genética (en los casos que se pueda realizar), con programa individualizado de rehabilitación, para que realice

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en Pediatría

las sesiones de terapias indicadas en su establecimiento de salud de origen (o en centro donde realicen terapias propuestas), con seguimiento por nuestra institución cada tres meses.

6.7 FLUXOGRAMA (34,35)

Flujograma de atención en el paciente con sospecha o diagnóstico de Enfermedad de Charcot – Marie – Tooth:

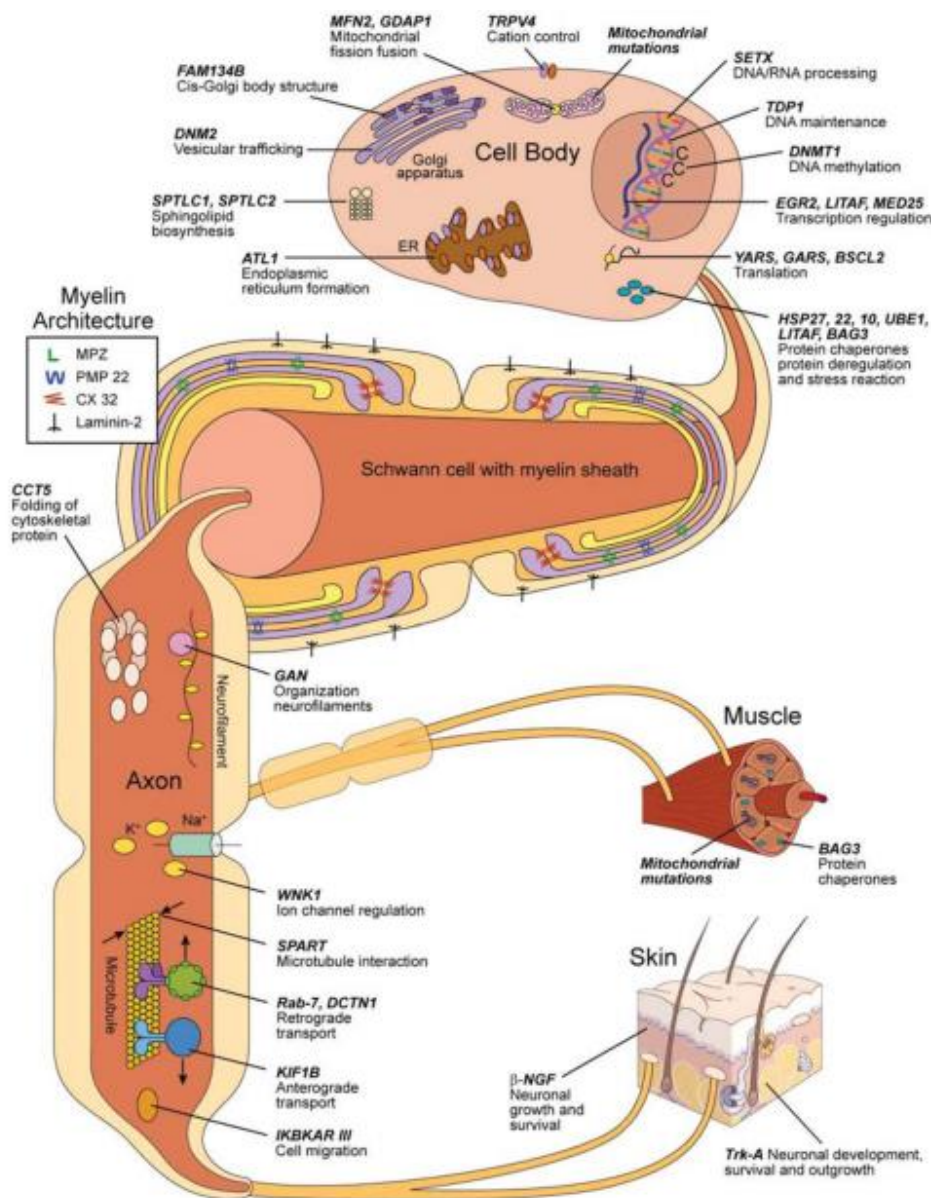


Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria

VII ANEXOS

7.1 Anexo 1: Ilustración de fisiopatología de CMT y otras neuropatías hereditarias, en relación a objetivos moleculares:

Figura 1:



Fuente: Klein CJ, Duan X, Shy ME. Inherited neuropathies: clinical overview and update. Muscle Nerve 2013; 48:604 (7)

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria

7.2 Anexo 2: Tipos de CMT con sus respectivos subtipos. Gen asociado y principales características (1,2,3,17,22,49,50,51,52,53,54,55).

TIPO DE CMT/ Subtipo	Herencia	Locus	Gen Asociado	Frecuencia	Fenotipo Clínico
CMT1 (HMSN1)	AD	Diversos	<i>PMP22</i> <i>MPZ</i> <i>EGR2</i>	50-80% CMT	- Clínica típica - VCN (motor y sensitivo): <38m/S. Patrón desmielinizante - A-P: Mielina en bulbos de cebolla; degeneración axonal secundaria
CMT1A	AD	17p11·2-p12	Dup. <i>PMP22</i>	80% CMT1	Fenotipo típico, severidad variable (leve-moderado). Asociación frecuente con apnea del sueño.
CMT1B	AD	1q22	<i>MPZ</i>	≤5% CMT1	Inicio común en primera década; grado variable de progresión (discapacidad severa en algunos a los 20-40 a)
CMT1C	AD	16p13·3-p12	<i>SIMPLE/</i> <i>LITAF</i>	≤1% CMT1	Clínica típica de CMT1
CMT1D	AD	10q21·1-q22·1	<i>EGR2</i>	≤1% CMT1	Fenotipo severo; involucra nervios craneales
CMT1E	AD		Mutación puntuales <i>PMP22</i>	Raro	Fenotipo típico Asociación con hipoacusia neurosensorial
CMT1F	AD	8p21	<i>NEFL</i>	Raro	Inicio temprano; tremor y ataxia cerebelar en algunos
CMT2 (HMSN2)	AD o AR	Diversos	<i>MFN2</i> <i>MPZ</i> <i>NEFL</i>	10-15% CMT	- Clínica típica - VCN normal o leve disminuido (>38m/s) y amplitud disminuida. Patrón axonal - A-P: Neuropatía axonal crónica
CMT2A	AD	1p36·2	<i>MFN2</i>	>20% CMT2/ 5% CMT	Puede ser severo; atrofia óptica, hipoacusia, signos piramidales, y alterar sustancia blanca cerebral puede verse.
CMT2B	AD	3q21	<i>RAB7</i>	Raro	Alteración sensitiva marcada, hiperqueratosis y ulceraciones severas en pies.
CMT2C	AD	12q23-q24	<i>TRPV4</i>	Raro	Inicio temprano; compromiso de cuerdas vocales, diafragma, intercostales, y músculos proximales.
CMT2D	AD	7p15	<i>GARS</i>	Raro	Predomina en miembros superiores (manos) con atrofia.
CMT2E	AD	8p21	<i>NEFL</i>	<2% CMT	Severidad variable; ocasionalmente ataxia intermitente.
CMT2I/J	AD	1q22	<i>MPZ</i>	5% CMT2-AD	Inicio tardío; puede ser severo; alteración de pupilares, hipoacusia, dolor, y disfagia son posibles.
CMT2B1	AR	1q21·2	<i>LMNA</i>	Raro	Curso rápido, progresión a compromiso proximal.
CMT2H/K	AR	8q13-q21·1	<i>GDAP1</i>	Raro	Inicio <2años; curso severo; frecuencia de parálisis cuerdas vocales.
CMTX	Lig. a X	Diversos	<i>GJB1</i> <i>PRPS1</i>	10-15% CMT	- CMTX1: hombres son más afectados; VCN motor suele ser intermedio en hombres (30-45 m/s) y normal en mujeres; A-P: pérdida axonal y algo de desmielinización, pocos bulbos de cebolla.
CMTX1 (HMSN1)	Lig. a X D	Xq13·1	<i>GJB1</i>	12% CMT	Moderado-severo en hombres, leve en mujeres; afectación subclínica o leve del SNC (alteración de

**Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria**

					potenciales evocados multimodales; alteración de sustancia blanca en la RM); raramente, hay disfunción transitoria severa del SNC.
CMTX2 (HMSN2)	Ligado a X R	Xp22.2	Desconocido	Raro	Inicio infantil; retardo mental. Sólo hombres afectados.
CMTX4 (HMSN2)	Ligado a X R	Xq24-q26.1	Desconocido	Raro	Neuropatía severa, retardo mental y sordera (Sd. Cowchok) Sólo hombres afectados.
CMT interme- dio (HMSNID)	AD	Diversos	<i>MPZ</i> <i>DNM2</i> <i>YARS</i>	< 4% CMT	- Severidad leve a moderada - VCN intermedio: Entre CMT1 y CMT2 (25-45m/s) - A-P: Características de CMT1 y CMT2
I-CMTB	AD	19p12-p13.2	<i>DNM2</i>	Raro	Algunos inician en infancia; clínica clásica de CMT; neutropenia y catarata de inicio precoz pueden ocurrir
I-CMTC	AD	1p34-p35	<i>YARS</i>	Raro	Algunos inicio infantil; severidad moderada; progresa lento
I-CMTD	AD	1q22	<i>MPZ</i>	Raro	Severidad variable
CMT3 (DSN- CHN) (HMSN1)	AD o AR	Diversos	<i>PMP22</i> <i>MPZ</i> <i>EGR2</i>	Raro	- Inicio temprano; más severo que CMT1 - VCN muy lento - A-P: Desmielinización; bulbos de cebolla - CHN: Inicio congénito, muy severo, hipomielinizante.
CMT4 (HMSN1)	AR	Diversos	<i>GDAP1</i> <i>MTMRs</i> <i>GDAP1</i>	Raro	- Inicio más temprano y más severo que CMT1 - Paresia de cuerdas vocales, sordera neurosensorial, debilidad facial y diafragmática puede ocurrir. - VCN disminuida (<38 m/s)
CMT4A	AR	8q13-q21.1	<i>GDAP1</i>	Raro	Inicio <2 años; curso severo; frec. parálisis cuerdas vocales
CMT4B1	AR	11q22	<i>MTMR2</i>	Raro	Inicio temprano y severo; neuropatía craneal; remielinizan
CMT4B2	AR	11p15	<i>MTMR13</i>	Raro	Similar a CMT4B1 (más leve); glaucoma precoz; remieliniza
CMT4C	AR	5q32	<i>SH3TC2</i>	20% CMT4	Inicio temprano; escoliosis frecuente temprana y severa
CMT5 (HMSN5)	AD		<i>MFN2</i> <i>BSC12</i> <i>GJB1</i>	Raro	- Sd. Piramidal variable (hiperreflexia con signo de Babinski a paraplejía espástica); neuropatía axonal usual; amplitud sensitiva disminuida.
CMT6 (HMSN6)	AD		<i>MFN2</i>	Raro	- Inicio temprano - Pérdida visual severa con atrofia óptica - VCN normal o leve disminución
HNPP (HMSN1)	AD	17p11.2-12	<i>Deleción</i> <i>PMP22</i>	Frecuente	- Mononeuropatía focal recurrente indolora transitoria y plexopatía braquial causada por compresión o sin ella; fenotipo CMT-like; VCN motora lento en nervios aislados; A-P: tomácula

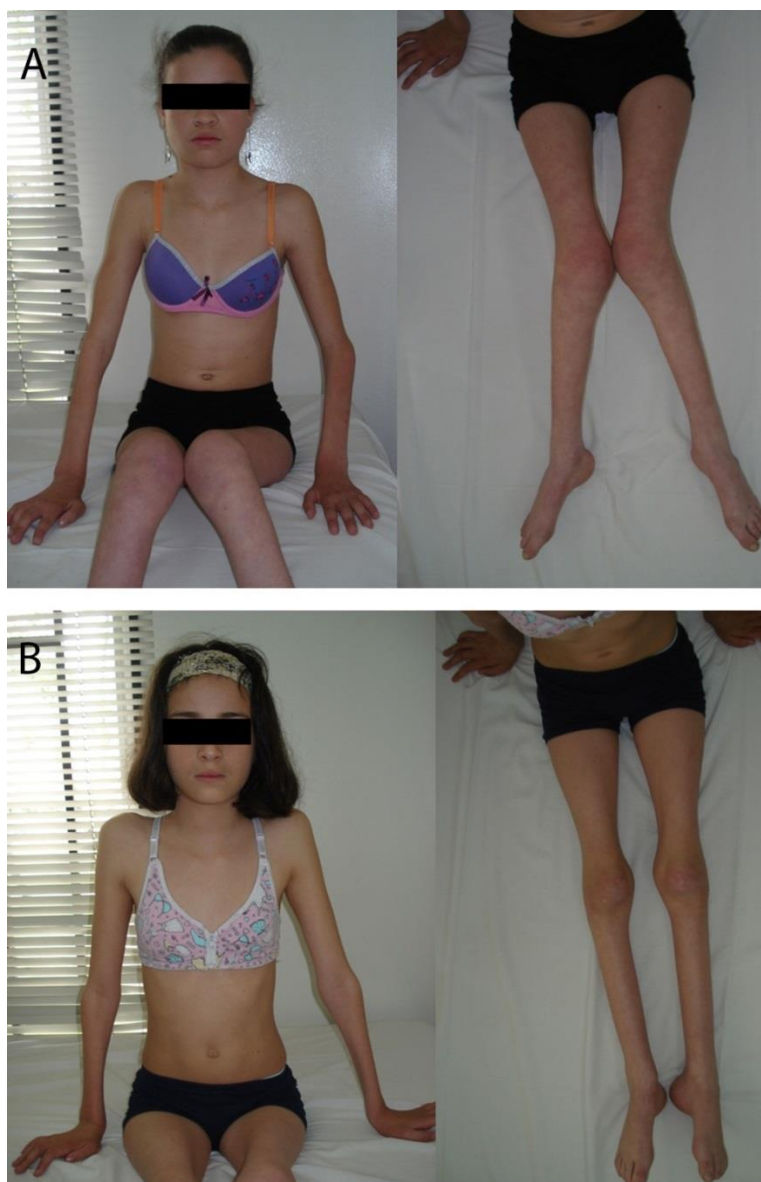
Fuente: Instituto Nacional de Salud del Niño Sn Borja. Neurología. Elaboración propia

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatría

7.3 Anexo 3: Pacientes con enfermedad de CMT

Figura 2:

(A-B) Ambas pacientes con hipotrofia muscular simétrica y severa de las extremidades, la contractura y deformidad de los dedos y codos, la marcada atrofia de los músculos tenares, hipotenares e interóseos de manos, el pie cavo, y la ausencia de dismorfia.



Fuente: Martin AM, Maradei SJ, Velasco HM. Charcot Marie Tooth disease (CMT4A) due to GDAP1 mutation: report of a colombian family.. Colomb Med (Cali). 2015; 46(4): 194-98. (56)

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatría

Figura 3: (A) Atrofia de los músculos intrínsecos de la mano. (B) Debilidad en músculos extensores de muñeca. (C-D) Atrofia muscular de las piernas y deformidades de los pies.

A



B



C



D

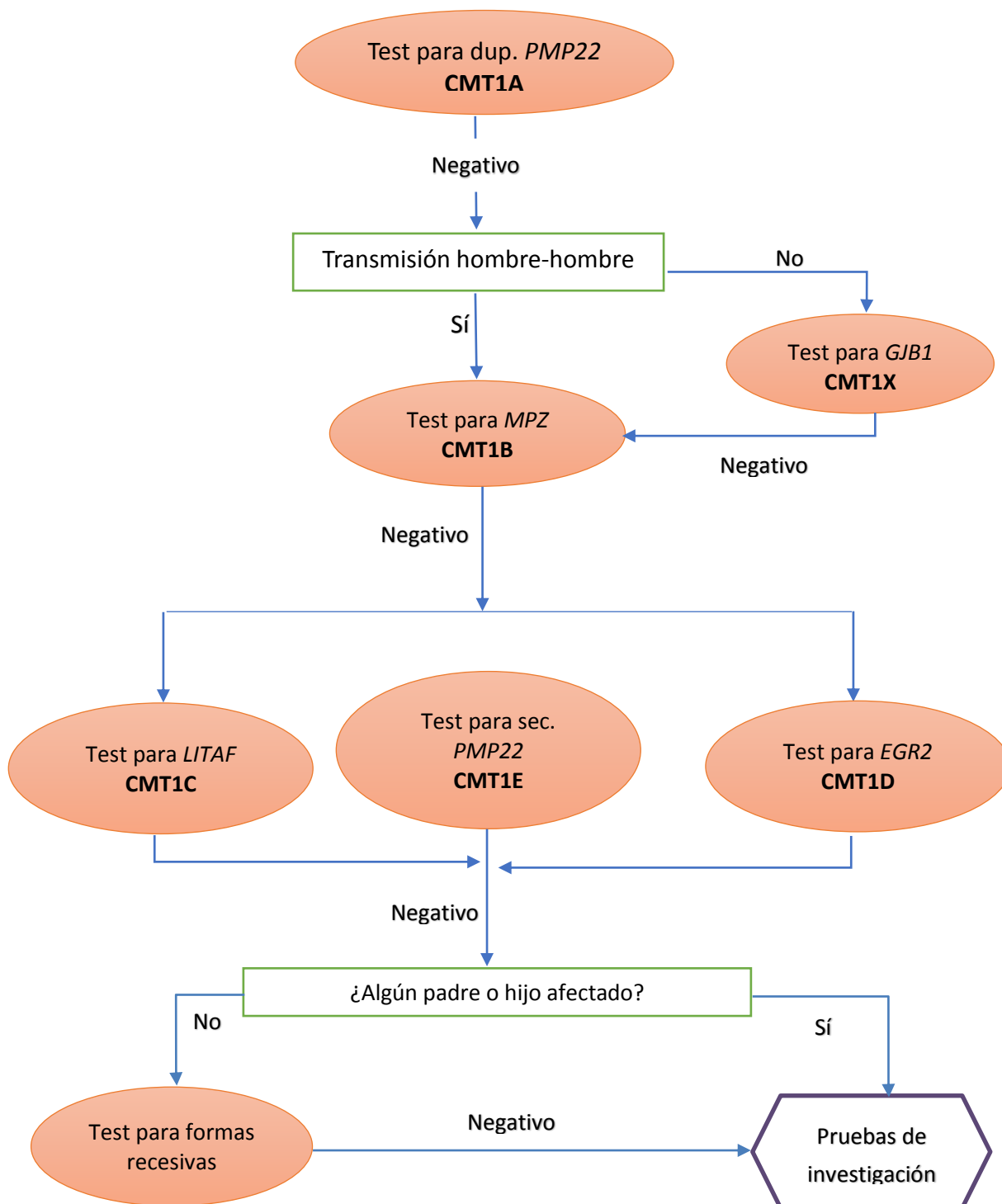


Fuente: Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja. Neurología. Elaboración propia.

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria

7.4 Anexo 4: Diagrama de flujo para diagnóstico genético de CMT

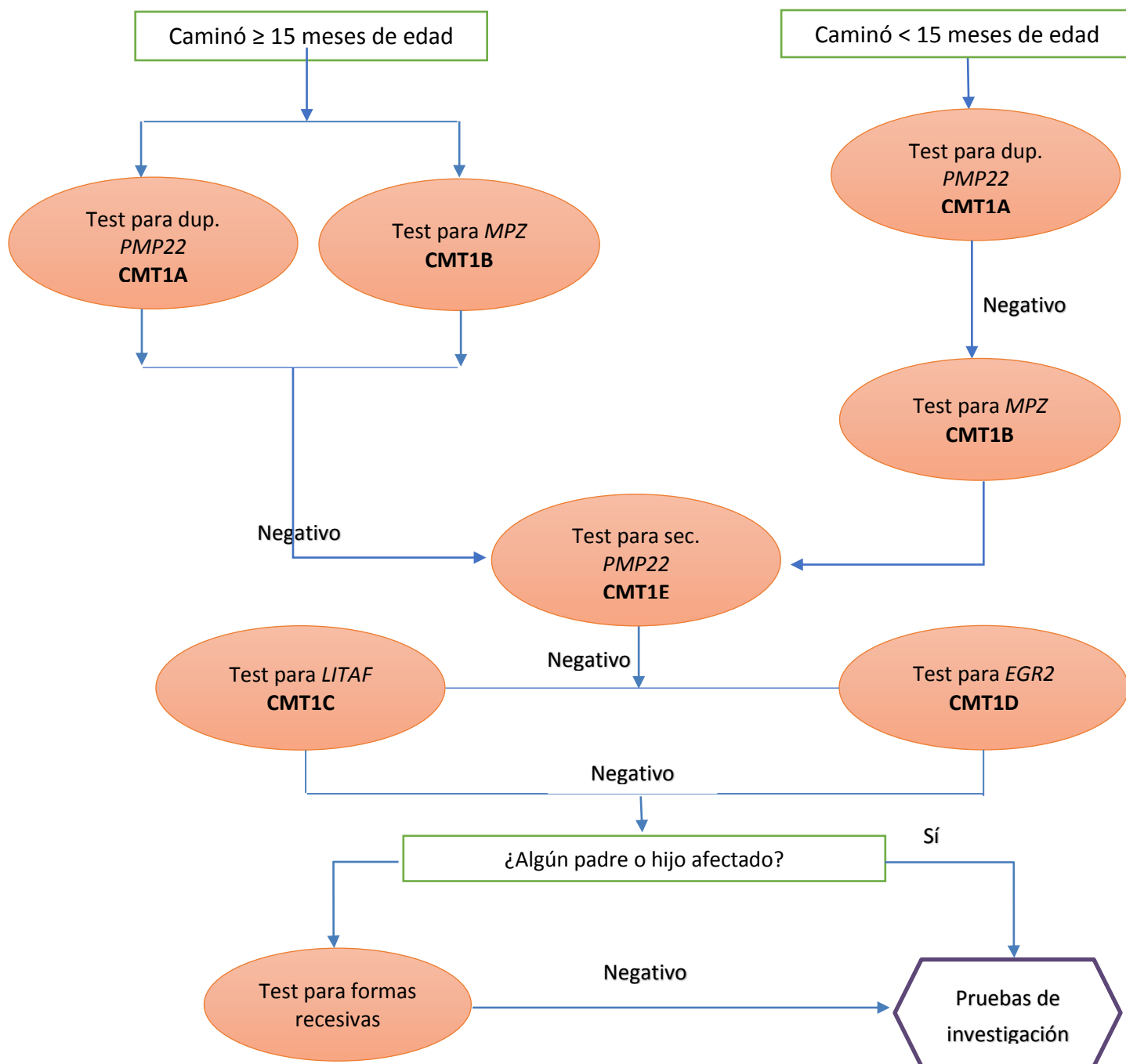
A. Velocidad de conducción nerviosa motora lenta (entre 15 m/s - 35 m/s)



Fuente: Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, et al. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. Ann Neurol 2011; 69:22 (9).

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria

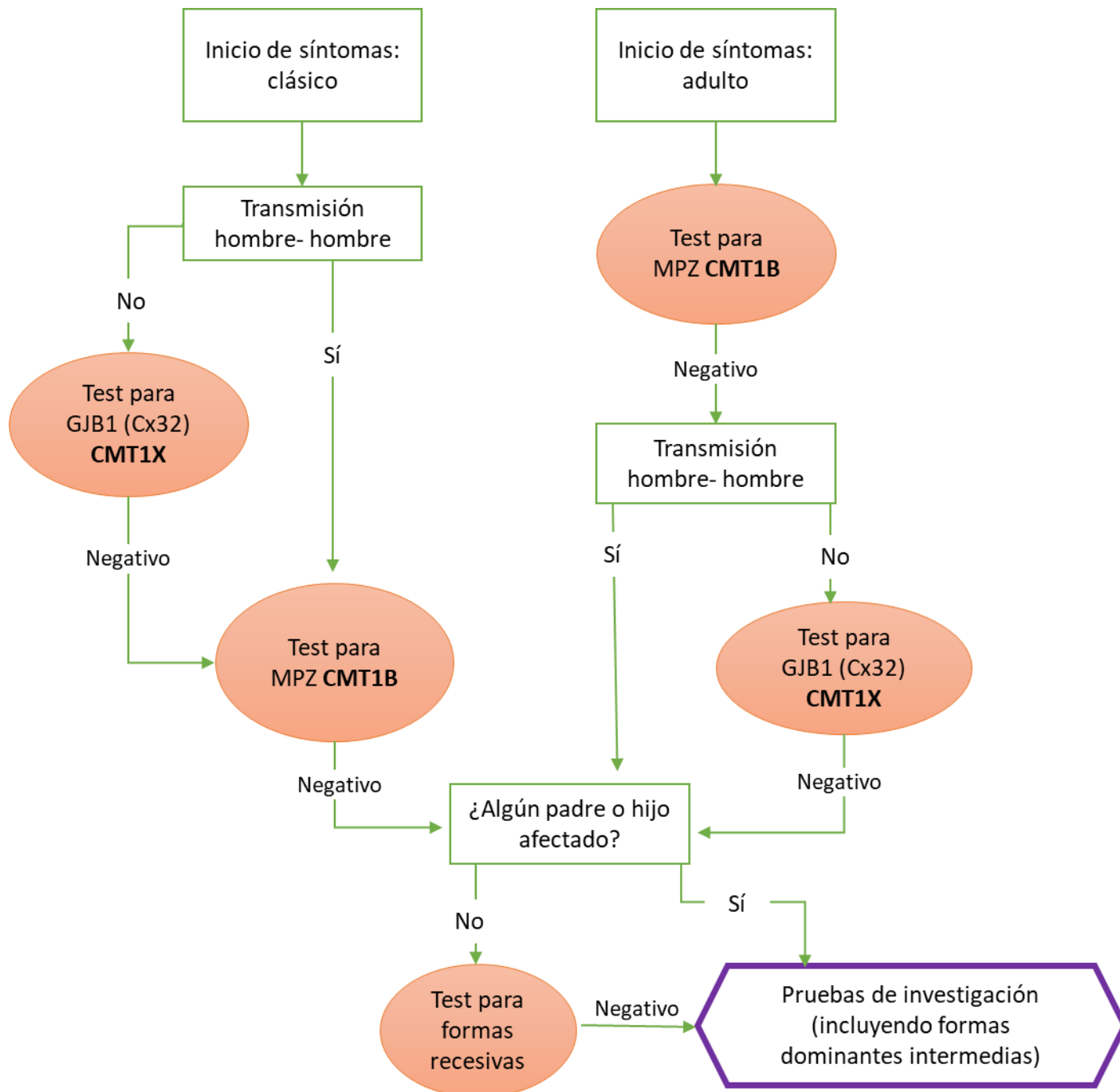
B. Velocidad de conducción nerviosa motora muy lenta (≤ 15 m/s)



Fuente: Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, et al. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. Ann Neurol 2011; 69:22 (9).

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria

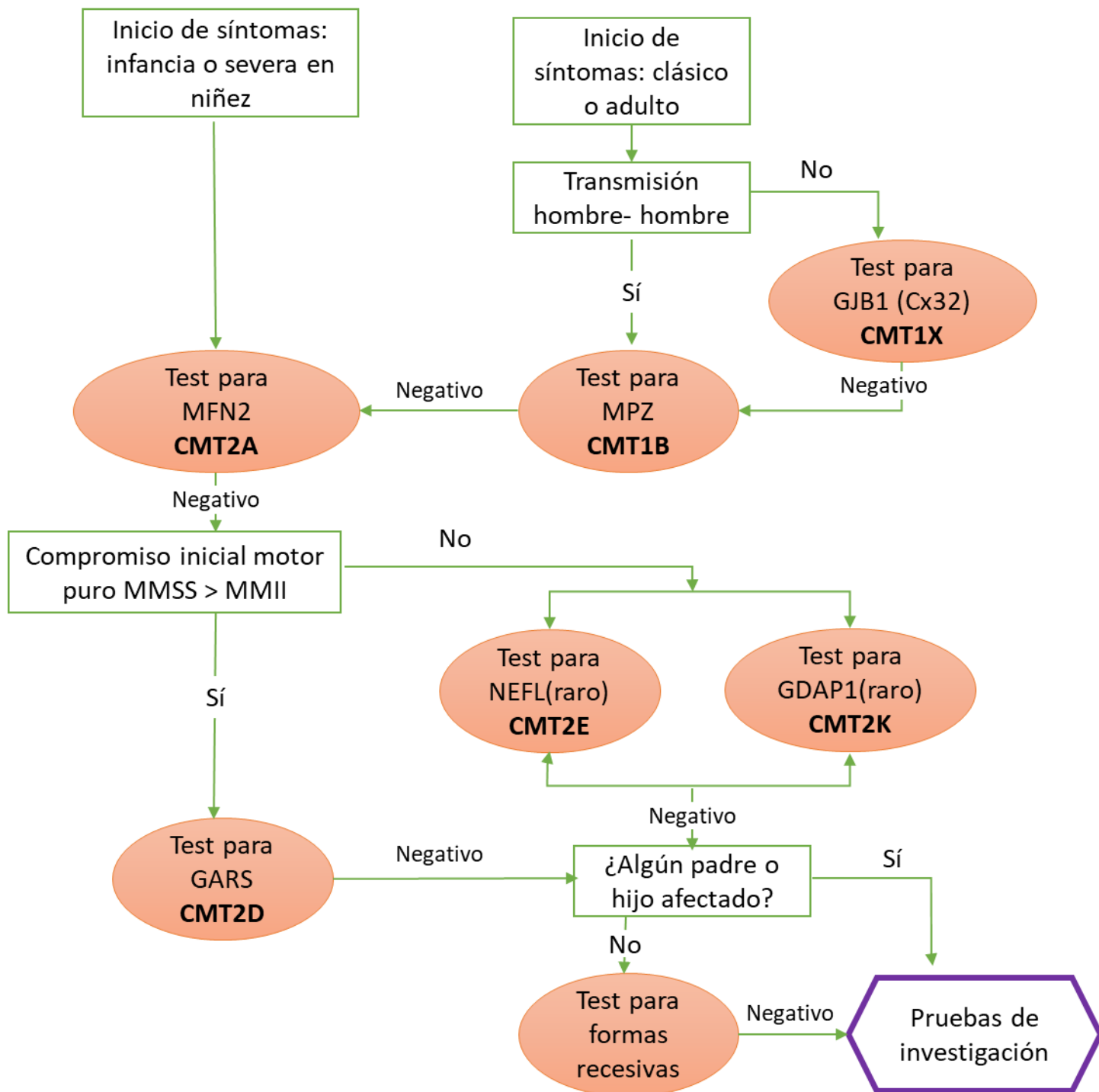
C. Velocidad de conducción nerviosa motora intermedia (entre 35 – 45 m/s)



Fuente: Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, et al. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. Ann Neurol 2011; 69:22 (9).

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria

D. Velocidad de conducción nerviosa motora normal (> 45 m/s)



Fuente: Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, et al. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. Ann Neurol 2011; 69:22 (9).

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria**VIII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS O BIBLIOGRAFÍA**

1. Landrieu P, Baets J, De Jonghe P. Hereditary motor-sensory, motor, and sensory neuropathies in childhood. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 113 (3rd series) Pediatric Neurology Part III. O. Dulac, M. Lasseonde, and H.B. Sarnat, Editors © 2013 Elsevier B.V
2. Pisciotto, C.; Shy, M.E. Neuropathy. Handb. Clin. Neurol. 2018, 148, 653–665.
3. Ramchandren Sindhu, MD. Charcot-Marie-Tooth Disease and Other Genetic Polyneuropathies. Continuum (Minneapolis) 2017;23(5):1360–1377.
4. Jani-Acsadi A. et al. Pediatric Charcot-Marie-Tooth Disease. Pediatr Clin N Am 62 (2015) 767–786.
5. Berciano J, et al. Guía diagnóstica en el paciente con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Neurología. 2012;27(3):169—178
6. Kamholz J, Menichella D, Jani A, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1: molecular pathogenesis to gene therapy. Brain 2000; 123 (Pt 2):222.
7. Klein CJ, Duan X, Shy ME. Inherited neuropathies: clinical overview and update. Muscle Nerve 2013; 48:604.
8. Pareyson D, Saveri P, Pisciotto C. New developments in Charcot-Marie-Tooth neuropathy and related diseases. Curr Opin Neurol 2017; 30:471.
9. Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, et al. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. Ann Neurol 2011; 69:22.
10. Rossor AM, Polke JM, Houlden H, Reilly MM. Clinical implications of genetic advances in Charcot-Marie-Tooth disease. Nat Rev Neurol 2013; 9:562.
11. Barreto LC, Oliveira FS, Nunes PS, et al. Epidemiologic Study of Charcot-Marie-Tooth Disease: A Systematic Review. Neuroepidemiology 2016; 46:157.
12. Fridman V, Bundy B, Reilly MM, et al. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross-sectional analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; 86:873.
13. Dzierwas R, Waldmann N, Böntert M, et al. Increased prevalence of obstructive sleep apnoea in patients with Charcot-Marie-Tooth disease: a case control study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79:829.
14. Potulska-Chromik A, Sinkiewicz-Darol E, Ryniewicz B, et al. Clinical, electrophysiological, and molecular findings in early onset hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. Muscle Nerve 2014; 50:914.

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria

15. Robert-Varvat F, Jousserand G, Bouhour F, et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy in patients under 30 years old: Neurophysiological data and proposed electrodiagnostic criteria. *Muscle Nerve* 2018; 57:217.
16. Hattori N, Yamamoto M, Yoshihara T, et al. Demyelinating and axonal features of Charcot-Marie-Tooth disease with mutations of myelin-related proteins (PMP22, MPZ and Cx32): a clinicopathological study of 205 Japanese patients. *Brain* 2003; 126:134.
17. Saporta MA. Charcot-Marie-Tooth disease and other inherited neuropathies. *Continuum (Minneapolis)* 2014; 20:1208.
18. Shy ME, Jáni A, Krajewski K, et al. Phenotypic clustering in MPZ mutations. *Brain* 2004; 127:371.
19. Ouvrier R, Geevasingha N, Ryan MM. Autosomal-recessive and X-linked forms of hereditary motor and sensory neuropathy in childhood. *Muscle Nerve* 2007; 36:131.
20. Murphy SM, Laura M, Fawcett K, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:706.
21. Polke JM, Laurá M, Pareyson D, et al. Recessive axonal Charcot-Marie-Tooth disease due to compound heterozygous mitofusin 2 mutations. *Neurology* 2011; 77:168.
22. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol* 2009; 8:654.
23. Pareyson D. Differential diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies. *Neurol Sci* 2004; 25:72.
24. Karakis I, Gregas M, Darras BT, et al. Clinical correlates of Charcot-Marie-Tooth disease in patients with pes cavus deformities. *Muscle Nerve* 2013; 47:488.
25. Gallardo E, Claeys KG, Nelis E, et al. Magnetic resonance imaging findings of leg musculature in Charcot-Marie-Tooth disease type 2 due to dynamin 2 mutation. *J Neurol* 2008; 255:986.
26. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth hereditary neuropathy overview. *GeneReviews*. 2017.
27. Amato AA, Reilly MM. The death panel for Charcot-Marie-Tooth panels. *Ann Neurol* 2011; 69:1.
28. DiVincenzo C. et al. The allelic spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease in over 17,000 individuals with neuropathy. *Mol Genet Genomic Med*. 2(6):522-9. 2014.
29. Hung C.C. et al. Identification of deletion and duplication genotypes of the PMP22 gene using PCRRFLP, competitive multiplex PCR, and multiplex ligation-dependent probe amplification: a comparison. *Electrophoresis*. 29(3):618-25. 2008.

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria

30. Weterman M.A. et al. Copy number variation upstream of PMP22 in Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Hum Genet.* 18(4):421-8. 2010.
31. Boerkoel CF, Takashima H, Lupski JR. The genetic convergence of Charcot-Marie-Tooth disease types 1 and 2 and the role of genetics in sporadic neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002; 2:70.
32. Huttner IG, Kennerson ML, Reddel SW, et al. Proof of genetic heterogeneity in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology* 2006; 67:2016.
33. Rossor, A.M.; Tomaselli, P.J.; Reilly, M.M. Recent advances in the genetic neuropathies. *Curr. Opin. Neurol.* 2016, 29, 537–548.
34. Young P, De Jonghe P, Stögbauer F, Butterfass-Bahloul T. Treatment for Charcot-Marie-Tooth disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; :CD006052.
35. Corrado B, Ciardi G, Bargigli C. Rehabilitation Management of the Charcot-Marie-Tooth Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:e3278.
36. Kennedy R. et al. Gait in children and adolescents with Charcot-Marie-Tooth disease: a systematic review. Australia. 2016
37. Sman AD, Hackett D, Fiatarone Singh M, et al. Systematic review of exercise for Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst* 2015; 20:347.
38. Mandarakas M. et al. Functional outcome measures for infantile Charcot-Marie-Tooth disease: A systematic review. Australia. 2018.
39. Guillebastre B, Calmels P, Rougier PR. Assessment of appropriate ankle-foot orthoses models for patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2011; 90:619.
40. Mandel et al. A meta-analysis of randomized double-blind clinical trials in CMT1A to assess the change from baseline in CMTNS and ONLS scales after one year of treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2015)
41. Morena J. et al. Charcot-Marie-Tooth: From Molecules to Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 3419
42. Gess B, Baets J, De Jonghe P, Reilly MM, Pareyson D, Young P. Ascorbic acid for the treatment of Charcot-Marie-Tooth disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 12. Art. No.: CD011952.
43. Chaudhry V, Chaudhry M, Crawford TO, et al. Toxic neuropathy in patients with pre-existing neuropathy. *Neurology* 2003; 60:337.
44. Weimer LH, Podwall D. Medication-induced exacerbation of neuropathy in Charcot Marie Tooth disease. *J Neurol Sci* 2006; 242:47.

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en
Pediatria

45. Shy ME, Siskind C, Swan ER, et al. CMT1X phenotypes represent loss of GJB1 gene function. *Neurology* 2007; 68:849.
46. Werheid F, Azzedine H, Zwerenz E, et al. Underestimated associated features in CMT neuropathies: clinical indicators for the causative gene? *Brain Behav* 2016; 6:e00451.
47. Yiu EM, Geevasinga N, Nicholson GA, et al. A retrospective review of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease in childhood. *Neurology* 2011; 76:461.
48. Al-Mateen M, Craig AK, Chance PF. The central nervous system phenotype of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease: a transient disorder of children and young adults. *J Child Neurol* 2014; 29:342.
49. Wang Y, Yin F. A Review of X-linked Charcot-Marie-Tooth Disease. *J Child Neurol* 2016; 31:761.
50. Parman Y, Battaloglu E, Baris I, et al. Clinicopathological and genetic study of early-onset demyelinating neuropathy. *Brain* 2004; 127:2540.
51. McMillan HJ, Santagata S, Shapiro F, et al. Novel MPZ mutations and congenital hypomyelinating neuropathy. *Neuromuscul Disord* 2010; 20:725.
52. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 4. *Gene Reviews*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1468/> (Accessed on July 13, 2017).
53. Berciano J, García A, Gallardo E, et al. Intermediate Charcot-Marie-Tooth disease: an electrophysiological reappraisal and systematic review. *J Neurol* 2017; 264:1655.
54. Liu L, Zhang R. Intermediate Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurosci Bull* 2014; 30:999.
55. Berciano J. et al. Intermediate Charcot-Marie-Tooth disease: an electrophysiological reappraisal and systematic review. *J Neurol*. 2017.
56. Martin AM, Maradei SJ, Velasco HM. Charcot Marie Tooth disease (CMT4A) due to GDAP1 mutation: report of a colombian family.. *Colomb Med (Cali)*. 2015; 46(4): 194-98.