

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, ELECTRODIAGNÓSTICA Y GENÉTICA DE CMT AXONAL DE INICIO TARDÍO ASOCIADO AL GEN *MME* (CMT2T)

T. García-Sobrino¹; M.P. Vidal Lijo²; V. Lupo³; C. Espinós³; T. Sevilla⁴; J. Pardo¹

¹Servicio de Neurología. Hospital Clínico Santiago de Compostela. ²Servicio de Neurofisiología. Hospital Clínico Santiago de Compostela. ³Unidad de Genética y Genómica de Enfermedades Neuromusculares y Neurodegenerativas. Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). ⁴Unidad de Enfermedades Neuromusculares. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Valencia.

INTRODUCCIÓN

- La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) es la neuropatía hereditaria más frecuente.
- Clínicamente cursa con debilidad, amiotrofia, alteración sensitiva y deformidades esqueléticas de inicio en la primera o segunda década de la vida.
- Las formas axonales (CMT2) con VCNM > 38m/s son un grupo poco frecuente y genéticamente heterogéneo, con un elevado porcentaje de casos en los que no se alcanza un diagnóstico molecular.
- Descubrimos una familia con CMT2 de inicio tardío con una mutación en el gen *MME*, identificado recientemente.

PACIENTES Y MÉTODOS

- Paciente de 57 años sin antecedentes familiares de enfermedades neuromusculares. No consanguinidad.
- Presenta un cuadro de torpeza progresiva para deambular, calambres frecuentes y debilidad distal asimétrica en extremidades inferiores de inicio a los 53 años.
- En la exploración neurológica inicial se observó:
 - Amiotrofia y fasciculaciones en extremidades inferiores con pie cavo bilateral (Fig. 1)
 - Debilidad para maniobras de pinza izquierda (4/5) y flexión dorsal de ambos pies de predominio izquierdo (3/5)
 - Arreflexia en extremidades inferiores
 - Marcha polineurítica.
- El cuadro clínico progresó en los meses posteriores asociando una hipoestesia e hipopalestesia en extremidades inferiores.

RESULTADOS

- Análisis de sangre:** GOT 53U/L, GPT 93U/L CK 600-1300U/L
- Estudio inmunológico, LCR, serologías** normales.
- RM medular:** moderada discopatía C5-C6, L5-S1 (Fig. 2).
- ENMG** evidenció una neuropatía motora axonal en extremidades inferiores, con abundante denervación activa en extremidades inferiores y un trazado neurogénico simple (Fig. 3)
- ENMG de control:** se observó una polineuropatía sensitivo-motora axonal de predominio en extremidades inferiores (Fig. 4). EMG: Denervación activa (+++) en músculos de extremidades inferiores con un trazado simple neurogénico tras la activación voluntaria.
- Estudio genético de CMT** demostró una mutación en homocigosis en el gen *MME* (*membrane metalloendopeptidase*) (c.466delC) causante de CMT2T.
- Estudio familiar (Fig. 5)

Fig. 1 Fenotipo clínico



Fig. 2 RM medular



Fig. 3 ENMG inicial

Nerve and Site	Latency	Amplitude	Segment	Latency Difference	Distance	Conduction Velocity
Tibial.R						
Ankle	6.3 ms	0.3 mV	Abductor hallucis-Ankle	6.3 ms	mm	m/s
Popliteal fossa	17.4 ms	0.1 mV	Ankle-Popliteal fossa	11.1 ms	405 mm	36 m/s
Tibial.L						
Ankle	5.5 ms	0.6 mV	Abductor hallucis-Ankle	5.5 ms	mm	m/s
Popliteal fossa	16.5 ms	0.2 mV	Ankle-Popliteal fossa	10.8 ms	405 mm	38 m/s
Peroneal.R						
Ankle	6.4 ms	0.1 mV	Extensor digitorum brevis-Ankle	6.4 ms	mm	m/s
Fibula (head)	15.4 ms	0.1 mV	Ankle-Fibula (head)	9.0 ms	310 mm	34 m/s
Popliteal fossa	17.9 ms	0.1 mV	Fibula (head)-Popliteal fossa	2.5 ms	85 mm	34 m/s
Peroneal.L						
Ankle	5.6 ms	0.3 mV	Extensor digitorum brevis-Ankle	5.5 ms	mm	m/s
Fibula (head)	15.7 ms	0.3 mV	Ankle-Fibula (head)	10.1 ms	315 mm	31 m/s
Median.L						
Wrist	4.0 ms	11.2 mV	Abductor pollicis brevis-Wrist	4.0 ms	mm	m/s
Elbow	9.4 ms	10.6 mV	Wrist-Elbow	5.4 ms	245 mm	45 m/s
Axilla	13.7 ms	10.5 mV	Elbow-Axilla	4.3 ms	199 mm	46 m/s
Ulnar.R						
Wrist	2.9 ms	9.5 mV	Abductor digiti minimi (manus)-Wrist	2.9 ms	mm	m/s
Below elbow	7.6 ms	8.3 mV	Wrist-Below elbow	4.7 ms	236 mm	50 m/s
Above elbow	9.5 ms	8.2 mV	Below elbow-Above elbow	1.9 ms	100 mm	53 m/s

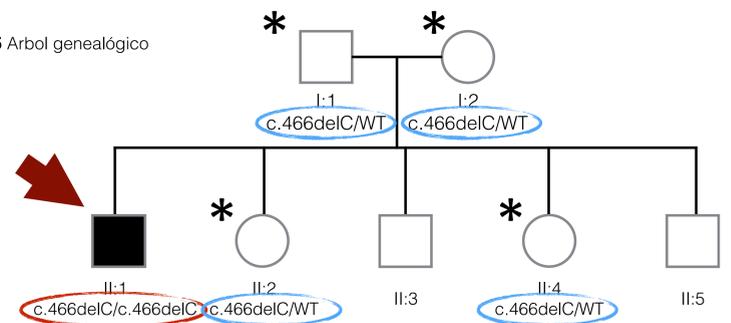
Fig. 4 ENMG control

Nerve and Site	Latency	Amplitude	Segment	Latency Difference	Distance	Conduction Velocity
Tibial.L						
Ankle	6.5 ms	0.4 mV	Abductor hallucis-Ankle	ms	mm	m/s
Popliteal fossa	34.9 ms	0.0 mV	Ankle-Popliteal fossa	28.4 ms	mm	m/s
Tibial.R						
Ankle	10.5 ms	0.2 mV	Abductor hallucis-Ankle	ms	mm	m/s
Peroneal.R						
Ankle	ms	mV	Extensor digitorum brevis-Ankle	ms	mm	m/s
Fibula (head)	4.7 ms	1.2 mV	Ankle-Fibula (head)	ms	75 mm	m/s
Knee	7.9 ms	0.2 mV	Fibula (head)-Popliteal fossa	3.2 ms	75 mm	23 m/s
Peroneal.L						
Ankle	ms	mV	Extensor digitorum brevis-Ankle	ms	mm	m/s
Fibula (head)	4.3 ms	0.8 mV	Ankle-Fibula (head)	ms	mm	m/s
Popliteal fossa	6.5 ms	0.8 mV	Fibula (head)-Popliteal fossa	2.2 ms	80 mm	36 m/s
Median.L						
Wrist	4.0 ms	8.69 mV	Abductor pollicis brevis-Wrist	ms	mm	m/s
Elbow	9.6 ms	8.09 mV	Wrist-Elbow	5.6 ms	258 mm	46 m/s

Sensors' Nerve Conduction:

Nerve and Site	Onset Latency	Peak Latency	Amplitude	Segment	Latency Difference	Distance	Conduction Velocity
Sural.L							
Lower leg	3.1 ms	5.3 ms	5 µV	Ankle-Lower leg	3.1 ms	115 mm	37 m/s
Sural.R							
Lower leg	2.4 ms	3.2 ms	8 µV	Ankle-Lower leg	2.4 ms	90 mm	37 m/s
Median.R							
Wrist	3.7 ms	4.6 ms	11 µV	Digit II (index finger)-Wrist	3.7 ms	150 mm	40 m/s
Ulnar.R							
Manica	2.9 ms	3.6 ms	18 µV	Digit V (little finger)-Manica	2.9 ms	125 mm	44 m/s

Fig. 5 Arbol genealógico



CONCLUSIONES

- Las formas axonales de CMT (CMT2) son un grupo de neuropatías clínica y genéticamente heterogéneas.
- En pacientes con CMT2 de predominio motor y edad de inicio tardío se recomienda incluir el análisis del gen *MME*.