

PRESENTACION DE CASO

Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y miocardiopatía dilatada. Una rara asociación.

Charcot-Marie-Tooth Disease and Dilated Cardiomyopathy. A Rare Combination.

Dr. Rafael Pila Pérez, ⁽¹⁾ Dr. Rafael Pila Peláez, ⁽²⁾ Dr. Víctor A. Holguín Prieto, ⁽³⁾ Dr. Leandro Segura Pujol. ⁽⁴⁾

¹ Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular. ² Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente. ³ Especialista de I Grado en Medicina Interna. ⁴ Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Instructor. Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech". Camagüey.

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente de 50 años de edad, con 14 años de evolución de manifestaciones clínicas, destacándose las alteraciones musculoesqueléticas de los cuatro miembros con atrofia de las prominencias tenar e hipotenar y de la musculatura de ambas piernas. Se destacó la presencia de alteraciones sensitivas en miembros inferiores con distribución en calcetín, atrofia, atonía, arreflexia y marcha equina. Desde el punto de vista cardíaco, el paciente presentaba un fibriloateo. La radiografía de tórax mostró un aumento marcado del área cardíaca y la ecocardiografía puso de manifiesto una miocardiopatía dilatada. El estudio histopatológico confirmó la presencia de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth asociada a miocardiopatía dilatada. El diagnóstico se basó en las características clínicas, la velocidad de conducción motora, y el estudio histopatológico, que demostró desmielinización con lesiones en "cebolla", si bien faltaron los estudios genéticos. La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth es una enfermedad rara; aproximadamente un 60 % de los pacientes que la padecen, son portadores de una duplicación del cromosoma 17. Por ello, se consideró oportuno transmitir la experiencia de este caso.

Palabras clave: enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; cardiomiopatía dilatada; enfermedades musculares

Límites: Adultos; humanos

Recibido: 6 de abril de 2011

Correspondencia:

Dr. Rafael Pila Pérez.

Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech".

General Gómez # 452, Camagüey, Cuba, CP. 70100.

Dirección electrónica: vadolfo@finlay.cmw.sld.cu

ABSTRACT

The case of a 50 years old male patient is presented. Along 14 years of clinical evolution, four limbs musculoskeletal disorders with atrophy of the thenar and hypothenar prominences and muscles of both legs had been emphasized. The presence of sensory impairment in lower limbs with stocking distribution, atrophy, weakness, areflexia and equine gait were very peculiar in this case. From the cardiac point of view, the patient presented a fibrillation/flutter. Chest radiography showed a marked increase in the cardiac area and echocardiography revealed dilated cardiomyopathy. Histopathological examination confirmed the presence of Charcot-Marie-Tooth disease associated with dilated cardiomyopathy. While genetic studies are still lacking, diagnosis was based on clinical features, motor conduction velocity and histopathologic examination showing onion like demyelinating lesions. Charcot-Marie-Tooth is a rare disease. Approximately 60% of patients who suffer from it carry chromosome 17 duplication, which is why it has been considered very appropriate to convey the experience of this case.

Key words: Charcot-Marie-Tooth disease; cardiomyopathy, dilated; muscular diseases

Limits: Adults; humans

Aprobado: 8 de mayo de 2011

INTRODUCCIÓN

En 1884, Schultze ⁽¹⁾ señaló por primera vez la existencia de una amiotrofia que se diferenciaba del resto de las atrofiaciones musculares. En 1886, Charcot y Marie ⁽²⁾ en Francia y Tooth ⁽³⁾ en Inglaterra reportaron una forma particular de atrofia muscular progresiva cuyo rasgo más sobresaliente era su aparición en los pies y piernas y una tendencia a afectar primero los músculos peroneales, por lo cual Tooth propuso denominarla "tipo peroneal de atrofia muscular progresiva". Déjerine y Sottas ⁽⁴⁾ reportaron un cuadro clínico similar al de los autores señalados, pero diferente por la presencia de importantes fenómenos sensitivos de tipo tabético e hipertrofia de los nervios periféricos. Dyck y Lambert, ⁽⁵⁾ analizaron los caracteres de esta entidad y la clasificaron en: A) hipertrófica, B) neuronal y C) espinal. Esta clasificación fue posteriormente modificada por ellos ⁽⁶⁾ al definir siete tipos diferentes de "neuropatías motoras y sensitivas hereditarias" (NMSH): tipo I o neuropatía hipertrófica con herencia dominante, tipo II o atrofia muscular peroneal de tipo neuronal con herencia dominante, tipo III o neuropatía hipertrófica de la infancia (enfermedad de Déjerine-Sottas) con herencia recesiva, tipo IV o enfermedad de Refsum, tipo V o NMSH con paraplejía espástica, tipo VI o NMSH con atrofia óptica y tipo VII o NMSH con retinitis pigmentosa. El tipo "espinal" no es incluido por Dyck en esta clasificación.

Existe un sistema de clasificación aceptado ⁽⁷⁾ que distingue las formas desmielinizantes de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) también denominadas CMT1, de las secundarias a la degeneración axonal (CMT2); la CMT3 es la enfermedad de Déjerine-Sottas, la CMT4 representa las formas autosómicas recesivas de CMT y la CMTx hace referencia a las variantes ligadas al cromosoma X. Otra clasificación alternativa ⁽⁸⁾ dispone a las NMSH en tal forma que la tipo I corresponde a la CMT1, la NMSH II a la CMT2, la tipo III a la enfermedad de Déjerine-Sottas y la tipo IV a la enfermedad de Refsum. Además existe otra clasificación, la de Rankin y Ellard, basada en la genética, que incluye a la CMT dentro de las laminopatías. ⁽⁹⁻¹⁴⁾

El corazón es comúnmente afectado por algunas enfermedades degenerativas y hereditarias como la CMT, produciendo miocardiopatía dilatada o hipertrófica, trastornos del ritmo cardiaco o disturbios de la conducción, ⁽¹⁰⁾ aunque hay autores ⁽¹¹⁻¹⁵⁾ que están en contra de esta relación.

El objetivo de este trabajo es presentar el caso de un paciente portador de la enfermedad de CMT con una miocardiopatía dilatada, primero de su tipo no solo en nuestro hospital en 45 años, sino también en Cuba.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente del sexo masculino, de 50 años de edad, soltero, campesino, con bajo nivel cultural, sin hábitos tóxicos, ni contacto con sustancias nocivas.

Antecedentes familiares: abuelos maternos y paternos fallecidos por ancianidad, el padre falleció en un accidente, la madre de neoplasia de mama, tenía un tío vivo sin problemas de salud. El paciente no poseía descendencia. Refirió que a los 14 años comenzó a presentar dificultad en la marcha (marcha en puntillas) y en un plazo de varios años se le desviaron los pies hacia dentro y la musculatura de las extremidades inferiores comenzó a atrofiarse, sufriendo caídas al caminar, todo esto junto a sensación de frialdad con coloración rojo-azulada y dolores intensos, por lo que había acudido a los facultativos en múltiples oportunidades. Desde hace varios años había notado que los síntomas se agudizaban en los miembros inferiores y por último en los miembros superiores. Debido a estas molestias, ha tenido que emplear muletas durante mucho tiempo y desde hace dos años una silla de ruedas. El paciente refirió además que desde los 30 años presentaba disfunción sexual eréctil.

Fue hospitalizado luego de acudir al servicio de urgencias por haber sufrido mareos, disnea, cianosis, palpitaciones, desmayos a repetición y arritmias (fibriloleteo auricular).

Examen físico

Aparato cardiorrespiratorio: frecuencia respiratoria de 28 resp/min, murmullo vesicular disminuido globalmente, crepitantes bibasales, latidos cardiacos arrítmicos y taquicárdicos por fibrilación auricular; aumento global del área cardiaca; no se auscultan soplos.

Tensión arterial: 150/80 mm Hg. Frecuencia cardiaca central: 124 lat/min; pulsos periféricos presentes y sincrónicos.

Abdomen: sin alteraciones.

Sistema músculo-esquelético: tórax: escoliosis de concavidad izquierda. Manos: atrofia bilateral de las eminencias tenar e hipotenar y de los músculos interóseos (Figura 1A). Pies: coloración rojo-azulada con moteado difuso, ausencia de vello, edemas maleolares, posición bilateral en equinovaro (Figura 1B). Raíz de nervios periféricos palpables en ambos miembros inferiores. Sistema neurológico: consciente, orientado, marcha equina. Miembros superiores: fuerza muscular segmentaria distal disminuida, con atrofia tenar e hipotenar, temblor fino bilateral de las manos tanto en reposo como al realizar movimientos voluntarios. Sensibilidad táctil y dolorosa disminuidas, con hipersensibilidad al frío. Sensibilidad profunda: normal, percibe el compás de Weber. Incoordinación en la prueba dedo-nariz. Miembros inferiores: atrofia en "caletín", atonía, astereognosia; sensibilidad táctil y dolorosa disminuidas, con hipersensibilidad al frío, dolor a los movimientos pasivos. Arreflexia osteotendinosa bilateral en los cuatro miembros.

Pupilas isocóricas y normorreactivas. Fondo de ojo: normal. Nistagmo horizontal espontáneo. Temblor de la lengua. Agudeza visual disminuida durante el día. La exploración de los demás pares craneales fue normal. No



Figura 1. A) Ambas manos con atrofia tenar e hipotenar y de músculos interóseos; B) miembros inferiores con sus alteraciones músculo-esqueléticas.

se constatan signos meníngeos. Exploración urológica: normal.

Estudios analíticos

Hemoglobina: 140 g/L; hematócrito: 0,48; leucocitos:

$7 \times 10^9/L$ con fórmula normal. Conteo de plaquetas, tiempos de coagulación y sangrado, enzimas hepáticas y pancreáticas, iones y función renal: todos dentro de la normalidad. Eritrosedimentación: 10 mm/1ª h. Glucemias seriadas y prueba de tolerancia oral a la glucosa: normales. Insulina sérica en ayunas: 60 pmol/L. Colesterol total: 125 mg/dL, HDL: 37,5 mg/dL, LDL: 50 mg/dL. VDRL: no reactiva. Hierro sérico: 14 mcg/dL, ceruloplasmina: 280 mg/L, plomo: 15 mcg/dL; vitamina B12 sérica: 450 pmol/L; coproporfirina en orina: 160 mcg/24 h. CPK: 160 UI/L; isoenzimas: MM: 158 UI/L; MB: 3 mcg/L; BB: 0 UI/L. Testosterona total: 400 ng/dL, cortisol plasmático: 200 nmol/L. Estudios de líquido cefalorraquídeo: sin alteraciones. Células LE, crioglobulinas, complemento sérico, prueba del látex para factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares, títulos de antiestreptolisina O y electroforesis de proteínas: dentro de la normalidad.

Electrocardiograma: fibriloaleteo auricular permanente con frecuencia cardiaca de 120 lpm.

Ecocardiografía (Figura 2): ventrículo izquierdo dilatado: diámetro en diástole: 67 mm; diámetro en sístole: 55 mm; pared posterior del ventrículo izquierdo: 13 mm; aurícula izquierda: 43 mm; crecimiento de aurícula y ventrículo izquierdos; marcada hipocinesia ventricular, insuficiencia mitral ligera, no se observó derrame pericárdico, ni masas intracardíacas. Fracción de eyección deprimida (moderada): 35,7 %. Resultado compatible con miocardiopatía dilatada.

Ecografía de abdomen, próstata y tiroides: sin alteraciones.

Tomografía axial computarizada de retroperitoneo y mediastino: normales.

Radiografía de tórax (Figura 3): aumento global de la silueta cardíaca, con signos de congestión pulmonar.

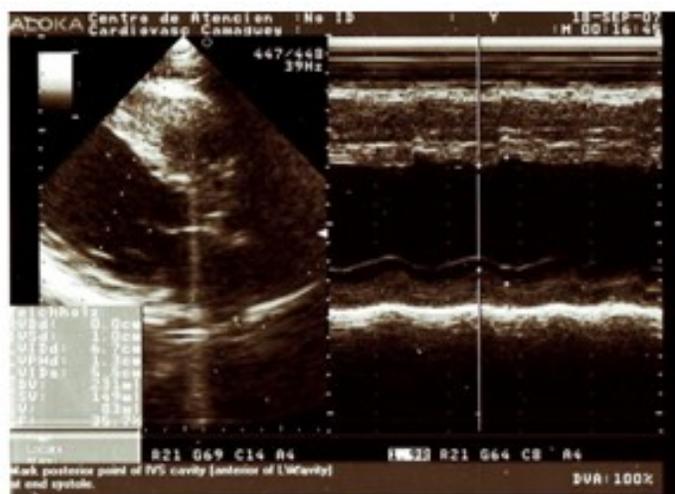


Figura 2. Ecocardiografía que demuestra crecimiento de aurícula y ventrículo izquierdos; marcada hipocinesia ventricular, con insuficiencia mitral ligera y una fracción de eyección deprimida.



Figura 3. Radiografía tórax donde se aprecia el área cardíaca globalmente aumentada, propia de una miocardiopatía dilatada.

Electromiografía: se exploraron los músculos peroneales, pedios, gemelos y tibial anterior en reposo; no se detectaron potenciales de denervación en ninguno de los músculos explorados, excepto en ambos pedios donde se hallaron ondas positivas. Al intento de contracción voluntaria se obtuvieron unos trazados muy pobres de grado simple y características neurológicas. Prueba de estimulación-detección: velocidad de conducción motora (VCM) del ciático poplíteo externo izquierdo disminuida a 24,5 m/s, con potencial motor evocado simple de 3 mv de amplitud (disminuido). VCM del ciático poplíteo externo derecho de 27,4 m/s con potencial motor evocado simple de 6 mv de amplitud. Realizando estimulación del ciático poplíteo interno a nivel del hueso poplíteo, en el gemelo izquierdo se encontró un potencial motor evocado simple de 4 mv de amplitud. Los hallazgos de electromiografía resultaron compatibles con neuropatía de CMT.

Se realizó biopsia de músculo gemelo derecho, que mostró grupos de miofibrillas en racimos atroficos mezclados con segmentos de desmielinización y remielinización (Figura 4). Biopsia de nervio ciático poplíteo interno, que demostró neuropatía desmielinizante hipertrófica con "bulbos de cebolla" como evidencia de una remielinización crónica con pérdida de fibras de mielina, preferentemente las de diámetro mayor en el curso de una NSMH tipo CMT. (Figura 5).

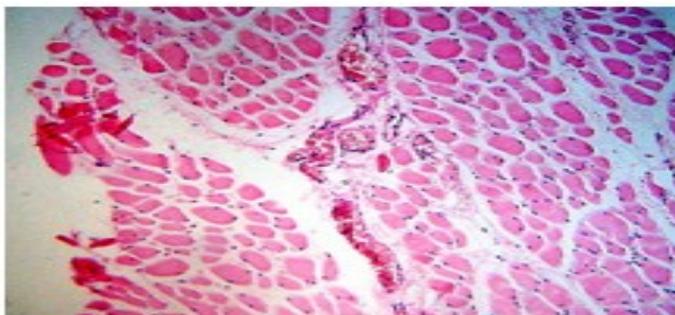


Figura 4. Microfotografía de una biopsia de músculo que muestra los cortes transversales finos, la atrofia de fibras de tipo neurógeno con afección fascicular (H-E 20X).

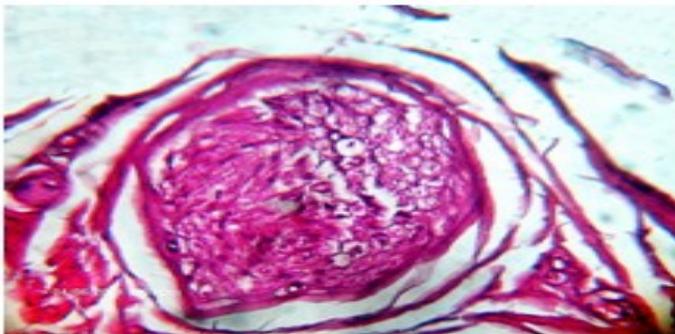


Figura 5. Fascículos con pérdida de fibras mielínicas e hiperplasia de células de Schwann en forma de bulbos de cebolla (H-E 40X).

Tratamiento

Restricción de sal, digitálicos, diuréticos y vasodilatadores, con ostensible mejoría de las manifestaciones cardíacas; antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno) para los dolores y gabapentina, 900 mg diarios vía oral, para la depresión psíquica. El paciente recibió el alta hospitalaria a los treinta días con tratamiento y fue enviado al ortopedista para implantación de prótesis ortopédica. Mantiene seguimiento en consulta de medicina interna.

DISCUSIÓN

Teniendo en cuenta el cuadro clínico, la velocidad de conducción y la histopatología, se concluyó que el paciente era portador de una enfermedad de CMT tipo 1, (13-18) si bien faltaron los estudios genéticos. Su inicio a la edad de 14 años con atrofia muscular de miembros inferiores de evolución lenta y muy pocas manifestaciones sensitivas, con trastornos de la marcha, pérdida del equilibrio, debilidad muscular y deformidades de ambos pies (19-22) (lo que ocasiona tropiezos, caídas y lesiones de tobillo) con dedos en martillo, fueron hallazgos reportados en nuestro enfermo; así mismo lo fueron la debilidad distal, la hiporreflexia osteotendinosa, la afección del sensorio, temblores, atrofia en miembros superiores e inferiores, pero más dominante y severa en los inferiores, la excesiva dureza y la palpación de los nervios, presentes en el 20 % de los enfermos. (23-27) Las malformaciones esqueléticas tales como pie cavo, genu valgus y cifoescoliosis (12, 13) también se presentaron en este caso, así como trastornos neurovegetativos en forma de cianosis, manos y pies fríos, mareos y pérdida de visión diurna, señalados por otros autores; (28, 30-32) otros hallazgos fueron la disfunción sexual eréctil desde su juventud, caída del pelo y edema de miembros inferiores, los cuales generalmente son fríos y con acrocianosis. (29)

La enfermedad de CMT es rara, (33-35) con una prevalencia de 1 caso por 2500 pacientes, según señala Skre, (17) sin embargo, Emery (18) señala un caso por cada 10.000 pacientes. Al CMT1 corresponden dos tercios de los casos y al tipo 2 un tercio, mientras que las otras formas de la enfermedad son extremadamente infrecuentes. No tiene predilección por un determinado color de la piel (32, 36, 37-39) y aunque la relación hombre-mujer no se ha determinado, en un estudio efectuado por Molina Martín et al, (15) la enfermedad afectó al sexo masculino en el 60 % y a los de piel blanca en el 86,7 %, e influyendo el factor hereditario en forma esporádica en el 66,6 % de sus pacientes; otros estudios (7, 17, 40-43) reportan que aproximadamente un 60 % de los pacientes con CMT1 son portadores de una duplicación del cromosoma 17, por lo que es muy probable que en este paciente también haya actuado el componente genético.

Además del cuadro clínico, también se corresponden con el diagnóstico de la enfermedad de CMT tipo 1, los

resultados del estudio histopatológico y de las técnicas de medida de impulso nervioso y velocidad de conducción motora (que en la importante serie de Obach et al⁽²¹⁾ de 51 enfermos se expone que pueden ser normales, algo disminuidas, bajas o muy bajas, como se presentó en este paciente).

Desde 1979, Isner et al⁽⁴⁴⁾ encontraron en una serie de 68 pacientes con CMT, que 29 tenían diferentes tipos de alteraciones cardíacas: en cinco se presentaron defectos de conducción; en dos, taquicardia supraventricular; en otros dos, isquemia coronaria aguda; y en 20, prolapso de la válvula mitral, debiendo realizar el diagnóstico diferencial con la ataxia de Friedreich que en muchas ocasiones puede confundirse con CMT. Últimamente, se ha señalado por algunos autores^(19, 20-25, 45-47) la presencia de hipertrabeculación/compactación del ventrículo izquierdo, mientras que otros^(21, 48) han demostrado enfermedad de las arterias coronarias. La miocardiopatía dilatada ha sido otra asociación comunicada en esta enfermedad,^(10-12, 22, 49-52) como en el caso que nos ocupa confirmada por ecocardiografía, la cual se acompañó además de trastornos del ritmo demostrados por elec-

trocardiograma; incluso, Sevillano Fernández et al.⁽⁵³⁾ la señala en dos hermanos. También se ha informado bloqueo auriculoventricular completo en otros estudios;^(10, 24-30, 54) no obstante Dyck et al,⁽¹¹⁾ en su serie de 12 casos demuestra una fuerte evidencia en contra de la asociación de miocardiopatía y NSMH, mientras otros⁽²⁵⁾ señalan que esta asociación es controversial.

En el paciente presentado, se utilizó el tratamiento habitual para la miocardiopatía dilatada, mientras que para la CMT se emplearon los AINEs para el dolor y la gabapentina para el estado depresivo,⁽¹²⁾ además se indicó prótesis ortopédica para los miembros inferiores, mejorando notablemente a su egreso.

Se concluye que el internista debe considerar toda la relación de aspectos clínicos expuestos y realizar un estudio simple pero sistemático de las alteraciones del músculo esquelético y los nervios periféricos, que puede incluir enzimas musculares, exámenes neurofisiológicos y biopsia de músculo, todo lo cual contribuye a aclarar diagnósticos oscuros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schultze F. Acerca de una peculiar parálisis atrófica progresiva en niños de una misma familia. Berlin Klin Wschr. 1884;21:649-51.
2. Charcot JM, Marie P. Sur une forme particuliere d'atrophies musculare progressive souvent familiale debutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tara les mains. Rev Med. 1886;6:67.
3. Tooth HH. The peroneal type of progressive muscular atrophy: thesis for the degree of MD University of Cambridge. London: HK Lewis and Co, Ltd; 1886.
4. Déjerine J, Sottas J. Sur la néurite interstitielle hypertrophique et progressive de l'enfance. C R Soc Biol Paris. 1893;45:63.
5. Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. Arch Neurol. 1968;18(6):603-18
6. Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. II. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in various neuronal degenerations. Arch Neurol. 1968;18(6):619.
7. Chance PF, Bird TD. Charcot-Marie-Tooth disease and other inherited neuropathies. In: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005, p. 2510-2513.
8. Dick PJ. Hereditary motor and sensory neuropathies. In: Dick PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF, editors. Peripheral neuropathy. 3ª ed. Filadelfia: WB Saunders Company; 1993.
9. Rankin J, Ellard S. The laminopathies: a clinical review. Clin Genet. 2006;70(4):261-74.
10. Posada Rodríguez I, Gutiérrez Rivas E, Cabello A. Cardiac involvement in neuromuscular disease. Rev Esp Cardiol. 1997;50:882-901.
11. Medscape reference [Página en Internet]. Nueva York: Medscape, LLC; Copyright © 1994-2011 [Actualizada: 5 de noviembre de 2009; Citada: 11 de abril de 2011]. Charcot-Marie-Tooth and Other Hereditary Motor and Sensory Neuropathies Treatment & Management. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1173104-overview>.
12. Maranhão DAC, Volpon JB. Acquired pes cavus in Charcot-Marie-Tooth disease. Rev Bras Ortop. 2009;44(6):479-486.
13. Alvarez JC, Contreras G, Santana S, David A, Santana O. Síndrome de Charcot-Marie-Tooth: a propósito de un caso clínico. Col Med Estado Táchira. 2005;14(1):54-58.
14. Dyck PJ, Swanson CJ, Nishimura RA, Kazmier FJ, Lie JT. Cardiomyopathy in patients with hereditary motor and sensory neuropathy. Mayo Clin Proc. 1987;62(8):672-5.

15. Molina Martín L, Gutiérrez Gil J, Mustelier Becquer R, Molina Martín J, Hernández Silva Y. Funcionamiento del sistema nervioso autónomo en pacientes con polineuropatía sensorimotora hereditaria. *Correo Científico Médico de Holguín*. 2005;9(2):45-56.
16. Williams L, Vargent R, Wrigat F. Abnormal responses to cold stress in Charcot-Marie-Tooth I syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996;75:787-91.
17. Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. *Clin Genet*. 1974;6:98.
18. Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet*. 2002;359:687-695.
19. Numakura C, Shirahata E, Yamashita S, et al. Screening of the early growth response 2 gene in Japanese patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *J Neurol Sci*. 2003;210(1):61-64.
20. Hai M, Bidichandani SI, Patel PI. Identification of a positive regulatory element in the myelin-specific promoter of the PMP22 gene. *J Neurosci Res*. 2001;65(6):508-19.
21. Krajewski KM, Lewis RA, Fuerst DR, Turansky C, Hinderer SR, Garbern J. Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain*. 2000;123(Pt 7):1516-27.
22. Nodera H, Bostock H, Kuwabara S, Sakamoto T, Asanuma K, Jia-Ying S, et al. Nerve excitability properties in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain*. 2004;127:203-11.
23. Shy ME, Jáni A, Krajewski K, Grandis M, Lewis RA, Li J. Phenotypic clustering in MPZ mutations. *Brain*. 2004;127(Pt 2):371-84.
24. Boerkoel CF, Takashima H, Garcia CA, Olney RK, Johnson J, Berry K. Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: mutation distribution and genotype-phenotype correlation. *Ann Neurol*. 2002;51(2):190-201.
25. Hattori N, Yamamoto M, Yoshihara T, Koike H, Nakagawa M, Yoshikawa H. 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(Pt 1):134-51.
26. Shy ME. Peripheral neuropathies caused by mutations in the myelin protein zero. *J Neurol Sci*. 2006;242(1-2):55-66.
27. Dubourg O, Tardieu S, Birouk N, Gouider R, Léger JM, Maisonobe T. Clinical, electrophysiological and molecular genetic characteristics of 93 patients with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain*. 2001;124(Pt 10):1958-67.
28. Züchner S, Mersiyanova IV, Muglia M, Bissar-Tadmouri N, Rochelle J, Dadali EL, et al. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet*. 2004;36(5):449-51.
29. Koshiba T, Detmer SA, Kaiser JT, Chen H, McCaffery JM, Chan DC. Structural basis of mitochondrial tethering by mitofusin complexes. *Science*. 2004;305(5685):858-62.
30. Baloh RH, Schmidt RE, Pestronk A, Milbrandt J. Altered axonal mitochondrial transport in the pathogenesis of Charcot-Marie-Tooth disease from mitofusin 2 mutations. *J Neurosci*. 2007;27(2):422-30.
31. Kurihara S, Adachi Y, Wada K, Awaki E, Harada H, Nakashima K. An epidemiological genetic study of Charcot-Marie-Tooth disease in Western Japan. *Neuroepidemiology*. 2002;21(5):246-50.
32. Lawson VH, Graham BV, Flanigan KM. Clinical and electrophysiologic features of CMT2A with mutations in the mitofusin 2 gene. *Neurology*. 2005;65(2):197-204.
33. Teunissen LL, Notermans NC, Franssen H, Van Engelen BG, Baas F, Wokke JH. Disease course of Charcot-Marie-Tooth disease type 2: a 5-year follow-up study. *Arch Neurol*. 2003;60(6):823-8.
34. Bienfait HM, Baas F, Koelman JH, de Haan RJ, van Engelen BG, Gabreëls-Festen AA et al. Phenotype of Charcot-Marie-Tooth disease Type 2. *Neurology*. 2007;68(20):1658-67.
35. Berciano J, Garcia A, Combarros O. Initial semiology in children with Charcot-Marie-Tooth disease 1A duplication. *Muscle Nerve*. 2003;27:34-39.
36. Bienfait HM, Verhamme C, van Schaik IN, et al. Comparison of CMT1A and CMT2: similarities and differences. *J Neurology*. 2006;253:1572-80.
37. De Jonghe P, Mersivanova I, Nelis E, Del Favero J, Martin JJ, Van Broeckhoven C, et al. Further evidence that neurofilament light chain gene mutations can cause Charcot-Marie-Tooth disease type 2E. *Ann Neurol*. 2001;49(2):245-9.
38. Senderek J, Bergmann C, Ramaekers VT, Nelis E, Bernert G, Makowski A. Mutations in the ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 (GDAP1) gene in intermediate type autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Brain*. 2003;126(Pt 3):642-9.
39. Jordanova A, Irobi J, Thomas FP, Van Dijck P, Meerschaert K, Dewil M. Disrupted function and axonal distribution of mutant tyrosyl-tRNA synthetase in dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Nat Genet*. 2006;38(2):197-202.
40. Bennett CL, Lawson VH, Brickell KL, Isaacs K, Seltzer W, Lipe HP. Late-onset hereditary axonal neuropathies. Neu-

- rology. 2008;71(1):14-20.
41. Liao JP, Waclawik AJ. Nerve root hypertrophy in CMT type 1A. *Neurology*. 2004;62(5):783.
 42. Martinoli C, Schenone A, Bianchi S, Mandich P, Caponetto C, Abbruzzese M. Sonography of the median nerve in Charcot-Marie-Tooth disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(6):1553-6.
 43. Watanabe M, Yamamoto N, Ohkoshi N, Nagata H, Kohno Y, Hayashi A. Corticosteroid-responsive asymmetric neuropathy with a myelin protein zero gene mutation. *Neurology*. 2002;59(5):767-9.
 44. Isner JM, Hawley RJ, Weintraub AM, Engel WK. Cardiac findings in Charcot-Marie-Tooth disease. A prospective study of 68 patients. *Arch Intern Med*. 1979;139(10):1161-5.
 45. Ginsberg L, Malik O, Kenton AR, Sharp D, Muddle JR, Davis MB. Coexistent hereditary and inflammatory neuropathy. *Brain*. 2004;127(Pt 1):193-202.
 46. Kaya F, Belin S, Bourgeois P, Micaleff J, Blin O, Fontés M. Ascorbic acid inhibits PMP22 expression by reducing cAMP levels. *Neuromuscul Disord*. 2007;17(3):248-53.
 47. Pareyson D, Schenone A, Fabrizi GM, Santoro L, Padua L, Quattrone A. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-term ascorbic acid treatment in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL): the study protocol [EudraCT no.: 2006-000032-27]. *Pharmacol Res*. 2006;54(6):436-41.
 48. Meyer zu Horste G, Prukop T, Liebetanz D, Mobius W, Nave KA, Sereda MW. Antiprogestosterone therapy uncouples axonal loss from demyelination in a transgenic rat model of CMT1A neuropathy. *Ann Neurol*. 2007;61(1):61-72.
 49. Corrado G, Checcarelli N, Santarone M, Stollberger C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction with PMP22 duplication-based Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cardiology*. 2006;105(3):142-5.
 50. Finsterer J, Ställberger C, Blazek G. Neuromuscular implications in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Int J Cardiol*. 2006;110(3):288-300.
 51. ErentuÄŸ V, BozbuÄŸa N, Akinci E, Yakut C. Charcot-Marie-Tooth syndrome and surgical management for left main coronary artery disease. *J Card Surg*. 2004;19(3):246-7.
 52. MacLeod HM, Culley MR, Huber JM, McNally EM. Lamin A/C truncation in dilated cardiomyopathy with conduction disease. *BMC Med Genet*. 2003;4:4-8.
 53. Sevillano Fernández JA, Paz Fraile A, Cano Ballesteros JC, Villalba García MV, Otero Pérez R, Gilsanz Fernández C. Charcot-Marie-Tooth disease, dilated cardiomyopathy and cardiac conduction disorders. *An Med Interna*. 1994;11(9):455-6.
 54. Rosselot E, Brinck G. Conduction system disease and Charcot-Marie-Tooth syndrome. *Rev Med Chil*. 1989;117(8):914-7.
 55. Sinanović O, Dimitrijević J, Hudić J, Hrnjica M. Charcot-Marie-Tooth disease and stroke. *Med Pregl*. 1992;45(3-4):119-23.
 56. Fernandez-Torre JL, Otero B, Alvarez V, Hernando I, Fernandez-Toral J. De novo partial duplication of 17p associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(5):703-4.