GUÍA CMT

Charcot-Marie-Tooth

Preguntas y respuestas.
Información para pacientes,
familias y profesionales.

GUÍA CMT - Charcot-Marie-Tooth
Preguntas y respuestas
Información para pacientes, familias y profesionales
Coordinado por: Laura Carrera García, Cristina Fuster y Miguel Lyons

Autores:
Berta Estévez
Daniel Natera de-Benito
Carlos Casasnovas
Andrés Nascimento
Amos Ríos
Carlos Ortez
Laura Carrera García
Francesc Palau
Julita Medina Cantillo
Obdulia Moya
Sandra Roca
Daniel León
Lydia de Sena de Cabo
Inmaculada Vilalta Vidal
Maria Cols Roig
Martí Pons Òdena
Javier Sotoca
Jessica Expósito
Yolanda López Felipe

ASEM Aragón (Asociación Aragonesa de Enfermedades Neuromusculares)
Primera edición: 2026

ISBN: 978-84-09-90155-5

Aviso importante: la información contenida en esta guía tiene carácter informativo y educativo. En ningún caso sustituye la valoración, diagnóstico o recomendaciones realizadas por profesionales sanitarios. Ante cualquier duda sobre su situación clínica, consulte siempre con su médico o con el equipo sanitario responsable de su seguimiento.

PRÓLOGO

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) es una de las neuropatías hereditarias más frecuentes y forma parte del amplio grupo de enfermedades neuromusculares. Su impacto en la vida de los pacientes y sus familias puede ser significativo, especialmente cuando el diagnóstico aparece acompañado de incertidumbre y numerosas preguntas.

En muchas ocasiones, el momento del diagnóstico supone el inicio de un proceso de búsqueda de información sobre la enfermedad, su evolución, los síntomas asociados y las posibles opciones de seguimiento y tratamiento. Sin embargo, no siempre resulta sencillo encontrar información clara, rigurosa y accesible que permita comprender la enfermedad y orientarse en el manejo del día a día.

Esta guía nace con el objetivo de ofrecer una herramienta práctica y fiable para pacientes, familias y profesionales interesados en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. A través de un formato de preguntas y respuestas, se abordan los aspectos más relevantes relacionados con la enfermedad: desde su diagnóstico y características clínicas hasta el seguimiento médico, el manejo rehabilitador, las ayudas disponibles y los avances en investigación.

La iniciativa de elaborar esta guía surge también de la experiencia personal de unos padres, Cristina y Miguel que, tras enfrentarse al diagnóstico de la enfermedad en su hijo, identificaron la necesidad de contar con información clara, accesible y contrastada que pudiera ayudar a otras familias que se encuentran en una situación similar. A partir de esta inquietud, y con el impulso de ASEM Aragón (Asociación Aragonesa de Enfermedades Neuromusculares), se puso en marcha este proyecto con el objetivo de reunir en un mismo documento información rigurosa elaborada por profesionales con experiencia en el ámbito de las enfermedades neuromusculares.

El contenido ha sido desarrollado gracias a la colaboración de profesionales sanitarios, investigadores, pacientes y familias, cuyas aportaciones han permitido orientar esta guía hacia las necesidades reales de las personas que conviven con la enfermedad.

Esperamos que esta guía contribuya a mejorar el conocimiento sobre la CMT y a acompañar a pacientes y familias en el proceso de comprensión y manejo de la enfermedad, sirviendo como un recurso de consulta que complemente la información proporcionada por los profesionales sanitarios.

Queremos expresar nuestro agradecimiento a todos los doctores, profesionales y colaboradores que han participado en la elaboración de esta guía por su dedicación, la generosidad al compartir su conocimiento y el trabajo que realizan día a día.

Agradecemos también a los pacientes y a sus familias que han compartido sus experiencias, dudas y perspectivas. Sus aportaciones han sido fundamentales para orientar el contenido de esta guía hacia las necesidades reales de las personas que conviven con la enfermedad.

AUTORES

- Berta Estévez – Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.
- Daniel Natera de-Benito – Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.
- Carlos Casasnovas – Unidad de Neuromuscular. Hospital Universitario de Bellvitge.
- Andrés Nascimento – Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.
- Amos Ríos – Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.
- Carlos Ortez – Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.
- Laura Carrera García – Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.
- Francesc Palau – Investigador Distinguido y Profesor de Investigación CSIC. Grupo de Neuro genética y Medicina Molecular, Centro de Ciencias Genómicas en Medicina, Instituto de Recerca Sant Joan de Déu. Presidente del Comité Científico, Centro Únicas SJD. Hospital Sant Joan de Déu.
- Julita Medina Cantillo – Médico Rehabilitador. Hospital Sant Joan de Déu.
- Obdulia Moya – Fisioterapeuta. Hospital Sant Joan de Déu.
- Sandra Roca – Fisioterapeuta. Hospital Sant Joan de Déu.
- Daniel León – Médico Rehabilitador. Hospital Sant Joan de Déu.
- Lydia de Sena de Cabo – Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Unidad de Neuro-ortopedia. Hospital Sant Joan de Déu.
- Inmaculada Vilalta Vidal – Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Unidad de Raquis. Hospital Sant Joan de Déu.
- Maria Cols Roig – Servicio de Neumología Pediátrica. Unidad de Tratamiento Integral del Paciente Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.
- Martí Pons Òdena – Coordinador UFIS Programa VMD. Hospital Sant Joan de Déu.
- Javier Sotoca – Unidad de Enfermedades Neuromusculares. Servicio de Neurología. Hospital Vall d'Hebron.
- Jessica Expósito – Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.
- Yolanda López Felipe – Trabajadora Social ASEM Aragón.

ÍNDICE

¿QUÉ ES CMT?

1. **¿Qué es CMT?**
   Berta Estévez. Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.
2. **¿Qué síntomas y signos presentan las personas con CMT en la edad pediátrica?**
   Daniel Natera de-Benito. Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.
3. **¿Qué síntomas y signos presentan las personas con CMT en la edad adulta?**
   Carlos Casasnovas. Unidad de Neuromuscular. Hospital Universitario de Bellvitge.
4. **¿Cuándo sospechamos CMT y cómo se diagnostica?**
   Andrés Nascimento. Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.
5. **¿Cuáles son los diferentes tipos de CMT?**
   Amos Ríos. Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.
6. **¿Qué seguimiento médico debe realizar una persona con CMT?**
   Carlos Ortez. Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.

ESTUDIO PERIFÉRICO: NEUROGRAFÍA Y ELECTROMIOGRAFÍA

7. **¿Qué es y qué preparación previa debe realizar el paciente?**
   Laura Carrera García. Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.
8. **¿Qué información nos proporciona el estudio periférico en CMT?**
   Laura Carrera García. Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.

GENÉTICA EN CMT

9. **¿Qué estudios genéticos se realizan en el CMT?**
   Francesc Palau. Investigador Distinguido y Profesor de Investigación CSIC. Grupo de Neurogenética y Medicina Molecular Centro de Ciencias Genómicas en Medicina. Instituto de Recerca Sant Joan de Déu. Presidente, Comité Científico, Centro Únicas SJD. Hospital Sant Joan de Déu.
10. **¿Cómo se hereda el CMT?**
    Francesc Palau. Investigador Distinguido y Profesor de Investigación CSIC. Grupo de Neurogenética y Medicina Molecular Centro de Ciencias Genómicas en Medicina. Instituto de Recerca Sant Joan de Déu. Presidente, Comité Científico, Centro Únicas SJD. Hospital Sant Joan de Déu.
11. **Asesoramiento genético y estudio de familiares.**
    Francesc Palau. Investigador Distinguido y Profesor de Investigación CSIC. Grupo de Neurogenética y Medicina Molecular Centro de Ciencias Genómicas en Medicina. Instituto de Recerca Sant Joan de Déu. Presidente, Comité Científico, Centro Únicas SJD. Hospital Sant Joan e Déu.

MANEJO REHABILITADOR

12. **¿Por qué es importante la rehabilitación y cuándo debe iniciarse?**
    Julita Medina Castillo. Médico Rehabilitador. Hospital Sant Joan de Déu.
13. **¿Qué tipo de ortesis o dispositivos son útiles en personas con CMT?**
    Julita Medina Castillo. Médico Rehabilitador. Hospital Sant Joan de Déu.
14. **Fisioterapia en personas con CMT (Tipo de ejercicios, actividad física y precauciones).**
    Obdulia Moya y Sandra Roca. Fisioterapeutas. Hospital Sant Joan de Déu.
15. **Otras terapias (TENS, EMS…).**
    Daniel León. Médico Rehabilitador. Hospital San Joan de Déu.

MANEJO TRAUMATOLÓGICO

16. **¿Cuál es el manejo traumatológico del pie en CMT?**
    Lydia de Sena de Cabo. Servicio Cirugía Ortopédica y Traumatología. Unidad de Neuro-ortopedia. Hospital Sant Joan de Déu.
17. **¿Qué otras intervenciones traumatológicas pueden ser necesarias en un paciente con CMT?**
    Inmaculada Vilalta Vidal. Servicio Cirugía Ortopédica y traumatológica. Unidad de Raquis. Hospital Sant Joan de Déu.

MANEJO RESPIRATORIO

18. **¿Qué afectación respiratoria pueden presentar las personas con CMT y cuándo sospecharla?**
    Maria Cols Roig. Servicio de Neumología Pediátrica. Unidad de Tratamiento Integral del Paciente Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.
19. **¿Qué tipo de soporte ventilatorio y fisioterapia que puede necesitar un paciente con CMT?**
    Martí Pons Òdena. Coordinador UFIS Programa VMD. Hospital Sant Joan de Déu.

MANEJO NUTRICIONAL

20. **¿Qué recomendaciones dietéticas debe seguir un paciente afecto de CMT?**
    Laura Carrera García. Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.
21. **Función bulbar. ¿Cuándo sospechar problemas en la función bulbar y cómo debemos manejarlos?**
    Laura Carrera García. Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.

HÁBITOS DE VIDA Y PRECAUCIONES

22. **¿Cuáles son los hábitos de vida recomendables en personas con CMT?**
    Julita Medina Cantillo. Médico Rehabilitador. Hospital San Joan de Déu.
23. **¿Existen medicaciones prohibidas o no recomendables para los pacientes con CMT?**
    Laura Carrera García. Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.

TRATAMIENTO DEL CMT Y AVANCES TERAPÉUTICOS

24. **¿Qué fármacos pueden ser necesarios en el manejo del CMT?**
    Javier Sotoca. Unidad de Enfermedades Neuromusculares. Servicio de Neurología. Hospital Vall d'Hebron.
25. **¿Qué avances existen a nivel preclínico en el tratamiento del CMT?**
    Francesc Palau. Investigador Distinguido y Profesor de Investigación CSIC. Grupo de Neurogenética y Medicina Molecular Centro de Ciencias Genómicas en Medicina. Instituto de Recerca Sant Joan de Déu. Presidente, Comité Científico, Centro Únicas SJD. Hospital Sant Joan de Déu.
26. **¿Qué avances existen a nivel de ensayos clínicos?**
    Jessica Expósito. Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.

AYUDAS O PRESTACIONES PARA PERSONAS CON CMT

27. **Ayudas o prestaciones para personas con CMT.**
    Yolanda López Felipe. Trabajadora Social ASEM Aragón.
28. **Enlaces de interés.**
    Yolanda López Felipe. Trabajadora Social ASEM Aragón.
    Centros CSUR, ensayos clínicos, asociaciones, enlace recursos ejercicios rehabilitación.

PREGUNTAS FRECUENTES

¿QUÉ ES CMT?

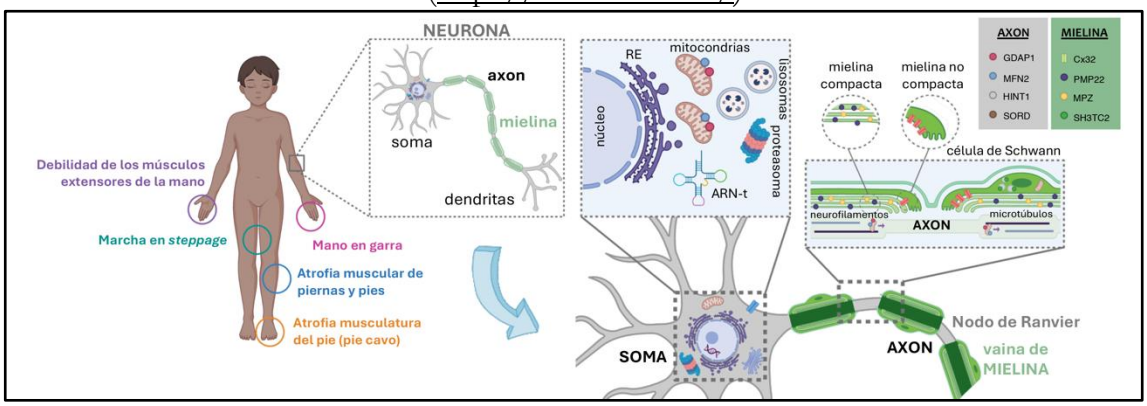
1. ¿Qué es CMT?

Berta Estévez. Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), también conocida como neuropatía hereditaria motora y sensitiva (NHMS) es el tipo de neuropatía hereditaria más común. Se trata por tanto de una enfermedad genética hereditaria. Su prevalencia es de 1 en 2500. En la enfermedad de CMT, se produce una afectación de los nervios periféricos, alterando los axones que forman las neuronas o la mielina (el material que las recubre) (Figura 1). Los síntomas suelen aparecen en las dos primeras décadas de la vida y los de tipo motor son los más relevantes. Inicialmente surge una debilidad de tipo distal con pies planos-valgos, hiporreflexia/arreflexia y, posteriormente, aparecen otros síntomas clásicos: atrofia de la musculatura del pie (que conlleva la formación del pie cavo), dedos en garra, marcha en *steppage* (pie colgante) o equina. También puede haber debilidad de los músculos que permiten extender la mano. Es importante tener en cuenta que, según el gen (o proteína) responsable, el curso de la clínica y la gravedad de la enfermedad pueden variar.

Diversos estudios científicos han permitido identificar más de 90 proteínas que, cuando se alteran, pueden dar lugar a los diferentes tipos de CMT. Sin embargo, algunas son más comunes que otras. En general, la alteración de estas proteínas impacta en procesos celulares como el procesamiento del ARN (*HINT1*), la síntesis de compuestos o señalización celular (*SORD2, SH3TC2*), en el correcto funcionamiento de la mitocondria (*MFN2, GDAP1*) o en el mantenimiento de la mielina (*MPZ, PMP22, Cx32*).

Figura 1. La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth: visión macro y microscópica. Ilustración creada con BioRender (https://biorender.com/).



Bibliografía

1. Estévez-Arias B, et al. Genetic approaches and pathogenic pathways in the clinical management of Charcot-Marie-Tooth disease. J Transl Genet Genomics 2022; 6:333-352. doi: 10.20517/jtgg.2022.04
2. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth Hereditary Neuropathy Overview. 1998 Sep 28 [Updated 2024 Apr 25]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1358/

2. ¿Qué síntomas y signos presentan las personas con CMT en la edad pediátrica?

Daniel Natera de-Benito. Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.

El Charcot-Marie-Tooth (CMT) afecta a los nervios periféricos y los principales síntomas y signos a los que da lugar son debilidad muscular y deterioro de la sensibilidad. En la edad pediátrica, los síntomas pueden manifestarse de diversas maneras, pero algunos signos son particularmente frecuentes y pueden facilitar la sospecha y el diagnóstico precoz del CMT.

Uno de los síntomas más característicos de la CMT en niños es la debilidad muscular, que generalmente afecta sólo a los pies en las primeras etapas. Esto puede manifestarse como dificultad para caminar o correr, pero también como problemas para mantener el equilibrio. Los niños con CMT a menudo tienen algunas dificultades para levantar los pies al caminar, lo que da lugar a tropiezos y caídas más frecuentes que los observados en otros niños de su edad. Algunos pacientes pueden presentar limitación de la marcha principalmente por la falta de equilibrio, por lo que necesitan el apoyo de muletas o caminadores con el tiempo.

Además de la debilidad muscular, muchos niños con CMT tienen unos pies cavos, con un puente muy marcado. Esto se debe a la atrofia de los músculos del pie. Esta atrofia con frecuencia se hace más evidente con el paso del tiempo, aumentando el puente a medida que progresa la enfermedad.

Otro síntoma común de la CMT en la infancia es la pérdida de sensibilidad en los pies y las piernas. Esto puede manifestarse como entumecimiento, hormigueo o sensación de ardor en estas áreas. La disminución de la sensibilidad puede dificultar la detección de lesiones en los pies, lo que aumenta el riesgo de úlceras o lesiones por falta de cuidado adecuado.

Algunos niños con CMT también pueden experimentar problemas en las manos, como debilidad muscular y dificultad para realizar tareas que requieren destreza fina, como abotonarse la ropa o escribir a mano. Estos síntomas pueden volverse más evidentes a medida que el niño crece y se vuelve más activo físicamente.

Es importante tener en cuenta que los síntomas de la CMT pueden variar ampliamente entre diferentes niños y pueden progresar lentamente con el tiempo. Algunos niños pueden experimentar síntomas leves que apenas afectan su calidad de vida, mientras que otros pueden experimentar discapacidades más significativas que requieren intervenciones.

La identificación precoz de estos síntomas es muy útil para diagnosticar la enfermedad, garantizar un manejo adecuado y mejorar la calidad de vida del niño afectado.

Bibliografía

1. Yiu EM, et al. Clinical practice guideline for the management of paediatric Charcot-Marie-Tooth disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022 May;93(5):530-538. doi: 10.1136/jnnp-2021-328483. Epub 2022 Feb 9.
2. Pisciotta C, Shy ME. Hereditary neuropathy. Handb Clin Neurol. 2023;195:609-617. doi: 10.1016/B978-0-323-98818-6.00009-1. PMID: 37562889.
3. Tazir M, et al. Hereditary motor and sensory neuropathies or Charcot-Marie-Tooth diseases: an update. J Neurol Sci. 2014 Dec 15;347(1-2):14-22. doi: 10.1016/j.jns.2014.10.013. Epub 2014 Oct 16

4. Pipis M, et al. Next-generation sequencing in Charcot-Marie-Tooth disease: opportunities and challenges. Nat Rev Neurol. 2019 Nov;15(11):644-656. doi: 10.1038/s41582-019-0254-5. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31582811.

3. ¿Qué síntomas y signos presentan las personas con CMT en la edad adulta?

Carlos Casasnovas. Unidad de Neuromuscular. Hospital Universitario de Bellvitge.

El CMT se caracteriza por una gran heterogeneidad clínica y genética. Por un lado, los pacientes con CMT pueden presentar un fenotipo común o clásico y, por otro, pueden añadirse signos y síntomas específicos del gen que produce la CMT. En el caso del fenotipo clásico, los síntomas suelen aparecer en la primera o segunda década de la vida, siendo frecuente que la CMT1 se presente a edades más tempranas y la CMT2 a edades más avanzadas. Las manifestaciones iniciales suelen afectar a las extremidades inferiores, con debilidad y atrofia muscular progresiva de los músculos distales. Esto provoca dificultad para correr y caminar de puntillas y de talón, y caídas frecuentes. La afectación inicial de la dorsiflexión de los pies puede hacer que el paciente tenga tendencia a andar de puntillas. Con el paso de los años, la enfermedad suele progresar y afectar a las extremidades superiores, lo que provoca problemas en habilidades como escribir o abrocharse los botones. La debilidad y la atrofia de los músculos intrínsecos del pie provocan deformidades como el pie cavo, los dedos en garra y la retracción del tendón de Aquiles. La presencia de pie cavo es habitual, aunque durante los primeros 2 años el signo predominante puede ser el pie plano valgo hipotónico. A medida que la enfermedad progresa, los músculos distales de las piernas y los del tercio inferior del muslo pueden presentar atrofia. Estos pacientes también pueden presentar signos sensoriales, principalmente alteraciones de la sensibilidad táctil y a las vibraciones, aunque es poco frecuente la clínica sensitiva positiva (tal como hormigueos). Los reflejos de estiramiento muscular pueden estar reducidos o ausentes, especialmente en las extremidades inferiores. Son poco frecuentes: neuropatías craneales, incluidos los pares craneales bajos (produciendo disartria); temblor; afectación de esfínteres; calambres musculares y contracturas; o las afectaciones del sistema nervioso central, como alteraciones del lenguaje, retraso psicomotor o déficits de atención.

Los pacientes con CMT refieren con frecuencia dolor neuropático, mecánico, fatiga y calambres.

Bibliografía

1. Pareyson D, et al. Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. Neuromol Med.2006;8:3—22, 8:1-2:3.
2. Reilly MM, Shy ME. Diagnosis and new treatments in genetic neuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80:1304—14
3. Berciano J, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: a review with emphasis on the pathophysiology of pes cavus. Rev Esp Cir OrtopTraumatol. 2011;55:140—50.
4. Laura M, et al. Prevalence and orthopedic management of foot and ankle deformities in Charcot-Marie-Tooth disease. Muscle Nerve. 2018;57:255—9,
5. Al-Mateen M, et al. The central nervous system phenotype of X-linked Charcot-Marie-Tooth dis-ease: a transient disorder of children and young adults.J Child Neurol. 2014;29:342—8,

6. Sivera Mascaró R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Charcot-Marie-Tooth disease. Neurologia (Engl Ed). 2024 Mar 1:S2173-5808(24)00047-6.
7. Attal N, Bouhassira D. Advances in the treatment of neuropathic pain. Curr Opin Neurol. 2021;34:631 7
8. Young G. Leg cramps. BMJ Clin Evid. 2015;2015:1113. PMID:25970567; PMCID: PMC4429847.53.

4. ¿Cuándo sospechamos CMT y cómo se diagnostica?

Andrés Nascimento. Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.

La sospecha de CMT dependerá en gran medida de la edad de aparición de los síntomas. Durante la edad pediátrica por lo general, son los padres quienes refieren la alteración de la marcha, torpeza motriz, caídas frecuentes, falta de equilibrio o alteración en la forma del pie. En los adultos, los signos y síntomas son variables y han sido descritos en el apartado anterior. En ambos casos, los antecedentes familiares son clave en la orientación diagnóstica y en algunos casos se recomienda la exploración del resto de miembros de la familia.

Varios hallazgos inespecíficos pueden sugerir la presencia de CMT, que podemos resumir en: 1) antecedentes familiares de la enfermedad; 2) aparición en la infancia; 3) curso lentamente progresivo y 4) presencia de deformidades esqueléticas, como el pie cavo. A pesar de la gran heterogeneidad genética de la enfermedad, los pacientes con CMT pueden presentar un fenotipo común o clásico.

Una vez que tenemos la sospecha de CMT en base a la historia clínica y los antecedentes familiares, es muy importante realizar una exploración física completa. Las pruebas complementarias que permiten confirmar el diagnóstico de una neuropatía (enfermedad del nervio) es el estudio electromiográfico y neurográfico. Este estudio permite además clasificar el tipo de neuropatía, en base a la velocidad de conducción de los nervios explorados (axonal, intermedia o desmielinizante) y al tipo de nervio afectado (motor o sensitivo).

Finalmente, el último paso en el diagnóstico del CMT es la confirmación genética. Existen diferentes técnicas para el estudio de los diferentes genes asociados a CMT y la orientación del estudio genético se basará en la clínica, los antecedentes familiares y el estudio neurofisiológico. Actualmente, las nuevas técnicas de secuenciación masiva han permitido estudiar de forma simultánea múltiples genes, lo que ha facilitado la confirmación diagnóstica de un mayor número de pacientes y el descubrimiento de nuevos genes.

En resumen, la sospecha de CMT se basa en la combinación de signos y síntomas clínicos típicos, junto con una historia familiar de neuropatía. El diagnóstico definitivo se logra a través de pruebas electrofisiológicas y genéticas, que ayudan a confirmar la presencia de la enfermedad y a identificar el subtipo específico de CMT.

Bibliografía

1. Pareyson D, et al. Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. Neuromol Med.2006;8:3—22, 8:1-2:3.
2. Reilly MM, Shy ME. Diagnosis and new treatments in genetic neuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80:1304—14

3. Berciano J, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: a review with emphasis on the pathophysiology of pes cavus. Rev Esp Cir OrtopTraumatol. 2011;55:140—50.
4. Sivera Mascaró R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Charcot-Marie-Tooth disease. Neurologia (Engl Ed). 2024 Mar 1:S2173-5808(24)00047-6.

5. ¿Cuáles son los diferentes tipos de CMT?

Amos Ríos. Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.

La clasificación histórica de CMT ha sido modificada con los años y se basa en la velocidad de conducción (VC sería la rapidez con la que un impulso eléctrico viaja a lo largo de un nervio) obtenida en el estudio neurofisiológico (de tipo axonal (Ax), desmielinizante (De) o intermedia (In)), el patrón de herencia (autosómico dominante, autosómico recesiva, ligada al cromosoma X, mitocondrial, esporádica), la edad de inicio de los síntomas y el gen o genes implicados (Tabla 1).

Las formas desmielinizantes dominantes y recesivas se clasifican como CMT tipo 1 (CMT1) y tipo 4 (CMT4), respectivamente. Las formas axonales dominantes y recesivas se clasifican como CMT tipo 2 (CMT2) y CMT2 autosómica recesiva (AR-CMT2).

La correlación fenotipo-genotipo tiene cada vez mayor importancia, por eso se está implementando el uso de una nueva clasificación presentada en el 6th International Charcot-Marie-Tooth and Related Neuropathy Consortium Meeting (CMTR), aunque su uso todavía no se ha generalizado (Figura 2).

El tipo CMT1A debido a duplicaciones en el gen *PMP22* (AD-CMTde-PMP22dup) supone el 70% de los casos de CMT y es el más frecuente. Le siguen en frecuencia el CMT ligado al cromosoma X (XLCMTin-GJB1) y CMT2A (AD-CMTax-MFN2). Describimos a continuación con más detalle los tipos de CMT más frecuentes:

El CMT1A se debe a la duplicación del gen *PMP22* de herencia autosómica dominante (AD-CMTde-PMP22dup) que provoca un daño en la estabilización y compactación de la mielina y origina una neuropatía sensitivomotora desmielinizante. En general, su progresión es más lenta en comparación con otras formas de CMT, con mayor afectación de los miembros inferiores que de los superiores. La mayoría de los pacientes permanecen ambulantes durante toda la vida, aunque existe variabilidad en la progresión.

Las mutaciones puntuales en *PMP22* se expresan en formas clínicas más graves y se engloban en el síndrome de Déjerine-Sottas. Por el contrario, la deleción del gen *PMP22* ocasiona la neuropatía hereditaria sensible a la presión (NHSP), que cursa con episodios de parálisis desencadenados por la compresión sobre los puntos nerviosos anatómicamente más expuestos.

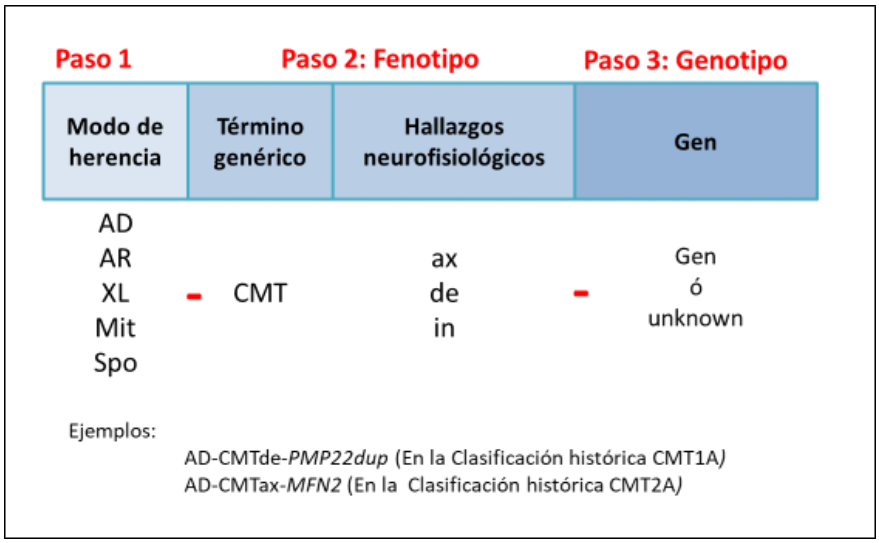
El CMT2A se caracteriza por una neuropatía axonal secundaria a mutaciones en el gen de la mitofusina (*MFN2),* relacionado con la fusión mitocondrial. De herencia autosómica dominante en la mayoría de los casos (AD-CMTax-MFN2), es la principal causa de CMT2 y presenta un fenotipo clínico muy amplio. En general, se caracteriza por una mayor atrofia en la musculatura de los miembros inferiores que CMT1A. Puede acompañarse de hipoacusia neurosensitiva, atrofia óptica y, en algunos casos, atrofia del cerebelo, paraparesia espástica (signos piramidales, hipertonía, hiperreflexia) y déficit cognitivo.

El CMTX1 se caracteriza por una neuropatía con VC en el rango intermedio, patrón de herencia dominante ligado al cromosoma X y se debe a mutaciones en *GJB1*, que codifica la proteína conexina 32 (XL-CMTin-GJB1). Es la causa más frecuente de CMT ligado al cromosoma X. Los varones presentan una clínica más grave que las mujeres y puede iniciarse ya en la infancia o la adolescencia con manifestaciones sistémicas como sordera, cataratas, déficit cognitivo y afectación intermitente de la sustancia blanca del sistema nervioso central. La enfermedad de Déjerine-Sottas (antes denominada CMT3) se trata de una forma rara y grave de neuropatía caracterizada por hipomielinización congénita, VC muy reducidas (< 12 m/s) e inicio muy temprano. Algunos de los genes relacionados son *PMP22* (mutación puntual), *MPZ, ERG2, PRX*, con diferentes formas de herencia.

Tabla 1. Clasificación clásica de los tipos de enfermedad de Charcot- Marie-Tooth (CMT). Basada en el patrón de herencia (autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X, mitocondrial, esporádica); la VC de tipo axonal (Ax), desmielinizante (De) o intermedia (In); la descripción del fenotipo, y el nombre del gen o genes implicados. Tabla adaptada de Carrera García L, et al.

Desmielinizante		Axonal	Intermedio
AD CMT1 **Tipo CMT/Gen**	**AR CMT2** Tipo CMT/Gen		**AD CMT-DI** Tipo CMT/Gen
CMT1A *PMP22* **CMT1B *MPZ*** **CMT1C *LITAF*** **CMT1D *EGR2*** **CMT1E *PMP22*** **CMT1F *NEFL*** **CMT1 *FBLN5*** **CMT1G *PMP2*** **CMT1J *ITPR3***	CMT2A *MFN2* CMT2B *RAB7* CMT2C *TRPV4* CMT2D *GARS* CMT2E *NEFL* CMT2F *HSPB1 (HSP27)* CMT2G Desconocido CMT2H/2K *GDAP1* CMT 2I/2J *MPZ* CMT2L *HSPB8 (HSP22)* CMT2M *DNM2*	CMT2N *AARS* CMT2O *DYNC1H1* CMT2P *LRSAM1* CMT2Q *DHTKD1* CMT2R TRIM2 CMT2S *GHMBP2* CMT2T *MME* CMT2X *ALS5/SPG11/KIAA8140* CMT2Z *MORC2*	CMTDIA *Desconocido* CMTDIB *DNM2* CMTDIC *YARS* CMTDID *MPZ* CMTDIE *IFN2* CMTDIF *GNB4*
			AR CMT-RI
			CMTRIA GDAP1 CMTRIB *KARS* CMTRIC *PLEKHG5* CMTRID *COX6A1*
AR CMT4 **Tipo CMT/Gen**	**AR CMT2** Tipo CMT/Gen		**CMTX ligado X** Tipo CMT/Gen
CMT4A *GDAP1* **CMT4B-1 *MTMR2*** **CMT4B-2 *MTMR13(SBF2)*** **CMT4C *SH3TC2*** **CMT4D *NDRG1*** **CMT4E *EGR2*** **CMT4F *PRX*** **CMT4G *HK1*** **CMT4H *FGD4*** **CMT4J *FIG4***	AR CMT 2A *LMNA* AR CMT 2B *MED25 (ACID1)* AR-CMT 2C *NEFL* AR CMT2D *GDAP1* AR CMT2E *LRSAM1*		CMTX1 *GJB1* CMTX2 *locus Xp22.2* CMTX3 Desconocido CMTX4 *AIFM1* CMTX5 *PRPS1* CMTX6 *PDK3*
DEJERINE-SOTTAS: CMT3			
Patrón herencia heterogéneo *PMP22, MPZ, ERG2,PRX*			

Figura 2. Diagrama que explica la denominación y clasificación de las diferentes formas de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) propuestas por el *6th International Charcot-Marie-Tooth and Related Neuropathy Consortium*. AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; XL: ligado al cromosoma X; Mit: mitocondrial; Spo: forma esporádica; ax: axonal; de: desmielinizante; in: intermedio; *unknown*: desconocido. Figura adaptada de Carrera-García L, et al.



Bibliografía

1. Carrera-García L, Nascimento A. Neuropediatría. Fundamentos Prácticos. Polineuropatías agudas y crónicas. Capítulo 57, pp. 828–840. 1ª Edición marzo 2023. ISBN 9789500696968
2. McCray BA, et al. Axonal Charcot-Marie-Tooth Disease: from Common Pathogenic Mechanisms to Emerging Treatment Opportunities. Neurotherapeutics, 18(4), 2269–2285. https://doi.org/10.1007/s13311-021-01099-2
3. Pisciotta C, et al. (2021). Challenges in treating charcot-marie-tooth disease and related neuropathies: Current management and future perspectives. Brain Sciences, 2021, 11(11). https://doi.org/10.3390/brainsci11111447
4. Beloribi-Djefaflia, S. A. (2023). Treatment of Charcot-Marie-Tooth neuropathies. Rev Neurol, 2023 (Paris)., 179(February). https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.11.006

6. ¿Qué seguimiento médico debe realizar una persona con CMT?

Carlos Ortez. Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.

El objetivo fundamental del seguimiento clínico integral de los pacientes con CMT se debe enfocar en la prevención e identificación temprana de signos y síntomas, por tanto, la atención médica multidisciplinar se debe sustentar en los siguientes puntos:

- Edad de inicio de los síntomas.
- El grado de afectación clínico (leve, moderado o grave).

- La evolución a lo largo del tiempo.
- Aparición de otras manifestaciones clínicas o complicaciones.

Según los puntos anteriores se deben realizar de forma rutinaria visitas médicas con las siguientes especialidades: neuropediatría o neurología de adultos (según la edad), rehabilitación, traumatología y fisioterapia. Dependiendo de la evolución clínica, según el tipo de CMT, se pueden añadir otras especialidades como neumología, oftalmología, nutrición/gastroenterología, urología, psiquiatría/psicología, genética, terapia ocupacional, educación especial, etc.

La frecuencia de las visitas dependerá de la condición clínica y edad del paciente. Si el seguimiento es rutinario sin ninguna complicación asociada, en general se programan las visitas sucesivas cada seis y/o doce meses con las especialidades de neurología, rehabilitación y traumatología. Desde rehabilitación se coordina con los fisioterapeutas el trabajo a realizar que, según la condición del paciente, puede ser fisioterapia activa o sólo pautas y recomendaciones a realizar a nivel domiciliar.

Lo fundamental en el seguimiento integral de los pacientes con CMT es actuar de forma preventiva y valorar la evolución particular de cada paciente. Por tanto, la periodicidad de visitas, los profesionales y el tipo de intervenciones a ejecutar tiene que ser dinámico según la condición clínica del paciente.

Es importante recalcar que según la evolución y edad del paciente el protagonismo de los diferentes profesionales puede variar. Por ejemplo, en la edad pediátrica el neuropediatra es una figura principal en el seguimiento clínico. Sin embargo, dependiendo del tipo de CMT y la evolución de la enfermedad, en la edad adulta probablemente sea el médico rehabilitador el que juega un papel protagonista. No obstante, es necesario un seguimiento periódico (al menos anual) por las diferentes especialidades principales involucradas en el manejo de los pacientes con CMT.

Bibliografía

1. Yiu EM, Bray P, et al. Clinical practice guideline for the management of paediatric Charcot-Marie-Tooth disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022 May;93(5):530-538.
2. Sivera Mascaró R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Charcot-Marie-Tooth disease. Neurologia (Engl Ed). 2024 Mar 1:S2173-5808(24)00047-6.

ESTUDIO PERIFÉRICO: NEUROGRAFÍA Y ELECTROMIOGRAFÍA

7. ¿Qué es y qué preparación previa debe realizar el paciente?

Laura Carrera García. Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.

El estudio electromiográfico y neurográfico es una de las herramientas más útiles para la orientación diagnóstica de los pacientes con sospecha de enfermedades neuromusculares. Permite conocer la funcionalidad de los distintos componentes del sistema nervioso periférico, permitiendo de esta forma caracterizar y localizar la alteración en los diferentes niveles: afectación de la motoneurona, del axón del nervio periférico, alteración de la mielina del nervio periférico, alteración de la unión neuromuscular o de la fibra muscular. Para ello se utilizan una serie de equipos electrónicos y eléctricos, que recogen los potenciales eléctricos, los amplifican y los graban.

El electroneurograma (ENG) y electromiograma (EMG) son pruebas diagnósticas que sirven para valorar el correcto funcionamiento del nervio y del músculo.

El ENG mide la velocidad de conducción de un impulso eléctrico a través de un nervio. Para ello se aplican sobre determinados puntos de la piel electrodos adhesivos (pegatinas) y se aplica un estímulo eléctrico (hormigueo).

El EMG utiliza un electrodo en forma de aguja que se introduce directamente en un músculo y registra la actividad eléctrica en ese músculo.

Es una prueba mínimamente invasiva, que no precisa anestesia ni requiere observación o reposo tras la misma, y en la que el paciente puede percibir una leve molestia. Se realiza de forma adaptada y específica según las características del paciente. En la población pediátrica, el grado de colaboración durante el estudio no siempre es óptimo, y es importante adaptar la técnica y ayudar a que el niño esté tranquilo (se recomienda usar chupete, biberón u otros objetos que ayuden al niño a estar relajado). El objetivo es obtener la máxima información siendo lo menos invasivo posible.

La duración de la prueba suele ser entre 30-45 minutos. Incluye entrevista clínica, preparación y registro.

Para realizar la prueba, es importante acudir con ropa cómoda que permita descubrir brazos y piernas, y evitar el uso de cremas u otros productos sobre la piel. No es necesario acudir en ayunas y puede tomar su medicación habitual.

Figura 3. Equipo utilizado para la realización de ENG y EMG.

Bibliografía

1. Gutiérrez-Rivas E, et al. Manual de Electromiografía Básica para Neurólogos. 3 Edición, abril 2021. ISBN 9788418576232.
2. Sivera Mascaró R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Charcot-Marie-Tooth disease. Neurologia (Engl Ed). 2024 Mar 1:S2173-5808(24)00047-6.

8. ¿Qué información nos proporciona el estudio periférico en CMT?

Laura Carrera García. Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.

Los estudios de electroneurograma constituyen una de las piezas claves en el diagnóstico de CMT junto con la clínica y antecedentes familiares. No sólo nos permiten confirmar la sospecha diagnóstica de CMT, si no que sirven para la clasificación y valoración de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en el CMT.

El estudio neurofisiológico debe realizarse de forma detallada incluyendo nervios sensitivos y motores de los miembros superiores e inferiores, examinando los segmentos nerviosos proximales y distales.

Permite confirmar la presencia de neuropatía y clasificarla en axonal, desmielinizante o intermedia. Según los hallazgos del estudio neurofisiológico se clasificarán los diferentes tipos de CMT:

-CMT en rango desmielinizante: con velocidades de conducción (VC) < 38 m/s, latencias distales alargadas y potenciales musculares evocados (PME) de aspecto disgregado. Los pacientes con estas características y una herencia dominante se considerarán afectos de CMT1, mientras que los de herencia recesiva se considerarán CMT4. Con los años debido a la progresión de la enfermedad puede objetivarse una reducción de la amplitud de los PME provocada por un daño axonal secundario.

-CMT en rango axonal: con VC > 40 m/s, latencias distales normales y PME con amplitud disminuida tanto en nervios sensitivos como motores. Los pacientes con estas características se considerarán afectos de CMT2 y podrán ser catalogados según el tipo de herencia como dominantes o recesivos. Debemos tener en cuenta que, en estadios avanzados de degeneración axonal, las velocidades distales pueden estar enlentecidas debido a la pérdida de fibras grandes mielinizadas.

-CMT en rango intermedio: con VC con valores intermedios entre 35 y 45 m/s. Dentro de este grupo, la entidad más relevante la constituye el CMTX1, que asocia una herencia ligada al cromosoma X. Los CMT en rango intermedios presentan una combinación de cambios desmielinizantes y axonales a nivel histológico, lo que explicaría este patrón mixto.

El electromiograma (EMG) permite detectar los signos de denervación y afectación neuronoaxonal y complementa la fisiopatología de la neuropatía.

El estudio periférico constituye, por lo tanto, una prueba clave en la confirmación de la sospecha clínica de CMT, ya que ayuda a orientar los estudios genéticos y permite realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades diferentes a CMT.

Bibliografía

1. Gutiérrez-Rivas E, et al. Manual de Electromiografía Básica para Neurólogos. 3 Edición, abril 2021. ISBN 9788418576232.
2. Carrera-García L, Nascimento A. Neuropediatría. Fundamentos Prácticos. Polineuropatías agudas y crónicas. Capítulo 57, pp. 828–840. 1ª Edición Marzo 2023. ISBN 9789500696968
3. Sivera Mascaró R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Charcot-Marie-Tooth disease. Neurologia (Engl Ed). 2024 Mar 1:S2173-5808(24)00047-6.

GENÉTICA EN CMT

9. ¿Qué estudios genéticos se realizan en el CMT?

Francesc Palau. Investigador Distinguido y Profesor de Investigación CSIC. Grupo de Neurogenética y Medicina Molecular Centro de Ciencias Genómicas en Medicina. Instituto de Recerca Sant Joan de Déu. Presidente, Comité Científico, Centro Únicas SJD. Hospital Sant Joan de Déu.

Las pruebas genéticas que se emplean para el diagnóstico y asesoramiento genético de la enfermedad CMT permiten analizar directamente un gen y sus variantes genéticas o bien el conjunto de genes relacionados con las neuropatías genéticas.

1. El primer estudio a realizar, especialmente cuando se diagnostica una neuropatía desmielinizante, es el análisis del locus CMT1A/NHPP del cromosoma 17p11.2. Este análisis permite detectar la duplicación de 1,4 Mb (megabases) que causa la forma CMT1A, que es la más frecuente de la enfermedad, y la deleción de idéntico tamaño, responsable de la neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión (NHPP). El análisis del locus se realiza mediante la prueba de MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), si bien hay otras pruebas útiles como la segregación familiar de polimorfismos tipo microsatélite.
2. En el caso de que la prueba sea negativa o que se trate de una forma axonal de CMT, se han de analizar el conjunto de genes CMT. Esto se puede realizar mediante secuenciación masiva de los nucleótidos de ADN (también conocida como NGS o *Next Generation Sequencing*) que, habitualmente, se hace con la tecnología de secuencias cortas (SRS, *short read sequencing*). A las secuencias obtenidas se les aplican protocolos bioinformáticos, que permiten identificar y filtrar las variantes genéticas en el conjunto de las secuencias de los genes y, específicamente, los genes CMT. Se puede secuenciar la región codificante de los genes, esto es, el exoma; o todo el genoma, incluyendo regiones codificantes y no codificantes de los genes y las regiones intergénicas. Las pruebas serían:
    a. Panel de genes: exomas exclusivos de genes CMT
    b. Exoma clínico: exoma de genes que causan enfermedad y análisis únicamente de los genes CMT
    c. Exoma completo y análisis de los genes CMT
    d. Genoma completo (sólo en casos seleccionados, ya que no siempre es accesible).
3. Si no se obtiene ningún resultado con el análisis del genoma completo, se pueden realizar otros estudios dentro del campo de la investigación clínica translacional como es la secuenciación de ADN de lecturas largas (LRS, *long read sequencing*). Esta permite detectar variantes estructurales del genoma. También se puede realizar un análisis del ARN.
4. En el caso de que se conozca cuál es la mutación (o mutaciones) que causa la neuropatía CMT en la familia, se puede hacer el análisis directo de la misma mediante secuenciación Sanger.

Cada uno de estos pasos permite aumentar la tasa diagnóstica de las neuropatías CMT.

Las pruebas genéticas se pueden realizar en ADN (o ARN), procedente de cualquier tejido de la persona (leucocitos de la sangre, saliva, mucosa yugal). En el caso de medicina reproductiva, el ADN puede proceder de biopsia coriónica o de amniocitos del líquido

amniótico en el contexto del diagnóstico prenatal, o de biopsia de una célula del embrión en fase de blastocito para el diagnóstico genético preimplantatorio tras fecundación in vitro.

Bibliografía

1. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth Hereditary Neuropathy Overview. 1998 Sep 28 [Updated 2024 Apr 25]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1358/
2. Charcot-Marie-Tooth Association (CMTA). CMT: Genética y Herencia. Disponible en: https://www.cmtausa.org/espanol/cmt-genetica-y-herencia/ (consultado el 6 de julio de 2024)
3. Estévez-Arias B, et al. Genetic approaches and pathogenic pathways in the clinical management of Charcot-Marie-Tooth disease. J Transl Genet Genomics 2022; 6:333-352. doi: 10.20517/jtgg.2022.04
4. Palau Martínez F, Garrabou Tornos G. Enfermedades monogénicas raras. En: Farreras/Rozman Medicina Interna, 20ª ed. Rozman C y Cardellach F eds. Elsevier, Barcelona, pp. 1236-1250, 2024

10. ¿Cómo se hereda el CMT?

Francesc Palau. Investigador Distinguido y Profesor de Investigación CSIC. Grupo de Neurogenética y Medicina Molecular Centro de Ciencias Genómicas en Medicina. Instituto de Recerca Sant Joan de Déu. Presidente, Comité Científico, Centro Únicas SJD. Hospital Sant Joan de Déu.

Las neuropatías hereditarias, en general conocidas como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), son trastornos que afectan los nervios periféricos y se transmiten a la descendencia según las leyes de la herencia mendeliana.

Antes de explicar bien la herencia monogénica que sigue las leyes de Mendel es conveniente definir varios conceptos:

Cromosoma: es una estructura alargada del núcleo de la célula, visible durante la división celular, conocida como mitosis (meiosis en las células reproductivas), que está conformada de cromatina y contiene ADN y los genes que lo constituyen.

Gen: es la unidad de la herencia; en términos moleculares es la secuencia del ADN que codifica un producto funcional, normalmente una proteína.

Locus: es la posición que ocupa un gen en un cromosoma; normalmente hay diversas formas del gen (los alelos) que pueden ocupar el locus.

Alelo: es una de las variantes representativas de un gen o de una secuencia de ADN en un locus determinado. Podemos reconocer los alelos normales o salvajes (que ejecutan las funciones vitales) y los alelos mutantes con efecto patogénico y condicionan la aparición de la enfermedad genética.

Variante genética: es cada una de las versiones alternativas del gen; algunas son variantes polimórficas benignas y otra son patogénicas o mutaciones; es equivalente al concepto de alelo.

El tipo de herencia tiene que ver con dos hechos: (i) en qué cromosoma se encuentra el gen mutado en una persona y familia concreta y (ii) que el gen mutado domine o no sobre el gen normal o salvaje. En las células somáticas (todas las células excepto la germinales: espermatocitos y ovocitos), el número normal de cromosomas en la especie humana es de 46. Esto es: 23 pares de cromosomas homólogos. 44 de ellos son autosomas y 2 de ellos (los cromosomas X e Y) son gonosomas o cromosomas sexuales.
Los individuos tenemos dos alelos para cada gen autosómico. Las mujeres tienen dos alelos en cada gen localizado en el cromosoma X. Los varones tienen un solo alelo en cada gen de su único cromosoma X.
Se han descrito más de 90 genes causantes de la enfermedad CMT y otras neuropatías relacionadas. En función de los conceptos indicado en los puntos previos, estos genes pueden transmitirse a la decendencia con herencia: autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X recesiva y ligada al cromosoma X parcialmente dominante.

Las características de cada una de estas formas de herencia son:

Autosómica dominante:

- El individuo heterozigoto (con una sola mutación) manifiesta los síntomas clínicos
- Herencia vertical: afectados en todas las generaciones de la familia. El paciente casi siempre tiene un progenitor afectado, a excepción de los casos *de novo* (aparecen por primera vez en la familia)
- Se afectan por igual varones y mujeres
- Riesgo de recurrencia del 50% en cada gestación
- Los individuos sanos no transmiten el rasgo
- Puede haber penetrancia incompleta, expresividad variable
- Mosaicismo somático: mutación *de novo* en una célula postzigótica

Autosómica recesiva:

- El efecto fenotípico sólo es observado en los individuos que portan dos mutaciones idénticas (homozigotos) o diferentes (heterozigoto compuesto) en el mismo gen (herencia bialélica)
- Herencia horizontal: afectados en la misma generación (fratría)
- La tasa de consanguinidad entre los progenitores puede ser mayor que en la población general
- Se afectan por igual varones y mujeres
- Riesgo de recurrencia del 25% en cada gestación

Ligada al X recesiva:

- Mayoritariamente, la herencia ligada al X es recesiva, de modo que el enfermo es el varón hemizigoto
- Herencia vertical: afectados sólo los varones y transmisión a través de las mujeres
- Riesgo de transmisión de la mutación del 50%
- Riesgo de recurrencia en el 50% de los varones y riesgo de portadora en el 50% de mujeres

- Todas las hijas de varones enfermos son portadoras
- Algunas mujeres portadoras expresan síntomas, y hablamos de herencia ligadas al X parcialmente dominante

Bibliografía

1. Charcot-Marie-Tooth Association (CMTA). CMT: Genética y Herencia. Disponible en: https://www.cmtausa.org/espanol/cmt-genetica-y-herencia/ (consultado el 6 de julio de 2024)
2. Estévez-Arias B, et al. Genetic approaches and pathogenic pathways in the clinical management of Charcot-Marie-Tooth disease. J Transl Genet Genomics 2022; 6:333-352. doi: 10.20517/jtgg.2022.04
3. Palau Martínez F, Garrabou Tornos G. Enfermedades monogénicas raras. En: Farreras/Rozman Medicina Interna, 20ª ed. Rozman C y Cardellach F eds. Elsevier, Barcelona, pp. 1236-1250, 2024

11. Asesoramiento genético y estudio de familiares

Francesc Palau. Investigador Distinguido y Profesor de Investigación CSIC. Grupo de Neurogenética y Medicina Molecular Centro de Ciencias Genómicas en Medicina. Instituto de Recerca Sant Joan de Déu. Presidente, Comité Científico, Centro Únicas SJD. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

El asesoramiento o consejo genético es el proceso de ayudar a las personas a comprender y adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de las contribuciones genéticas a las enfermedades. Este proceso integra los siguientes aspectos:

- Interpretación de historias familiares y médicas para evaluar la posibilidad de ocurrencia o recurrencia de la enfermedad.
- Educación sobre herencia, pruebas, gestión, prevención, recursos e investigación.
- Asesoramiento para promover la elección informada y la adaptación al riesgo o condición.

Dada la heterogeneidad genética mendeliana de CMT es importante determinar la causa genética para poder ofrecer un asesoramiento genético apropiado a los pacientes y a las familias, en el que se pueda concretar el riesgo de recurrencia de la enfermedad para los diferentes miembros de las familias, estén o no afectados. Un primer aspecto, fundamental, es realizar el árbol genealógico de la familia, recogiendo información dirigida de al menos tres generaciones. Esta información ha de incluir la edad o fecha de nacimiento y el sexo de cada individuo, las enfermedades y los problemas de salud, y cualquier aspecto que pueda ser de interés para el propio asesoramiento.

Una vez que se han identificado las variantes patogénicas relacionadas con la CMT en un miembro de la familia afectado, es posible orientar los aspectos reproductivos, aplicando la prueba genética de la variante específica en las distintas situaciones clínicas. En el caso de embarazo, es posible realizar un diagnóstico prenatal en muestras fetal, bien mediante biopsia de vellosidad coriónica, bien cultivando las células fetales tras una amniocentesis. Otra

opción de gran interés es el diagnóstico genético preimplantatorio de los embriones obtenidos tras fecundación *in vitro*. Es posible determinar si los embriones son portadores o no de las mutaciones, y transferir el embrión sano al útero materno.

Bibliografía

1. Palau Martínez F, Garrabou Tornos G. Enfermedades monogénicas raras. En: Farreras/Rozman Medicina Interna, 20ª ed. Rozman C y Cardellach F eds. Elsevier, Barcelona, pp. 1236-1250, 2024
2. Resta R, et al. A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. J Genet Couns. 2006 Apr;15(2):77-83. doi: 10.1007/s10897-005-9014-3.

MANEJO REHABILITADOR

12. ¿Por qué es importante la rehabilitación y cuando debe iniciarse?

Julita Medina Cantillo. Médico Rehabilitador. Hospital San Joan de Déu.

La rehabilitación es uno de los pilares en el seguimiento y tratamiento de los pacientes con CMT. Se debe derivar al paciente al servicio de Rehabilitación de forma precoz para realizar una valoración funcional, identificar déficits y establecer objetivos del tratamiento rehabilitador. Se realizará valoración de la debilidad muscular, las deformidades articulares, los déficits somatosensoriales, y su repercusión en la marcha, el equilibrio, y en las habilidades motoras finas y gruesas. Los objetivos del tratamiento serán personalizados y se modificarán según la progresión de la enfermedad. Se valorará la necesidad de realizar tratamiento con el fisioterapeuta o el terapeuta ocupacional, las recomendaciones de prácticas de ejercicio y la necesidad de ayudas ortésicas, así como el control de la fatiga y del dolor, factores en los que también interviene la rehabilitación.

Usualmente los estiramientos son un tratamiento precoz y deben ser una rutina en la vida diaria (4-6 días/semana) para evitar contracturas musculares. El fisioterapeuta instruye y adapta los estiramientos, pero el cuidador/individuo debe ser responsable de realizarlo diariamente. Como tratamiento coadyuvante para evitar las contracturas, y mantener el estiramiento, puede ser necesario iniciar el uso de ortesis antiequinas nocturnas.

Los estudios demuestran los beneficios del ejercicio físico, pero no hay consenso en el tipo, frecuencia o intensidad. En términos generales, los programas de entrenamiento aeróbicos mejoran la fuerza en adultos, y en los niños los programas de resistencia para la debilidad de la dorsiflexión mejoran la fuerza y retrasan la progresión.

Los programas de Rehabilitación incluyen estiramientos, fortalecimiento muscular, estabilidad del core, entrenamiento de la resistencia y el equilibrio, y ejercicio aeróbico. Estos programas han demostrado mejoría, pero sólo a corto plazo.

Respecto a los déficits somatosensoriales, se recomiendan los programas de entrenamiento del equilibrio y los ejercicios propioceptivos, aunque no hay evidencia de que enlentezcan la progresión de la enfermedad. Las ayudas para la marcha ayudan a mejorar la estabilidad.

El médico rehabilitador valorará la necesidad de la prescripción de ortesis de tobillo o plantillas.

Las habilidades motoras finas pueden verse afectadas en algunos pacientes con CMT, por debilidad de la musculatura intrínseca de la mano, con debilidad de la fuerza de la garra y la destreza. En estos casos, el terapeuta ocupacional orientará sobre las medidas ergonómicas y la necesidad del uso de medidas de apoyo que mejoren la función en las actividades de la vida diaria (adaptación de los cubiertos, ayudas para abrochar botones o subir cremalleras, para peinarse, ...). En algunos casos pueden estar indicadas ortesis a nivel de mano (dinámicas diurnas para mejorar la funcionalidad, o pasivas nocturnas para evitar las retracciones articulares).

Bibliografía

1. Ferraro F, et al. Effects of intensive rehabilitation on functioning in patients with mild and moderate Charcot-Marie-Tooth disease: a real-practice retrospective study. Neurol Sci. 2024 Jan;45(1):289-297.

2. Yiu EM, et al. Clinical practice guideline for the management of paediatric Charcot-Marie-Tooth disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022 May;93(5):530-538.

13. ¿Qué tipo de ortesis o dispositivos son útiles en personas con CMT?

Julita Medina Cantillo. Médico Rehabilitador. Hospital San Joan de Déu.

En las personas con CMT la debilidad progresiva lleva a deformidad de pie-tobillos asociado a alteraciones de la marcha. Estas alteraciones de la marcha incluyen aumento y retraso de la dorsiflexión máxima del tobillo en el apoyo terminal debido a la debilidad de los flexores plantares del tobillo, y aumento del equino en el balanceo (pie caído) debido a la debilidad de los dorsiflexores del tobillo. La debilidad de los flexores plantares provoca disminución del equilibrio y de la longitud de los pasos, con la consiguiente reducción de la velocidad al caminar. La debilidad de los dorsiflexores de tobillo provoca una reducción de la separación (*clearance*) del pie en el balanceo que puede provocar tropezones y caídas (y la adaptación de compensaciones como una mayor flexión de la cadera en la fase de balanceo).

En los pacientes afectos de CMT se valorará el uso de plantillas para descargar áreas de presión excesiva, o el uso de ortesis antiequinas tipo AFO (*ankle-foot-orthosis*) para mantener el retropié en posición neutra, dando estabilidad al tobillo, según las características de cada paciente, buscando mejorar la marcha, el equilibrio, y el desempeño en las actividades de la vida diaria. La elección de la ortesis es importante, ya que una mala elección en el tipo puede dificultar la deambulación, y disminuir la posibilidad de que los pacientes la usen y con ello que tropiecen y caigan más. Se necesita un correcto seguimiento de los cambios de patrón de marcha conforme la discapacidad aumenta, ya que el tipo de ortesis idónea puede cambiar. A mayor severidad mayor necesidad de ortesis (las ortesis cortas sólo por encima del tobillo dan cierta estabilidad al tobillo, las largas, más allá de gemelos controlan mejor la flexión dorsal (FD) y la flexión plantar (FP).

Existen muchos tipos de diseños de AFO, con diferentes materiales y para su óptima prescripción es necesario un correcto conocimiento de su repercusión en la marcha, con una indicación personalizada. Si la indicación es correcta, se ha demostrado que el uso de los AFOS aumenta la longitud de paso, la velocidad de la marcha, y la cinemática y cinética del tobillo (reduce el equino excesivo en la fase de balanceo y aumenta la dorsiflexión en el contacto inicial en el apoyo). La presentación heterogénea de los patrones de marcha en niños con CMT indican que un solo diseño de AFO no es adecuado para todos.

La mejoría en la FD en el balanceo evita los tropiezos y caídas, pero algunas AFO pueden reducir la capacidad de flexión plantar (empuje o *push off*) del tobillo en el momento del despegue y, para algunos pacientes, puede ser la razón por la que se rechacen.

Los patrones principales a nivel de tobillo, y las ortesis ideales para mejorarlos son:

- Pies sin fuerza en FD y FP (*flail foot*). Se requiere el soporte del AFO en la fase de apoyo para reducir la excesiva dorsiflexión, y en la fase de balanceo para reducir el excesivo equino. Durante el apoyo sobre una sola pierna el AFO debe ser lo suficientemente fuerte para soportar el peso del cuerpo y prevenir la excesiva dorsiflexión del tobillo. Se necesita un AFO sólido e incluso un FRO (*floor reaction orthesis*) para personas con mucho peso. Las ortesis articuladas estarían

contraindicadas en los casos de insuficiencia de los flexores plantares, ya que no evitarían el colapso.

- Pies cavo-varos con inestabilidad de tobillo en apoyo. Precisarán AFOS para controlar la inestabilidad medial/lateral pero con menos rigidez en el plano sagital para permitir la función de la flexión plantar. El mejor diseño serían los AFOS sólidos menos restrictivos.
- Pacientes con equino excesivo sólo en la fase de oscilación. Precisarán los AFOS menos rígidos (PLS *posterior leaf spring*) ya que sólo se requiere para dar soporte al tobillo en una posición de no carga. Este AFO le permite al paciente usar la fuerza de sus flexores plantares en la fase de apoyo, para el empuje (mientras que los AFOS sólidos inhibirían esta importante función). Estas ortesis más flexibles no serían eficaces en caso de pacientes con importante sobrepeso, ya que los vencerían con el peso y no serían eficaces. En este grupo de pacientes, en casos en los que la estética del DAFO suponga un rechazo, se puede valorar el uso de bandas elásticas (*slings*) para evitar el equino en la fase de balanceo.

En casos más severos pueden ser necesarias ayudas para la deambulación, como bastones ingleses o caminadores, para mantener la marcha y disminuir el riesgo de caídas.

En algunos casos estarán también indicadas las ortesis a nivel de mano-muñeca, como por ejemplo las estabilizadoras del pulgar para mejorar la función, o las pasivas de uso nocturno para evitar retracciones articulares.

Bibliografía

1. Prada V, et al. Charcot-Marie-Tooth neuropathy score and ambulation index are both predictors of orthotic need for patients with CMT. Neurol Sci. 2022 Apr;43(4):2759-2764.
2. Ounpuu S, et al. The impact of orthoses on gait in children with Charcot-Marie-Tooth disease. Gait Posture. 2021 Mar;85:198-204.
3. Ounpuu S, et al. A comprehensive evaluation of the variation in ankle function during gait in children and youth with Charcot-Marie-Tooth disease. Gait Posture. 2013 Sep;38(4):900-6.

14. Fisioterapia en personas con CMT (Tipo de ejercicios, actividad física y precauciones)

Obdulia Moya y Sandra Roca. Fisioterapeutas. Hospital Sant Joan de Déu.

Como fisioterapeutas valoramos los síntomas y/o déficits de movilidad y autonomía, para adaptar las necesidades de cada individuo: dolor, fatiga, tratamiento respiratorio…

Un objetivo importante en las personas con CMT es la flexión dorsal de tobillo (recomendando a su vez ejercicio aeróbico en adultos, y programas de resistencia progresiva en la infancia). Algunas sugerencias son:

- Realizar actividad física a diario.
- Ejercicios guiados 2 días/semana.

- 1h/sesión: movilizaciones de tobillo, extremidad inferior y espalda; core, fortalecimiento piernas y estiramiento.
- Ejercicios posturales, equilibrio y propiocepción: ojos abiertos, cerrados, superficies blanditas, en movimiento...
- Refuerzo muscular aeróbico, analítico. Subir escaleras, cinta de marcha, bicicleta: intensidad media-moderada de 10-60 min.
- Masaje de músculos ejercitados si es necesario para evitar calambres.
- Estiramientos para mejorar calambres y dolor.

Los fisioterapeutas que tratan personas con CMT deben adaptarse a la evolución del paciente compartiendo objetivos entre fisio-paciente-familia. Esto mejorará los déficits funcionales, buscando la mayor calidad de vida posible.

Dentro de los ejercicios recomendados está el estiramiento de tobillo, que minimiza la progresión de la debilidad muscular unos 24 meses en niños. A su vez es importante el trabajo centrado en las actividades de la vida diaria (AVD), ya que aumenta la fuerza muscular y acorta el tiempo de realización de dichas AVD.

Precauciones:

- Los calambres y el dolor pueden exacerbarse con la realización del ejercicio, por tanto, es importante realizar un adecuado calentamiento antes y después de las sesiones, con una apropiada hidratación.
- El riesgo de daño muscular y disfunción como resultado del ejercicio exhaustivo pueden ser graves, por lo que es mejor no sobreejercitarse.

Reducir la actividad física en niños y adolescentes puede afectar desfavorablemente la función en vida adulta, por lo que dentro de la variabilidad CMT aconsejamos individualizar las pautas de actividad física, incidiendo en las precauciones y ejercicios. Debemos tener en consideración, que el entrenamiento al ejercicio en condiciones aeróbicas es habitualmente seguro y una vía fiable para mejorar la fatiga. La práctica de pilates, así como otras actividades, puede ayudar a las personas con CMT, siempre que se realicen posturas correctas y sin forzar, es decir, sin sentir dolor tanto en el momento de realizar la actividad como después.

Animar y/o acompañar a probar deporte adaptado/inclusivo, conlleva mejoras a nivel físico, emocional y social. Cada individuo debe encontrar aquella actividad que le satisfaga y le haga aumentar su bienestar.

Bibliografía

1. Sivera Mascaró R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Charcot-Marie-Tooth disease. Neurologia (Engl Ed). 2024 Mar 1:S2173-5808(24)00047-6.
2. Ferraro F, et al. Effects of intensive rehabilitation on functioning in patients with mild and moderate CMT: a real-practice retrospective study. Neurological Sciences (2024) 45:289-297. https://doi.org/10.007/s10072-023-06998-0

15. Otras terapias (TENS, EMS...)

Daniel León. Médico Rehabilitador. Hospital San Joan de Déu.

Dentro del tratamiento rehabilitador del CMT, la fisioterapia y la terapia ocupacional son la base del tratamiento, pero existen otras terapias que se utilizan para mejorar diferentes síntomas, aunque la evidencia científica que avale su uso por el momento es escasa.

La estimulación eléctrica, en concreto la estimulación eléctrica transcutánea (TENS) y la estimulación muscular eléctrica (EMS), se utilizan para la estimulación del nervio y del músculo. Sus principales aplicaciones son mejorar el tono y fuerza muscular, aumentar el rango de movimiento articular, reducir la inflamación y el dolor.

La EMS, consiste en la estimulación de diferentes grupos musculares hasta conseguir que se contraigan. Los efectos de esta contracción muscular han sido estudiados para compararlos con los beneficios musculares conseguidos con la actividad física, en diferentes enfermedades que condicionan disminución de la movilidad y actividad muscular. En el caso de las enfermedades neuromusculares como el CMT, los efectos de la EMS no han sido estudiados específicamente y falta evidencia científica para determinar los beneficios y los posibles efectos adversos como la fatiga muscular por sobredosificación.

La TENS consiste en la aplicación de corrientes eléctricas de baja intensidad a través de unos electrodos de superficies. Ha demostrado que puede proporcionar alivio del dolor neuropático con mejoría secundaria de la funcionalidad y calidad de vida.

El método Feldenkrais es un enfoque que usa la conciencia corporal y el movimiento, para promover la autoconciencia, la conexión mente-cuerpo y el bienestar integral. Se basa en la idea de que, al mejorar la conciencia corporal y la calidad del movimiento, se puede mejorar la postura, coordinación, equilibrio y reducir el dolor y la tensión muscular. Dados estos beneficios sintomáticos, el método Feldenkrais puede usarse como complemento de la fisioterapia y la actividad física.

Bibliografía

1. Sanchis-Gomar, et al. Neuromuscular Electrical Stimulation: A New Therapeutic Option for Chronic Diseases Based on Contraction-Induced Myokine Secretion. Front Physiol.
2. Tahmineh T, et al. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Relieving Neuropathic Pain: Basic Mechanisms and Clinical Applications. Pain Headache Rep 2020 Feb 18;24(4).
3. Berland R, et al. Effects of the Feldenkrais Method as a Physiotherapy Tool: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Int J Environ Res Public Health. 2022 Oct 22;19(21):13734.

MANEJO TRAUMATOLÓGICO

16. ¿Cuál es el manejo traumatológico del pie en CMT?

Lydia de Sena de Cabo. Servicio Cirugía Ortopédica y Traumatología. Unidad de Neuro-ortopedia. Hospital Sant Joan de Déu.

El pie cavo-varo es la deformidad más frecuente en el CMT, ocasionada por un desequilibrio muscular con afectación desigual de los diferentes grupos musculares: los músculos intrínsecos se afectan precozmente, los compartimentos anterior y lateral son los más afectados y el compartimento posterior está respetado hasta fases finales. Esto se traduce en un antepié cavo, dedos en garra, retropié en varo e inestabilidad de tobillo. Los objetivos del tratamiento son obtener un pie plantígrado, corrigiendo las deformidades óseas y el desequilibrio muscular. El cirujano ortopédico formará parte del equipo multidisciplinar desde estadios iniciales y se individualizaran las indicaciones explicando los beneficios/riesgos de las diferentes opciones a corto y largo plazo.

Para deformidades leves/moderadas en pies flexibles, el tratamiento es conservador mediante uso de plantillas, órtesis y rehabilitación. Si se utilizan ortesis, estas deben colocar la articulación subastragalina en posición neutra o valga, cayendo el primer metatarsiano en una oquedad diseñada a tal efecto. Si predomina la debilidad de dorsiflexores con pie equino flácido puede utilizarse una ortesis articulada tipo Tamarak.

En deformidades severas o dolorosas, la cirugía puede mejorar el resultado. En general, el 30% de los pacientes se someten a una cirugía de pie y la edad media es de 15 años.

Para la decisión quirúrgica es imprescindible analizar la flexibilidad del retropié en relación al antepié, mediante exploración clínica y radiológica. Para la corrección del cavo se puede realizar una fasciotomía plantar sola o combinada con osteotomías de antepié y/o mediopié y estabilizar la articulación talonavicular, según grado de deformidad. El varo del retropié se corrige mediante una osteotomía de calcáneo. Para el desequilibrio muscular realizaremos alargamientos tendinosos o transferencias, respetando los principios básicos: usar músculos con fuerza suficiente y utilizar preferiblemente músculos agonistas.

Por último, ante deformidades estructuradas o muy severas, la corrección quirúrgica consiste en la fusión articular siendo la triple artrodesis la cirugía de elección, a pesar de la pérdida de movilidad.

Bibliografía

1. Fernández de Retana P, et al. Enf. de Charcot-Marie-Tooth: consideraciones ortopédicas. Rev esp cir ortop traumatol. 2011; 55(2):151—157
2. Sivera Mascaró R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Charcot-Marie-Tooth disease. Neurologia (Engl Ed). 2024 Mar 1:S2173-5808(24)00047-6.
3. Laura M, et al. Prevalence and orthopedic management of foot and ankle deformities in Charcot-Marie-Tooth disease. Muscle Nerve 57: 255–259, 2018.

17. ¿Qué otras intervenciones traumatológicas pueden ser necesarias en un paciente con CMT?

Inmaculada Vilalta Vidal. Servicio Cirugía Ortopédica y traumatológica. Unidad de Raquis. Hospital Sant Joan de Déu.

Los pacientes con CMT pueden desarrollar a parte de la deformidad típica del pie cavo-varo otras alteraciones a nivel de extremidades superiores, cadera o columna.

En las extremidades superiores, la dificultad con los botones y para los utensilios de comer se reporta 55% y 15% respectivamente, con más frecuencia en el CMT4A/CMT4C/CMTX1, aunque pueden estar presentes en todos los tipos de CMT. Las transferencias tendinosas pueden mejorar la función motora en los pacientes con función disminuida por lesión de los nervios. Cirugías tipo transferencias del flexor digitorum superficiales para restaurar la movilidad del pulgar y su función se describen en niños y adultos. Así mismo el Síndrome del túnel del carpo es la alteración más frecuente reportándose cirugía de liberación en 3.3%.

A nivel de la cadera la prevalencia de displasia en pacientes con CMT se estima en un 6%-8.1%, la asociación entre displasia y CMT fue descrita por primera vez por Kumar et al en 1985. Los tipos CMT4A (10%), CMT4C (8%), CMT2A (4.3%) se asocian con más frecuencia. La debilidad muscular junto con el retraso en la marcha produce un desequilibrio muscular que probablemente sea un factor predisponente en la alteración acetabular y al aumento de la prevalencia. Los pacientes no suelen desarrollar síntomas hasta el inicio de la adolescencia por lo que se encuentran subluxaciones o luxaciones avanzadas. La cirugía incluye osteotomías (OTT) de corrección pélvicas, dependiendo edad y afectación como serían: la OTT de Chiari, periacetabular (PAO) o tipo Salter +/- OTT con recontrucción femoral proximal. La corrección de estas alteraciones es demandante con elevados riesgos de complicaciones incluyendo lesiones del nervio ciático.

En la columna Horacek et al. reportan 3 tipos de alteraciones, escoliosis, cifoescoliosis y cifosis. La incidencia reportada de escoliosis es entre 15%-37%, siendo más relevante en el tipo CMT4C. La curva suele ser torácica derecha (22.5%), similar a la escoliosis idiopática (EIA). El tratamiento se realiza como en la EIA, ortopédico con corsé en los casos de pacientes inmaduros esqueléticamente con ángulos de Cobb entre 25º-45º o cirugía en los casos severos siendo el "gold estándar" la fusión posterior.

Bibliografía

1. Estilow T, et al. Flexor digitorum superficialis opposition tendon transfer improves hand function in children function in children with Charcot-Marie-Tooth disease: case series. Neuromuscular Disorders 22 (2012) 1090–1095
2. Eduardo N, et al. Hip Dysplasia Is More Severe in Charcot-Marie-Tooth Disease than in Developmental Dysplasia of the Hip. Clin Orthop Relat Res (2014) 472:665–673.
3. Clinical spectrum and frecuency of Charcot-Mari-Tooth disease in Italy: Data from the national CMT registry. Eur K Neurol.2023:30:2461-2470.
4. Sarag E.Yagerman et al. Pediatric orthopedi conditions in Charcot-Marie-Tooth disesase: A literatura review. www.co-pediatrics.com Volume 24. Number 1 February 2012.

MANEJO RESPIRATORIO

18. ¿Qué afectación respiratoria pueden presentar las personas con CMT y cuándo sospecharla?

Maria Cols Roig. Servicio de Neumología Pediátrica. Unidad de Tratamiento Integral del Paciente Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.

La afectación respiratoria en pacientes con CMT es infrecuente durante la infancia, aunque existen casos reportados. En la edad adulta tampoco acontece en todos los casos, pero existe riesgo de presentar trastornos respiratorios del sueño (TRS) y pérdida de capacidad respiratoria por debilidad diafragmática secundaria a la afectación del nervio frénico y/o por deformidad torácica. Tienen mayor riesgo aquellos pacientes con mayor debilidad muscular, escoliosis y/o afectación bulbar. Se ha descrito afectación respiratoria en los diferentes tipos de CMT e incluso alteraciones espirométricas en CMT asintomáticos. Se ha reportado alteración de cuerdas vocales en relación con determinadas mutaciones: *GDAP1, DCTN2, MTMR2, TRIM2, TRPV4, GJB1, MFN2, PRX, NEFL y MPZ.*

Se aconseja valoración neumológica en aquellos pacientes que cumplan alguno de los siguientes criterios: (1) síntomas sugestivos de TRS: apneas, ronquidos, despertares nocturnos, hipersomnolencia diurna, etc.; (2) infecciones pulmonares recurrentes; (3) escoliosis con ángulo de Cobb > 40º; (4) pérdida de la deambulación; (5) capacidad vital forzada <60%.

La valoración respiratoria debe comprender espirometría en sedestación y decúbito supino, estudio de sueño en caso de sospecha de TRS, despistaje de disfagia en aquellos casos con infecciones recurrentes, así como la valoración de la eficiencia de la tos. Los pacientes disfónicos deben ser valorados por otorrinolaringología.

El manejo de estos pacientes se realizará de forma individualizada, considerando si es preciso aportar estrategias para mejorar la capacidad tusígena, soporte ventilatorio, y/o adecuación dietética, en caso de disfagia. De forma más genérica, se establecen medidas preventivas para evitar infecciones, incluyendo vacunación antigripal y antiSARSCOV2 anual, así como un menor umbral de cobertura antibiótica y fisioterapia respiratoria, en caso de infección respiratoria.

Bibliografía

1. Yiu EM, et al. Clinical practice guideline for the management of paediatric Charcot-Marie-Tooth Disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2022;93:530–8.
2. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth Hereditary Neuropathy Overview. 1998 Sep 28 [Updated 2024 Apr 25]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
3. Massucco S, et al. (2024) Respiratory involvement and sleep-related disorders in CMT1A: case report and review of the literature. Front. Neurol. 14:1298473.
4. Li Qinghua, et al. Vocal Cord Paresis and Probable X-Linked Charcot–Marie–Tooth Disease With Novel GJB1 Mutation. International Journal of Neuroscience, 120, 731–734, 2010.

5. Andrade Garcez C, et al. Evaluation of Respiratory Muscle Strength and Pulmonary Function in Patients with Charcot-Marie-Tooth Disease Type 2 Eur Neurol 2015;74:310–4.

19. ¿Qué tipo de soporte ventilatorio y fisioterapia puede necesitar un paciente con CMT?

Martí Pons Òdena. Coordinador UFIS Programa VMD. Hospital Sant Joan de Déu.

La afectación principal a nivel respiratorio en los pacientes afectos de CMT se produce al afectarse el nervio frénico. La denervación del nervio frénico provoca una pérdida de fuerza del músculo diafragma. El diafragma es el músculo más importante del aparato respiratorio siendo su funcionamiento clave para la inspiración y el mecanismo de la tos.

La afectación diafragmática se manifiesta de forma más evidente durante el sueño porque el peso de las vísceras abdominales limita la movilidad del diafragma y por tanto provoca un descenso de la ventilación. La hipoventilación nocturna se manifestará con síntomas variados, sueño fraccionado, irritabilidad o dolor de cabeza matutino, sensación de falta de descanso y somnolencia diurna. Ocasionalmente, un paciente no diagnosticado puede descompensarse ante una infección respiratoria apareciendo la sintomatología de forma más brusca con dificultad respiratoria.

El tratamiento principal para compensar esta hipoventilación nocturna es el inicio de un soporte ventilatorio no invasivo durante las horas de sueño. La ventilación no invasiva se realiza habitualmente con una mascarilla que cubre la nariz o boca-nariz conectada a un respirador que proporciona dos niveles de presión positiva. De forma abreviada y coloquial se les llama "BiPAP".

La mascarilla se sujeta con unas cinchas o gorros para ajuste adecuado y minimizar las fugas. En los casos que también esté afectado el mecanismo de la tos, será necesario otro dispositivo llamado asistente mecánico de la tos (*cough assist*). Este dispositivo permite compensar la tos inefectiva del paciente y garantizar un drenaje adecuado de secreciones durante las infecciones respiratorias que implican una gran producción de moco.

Bibliografía

1. Sivadasan A, et al. Peripheral nervous system and neuromuscular disorders in the emergency department: A review. Acad Emerg Med. 2024 Apr;31(4):386-397. doi: 10.1111/acem.14861. Epub 2024 Feb 28. PMID: 38419365.
2. Pons Odena M, et al. Enfermedad respiratoria y parálisis diafragmática en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth [Respiratory disease and diaphragm paralysis in Charcot-Marie-Tooth disease]. An Pediatr (Barc). 2010 Apr;72(4):267-71. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2009.11.017. Epub 2010 Feb 6. PMID: 20138600.

MANEJO NUTRICIONAL

20. ¿Qué recomendaciones dietéticas debe seguir un paciente afecto de CMT?

Laura Carrera García. Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu. Hospital San Joan de Déu.

El objetivo del cuidado nutricional en CMT es prevenir tanto el sobrepeso o la obesidad como la desnutrición o malnutrición, mediante una evaluación regular del crecimiento y el peso. Es necesario promover una dieta saludable y equilibrada, con una ingesta óptima de calorías, proteínas, líquidos y micronutrientes.

Aunque CMT no afecta directamente el metabolismo, la reducción de la movilidad derivada de la debilidad muscular puede llevar a un gasto energético disminuido, mientras que la progresión de la enfermedad puede causar sarcopenia o incluso malnutrición en etapas avanzadas. Por ello, el abordaje nutricional debe enfocarse en mantener un equilibrio entre las necesidades energéticas y la preservación de la masa muscular. Se recomienda una valoración periódica del estado nutricional sobre todo en los periodos en los que se anticipe ganancia o pérdida de peso.

No se recomienda la administración rutinaria de complejos vitamínicos a menos que exista una deficiencia nutricional concreta confirmada. En el caso concreto del déficit de vitamina D, especialmente en pacientes con escasa exposición solar y riesgo de osteopenia secundaria a inactividad, la suplementación con vitamina D puede ser necesaria.

En cuanto a la vitamina C, la evidencia disponible sugiere que la suplementación con vitamina C no mejora la evolución de la CMT1A. También se está explorando el potencial beneficio de dietas o suplementos específicos, como ácidos grasos omega-3, antioxidantes, lecitina, pero su evidencia es limitada y no concluyente. Por otro lado, consumir demasiada vitamina B6 o piridoxina puede causar neuropatía por consumo excesivo. Todos los aportes de vitaminas deben recibirse en dosis convencionales, a menos que un médico indique lo contrario.

Los pacientes con CMT pueden presentar dificultades motoras finas que interfieren con la preparación o ingesta de alimentos. Por ello, se sugiere el apoyo de un terapeuta ocupacional para adaptar utensilios y mejorar la autonomía alimentaria.

En resumen, los pacientes con CMT requieren un manejo nutricional individualizado, orientado a prevenir la desnutrición, preservar la funcionalidad muscular y fomentar la independencia.

Para ampliar información pueden consultarse las recomendaciones dietéticas para enfermedades neuromusculares de la Asociación Española de Enfermedades Neuromusculares (ASEM).

Bibliografía

1. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. Lancet Neurol. 2009 Jul;8(7):654-67. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70110-3. PMID: 19539237.

2. Veldurthy V, et al. Vitamin D, calcium homeostasis and aging. Bone Res. 2016 Oct 18;4:16041. doi: 10.1038/boneres.2016.41. PMID: 27790378; PMCID: PMC5068478.

3. Pareyson D, et al. Ascorbic acid in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL and CMT-TRAUK): a double-blind randomised trial. Lancet Neurol. 2011 Apr;10(4):320-8. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70025-4. PMID: 21393063.

4. Gess B, et al. Ascorbic acid for the treatment of Charcot-Marie-Tooth disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 11;2015(12):CD011952. doi: 10.1002/14651858.CD011952. PMID: 26662471.

21. Función bulbar ¿Cuándo sospechar problemas en la función bulbar y cómo debemos manejarlos?

Laura Carrera García. Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu. Hospital San Joan de Déu.

La afectación bulbar incluye síntomas como dificultades para tragar (disfagia), debilidad lingual, masticación y dificultades para articular el habla (disartria), con riesgo de aspiración e infecciones respiratorias. Si bien la afectación bulbar no es típica en las formas clásicas de CMT, se ha documentado como la afectación de la deglución y el habla puede estar presente en subtipos más severos o axonales, donde la degeneración de nervios craneales puede comprometer funciones esenciales (como CMT2 o las neuropatías relacionadas con mutaciones en genes como *MFN2, GDAP1 o GJB1*).

Algunos signos o síntomas que pueden indicar una afectación de la función bulbar son: atragantamientos frecuentes al comer y/o beber, tos o voz húmeda, pérdida de peso involuntaria, infecciones pulmonares de repetición o tiempos de comida prolongados.

El soporte de rehabilitación logopédica, la modificación de la dieta y fisioterapia respiratoria, resultan fundamentales en el manejo de pacientes con afectación de la función bulbar.

En casos en los que se sospeche disfagia, es fundamental asegurar un adecuado aporte calórico-proteico, prevenir complicaciones por aspiración, y optimizar la calidad de vida. Es necesario realizar una evaluación clínica y videofluoroscópica de la deglución para establecer el riesgo de aspiración, adaptar la dieta y prevenir complicaciones por aspiración. La modificación de la textura de alimentos, y líquidos constituye una estrategia clave en el grupo de pacientes con disfagia orofaríngea moderada a severa. Además, el fraccionamiento de las comidas en porciones pequeñas y frecuentes puede mejorar la tolerancia y facilitar la deglución. En casos graves con pérdida de peso significativa (>10% en 6 meses), malnutrición o aspiración recurrente, puede ser necesaria la instauración de nutrición enteral mediante gastrostomía endoscópica percutánea (PEG).

En conclusión, las recomendaciones nutricionales en pacientes con CMT y afectación bulbar deben ser individualizadas, basadas en una evaluación funcional de la deglución y el estado nutricional, e integradas dentro de un abordaje multidisciplinario que incluya gastroenterólogos, neurólogos, nutricionistas, logopedas y cuidadores.

Bibliografía

1. Pareyson D, et al. New developments in Charcot-Marie-Tooth neuropathy and related diseases. Curr Opin Neurol. 2017 Oct;30(5):471-480. doi: 10.1097/WCO.0000000000000474. PMID: 28678038.

2. Clavé P, Shaker R. Dysphagia: current reality and scope of the problem. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015 May;12(5):259-70. doi: 10.1038/nrgastro.2015.49. Epub 2015 Apr 7. PMID: 25850008.

HÁBITOS DE VIDA Y PRECAUCIONES

22. ¿Cuáles son los hábitos de vida recomendables en personas con CMT?

Julita Medina Cantillo. Médico Rehabilitador. Hospital San Joan de Déu.

Las enfermedades neuromusculares pueden limitar la capacidad de la persona para ser físicamente activo. Los pacientes con CMT reportan, en diferentes estudios, ser menos activos que la población sana, refiriendo una vida sedentaria.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda en la población general la práctica de actividad física de moderada intensidad de al menos 150 minutos o 75 minutos de actividad de intensidad vigorosa por semana. La actividad física no se refiere sólo al ejercicio recreacional, sino también a la actividad en la vida diaria. El sedentarismo y la reducción de la actividad física lleva a pérdida muscular secundaria y aumento de la enfermedad, mientras que la actividad física y la práctica de ejercicio mejora la fuerza muscular. Se debe promover una vida físicamente activa. Mantener la salud general y el bienestar físico es importante para la participación en la educación, el empleo y en general en las actividades de la vida diaria. A mayor actividad física mejor función.

Las personas con CMT son también menos activas físicamente. La discapacidad en CMT probablemente influye en la adherencia a deportes recreacionales, así como en otras actividades diarias como el uso de escaleras o caminatas largas (por el riesgo de caída, la dificultad en el equilibrio y la posibilidad de no sentirse integrado en la práctica de deporte o en otras situaciones sociales). Las dificultades para practicar ejercicio son la fatiga, el dolor, la motivación y el tiempo, así como el hecho de encontrar barreras para acceder a actividades inclusivas. Hay que evitar el efecto espiral de reducción de la actividad física que lleva a mayor impacto en la función ambulatoria.

Los programas de ejercicios de resistencia y las prácticas de ejercicio aeróbico han demostrado efectos positivos. La práctica de ejercicio de forma regular facilita el acceso y la participación a las actividades deportivas en la comunidad, con programas que se adapten a niños con discapacidades físicas.

Se debe promover el deporte adaptado, ya que es un gran aliado para prevenir el estilo de vida sedentario, los problemas de aislamiento social y el sobrepeso. El hecho de haber tenido experiencias positivas previas favorece la adherencia, motivo por el cual se debe promover ya desde la infancia.

Se recomienda a su vez llevar a cabo una alimentación saludable. Asimismo, se recomienda evitar el consumo de alcohol y drogas, ya que pueden tener un efecto neurotóxico en las personas con CMT y empeorar sus síntomas.

Bibliografía

1. Kennedy RA, et al. Physical activity of children and adolescents with Charcot-Marie-Tooth neuropathies: A cross-sectional case-controlled study. PLoS One. 2019 Jun 12;14(6):e0209628.
2. Andries A, et al. Self-reported physical activity in people with limb-girdle muscular dystrophy and Charcot-Marie-Tooth disease in Norway. BMC Musculoskelet Disord. 2020 Apr 13;21(1):235.

23. ¿Existen medicaciones prohibidas o no recomendables para los pacientes con CMT?

Laura Carrera García. Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.

Existen diferentes medicamentos potencialmente neurotóxicos para el sistema nerviosos periférico (Tabla 1). Preocupa el uso de estos fármacos en pacientes con CMT en los que ya existe una neuropatía de base.

En el momento actual no hay evidencia de que las personas con CMT sean más vulnerables a los fármacos potencialmente neurotóxicos que otras personas, salvo para dos fármacos: la vincristina y, posiblemente, paclitaxel.

En determinados casos, el uso de estos medicamentos puede ser necesario para alargar la vida o mejorar la salud de los pacientes CMT que presentan otra enfermedad concomitante, como pueden ser los procesos oncológicos, por lo que no debe negarse su uso. Se valorará de forma individualizada el riesgo y beneficio de su uso en cada paciente y cuando se utilicen deberá realizarse una monitorización estrecha, vigilando un posible empeoramiento de la neuropatía o un curso clínico atípico.

Con respecto al uso de anestésicos no se dispone de evidencias claras que demuestren un aumento del riesgo asociado a la anestesia local o a los bloqueos nerviosos y en el caso de uso de óxido nitroso se recomienda utilizarlo con mucha precaución, realizando previamente una determinación de los niveles de vitamina B12, ya que puede causar una inactivación irreversible de la cianocobalamina.

Por otro lado, es importante para los pacientes con CMT evitar el uso de neurotoxinas como alcohol y drogas, ya que pueden empeorar sus síntomas.

Tabla 1. Tratamientos farmacológicos neurotóxicos en Charcot-Marie-Tooth. Adaptado de Sivera Mascaró R, *et al.*

Tratamientos farmacológicos neurotóxicos en Charcot-Marie-Tooth			
Riesgo elevado	**Riesgo Significativo**		
Vincristina **Paclitaxel**	Adalimumab Amiodarona Análogos de nucleósidos Bevacizumab Bortezomib Ciclosporina A Cisplatino, carboplatino, oxaliplatino Cloranfenicol Cloroquina Colchicina Oxido nitroso (Déficit B12) Piridoxina (Dosis elevadas)	Estatinas Estavudina Etambutol Etanercept Fenitoína Fluroquinolona Hidralazine Infliximab Leflunomida Linezolid Metronidazole Propafenona	Dapsona Disulfiram Nitrofurantoina Sertralina Sorafenib Sulfasalazina Suramina Sunitinib Tacrolimus Talidomida Taxoides

Bibliografía

1. Sivera Mascaró R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Charcot-Marie-Tooth disease. Neurologia (Engl Ed). 2024 Mar 1:S2173-5808(24)00047-6.
2. Cavaletti G, et al. Toxic medications in Charcot-Marie-Tooth patients: a systematic review. J Peripher Nerv Syst. 2023;28:295—307, http://dx.doi.org/10.1111/jns.12566.
3. Dhir S, et al. Ultrasound-guided peripheral regional blockade in patients with Charcot-Marie-Tooth disease: a review of three cases. Can J Anaesth. 2008;55:515—20, http://dx.doi.org/10.1007/BF03016671.

TRATAMIENTO DEL CMT Y AVANCES TERAPÉUTICOS

24. ¿Qué fármacos pueden ser necesarios en el manejo del CMT?

Javier Sotoca. Unidad de Enfermedades Neuromusculares. Servicio de Neurología. Hospital Vall d'Hebron.

En cuanto a fármacos para el manejo de las personas afectas de CMT, se suelen utilizar fármacos sintomáticos con el objetivo de poder, al menos, aliviar algunos de los síntomas más habituales que presentan los pacientes afectos de estas enfermedades.

El dolor es una queja frecuente en la CMT (referido por el 23-85% de los pacientes) y puede ser de naturaleza biomecánica-nociceptiva, vinculado a deformidades esqueléticas del pie y la columna vertebral (que conducen a alteraciones posturales y degeneración artropática), o un verdadero dolor neuropático. Suele tener una intensidad de leve a moderada, aunque conlleva que más de un tercio de los pacientes con CMT hacen uso de fármacos analgésicos, principalmente antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y Paracetamol, y con menos frecuencia opioides. Alrededor del 18-30% de los pacientes se quejan de dolor neuropático, que debe tratarse de acuerdo con la medicina basada en la evidencia, eligiendo tratamientos de primera y segunda línea entre antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina), fármacos ISRS (fundamentalmente Duloxetina), anticonvulsivantes (Pregabalina, Gabapentina, Carbamazepina, etc.) y Capsaicina local, evitando el uso de opioides. No existen indicaciones de manejo específico según tipo de CMT.

La fatiga también es un síntoma frecuente en los pacientes con CMT que afecta a su calidad de vida, sin tratamientos aprobados y con suficiente evidencia de mejora respecto a los riesgos que conllevan.

Los calambres musculares son otra dolencia frecuente, referida por alrededor del 85% de los pacientes, para la que ningún tratamiento ha demostrado una eficacia clara, incluido el suplemento de magnesio utilizado habitualmente, por lo que se recomienda el mismo manejo farmacológico que para el dolor. La terapia de rehabilitación con estiramientos puede ser ventajosa para tratar los calambres y el dolor.

No se recomienda la administración rutinaria de complejos vitamínicos a menos que existan pruebas de una deficiencia nutricional, ya que las pruebas disponibles sugieren que los suplementos de vitamina C no mejoran la evolución.

Aparte de la capsaicina administrada localmente como antes se ha comentado, no existen evidencias a favor del uso de cremas para el manejo del dolor, aunque la manipulación suave que supone la administración puede ser beneficioso, más por el efecto mecánico que por el efecto de la propia crema.

Bibliografía

1. Pisciotta C, et al. Challenges in treating Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: current management and future perspectives. Brain Sci. 2021 Oct 29;11(11):1447. doi: 10.3390/brainsci11111447.
2. Sivera Mascaró R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Charcot-Marie-Tooth disease. Neurologia (Engl Ed). 2024 Mar 1:S2173-5808(24)00047-6.

3. Bjelica B, et al. Neuropathic pain in patients with Charcot-Marie-Tooth Type 1A. Neurological Sciences, 2019 41(3), pp. 625–630. doi:10.1007/s10072-019-04142-5.

25. ¿Qué avances existen a nivel preclínico en el tratamiento del CMT?

Francesc Palau. Investigador Distinguido y Profesor de Investigación CSIC. Grupo de Neurogenética y Medicina Molecular Centro de Ciencias Genómicas en Medicina. Instituto de Recerca Sant Joan de Déu. Presidente, Comité Científico, Centro Únicas SJD. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Los estudios preclínicos son aquellos que se realizan en modelos de la enfermedad. Tienen especial interés los practicados en modelos animales y, entre ellos, en mamíferos: modelos murinos, ratón y rata. En estos modelos es posible establecer efectos de toxicidad, farmacocinética y dosis terapéutica. Estos son aspectos que siempre habrá que tener en cuenta cuando se plantee el paso al ensayo clínico.

Los dos grandes campos de investigación en la enfermedad CMT son las moléculas pequeñas y la terapia génica. Por lo que se refiere a la duplicación CMT1A, se pueden plantear ensayos de interferencia de ARN del gen *PMP22*.

Uno de los ámbitos en los que se viene investigando en años recientes es el de las moléculas con efecto de inhibición de las deacetilasas de histonas tipo 6 (HDAC6). La mayoría, si no todas las HDAC, son enzimas reguladoras críticas de la transcripción génica, ya sea modificando epigenéticamente las histonas o regulando la actividad de los factores de transcripción.

Los efectos de HDAC6 sobre el transporte axonal se han atribuido principalmente a su actividad desacetilasa sobre la α-tubulina. La α-tubulina es un sustrato importante de desacetilasa de HDAC6 y es un componente del complejo de microtúbulos citoesqueléticos. El interés de los inhibidores de HDAC6 se debe a que en formas axonales de neuropatía CMT se ha observado una reducción del proceso de acetilación α-tubulina de los microfilamentos.

Entre otras formas, se investiga diversos inhibidores de HDAC6 en modelos de ratón CMT axonal causados por mutaciones en los genes de las mitocondrias, *MFN2* y *GDAP1*.

Bibliografía

1. Pisciotta C, et al. Challenges in treating Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: current management and future perspectives. Brain Sci. 2021 Oct 29;11(11):1447. doi: 10.3390/brainsci11111447.
2. Rossaert E, Van Den Bosch L. HDAC6 inhibitors: Translating genetic and molecular insights into a therapy for axonal CMT. Brain Res. 2020 Apr 15;1733:146692. doi: 10.1016/j.brainres.2020.
3. Stavrou M, et al. Charcot-Marie-Tooth neuropathies: Current gene therapy advances and the route toward translation. J Peripher Nerv Syst. 2023 Jun;28(2):150-168. doi: 10.1111/jns.12543.

26. ¿Qué avances existen a nivel de ensayos clínicos?

Jessica Expósito. Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Sant Joan de Déu.

Hasta el momento ningún tratamiento modificador de la enfermedad ha demostrado su eficacia, aunque existen diferentes vías en investigación. El curso lentamente progresivo de la enfermedad dificulta la evaluación de los resultados. Los tratamientos más prometedores se centran en el defecto genético subyacente, mediante la sustitución, adición, silenciamiento, modificación o edición de material genético con o sin mediación viral. La mayoría de los ensayos clínicos realizados se han centrado en la CMT1A, con el objetivo de reducir la expresión del gen *PMP22* (antagonistas del receptor de progesterona, ARN de interferencia, ...). La combinación de baclofeno, naltrexona y D-sorbitol en dosis bajas es el compuesto en fase más avanzada.

La terapia génica para sustituir genes defectuosos o insertar otros nuevos se está desarrollando y probando en modelos animales y, en casos excepcionales, en humanos. La modulación de la vía de la neurregulina es prometedora para neuropatías de tipo desmielinizante/hipermielinizante y la intervención sobre la respuesta a proteínas mal plegadas parece eficaz para la MPZ. Los inhibidores de la HDAC6 mejoraron el transporte axonal y los fenotipos en distintos modelos de CMT. Otros enfoques se dirigen a corregir anomalías metabólicas, como la acumulación de sorbitol causada por mutaciones en el gen del sorbitol. Una alternativa es la búsqueda de agentes farmacológicos que actúen sobre vías patogénicas comunes a varios subtipos de CMT promoviendo el transporte axonal, el rendimiento motor y los parámetros electrofisiológicos. Estos aspectos se han estudiado, por ejemplo, en un modelo de ratón con variantes patogénicas de *GARS1*. A pesar de los prometedores resultados, aún no se han realizado estudios en humanos.

El camino hacia los ensayos clínicos se enfrenta a nuevos retos, pero es cada vez más factible debido a los avances y conocimientos actuales.

Bibliografía

1. Sivera Mascaró R, et al . Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Charcot-Marie-Tooth disease. Neurologia (Engl Ed). 2024 Mar 1:S2173-5808(24)00047-6. doi: 10.1016/j.nrleng.2024.02.008. Epub ahead of print. PMID: 38431252.
2. Zhao HT, et al. PMP22 antisense oligonucleotides reverse Charcot-Marie- Tooth disease type 1A features in rodent models. J Clin Invest. 2018;128:359—68, http://dx.doi.org/10.1172/JCI96499.
3. Stavrou M, et al. Charcot-Marie-Tooth neuropathies: Current gene therapy advances and the route toward translation. J Peripher Nerv Syst. 2023 Jun;28(2):150-168. doi: 10.1111/jns.12543.
4. Pisciotta C, et al. Challenges in treating Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: current management and future perspectives. Brain Sci. 2021 Oct 29;11(11):1447. doi: 10.3390/brainsci11111447.

27. Ayudas o prestaciones para personas con CMT.

Yolanda López Felipe. Trabajadora Social ASEM Aragón.

- Recursos Sociales:

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) agrupa una gran variedad de tipos y la edad en que los síntomas aparecen puede ser muy diferente. En algunas personas la enfermedad empieza a verse en la infancia, en otras en la juventud o en la edad adulta. Por eso, cada caso es único, y las ayudas que existen deben adaptarse a cada persona y a cómo evoluciona la enfermedad en las diferentes etapas de su vida, como la educación, el trabajo, el ocio, etc., siempre tomando en cuenta las circunstancias económicas y sociales de cada momento.
Es importante que tanto los pacientes como sus familias puedan encontrar información que les ayude a acceder a los beneficios y ayudas que les correspondan. Para atender estas necesidades, hay profesionales, como los trabajadores sociales, que pueden acompañar a las personas en cada etapa de la enfermedad.

- Profesionales que ayudan:

Los trabajadores sociales desarrollan su labor en diferentes áreas, tanto públicas como privadas. En el ámbito público, los encontramos en hospitales, centros de salud, ayuntamientos, diputaciones, comarcas, y otras instituciones. En el ámbito privado, pueden trabajar en residencias, mutuas y, especialmente, en organizaciones sin ánimo de lucro, como las que forman parte de la Federación ASEM (Federación Española de Enfermedades Neuromusculares). Consultar listado de asociaciones federadas. (1)
Los trabajadores sociales de estas asociaciones se especializan en la atención a personas con enfermedades neuromusculares, como por ejemplo el CMT. Ellos estudian y valoran las necesidades sociales y económicas de los pacientes y sus familias. Dependiendo de ello, informan sobre las ayudas, prestaciones y recursos disponibles, y sobre los servicios y actividades que ofrece la asociación.

- Estructura administrativa en España:

En España, las ayudas sociales se distribuyen según competencias. Existen tres niveles de gobierno: el Estado, las Comunidades Autónomas, y las Corporaciones Locales (Ayuntamientos y Diputaciones). Por ejemplo, algunas ayudas dependen de la Comunidad Autónoma en la que vive el paciente, mientras que otras dependen del municipio o del Estado. Por eso, es importante revisar las páginas web oficiales del lugar de residencia para obtener información detallada sobre cómo solicitar cada tipo de ayuda.

A continuación, se describen algunos de los recursos disponibles:

- Atención Temprana. Se dirige a niños y niñas de 0 a 6 años a los que se detecte algún tipo de limitación en la actividad, susceptibles de discapacidad, trastorno en el desarrollo o riesgo de padecerlos, recibiendo servicios concretos de fisioterapia, estimulación y psicomotricidad entre otros.

- **Grado de Discapacidad (o Valoración de Discapacidad)**. Se valoran las limitaciones de la actividad y en el caso de obtener un mínimo de un 33% se otorga el reconocimiento de discapacidad que permite beneficiarse de ayudas y prestaciones sociales. También se evalúan las dificultades de movilidad. (2)
- **Dependencia**: este baremo distinto a la discapacidad evalúa la capacidad de la realización de las actividades básicas de la vida diaria, como vestirse, lavarse, comer y en relación de los puntos alcanzados se asigna un grado (I, II o III) a cada situación y en función del grado alcanzado se accede a distintos servicios (Teleasistencia, Servicio de Ayuda a Domicilio entre otros y/o prestaciones económicas (vinculado a un servicio, para cuidados en el entorno familiar, o de asistencia personal). (3)

Dependiendo de la prestación se solicita en un organismo u otro:

- Prestaciones familiares por hijo a cargo en la Seguridad Social y otras. (4)
- Pensiones no contributivas (invalidez) mayores de 18 años con grado igual o superior 65% de discapacidad en Servicios Sociales de la Comunidad Autónoma. (5)
- La exención del impuesto de circulación, tarjeta de estacionamiento, transporte adaptado, así como la teleasistencia, el servicio de ayuda a domicilio, ayudas a la rehabilitación y accesibilidad de viviendas etc. se tramitan desde los Ayuntamientos (o Juntas Municipales).
- En el ámbito educativo el Ministerio de Educación tiene una convocatoria anual para alumnos con necesidad específica, exención de tasas en algunas universidades, a nivel autonómico adaptaciones curriculares, ayudas al transporte, comedor, etc.

Recomendamos que se complemente esta información con los enlaces que indicamos, concretamente con las Guías públicas que se actualizan anualmente. (6)

Enlaces de interés:

(1) Web Federación ASEM: Entidades ASEM:
https://www.asem-esp.org/entidades-federadas-asem/
(2) Web IMSERSO. DISCAPACIDAD:
https://imserso.es/autonomia-personal-dependencia/grado-de-discapacidad
(3) Web IMSERSO. DEPENDENCIA:
https://imserso.es/autonomia-personal-dependencia/sistema-autonomia-atencion-dependencia-saad/organos-gestores-ca-direcciones-territoriales-imserso
(4) Web SEGURIDAD SOCIAL Prestaciones:
https://www.seg-social.es/wps/portal/wss/internet/Trabajadores/PrestacionesPensionesTrabajadores/12778
(5) Web IMSERSO Prestaciones Servicios Sociales:
https://imserso.es/pnc-prestaciones-subvenciones/prestaciones-sociales-economicas-personas-discapacidad/donde-solicitar-estas-prestaciones
(6) Guía de Ayudas Sociales y Servicios para las Familias, Ministerio de Derechos Sociales, Consumo y Agenda 2030:
https://www.dsca.gob.es/es/derechos-sociales/familias

28. Enlaces de interés

Yolanda López Felipe. Trabajadora Social ASEM Aragón.

Web Seguridad Social:
https://www.seg-social.es/wps/portal/wss/internet/Inicio

Información sobre centros CSUR:
https://www.sanidad.gob.es/areas/csur/centros/csursns.htm

Enlace a CMT España:
https://www.cmtspain.org/

Enlace a CMTA USA: explicación general sobre qué es la enfermedad, causas y síntomas, tipos de CMT… (en inglés):
https://cmtausa.org/understanding-cmt/

Enlace a Orpha: para consultar los distintos tipos de CMT, ensayos clínicos e información sobre cada mutación:
https://www.orpha.net/es/disease

Para una visión global del tratamiento se pueden consultar diversos portales web (son portales en inglés, pero el botón derecho del ratón permite la traducción inmediata al español):

- Servicio Nacional de Salud (NHS) británico:
  https://www.nhs.uk/conditions/charcot-marie-tooth-disease/treatment/

- Muscular Dystrophy Association de EE. UU:
  https://www.mda.org/disease/charcot-marie-tooth/medical-management

- Mayo Clínico de EE.UU.:
  https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/charcot-marie-tooth-disease/diagnosis-treatment/drc-20350522

Información sobre ensayos clínicos:
https://clinicaltrials.gov/

Recursos sobre dietas:
https://www.asem-esp.org/articulos/dieta-en-enfermedades-neuromusculares-preguntas-respuestas-y-platos-del-mundo/

OADIS: Oficina de atención a la Discapacidad:
https://www.rpdiscapacidad.gob.es/organismos/oadis.htm

PREGUNTAS Y RESPUESTAS FRECUENTES

- ¿El CMT puede causar sensación de hormigueo?
Sí, el CMT puede causar sensación de hormigueo, y es un síntoma bastante frecuente.

- ¿El CMT puede causar dolor?
Sí, el CMT puede causar dolor como quemazón, pinchazos, descargas eléctricas, ardor o hipersensibilidad al tacto

- ¿El CMT puede provocar espasmos?
Sí, el CMT puede provocar espasmos, aunque no le ocurre a todo el mundo.

- ¿Los pacientes con CMT andan de puntillas?
Sí, algunas personas con CMT pueden llegar a andar de puntillas, pero no es algo que ocurra en todos los casos.

- ¿El CMT puede afectar al habla?
Sí, aunque es poco frecuente, el CMT puede afectar al habla cuando hay debilidad de los músculos faciales o de la lengua, o afectación de nervios que controlan la voz. Esto ocurre pocos subtipos.

- ¿El CMT puede afectar al aprendizaje?
Generalmente no. El CMT no afecta al aprendizaje, porque es una enfermedad del sistema nervioso periférico, no del cerebro.

- ¿El CMT puede afectar a la musculatura de los esfínteres?
En la gran mayoría de los casos, no. El CMT rara vez afecta a los esfínteres (urinario o anal) porque estos dependen principalmente del sistema nervioso central y autónomo, no del sistema nervioso periférico distal, que es el que se ve afectado en el CMT.

- ¿Todos los pacientes con CMT tienen el pie cavo?
No, aunque el pie cavo es muy frecuente en el CMT, no aparece en todos los pacientes.

- ¿Un análisis rutinario de sangre puede diagnosticar el CMT?
No, a fecha de hoy un análisis rutinario de sangre no puede diagnosticar por sí solo el CMT

- ¿El CMT se contagia?
No, el CMT no se contagia. Es una enfermedad genética hereditaria, no infecciosa.

- ¿Se puede evitar que los hijos hereden el CMT?
En muchos casos sí se puede reducir o evitar el riesgo, pero depende del subtipo genético y de las decisiones reproductivas de cada familia. Por lo que se recomienda acudir a una consulta de asesoramiento genético reproductivo si hay deseo gestacional.

- ¿Es importante hacer terapias rehabilitadoras (ej. fisioterapia) en CMT?
Sí. La fisioterapia y otras terapias rehabilitadoras son muy importantes en el CMT.

- ¿Qué ayudas técnicas (ej. ortesis, engrosadores de bolígrafo, sillas de rueda, abrochadores de botones, engrosadores de cubiertos, adaptaciones del coche), pueden facilitar el día a día para un paciente con CMT?
Existen muchas ayudas técnicas que suelen facilitar el día a día, según los síntomas más frecuentes, como por ejemplo ADOs, Ortesis tipo DAFO, tobilleras estabilizadoras, plantillas personalizadas, engrosadores de bolígrafo, lápices triangulares antideslizantes, abridores eléctricos, tijeras de resorte, calzadores largos, abrochadores de botones, cremalleras con tirador grande, zapatos con velcro (sin cordones).

- ¿El CMT se cura con una cirugía?
El CMT no se cura con cirugía. En algunos casos, la cirugía puede mejorar síntomas mecánicos, no la enfermedad.

- ¿Existe alguna dieta específica para personas con CMT?
No existe una dieta específica que cure o frene el CMT. Sin embargo, sí hay recomendaciones que pueden ayudar a manejar síntomas y evitar problemas añadidos.

- ¿Afecta el alcohol, tabaco o drogas más a las personas con CMT?
Sí. Las personas con CMT pueden verse más afectadas por alcohol, tabaco y drogas, porque estos factores dañan los nervios o empeoran síntomas que ya están presentes.

- ¿Es bueno hacer deporte cuando se tiene CMT?
Sí. Hacer deporte es bueno cuando se tiene CMT, siempre que sea adaptado y sin forzar.

- ¿Hay medicamentos que no se debe tomar si se tiene CMT?
Sí. Existen medicamentos que deben evitarse o usarse con mucha precaución en personas con CMT, porque pueden ser tóxicos para los nervios y empeorar la neuropatía. (Ver tabla 1. pg. 32)

- ¿Es peligroso aplicar anestesia a un paciente con CMT?
La anestesia NO es peligrosa en CMT, pero el anestesista debe saberlo para elegir bien los fármacos y evitar el uso de medicamentos específicos.

- ¿Es perjudicial vendar o escayolar a un paciente con CMT?
En general, no es perjudicial vendar o escayolar a una persona con CMT, pero sí requiere más cuidado que en alguien sin neuropatía y hay que evitar inmovilizaciones más largas de lo necesario

- ¿Existe cura para el CMT?
No. Actualmente no existe cura para el CMT.

- ¿Se está estudiando cómo curar el CMT?
Sí, se está estudiando activamente como curar o tratar diferentes tipos de CMT. Entre los países donde se están llevan a cabo estos proyectos se puede destacar EEUU, Reino Unido, Francia e Italia.