



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

ESPECIALIDAD EN:  
COMUNICACIÓN, AUDIOLOGÍA Y FONIATRÍA

**“EVALUACIÓN DE LA DEGLUCIÓN EN PACIENTES CON CHARCOT MARIE  
TOOTH TIPO 1 A CON DUPLICACIÓN DEL GEN PMP22”**

PROTOCOLO DE TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA EN:

**COMUNICACIÓN, AUDIOLOGÍA Y FONIATRÍA**

P R E S E N T A  
**DRA. JESSICA GARCIA REYES**

ASESORES:  
DRA. ALICIA VILLEDA MIRANDA  
DR HERNAN CORTES CALLEJAS  
DR NORBERTO LEYVA GARCIA



MÉXICO D. F.

12 DE NOVIEMBRE DE 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Introducción.....	4
Marco Teórico .....	5
Generalidades	5
Clasificación	7
Tipos	8
Bases genéticas	13
Diagnóstico molecular	14
Diagnóstico Clínico	16
Manifestaciones Clínicas	17
Alteraciones Laríngeas y CMT	18
Disfagia	20
Estudios para la deglución	24
Tratamiento	29
Planteamiento del Problema .....	32
Justificación.....	33
Hipótesis	33
Objetivo General	33
Objetivo General .....	33
Materiales y Métodos .....	34
Diseño de la Investigación	34
Descripción del Universo de trabajo	34
Criterios de Inclusión	34
Criterios de Exclusión	34
Criterios de Eliminación	34
Variables	35
	2

Tamaño de muestra	35
Análisis Estadístico	35
Consideraciones Éticas	35
Procedimiento	36
Recursos	37
Resultados .....	38
Discusión	56
Conclusiones	58
Bibliografía	59
Anexo 1	60
Anexo 2	61

## INTRODUCCION

La enfermedad de Charcot Marie Tooth (CMT) -también conocida como neuropatía motora y sensitiva hereditaria (NMSH)- comprende un grupo heterogéneo de neuropatías periféricas hereditarias que fueron descritas por primera vez en 1886 por Jean Charcot, Pierre Marie y Howard Henry Tooth.

Diversos estudios han mostrado que esta enfermedad tiene una incidencia estimada de 1 por cada 2,500 nacidos vivos y una prevalencia de 17 a 25 por 100,000 habitantes, constituye el 80% de todas las neuropatías hereditarias, siendo la neuropatía hereditaria más frecuente, y el 20% de todas las neuropatías. La incidencia es mayor incluso que la miastenia gravis. (1).

Aunque este grupo de trastornos presenta penetrancia incompleta, heterogeneidad genética y expresividad variable, en lo esencial se trata de un síndrome de inicio infantil o juvenil con semiología polineuropática motora, sensitiva y pie cavo.

La CMT es causada por diversas mutaciones en los genes implicados en la estructura, formación y mantenimiento de la vaina de mielina o de los axones de las células nerviosas. Tales mutaciones pueden transmitirse por herencia autosómica dominante (AD), autosómica recesiva (AR) o ligada al cromosoma X. (1)

CMT es un síndrome de inicio infantil o juvenil con semiología polineuropática motora y sensitiva, y pie cavo. En base a los estudios neurofisiológicos se ha demostrado un patrón dual, desmielinizante o axonal, afectando la velocidad de conducción de los nervios periféricos incluyendo el nervio vago.

Al afectarse el nervio laríngeo recurrente rama del nervio vago pueden producirse afectación a nivel laríngea manifestada con disfonía, disnea, disfagia, e incluso produciendo parálisis de cuerdas vocales.

## MARCO TEÓRICO

### **Generalidades**

Los nervios periféricos tienen la función de conectar al cerebro y la médula espinal con el resto del cuerpo, la mayoría de estos nervios incorporan en su estructura fibras sensitivas, motoras y vegetativas. Microscópicamente, la estructura normal del axón en los nervios periféricos incluye segmentos mielinizados y segmentos amielínicos; estos últimos son llamados nodos de Ranvier.

La célula de Schwann primitiva o inmadura tiene la capacidad de migrar desde la cresta neural y hacer contacto con los axones periféricos que están en desarrollo; después recubre grupos de axones inmaduros e inicia procesos de señalización intercelulares. Cuando la célula de Schwann se une con su axón, se origina la expresión y regulación de genes que codifican para la mayoría de las proteínas que forman la mielina, por lo que la célula se establece como mielínica; cuando esta unión no se logra, la célula inmadura de Schwann permanece como una célula no mielinizada. El proceso de mielinización es dinámico, ya que depende de la constante interacción célula-axón; cuando esta interacción falla (nervio periférico seccionado), en el axón se inicia un proceso de desmielinización.

La célula de Schwann diferenciada es un tipo de célula periférica de la glía, cuya función es proveer y recubrir al axón de la célula nerviosa con mielina, lo cual permite la conducción eficiente del impulso eléctrico en forma saltatoria a lo largo de axones de las distintas células nerviosas. Por su parte, la mielina es una lipoproteína que participa en el aplanamiento y compactación de membranas plasmáticas, de la oligodendroglía en el sistema nervioso central (SNC) y de las células de Schwann en el sistema nervioso periférico (SNP), formando así múltiples capas protectoras alrededor del axón (célula mielinizada). (2)

Inicialmente, cuando estas células mielinizantes se ponen en contacto con un axón, comienzan a sintetizar grandes cantidades de membrana plasmática, sin que aún se conozca con exactitud el disparador molecular que inicia este proceso,

para el que se ha sugerido la participación tanto de genes como de diversas señales intracelulares, entre ellas la interconexión de glicoproteínas asociadas a mielina con ciertos componentes de la estructura axonal.

Los próximos pasos en la formación de la vaina de mielina incluyen la formación de las capas membranosas concéntricas que envuelven al axón y finalmente la compactación de estas capas. Debido a la estrecha relación de las membranas celulares que conforman la vaina de mielina, las moléculas de adhesión celular (MAC) juegan un papel importante en la formación, estructura y mantenimiento de este organelo de membranas celulares.

En las neuropatías desmielinizantes se producen alteraciones en la formación y mantenimiento de las vainas de mielina, siendo evidente la pérdida de fibras mielinizadas y zonas de remielinización segmentaria (forma de bulbo de cebolla) constituídas por células de Schwann aplanadas. La función principal de la vaina de mielina es promover la velocidad de conducción nerviosa (VCN), por lo tanto, en una neuropatía de tipo desmielinizante el hallazgo electrofisiológico más notable es una disminución en este proceso. (2)

Por otro lado, las formas axonales de la enfermedad son causadas por agentes que afectan directamente el axón; las biopsias revelan una relativa preservación de las vainas de mielina, mientras que los estudios electrofisiológicos muestran una VCN conservada, así como una reducción de la amplitud de los potenciales sensitivos y motores (que son una indicación fiable de la conservación del axón).

Adicionalmente, se han descrito variantes de la enfermedad que muestran efectos combinados desmielinizante y axonal, teniendo por lo tanto valores intermedios de VCN. (2)

## Clasificación

En base a las propiedades electrofisiológicas y la histopatología, la enfermedad de CMT se clasificó inicialmente en desmielinizante periférica primaria (CMT tipo 1) y Axonal periférica primaria (CMT tipo 2).

CMT tipo 1 se caracterizan por desmielinización segmentaria y remielinización, así como una velocidad de neuroconducción motora (VCM) reducida (menos de 38 m/s).

CMT tipo 2 se caracterizan por degeneración axonal crónica y VCM normales o ligeramente reducidas.

Posteriormente se describieron formas intermedias de la enfermedad, cuyas VCM oscilan entre 30 y 40 m/s. Por lo que utilizando como referencia datos clínicos, neurofisiológicos y patológicos, en la década de los setenta Dyck propuso una clasificación unánimemente aceptada, que incluyó los siguientes tipos:

CMT1: desmielinizante, con VCM < 38 m/s, herencia autosómica dominante.

CMT2: axonal, con VCM > 38 m/s, herencia autosómica dominante.

CMT4: herencia autosómica recesiva, ya sea con VCM disminuida o normal.

CMTX: herencia ligada al cromosoma X, cualquier tipo de VCM.

CMT3: también llamado síndrome de Dejerine Sottas (DSS) o fenotipo de Dejerine Sottas, se refería a un fenotipo grave y de inicio temprano, VCM < 10 m/s. Hoy en día se utiliza como un fenotipo descriptivo, el termino CMT3 ya no se utiliza.

Formas complejas (p. ej., con atrofia óptica, sordera o degeneración pigmentaria de la retina). (1)



En la actualidad no hay una clasificación únicamente aceptada, aunque la mayoría de las clasificaciones de CMT se basa en la combinación de hallazgos en los estudios neurofisiológicos, estudios electrofisiológicos, estudios histológicos del sistema nervioso periférico, patrón de herencia y gen causante.

En ese sentido, a la fecha se sabe que hay más de 40 genes y loci implicados en la CMT, lo que dificulta el diagnóstico. Sin embargo, dos estudios encontraron que el 92% de los pacientes con un diagnóstico confirmado genéticamente con enfermedad de CMT tenía una mutación en sólo uno de los cuatro genes (PMP22, GJB1, MPZ, o MFN2 ) causando una de las cinco condiciones (CMT1A, HNPP, CMT1X, CMT1B, o CMT2A). (3)

### **Tipos de CMT**

CMT1. Es una neuropatía periférica desmielinizante con herencia AD, caracterizada por debilidad y atrofia muscular distal, disminución de la VCM (5 a 30 m/s), pie cavo, dedos en martillo e hipoacusia. El 5% de los afectados llega a ser dependiente de silla de ruedas. Existen al menos 6 subtipos de CMT1, los cuales son difíciles de distinguir clínicamente, pero identificables a través del estudio molecular. La CMT1A es el tipo más común de CMT con una prevalencia de 1:5,000 habitantes representa del 40 al 50% de todos los casos y del 70 al 80% dentro del subtipo CMT1. Esta patología es causada por mutaciones en el gen PMP22. Tabla 1

CMT2. Es una neuropatía periférica axonal no desmielinizante con herencia AD, caracterizada por debilidad y atrofia muscular distal. Por lo general la VCN motora es normal o ligeramente disminuida (35 a 48 m/s). El fenotipo clínico es similar a CMT1; sin embargo, el curso de la enfermedad tiende a ser más benigno, con menor afectación sensorial. Existen al menos 10 subtipos de CMT2 de acuerdo a los hallazgos moleculares, los cuales son difíciles de distinguir por características clínicas. Los genes con más frecuencia asociados a esta patología son MFN2 y MPZ.

CMT4. Es una neuropatía neurosensorial axonal y desmielinizante progresiva que muestra un patrón de herencia AR con una VCN motora de 20 a 30 m/s y manifestaciones de inicio temprano como retardo motor, debilidad y atrofia de músculos distales con posterior propagación a músculos proximales. Las mutaciones en el gen FIG4 son responsables de algunas variantes de CMT4.

CMTX: es el segundo tipo más frecuente de CMT (10%), con herencia ligada al cromosoma X, se caracteriza por ser una neuropatía neurosensorial de moderada a grave en hombres; mujeres portadoras son; por lo general, asintomáticas o muestran un fenotipo leve, aunque suelen presentar hipoacusia neurosensorial. Se reconocen 5 subtipos de CMT ligados al cromosoma X. Los casos recesivos de CMTX se presentan con sordera, retraso mental y encefalomiелitis. Esta entidad es causada por mutaciones en el gen GJB1. (2)

DI-CMT. la forma intermedia con patrón de herencia AD de CMT (DI-CMT) se caracteriza por el fenotipo clásico de CMT más ambos hallazgos anatomopatológicos en la biopsia de nervio: mielina anormal y axonopatía. La VCN motora es de 25 a 50m/s, por lo que se considera intermedia entre la observada en CMT1 y CMT2. Los genes que se han asociado a esta forma de CMT son MPZ y GDAP1.

AR-CMT2. Es una neuropatía axonal, de herencia AR, rara y restringidas a áreas geográficas como África del Norte (CMT2B1 debido a una mutación en el gen LMNA) y Costa Rica (CMT2B2 causada por una mutación en el gen MED25). Un estudio reciente en poblaciones europeas proporciona evidencia de que la falta de la proteína HINT 1 (ligador de nucleótidos de histidina trivalente) es una causa importante de neuropatía axonal incluso sin el contexto de consanguinidad. Además, algunos genes dominantes, tales como LRSAM1, NEFL, MFN2 , y HSPB1 también pueden ser responsables AR-CMT. En general, la edad de inicio de la enfermedad es más tarde que en CMT4 y el cuadro clínico suele ser menos grave. (1)

Neuropatía Dejerine-Sottas (DJS): fue originalmente descrita como una neuropatía desmielinizante de herencia AR o AD, inicio en la infancia, afectación grave, retardo psicomotor, VCN motora muy disminuida (< 10 m/s), aumento de proteínas en líquido cefalorraquídeo (LCR), hipertrofia de nervio, desmielinización y presencia de bulbos de cebolla en biopsia de nervio. Esta entidad es debida a mutaciones en los genes PMP22, MPZ y EGR2. Como se mencionó previamente, en la actualidad se considera la neuropatía DJS como un fenotipo descriptivo. (1)

### Tipos de CMT

Tipo	Gen o locus	Fenotipo específico
<b>CMT1 (desmielinizante con herencia AD)</b>		
<b>CMT1A</b>	<b>Duplicación PMP22</b>	<b>Forma clásica de CMT1</b>
	Otra mutación puntiforme PMP22	
CMT1B	MPZ (P0)	CMT1 clásico/EDS/NHC/Intermedio/CMT2
CMT1C	LITAF	CMT1 clásico
CMT1D	EGR2	CMT1/EDS/NHC
CMT1 (todavía sin asignación de letra)	NEFL	Usualmente CMT2, pero descrita una forma grave con VCM bajas
HNPP	Delección PMP22	Neuropatía por vulnerabilidad excesiva a la presión
CMT2A1	KIF1B $\beta$	CMT2 clásico (sin engrosamiento nervioso)
CMT2A2	MFN2	CMT2 con atrofia óptica
CMT2B	RAB7	CMT2 de predominio sensitivo
CMT2C	TPRV4	CMT2 de predominio motor/AME distal/atrofia escápulo-peroneal
CMT2D	GARS	CMT2 con afectación predominante manos (dHNM-V)
CMT2E	NEFL	CMT2 clásico (excepcionalmente CMT1)
CMT2F	HSP27 (HSPB1)	CMT2 clásico o dHNM-II

CMT2G	12q-q13.2	CMT2 clásico
CMT2I/CMT2J	MPZ	CMT2 clásico de inicio tardío con pupila Adie/intermedio
CMT2K	GDAP1	Usualmente CMT4A o AR-CMT2K
CMT2L	HSP22 (HSPB8)	CMT2 clásico o dHMN-II
CMT2M	DNM2	CMT2 clásico/Intermedio
CMT2N	AARS	CMT2 clásico
CMT2 (HMSNP)	3q	CMT2 con debilidad proximal
<b>CMT4 (desmielinizante con herencia AR)</b>		
CMT4A	GDAP1	Fenotipo CMT1 grave con parálisis diafragmática y cuerdas vocales
CMT4B1	MTMR2	Fenotipo CMT1 grave con parálisis bulbar y plegamiento focal mielina
CMT4B2	MTMR13	Fenotipo CMT1 grave con glaucoma y plegamiento focal mielina
CMT4C	KIAA1985 (SH3TC2)	Fenotipo CMT1 grave con escoliosis (etnia gitana)
CMT4D (HMSNL)	NDRG1	Fenotipo CMT1 grave con sordera y atrofia lingual (etnia gitana)
<b>CMT4 (desmielinizante con herencia AR)</b>		
CMT4E	EGR2	CMT1 clásico/EDS/NHC
CMT4F	PRX	CMT1 con semiología sensitiva prominente y plegamiento focal mielina
CMT4H	FGD4	CMT1 clásico
CMT4J	FIG4	CMT1 clásico
CCFDN	CTDP1	CMT1 con rasgos dismórficos en la etnia gitana (etnia gitana)
HMSN Russe	HK1	CMT1 clásico/EDS/CMT2/intermedio
CMT4 (todavía sin asignación de letra)	Otra mutación puntiforme PMP22	CMT1 clásico/EDS/NHC/HNPP
CMT4 (todavía sin asignación de letra)	MPZ	CMT1 clásico/EDS/NHC/CMT2

<b>AR-CMT2 (axonal con herencia AR)</b>		
AR-CMT2A	LMNA	CMT2 grave con afectación musculatura proximal
AR-CMT2B	19q13.1-13.3	CMT2 clásico
AR-CMT2 (CMT2K)	GDAP1	Similar a CMT4A
AR-CMT2 (todavía sin asignación de letra)	NEFL	CMT2 grave
<b>CMT ligado a cromosoma X</b>		
CMTX1	GBJ1 (Cx32)	CMT1/CMT2/Intermedio (afectación subclínica en mujeres)
		Identificados 4 loci adicionales (CMTX2-5)
<b>CMT intermedio con herencia AD</b>		
DI-CMTA	1q24.1-25.1	CMT1 clásico (sin engrosamiento nervioso)
DI-CMTB	DNM2	CMT1 clásico con cataratas y neutropenia
DI-CMTC	YARS	CMT1 clásico
DI-CMTD	MPZ	CMT1 clásico

Tabla 1. Modificado de referencia 4

## **Bases genéticas**

Los genes más importantes para el diagnóstico molecular de CMT son PMP22, MPZ, GJB1, GDAP1 y MFN2; sin embargo, hay una larga lista de genes que, aunque mutan rara vez, se han asociado con las diferentes formas de CMT; algunos de estos genes se han reportado únicamente en familias. (4)

A la fecha, por medio de ligamiento genético se han identificado más de 30 genes asociados a esta enfermedad, expresados tanto en las células de Schwann como en los axones neuronales, que causan fenotipos sobrelapados entre ellos PMP22, MPZ, NEFL, GJB1, MFN2 y EGR2.

**PMP22.** Se localiza en el cromosoma 17p11.2-p12 y codifica para la proteína 22 de mielina periférica (PMP22), una glicoproteína que consta de 160 aminoácidos, con peso molecular de 22 kDa y cuatro dominios transmembrana glucosilados en el extremo amino terminal, cuya función es regular la síntesis de mielina, proporcionando principalmente estabilidad y grosor a la vaina de mielina. Una duplicación en tandem de 1.5 Mb en dicho gen está asociada a CMT1-A.

**MPZ.** Se localiza en el cromosoma 1p36, codifica para la proteína cero de mielina (MPZ) la cual es una glicoproteína transmembrana de 29 kDa; es considerada la mayor proteína estructural de mielina del SNP. Está conformada por un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático; el dominio extracelular es importante para la formación de capas compactas de mielina de células de Schwann. Las mutaciones en el gen MPZ se asocian con CMT1-B.(2)

**NEFL.** Se localiza en el cromosoma 8p21 y codifica para la proteína de neurofilamentos de cadena ligera (NFL), la cual tiene un peso de 62 kDa. Participa de forma importante en el ensamblaje y mantenimiento de neurofilamentos, así como en el control del crecimiento y calibre de los axones mielinizados. Las mutaciones en este gen son responsables del subtipo CMT2E y CMT1F.

**GJB1.** Se localiza en el cromosoma Xq13.1, codifica para la proteína beta 1 de uniones gap llamada conexina 32 (Cx32), la cual es expresada en oligodendrocitos, SNC y en células de Schwann. Las uniones gap, permiten la difusión de pequeñas moléculas a través de las vainas de mielina, por lo que se

propone que mutaciones en este gen impiden la comunicación celular normal, dando como resultado disfunción en la mielinización de las células de Schwann. Mutaciones en este gen han sido asociadas a CMTX1.

MFN2. Está localizado en el cromosoma 1p35- p36. Codifica para la proteína mitofusina 2 (MFN2). Las mitofusinas son GTPasas de membrana mitocondrial, constituidas por un dominio N-terminal y un dominio C-terminal corto expuesto al citosol. Mutaciones en este gen se asocian a CMT2A.

EGR2. Localizado en 10q22-q23, codifica para un factor de transcripción llamado proteína 2 de respuesta temprana al crecimiento, con función en la mielinización de nervios periféricos, específicamente en células de Schwann y cuyas mutaciones son responsables del tipo D-CMT

GDAP1. Ubicada en el cromosoma 8q21.11. Codifica una proteína expresada en el sistema nervioso central y periférico, en particular en las células de Schwann. GDAP1. Es una proteína de membrana integral de la membrana mitocondrial. Su función podría estar asociado con el mantenimiento de la red mitocondrial. (1)

### **Diagnóstico molecular**

De la treintena de genes patogénicos hasta ahora identificados una pequeña y variable proporción de éstos está disponible para su estudio en laboratorios de genética molecular, sean de hospitales públicos o de entidades privadas. (5)

La Academia Americana de Neurología recomienda que el diagnóstico molecular de CMT se lleve a cabo basándose en el fenotipo clínico, el patrón de herencia y los hallazgos neurofisiológicos, empezando por el análisis de la duplicación/delección de PMP22 cuando se trata de fenotipos desmielinizantes con herencia AD, o de mutaciones de GJB1 o de MFN2 cuando el fenotipo es axonal con herencia vertical.(5)

Dado que el 89% de los pacientes con fenotipo clásico, sin retraso en el inicio de la marcha (< 15 meses), herencia AD y VCM en brazos entre 15 y 35 m/s tienen CMT1A, la primera prueba genética que se debe realizar ante un síndrome de

CMT1 es el análisis de la duplicación de PMP22. Si ésta es negativa, se procede a analizar GJB1 y MPZ; las mutaciones en otros genes causales de CMT1 son mucho menos frecuentes. En pacientes con características parecidas, pero con VCM muy lentificada (< 15 m/s), el estudio molecular puede empezar con PMP22 o MPZ, si bien el retraso del inicio de la marcha ocurre más a menudo en CMT1B que en CMT1A.

La mutación de GJB1(CMT1X) puede asociarse con VCM dentro de los límites establecidos para CMT desmielinizante, CMT axonal o CMT intermedia. Por su alta prevalencia, estas mutaciones deberían ser consideradas en todo síndrome de CMT con aparente herencia vertical pero sin evidencia de transmisión varón-varón.

El estudio molecular de pacientes con CMT axonal y herencia AD debería empezar con MFN2, GJB1 MPZ. Característico de CMT2A2 de inicio precoz es la asociación con atrofia óptica. Un fenotipo de inicio tardío con pupila de Adie orienta a CMT2J. La probabilidad de detectar mutaciones en los otros genes involucrados es escasa

La CMT con VCM intermedia y transmisión AD (DI-CMT) incluye cuatro formas, la primera sin base molecular definida, y las otras tres ligadas a mutaciones de DNM2, YARS y MPZ.

Las formas de CMT con transmisión recesiva tienen un inicio infantil, son más graves que los fenotipos dominantes, y para las formas de CMT4 cursan con un acusado descenso de la VCM (usualmente, <15 m/s), representan en torno al 4% de la población europea con CMT, aunque en países con alta consanguinidad, como los del área mediterránea y Oriente medio, los porcentajes pueden alcanzar entre el 30 y el 50% de todos los casos de CMT. Es necesario enfatizar que la información de la epidemiología genética de cada región es esencial para priorizar el estudio molecular de los genes causales de las formas recesivas, ya sean desmielinizantes (CMT4) o axonales (AR-CMT2).(1)



## Diagnóstico clínico

El diagnóstico de CMT debe partir de un adecuado estudio clínico, genealógico y neurofisiológico que permita establecer con cierta certidumbre el fenotipo de CMT (CMT1, CMT2, CMT4, CMTX, AR-CMT2 o DI-CMT).

El primer paso es establecer si el paciente presenta una neuropatía hereditaria. Si en los antecedentes familiares se encuentra que hay ancestros afectados, esto sugiere una herencia AD o ligada al cromosoma X (cuando no hay transmisión varón-varón). La ocurrencia de enfermedad entre hermanos y la consanguinidad paterna sugiere una herencia AR. Sin embargo, a veces los antecedentes familiares son negativos, en cuyo caso hay una serie de factores que orientan a una neuropatía genética, entre los que se encuentran:

- a) Presentación en la infancia
- b) Curso clínico prolongado y lentamente progresivo
- c) Presencia de pie cavo
- d) A diferencia de las neuropatías adquiridas, ausencia de síntomas sensitivos positivos (parestiasias o disestesias) (5)

El paso siguiente es el examen neurofisiológico que debe incluir la determinación de la VCM (velocidad de conducción motora) y VCS (velocidad de conducción sensitiva) en al menos tres nervios. Se recomienda seguir las directrices requeridas por el Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score (CMTNS). A la hora de interpretar el grado de lentitud de la VCM, deberá tomarse en consideración la amplitud de los potenciales de acción motores compuestos (PAMC), porque una acusada caída de la amplitud del PAMC distal implica pérdida de fibras gruesas dependiente de la distancia, que puede llevar aparejada una reducción proporcional de la VCM.

Para discernir entre caída de VCM por axonopatía o mielinopatía, se recomienda estudiar segmentos proximales del nervio, donde la conducción estará similarmente lentificada en casos de CMT desmielinizante y menos lentificada e incluso preservada en casos de CMT axonal. El examen de la musculatura de las extremidades inferiores mediante resonancia magnética ha ayudado a detectar signos incipientes de atrofia grasa en la musculatura intrínseca de los pies. (5)

En CMT1/CMT4 la lentificación de la VCM/VCS es difusa y uniforme, y la morfología de los PAMC y el índice de latencia terminal suelen estar preservados, lo cual está en contraposición con lo que acontece en las neuropatías inflamatorias adquiridas. En las formas intermedias la VCM se sitúa entre 30 y 40 m/s (o 25 y 45, según algunos autores), tanto en troncos nerviosos con PAMC reducidos (usualmente segmentos distales) como preservados (usualmente segmentos proximales), es decir, la mutación génica causal actúa originando una disfunción tanto del axón como de la célula de Schwann.

Actualmente, la biopsia de nervio queda reservada para casos en los que se plantean problemas de diagnóstico diferencial con otras neuropatías hereditarias (p. ej., amiloidosis) o con neuropatías adquiridas. (5)

### **Manifestaciones clínicas**

Cualquiera que sea el defecto metabólico o estructural que afecta a la mielina o el axón, la vía común final está representada por un proceso degenerativo axonal que, en la mayoría de los casos, involucra principalmente las fibras grandes y largas. Por lo tanto, el proceso degenerativo axonal secundario explica el fenotipo típico de la CMT: atrofia muscular con predominio distal de la extremidad, debilidad y pérdida sensorial, así como la progresión disto-proximal a través del tiempo.

La CMT se caracteriza por un comienzo insidioso, debilidad lentamente progresiva y atrofia distal de los músculos de las extremidades; por lo general comienza en las piernas y los pies (sobre todo en el compartimiento peroneal).

El inicio de la CMT se produce típicamente en la primera o segunda década de la vida, aunque puede ser detectado en la infancia. El inicio puede ocurrir a veces tan temprano que causa hipotonía, retraso del desarrollo motor y caminar de puntillas, mientras que en otros casos, el inicio puede ocurrir tarde en la vida. La variación en la presentación clínica es muy amplia, desde pacientes con atrofia y deformidad distal severa en manos y pies a personas en las cuales cuyo único hallazgo es el pie cavo y debilidad muscular distal mínima. (1)

Los síntomas motores comienzan en los pies, se desarrollan arcos altos, dedos en martillo, debilidad muscular intrínseca y atrofia; posteriormente, la enfermedad afecta gradualmente a la pierna y luego el tercio inferior del muslo, produciendo la atrofia típica distal de los miembros inferiores. En esta etapa, las manos también se ven afectadas y luego los antebrazos. La pérdida sensorial sigue la misma vía, afecta fundamentalmente a los pies y las manos, comúnmente con la disminución de la sensibilidad de la vibración, el tacto y el dolor, pérdida de la sensibilidad propioceptiva a veces puede causar ataxia sensorial. Los reflejos osteotendinosos se reducen o se encuentran ausentes. Las deformidades esqueléticas, comúnmente involucran los pies, aunque también podrían incluir la escoliosis.

Otros síntomas y signos comunes son temblor en las manos, calambres musculares (especialmente del pie y de la pierna), pies fríos, callosidades del pie, y acrocianosis. Síntomas sensoriales positivos tales como parestesias son raros, pero el dolor es común, especialmente en los pies, extremidades inferiores y columna lumbar. (1)

En ocasiones las manifestaciones de la enfermedad son únicamente debilidad y pérdida sensorial. De igual manera se puede presentar patología laríngea por afectación del nervio laríngeo recurrente rama del nervio vago.(6)

## **Alteraciones laríngeas y CMT**

Las alteraciones laríngeas en CMT son infrecuentes pero importantes ya que pueden causar obstrucción de la vía aérea por alteraciones en cuerdas vocales, produciendo síntomas como voz ronca, timbre áspero, estridor, disfagia, disnea, apnea del sueño. Por lo que en ocasiones requieren intervención quirúrgica para permear la vía aérea. (7)

En 1979 Hollinger y colegas reportaron el primer caso de parálisis cordal vocal en pacientes con CMT. Posteriormente el daño del laríngeo recurrente se relacionó particularmente con CMT tipo 2C, sin embargo también puede aparecer en CMT1 aunque aparentemente no hay afectación de pares craneales.

Desde el 2001 que se reportaron las alteraciones laríngeas sensitivas y motoras se han confirmado 15 casos de paresias/parálisis cordales, encontrándose más afectada la cuerda vocal izquierda debido a que el trayecto del nervio laríngeo recurrente izquierdo es más largo. La neuropatía laríngea es bilateral, de predominio izquierdo; la evolución es lentamente progresiva, en un intervalo de meses a años,

Son pocos los casos que se encuentran en la bibliografía. Un estudio realizado en Estados Unidos reportó 4 pacientes con enfermedad de CMT con manifestaciones de voz ronca, estridor, disnea de aproximadamente un año de evolución. Negando disfagia. Contaban con electromiografías que corroboraban el diagnóstico de CMT, con velocidades de neuroconducción motora disminuida. Se les realizó una videoestroboscopia encontrando paresia y parálisis cordal uni y bilateral. En los cuatro casos la cuerda vocal izquierda fue la más afectada.(8)

Los tipos CMT1 y CMT2, en particular 2 C, han sido los únicos asociados con parálisis o paresia cordal bilateral. Por lo que aunque sea rara la asociación es importante considerar la enfermedad de CMT como diagnóstico diferencial en pacientes con parálisis cordal bilateral.(9)

En la literatura se reporta un solo caso donde como parte de los estudios diagnósticos se utilizó la fibroendoscopia de la deglución para valorar aspiración y penetración. Sin embargo el objetivo era evaluar la mejoría antes y después del tratamiento quirúrgico por obstrucción área, no en sí el trastorno de deglución.(6)

## **Disfagia**

Una deglución normal implica la acción coordinada de un grupo de estructuras situadas en cabeza, cuello y tórax. Implica una secuencia de acontecimientos en los que unos esfínteres funcionales se abren para permitir la progresión del bolo, transportándolo desde la boca al esófago y se cierran tras su paso para impedir falsas rutas y proteger la vía aérea. El objetivo de la deglución es la nutrición del individuo, pero la deglución tiene dos características la eficacia y la seguridad.

La eficacia es la posibilidad de ingerir la totalidad de calorías necesarias para mantener una adecuada nutrición e hidratación. La seguridad es la posibilidad de ingerir el agua y las calorías necesarias sin que se produzcan complicaciones respiratorias.(10)

El término disfagia proviene de dos palabras griegas: dys (dificultad) y phagia(comer). La disfagia es un trastorno de la deglución caracterizado por la dificultad en la preparación oral de bolo o en el desplazamiento del alimento desde la boca hasta el esófago, la alteración incluye un retraso o falta de transfer del bolo a un error en la dirección y paso de la vía aérea, también puede deberse a aspectos de tipo cognitivo relacionados con el reconocimiento de comer, reconocimiento visual de la comida, y todas las respuestas fisiológicas al olfato y presencia de comida con la salivación.

La disfagia puede tener un origen funcional como sería una alteración neurológica o mecánica, también puede ser secundario a factores iatrogénicos como la presencia de cánulas traqueotomía o ciertos fármacos.

La disfagia puede darse por el debilitamiento de la musculatura oral, laríngea o faríngea ocasionando una falta de sinergia en los procesos masticatorios y de deglución, secundarios a las alteraciones neurológicas principales. Como consecuencia de alteraciones neurológicas: Accidente Vascular Cerebral, Traumatismo cerebral, parálisis cerebral, Parkinson, Alzheimer.

El cuadro de la disfagia es la dificultad en el movimiento de la lengua impulsando el alimento para atrás, elevación de la laringe cerrando la parte aérea provocando desgarros y aspiraciones.

La disfagia orofaríngea puede causar desnutrición hasta en un tercio de los pacientes que la padecen, como consecuencia de alteraciones en la eficacia del transporte del bolo y ocasionar alteraciones en la seguridad de la deglución (penetraciones y aspiraciones). Hasta en dos tercios de los pacientes que la presentan, con un elevado riesgo de neumonías por aspiración e infecciones respiratorias. En enfermos neurológicos, ancianos, prevalece entre un 30 y 60% con grados de severidad variables que pueden llegar a hacer necesaria una alimentación no oral.

Se le relaciona con mayor discapacidad, estancias hospitalarias, por eso es necesario un análisis de los métodos actuales para emitir un diagnóstico precoz.(11)

La sospecha de disfagia debe de plantearse en pacientes que refieren síntomas aparentemente diversos: muy probablemente, el paciente que tose o se atraganta al comer está teniendo aspiración. La voz húmeda es indicativa de secreciones en la glotis, con probable penetración y aspiración de las mismas. Otros pacientes refieren dificultades para hacer progresar el bolo por la faringe, o sensación de residuos en la garganta, con necesidad de realizar varias degluciones. Todos ellos son síntomas de hipomotilidad faríngea. Las degluciones fraccionadas, la pérdida de peso progresivo, la necesidad de alargar el tiempo de la comidas o evitar determinados alimentos son síntomas de alteración en la eficacia de la deglución y de una posible desnutrición.

Las infecciones respiratorias repetidas, aunque el paciente no refiera tos al comer, se pueden relacionar con una disfagia neurógena, ya que en los enfermos neurológicos hasta el 40% de las aspiraciones son silentes.

En el caso de sospechar disfagia se requiere realizar: un interrogatorio con datos sobre neumonías previas, procesos de aspiración, picos febriles, antecedentes de intubación o traqueotomía; un estudio del nivel funcional motor, fatigabilidad y control postural; valorar la función motora oral y faríngea, exploración de la sensibilidad orofaríngea, de los reflejos velopalatino y delgutorio y de la presencia de tos voluntaria. Se valorará además la presencia de disartria y parálisis facial. Posteriormente se realizarán estudios.(12) Figura 1.

Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la disfagia orofaríngea

(10)

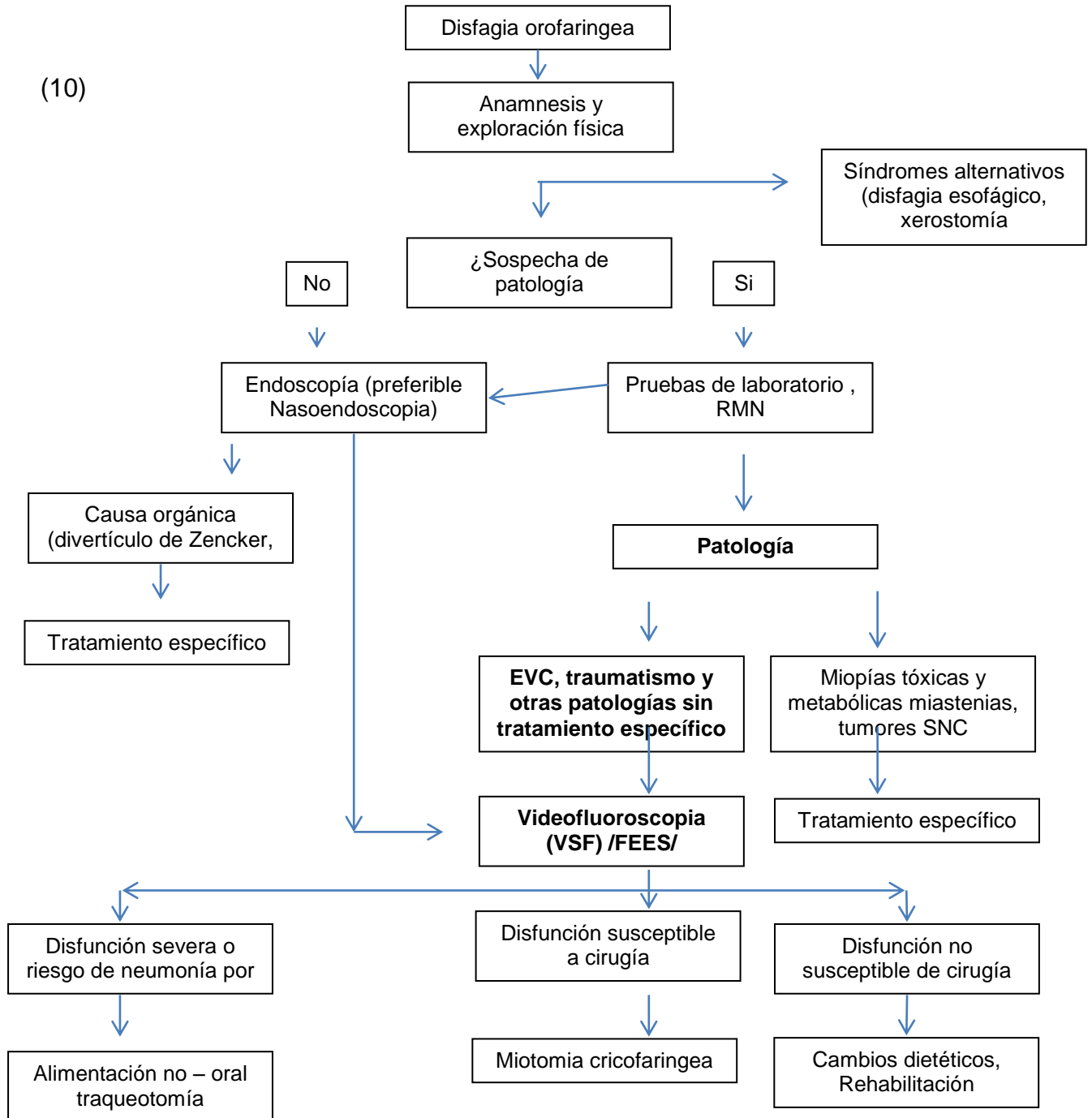


Figura 1. Protocolo diagnóstico terapéutico de la disfagia (10)



## **Estudios diagnósticos para la deglución**

La videofluoroscopia (VFS) se desarrolló inicialmente a partir de la prueba de bario para estudio esofágico, y fue modificada para estudiar la deglución por Logemann en 1983. A partir de entonces se ha considerado la prueba de referencia para el diagnóstico de la disfagia orofaríngea, y por medio de ella se ha estudiado la fisiología de la deglución en los últimos 20 años. Figura 1

El término FEES ( fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing) fibroendoscopia de la deglución se introdujo en 1988 por Langmore ,en trabajos que proponían la utilización del fibroscopio flexible para la exploración de la deglución orofaríngea. Actualmente se utiliza un fibroscopio flexible conectado a una fuente de luz y un aparato de video para grabar la secuencia de las imágenes de deglución. Se debe disponer de alimentos sólidos y texturas pudding, néctar y líquido; teñidos con colorante alimentario para explorar las diferentes texturas y volúmenes.

El procedimiento es una alternativa a la videofluoroscopia, y consiste en una introducción de un fibroscopio flexible a través de la fosa nasal hasta el cavum, con lo que se obtiene una visión directa de la faringolaringe.

El protocolo de la exploración debe incluir una valoración de la competencia del esfínter velo faríngeo, de la simetría del movimiento velar y de un posible reflujo nasal. Posteriormente se sitúa el fibroscopio a la altura de la úvula, lo que permite explorar visualmente la configuración de la hipofaringe, la simetría de la base lingual, la forma de la epiglotis, la morfología de los senos piriformes y el aspecto y la simetría de la laringe, tanto en inspiración como en fonación, así como las anomalías morfológicas y funcionales. (12)

Una parte fundamental del estudio es la exploración de las degluciones “secas”, sin alimento que permite valorar las secreciones y la capacidad del paciente para liberarlas.

La exploración de la deglución con alimentos se realiza con volúmenes crecientes 5, 10, 15 y 20 ml; y en texturas pudding, néctar, líquido y sólido (galleta),

valorando el paso del alimento a la hipofaringe, la penetración y la aspiración tanto sintomática como silente, así como la capacidad del paciente para liberar los residuos de la vía respiratoria. Durante la exploración se puede introducir cambios en la postura cervical o maniobras de compensación para valorar su eficacia en la reducción de los signos de disfagia.

Muchas guías de práctica clínica no reconocen el papel de la FEES en el diagnóstico de la disfagia, a pesar de su uso desde 1988. La Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) indica, con un nivel de recomendación C, que tanto la FEES como la (videofluoroscopia) son métodos válidos para el diagnóstico de la disfagia, y que el clínico debe considerar cual es el más apropiado en cada momento, en función de las características del paciente.

En su revisión, la SIGN lo valora como un procedimiento tan efectivo como la VFS en la detección de penetración laríngea y aspiración, con la ventaja de poder observar el movimiento del bolo al entrar en la hipofaringe, así como la efectividad de las maniobras de protección de vías aéreas. No recomiendan su uso para estudiar el movimiento del bolo en la fase oral o en la de preparación, pero es de elección en pacientes con disfonía y disfagia. Por otro lado tiene la ventaja de poder realizarse en la cabecera de la cama, en pacientes con movilidad limitada o ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos, ser barata y poder repetirse tantas veces sea necesario.

Los trabajos que valoran su eficacia como método diagnóstico lo hacen comparándola con la VFS, valorando el riesgo de aspiración y la neumonía como datos principales, aunque el riesgo de neumonía depende de múltiples factores, la cantidad de material aspirado, la carga bacteriana, la pluripatología, la plurifarmacología.

El primer trabajo que estudia la validez y la utilidad de la FEES para estudiar la disfagia orofaríngea se publicó en 1991; valora la sensibilidad y la especificidad de la exploración comparándola con la VFS y concluye que la FEES es un procedimiento de alta especificidad y sensibilidad que detecta la mayoría de los

síntomas es de la disfagia en la fase faríngea y la que tiene ventajas con respecto a VFS.(12)

Para valorar los signos clínicos obtenidos en la FEES es conveniente utilizar un registro de signos de alteración de la eficacia y la seguridad de la deglución, tanto en la fase oral como la faríngea.

En la fase oral competencia del sello labial, apraxia deglutoria, control y propulsión del bolo, degluciones fraccionadas, regurgitación nasal, penetraciones o aspiraciones pre deglutorias.

En la fase faríngea: residuos en vallécula, senos piriformes o faringe, déficit de apertura del esfínter esofágico superior (EES), grado de protección de la vía aérea, consignando la báscula de la epiglotis, la aducción de bandas ventriculares y el cierre glótico, la penetración vestibular, la aspiración durante y después de la deglución.

Para valorar las secreciones basales del paciente y la capacidad de este para expulsarlas de la laringe, se utiliza la Escala de Secreciones Basales de Langmore. Tabla 2.

#### Escala de Secreciones Basales (Langmore 2001)

Secreciones Basales
0 : Normal (húmedo)
1 : Acúmulo fuera de vestíbulo laríngeo en algún momento
2 :Acúmulo transitorio en el vestíbulo con rebosamiento ocasional pero que paciente puede aclarar
3 : Retención salivar manifiesta en vestíbulo, constante y que no puede aclarar

Tabla 2 Modificado de la referencia (11)

Para valorar la severidad de la aspiración en función de la localización de las secreciones basales observadas en la fibroendoscopia y los residuos de alimentos tras la deglución, Langmore plantea dividir en zonas la laringe. (11)Figura 2.Tabla 3.

### Zonas de la Laringe

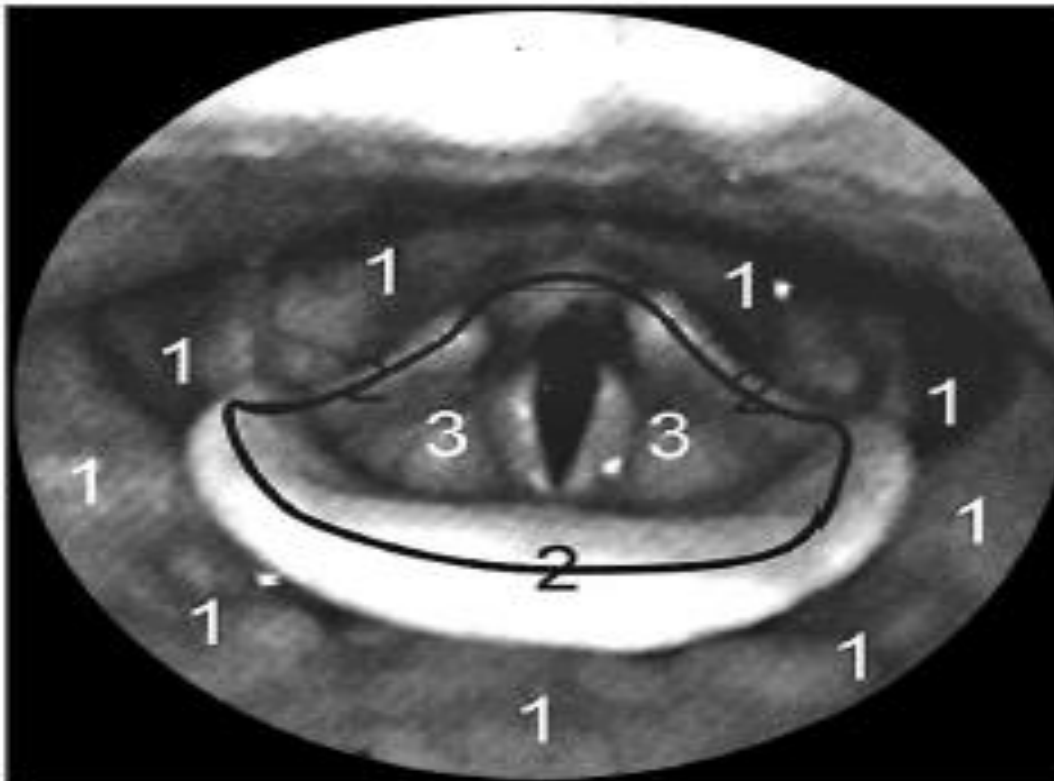


Figura 2. Visión directa de la laringe con nasofibroendoscopio. Modificado de referencia(11).

### Severidad de Aspiración

Localización 1 supone un bajo riesgo de aspiración.
Localización 2 supone un riesgo moderado
Localización 3 supone un alto riesgo de aspiración de secreciones basales.

Tabla 3. Abordaje Clínico de la disfagia orofaríngea(11)

Se tomará en cuenta si durante la exploración se utilizó alguna variación postural o maniobras de compensación y su repercusión sobre la disfagia.

Al realizar el estudio se recomienda utilizar la textura más homogénea y compacta al volumen mayor que el paciente pueda tolerar, sin fraccionarlo excesivamente. Si apreciamos un reflejo deglutorio enlentecido con penetración del bolo al vestíbulo laríngeo en textura néctar o líquido, hay una disfagia orofaríngea a líquidos. Se puede valorar si el paciente es capaz de eliminar el líquido de la laringe carraspeando o tosiendo, y deglutiendo a continuación. (12)

La penetración también puede evitarse lateralizando la cabeza hacia el lado afectado, para facilitar el paso del bolo por el lado sensitivo de su faringolaringe. En el caso de presentar aspiración, valoraremos también la presencia o ausencia de tos refleja, si el paciente es capaz de realizar una tos voluntaria potente que expulse el alimento aspirado, y si la lateralización cervical es útil para evitar la aspiración en la misma textura y volumen. Si la basculación de la epiglotis es insuficiente, se hará una flexión- lateralización cervical para explorar la posible aspiración en la textura y volumen sintomáticos.

Si el paciente no ha realizado ningún tratamiento rehabilitador, podemos solicitar una apnea forzada durante la deglución para mejorar la protección de la vía aérea y comprobar si ello evita la aspiración. Si el paciente ha sido entrenado en alguna maniobra de compensación se podrá comprobar su eficacia para reducir o evitar los signos de disfagia.

## **Tratamiento de la disfagia orofaríngea**

Las modificaciones alimentarias se establecerán en función de los síntomas y las alteraciones observadas en las exploraciones instrumentales, que textura es la conflictiva, sólidos, pudding, o líquidos y que volumen ofrece una mayor seguridad para la deglución, recomendando espesantes para los líquidos. La ingesta de alimentos con variaciones de temperatura y ácidos parece estimular el reflejo deglutorio desde un punto de vista empírico.(11)

El objetivo principal de cualquier estrategia de tratamiento para un paciente disfágico es conseguir una alimentación oral con un La selección de las estrategias de rehabilitación dependerá de la severidad de los signos de alteración de la eficacia y/o la seguridad de la deglución. La rehabilitación puede ir desde un cambio postural hasta la combinación de cambio de postura con maniobras; pero la rehabilitación debe ser adaptada a cada paciente y a su evolución según la etiología y las consecuencias de la disfagia. (13)

Las estrategias de rehabilitación propuestas se deben reducir solo a las necesarias. Es importante involucrar a la familiar o al cuidador, ya que son los encargados de verificar la aplicación de cada estrategia; por esta razón es importante explicar a los familiares claramente en que consisten sus dificultades en la deglución, así como el objetivo de las estrategias de rehabilitación.

a deglución segura mientras mantienen una hidratación y nutrición adecuadas. El tratamiento debe permitir eliminar las aspiraciones y disminuir los residuos orales o faríngeos tras la aspiración.

Existen dos grupos de estrategias de tratamiento: las técnicas compensatorias y las técnicas de tratamiento propiamente dichas. Las primeras tratan de redirigir el bolo y así eliminar los síntomas de disfagia aunque no modifican necesariamente la fisiología de la deglución. Están controladas por el terapeuta o cuidador y se pueden realizar en todas las edades y niveles cognitivos.

Dentro de las técnicas de tratamiento compensatorio se incluyen: cambios posturales, modificación del volumen y velocidad de administración del bolo; modificación del volumen y velocidad de administración del bolo, modificaciones de la textura alimentaria, utilización de prótesis intraorales y técnicas de incremento sensorial.(13)

Los cambios posturales tienen el potencial de cambiar las dimensiones de la faringe y así cambiar la dirección del bolo sin aumentar el esfuerzo realizado por el paciente, incluso pueden mejorar los tiempos de tránsito oral y faríngeo.

La técnica postural puede eliminar la aspiración en el 75 – 80% de pacientes disfágicos, incluyendo niños y pacientes con alteraciones cognitivas o de lenguaje.

Las técnicas de incremento sensorial tienen el propósito de aumentar la sensación de la cavidad oral antes de la deglución y disminuir cualquier retraso entre la deglución oral y la faríngea. Estas estrategias proporcionan un estímulo sensorial previo al intento de deglución y esto alerta al sistema nervioso central con el resultado de una disminución del umbral a nivel de los centros deglutorios.

Como técnicas de incremento sensorial están: realizar presión con la cuchara contra la lengua cuando se introduce comida, utilizar sabores ácidos, usar bolos fríos.

Las técnicas de tratamiento están diseñadas para cambiar la fisiología de la deglución, tratan de mejorar la movilidad de las estructuras orales y faríngeas, aumentar la velocidad del disparo del reflejo faríngeo o controlar de forma voluntaria la movilidad orofaríngea durante la deglución. Suelen precisar de la colaboración del paciente ya que este debe de practicarlas de forma independiente. (12)

En este grupo se incluyen las maniobras deglutorias. Los ejercicios de movilidad se utilizan para mejorar el movimiento de los labios, mandíbula, lengua, laringe y cuerdas vocales (aducción). Los ejercicios de movilidad implican mover la

estructura hasta intentar alcanzar el estiramiento máximo, mantenerlo un segundo y descansar. Su efecto empieza a notar 2-3 semanas de práctica reiterada.

En el tratamiento de la disfagia se incluyen recomendaciones nutricionales y de consistencia alimentaria, técnicas posturales, maniobras deglutorias, varios ejercicios, sistemas de control de entorno y valoración cognitiva- conductual del paciente.

En algunos casos un tratamiento conservador con terapia rehabilitadora de la deglución o modificaciones dietéticas pueden ser suficiente, en ocasiones es preciso el tratamiento quirúrgico, que consiste en la miotomía criofaringea, con buenos resultados cuando se realiza una adecuada indicación.

En aquellos pacientes con disfunción severa o riesgo de neumonía por aspiración y que se consideran malos candidatos para la cirugía, puede llegar a ser necesaria la realización de traqueostomía y alimentación parenteral (mediante sonda nasogástrica o gastostomía endoscópica percutánea).(13)



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La enfermedad de Charcot Marie Tooth es la neuropatía hereditaria más común con una incidencia estimada de 1 por cada 2,500 nacidos vivos y una prevalencia de 17 a 25 por 100,000 habitantes. Particularmente, el subtipo CMT1A ha sido mostrado como el más frecuente en la mayoría de los países en los que se ha estudiado, incluyendo en la población mexicana, por lo que su estudio es de gran importancia. (14)

La CMT 1 A es una neuropatía desmielinizante que afecta los nervios periféricos incluido el vago, pudiendo causar neuropatía laríngea, que se manifiesta con disfonía y/o disfagia.

Para estudiar las causas de la disfagia es necesario valorar la eficacia y seguridad de la deglución en cada paciente, identificando la fase alterada de esta con la finalidad de indicar tratamiento y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

### **Pregunta de investigación**

¿Existen trastornos de deglución en pacientes con CMT tipo 1A con duplicación del gen PMP22 en el Instituto Nacional de rehabilitación?

¿Cuáles son las características del trastorno de deglución en la enfermedad de CMT tipo 1 A?

¿Hay riesgo de aspiración o penetración en paciente con CMT tipo 1 A con duplicación del gen PMP22 en el Instituto Nacional de rehabilitación?

¿Hay parálisis y/o paresias de cuerdas vocales en pacientes con CMT tipo 1A con duplicación del gen PMP22 en el Instituto Nacional de Rehabilitación?

## **JUSTIFICACIÓN**

Se han reportado en la literatura casos de parálisis cordales y disfagia secundarios a la neuropatía de Charcot Marie Tooth, sin embargo estos estudios no especifican el tipo de alteración ni su relación con CMT 1A.

El Instituto Nacional de Rehabilitación es un centro de referencia para el diagnóstico y estudio de pacientes con enfermedad de CMT tipo 1 A.

Estos pacientes reciben rehabilitación física por las alteraciones en la marcha, sin embargo no se ha estudiado el impacto de otros trastornos o manifestaciones que pudieran alterar su calidad de vida; como los trastornos de voz, habla y deglución.

Al contar con el servicio de Foniatría; especialidad médica que diagnostica y trata dichos trastornos, se les puede realizar la evaluación de la deglución para establecer el diagnóstico y llevar a cabo manejo integral en caso de presentar disfagia orofaríngea.

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes con CMT tipo 1A presentan trastorno de deglución relacionada a la neuropatía desmielinizante periférica.

## **OBJETIVOS**

### General

Describir si los pacientes con Charcot Marie Tooth 1A presentan trastorno de deglución.

### Particulares

Caracterizar el trastorno de deglución detectado en pacientes con Charcot Marie Tooth 1A.

Determinar si existen alteraciones en la seguridad y eficacia de la deglución

Diagnosticar parálisis y/o paresia de cuerdas vocales en pacientes con Charcot Marie Tooth 1A

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Diseño del estudio: Estudio de casos y controles

Descripción del Universo de trabajo

Pacientes con diagnóstico molecular de enfermedad de Charcot Marie Tooth tipo 1A que acudan al Instituto Nacional de Rehabilitación.

Pacientes mestizos mexicanos con al menos tres generaciones nacidas en México

Los controles fueron trabajadores y pacientes sanos del Instituto Nacional de Rehabilitación con la misma edad de los controles.

Criterios de inclusión

Pacientes del sexo masculino o femenino que acuden al INR con diagnóstico molecular de Charcot Marie Tooth tipo 1 A enviados del servicio de genética

Pacientes mayores de 9 años y menores de 52 años.

Firma de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

Pacientes que no quieran participar en el estudio.

Pacientes con parálisis de cuerdas vocales post traumáticas y post quirúrgicas

Pacientes con otra neuropatía diagnosticada

Criterios de eliminación

Pacientes que no cooperen para realización de estudios

Pacientes que no concluyan los estudios.

## **Variables**

Dependiente: Disfagia

Independiente: Charcot Marie Tooth tipo 1A

## **Otras variables**

Edad

Sexo

## **Tamaño de la muestra**

34 casos y 34 controles

## **Análisis Estadístico**

Se realizó una  $X^2$ -para determinar si existe diferencia estadística entre los casos y los controles.

Se analizaron las variables continuas por medio de estadística descriptiva, obteniendo, mediana, moda, desviación estándar.

## **Consideraciones Éticas**

El estudio no implica ningún riesgo para el paciente, sin embargo se le explica con detalle la naturaleza del estudio y si decide participar firma una carta de consentimiento informado. (ANEXO 1)

## Procedimiento

- Se captaron pacientes con diagnóstico molecular confirmado de Charcot Marie Tooth tipo 1A enviados del servicio de genética
- Se les explico la finalidad del estudio a los pacientes y a los familiares dándoles el consentimiento informado a firmar en caso de estar de acuerdo (ANEXO 1)
- Se les realizo interrogatorio en cuanto a problemas de audición, voz, habla, deglución y lenguaje
- Se les realizo exploración física
- Se prepararon consistencias para realizar fibronasoendoscopía de la deglución. Se utilizó agua potable. Se vertieron 20 ml de agua en tres vasos. En el primero se aplicaron 7 cucharadas medidas de espesante (GUMILK) para lograr consistencia de pudding, colorante vegetal verde, saborizante natural. En el segundo vaso se aplicaron 5 cucharadas de espesante para lograr consistencia de néctar, colorante vegetal naranja, saborizante natural. En el tercer vaso se aplicaron 2 cucharadas cafeteras de leche deslactosada en polvo. Se agregaron a las consistencias media y un cuarto de galleta. Se coloca babero en paciente por higiene.
- Se les realizo nasolaringoscopia flexible
- Se les realizo evaluación fibroendoscópica de la deglución
- Se registraron los resultados en cuadros de concentración basados en la descripción de Langmore 1988 (ANEXO 2)
- Se realizó análisis estadístico con el software Graphpad Prism 6

## **Recursos**

### **Recursos Humanos**

Médico Residente de la especialidad de Audiología, Otoneurología y Foniatría.

Asesor Clínico: Médico de Base adscrito al servicio de Foniatría del INR.

Asesor Metodológico: Doctor en ciencias adscrito al Laboratorio de Genómica.

Asesor Metodológico: Médico de Base adscrito al Laboratorio de Genómica

### **Recursos Materiales**

Consultorio del servicio de Foniatría del INR

Consentimiento informado

Abatelenguas

Lámpara frontal

Rinoscopio

Nasoendoscopio

Fuente de luz endolight marca Richard Wolf

Endocam marca Richard Wolf

Programa Medi capture

## RESULTADOS

### Características Demográficas de los pacientes analizados

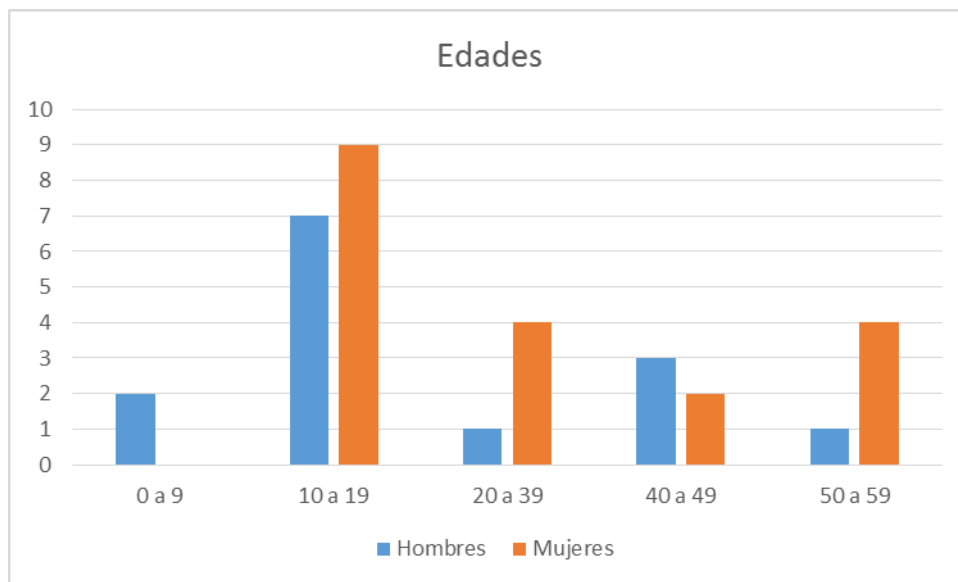
Se les realizó fibroendoscopia de la deglución a 34 casos de Charcot Marie Tooth 1A y 34 controles aparentemente sanos, es decir, 68 pacientes.

Los casos estuvieron en rango de edad de 9 a 52 años. Los controles se seleccionaron en relación a la misma edad de los casos. Tabla 4, Gráfica 1

Se realizaron medidas de tendencia central. La mayoría de la muestra tuvo entre 10 y 18 años.

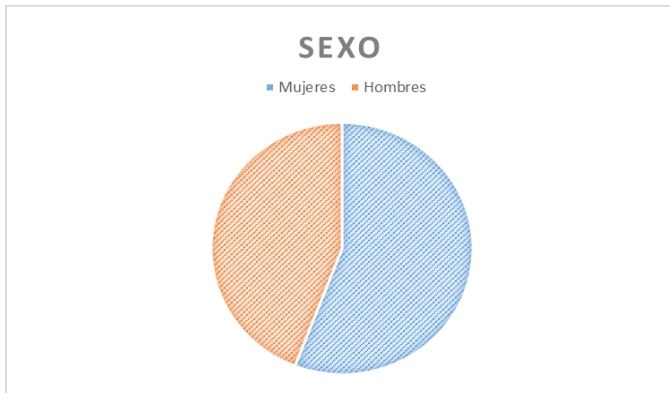
Edades	Hombres	Mujeres
0 a 9	2	0
10 a 19	7	9
20 a 39	1	4
40 a 49	3	2
50 a 59	1	4

Tabla 4



Gráfica 1

De los 34 casos 19 fueron mujeres y 15 hombres, el 55% de los pacientes fueron mujeres y el 45% hombres. Gráfica 2



Gráfica 2

### Exploración Clínica

Se les realizó interrogatorio, exploración de cabeza y cuello, nasolaringoscopia flexible y fibroendoscopia de la deglución

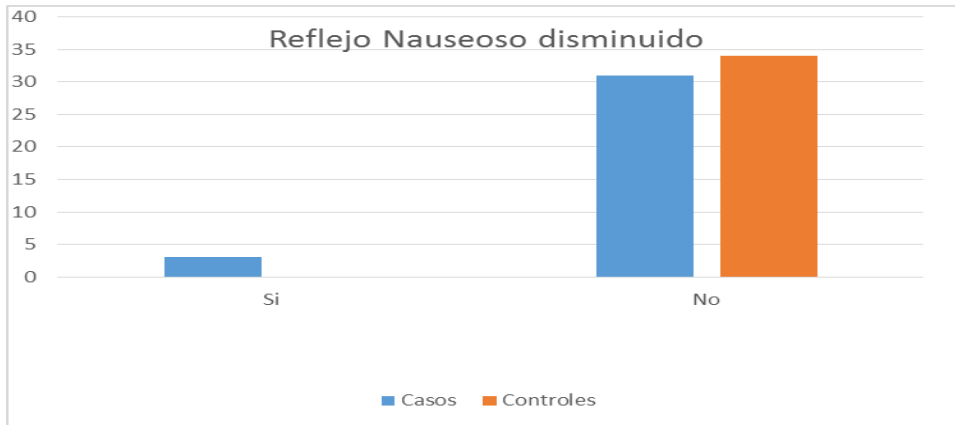
Al interrogatorio solo dos de los 34 casos refirieron problema de deglución a sólidos acompañados de sensación de cuerpo extraño.

A la exploración de cabeza y cuello. Se valoró la presencia del reflejo nauseoso, solo estando disminuido en 3 de los casos, sin estar ausente, estando presente en todos los controles, el análisis estadístico no mostró diferencia significativa ( $p > 0.05$ ). Tabla 6. Gráfica 7. Por lo que disminuía la probabilidad de afectación a nivel del vago, y a su vez de la disfagia.

Reflejo Nauseoso	Reflejo Nauseoso	
	Si	No
Casos	3	31
Controles	0	34

Tabla 6





Gráfica 3

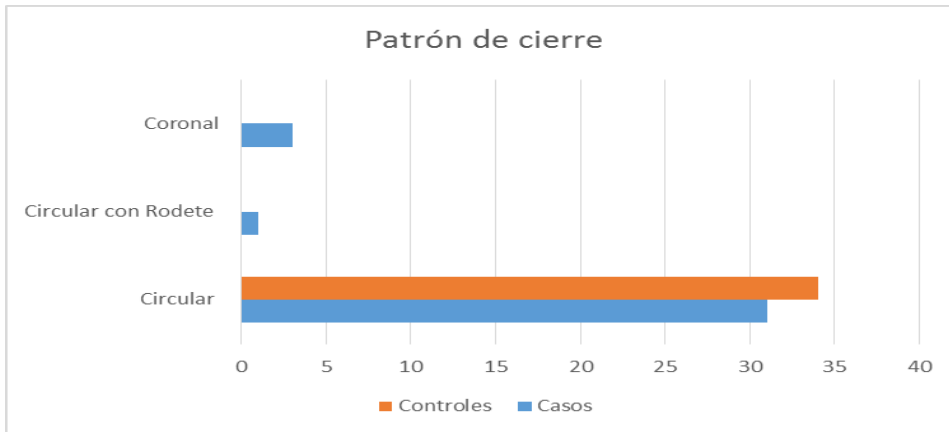
### Naso endoscopia

Se realizó el estudio de naso laringoendoscopia, entrando por narina derecha o izquierda valorando el esfínter velofaríngeo, su integridad, su patrón de cierre, valorandolo en fonemas, sílabas, palabras sueltas y oraciones. En todos los casos y controles se encontró íntegro, sin alteraciones, suficiente, competente, encontrando como el patrón de cierre más común, el circular sin rodete, tanto en casos como en controles. Tabla 7. Gráfica 6.

En la literatura(15) se indica que de los patrones de cierre, sagital, coronal, circular con y sin rodete, este último es el más común en la población mexicana.

Patrón de cierre	Circular con Rodete		
	Circular	Circular con Rodete	Coronal
Casos	31	1	3
Controles	34	0	0

Tabla 6



Gráfica 4

En la nasoendoscopia posterior al esfínter velofaríngeo se observan la epiglotis, vallecula, senos piriformes, bandas ventriculares y cuerdas vocales.

Se valoraron las características de las bandas ventriculares, su integridad, su coloración, si es que presentaban hipertrofia y de que grado.

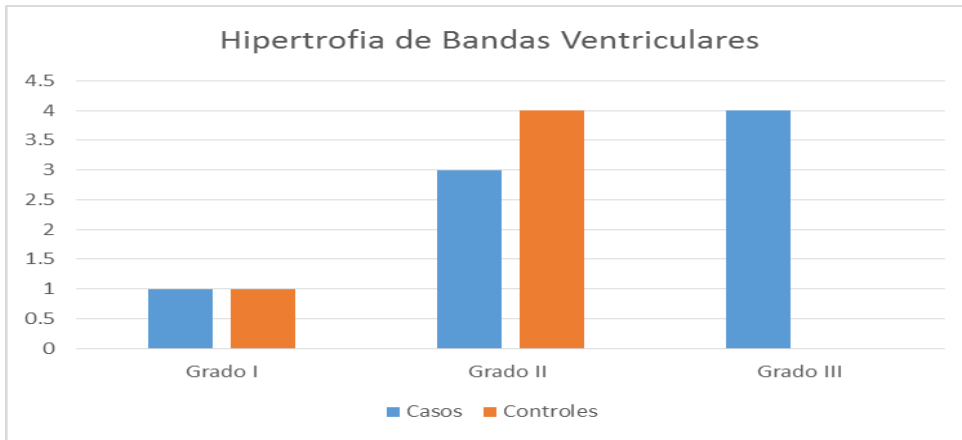
Encontrando hipertrofia grado I en un paciente y en un control; grado II en 3 pacientes y en 4 controles, grado III en 4 pacientes y en ningún control. Tabla 7.

Gráfica 5

El resto de los pacientes no presentaron hipertrofia de bandas ventriculares. El porcentaje (11.76%) de los casos que lo presentaron no mostro diferencia estadística con respecto a los controles (7.35%;  $p > 0.05$ ). Siendo en ambos grupos infrecuente.

Hipertrofia de bandas ventriculares	Grado I	Grado II	Grado III
Casos	1	3	4
Controles	1	4	0

Tabla 7



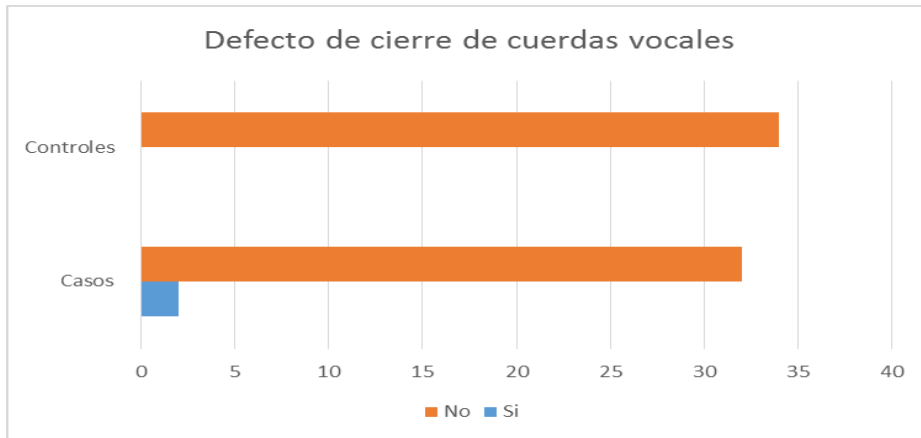
Grafica 5

### Defecto de cierre de cuerdas vocales

Se valoraron las cuerdas vocales, su integridad, coloración, cierre si este era simétrico, si presentaba algún defecto. Únicamente se observó un discreto defecto de cierre en dos de los pacientes, cuya causa no fue atribuible a hipomovilidad de las cuerdas vocales. En ambos pacientes este defecto se relacionó con la presencia de hipertrofia ventricular grado II y III respectivamente. Tabla 8. Gráfica 6

Defecto de cierre de cuerdas vocales	Si	No
	Casos	2
Controles	0	34

Tabla 8



Grafica 6

### Fibroendoscopia de la Deglución

Se realizó la fibroendoscopia para valorar la eficacia y seguridad de la deglución.

Para registrar las alteraciones en la deglución se tomaron en cuenta los siguientes rubros, basados en la evaluación de Langmore 1988:

#### Eficacia de la deglución

- Fase oral : apraxia de la deglución, control del bolo, déficit de propulsión del bolo
- Fase faríngea: residuo en vallecula, residuo en paredes faríngeas, residuo en espacio retrocricoideo, residuo en senos piriformes, regurgitación nasofaríngea

#### Seguridad de la deglución

- Fase oral: déficit en la apertura esfinter esofágico superior, incompetencia del sello palatogloso, penetración predeglutoria.
- Fase faríngea: aspiración predeglutoria, sensibilidad faringolaríngea afectada, secreciones basales, retardo en el disparo del reflejo deglutorio, déficit de la protección laríngea, penetración laríngea durante la deglución, aspiración laríngea durante la deglución, penetración laríngea post deglución, aspiración laríngea post deglución.

Se valoró cada rubro en las consistencias de Néctar, Pudding, líquido en cantidades de 5, 10, 15 y 20 ml; así como el sólido (galleta) en un cuarto y en un medio.

De la totalidad de los casos (34) el 64.7 % es decir, 22 pacientes presentaron alteraciones en la fibroendoscopia de la deglución. El resto y todos los controles fueron normales.

## **Eficacia de la deglución**

### **Fase oral**

En la eficacia hubo alteraciones tanto en la fase oral como en la faríngea. En la fase oral las alteraciones del control del bolo solo se encontraron en dos pacientes, no siendo estadísticamente significativo en comparación con controles.

Tabla 9, Gráfica 7

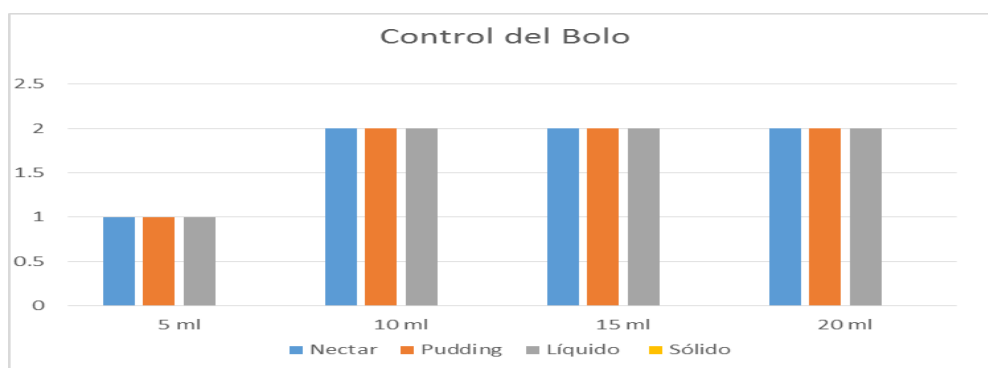
### Pacientes que presentaron alteraciones en el control del bolo

Consistencia/Cantidad	5 ml	10 ml	15 ml	20 ml
Néctar	1	2	2	2
Pudding	1	2	2	2
Líquido	1	2	2	2
Sólido	0	0	2	2

Control del bolo	Cantidades			
	5 ml	10 ml	15ml	20 ml
Néctar	0.3137*	0.1512*	0.1512*	0.1512*
Pudding	0.3137*	0.1512*	0.1512*	0.1512*
Líquido	0.3137*	0.1512*	0.1512*	0.1512*
Sólido	0*	0*		

Tabla 9. \*Sin nivel de significancia



Grafica 7

### Déficit en la propulsión del Bolo

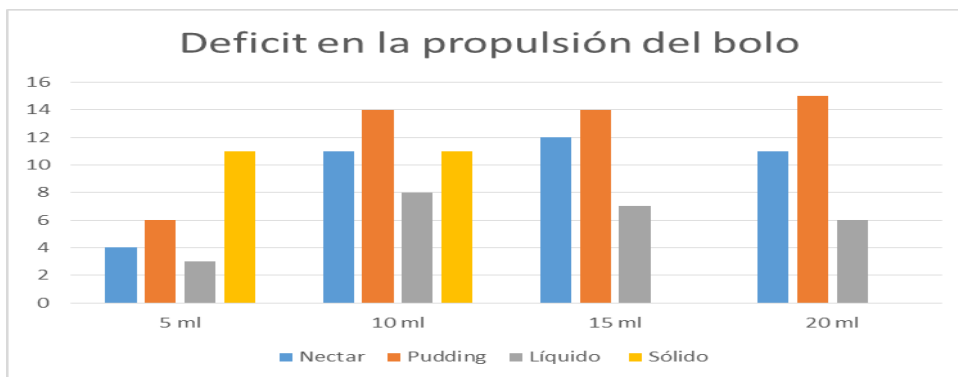
En cuanto al déficit de propulsión del bolo (también parte de la evaluación de la fase oral), se encontraron pacientes con alteraciones en néctar y en pudding, sobretodo en pudding desde 10 a 20 ml. Cabe mencionar que ningún control presentó alteraciones. Tabla 10, Gráfica 8

### Pacientes que presentaron déficit en la propulsión del Bolo

	5 ml	10 ml	15 ml	20 ml
Nectar	4	11	12	11
Pudding	6	14	14	15
Líquido	3	8	7	6
Sólido	11	11		

Defecto en propulsión de bolo	Cantidades			
	5 ml	10 ml	15ml	20 ml
Consistencias				
Néctar	0.393	0.0003	0.0001	0.0003
Pudding	0.0103	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Líquido	0.0765	0.0026	0.0052	0.0103
Sólido	0.0003	0.0003		

Tabla 10. \*Sin nivel de significancia



Gráfica 8

## Eficacia de la deglución

### Fase Faríngea

En la fase faríngea hubo residuo en vallecúla de predominio en néctar y pudding en cantidades de 15 y 20 ml. Tabla 11, gráfica 9. Encontrando significancia entre los casos y los controles ( $p < 0.05$ ), ya que aunque los pacientes no referían sintomatología al tener dificultad en la fase oral en la propulsión del bolo provocaba residuos de inicio en vallécúla. Entre más espeso y más cantidad, mayor residuo por disminución de la fuerza. Con el sólido a pesar de que pasa por gravedad hubo residuo aunque en menor proporción que en néctar o pudding.

En cambio con el líquido sobretodo en cantidades pequeñas no hubo diferencia con los controles normales ya que por ser ligero pasa sin dificultad sin requerir fuerza. Cabe mencionar paso fácil pero con la contención adecuada sin presencia de derrame anterior o posterior que nos hablaría de déficit de los músculos de la masticación.

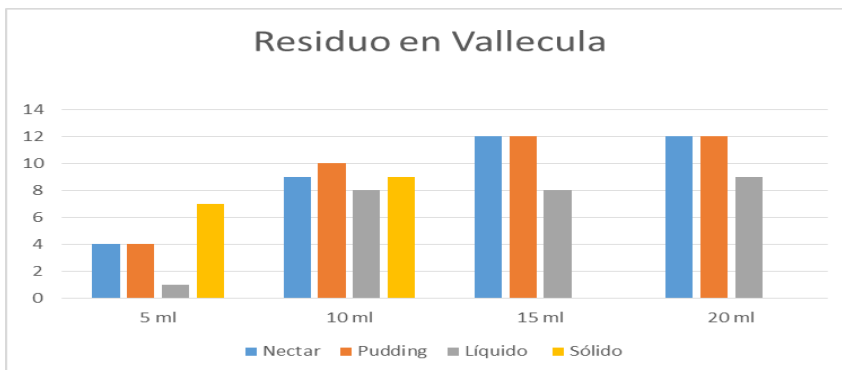


### Pacientes que presentaron residuo en Vallecula

	5 ml	10 ml	15 ml	20 ml
Néctar	4	9	12	12
Pudding	4	10	12	12
Líquido	1	8	8	9
Sólido	7	9		

<b>Residuo en Vallecula</b>	Cantidades			
Consistencias	5 ml	10 ml	15ml	20 ml
Néctar	0.393	0.0013	0.0001	0.0001
Pudding	0.0393	0.0006	0.0001	0.0001
Líquido	*0.3137	0.0026	0.0026	0.0013
Sólido	0.0052	0.0013		

Tabla 11. \*Sin nivel de significancia



Gráfica 9

### Residuo en paredes faríngeas

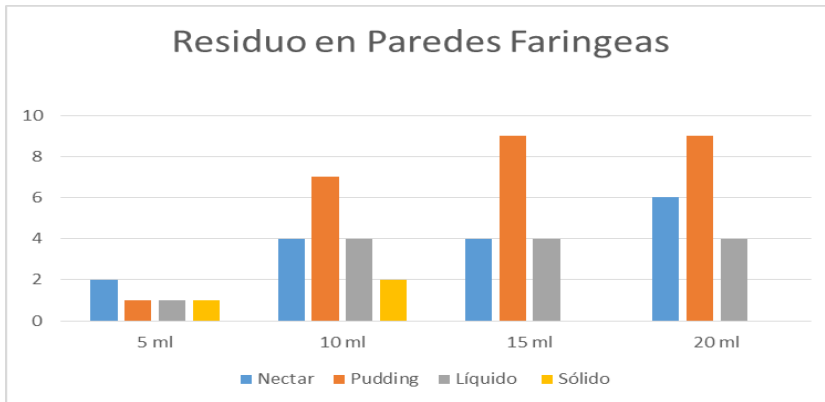
El residuo en paredes faríngeas solo fue significativo en néctar y pudding en cantidades de 15 y 20 ml ( $p < 0.05$ ). Tabla 12. Gráfica 10. En cantidades menores y en líquido no hubo diferencia con el grupo control.

### Pacientes que presentaron residuo en paredes faríngeas

	5 ml	10 ml	15 ml	20 ml
Néctar	2	4	4	6
Pudding	1	7	9	9
Líquido	1	4	4	4
Sólido	1	2		

Residuo en paredes faríngeas	Cantidades			
	5 ml	10 ml	15ml	20 ml
Consistencias				
Néctar	0.1512*	0.0393	0.393	0.0103
Pudding	0.3132*	0.0052	0.0013	0.0013
Líquido	0.3137*	0.0393	0.0393	0.0393
Sólido	0.3137*	0.1512*		

Tabla 12 \*sin nivel de significancia



Gráfica 10

### Residuo en espacio retrocricoideo

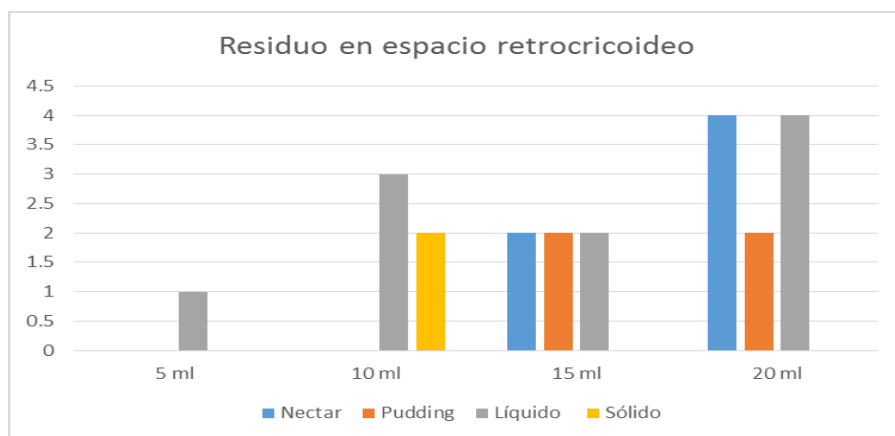
El residuo en espacio retrocricoideo y en senos piriformes no fue estadísticamente significativo en comparación con los controles. Tabla 13. Gráfica 11. Solo hubo residuo en el espacio retrocricoideo a cantidades mayores de 10 ml en néctar y en líquido, contrario a los hallazgos en valleculea que fue el más importante. Lo anterior por la situación anatómica, ya que se encuentra en una altura superior y es más pequeño.

### Pacientes que presentaron residuo en espacio retrocricoideo

	5 ml	10 ml	15 ml	20 ml
Nectar	0	0	2	4
Pudding	0	0	2	2
Líquido	1	3	2	4
Sólido	0	2		

Residuo en espacio retrocricoideo	Cantidades			
	5 ml	10 ml	15ml	20 ml
Néctar	0*	0*	0.1632*	0.1512*
Pudding	0*	0*	0.1512*	0.1512*
Líquido	0.3137*	0.0765*	0.1512*	0.0393
Sólido	0*	0.1512*		

Tabla 13\* sin nivel de significancia



Gráfica 11

## Residuo en Senos piriformes

El residuo de senos piriformes solo se presentó en néctar y pudding en cantidades mayores a 10 ml. En el resto de cantidades y consistencias no fue estadísticamente significativa la diferencia entre casos y controles. Tabla 14. Gráfica 12. Los senos piriformes son un espacio anatómicamente grande por lo que es esperado que a mayor cantidad y mayor consistencia el alimento se estanque.

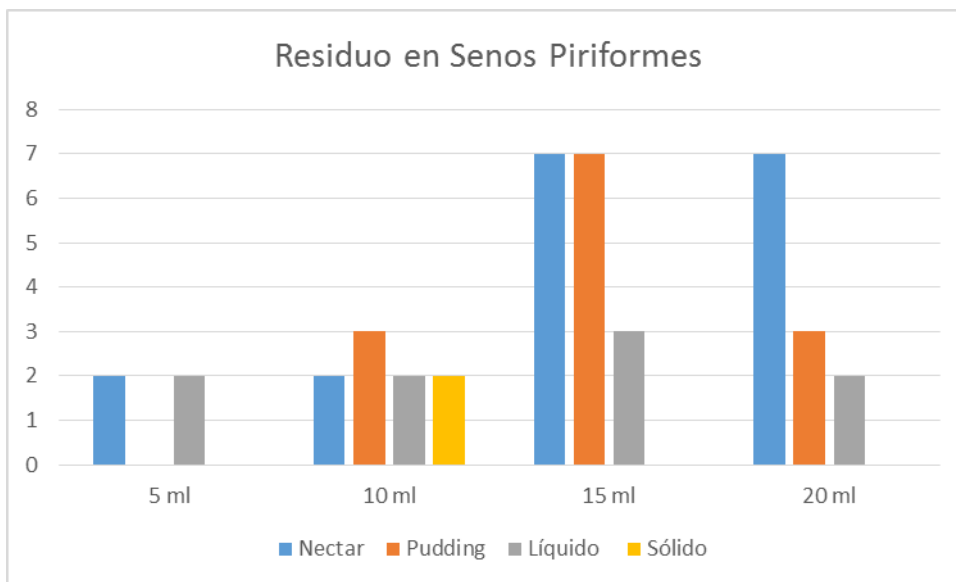
### Pacientes que presentaron residuo en senos piriformes

	5 ml	10 ml	15 ml	20 ml
Nectar	2	2	7	7
Pudding	0	3	7	3
Líquido	2	2	3	2
Sólido	0	2		

Residuo en senos piriformes	Cantidades			
	5 ml	10 ml	15ml	20 ml
Consistencias	5 ml	10 ml	15ml	20 ml
Néctar	0.1512*	0.1512*	0.0052	0.0052
Pudding	ns*	0.0765*	0.0052	0.0765*
Líquido	0.1512*	0.1512*	0.0765*	0.0765*
Sólido	ns*	0.1512*		

Tabla 14\* sin nivel de significancia



Gráfica 12

### Seguridad de la Deglución

En cuanto a la seguridad solo encontramos en la fase faríngea retardo en el disparo del reflejo deglutorio en uno de los pacientes y secreciones basales en tres, sin ser significativo en comparación con los controles. Las secreciones basales pueden ser causadas por factores como reflujo gastroesofágico y/o ayunos prolongados.

**Fase oral** : sin alteraciones

### Fase Faríngea

Secreciones basales : tres pacientes en todas las consistencias y cantidades

Retardo en el disparo del reflejo delgutorio: un paciente en todas las consistencias y cantidades

## Fase Faríngea

<b>Secreciones basales</b>	<i>0.0765*</i>
<b>Retardo en el reflejo deglutorio</b>	<i>0.2990*</i>

Tabla 15\* sin nivel de significancia

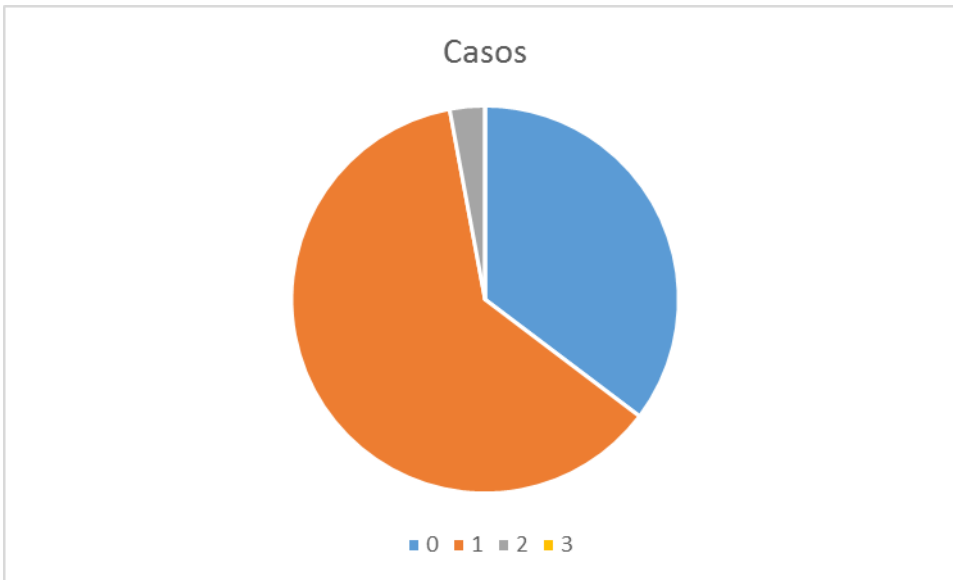
Se valoró el riesgo de aspiración en base a las zonas de Langmore (1988). Dividiendo la laringe en tres zonas y relacionándolo con el riesgo de aspiración y penetración dependiendo de la aproximación a la tráquea. Encontrando:

- -20 pacientes con riesgo 1
- -2 con riesgo 2
- Ninguno con riesgo 3.
- 12 casos y todos los controles sin riesgo.

Tabla 16. Gráfica 13.

Riesgo de aspiración	0	1	2	3
Casos	12	21	1	0
Controles	34	0	0	0

Tabla 16



Gráfica 13

El riesgo de aspiración fue de 1 en la mayoría de los casos (71.4% ), es decir en zonas más alejadas de las cuerdas vocales y la tráquea, lo que correspondería a vallecule y a paredes faríngeas. Todos los controles y el 40.8% de los pacientes no presentaron riesgo alguno, ya que no tuvieron trastorno de deglución (12 pacientes sin alteraciones). El 34% de los pacientes, equivalentes a uno tuvo riesgo 2. Ninguno tuvo riesgo 3. No se presentó aspiración ni penetración.



## DISCUSIÓN

En el presente trabajo se evaluó por primera vez trastornos en la deglución en un grupo de pacientes mexicanos con CMT 1A, confirmado mediante diagnóstico molecular.

Al realizar la nasoendoscopía se encontró que algunos de los casos y controles presentaron hipertrofia de bandas ventriculares. La importancia de dicha hipertrofia es que al estar incrementadas en su tamaño se puede producir un trastorno de voz por contacto de ellas ,banda con banda, y no permitir el contacto de las cuerdas vocales para la emisión de la voz , es decir, disfonía ventricular (Guía de disfunción ventricular, Instituto Nacional de Rehabilitación 2012). Sin embargo dentro de nuestra muestra ninguno de los pacientes refirió disfonía aunque 8 de los casos y 5 de los controles sanos presentaron la hipertrofia. Por lo que se sugiere que la hipertrofia de bandas ventriculares es aislada, sin relación con la enfermedad de Charcot Marie Tooth, pudiendo presentarse por otras causas como mal uso y abuso vocal.

Se encontró que el 64 % de los pacientes tuvo problemas de deglución (n=22). Caracterizado por déficit en la propulsión del bolo por disminución de la fuerza y sensibilidad secundario a la neuropatía de base. Tal déficit fue mayor en pudding por ser la consistencia más espesa entre las tres primeras (sin contar el sólido).

Esto puede explicarse por la disminución de la fuerza de la musculatura laringea, entre más espeso y más cantidad más dificultad hay para impulsar el bolo.

En el caso del sólido no hay tanta dificultad ya que por ser aún mucho más espeso pasa por gravedad no necesitando tanto la fuerza de la laringe.

La mayoría de los pacientes presentó riesgo 1 de aspiración en base al esquema de Langmore (1988), estando las secreciones en vallecula y en paredes faríngeas lejanas a las cuerdas vocales. En ninguno de los casos se encontró aspiración ni penetración.

En el presente trabajo no encontramos paresias ni parálisis cordales en ninguno de los pacientes. Sin embargo en estudios previos refieren la relación entre Charcot Marie Tooth e hipomotilidad de las cuerdas vocales.

Lacy et al(2001) valoró a tres pacientes; la madre y dos hijos con enfermedad de Charcot Marie Tooth tipo 2C. Los tres presentaban parálisis cordal bilateral manifestado por estridor.(9) Benson et al (2009) presentó 4 casos de pacientes 2 hombres y 2 mujeres también con paresias y parálisis cordales uni y bilaterales, de predominio izquierdo.

Si bien en esos trabajos previos se demostró hipomotilidad de cuerdas vocales en pacientes de CMT, en el presente trabajo no encontramos tales alteraciones. Esta aparente discrepancia podría deberse a que en los estudios anteriores se analizaron pacientes con CMT tipo 2 C y no CMT 1A .(9)

Boseley et al (2006) mostró un caso de una paciente femenina de 11 años con paresia cordal bilateral, a la cual se le realizó fibroendoscopia, que resultó sin alteraciones. En dicho estudio la fibroendoscopia no fue utilizada para valorar y caracterizar el trastorno de deglución, sino para valoración pre y post operatoria; por lo tanto ese estudio no es completamente comparable con el nuestro.

Es importante destacar que en los artículos anteriores, la exploración de la deglución se realizó únicamente con videoestroboscopia, a diferencia del presente trabajo, donde utilizamos la fibroendoscopia de la deglución, la cual ha demostrado ser una técnica más sensible y eficaz para detectar trastornos de deglución. (8)

A pesar de que la prueba de primera elección para la disfagia es la videofluoroscopia, utilizamos la fibroendoscopia por su facilidad para realizarla.

En base a lo encontrado en el presente trabajo podemos sugerir que la fibroendoscopia es un estudio útil y práctico para valorar disfagia en pacientes con CMT.

## CONCLUSIÓN

A pesar de que los pacientes no refirieron disfagia, al momento de realizar el estudio presentaron trastorno de deglución a nivel de la fase faringe, disminuyendo la propulsión del bolo, ocasionado residuos en valleculea y en paredes faríngeas. Tendiendo mayor dificultad con consistencias de pudding y néctar principalmente pudding, a mayores cantidades.

Ninguno de los pacientes presentó aspiración ni penetración; sin embargo, como la eficacia de la deglución está afectada es necesario implementar un tratamiento para mejorarla.

Se concluye que los pacientes con enfermedad de Charcot Marie Tooth 1A pueden presentar disfagia orofaríngea; por lo que es necesario realizar un estudio de deglución como parte del tratamiento integral a partir del diagnóstico, al inicio de este y posterior de manera anual, a pesar de no presentar sintomatología, con el fin de identificar la disfagia y establecer tratamiento para evitar que llegasen a presentar penetración y/o aspiración; así como riesgo de enfermedades respiratorias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tazir M, Bellatache M, Nouioua S, Vallat J-M. Autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease from genes to phenotypes, *Journal of the Peripheral Nervous System* Volume 18, Issue 2. *Journal of the Peripheral Nervous System* [Internet]. 2013 01; 18(2):[113-29 pp.].
  2. Lara AR, Juárez VC, Juárez KJ, Gutiérrez AB, Barros NP. Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth: actualidad y perspectivas. 2012.
  3. Siskind CE, Panchal S, Smith CO, Feely SM, Dalton JC, Schindler AB, et al. A review of genetic counseling for Charcot Marie Tooth disease (CMT). *J Genet Couns*. 2013;22(4):422-36.
  4. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):654-67.
  5. Berciano J, Sevilla T, Casasnovas C, Sivera R, Vilchez JJ, Infante J, et al. [Guidelines for molecular diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease]. *Neurologia*. 2012;27(3):169-78.
  6. Boseley ME, Bloch I, Hartnick CJ. Charcot-Marie-Tooth Disease type 1 and pediatric true vocal fold paralysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(2):345-7.
  7. Soykan I, McCallum RW. Gastrointestinal involvement in neurologic disorders: Stiff-man and Charcot-Marie-Tooth syndromes. *Am J Med Sci*. 1997;313(1):70-3.
  8. Benson B, Sulica L, Guss J, Blitzler A. Laryngeal neuropathy of Charcot-Marie-Tooth disease: further observations and novel mutations associated with vocal fold paresis. *Laryngoscope*. 2010;120(2):291-6.
  9. Lacy PD, Hartley BE, Rutter MJ, Cotton RT. Familial bilateral vocal cord paralysis and Charcot-Marie-tooth disease type II-C. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(3):322-4.
  10. Caunedo Álvarez Á, Herrerías Gutiérrez J. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la disfagia. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2008;10(1):49-52.
  11. Velasco M, Arreola V, Clavé P, Puiggrós C. Abordaje clínico de la disfagia orofaríngea: diagnóstico y tratamiento. *Nutr Clin Med*. 2007;1(3):174-202.
  12. Correa-Flores M, Arch-Tirado E, Villeda-Miranda A, Rocha-Cacho KE, Verduzco-Mendoza A, Hernández-López X. Análisis de la disfagia orofaríngea por medio de la evaluación fibroendoscópica de la deglución en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Cir Cir*. 2012;80:31-7.
  13. Bascuñana Ambrós H, Gálvez Koslowski S. Tratamiento de la disfagia orofaríngea. *Rehabilitación*. 2003;37(1):40-54.
  14. Cortes H, Hernandez-Hernandez O, Bautista-Tirado T, Escobar-Cedillo RE, Magana JJ, Leyva-Garcia N. [Detection of the PMP22 gene duplication in peripheral neuropathy patients: a study in Mexican population]. *Rev Neurol*. 2014;59(3):111-7.
  15. Ysunza A, Shaheen K, Aughton DJ, Micale MA, Merson R, Rutkowski K. Velopharyngeal insufficiency, submucous cleft palate and a phonological disorder as the associated clinical features which led to the diagnosis of Jacobsen syndrome. Case report and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(9):1601-5.
- 15 Anexos (1,2)



**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

México D.F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_

A quién corresponda:

Por medio de la presente hago de su conocimiento que he dado mi consentimiento para participar en el proyecto **"ANÁLISIS CLÍNICO Y MOLECULAR DE LAS NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS DESMIELINIZANTES"** que realizará el Dr. Norberto Leyva García en el servicio de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación lo cual he aceptado libre y voluntariamente. He sido informado sobre el procedimiento del estudio que consiste en la extracción de 5 ml de sangre por punción de una vena periférica del brazo, pudiendo existir como complicación la formación de un pequeño moretón o hematoma. La información obtenida será confidencial. Tengo el entendimiento que de este estudio se obtendrá como beneficio el desarrollo de procedimientos diagnósticos más eficaces y un mejor conocimiento para el manejo de mi enfermedad. Así mismo se me informa que estoy en la libertad de participar en otros estudios para detectar alteraciones clínicas y poder dar un manejo médico oportuno. Por otra parte, me encuentro en libertad de retirarme del estudio en el momento que lo desee sin que esto modifique la calidad de atención médica que reciba. Es mi deseo recibir mi resultado en forma confidencial ( ) acompañado (a) (  ).

NOMBRE DEL PACIENTE, PADRE O TUTOR \_\_\_\_\_

EDAD \_\_\_\_\_ FIRMA: \_\_\_\_\_

TESTIGO NOMBRE : \_\_\_\_\_ FIRMA: \_\_\_\_\_

TELÉFONO: \_\_\_\_\_

RESPONSABLE DEL PROYECTO:

**El Jefe Del Servicio de Genética.  
Dr. Norberto Leyva García..**

FIRMA: \_\_\_\_\_

REPORTE DE EVALUACION FIBROENDOSCOPICA DE LA DEGLUCION

NOMBRE: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_

ALTERACIONES DE LA DEGLUCION		NECTAR				PUDDING				LIQUIDO				SOLIDO	
		5	10	15	20	5	10	15	20	5	10	15	20	1/4	1/2
EFICACIA DE LA DEGLUCION	FASE ORAL	Apraxia de la deglución													
		Control del bolo													
		Déficit en la propulsión del bolo													
	FASE FARINGEA	Residuo en vallecula													
		Residuo en paredes faringeas													
		Residuo en espacio retrocricoideo													
		Residuo en seno piriforme													
		Regurgitación Nasofaríngea													
SEGURIDAD DE LA DEGLUCION	FASE ORAL	Déficit en apertura EES													
		Incompetencia del sello palatogloso													
		Penetración predeglutoria													
	FASE FARINGEA	Aspiración predeglutoria													
		Sensibilidad faringolaríngea afectada FEES													
		Secreciones basales FEES													
		Retardo en el disparó del reflejo deglutorio													
		Déficit de la protección laringea													
		Penetración laringea durante la deglución													
		Aspiración laringea durante la deglución													
		Penetración laringea post deglución													
		Aspiración laringea post deglución													