



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE  
REHABILITACIÓN  
Luis Guillermo Ibarra Ibarra  
ESPECIALIDAD EN:

***GENÉTICA MÉDICA***

***ANÁLISIS CLÍNICO Y MOLECULAR DE CHARCOT  
MARIE TOOTH TIPO 1A EN PACIENTES DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN***

**T E S I S**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN:

***GENÉTICA MÉDICA***

**P R E S E N T A:**

***DRA. STEFANNY AYDE YAÑEZ VELÁZQUEZ***

PROFESOR TITULAR

***DRA. EN C. MARGARITA VALDES FLORES***

ASESOR CLINICO

***DR. EN C. NORBERTO LEYVA GARCÍA***

ASESOR METODOLÓGICO

***DR. EN C. HERNÁN CORTÉS CALLEJAS***



Ciudad de México

Febrero 2018



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.



## INDICE

I.	Antecedentes	4
	❖ Definición	4
	❖ Prevalencia	4
	❖ Sistema Nervioso Periférico	4
	❖ Polineuropatías	5
	❖ Charcot Marie Tooth	6
	▪ Historia	6
	▪ Etiología	8
	▪ Clasificación	9
	❖ Charcot Marie Tooth Tipo 1A	12
	▪ Etiología	12
	▪ Manifestaciones clínicas	17
	▪ Diagnostico	19
	▪ Tratamiento	22
II.	Justificación	24
III.	Planteamiento del problema	24
IV.	Pregunta de investigación	24
V.	Objetivos	25
	○ Objetivo general	25
	○ Objetivos específicos	25

VI.	Material y métodos	26
VII.	Diseño	27
VIII.	Población	27
IX.	Criterios de inclusión	27
X.	Criterios de exclusión	27
XI.	Análisis estadístico	28
XII.	Resultados	28
XIII.	Discusión	35
XIV.	Conclusiones	36
XV.	Bibliografía	37
XVI.	Anexos	41

# **ANÁLISIS CLÍNICO Y MOLECULAR DE CHARCOT MARIE TOOTH TIPO 1A EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN**

## **I. ANTECEDENTES**

### **DEFINICIÓN**

La enfermedad de Charcot Marie Tooth (CMT) es una entidad genéticamente heterogénea que afecta nervios motores y sensitivos de manera crónica y progresiva. CMT representa un amplio grupo de neuropatías hereditarias y es el desorden hereditario neurodegenerativo periférico más común. Esta enfermedad fue descrita a finales del siglo XIX por los neurólogos franceses Jean Martin Charcot y Pierre Marie, y por el neurólogo británico Howard Henry Tooth.

### **PREVALENCIA**

Se estima que alrededor de 1 en 2500 habitantes tienen alguna forma de CMT. Durante la última década se han descrito diversos genes asociados, identificándose al menos 60 genes cuyas mutaciones son causales de esta entidad.

### **SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO**

El sistema nervioso periférico está integrado por neuronas motoras y sensitivas primarias, nervios periféricos motores y sensitivos, uniones neuromusculares y los músculos esqueléticos.

Las neuronas motoras primarias en el cordón espinal, células del asta anterior, se localizan en la porción ventral de la materia gris. Los axones de estas células forman en un inicio las raíces motoras ventrales y posteriormente pasan a formar las fibras motoras de los

nervios periféricos. Las neuronas sensitivas primarias, ubicadas en la raíz del ganglio dorsal, son células bipolares que yacen por fuera del cordón espinal y presentan dos proyecciones axonales: centrales y periféricas. Las proyecciones centrales forman las raíces dorsales de nervios sensitivos que posteriormente entran al cordón espinal en su porción dorsal, mientras que las proyecciones periféricas forman las fibras sensitivas de los nervios periféricos.

Durante el desarrollo neuronal los precursores de las células de Schwann migran desde la cresta neural, interaccionando en su camino con los axones periféricos. Las células de Schwann inmaduras envuelven los haces de los axones en desarrollo y posteriormente se diferencian en células de Schwann mielinizantes o no mielinizantes. Las fibras mielinizadas se caracterizan por contener mielina alrededor de los axones, la cual tiene entre sus principales funciones incrementar la velocidad de neuroconducción y mantener la integridad axonal.

#### POLINEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

Las neuropatías periféricas hacen referencia a desórdenes del sistema nervioso periférico, se trata de una de las condiciones neurológicas más prevalentes, encontrándose dentro de las primeras cinco causas de consulta neurológica. Su prevalencia en la población general es de 2.4%. Se han descrito más de 100 causas de neuropatía, las cuales se pueden clasificar en mononeuropatía, mononeuropatía múltiple o polineuropatía dependiendo del número y localización de nervios afectados. Las polineuropatías se caracterizan por afección de múltiples nervios periféricos, además de presentar síntomas y signos motores y sensitivos, la forma de presentación más común es una afección simétrica y distal con un curso temporal crónico; se ha postulado que este patrón se debe a la lesión de las fibras nerviosas y que es dependiente de la longitud de los nervios, por lo cual los músculos distales en pies y soleos se ven predominantemente afectados. Las polineuropatías con presentación crónica se pueden dividir en adquiridas y hereditarias, dentro de las formas adquiridas las enfermedades más comunes son diabetes mellitus,

alcoholismo y falla renal; mientras que en las formas hereditarias la CMT, también conocida como neuropatía hereditaria sensitivo-motora, es la forma más común. [1]

## CHARCOT MARIE TOOTH

La mayoría de los pacientes presentan una herencia autosómica dominante, y en menor frecuencia se encuentran las formas ligadas al cromosoma X y autosómica recesiva.

De manera general, la enfermedad se presenta entre la primera y la segunda década de vida, afectando tanto la función sensitiva como la motora. Las manifestaciones clínicas incluyen debilidad muscular de predominio distal, atrofia muscular, deformidades en pies (pie cavo, dedos en martillo), afectación en la sensibilidad y ausencia o disminución de reflejos osteotendinosos.

### ▪ HISTORIA

En el pasado, el término “atrofia muscular peroneal” era un término comúnmente utilizado para describir a la CMT. Cabe mencionar que previo a la descripción realizada por Charcot, Marie y Tooth, ya se habían descrito pacientes con atrofia muscular peroneal por Virchow, Eulenburg, Friedreich, Osler y otros. El primer reporte del que se tiene noticia fue de Virchow quien describió a un paciente de 21 años con paresia progresiva que iba de extremidades inferiores a superiores y desde debilidad leve hasta parálisis completa, y cuyo padre presentaba síntomas similares pero de aparición más tardía.



Jean Martin Charcot

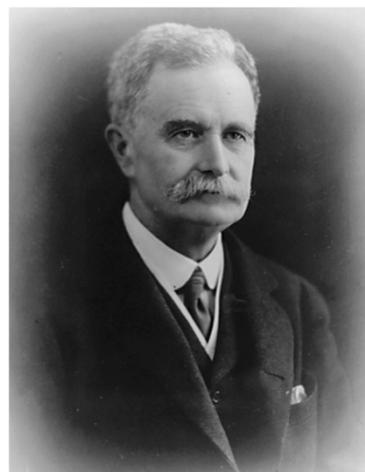
Fue hasta el año de 1886 cuando Jean Martin Charcot, Pierre Marie y Henry Tooth describieron de manera independiente la neuropatía motora y sensorial hereditaria que ahora lleva sus nombres.

En Febrero de 1886 Charcot y Marie describieron su “forma particular de atrofia muscular progresiva”, reportando 5 casos con edades entre 7 y 25 años con presentación de síntomas entre los 3 y 15 años, y que clínicamente presentaban atrofia de piernas, pie cavo, dedos en martillo, manos en garra, arreflexia, marcha en steppage y alteraciones autonómicas (cambios de coloración en la piel y disminución en la temperatura de manera distal).



Pierre Marie

En el mismo año Howard Henry Tooth reportó 5 casos entre 7 y 49 años con inicio de los síntomas entre 6 y 35 años, con un cuadro clínico de atrofia muscular progresiva inicial en extremidades inferiores afectando predominante músculos peroneales y con menor frecuencia tibial anterior, extensor largo del dígito y gastrocnemios, con sensibilidad preservada.



Howard Henry Tooth

Tooth postuló acertadamente que este desorden era causado por una disfunción de nervios periféricos. Durante el siglo XIX se añadieron más variantes del padecimiento con diversas propuestas de clasificación con base clínica, electrofisiológica y genética.

En 1956, Henriksen, seguido de Gilliatt y Thomas demostraron la disminución en las velocidades de conducción nerviosa en pacientes con CMT. Posteriormente Dyck y Lambert usaron la electrofisiología para hacer una clara distinción entre los 2 principales tipos de la enfermedad: CMT1 y CMT2. Estos hallazgos electrofisiológicos hicieron posible que se realizara la primera clasificación formal de la enfermedad.

- ETIOLOGÍA

El espectro de genes que causan Charcot Marie Tooth es muy extenso, y cada año se siguen descubriendo más genes causales, hasta el momento se han descrito alrededor de 1000 mutaciones diferentes en más de 60 genes asociados [5]. Todos estos genes se asocian al desarrollo, mantenimiento y funciones de nervios periféricos, y de manera específica a la producción de proteínas estructurales importantes en la mielinización, proteínas de transporte a través de la membrana mielínica, transporte axonal, factores de transcripción asociados a mielinización, miembros de vías de señalización para la traducción, entre otros relacionados con el mantenimiento de las funciones e integridad del sistema nervioso periférico. En la Figura 1 se muestra un esquema de la neurona en el que se describen algunos genes asociados a Charcot Marie Tooth y su papel funcional como parte de las estructuras o procesos neuronales.

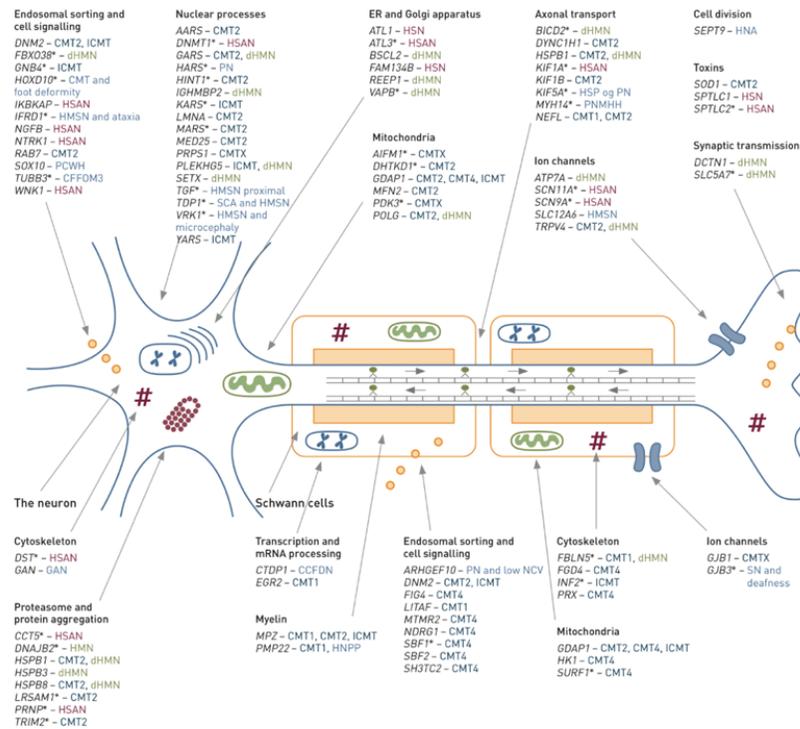


FIGURA 1. Genes asociados a Charcot Marie Tooth.

- CLASIFICACIÓN

La primera clasificación de CMT fue realizada por Dick y colaboradores en 1975 usando el término de “Neuropatías hereditarias motoras y sensitivas tipo I-VII” [46]. Actualmente existen diversas formas de CMT las cuales se han clasificado de acuerdo a distintos enfoques, principalmente con base al fenotipo clínico, electrofisiológico o a los patrones de herencia. Actualmente no existe una clasificación consenso específica, sin embargo la más empleada es la electrofisiológica en la que se distingue CMT1 y CMT2 dependiendo de la velocidad de conducción. Velocidades menores a 38m/s pertenecen al tipo 1 ó desmielinizante, mientras que velocidades mayores a este punto se clasifican en el tipo 2 ó axonal.

Es importante destacar que la identificación de los genes asociados a la enfermedad, ha permitido mejorar la clasificación de CMT, ya que la subdivisión de los diversos tipos se realiza con base a los genes causales, complementando así la descripción clínica y electrofisiológica (ver Tablas A-C) [21].

TABLA A. SUBTIPOS DE CMT1

Type (OMIM number)	Gene	Phenotype
<b>Autosomal dominant CMT1</b>		
CMT1A (118220)	17p dup. ( <i>PMP22</i> ) <i>PMP22</i> point mutation	Classic CMT1 Classic CMT1; DSD; CHN (rarely recessive)
CMT1B (118200)	<i>MPZ</i>	CMT1; DSD; CHN; CMT2 (rarely recessive)
CMT1C (601098)	<i>LITAF</i>	Classic CMT1
CMT1D (607678)	<i>EGR2</i>	Classic CMT1; DSD; CHN
CMT1F (607734)	<i>NEFL</i>	CMT2 but can have slow MCV in the CMT1 range (rarely recessive)
CMT1 plus (614434)	<i>FBLN5</i>	Macular degeneration; cutis laxa; HMN; slow NCV
<b>Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies</b>		
HNPP (162500)	17p del. ( <i>PMP22</i> ) <i>PMP22</i> point mutation	Typical HNPP Typical HNPP
<b>Autosomal recessive CMT1</b>		
CMT4A (214400)	<i>GDAP1</i>	CMT1 or CMT2, usually severe early onset Vocal cord and diaphragmatic paralysis described
CMT4B1 (601382)	<i>MTMR2</i>	Severe CMT1; facial; bulbar; focally folded myelin
CMT4B2 (604563)	<i>MTMR13</i>	Severe CMT1; glaucoma; focally folded myelin
CMT4B3	<i>SBF1</i>	CMT1; focally folded myelin
CMT4C (601596)	<i>SH3TC2</i>	Severe CMT1; scoliosis; cytoplasmic inclusions
CMT4D or HMSNL (601455)	<i>NDRG1</i>	Severe CMT1; gypsy; deafness; tongue atrophy
CMT4E (605253)	<i>EGR2</i>	CMT1; DSD; CHN phenotype
CMT4F (614895)	<i>PRX</i>	CMT1; predominantly sensory; focally folded myelin
CMT4G or HMSN Russe (605285)	<i>HK1</i>	Severe early-onset CMT1; gypsy
CMT4H (609311)	<i>FGD4</i> (Frabin)	Classic CMT1
CMT4J (611228)	<i>FIG4</i>	CMT1; predominantly motor; progressive
CCFDN (604168)	<i>CTDP1</i>	CMT1; gypsy; cataracts; dysmorphic features

TABLA B. SUBTIPOS DE CMT2

<b>Autosomal dominant CMT2</b>		
CMT2A (609260)	<i>MFN2</i>	CMT2; progressive; optic atrophy (rarely recessive)
CMT2B or HSN1B (600882)	<i>RAB7</i>	CMT2 with sensory complications (ulcero mutilating)
CMT2C (606071)	<i>TRPV4</i>	CMT2; vocal cord paralysis
CMT2D (601472)	<i>GARS</i>	CMT2 with predominant hand wasting
CMT2E (607684)	<i>NEFL</i>	CMT2 but can have NCV in the CMT1 range (rarely recessive)
CMT2F (606595)	<i>HSPB1</i>	Motor-predominant CMT2
CMT2I (607677)	<i>MPZ</i>	Late-onset CMT2
CMT2J (607736)	<i>MPZ</i>	CMT2 with hearing loss and pupillary abnormalities
CMT2K (607831)	<i>GDAP1</i>	Late-onset CMT2 (dominant); severe CMT2 (recessive)
CMT2L (608673)	<i>HSPB8</i>	Motor-predominant CMT2
CMTDIB or CMT2M (606482)	<i>DNM2</i>	Intermediate CMT or CMT2; cataracts; ophthalmoplegia; ptosis
CMT2N (613287)	<i>AARS</i>	Classic CMT2
CMT2P (614436)	<i>LRSAM1</i>	Mild sensory-predominant CMT2 (dominant and recessive)
CMT2Q (615025)	<i>DHTKD1</i>	CMT2
HMSNP (604484)	<i>TFG</i>	CMT2 with proximal involvement
CMT2	<i>MARS</i>	Late-onset CMT2
CMT2	<i>HARS</i>	CMT2
SPG10 (604187)	<i>KIF5A</i>	CMT2; hereditary spastic paraplegia
CMT2	<i>MT-ATP6</i>	CMT2; pyramidal signs; relapsing
<b>Autosomal recessive CMT2</b>		
CMT2B1 (605588)	<i>LMNA</i>	CMT2 rapid progression
CMT2B2 (605589)	<i>MED25</i>	Classic CMT2
NMAN (137200)	<i>HINT1</i>	Neuromyotonia and axonal neuropathy; motor predominant

TABLA C. SUBTIPOS DE CMTX Y FORMAS INTERMEDIAS

<b>X-linked CMT</b>		
CMTX1 (302800)	<i>GJB1</i>	Males CMT1 (patchy NCV); females CMT2
CMTX4 or Cowchock syndrome (310490)	<i>AIFM1</i>	CMT2; infantile onset; developmental delay; deafness; learning difficulties
CMTX5 (311070)	<i>PRPS1</i>	CMT2; deafness; optic atrophy
CMTX6	<i>PDK3</i>	CMT2
<b>Dominant intermediate CMT</b>		
CMTDIB or CMT2M (606482)	<i>DNM2</i>	Intermediate CMT or CMT2; cataracts; ophthalmoplegia; ptosis
CMTDIC (608323)	<i>YARS</i>	Intermediate CMT
CMTDID (607791)	<i>MPZ</i>	Intermediate CMT
CMTDIE (614455)	<i>IFN2</i>	Intermediate CMT; focal segmental glomerulosclerosis; end-stage renal failure
CMTD1F (615185)	<i>GNB4</i>	Intermediate CMT
<b>Recessive intermediate CMT</b>		
CMTRIA (608340)	<i>GDAP1</i>	Intermediate CMT
CMTRIB (613641)	<i>KARS</i>	Intermediate CMT; learning difficulty; vestibular schwannoma
RI-CMT	<i>PLEKHG5</i>	Intermediate CMT; SMA

Clínicamente, tanto la presentación como las manifestaciones de la CMT en cada uno de los subtipos son muy similares, con datos de debilidad lentamente progresiva y simétrica de predominio distal, hipotrofia distal, pies con arco pronunciado y dedos en martillo, por lo que es complicado identificar el subtipo implicado mediante exploraciones clínicas. En un intento por establecer correlaciones genotipo/fenotipo se han realizado descripciones en las cuales se refieren ciertos datos sugerentes o en asociación específica con uno o varios genes. Por ejemplo, la hipertrofia de raíces nerviosas se asocia a los genes *PMP22* y *MPZ*, el síndrome de piernas inquietas se asocia a *MPZ*, *GJB1* y *LITAF*. Mientras que las anomalías pupilares se asocian a *MPZ*. En la Tabla D se muestran las diferentes correlaciones en cuanto a genotipo-fenotipo descritas en la literatura y en el estudio de Friederike y cols (2016) [7].

TABLA D. Síntomas y genes de CMT asociados con mayor frecuencia.

Autonomous: U urgency/incontinence	<i>PMP22</i> , <i>MPZ</i> , <b>MFN2</b> , LRSAM1, TRPV4, SBF1
Autonomous: Postural hypotension	<b>PMP22</b> , <i>MPZ</i> , <b>LITAF</b>
Autonomous: Hyperhidrosis	<b>PMP22</b> , <i>MPZ</i> , MFN2, GDAP1
Bulbar (dysphagia, dysarthria, cranial nerve involvement of IX/X)	<i>PMP22</i> , <i>MPZ</i> , GJB1, EGR2, MFN2, GDAP1, NEFL, SH3TC2, MTMR2, TFG, NDRG1, IFRD1, TRPV4, SBF1
Cognitive impairment	<i>PMP22</i> , <i>MPZ</i> , GJB1, MFN2, INF2, DYNC1H1, NEFL, DNMT2, <b>LITAF</b> , SLC12A6, HK1, AIFM1, SBF1
Cold-induced hand cramps	<b>PMP22</b> , <i>MPZ</i> , <b>MFN2</b> , GARS
Carpal tunnel syndrome	<b>PMP22</b> , <i>MPZ</i> , PRX, <b>LITAF</b> , FIG 4, TRPV4, FBLN5
Deafness	<i>PMP22</i> , <i>MPZ</i> , GJB1, PRX, EGR2, MFN2, PDK3, SURF1, INF2, NEFL, AARS, LRSAM1, SH3TC2, TFG, LITAF, SBF2, NDRG1, IFRD1 TRPV4, AIFM1, PRPS1
Early onset:	<i>PMP22</i> , <i>MPZ</i> , GJB1, PRX, EGR2, MFN2, PDK3, GDAP1, INF2, DYNC1H1, NEFL, TRIM2, KARS, SH3TC2, FIG 4, DNMT2, MTMR2 FGD4, NDRG1, TRPV4, SCL12A6, AIFM1
Eye: Pupillary	<i>PMP22</i> , <i>MPZ</i> , GJB1, EGR2, MFN2, SH3TC2, FGD4, NDRG1, TRPV4, SBF1
Facial weakness	<i>PMP22</i> , <i>MPZ</i> , EGR2, MFN2, GDAP1, NEFL, SH3TC2, FIG 4, DNMT2, MTMR2, NDRG1, TRPV4, TRG, SCL12A6, HK1, SBF1
Fasciculations	<i>PMP22</i> , <i>MPZ</i> , PRX, EGR2, NEFL, HINT1, LRSAM1, SH3TC2, RAB7, TFG, HSPB1, AIFM1
Hand deformities	<i>PMP22</i> , <i>MPZ</i> , PRX, EGR2, GDAP1, INF2, LMNA, NEFL, SH3TC2, FIG 4, MTMR2, SBF2, NDRG1, HSPB1, HK1, FBLN5
MRI, brain: White matter involvement	<i>PMP22</i> , <i>MPZ</i> , GJB1, MFN2, INF2, SH3TC2, NDRG1, SCL12A6, AIFM1
MRI, spinal: Hypertrophic nerve roots	<i>PMP22</i> , <i>MPZ</i>
Pain	<i>PMP22</i> , <i>MPZ</i> , <b>GJB1</b> , <i>MFN2</i> , GDAP1, INF2, DYNC1H1, MARS, HARS, SH3TC2, RAB7, FIG 4, TFG, <i>LITAF</i> , SBF2, HSPB1
Paresthesia	<i>PMP22</i> , <i>MPZ</i> , <i>GJB1</i> , PRX, <b>MFN2</b> , <b>NEFL</b> , FIG 4, DNMT2, TFG, <i>LITAF</i> , HSJ1, MED25, FBLN5
Renal problems	<i>INF2</i>
Respiratory insufficiency	<b>PMP22</b> , <i>MPZ</i> , PRX, EGR2, MFN2, GDAP1, SH3TC2, FIG 4, MTMR2, TFG, TRPV4, FBLN5
Restless legs syndrome	<i>PMP22</i> , <i>MPZ</i> , <i>GJB1</i> , <b>MFN2</b> , <b>LITAF</b>
Skeletal: Congenital hip dysplasia	<i>PMP22</i> , EGR2
Skeletal: Hyperkyphosis	<b>INF2</b> , PRX, MFN2, GDAP1, SCL12A6
Skeletal: Scoliosis	<i>PMP22</i> , <i>MPZ</i> , <i>GJB1</i> , PRX, EGR2, MFN2, GDAP1, SURF1, INF2, LMNA, NEFL, GARS, SH3TC2, RAB7, FIG 4, MTMR2, <i>LITAF</i> , FGD4 SBF2, NDRG1, HSPB8, TRPV4, HK1, FBLN5, SBF1
Skeletal: Ulnar deviation of hands	<i>PMP22</i> , <b>INF2</b>
Tremor	<i>PMP22</i> , <i>MPZ</i> , <i>GJB1</i> , PRX, EGR2, <i>MFN2</i> , PDK3, INF2, DYNC1H1, NEFL, SH3TC2, FIG 4, TFG, <i>LITAF</i> , FGD4, NDRG1, IFRD1, TRPV4 SCL12A6, HK1
Upper limb predominant	<b>LITAF</b> , GARS

Bold: new findings in current patient cohort; italics and underlined: findings in current study that have been reported previously; not underlined, not italics and not bold: literature findings. CMT, Charcot–Marie–Tooth neuropathy; U, urinary. Additional features are listed in alphabetical order.

## CHARCOT MARIE TOOTH TIPO 1A

Aunque la CMT ha sido establecida como la neuropatía hereditaria más común, cabe mencionar que solo en el 50 a 70% de los pacientes se puede establecer el diagnóstico molecular. La gran mayoría de las mutaciones identificadas afectan los genes *PMP22*, *GJB1*, *MFN2* y *MPZ*. La duplicación del gen *PMP22* es la mutación más común a nivel mundial en pacientes con CMT, dicha mutación da origen el subtipo de CMT tipo 1A. Como ya se mencionó previamente, este subtipo se caracteriza por tener velocidades de conducción menores a 38m/s, un patrón de herencia autosómica dominante y un fenotipo clásico.

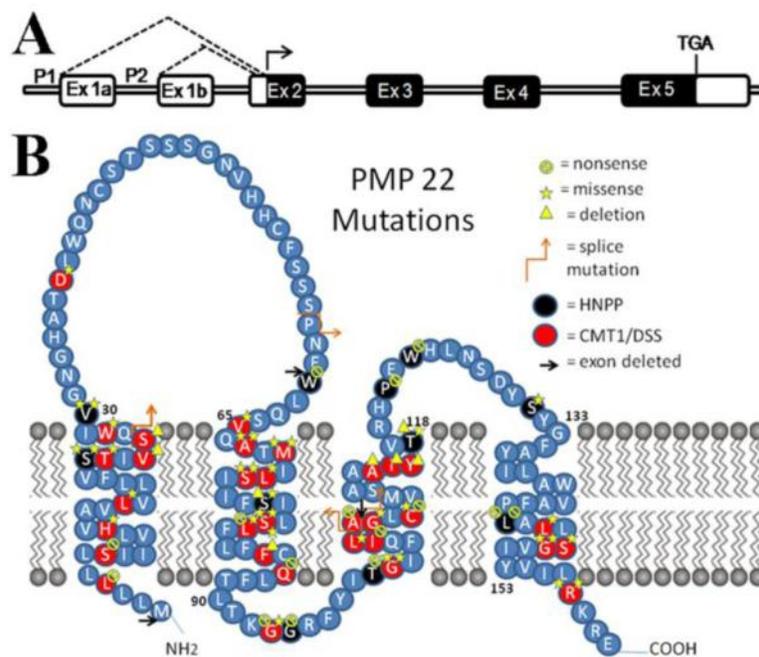
- ETIOLOGÍA

CMT1A usualmente es causada por una duplicación de aproximadamente 1.5Mb que incluye al gen *PMP22*. Esta duplicación se ha detectado en diversos grupos étnicos y generalmente se presenta de forma heterocigota en el locus 17p11.2-12, segmento que además de contener al gen *PMP22* también contiene alrededor de otros 9 genes [6].

En el año de 1989 se mapeó el gen *PMP22* en el cromosoma 17, y de manera eventual se localizó específicamente en la posición 12, región en donde se hallan 2 LCR (low copy repeats) que median y predisponen a la duplicación del gen *PMP22*. Cabe mencionar que las deleciones de *PMP22* se asocian a la Neuropatía hereditaria con labilidad a presión (HNPP), mientras que las mutaciones puntuales en este gen se asocian a HNPP y CMT1E.

El gen de *PMP22* está conformado por 40kb en 6 exones conservados. Para el gen de *PMP22* existen 2 transcritos diferentes idénticos en secuencia pero que difieren en la 5'UTR, lo que sugiere que existen 2 promotores diferentes (P1 y P2). La región codificante

va del exón 2 al exón 5. El exón 2 codifica el primer dominio transmembrana, el exón 3 el primer loop extracelular, el exón 4 el segundo dominio transmembrana y la mitad del tercer dominio transmembrana, el exón 5 la mitad complementaria del tercer dominio transmembrana, el segundo dominio extracelular, el cuarto dominio transmembrana y la 3'UTR.



Se ha implicado al gen *PMP22* en diversas funciones, entre ellas la supervivencia y proliferación celular, con un rol importante para el inicio de la mielinización. Se han realizado diversos estudios en los que se reporta que la sobre expresión de *PMP22 in vitro* reduce la proliferación de células de Schwann, mientras que *in vivo* aumenta la proliferación en estudios con ratones transgénicos pero disminuye su proliferación en pacientes con CMT1A. A su vez se ha visto que su deficiencia puede incrementar la proliferación de las células de Schwann *in vitro* mientras que la disminuye *in vivo* en

ratones. Además, se ha mostrado que las mutaciones puntuales de *PMP22* suprimen la proliferación de células de Schwann *in vitro* pero induce un incremento de estas *in vivo*. Estas aparentes discrepancias en los hallazgos han dado lugar a la teoría de que el efecto observado *in vivo* puede explicarse como parte del proceso de reparación en el que las células de Schwann proliferan para remielinizar y regenerar los axones.

En general, todas las mutaciones de *PMP22* resultan en un incremento en la apoptosis de cultivos de células de Schwann y fibroblastos tanto en ratones como en humanos con CMT1A. Y se piensa que la pérdida completa de función de *PMP22* es letal para el embrión.

Por otra parte, CMT1A también es considerada como una mielinopatía, en la cual la distorsión en la organización de la mielina generalmente se presenta previamente a la patología axonal. La disfunción neuronal y la discapacidad clínica son causadas por una pérdida o daño a lo largo del calibre del axón en neuronas motoras y sensitivas. Se ha descrito que también puede influir el compromiso de fibras C no mielinizadas dada la reducción en la sensibilidad, la alteración en la densidad y longitud de la fibra, así como la tortuosidad de fibras C corneales.

En conclusión la expresión correcta de los niveles de PMP22 son críticos para la adecuada mielinización de los nervios periféricos.

## MIELINA

La mielina es una proteína con conformación espiral multi lamelar que se encuentra en la membrana celular y cubre el largo de los axones en aproximadamente  $1\mu\text{m}$  de diámetro.

Las células de Schwann en el SNP y los oligodendrocitos en el SNC son las células mielinizantes. Al reducir la capacitancia y/o incrementar la resistencia, la mielina disminuye el flujo constante a través de la membrana axonal internodal, facilitando la conducción saltatoria en los nodos de Ranvier. Las fibras nerviosas incrementan la velocidad de la propagación del potencial de acción a través de la interacción axonal con las membranas de las células de Schwann.

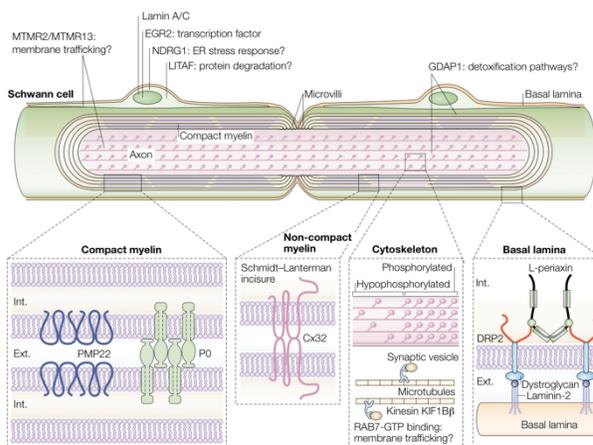


Figura 2. Esquema de la organización molecular de los axones mielinizados resaltando las proteínas afectadas en CMT.

La membrana de mielina está compuesta en su mayor proporción por mielina compacta, la cual contiene principalmente colesterol, esfingolípidos y algunos lípidos especializados como galactocerebrósidos y sulfátidos. Una pequeña proporción de mielina compacta está conformada por proteínas P0 (codificada por *MPZ*), PMP22 y la proteína básica de mielina (MBP) en el SNP, y la proteína proteolípido (PLP) y MBP en SNC (Figura 2) [42].

La fibra nerviosa mielinizada está compuesta por 4 compartimentos: el nodo de Ranvier, el paranodo, el yuxtaparanodo y el internodo. Dentro de los internodos se encuentran diversas proteínas como: proteínas de mielina compacta, proteína de mielina cero (MPZ), proteína de mielina periférica 22 (PMP22) y proteína básica de mielina (MBP).

PMP22 es una glucoproteína de mielina internodal, y representa del 2-5% del total de proteínas mielínicas en el sistema nervioso periférico.

## DEMIELINIZACIÓN

La pérdida de mielina se asocia a una disminución en la velocidad de conducción (menor al 75% del límite normal bajo), una prolongación en la latencia distal (mayor al 130% del límite normal alto), o ambas. Se pueden encontrar cambios en la amplitud que ocurren por la pérdida axonal secundaria. También puede presentarse bloqueo de la conducción, generando disminución en la amplitud cuando el nervio es estimulado de manera proximal al sitio de demielinización, pero si es estimulado por debajo de la zona de bloqueo la amplitud será normal.

Cualquier caída en la amplitud del potencial de acción motor compuesto (CMAP) o en un área mayor al 20% implica un bloqueo en la conducción mientras que un incremento en la duración de CMAP mayor a 15% representa una dispersión temporal, ambas son marcas de demielinización. En pacientes con polineuropatías desmielinizantes, el bloqueo de conducción en zonas “non entrapment” ayuda a diferenciar formas adquiridas de las hereditarias.

Otra medida importante es el estudio de la onda F, que se deriva del paso antidrómico del potencial de acción del nervio hacia el asta anterior y posteriormente retorna hacia el nervio a través del sitio de estimulación y al músculo [19]. La respuesta de la onda F mide la conducción a lo largo del nervio y es típicamente prolongado en lesiones desmielinizantes.

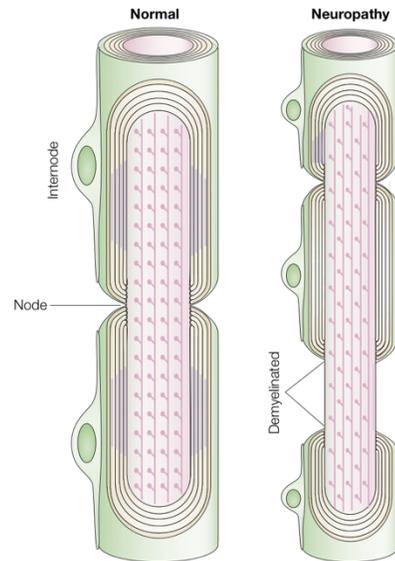


Figura 3. Esquema de los cambios patológicos en el axón secundarios a CMT. En los cambios por la neuropatía se observa pérdida y acortamiento de internodos, así como demielinización.

- CUADRO CLINICO

Desde las primeras descripciones de CMT (Figura 4), las principales características han incluido atrofia muscular progresiva (que inicialmente afecta pies y piernas, y de manera tardía tras varios años también afecta extremidades superiores), con una relativa preservación de la integridad de músculos proximales, músculos del tronco, hombros y cara. Fibrilaciones y fasciculaciones en músculos atrofiados, así como alteraciones vasomotoras.

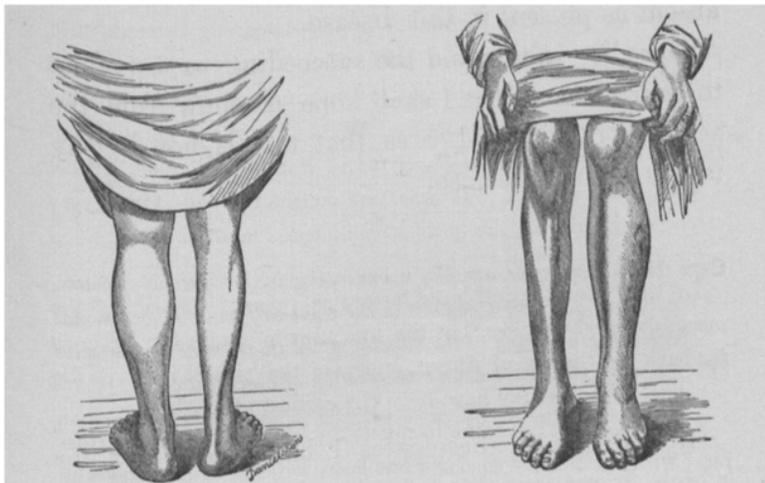


Figura 4. Dibujo tomado de la descripción original de Tooth ilustrando la atrofia de músculos peroneal y gastrocnemios.

CMT se caracteriza clínicamente por desgaste y debilidad muscular en los extremos distales de las extremidades con una subsecuente marcha en steppage y pérdida de la sensibilidad distal. Las deformidades musculares como pies cavos y dedos en martillo se presentan frecuentemente (Rossor et al. 2013; Timmerman et al. 2014) [21,16] Usualmente el curso es lentamente progresivo y en algunos casos las alteraciones impedirán la marcha y será necesario el uso de silla de ruedas en edades tardías (Timmerman et al. 2014)[16].



Figura 5. Paciente con datos de atrofia muscular y debilidad de miembros inferiores.

La mayoría de los pacientes inicia con síntomas entre la primera y segunda década de la vida, con variabilidad en la presentación de la severidad. Los pacientes con la forma más común, CMT1A, raramente requieren el uso de silla de ruedas a diferencia de la forma axonal más frecuente, CMT2A, que presenta un cuadro clínico de mayor severidad con pérdida de la capacidad de deambulación a edades tempranas (~20 años).

Los síntomas y hallazgos clínicos se presentan de manera insidiosa e incluyen debilidad y desgaste muscular lentamente progresivo, evidente en músculos del segmento anterior de la pierna y del pie aunque también puede afectar de forma predominante rodillas (Figura 5), codos, cintura pélvica y escapular; a su vez se presenta disminución en los reflejos osteotendinosos, y pérdida de la sensibilidad a vibración. Es posible que debido a la progresión lenta el paciente no note ciertas alteraciones en la fuerza por lo que se debe cuestionar intencionadamente acerca de dificultades para realizar deportes, caídas y esguinces de tobillo frecuentes, así como otras limitaciones funcionales.

Los pies cavos (pie con arco pronunciado o elevado) y dedos en martillo se presentan en aproximadamente el 70% de los pacientes (Figura 6).



Figura 6. Pie cavo y dedos en garra

La escoliosis es menos frecuente presentándose entre el 33 y 50% de los pacientes, usualmente como cifo escoliosis. La displasia de cadera es otra complicación ortopédica que se puede asociar. En el 28% de los pacientes se presenta el síndrome de piernas inquietas y también calambres inducidos por frío. A pesar de que el dolor neuropático no se ha reportado como algo característico en CMT en algunos estudios es referido en la mayoría de los pacientes. En menor frecuencia se han descrito otros síntomas como debilidad facial, hiperhidrosis, síndrome del túnel del carpo, parestesias, hipotensión postural e insuficiencia respiratoria.

#### ▪ DIAGNÓSTICO

La evaluación de la sospecha diagnóstica se basa en el cuadro clínico clásico, posteriormente se realiza la evaluación electrodiagnóstica para confirmar la polineuropatía sensitivo-motora y de esta manera excluir otros posibles diagnósticos diferenciales. Se puede complementar el análisis con estudios complementarios como biopsia, ultrasonido o resonancia magnética. Y el diagnóstico de certeza se realiza con el test molecular.

#### - ELECTROFISIOLOGÍA

La velocidad de conducción nerviosa, es un marcador de la integridad de la mielina, siendo la velocidad de 38m/s el punto de corte que nos permite clasificar a la enfermedad de CMT en 2 formas. Velocidades menores a 38m/s pertenecen al tipo 1 ó desmielinizante, mientras que velocidades mayores a este punto se clasifican en el tipo 2 ó axonal (Harding and Thomas 1980). Y se describe un tercer rango al que se le denomina intermedio con velocidades entre 25 y 45m/s (David et al 1978).

En CMT1A la velocidad de conducción se reduce de forma uniforme en todos los nervios con valores menores a 38m/s; este patrón generalmente se presenta desde los primeros años de vida, permanece estable y no se ha correlacionado con el grado de discapacidad,

lo cual lo diferencia del marcador de amplitud del CMAP, el cual representa la degeneración axonal.

Las alteraciones en la conducción descritas correlacionaban con la premisa en la que la enfermedad de CMT1A es principalmente una neuropatía desmielinizante más que demielinizante, sin embargo en el estudio de Manganelli et al (2016) se encontraron pacientes con CMT1A que presentaban una disminución de las velocidades de conducción uniforme pero contrario a lo esperado también presentaron una disminución progresiva de la velocidad conforme al incremento de edad, a lo cual se propuso que esta progresión podía ser secundaria a anomalías entre las regiones nodal y paranodal [5].

A diferencia de neuropatías periféricas demielinizantes adquiridas, las de tipo hereditario presentan patrones simétricos de lado a lado, y velocidad de conducción uniforme de distal a proximal. La forma de “conducción en bloque”, en ausencia de atrapamiento se considera un hallazgo patognomónico de una neuropatía periférica demielinizante adquirida.

#### - BIOPSIA

Las biopsias de nervio en pacientes con CMT1 muestran demielinización segmentaria y remielinización, así como bulbos de cebolla y pérdida axonal (Figura 7) [42]. A diferencia de los pacientes con CMT2 cuyas biopsia muestran pérdida axonal y brotes regenerativos (Schöder 2001). Ambos patrones histopatológicos se encuentran en las formas intermedias [7].

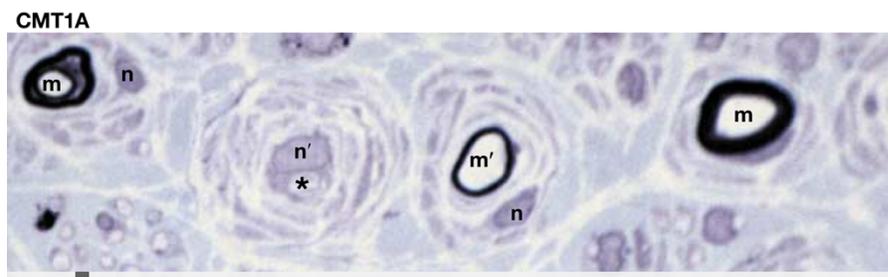


Figura 7. Fotomicrografía de biopsia de nervio sural en un paciente con CMT1A. Note los procesos supernumerarios de la célula de Schwann y el núcleo(n) que forman los bulbos de cebolla alrededor de axones demielinizados(\*), así como una menor densidad en axones mielinizados (m) . m' – axones con escasa mielina.

## - RESONANCIA MAGNÉTICA

La resonancia magnética en pacientes con CMT no se realiza de manera rutinaria, sin embargo se han descrito diversas alteraciones que pueden ayudar a descartar otras enfermedades que cursan con polineuropatía, se han reportado diversos hallazgos pero la mayoría concuerda en una atrofia grasa generalmente constante y de predominio distal, con mayor afección e infiltrado denso de músculos de los pies a comparación de los músculos de las piernas y estas a su vez con mayor afección a comparación de los músculos del muslo. En un estudio realizado por Pelayo-negro y col. en el que se realizó el análisis de evolución clínica en pacientes con CMT1A de 2 años, se reportó un grado variable de atrofia grasa en pies y gastrocnemios que concuerda con el patrón de afección distal, y también se mostró que este grado de atrofia no cambió a través del periodo de tiempo que duró el estudio [18].

## - TEST MOLECULAR

El test genético para CMT estuvo disponible por primera vez tras el descubrimiento de la duplicación del gen *PMP22* en 1991. Como ya se ha hecho mención esta mutación representa la etiología más común de CMT1, cercano al 40% de los casos. Los siguientes genes asociados más comunes son *GJB1*, *MPZ* y *MNF2*. Con métodos convencionales se estima que se confirman el 60% de los casos.

- TRATAMIENTO

Ya que no existe un tratamiento curativo, el manejo para los pacientes con CMT es esencialmente de soporte. Con enfoque individualizado a cada paciente y de acuerdo a las diversas alteraciones y variación en la presentación clínica se pueden usar órtesis para los pies que mejoren la marcha, tablillas de oposición al pulgar han mostrado mejorar la función en la mano.

En cuanto al empleo de cirugías, la información es limitada, las cirugías de estabilización para las deformidades en pies entre ellos los mecanismos y procedimientos invasivos deben considerarse con precaución, aunque en ciertos casos pueden ser beneficiosos.

El ejercicio físico es una intervención terapéutica segura, se han reportado diversos estudios en los cuales el entrenamiento de resistencia correlaciona con una mejoría parcial sin efectos que decrementen la debilidad [23]. Por otra parte, se deben evitar el uso de medicamentos neurotóxicos como la vincristina.

Se han establecido y estudiado diversas terapias modificadoras de la enfermedad, una de las más conocidas fue la demostración de un efecto positivo con el uso de ácido ascórbico en un modelo de ratón en los cuales se disminuía la producción de PMP22, sin embargo en pruebas con humanos no se demostró esta disminución y por ende no se obtuvieron mejoras clínicas significativas [30]. Otros estudios en ratones son el uso de antagonistas de progesterona que de igual manera al anterior se ha visto disminuyen la producción de PMP22. Actualmente se está llevando a cabo un estudio clínico en humanos que se encuentra en fase III en el cual se emplea la combinación de 3 medicamentos: baclofeno, naltrexona y sorbitol (PXT3003) y que ha demostrado evidencia de mejoría y estabilización en los patrones de fuerza, se ha postulado que su mecanismo de acción está dado por un efecto pleiotrópico con regulación negativa sobre PMP22. En cuanto a terapias de modificación génica se está realizando un test con Neurotrofina 3 en ratones y un pequeño estudio piloto en humanos, esta actúa como un factor de crecimiento neurotrófico interviniendo en la regeneración axonal [15].

- CALIDAD DE VIDA

A pesar de que los pacientes con Charcot Marie Tooth presentan escalas de calidad de vida menores comparados con individuos sanos, no existe una clara correlación entre la calidad de vida y las escalas de discapacidad o funcionalidad física (Vinci 2005). Existen varios estudios en los cuales se relaciona el grado de debilidad con el grado de discapacidad sin embargo en otros estudios surge la controversia del componente emocional el cual se ha visto interfiere tanto sobre el test de sensibilidad como en el motor [2].

Por lo tanto, se han diseñado instrumentos clínicos estandarizados para valorar la evolución en los pacientes, uno de ellos es la escala de neuropatía en CMT (CMTNS), compuesto por un score de 36 puntos que incluye signos, síntomas y estudio neurofisiológico, y ha sido validado tanto para el análisis de discapacidad tanto en las formas axonales como en las desmielinizantes; sin embargo se han encontrado ciertas inconsistencias para trasladar esta escala a protocolos de rehabilitación y terapéutica. Por lo anterior se propuso una segunda versión clasificando a los pacientes en enfermedad leve, moderada y severa de acuerdo a alteraciones en la deambulación. De igual forma se han propuesto otras escalas como la Escala pediátrica de CMT, en la cual se ajusta la funcionalidad de acuerdo a la edad de los pacientes. Y el Índice de severidad movilidad-discapacidad la cual está basada en la percepción de los pacientes. Cada una de estas escalas abarca diversos aspectos de la enfermedad sin embargo por la expresividad variable de la misma, no ha sido posible establecer una clara correlación entre el cuadro clínico y los grados de discapacidad.

## **II. JUSTIFICACIÓN**

Charcot Marie Tooth es una polineuropatía hereditaria poco estudiada en nuestro país, por lo que es necesario emprender estudios que permitan conocer más acerca de la evolución de la enfermedad y su asociación con la discapacidad funcional en los pacientes.

## **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Charcot Marie Tooth 1A es una enfermedad discapacitante y una causa frecuente de consultas en el Instituto Nacional de Rehabilitación; sin embargo, existen pocos estudios en México que describan las características específicas de la población. Como se ha descrito, existe un amplio rango de variación clínica en cuanto a la presentación y grados de severidad de la enfermedad en los pacientes afectados. Por lo tanto, nos planteamos la necesidad de buscar cuáles son las manifestaciones clínicas asociadas, la frecuencia y la existencia de alguna correlación genotipo-fenotipo en nuestra población mexicana, y a su vez conocer de qué manera impactan en la funcionalidad física y actividades de la vida diaria, lo cual se pretende abordar en el presente trabajo.

## **IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe alguna relación entre los casos confirmados de Charcot Marie Tooth tipo 1A y el grado de discapacidad en pacientes del Instituto Nacional de Rehabilitación?

## **V. OBJETIVOS**

### **GENERAL**

Determinar las características clínicas de la enfermedad de Charcot Marie Tooth tipo 1A en una muestra de pacientes Mexicanos, con enfoque en el análisis de alteraciones de la marcha y la manera en que impactan la funcionalidad física y las actividades de la vida diaria.

### **ESPECÍFICOS**

- Realizar el diagnóstico molecular por medio del análisis de la duplicación del gen PMP22 y la secuenciación de dicho gen.
- Medición de escalas de calidad de vida y determinar su grado de correlación con escalas de discapacidad funcional.
- Estudiar y describir las características de la marcha a través del uso de tapete instrumentado para análisis de parámetros espaciotemporales de la marcha.
- Valoración de grados de debilidad muscular por medio de escala de Daniels y de manera instrumentada con apoyo de miometro y realizar su comparación.
- Analizar las características del pie a través de la baropodometría y examinar si existe correlación con alteraciones en la marcha.
- Analizar las manifestaciones clínicas más frecuentes asociadas a Charcot Marie Tooth en la muestra.

## **VI. MATERIAL Y MÉTODOS**

### ○ Selección de pacientes

Se seleccionaron pacientes del Instituto Nacional de Rehabilitación que acudieron durante el año 2016 a la consulta en el Servicio de Genética. Para este trabajo se incluyeron pacientes con diagnóstico molecular positivo de CMT 1A realizado por el Laboratorio de Medicina Genómica de este Instituto, de cualquier sexo y que dieran su consentimiento para participar en el protocolo de estudio. Se excluyó a pacientes en los que el diagnóstico molecular de CMT1A resultó negativo, pacientes con características clínicas similares pero con otras causas asociadas de neuropatía y pacientes en los que no fue posible completar el 100% de las evaluaciones.

### ○ Análisis clínico

Se realizó el examen clínico dirigido por un solo examinador, se evaluaron y localizaron datos de atrofia muscular en las cuatro extremidades, la morfología de los pies y el análisis de fuerza muscular medida a través de la escala de Daniels y con miómetro, así como la evaluación de otros síntomas neurológicos.

### ○ Análisis de escalas de calidad de vida y discapacidad funcional

A cada paciente se le realizó de manera dirigida por un examinador la encuesta para valorar el índice de Barthel (Anexo 1) y la escala ONLS (Anexo 2). A través del análisis de la marcha se valoró la escala de discapacidad funcional (FDS, por sus siglas en inglés, Anexo 3).

## **VII. DISEÑO**

Estudio transversal, descriptivo.

## **VIII. POBLACIÓN**

Pacientes que acudan a consulta durante los años 2016 y 2017.

## **IX. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes del Instituto Nacional de Rehabilitación que cuenten con expediente clínico.
- Pacientes con diagnóstico de Charcot Marie Tooth tipo 1A, realizado por el servicio de Genética.
- De cualquier sexo
- Que deseen participar y firmen la carta de consentimiento informado.

## **X. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes en los que el diagnóstico no corresponda con el de CMT1A, es decir, otros síndromes genéticos con características similares.

## XI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables cualitativas se obtendrá desviación estándar y frecuencias, y para las variables cuantitativas se obtendrá media, moda y mediana.

## XII. RESULTADOS

Se analizaron 11 familias, con un total de 24 pacientes, 13 femeninos y 11 masculinos. A cada uno se le realizó el estudio molecular del gen PMP22, corroborando en todos los pacientes la duplicación de PMP22 y por ende el diagnóstico de CMT1A.

### Hallazgos clínicos

A cada uno de los pacientes se le realizó un análisis clínico encontrando como características principales pie cavo bilateral en el 91.6%, hipotrofia distal en el 79.1%, dedos en garra en el 79.1% y caídas frecuentes en el 75.0% (Tabla 1). Interesantemente, el 50% de los pacientes refirió dolor de predominio en miembros inferiores, algo atípico en los pacientes afectados. En cuanto a síntomas clínicos la mayoría de los pacientes refirió caídas frecuentes presentes desde la infancia, cansancio y debilidad al realizar esfuerzo físico, predominantemente en caminatas largas, lentitud para correr y dificultad para realizar pinza fina en ambas manos.

HALLAZGO	No. PACIENTES	%
Pie cavo	22/24	91.6%
Hipotrofia distal	19/24	79.1%
Dedos en garra	19/24	79.1%
Caídas frecuentes	18/24	75.0%
Lentitud	16/24	66.6%
Debilidad	16/24	66.6%
Cansancio	14/24	58.3%
Dolor	12/24	50.0%

Tabla 1. Hallazgos clínicos

## Análisis de fuerza

Se realizó la valoración de la fuerza con la escala de Daniels (Anexo 1) de manera generalizada por un solo examinador. En la tabla 2 y 3 se muestran los resultados de la valoración de la escala con el porcentaje de pacientes en cada nivel.

Tabla 2. Porcentaje de pacientes respecto a la escala de Daniels y la zona muscular analizada en miembro superior.

DANIELS	BRAZO DERECHO		BRAZO IZQUIERDO		ANTEBRAZO DERECHO		ANTEBRAZO IZQUIERDO		MANO	MANO
	FLEXION	EXTENSION	FLEXION	EXTENSION	FLEXION	EXTENSION	FLEXION	EXTENSION	DERECHA	IZQUIERDA
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	6	6	6	12	12	12	12	12	6	6
4	41	47	41	35	35	41	41	41	53	53
5	53	47	53	53	53	47	47	47	41	41

Tabla 3. Porcentaje de pacientes respecto a la escala de Daniels y la zona muscular analizada en miembro inferior.

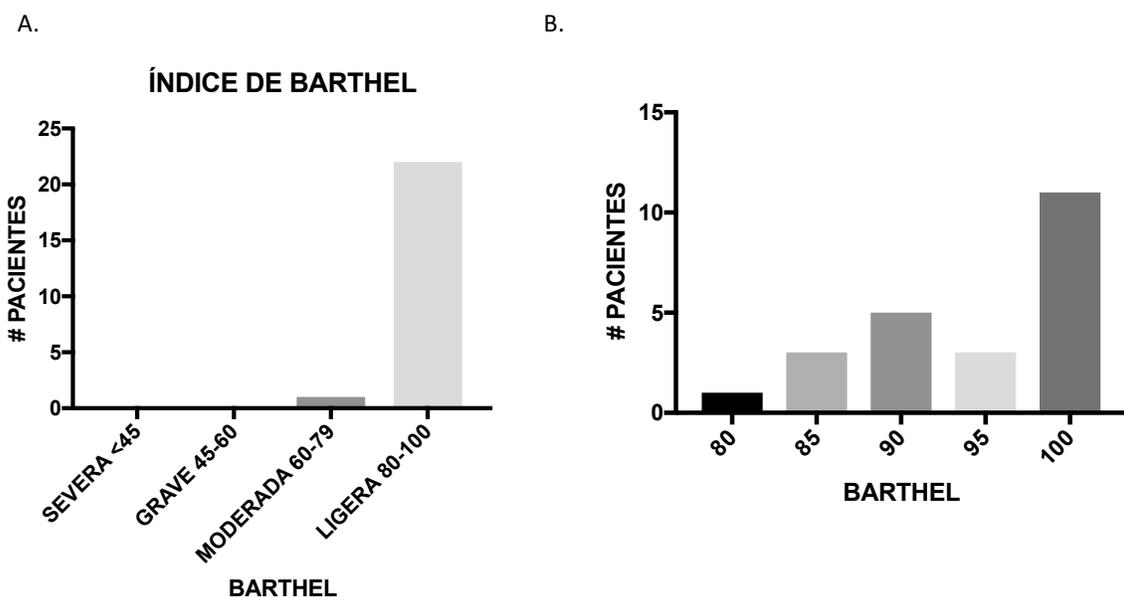
DANIELS	MUSLO DERECHO		MUSLO IZQUIERDO		PIERNA DERECHA		PIERNA IZQUIERDA		PIE	PIE
	FLEXION	EXTENSION	FLEXION	EXTENSION	FLEXION	EXTENSION	FLEXION	EXTENSION	DERECHA	IZQUIERDA
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	18	12	12	18	12	24	12	30	35	35
4	41	53	47	47	47	41	47	35	30	30
5	41	35	41	35	41	35	41	35	35	35

Nuestro principal hallazgo fue que la mayoría de los pacientes conservan su fuerza o están levemente afectados, y en un menor porcentaje (12-35%) se encontró un valor de 3 en escala de Daniels, es decir movimiento que vence gravedad pero no fuerza, este hallazgo se presentó con mayor frecuencia en miembros inferiores predominantemente de manera distal en piernas y pies, lo cual concuerda con el patrón polineuropático previamente descrito en esta enfermedad. Con estos datos se puede observar un mayor grado de debilidad en miembros inferiores comparados con miembros superiores, de manera distal en manos y pies obtuvimos la menor escala, un valor de 3, en el 6% en miembros superiores comparado con el 35% en miembros inferiores. No se observó

diferencia en la afección entre músculos flexores y extensores en miembros superiores mientras que en miembros inferiores se notó mayor afectación de músculos extensores, lo cual difiere con lo reportado en la literatura. También se observa mayor afección en pies tanto a la flexión como a la extensión. Por lo tanto, la mayoría de estos pacientes podrían ser candidatos para recibir nuevos tratamientos de tipo farmacológico o estrategias tempranas de rehabilitación dirigidas a retrasar el deterioro motriz.

### Índice de Barthel

Se realizó la encuesta para valorar el índice de Barthel, la cual evalúa grados de discapacidad funcional. Como observamos en la Grafica 2 de los 24 pacientes analizados se encontró 1 paciente con un índice entre 60-79 que corresponde a discapacidad moderada y el resto obtuvo un índice entre 80 a 100, desglosando este último el 47% de los pacientes no tenía datos de alguna discapacidad mientras que el 53% presento datos de discapacidad funcional leve.



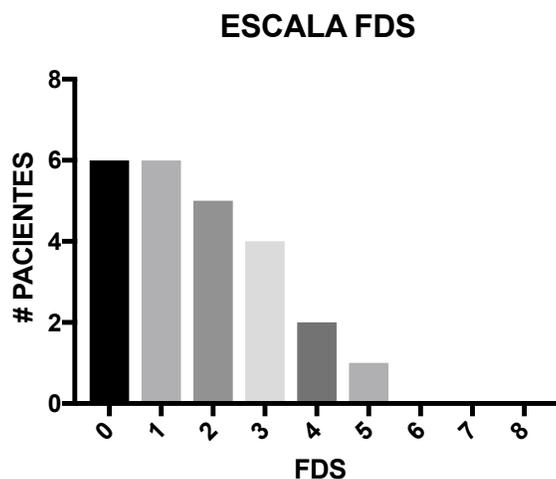
GRÁFICA 1. A. Número de pacientes respecto a la escala de Barthel. B. Desglose de Barthel y su respectivo número de pacientes en el nivel de discapacidad ligera (80-100).

Estos resultado sugieren que, a pesar de las alteraciones motoras, los pacientes conservan gran parte de su capacidad para realizar tareas cotidianas. Sin embargo, es necesario realizar más evaluaciones para determinar si existe correlación entre la discapacidad funcional, el deterioro en la marcha de los pacientes, la calidad de vida y otras funciones importantes.

### Análisis de FDS

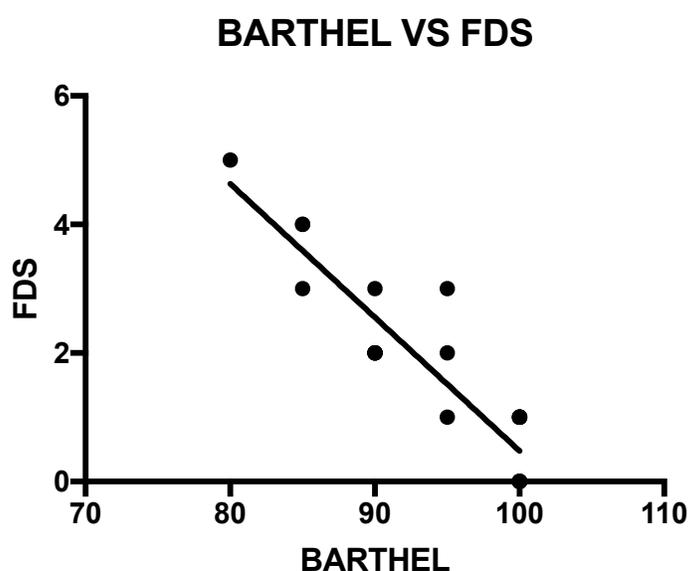
Se realizó la valoración de la escala de discapacidad funcional (FDS), como se muestran en la Gráfica 2 el 50% de los pacientes se clasifico con un valor FDS de 0 a 1, correspondiente a un valor normal y normal pero con calambres y fatiga respectivamente, por el contrario el máximo valor asignado fue de 5 que corresponde a caminar con muletas, órtesis o aparato ortopédico el cual se reportó en 1 solo paciente. Lo anterior refiere que en general el 50% de los pacientes presenta alteraciones motoras que afectan de manera funcional su deambulaci3n.

Estos hallazgos se pretenden complementar con el análisis cuantitativo de la marcha por medio de tapete instrumentado y determinar si existe correlaci3n con las alteraciones motoras encontradas.



GRÁFICA 2. Número de pacientes respecto a la escala FDS

Al comparar los resultados entre la escala de Barthel y la FDS se muestra una correlación directa e inversa entre ambas escalas, es decir, a mayor índice de Barthel hay un menor índice FDS. Lo anterior nos indica que el grado de discapacidad funcional en las actividades de la vida diaria se afecta de manera similar y concordante a las limitaciones en miembro inferior, predominantemente en la marcha (Gráfica 3).



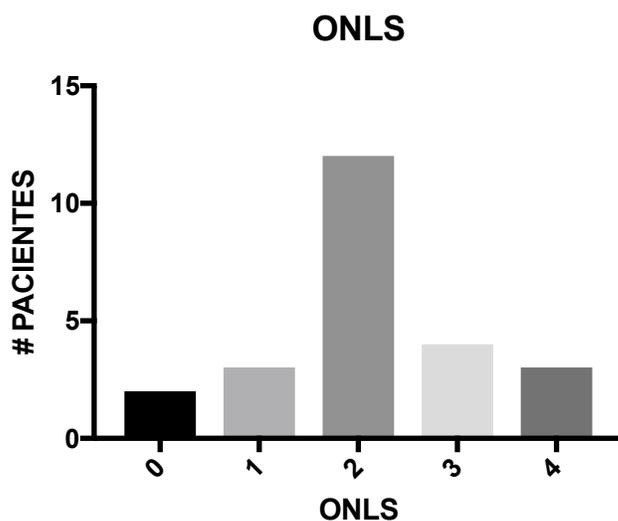
GRÁFICA 3. Comparación Barthel vs FDS

#### Análisis de ONLS

En cuanto a la valoración de los grados de discapacidad por la escala ONLS, podemos observar que el 91.6% de los pacientes presentaron algún grado de limitación (Gráfica 4), cabe señalar que la mayoría del puntaje dado en esta escala corresponde a limitaciones en la escala de pierna (Leg grade).

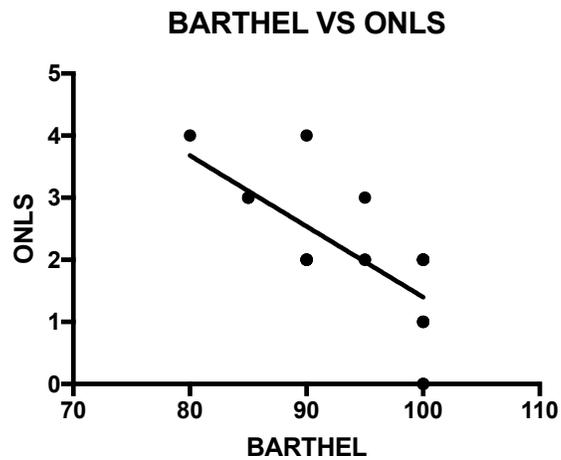
La mayoría de los pacientes 50% presento un valor de 2, seguida de 16% con un valor de 3, 12.5% con un valor de 1 y otro 12.5% con un valor de 4. Estos resultados se traducen en una afección de la motricidad predominante en miembros inferiores, que en los pacientes

va desde alteraciones al caminar, subir escaleras o correr con presencia de una marcha anormal (Valor de 1) hasta el requerimiento de soporte o apoyo bilateral en caminatas de 10m (Valor de 4), lo anterior corrobora que esta escala comparada con Barthel y la FDS es más sensible para detectar alteraciones de la marcha y en consecuencia para la adecuada valoración de discapacidad en pacientes con CMT1A.

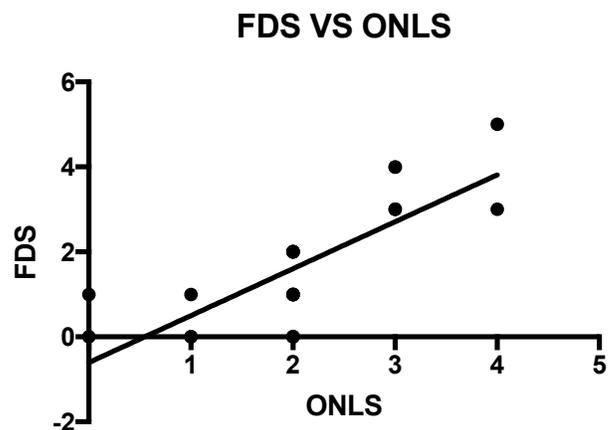


GRÁFICA 4. Número de pacientes respecto a la escala ONLS

Referente a la comparación entre la escala de Barthel y la ONLS observamos que no existe una correlación específica (Gráfica 5), lo que nos habla de que alguna de estas detecta mayores alteraciones o limitaciones respecto a la otra, y en este caso y con el análisis previo la que detecto mayores casos con afecciones fue la escala de ONLS.



GRÁFICA 5. Comparación Barthel vs ONLS



GRÁFICA 6. Comparación Barthel vs ONLS

Al realizar la comparación entre la escala FDS-ONLS (Gráfica 6) observamos que en esta existe un mayor grado de correlación respecto a la de Barthel-ONLS pero que tampoco es tan específica, por lo que al igual que en la gráfica anterior nos sugiere que la escala de ONLS tiene mayor grado de detección para limitaciones funcionales.

## Secuenciación del gen PMP22

Adicionalmente, 11 pacientes con diagnóstico negativo para la duplicación fueron seleccionados para secuenciar los exones codificantes del gen PMP22. En todos los casos no fue posible detectar mutaciones puntuales en dicho gen. Este resultado sugiere que una muy baja proporción de los pacientes analizados presenta dichas mutaciones, lo cual es consistente con lo reportado en otras poblaciones.

### **XIII. DISCUSIÓN**

Siendo CMT1A una neuropatía que afecta primariamente músculos de miembro inferior y predominantemente pies, talones y musculatura de pierna, se describe un análisis clínico y de limitaciones funcionales en 24 pacientes con CMT1A. En el interrogatorio y análisis de padecimiento el primer dato clínico de presentación son los pies cavos y las caídas frecuentes, con edad de inicio y progresión variables. Un dato relevante es que la mayoría de los pacientes analizados presenta debilidad para realizar actividades que requieren realizar tanto fuerza como pinza fina en las manos. En la exploración clínica se observó que la gran mayoría de los pacientes conserva fuerza normal en miembros superiores; a diferencia de miembros inferiores en el que el mayor porcentaje presenta una debilidad muscular considerable de predominio distal, la cual afecta principalmente músculos flexores en piernas y tanto flexores como extensores en pies de manera bilateral.

En lo referente a las escalas de discapacidad solo un paciente (4%) presentó un grado de discapacidad funcional moderada, mientras que el 95.8% restante presentaba ligera o ningún dato de discapacidad por la escala de Barthel, sin embargo y contrariamente a esta, la escala de ONLS mostró limitaciones en el 91.6% de los pacientes, lo anterior a expensas de la afección y limitaciones en miembros inferiores y por ende en la marcha. Al observar las gráficas comparativas entre estas 3 escalas corroboramos que la escala con mayor grado de detección de limitaciones funcionales para estos pacientes con diagnóstico de Charcot Marie Tooth tipo 1A fue la escala de ONLS. Con base en lo anterior

se detectó la relación que existe entre grados de debilidad muscular que afectan predominantemente miembros inferiores, las alteraciones en la deambulación y la repercusión en la calidad de vida de los pacientes.

#### **XIV. CONCLUSIONES**

Tras el estudio transversal de pacientes con CMT1A se corrobora una mayor afección de músculos de miembros inferiores comparados con músculos de miembro superior, de predominio distal y con edad de presentación y progresión variables; así como un mayor grado de discapacidad funcional que se asocia a la debilidad y la atrofia muscular inherentes de la enfermedad. Otro hallazgo importante es que a pesar de la variabilidad clínica todos los pacientes del estudio presentaron algún grado de limitación motriz, predominando las alteraciones de la marcha. Con estos resultados planteamos que es necesario realizar un estudio prospectivo en el que se enfatice el análisis tanto de debilidad como de las manifestaciones clínicas que alteran la marcha, valorar el grado de afectación y progresión en los distintos individuos, implementar escalas más específicas para la valoración de limitantes funcionales y de afección en las actividades de la vida diaria para pacientes con neuropatías y en específico con CMT1A y si la influencia de la terapia física dirigida juegan o no un rol como modificador en la historia natural de la enfermedad.

## XV. BIBLIOGRAFIA

1. Davide Pareyson, Paola Saveri, Chiara Pisciotta. New developments in Charcot-Marie-Tooth neuropathy and related diseases. *Curr Opin Neurol* 2017, 30:000-000.
2. McCorquodale, D., Pucillo, E. M., Johnson, N. E. Management of Charcot-Marie-Tooth disease: improving long-term care with a multidisciplinary approach. *J Multidisciplinary Healthc.* 2016 Feb 09.
3. Rudnik-Schöneborn S., Tölle D., Senderek J., Eggermann K., Elbracht M., Kornak U., von der Hagen M., Kirschner J., Leube B., Müller-Felber W., Schara U., von Au K., Wieczorek D., Bußmann C., Zerres K. Diagnostic algorithms in Charcot–Marie–Tooth neuropathies: experiences from a German genetic laboratory on the basis of 1206 index patients. *Clin Genet* 2016; 89: 34–43.
4. Lidiane Carine Lima Santos Barreto et al. Epidemiologic Study of Charcot-Marie-Tooth Disease: A Systematic Review. *Neuroepidemiology* 2016; 46: 157-165.
5. Manganelli, F., Pisciotta, C., Reilly, M. M., Tozza, S., Schenone, A., Fabrizi, G. M (2016). Nerve conduction velocity in CMT1A: what else can we tell? *European Journal of Neurology*, 23(10), 1566-1571
6. McGrath MC. Charcot-Marie-Tooth 1A: a narrative review with clinical and anatomical perspectives. *Clinical Anatomy*. October 2015.
7. Werheid Friederike, Azzedine Hamid, Zwerenz Eva, Bozkurt Ahmet, Moeller Marcus J, Lin Lilian, Mull Michael, et al. 2016. "Underestimated associated features in CMT neuropathies: clinical indicators for the causative gene?" *Brain and behavior*: e00451. doi:10.1002/brb3.451.
8. Rossor AM, Evans MR, Reilly MM. A practical approach to the genetic neuropathies. *Practical neurology*. Jun 2015;15(3):187-198. PMID: 25898997
9. Brennan KM, Bai KM, Shy KM, .Demyelinating CMT--what's known, what's new and what's in store? *Neuroscience letters* 596 (2015)14-26.
10. Kazamel M, Boes CJ. Charcot Marie Tooth disease (CMT): historical perspectives and evolution. *J Neurol* (2015) 262: 801.
11. Meriem Tazir. Hereditary motor and sensory neuropathies or Charcot-Marie-Tooth diseases: An update. *Journal of the Neurological Sciences*. October 2014.
12. Mohamed Kazamel, Cristopher J. Boes. Charcot Marie Tooth disease (CMT): historical perspectives and evolution. Springer. August 2014.
13. J Chad Hoyle, Michael C Isfort. The genetics of Charcot–Marie–Tooth disease: current trends and future implications for diagnosis and management. *The Application of Clinical Genetics*. October 2014.
14. T. Harel and J.R. Lupski Charcot-Marie-Tooth disease and pathways to molecular based therapies. *Clinical Genetics*. March 2014.

15. Sahenk Z, Galloway G, Clark KR et al. AAV1.NT-3 gene therapy for Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Mol Ther* 2014; 22 (3): 511–521.
16. Timmerman, V., A. V. Strickland, and S. Zuchner. 2014. Genetics of Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease within the frame of the human genome project success. *Genes* 5:13–32.
17. Tousignant R, Trepanier A, Shy ME, Siskind CE. Genetic testing practices for Charcot-Marie-Tooth type 1A disease. *Muscle Nerve* 2014; 49 (4): 478–482.
18. Pelayo-Negro, AL, Gallardo, E, García, A, Sánchez-Juan, P, Infante, J, and Berciano, J. Evolution of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication: a 2-year clinico-electrophysiological and lower-limb muscle MRI longitudinal study. *J Neurol.* 2014; **261**: 675–685
19. van Paassen, B. W., A. J. van der Kooij, K. Y. van Spaendonck-Zwarts, C. Verhamme, F. Baas, and M. de Visser. 2014. PMP22 related neuropathies: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Orphanet J. Rare Dis.* 9:38.
20. Li, J., Parker, B., Martyn, C., Natarajan, C., Guo, J. The PMP22 gene and its related diseases. *Mol. Neurobiol.* 2013;47:673–698
21. Rossor, A.M., James, M.P., Henry, H., Reilly, M.M. Clinical Implications of Genetic Advances in Charcot–Marie–Tooth Disease. *Nature Reviews. Neurology.* 9 (10). Nature Publishing Group; 2013:562–571.
22. G.J. Braathen, Genetic epidemiology of Charcot–Marie–Tooth disease, *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 126 (193) (2012) iv-22.
23. d’Ydewalle C, Benoy V, Van Den Bosch L. Charcot-Marie-Tooth disease: emerging mechanisms and therapies. *Int J Biochem Cell Biol* 2012; 44 (8): 1299 – 1304.
24. Kim YH, Chung HK, Park KD et al. Comparison between clinical disabilities and electrophysiological values in Charcot-Marie-Tooth 1A patients with PMP22 duplication. *J Clin Neurol* 2012; 8 (2): 139–145.
25. Murphy SM, Laura M, Fawcett K et al. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83 (7): 706 – 710.
26. Huang LW, Lin KP, Chang MH, et al. Electrophysiological characterization of Charcot Marie Tooth disease type 1A in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2012; 75:197–202.
27. Azzedine, H., J. Senderek, C. Rivolta, and R. Chrast. 2012. Molecular genetics of charcot-marie-tooth disease: from genes to genomes. *Mol. Syndromol.* 3:204–214.
28. Rotthier A, Baets J, Timmerman V, Janssens K. Mechanisms of disease in hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Nat Rev Neurol.* 2012;8(2):73–85.
29. Saporta ASD, Sottile SL, Miller LJ, Feely SME, Siskind CE, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol.* 2011;69(1):22–33.

30. Pareyson D, Reilly MM, Schenone A, Fabrizi GM, Cavallaro T, Santoro L, et al. Ascorbic acid in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL and CMT-TRAUK): a double-blind randomised trial. *Lancet Neurology* 2011;10(4):320–8.
31. Patzko A, Shy ME. Update on Charcot-Marie-Tooth disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* Feb 2011;11(1):78-88. PMID: 21080241, PMCID: PMC3685483
32. Reilly MM, Murphy SM, Laura M. Charcot-Marie-Tooth disease. *J. Peripher. Nerv. Syst.* Mar 2011;16(1):1-14. PMID: 21504497
33. Herskovitz S, Scelsa S, Schaumburg H (2010) *Peripheral neuropathies in clinical practice.* Oxford University Press, Oxford
34. Burns J, Ryan MM, Ouvrier RA. Quality of life in children with Charcot-Marie-Tooth disease. *J. Child Neurol.* Mar 2010;25(3):343-347. PMID: 19713553
35. Reilly MM, Shy ME, Muntoni F, Pareyson D. 168th ENMC International Workshop: outcome measures and clinical trials in Charcot-Marie-Tooth disease (CMT). *Neuromuscul. Disord.* Dec 2010;20(12):839-846. PMID: 20850975
36. Micallef J, Attarian S, Dubourg O et al. Effect of ascorbic acid in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; 8 (12): 1103 – 1110.
37. Verhamme, C., van Schaik, I.N., Koelman, J.H.T.M., de Haan, R.J., de Visser, M. The natural history of Charcot–Marie–Tooth type 1A in adults: a 5-year follow-up study. *Brain.* 2009;132:3252–3262
38. Reilly MM, Shy ME. Diagnosis and new treatments in genetic neuropathies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2009;80(12):1304–14.
39. Yiu EM, Burns J, Ryan MM, Ouvrier RA. Neurophysiologic abnormalities in children with Charcot Marie Tooth disease type 1A. *J Peripher Nerv Syst* 2008; 13:236–241.
40. Nave KA, Sereda MW, Ehrenreich H. Mechanisms of disease: inherited demyelinating neuropathies--from basic to clinical research. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3 (8): 453–464.
41. Shy M, Lupski JR, Chance PF, Klein CJ, Dyck PJ. Hereditary motor and sensory neuropathies: an overview of clinical, genetic, electrophysiologic and pathologic features. In: Ravi A, ed. *Peripheral Neuropathy*, 4th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 1623–1658.
42. Ueli Suter, Steven S. Scherer, Disease mechanism in inherited neuropathies. *Nature Reviews.* September 2003.
43. Saifi GM, Sxigeti K, Snipes GJ et al (2003) Molecular mechanisms, diagnosis, and rational approaches to management of and therapy for Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies. *J Investig Med* 51: 261-283.

44. Lupski JR, Garcia CA. Charcot-Marie-Tooth peripheral neuropathies and related disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular basis of inherited diseases. New York, NY: McGraw-Hill, 2001: 5759 – 5788.
45. Thomas PK, Marques W Jr, Davis MB, et al. The phenotypic manifestations of chromosome 17p11.2 duplication. *Brain* 1997; 120: 465–478.
46. Dyck PJ. Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory, and autonomic neurons. En: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, editors. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 1975; 825-67.
47. Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clin Genet* 1974; 6 (2): 98–118.

## XVI. ANEXOS

### ANEXO 1.

Escala de Daniels	
<b>0</b>	Ausencia de contracción
<b>1</b>	Contracción sin movimientos
<b>2</b>	Movimiento que no vence la gravedad
<b>3</b>	Movimiento completo que vence gravedad pero no vence resistencia
<b>4</b>	Movimiento que vence resistencia parcial
<b>5</b>	Movimiento que vence resistencia completa

Escala de 6 puntos, con valores numéricos entre 0-5 que valora la fuerza muscular.

## ANEXO 2.

### Escala de discapacidad funcional (Functional Disability Scale FDS)

<b>0</b>	<b>Normal</b>
<b>1</b>	Normal pero con calambres y fatiga
<b>2</b>	Incapacidad para correr
<b>3</b>	Camina con dificultad
<b>4</b>	Camina con ayuda de bastón (auxiliar de la marcha)
<b>5</b>	Camina con muletas (Órtesis o aparato ortopédico)
<b>6</b>	Camina con andadera
<b>7</b>	En silla de rueda
<b>8</b>	Confinado en cama

Escala de 9 puntos, con un valor numérico entre 0-8 que valora el grado de discapacidad.

ANEXO 3.

ÍNDICE DE BARTHEL			
<b>Comida:</b>			
	10	Independiente. Capaz de comer por sí solo en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada y servida por otra persona	
	5	Necesita ayuda para cortar la carne, extender la mantequilla.. pero es capaz de comer sólo/a	
	0	Dependiente. Necesita ser alimentado por otra persona	
<b>Lavado (baño)</b>			
	5	Independiente. Capaz de lavarse entero, de entrar y salir del baño sin ayuda y de hacerlo sin que una persona supervise	
	0	Dependiente. Necesita algún tipo de ayuda o supervisión	
<b>Vestido</b>			
	10	Independiente. Capaz de ponerse y quitarse la ropa sin ayuda	
	5	Necesita ayuda. Realiza sin ayuda más de la mitad de estas tareas en un tiempo razonable	
	0	Dependiente. Necesita ayuda para las mismas	
<b>Arreglo</b>			
	5	Independiente. Realiza todas las actividades personales sin ayuda alguna, los complementos necesarios pueden ser provistos por alguna persona	
	0	Dependiente. Necesita alguna ayuda	
<b>Deposición</b>			
	10	Continente. No presenta episodios de incontinencia	
	5	Accidente ocasional. Menos de una vez por semana o necesita ayuda para colocar enemas o supositorios.	
	0	Incontinente. Más de un episodio semanal	
<b>Micción</b>			
	10	Continente. No presenta episodios. Capaz de utilizar cualquier dispositivo por si solo/a ( botella, sonda, orinal ... ).	
	5	Accidente ocasional. Presenta un máximo de un episodio en 24 horas o requiere ayuda para la manipulación de sondas o de otros dispositivos.	
	0	Incontinente. Más de un episodio en 24 horas	
<b>Ir al retrete</b>			
	10	Independiente. Entra y sale solo y no necesita ayuda alguna por parte de otra persona	
	5	Necesita ayuda. Capaz de manejarse con una pequeña ayuda; es capaz de usar el cuarto de baño. Puede limpiarse solo/a.	
	0	Dependiente. Incapaz de acceder a él o de utilizarlo sin ayuda mayor	
<b>Transferencia (traslado cama/sillón)</b>			
	15	Independiente. No requiere ayuda para sentarse o levantarse de una silla ni para entrar o salir de la cama.	
	10	Mínima ayuda. Incluye una supervisión o una pequeña ayuda física.	
	5	Gran ayuda. Precisa ayuda de una persona fuerte o entrenada.	
	0	Dependiente. Necesita una grúa o el alzamiento por dos personas. Es incapaz de permanecer sentado	
<b>Deambulación</b>			
	15	Independiente. Puede andar 50 metros o su equivalente en casa sin ayuda supervisión. Puede utilizar cualquier ayuda mecánica excepto un andador. Si utiliza una prótesis, puede ponérsela y quitársela solo/a.	
	10	Necesita ayuda. Necesita supervisión o una pequeña ayuda física por parte de otra persona o utiliza andador.	
	5	Independiente en silla de ruedas. No requiere ayuda ni supervisión	
	0	Dependiente	
<b>Subir y bajar escaleras</b>			
	10	Independiente. Capaz de subir y bajar un piso sin ayuda ni supervisión de otra persona.	
	5	Necesita ayuda. Necesita ayuda o supervisión.	
	0	Dependiente. Es incapaz de salvar escalones	

La incapacidad funcional se valora como:	* Severa: < 45 puntos.	* Moderada: 60 - 80 puntos.	Puntuación Total:
	* Grave: 45 - 59 puntos.	* Ligera: 80 - 100 puntos.	
	<b>ASISTIDO/A</b>	<b>VÁLIDO/A</b>	

## ANEXO 4. Escala ONLS

Name:  
Date:

### Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS)

**Instructions:** The examiner should question **and** observe the patient in order to determine the answers to the following questions. Note should be made of any other disorder other than peripheral neuropathy which limits function at the foot of the page.

#### ARM SCALE

**Does the patient have any symptoms in their hands or arms, eg tingling, numbness or weakness?** Yes  No   
(if "no", please go to "legs" section)

Is the patient affected in their ability to:	Not affected	Affected but not prevented	Prevented
Wash and brush their hair	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Turn a key in a lock	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Use a knife and fork together (or spoon, if knife and fork not used)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Do or undo buttons or zips	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dress the upper part of their body excluding buttons or zips	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
If all these functions are prevented can the patient make purposeful movements with their hands or arms?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Not applicable <input type="checkbox"/>

#### Arm Grade

- 0= Normal  
1= Minor symptoms in one or both arms but not affecting any of the functions listed  
2= Disability in one or both arms affecting but not preventing any of the functions listed  
3= Disability in one or both arms preventing at least one but not all functions listed  
4= Disability in both arms preventing all functions listed but purposeful movement still possible  
5= Disability in both arms preventing all purposeful movements

SCORE= \_\_\_\_\_

#### LEG SCALE

	Yes	No	Not applicable
Does the patient have difficulty running or climbing stairs?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Does the patient have difficulty with walking?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Does their gait look abnormal?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
How do they mobilise for about 10 metres (ie 33 feet)?			
Without aid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
With one stick or crutch or holding to someone's arm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
With two sticks or crutches or one stick or crutch holding onto someone's arm or frame	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
With a wheelchair	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
If they use a wheelchair, can they stand and walk 1 metre with the help of one person?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
If they cannot walk as above are they able to make some purposeful movements of their legs, eg reposition legs in bed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Does the patient use <b>ankle foot orthoses/braces?</b> (please circle)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> If yes: (please circle) right/left

#### Leg grade

- 0= Walking/climbing stairs/running not affected  
1= Walking/climbing stairs/running is affected, but gait does not look abnormal  
2= Walks independently but gait looks abnormal  
3= Requires unilateral support to walk 10 metres (stick, single crutch, one arm)  
4= Requires bilateral support to walk 10 metres (sticks, crutches, crutch and arm, frame)  
5= Requires wheelchair to travel 10 metres but able to stand and walk 1 metre with the help of one person  
6= Restricted to wheelchair, unable to stand and walk 1 metre with the help of one person, but able to make some purposeful leg movements  
7= Restricted to wheelchair or bed most of the day, unable to make any purposeful movements of the legs

SCORE= \_\_\_\_\_

Overall Neuropathy Limitation Scale = arm scale (range 0 to 5) + leg scale (range 0 to 7);  
(range: 0 (no disability) to 12 (maximum disability))

TOTAL SCORE= \_\_\_\_\_

**Is there any disorder, other than peripheral neuropathy, which affects the above functions** Yes  No   
If yes please describe:

