

Neuropatías hereditarias



PANEL GENERAL DE NEUROPATÍA HEREDITARIA [107 genes]			
CHARCOT-MARIE-TOOTH (CMT)	MOTORA	SENSITIVO-AUTONÓMICA	METABÓLICA
Panel ampliado de CMT [63 genes]	Neuropatía motora/ atrofia muscular espinal SMN1-negativa [30 genes]	Neuropatía sensitivo-autonómica hereditaria [22 genes]	Neuropatía metabólica [18 genes]
CMT-desmielinizante/intermedio [30 genes]			
CMT-axonal / intermedio [46 genes]			
CMT-sordera [21 genes]			
CMT-romaní [3 genes]			
CMT- panel básico [4 genes]			
Estudio de dosis CMT1A/ HNPP mediante MLPA [PMP22]			

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) o neuropatía sensitivo-motora es la enfermedad neuromuscular hereditaria más frecuente, con una prevalencia de 1:2.500 individuos (Suter and Sherer, 2003).

CMT es un trastorno complejo a nivel molecular, con al menos 1.000 variantes genéticas asociadas a unos 80 genes (Timmerman *et al.*, 2014). En las series amplias descritas, la alteración molecular se identifica en el 60-70% de los pacientes (80% de las formas desmielinizantes y 25% de las formas axonales) (Rossor *et al.*, 2015). En torno al 90% de las alteraciones se distribuyen en los genes *PMP22*, *MPZ*, *GJB1* y *MFN2* (DiVicenzo *et al.*, 2015), aunque esta cifra varía entre poblaciones, reduciéndose particularmente en regiones con alta prevalencia de formas con herencia recesiva. El 40-50% de los casos de CMT son desmielinizantes o tipo 1 (CMT1), de los cuales el 70-80% están causados por la duplicación de una región de aproximadamente 1,5 Mb que contiene el gen *PMP22* (CMT1A).

La neuropatía motora hereditaria (HMN) comprende el 10% de todas las neuropatías hereditarias, con una tasa de diagnóstico del 20-32% (Bansagi *et al.*, 2017).

Panel general de neuropatías hereditarias

[107 genes]

AAAS	<i>DCTN1</i>	<i>GAN</i>	<i>HSPB8</i>	<i>MORC2</i>	<i>PMP22</i>	<i>SETX</i>	<i>TRIM2</i>
AARS	<i>DHTKD1</i>	<i>GARS</i>	<i>IGHMBP2</i>	<i>MPV17</i>	<i>PNKP</i>	<i>SGPL1</i>	<i>TRPA1</i>
ABCD1	<i>DNAJB2</i>	<i>GDAP1</i>	<i>INF2</i>	<i>MPZ</i>	<i>POLG</i>	<i>SH3TC2</i>	<i>TRPV4</i>
AIFM1	<i>DNM2</i>	<i>GJB1</i>	<i>KARS</i>	<i>MTMR2</i>	<i>PRPS1</i>	<i>SIGMAR1</i>	<i>TTR</i>
APTX	<i>DNMT1</i>	<i>GJB3</i>	<i>KIF1A</i>	<i>NAGLU</i>	<i>PRX</i>	<i>SLC12A6</i>	<i>UBA1</i>
ASAH1	<i>DST</i>	<i>GM2A</i>	<i>KIF5A</i>	<i>NDRG1</i>	<i>RAB7A</i>	<i>SLC52A2</i>	<i>VAPB</i>
ATL1	<i>DYNC1H1</i>	<i>GNB4</i>	<i>L1CAM</i>	<i>NEFH</i>	<i>REEP1</i>	<i>SLC52A3</i>	<i>VCP</i>
ATL3	<i>EGR2</i>	<i>HARS</i>	<i>LITAF</i>	<i>NEFL</i>	<i>RETREG1*</i>	<i>SLC5A7</i>	<i>WNK1</i>
BICD2	<i>ELP1*</i>	<i>HEXA</i>	<i>LMNA</i>	<i>NGF</i>	<i>SBF1</i>	<i>SOX10</i>	<i>YARS</i>
BSCL2	<i>FBLN5</i>	<i>HEXB</i>	<i>LRSAM1</i>	<i>NTRK1</i>	<i>SBF2</i>	<i>SPG11</i>	
CCT5	<i>FBXO38</i>	<i>HINT1</i>	<i>MARS</i>	<i>PDK3</i>	<i>SCN10A</i>	<i>SPTLC1</i>	
CHCHD10	<i>FGD4</i>	<i>HK1</i>	<i>MED25</i>	<i>PHYH</i>	<i>SCN11A</i>	<i>SPTLC2</i>	
COX6A1	<i>FIG4</i>	<i>HSPB1</i>	<i>MFN2</i>	<i>PLEKHG5</i>	<i>SCN9A</i>	<i>SURF1</i>	
CYP27A1	<i>FXN</i>	<i>HSPB3</i>	<i>MME</i>	<i>PLP1</i>	<i>SEPT9</i>	<i>TFG</i>	

**ELP1*(IKBKAP); *RETREG1* (FAM134B)

FENOTIPOS RELACIONADOS:

<i>PMP22</i>	Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (CMT1A o duplicación de región 17p12)
<i>PMP22</i>	Neuropatía tomacular / neuropatía con susceptibilidad a las parálisis por presión (HNPP o deleción de región 17p12)
<i>GAN</i>	Neuropatía axonal gigante
<i>SEPT9</i>	Amiotrofia neurálgica hereditaria
<i>ELP1</i> (IKBKAP)	Disautonomía familiar

Loci incluidos:

CMT1A, *CMT1B*, *CMT1C*, *CMT1D*, *CMT1E*, *CMT1F*, *CMT2A2A*, *CMT2A2B*, *CMT2B*, *CMT2B1*, *CMT2B2*, *CMT2C*, *CMT2CC*, *CMT2D*, *CMT2E*, *CMT2F*, *CMT2I*, *CMT2J*, *CMT2K*, *CMT2L*, *CMT2M*, *CMT2N*, *CMT2O*, *CMT2P*, *CMT2R*, *CMT2S*, *CMT2T*, *CMT2U*, *CMT2V*, *CMT2W*, *CMT2Z*, *CMT4A*, *CMT4B1*, *CMT4B2*, *CMT4B3*, *CMT4C*, *CMT4D*, *CMT4F*, *CMT4G*, *CMT4H*, *CMT4J*, *CMT4K*, *CMT4L*, *CMT4M*, *CMT4N*, *CMT4O*, *CMT4P*, *CMT4Q*, *CMT4R*, *CMT4S*, *CMT4T*, *CMT4U*, *CMT4V*, *CMT4W*, *CMT4X*, *CMT4Y*, *CMT4Z*, *CMTRIA*, *CMTRIB*, *CMTRIC*, *CMTRID*, *CMTX1*, *CMTX6*, *DSMA1*, *DSMA2*, *DSMA3*, *DSMA4*, *DSMA5*, *FEPS1*, *FEPS2*, *FEPS3*, *HMN2A*, *HMN2B*, *HMN2D*, *HMN5A*, *HMN5B*, *HMN7B*, *HMN8*, *HSAN1A*, *HSAN2B*, *HSAN2D*, *HSAN3*, *HSAN4*, *HSAN5*, *HSAN7*, *HSN1C*, *HSN1D*, *HSN1E*, *HSN1F*, *HSN2A*, *HSN2C*, *SMALED1*, *SMALED2*

Charcot-Marie-Tooth

Panel ampliado de Charcot-Marie-Tooth

[63 genes]

AARS	<i>DYNC1H1</i>	<i>GARS</i>	<i>HSPB1</i>	<i>MARS</i>	<i>NDRG1</i>	<i>RAB7A</i>	<i>SPG11</i>
<i>AIFM1</i>	<i>EGR2</i>	<i>GDAP1</i>	<i>HSPB8</i>	<i>MED25</i>	<i>NEFH</i>	<i>SBF1</i>	<i>SURF1</i>
<i>BICD2</i>	<i>FBLN5</i>	<i>GJB1</i>	<i>IGHMBP2</i>	<i>MFN2</i>	<i>NEFL</i>	<i>SBF2</i>	<i>TFG</i>
<i>BSCL2</i>	<i>FBXO38</i>	<i>GJB3</i>	<i>INF2</i>	<i>MME</i>	<i>PDK3</i>	<i>SGPL1</i>	<i>TRIM2</i>
<i>COX6A1</i>	<i>FGD4</i>	<i>GNB4</i>	<i>KARS</i>	<i>MORC2</i>	<i>PLEKHG5</i>	SH3TC2	<i>TRPV4</i>
<i>DCTN1</i>	<i>FIG4</i>	<i>HARS</i>	<i>LITAF</i>	<i>MPZ</i>	<i>PMP22</i>	<i>SLC12A6</i>	<i>VCP</i>
<i>DNAJB2</i>	<i>FXN</i>	<i>HINT1</i>	<i>LMNA</i>	<i>MTMR2</i>	<i>PNKP</i>	<i>SLC52A2</i>	<i>YARS</i>
<i>DNM2</i>	<i>GAN</i>	<i>HK1</i>	<i>LRSAM1</i>	<i>NAGLU</i>	<i>PRX</i>	<i>SLC52A3</i>	

En **negrita**, se señalan los genes más relevantes

Panel de CMT de tipo desmielinizante / intermedio

[30 genes]

<i>AIFM1</i>	<i>FBLN5</i>	<i>GJB1</i>	<i>HK1</i>	<i>LRSAM1</i>	<i>NDRG1</i>	<i>PRX</i>	<i>SURF1</i>
<i>COX6A1</i>	<i>FGD4</i>	<i>GJB3</i>	<i>INF2</i>	<i>MPV17</i>	<i>NEFL</i>	<i>SBF1</i>	<i>YARS</i>
<i>DNM2</i>	<i>FIG4</i>	<i>GNB4</i>	<i>KARS</i>	<i>MPZ</i>	<i>PLEKHG5</i>	<i>SBF2</i>	
<i>EGR2</i>	<i>GDAP1</i>	<i>HARS</i>	<i>LITAF</i>	<i>MTMR2</i>	<i>PMP22</i>	SH3TC2	

En **negrita**, se señalan los genes más relevantes

FENOTIPOS RELACIONADOS:

<i>AIFM1</i>	Síndrome de Cowchock
<i>FBLN5</i>	Neuropatía con / sin degeneración macular asociada a la edad
<i>GJB3</i>	Neuropatía periférica con sordera
<i>INF2</i>	Neuropatía sensitivo-motora asociada a glomerulosclerosis focal segmentaria
<i>MPV17</i>	Síndrome de depleción mitocondrial tipo 6 (hepatocerebral)
<i>SH3TC2</i>	Mononeuropatía del nervio mediano

Panel de CMT de tipo axonal / intermedio

[46 genes]

<i>AARS</i>	<i>DNM2</i>	<i>GNB4</i>	<i>INF2</i>	<i>MED25</i>	<i>NEFH</i>	<i>SLC12A6</i>	<i>TRIM2</i>
<i>AIFM1</i>	<i>DYNC1H1</i>	<i>HARS</i>	<i>KARS</i>	<i>MFN2</i>	<i>NEFL</i>	<i>SLC52A2</i>	<i>TRPV4</i>
<i>COX6A1</i>	<i>GAN</i>	<i>HINT1</i>	<i>KIF5A</i>	<i>MME</i>	<i>PDK3</i>	<i>SLC52A3</i>	<i>VCP</i>
<i>CHCHD10</i>	<i>GARS</i>	<i>HSPB1</i>	<i>LMNA</i>	<i>MORC2</i>	<i>PLEKHG5</i>	<i>SPG11</i>	<i>YARS</i>
<i>DHTKD1</i>	<i>GDAP1</i>	<i>HSPB8</i>	<i>LRSAM1</i>	<i>MPZ</i>	<i>RAB7A</i>	<i>SURF1</i>	
<i>DNAJB2</i>	<i>GJB1</i>	<i>IGHMBP2</i>	<i>MARS</i>	<i>NAGLU</i>	<i>SGPL1</i>	<i>TFG</i>	

En **negrita**, se señalan los genes más relevantes

FENOTIPOS RELACIONADOS:

<i>HINT1</i>	Neuropatía axonal y neuromiotonía
<i>KIF5A</i>	Paraparesia espástica
<i>SLC12A6</i>	Neuropatía periférica con agenesia del cuerpo calloso
<i>TFG</i>	Neuropatía sensitivo motora de tipo Okinawa

Panel de CMT con sordera

[21 genes]

<i>AARS</i>	<i>GJB1</i>	<i>LITAF</i>	<i>MPZ</i>	<i>NEFL</i>	<i>PRPS1</i>	<i>SH3TC2</i>
<i>AIFM1</i>	<i>GJB3</i>	<i>LRSAM1</i>	<i>MTMR2</i>	<i>PDK3</i>	<i>PRX</i>	<i>SURF1</i>
<i>EGR2</i>	<i>INF2</i>	<i>MFN2</i>	<i>NDRG1</i>	<i>PMP22</i>	<i>SBF2</i>	<i>TFG</i>

Panel de CMT en población romaní

[3 genes]

HK1

NDRG1

SH3TC2

FENOTIPOS RELACIONADOS:

HK1 Neuropatía sensitivo-motora tipo Russe

NDRG1 Neuropatía sensitivo-motora tipo Lom

Panel básico de CMT

[4 genes]

GJB1

MFN2

MPZ

PMP22

Estudio de dosis CMT1A/HNPP mediante MLPA [región de *PMP22* en 17p12]

Motora

Panel de neuropatía motora / atrofia muscular espinal SMN1-negativa

[30 genes]

AARS
ASAH1
BICD2
BSCL2CHCHD10
DCTN1
DNAJB2
DYNC1H1FBXO38
GARS
HARS
HEXBHINT1
HSPB1
HSPB3
HSPB8IGHMBP2
MFN2
MORC2
PLEKHG5REEP1
SETX
SIGMAR1
SLC52A2SLC52A3
SLC5A7
TFG
TRPV4UBA1
VAPBEn **negrita**, se señalan los genes más relevantes

FENOTIPOS RELACIONADOS:

ASAH1 Atrofia muscular espinal con epilepsia mioclónica progresiva

BICD2, DYNC1H1 Atrofia muscular espinal de predominio en miembros inferiores

BSCL2 Síndrome de Silver

CHCHD10 Atrofia muscular espinal tipo Jokela

HEXB Gangliosidosis GM2

SETX Esclerosis lateral amiotrófica juvenil

SLC52A2, SLC52A3 Síndrome de Brown-Vialetto-Van Laere / Fazio-Londe

UBA1 Atrofia muscular espinal ligada al cromosoma X

VAPB Atrofia muscular espinal tipo Finkel

Sensitivo-autonómica

Panel de neuropatía sensitivo-autonómica

[22 genes]

ATL1	DNMT1	KIF1A	NGF	RETREG1*	SCN9A	SPTLC2	WNK1
ATL3	DST	KIF5A	NTRK1	SCN10A	SEPT9	TRPA1	
CCT5	ELP1*	NAGLU	RAB7A	SCN11A	SPTLC1	TTR	

*ELP1(IKBKAP); RETREG1(FAM134B) | En **negrita**, se señalan los genes más relevantes

FENOTIPOS RELACIONADOS:

NTRK1	Insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis
SCN9A	Eritromelalgia, dolor paroxístico, insensibilidad al dolor
SCN10A, SCN11A, TRPA1	Síndrome de dolor episódico

Metabólica

Panel de neuropatía metabólica

[18 genes]

AAAS	CYP27A1	GJB3	HEXB	PLP1	PRPS1		
ABCD1	FXN	GM2A	L1CAM	PNKP	SOX10		
APTX	GAN	HEXA	PHYH	POLG	TTR		

FENOTIPOS RELACIONADOS:

AAAS	Síndrome de triple A / Allgrove / acalasia-adisonianismo-alacrimia
ABCD1	Adrenoleucodistrofia
APTX, PNKP	Ataxia con apraxia oculomotora
CYP27A1	Xantomatosis cerebrotendinosa
HEXA, HEXB, GM2A	Gangliosidosis GM2
PHYH	Enfermedad de Refsum
PLP1	Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher
POLG	Neuropatía asociada a POLG
SOX10	Neuropatía desmielinizante, desmielinización central, s. de Waardenburg / Hirschsprung
TTR	Neuropatía amiloide

REFERENCIAS

- Bansagi B, Griffin H, Whittaker RG, Antoniadis T, Evangelista T, Miller J, Greenslade M, Forester N, Duff J, Bradshaw A, Kleinle S, Boczonadi V, Steele H, Ramesh V, Franko E, Pyle A, Lochmüller H, Chinnery PF, Horvath R. Genetic heterogeneity of motor neuropathies. *Neurology*. 2017 Mar 28;88(13):1226-1234.
- DiVincenzo C, Elzinga CD, Medeiros AC, Karbassi I, Jones JR, Evans MC, Braastad CD, Bishop CM, Jaremko M, Wang Z, Liaquat K, Hoffman CA, York MD, Batish SD, Lupski JR, Higgins JJ. The allelic spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease in over 17,000 individuals with neuropathy. *Mol Genet Genomic Med*. 2014 Nov;2(6):522-9.
- Rossor AM, Evans MR, Reilly MM. A practical approach to the genetic neuropathies. *Pract Neurol*. 2015 Jun;15(3):187-98.
- Suter U, Scherer SS. Disease mechanisms in inherited neuropathies. *Nat Rev Neurosci*. 2003 Sep;4(9):714-26.
- Timmerman V, Strickland AV, Züchner S. Genetics of Charcot-Marie-Tooth (CMT) Disease within the Frame of the Human Genome Project Success. *Genes (Basel)*. 2014 Jan 22;5(1):13-32.

Correlación genotipo-fenotipo en neuropatías. Asociaciones sintomáticas más frecuentes.

23

CMT+ deformación de columna	CMT+atrofia óptica	CMT+parálisis diafragma / cuerdas vocales	CMT+afectación predominante en MMSS	CMT- congénita infancia temprana	Enf. Dejerine-Sottas / hipomielinización congénita	Polineuropatía + piramidismo	Polineuropatía+ afectación SNC	Neuropatía de fibra pequeña / relacionada con dolor
EGR2	GDAP1	EGR2	BSCL2	EGR2	EGR2	ALS2	AIFM1	NTRK1
FGD4	MFN2	GDAP1	GARS	FGD4	MPZ	ATL1	ALS2	SCN9A
FIG4	PRPS1	IGHMBP2	HSPB8	GDAP1	PMP22	B4GALNT1	ATL1	SCN10A
GARS		MFN2	REEP1	MFN2	PRX	BICD2	B4GALNT1	SCN11A
GDAP1		MPZ	TFG	MPZ		BSCL2	BICD2	TRPA1
HK1		MTMR2		MTMR2		C12orf65	BSCL2	
HSPB8		PMP22		NEFL		CCT5	C12orf65	
LMNA		TRPV4		PMP22		DDHD1	CCT5	
MFN2				PRX		DYNC1H1	DDHD1	
MPZ				SBF2		EGR2	DDHD1	
MTMR2				SH3TC2		FA2H	DYNC1H1	
NDRG1				TRPV4		KIF5A	EGR2	
PMP22						MARS	FA2H	
PRX						MFN2	FXN	
SBF2						NEFL	GAN	
SH3TC2						NIPA1	GARS	
SLC12A6						PLP1	GJB1	
TRPV4						PNPLA6	INF2	
						REEP1	KIF5A	
						SETX	MARS	
						SPG11	MFN2	
						SPG20	NEFL	
						SPG7	NIPA1	
						TFG	NTRK1	
						VCP	PLP1	
						ZFYVE26	PNPLA6	
							REEP1	
							SACS	
							SETX	
							SH3TC2	
							SLC12A6	
							SPG11	
							SPG20	
							SPG7	
							TFG	
							VCP	
							ZFYVE26	