

Fenótipos Raros de Neuropatia Hereditária: Charcot-Marie-Tooth Tipo 4

Rare Phenotypes of Hereditary Neuropathy: Charcot-Marie-Tooth Type 4

*Francisco de Assis Aquino Gondim¹, Ítalo Sérgio Cavalcante Oliveira²,
Davi Farias de Araújo², Florian Patrick Thomas³*

RESUMO

Introdução. A Doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) compreende um grupo geneticamente heterogêneo de neuropatias sensitivo-motoras hereditárias autossômicas dominantes, recessivas e ligadas ao cromossomo X. **Objetivo.** O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão de literatura a respeito dos principais tipos de CMT4 (variantes desmielinizantes autossômicas recessivas de CMT). **Método.** Foi realizada uma ampla revisão de literatura buscando artigos originais em inglês (ou pelo menos com resumo em inglês), com descrição das características clínicas, distribuição étnica e geográfica das diversas variantes de CMT4 através das ferramentas OMIM e pubmed da base de dados da NCBI. **Resultados.** Identificamos e descrevemos os genes, características clínicas, distribuição étnica e geográfica de 12 variantes de CMT4: A, B1, B2, B3, C, D, E, F, G, H, J e "L" (mutação do gene SURF, com nomenclatura ainda indefinida e aqui chamada de "CMT4L"). **Conclusão.** Conclui-se que CMT4, dada à herança autossômica recessiva, distribui-se mais comumente em grupos étnicos e regiões geográficas restritas, ao contrário dos outros subtipos de CMT. Apesar de extrema variabilidade, há tendência à presença de fenótipos de maior gravidade e sobreposição com as doenças de Déjérine-Sottas (CMT3) e neuropatia hipomielinizante congênita (CHN).

Unitermos. Desmielinização, Doença de Charcot-Marie-Tooth, Neuropatia Desmielinizante, Neuropatia Periférica.

Citação. Gondim FAA, Oliveira ISC, Araújo DF, Thomas FP. Fenótipos Raros de Neuropatia Hereditária: Charcot-Marie-Tooth Tipo 4.

ABSTRACT

Introduction. The Charcot-Marie-Tooth Disease (CMT) comprises a genetic heterogeneous group of motor and sensory inherited neuropathies, with autosomal dominant, recessive and X-linked forms. **Objective.** The aim of this study is to review the available medical literature about the main types of CMT4 (autosomal recessive demyelinating CMT forms). **Method.** We conducted an extensive literature review searching for articles written in English (or at least with abstracts in English), with description about the clinical characteristics, ethnic and geographic distribution of CMT4 using NCBI's OMIM and pubmed database. **Results.** We identified and described the genes, clinical characteristics, ethnic and geographic distribution of 12 variants of CMT4: A, B1, B2, B3, C, D, E, F, G, H, J and "L" (SURF gene mutation, with undefined nomenclature and here named as "CMT4L"). **Conclusion.** We conclude that CMT4, due to its autosomal recessive inheritance, is more commonly localized in restricted ethnic and geographic regions, contrasting with other forms of CMT. Despite extreme variability, there is a tendency towards more severe phenotypes in CMT, and overlap with diseases such as Déjérine-Sottas syndrome (CMT3) and congenital hypomyelinating neuropathy (CHN).

Keywords. Demyelination, Charcot-Marie-Tooth Disease, Demyelinating Neuropathy, Peripheral Neuropathy.

Citation. Gondim FAA, Oliveira ISC, Araújo DF, Thomas FP. Rare Phenotypes of Hereditary Neuropathy: Charcot-Marie-Tooth Type 4.

Trabalho realizado na Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE, Brasil.

1.Neurologista, Doutor, Professor Adjunto da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil.

2.Graduando em Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC)/Fortaleza, Ceará, Brasil.

3.Neurologista, Doutor, Professor Titular do Departamento de Neurologia e Psiquiatria da Saint Louis University, Saint Louis, Missouri, EUA.

Endereço para correspondência:

Francisco AA Gondim
Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina,
Departamento de Medicina Clínica.
R. Professor Costa Mendes, 1608 -
Quarto Andar, Rodolfo Teófilo
CEP 60430-140, Fortaleza-CE, Brasil.
Tel/Fax: (85) 3366-8052 / (85) 3366-8054
E-mail: gondimfranc@gmail.com

Revisão

Recebido em: 20/03/13

Aceito em: 10/12/13

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

O nome “Doença de Charcot-Marie-Tooth” (CMT) é utilizado para descrever um grupo clinicamente e geneticamente heterogêneo de neuropatias hereditárias sensitivo-motoras (HMSNs), com formas autossômicas recessivas, dominantes e ligadas ao X. CMT é uma das doenças neurológicas hereditárias mais prevalentes, sendo a mais comum do sistema nervoso periférico, com prevalência de 1 caso por 2500 indivíduos¹; 36 casos/100.000 habitantes em um estudo norueguês², 10 casos/100.000 habitantes em uma meta-análise mundial³ e no Japão, 10,8/100.000⁴.

As características clínicas da CMT foram inicialmente descritas de forma independente por Charcot e Marie na França⁵ e Tooth na Inglaterra⁶. A heterogeneidade da doença foi também rapidamente reconhecida: Déjérine e Sottas descreveram formas mais graves da doença (com início precoce na infância), chamadas de doença de Déjérine-Sottas (CMT3)⁷, e Roussy e Levy descreveram casos associados com tremor [doença de Roussy-Levy, atualmente variante de CMT 1A e 1B(família original)]⁸.

No final dos anos 1960, o advento da eletroneuromiografia permitiu a classificação da CMT em dois grupos: 1. CMT tipo 1: caracterizada por lentificação da velocidade de condução nervosa motora (nervo mediano inferior a 38m/s) e histologicamente por desmielinização e 2. CMT tipo 2: caracterizada por velocidade de condução nervosa normal ou discretamente reduzida (nervo mediano acima de 38m/s) e histologicamente por axonopatia (com decremento das amplitudes)⁹.

Entretanto, algumas famílias apresentaram velocidades de condução nervosa intermediária (entre 35 a 45 m/s), não se adequando plenamente ao modelo de Dyck & Lambert⁹, sendo portanto classificadas como “CMT intermediária” (com velocidades de condução intermediária, ver Tabela 1)¹⁰. Nesse subgrupo com velocidades de condução diversas, também foram descritas formas com herança ligada ao X (CMT do tipo X), onde homens são afetados, mas mulheres apresentam formas brandas (ou não são afetadas). Tal modo de herança na CMT foi identificado por Allan em 1939¹¹, e posteriormente descrito em uma grande família em 1985¹². A Tabela 1 salienta as principais características dos diversos subtipos de CMT.

Em 1991, 2 grupos independentes demonstraram

que CMT1A, a forma mais comum de CMT era causada por duplicação de 1.4 mB no gene que codifica a proteína PMP22 (cromossomo 17p11.2)^{13,14}. Tal demonstração abriu uma nova era no estudo da CMT, com a identificação até o presente de pelo menos 47 genes diferentes¹.

A doença de CMT é cosmopolita, sendo encontrada em todas as raças e grupos étnicos¹. Entretanto, mesmo após a descrição de grande quantidade de variantes (principalmente com padrão autossômico dominante), uma avaliação de todos os 47 genes atualmente descritos somente levaria a identificação de 50% das variantes, nos levando a estimar que ainda existem entre 30 a 50 genes desconhecidos¹⁵.

As formas autossômicas recessivas desmielinizantes de CMT são chamadas de CMT4 (ou ARCMT1), enquanto as formas autossômicas recessivas axonais de CMT são denominadas de ARCMT2. Em determinadas regiões onde há maior índice de consaguinidade, tais formas representam entre 30-50% dos casos de CMT¹⁶. Tais subtipos são em grande parte restritos ou mais prevalentes em grupos étnicos específicos. Em geral, há uma tendência das variantes de CMT4 a apresentarem início precoce (antes dos 2-3 anos de idade), sendo mais graves

Tabela 1

Tipos de doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) e suas principais características neurofisiológicas

Tipos	Características Principais
CMT1	Velocidade de Condução Nervosa (VCM) do nervo mediano lenta, menor que 38m/s (ou 42m/s para alguns autores), com lentificação uniforme ao longo de nervos individuais e entre diferentes nervos de um mesmo paciente; aspecto histológico de neuropatia desmielinizante hipertrófica com formações de cebola na biópsia de nervo.
CMT2	VCM do nervo mediano normal ou discretamente reduzida, maior que 38m/s (ou 42m/s para alguns autores); degeneração axonal e neuronal crônica.
CMT “Intermediária”	VCM motora do nervo mediano entre 35 e 45m/s; mudanças patológicas intermediárias ao grupo de neuropatia hipertrófica. Pode ser dividida em intermediária dominante (CMTDI) e intermediária recessiva (CMTRI), de acordo com o padrão de herança.
CMT3 (Síndrome de Déjérine-Sottas)	VCM gravemente diminuída (menores até que 10m/s), com grave deficiência motora distal e sensitiva; grande perda de fibras mielinizadas.
CMT4	Formas autossômicas recessivas de CMT desmielinizante.
CMTX	Formas de CMT com herança ligada ao cromossomo X.

que as formas dominantes e havendo sobreposição com doença de Déjérine-Sottas (CMT3) e com neuropatia amielinizante ou hipomielinizante congênita. Entretanto, a heterogeneidade dos diversos subtipos é grande (ver Tabela 2, que correlaciona loci, genes e distribuição geográfica). Por serem mais raras (em comparação com as formas dominantes ou ligadas ao X), existem poucos estudos de revisão na literatura detalhando as características principais dos subtipos de CMT4 assim como sua distribuição pelo mundo.

O objetivo do presente trabalho foi, portanto, apresentar as principais características dos subtipos de CMT4 (ARCMT1) e sua epidemiologia pelos diversos países, contribuindo para o melhor entedimento dessa doença, destacando também a possibilidade de maior prevalência em áreas do Brasil onde há maior índice de consaguinidade (Região Nordeste). Apesar da ausência de qualquer tratamento sintomático ou capaz de reverter a progressão de qualquer forma de CMT, o estudo da

neurobiologia de cada variante, irá seguramente permitir o desenvolvimento de estratégias de tratamento num futuro próximo. Para revisões mais detalhadas da doença de CMT e de seus diversos subtipos, algumas revisões de literatura são recomendadas^{1,16-20}.

MÉTODO

Foi realizada uma extensa revisão de literatura utilizando a ferramenta OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) e pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) da base de dados da NCBI (National Center for Biotechnology Information) avaliando os diversos fenótipos da doença de CMT utilizando os unitermos: CMT4, CMT 4(A, B1, B2, B3, C, D, E, F, G, H, J), GDAP1, MTMR2, MTMR13, SBF1, SBF2, SH3TC2, NDRG1, EGR2, PRX, HK1, FDG4/FRABIN, FIG4, SURF1 (os últimos correspondentes aos respectivos genes de cada subtipo). Selecionamos para a presente revisão artigos originais com as descrições dos loci, genes,

Tabela 2

Lista dos principais subtipos de CMT4 com os seus respectivos genes, loci e sua distribuição geográfica

Doença	Gene	Locus Cromossomo	Distribuição
CMT4A	GDAP1	8q13-21.1	EUA, Canadá, Espanha, Itália, Alemanha, República Tcheca, Polônia, Turquia, Irã, Marrocos e Tunísia
CMT4B1	MTMR2	11q23	Japão, Índia, Turquia, Arábia Saudita, sul da Itália, Inglaterra
CMT4B2	SBF2/MTMR13	11p15	Japão, sul da Itália, Tunísia, Marrocos e Brasil
CMT4B3	SBF1	22q	Coreia do Sul
CMT4C	SH3/TPR domain protein of unknown function	5q32	Argélia, Turquia, Tunísia, Marrocos, Albânia, Bulgária, Grécia, Itália, Holanda, Bélgica, França, Portugal, Inglaterra, Alemanha, Espanha, Eslovênia, Canadá, Irã e Arábia Saudita
CMT4D (HMSN-Lom)	N-myc downstream-regulated gene 1 (NDRG1)	8q24.3	Bulgária, Kosovo (ciganos), Eslovênia, Alemanha, Itália, Espanha, França e Romênia
CMT4E	EGR2	10q21	França e judeus Ashkenazim
CMT4F	PRX	19q13.1-q13.3	Líbano, Japão, Itália
CMT4G	HK1	10q23.2	Romênia, Eslovênia, Bulgária e na Espanha
CMT4H	Frabin (FDG4)	12p11.21-q13.11	Líbia, Turquia, Argélia, Irlanda do Norte, e Itália
CMT4J	FIG4	6q21	EUA
"CMT4L"	SURF	9q34.2	França (descendência argelina)

epidemiologia, fenótipos clínicos e eletrodiagnósticos mais comuns de cada variante. Selecionamos artigos que foram publicados em inglês, português, espanhol e francês disponíveis na ferramenta de busca pubmed e portal periódicos CAPES. Resumos publicados em inglês, de artigos publicados em outras línguas também foram avaliados. Artigos de revisão foram excluídos, exceto os artigos mencionados na introdução do presente artigo e artigos de revisão referentes a função dos respectivos genes. Na pesquisa com o unitermo CMT4 (3/11/2013) foram localizados 34 artigos (13 artigos originais de relevância para a presente revisão). Para os demais unitermos, foram identificados os seguintes números (total da busca ativa e artigos originais), respectivamente: CMT4A: 35 (25 artigos originais); CMT4B1: 20 (14 artigos originais); CMT4B2: 15 (7 artigos originais); CMT4B3: 2 (1 artigo original); CMT4C: 23 (19 artigos originais); CMT4D: 10 (9 artigos originais); CMT4E: 1 (1 artigo original); CMT 4F: 4 (4 artigos originais); CMT4F periaxin: 34 (19 artigos originais); CMT4G: 2 (2 artigos originais); CMT4H: 9 (7 artigos originais); CMT4J: 15 (13 artigos originais); SURF neuropathy: 9 (1 artigo original); GDAP1: 104 (60 artigos originais); MTMR2: 80 (30 artigos originais); SBF1: 29 (8 artigos originais); SBF2: 39 (15 artigos originais); MTMR13: 27 (10 artigos originais); SH3TC2: 37 (23 artigos originais); NDRG1: 244 (18 artigos originais); EGR2 recessive: 27 (7 artigos originais); PRX neuropathy: 26 (14 artigos originais); HK1 neuropathy: 4 (3 artigos originais); FDG4: 0 (0 artigos originais); FRABIN: 22 (12 artigos originais), FIG4 neuropathy: 15 (9 artigos originais) e SURF1: 106 (36 artigos originais).

SUBTIPOS DE CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 4 (CMT4):

CMT4A

A Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 4A é causada por mutações no gene que codifica o gangliosídeo associado à proteína 1 (GDAP1) no cromossomo 8q21, sendo a forma desmielinizante recessiva mais frequente²¹⁻²⁴. GDAP1 é uma proteína da classe das transferases da glutatona, localizada na membrana mitocondrial externa. Esse gene apresenta expressão em neurônios tanto no sistema nervoso central quanto periférico, bem como

nas células de Schwann²⁵. As mutações no gene GDAP1 causam tanto fenótipos autossômicos recessivos desmielinizantes (CMT4/ARCMT1), axonais (ARCMT2) e formas com velocidade de condução intermediária²⁶. CMT4A foi primeiramente descrita em uma família americana com alto grau de consaguinidade¹¹, posteriormente em famílias da Tunísia e da Turquia, todas gravemente acometidas^{21,27} e em 70% das famílias tchecas com herança autossômica recessiva e fenótipo axonal ou desmielinizante²⁸. Sua distribuição geográfica inclui portanto EUA, Canadá, Espanha, Itália, Alemanha, República Tcheca, Polônia, Turquia, Irã, Marrocos e principalmente Tunísia.

A condição tem início ainda na primeira infância, com atraso do desenvolvimento motor, fraqueza, atrofia muscular e escoliose. Deformidades graves nos pés do tipo equino-varus são precoces, salientando a fraqueza marcante que irá causar incapacitação para deambulação. As manifestações nos membros superiores progridem na segunda década. A forma axonal está relacionada à paralisia do diafragma e das cordas vocais no início da meia idade^{29,30}. Formas autossômicas dominantes têm em geral início mais tardio, progressão lenta e fenótipo mais brando³¹.

A eletroneuromiografia mostra lentificação das velocidades de condução na CMT4A, enquanto nas formas axonais observa-se envolvimento axonal mais proeminente. Achados histológicos incluem desmielinização segmentar com lesões em bulbo de cebola na lâmina basal, embora tenham sido relatadas características mistas de desmielinização e axonopatia^{21,26,29}.

CMT4B1

A Doença de Charcot Marie Tooth tipo 4B1 ocorre por conta de mutações no gene que codifica a proteína miotubularina fosfatase relacionada 2 (MTMR2, locus no cromossomo 11q22), onde em homozigose ou por mutações heterozigotas resulta em interrupção prematura da transcrição³²⁻³⁴. Essa mutação pode resultar na fosforilação constitutiva de um substrato desconhecido, causando proliferação de células de Schwann e de mielina.

CMT4B1 foi descrita pela primeira vez no Japão e, posteriormente na Europa como uma neuropatia sensitivo-motora grave, não hipertrófica, que se desenvolve durante a infância com envolvimento dos nervos cranianos, alterações desmielinizantes e ocasionalmente início na se-

gunda década de vida³²⁻³⁴. As características clínicas principais são: início precoce com fraqueza proximal grave, ocasionalmente com paralisia das cordas vocais, deformidades torácicas e mãos em garra. A eletroneuromiografia demonstra velocidades de condução motoras abaixo de 20 m/s nos membros superiores. Uma característica histológica marcante é a presença das bainhas de mielina focalmente dobradas³⁵. Pacientes foram descritos no Japão, Índia, Turquia, Arábia Saudita, sul da Itália, Inglaterra.

CMT4B2

A Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 4B2 é causada por mutações no gene MTMR13/SBF2 no cromossomo 11p15, uma pseudofosfatase e miotubularina (homóloga de MTMR2 e SBF1), envolvida no tráfico de vesículas nas células de Schwann, que controlam a mielinização^{36,37}.

CMT4B2 foi descrita pela primeira vez em uma família da Turquia, com 4 indivíduos gravemente afetados (início aos 5 anos de idade e necessitando de órteses para deambular). Caracteriza-se por ser uma neuropatia sensitivo-motora com início na primeira ou na segunda década de vida e que inclui início precoce de glaucoma. As deficiências visuais são resultados desse glaucoma congênito com buftalmia, megalocórnea e aumento da pressão intraocular³⁶.

Destaca-se na eletroneuromiografia marcante redução das velocidades de condução nervosas motoras. Biópsias de nervo sural de alguns pacientes acometidos pela doença mostraram grave perda de fibras mielinizadas com saliências de mielina focalmente dobradas³⁷. Sua distribuição geográfica inclui: Japão, sul da Itália, Tunísia, Marrocos e Brasil.

CMT4B3

A Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 4B3 é causada por mutações no gene SBF1 no cromossomo 22q, uma pseudofosfatase e miotubularina (homóloga de MTMR2 e SBF2).

CMT4B3 foi descrita em 3 irmãs coreanas, nascidas de pais sem parentescos, com doença desmielinizante com início na primeira década de vida (5-11 anos)³⁸. Todas apresentaram fraqueza distal nos membros inferiores e duas ataxia. Todas apresentaram pés planus, 2 escoliose

e nenhuma glaucoma. A doença progrediu com atrofia e acentuação distal nos membros superiores e inferiores e as duas ficaram dependentes de cadeiras-de-rodas na quarta década de vida. As velocidades de condução motoras dos nervos medianos e ulnares eram inferiores a 38 m/s em todas as pacientes. Uma biópsia de nervo mostrou ausência de fibras densamente mielinizadas, grupamentos de axônios em regeneração e algumas lesões em casca de cebola³⁸. Até o presente CMT4B3 só foi descrita na Coreia do Sul.

CMT4C

A Doença de Charcot Marie Tooth tipo C é causada por mutação no gene SH3TC2 localizado no cromossomo 5q^{32,39,40} onde a truncagem múltipla e as mutações do tipo missense alteram a função de uma proteína expressa nas células de Schwann, alterando a integridade do nodo de Ranvier⁴¹.

A doença foi inicialmente descrita em 2 famílias da Argélia, com início médio aos 5 anos de idade e fenótipo grave, com deformidades nos pés e escoliose. O início da doença varia desde a infância até a idade de 12 anos (já foi descrito início aos 50 anos de idade), mas tanto em famílias europeias quanto do norte da África, destaca-se escoliose grave precoce, perda precoce de deambulação e problemas respiratórios^{42,43}. As deformidades dos pés e da coluna foram ocasionalmente mais pronunciados do que os déficits motores e sensitivos. Perda auditiva e paralisia facial também foram características clínicas verificadas em alguns pacientes. A eletroneuromiografia mostra velocidades de condução motora de 24+5,1 m/s^{1,18}. Biópsias de nervo mostram processos celulares anormais nas células de Schwann, com produção aumentada na lâmina basal.⁴² Desmielinização causando redução marcante das velocidades de condução é a regra, mas em uma série, três de 29 pacientes apresentaram velocidades de condução com valores intermediários. Axônios gigantes também foram descritos em alguns pacientes⁴².

A mutação fundadora p.R1109X no gene SH3TC2 foi detectada em um grupo de ciganos espanhol portadores de neuropatia desmielinizante, tendo provavelmente surgido há 225 anos⁴⁴. Mutações SH3TC2 podem estar associadas com a predisposição para o aparecimento de neuropatia inflamatória⁴⁵. Em 29 famílias

ciganas espanholas, CMT4C foi a forma mais prevalente (57,1%), seguida por HMSN Russe (25%) e HMSN-Lom (17,9%)⁴⁶. Em famílias francesas, além de escoliose em 6/14 pacientes, destaca-se o envolvimento de nervos cranianos, especialmente do VII, VIII, XII ou de uma combinação do IX e X (10 dos 14 pacientes)⁴⁷. Metade deles tinha envolvimento proximal e provável bloqueio de condução, além de dispersão temporal detectada na eletroneuromiografia.

A sua distribuição geográfica é vasta: Argélia, Turquia, Tunísia, Marrocos, Albânia, Bulgária, Grécia, Itália, Holanda, Bélgica, França, Portugal, Inglaterra, Alemanha, Espanha, Eslovênia, Canadá (descendência francesa), Irã e Arábia Saudita.

CMT4D

CMT4D (ou HMSN-Lom) foi descrita pela primeira vez em ciganos búlgaros, que viviam em uma cidade chamada Lom, na Bulgária⁴⁸, sendo causada por uma mutação no gene *N-myc* regulado a jusante 1 (*NDRG1*) no cromossomo 8q24.3⁴⁸. Os mecanismos envolvidos na patogênese das mutações de *NDRG1* ainda não estão bem estabelecidos, visto que *NDRG1* é expresso difusamente, mas parece haver alteração no tráfego nas células de Schwann⁴⁹.

Entre as características clínicas predominantes dessa variante de CMT estão as dificuldades da marcha na primeira década, deformidades ósseas (mãos e pés), surdez e déficit sensitivo-motor grave, com acentuação nos membros inferiores.

As velocidades de condução nervosa motoras são menores que 15 m/s nos membros superiores, com ausência de respostas sensitivas. Comumente, em pacientes mais jovens, lesões em bulbo de cebola são observadas no estudo microscópico, mas biópsias de nervo em geral revelam mais nitidamente desmielinização crônica, perda de axônios e inclusões axonais. Condição similar foi descrita em quatro irmãos de uma família cigana italiana⁵⁰. Desmielinização ou remielinização foram descritas em cinco biópsias, com perda progressiva axonal grave sem atrofia⁵⁰.

Hipomielinização e presença de mielina não compactada foram observadas em conjunto com acumulação intra-axonal de material curvilíneo irregular. Difusamen-

te expressa, mas particularmente no sistema nervoso periférico, a mutação pode causar parada do crescimento e diferenciação celular, possivelmente como uma proteína de sinalização entre o citoplasma e o núcleo, que possivelmente poderia mediar a sinalização nas células de Schwann, necessárias para manutenção axonal^{1,18}.

Sua distribuição geográfica inclui comunidades ciganas na Bulgária, Kosovo (ciganos)⁵¹, Eslovênia, Alemanha, Itália, Espanha, França e Romênia.

CMT4E

Mutações no gene *EGR2* do cromossomo 10q21.3 foram detectadas em pacientes com fenótipos que incluem doença de Charcot-Marie-Tooth clássico (CMT1D), síndrome de Dejerine-Sottas (CMT3) e neuropatia hipomielinizante congênita (CHN). Mutações nesse gene com padrão de herança autossômica recessiva são designadas por CMT4E, sendo bastante raras. *EGR2* é parte de uma família de multigenes que regula a transcrição de mieliniza/mielinização do sistema nervoso periférico através das proteínas MPZ, conexina 32 e periaxina.

As manifestações da CMT4E são consequência de uma deficiência congênita na formação de mielina. Biópsias de nervo mostraram hipomielinização na maioria ou mesmo em todas as fibras nervosas, além de ausência de degradação da mielina ativa e de escassas lesões em bulbo de cebola.

Envolvimento de nervos cranianos e insuficiência respiratória foram relatados⁵², além de manifestações de início precoce como hipotonia, fraqueza muscular distal e arreflexia. Casos confirmados de CMT4E foram descritos na França⁵³ e judeus Ashkenazim⁵².

CMT4F

O subtipo CMT4F foi identificado pela primeira vez em uma família libanesa⁵⁴. Resulta de mutações no gene da periaxina (*PRX*), localizado no cromossomo 19q13.1-13.2^{55,56}. Seus 2 subcomponentes (periaxina L e S) são essenciais para a formação e manutenção da mielina periférica⁵⁷. A L-periaxina é uma ligante em um complexo macromolecular consistindo de receptor de laminina distroglicana e proteína relacionada à distrofina 2 (*DRP2*) na superfície da célula de Schwann, onde é necessário para a montagem de bandas de Cajal (canais

citoplasmáticos essenciais para o crescimento das células de Schwann)^{1,18}.

O fenótipo pode ser variável, mas caracteriza-se principalmente pela presença de ataxia (envolvimento sensitivo importante) com início na primeira década de vida (precoce), mas com progressão lenta, fraqueza distal e atrofia, semelhante à síndrome de Déjerine-Sottas⁵⁸. Respostas motoras e sensitivas não foram evocadas na maioria dos indivíduos, mas em um estudo italiano, tendo sido descritas velocidades de condução motoras entre 3 e 15.3 m/s, com respostas sensitivas ausentes⁵⁹. Retardo de desenvolvimento foi descrito em um menino desde 2 anos de idade, associada com marcha atáxica⁵⁸. Respostas motoras e sensitivas não foram obtidas da eletroneuromiografia desde a idade de 3 anos. Lesões em bulbo de cebola, perda de axônios e bainhas de mielina hipertrofiadas foram identificadas em biópsias de nervo.

Sua distribuição geográfica inclui Líbano, Itália e no Japão.

CMT4G

Durante estudos com ciganos Roma com CMT4D na cidade de Lom na Bulgária, Rogers et al. identificaram uma família com 2 neuropatias autossômicas recessivas independentemente segregadas⁶⁰. Tal entidade foi inicialmente chamada de neuropatia sensitiva e motora hereditária Russe (HMSNR). Estudos posteriores mostraram que essa variante (CMT4G) estava ligada a uma mutação no cromossomo 10q23.2, especificamente no gene HK1⁶¹. O gene HK1 codifica um hexoquinase, que cataliza a primeira etapa no metabolismo da glicose.

CMT4G se caracteriza como uma forma grave, incapacitante, com início na primeira década (nos membros inferiores) e na segunda década (10-43 anos) nos membros superiores, associada com perda sensitiva proeminente, deformidades nas mãos e pés, bem como arreflexia. A eletroneuromiografia mostra ausência das respostas motoras nos membros inferiores, velocidade de condução nervosa moderadamente reduzida nos membros superiores, ausência das respostas sensitivas e um limiar alto para a estimulação elétrica do nervo⁶². Biópsias do nervo sural mostraram uma importante perda de fibras grossas mielinizadas além de atividade regenerativa profusa.

Casos de CMT4G foram encontrados na Romê-

nia, Eslovênia, Bulgária e na Espanha, primariamente em ciganos Roma.

CMT4H

CMT4H é causada por mutações no gene FGD4, localizado no cromossomo 12p11.21. FGD4 ou Frabin é um fator de troca de nucleotídeos, regulando a transdução de sinais em eucariotas, em particular na migração celular⁶³.

A doença foi originalmente descrita em uma família libanesa e outra argelina⁶³, e em três outras de origem libanesa e turca e em um paciente tâmil esporádico⁶⁴. CMT4H em geral tem início precoce (10-24 meses), com alteração da marcha, perda dos reflexos, fraqueza moderada, amiotrofia distal nas extremidades (equinovarus), escoliose grave e hipoestesia em bota. Fenótipo menos grave com lenta progressão, em que os pacientes permaneceram com a capacidade de deambular na meia-idade já foi relatado⁶⁵. Comprometimento funcional grave e escoliose e biópsia de nervo demonstrando dobradura excêntrica das bainhas de mielina foi identificada em duas famílias libanesas e argelinas⁶³. Outros autores destacaram a heterogeneidade clínica da doença, a variável incapacidade funcional e o papel crucial da proteína frabin na formação de mielina⁶⁶.

Sua distribuição geográfica inclui: Líbia, Turquia, Argélia, Irlanda do Norte, e Itália.

CMT4J

CMT4J é causada por mutações no gene FIG4 localizado no cromossomo 6q21⁶⁷. FIG4 é uma fosfatase localizada na superfície de vesículas citoplasmáticas, cuja disfunção determina extensa vacuolização neuronal e neuropatia⁶⁷. A mutação foi inicialmente detectada em 5 pacientes caucasianos de 4 famílias nos EUA⁶⁷. Um paciente era funcionalmente tetraplégico, e seu irmão afetado ficou dependente de cadeira de rodas mantendo, porém, os movimentos dos braços. A eletroneuromiografia mostrou velocidades de condução nervosa diminuídas. Dois outros pacientes desenvolveram a doença aos 5 anos de idade e também demonstraram redução das velocidades de condução nervosa. Outro paciente apresentou atraso de desenvolvimento motor consistente com neuropatia de Dejerine-Sottas⁶⁷. Biópsias de nervo sural

demonstraram perda axonal intensa, desmielinização e re-mielinização.

Além de causar CMT4J, mutações no gene FIG4 também determinam uma variante de esclerose lateral amiotrófica⁶⁸ e a síndrome de Yunis-Varon⁶⁹. A síndrome de Yunis-Varon é caracterizada por displasia cleidocranial, hipotonia, anormalidades digitais, dismorfismo facial e envolvimento neurológico grave precoce. Atualmente CMT4J só foi descrita nos EUA.

“CMT4L”

Uma nova variante de CMT causada por deficiência no gene SURF1 acaba de ser descrita⁷⁰. A doença ainda não recebeu nenhuma nomenclatura específica e no presente texto está sendo chamada de “CMT4J” (não sabemos ainda como será a nomenclatura/consenso oficial). O gene SURF1 codifica um fator de montagem no complexo IV da cadeia respiratória mitocondrial e codifica pelo menos 6 fatores de montagem da COX. Mutações no gene SURF1 causam em geral doença de Leigh (encefalomiopatia necrotizante aguda), uma forma rara e grave de encefalopatia infantil, com morte antes dos 10 anos de idade⁷⁰. A doença foi descrita em 2 pacientes de uma família consanguínea da Argélia. O propositus de 42 anos, apresentava fadiga desde os 8 anos de idade, tendo desenvolvido posteriormente escoliose moderada, arreflexia, atrofia dos músculos das mãos e dos pés e diminuição da vibração e sensibilidade tátil/dolorosa. A eletro-neuromiografia mostrou diminuição das velocidades de condução motoras nos membros superiores e inferiores (15-22 m/s). Sua irmã de 57 anos, apresentou doença desde os 10 anos de idade, com sintomas semelhantes e velocidades de condução de 25 m/s nos membros superiores⁷⁰. Até o presente a doença só foi descrita nessa família francesa com descendência argelina.

CONCLUSÃO

Os resultados encontrados na literatura em relação à distribuição epidemiológica dos subtipos de CMT4 sugerem que casos mais graves dessa doença aparecem seletivamente em alguns grupos étnicos com altos níveis de consanguinidade, ao contrário dos outros tipos de CMT, que se distribuem por todo o mundo.

As regiões do globo em que mais se verificam casos de CMT4 são o sul da Europa, o Norte da África, Oriente Médio, Japão e Estados Unidos. O Brasil apresenta poucos casos confirmados de CMT4 em relação aos outros países, mas é o que apresenta mais casos entre os países da América do Sul. É importante salientar que ainda estamos longe de saber qual é a real prevalência de CMT4 no mundo.

Sabendo que essas regiões são as que apresentam maior prevalência de CMT4, é necessária a realização de estudos mais aprofundados nesses países a fim de que possamos melhorar nosso entendimento sobre a neurobiologia das neuropatias hereditárias e desenvolver novos tratamentos para pacientes com CMT, melhorando também a qualidade de vida e suas complicações. Apesar da ausência de qualquer tratamento sintomático ou capaz de reverter a progressão de qualquer forma de CMT, o estudo da neurobiologia de cada variante, irá seguramente permitir o desenvolvimento de estratégias de tratamento num futuro próximo.

REFERÊNCIAS

1. Thomas FP, Guergueltcheva V, Gondim FAA, Jordanova. Chapter 26: Charcot-Marie-Tooth diseases. In: Katirji B, Kaminski H, Ruff RL (eds). *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*. 2nd ed. New York: Springer, 2014, p.519-48.
2. Meretoja P, Silander K, Kalimo H, Aula P, Meretoja A, Savontaus ML. Epidemiology of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) in south western Finland. *Neuromuscul Disord* 1997;7:529-32. [http://dx.doi.org/10.1016/S0960-8966\(97\)00100-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0960-8966(97)00100-4)
3. Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases – a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991;1:19-29. [http://dx.doi.org/10.1016/0960-8966\(91\)90039-U](http://dx.doi.org/10.1016/0960-8966(91)90039-U)
4. Kurihara S, Adachi Y, Wada K, Awaki E, Harada H, Nakashima K. An epidemiological genetic study of Charcot-Marie-Tooth disease in Western Japan. *Neuroepidemiology* 2002;21:246-50. <http://dx.doi.org/10.1159/000065643>
5. Charcot JM. Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive souvent familiale debutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. *Rev Med* 1886;6:97-138.
6. Tooth HH. The peroneal type of progressive muscular atrophy. London: HK Lewis, 1886.
7. Déjérine H, Sottas J. Sur la nevríte interstitielle, hypertrophique et progressive de l'enfance. *CR Soc Biol (Paris)* 1893;45:63-96.
8. Roussy G, Levy G. A sept cas d'une maladie familiale particulière. *Rev Neurol* 1926;33:427-50.

9. Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol* 1968;18:603-18.
10. Bradley W, Madrid R, Davis CJ. The peroneal muscular atrophy syndrome. Clinical genetic, electrophysiological and nerve biopsy studies. Part 3. Clinical, electrophysiological and pathological correlations. *J Neurol Sci* 1977;32:123-36. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-510X\(77\)90043-0](http://dx.doi.org/10.1016/0022-510X(77)90043-0)
11. Allan W. Relation of hereditary pattern to clinical severity as illustrated by peroneal atrophy. *Arch Intern Med* 1939;63:1123-31. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1939.00180230108008>
12. Phillips II LH, Kelly TE, Schnatterly P, Parker D. Hereditary motor-sensory neuropathy (HMSN): possible X-linked dominant inheritance. *Neurology* 1985;35:498-502. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.35.4.498>
13. Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A. *Cell* 1991;66:219-32. [http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90613-4](http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(91)90613-4)
14. Raeymaekers P, Timmerman V, Nelis E, De Jonghe P, Hoogendijk J E, Baas F, et al. Duplication in chromosome 17p11.2 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a (CMT1a). The HMSN Collaborative Research Group. *Neuromuscul Disord* 1991;1:93-7. [http://dx.doi.org/10.1016/0960-8966\(91\)90055-W](http://dx.doi.org/10.1016/0960-8966(91)90055-W)
15. Braathen GJ. Genetic epidemiology of Charcot-Marie-Tooth disease. *Acta Neurol Scand Suppl* 2012;193:4-22.
16. Tazir M, Bellatache M, Nouioua S, Vallat JM. Autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease: from genes to phenotypes. *J Peripher Nerv Syst* 2013;18:113-29. <http://dx.doi.org/10.1111/jns.12026>
17. Gondim FAA, Oliveira GR, Thomas FP. Hereditary Neuropathies of the Charcot-Marie-Tooth Disease Type. (Internet Address). Medscape (lat update2/2012; accessed: 2013). Available in: <http://emedicine.medscape.com/article/1173484-overview>
18. Gondim FA, Thomas FP. Charcot-Marie-Tooth disease: CMT2, CMT4 and others. In: Gilman S (ed). *Medlink Neurology*. 4th ed. (Internet Address). San Diego: MedLink Corporation (last update: 11/12; accessed 2013). Available at: www.medlink.com
19. Gondim FA, Thomas FP. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. In: Gilman S (ed.). *Medlink Neurology*. 4th ed. (Internet Address). San Diego: MedLink Corporation (last update 07/2013; accessed 2013). Available at: www.medlink.com
20. Shy ME, Lupski JR, Chance PF, Klein CJ, Dyck PJ. Hereditary motor and sensory neuropathies: an overview of clinical, genetic, electrophysiologic, and pathologic features. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. *Peripheral neuropathy*, 4th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005, p.1623-58.
21. Nelis E, Erdem S, Van Den Bergh PY, Belpaire-Dethiou MC, Ceuterick C, Van Gerwen V, et al. Mutations in GDAP1: autosomal recessive CMT with demyelination and axonopathy. *Neurology* 2002;59:1865-72. <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000036272.36047.54>
22. Baxter RV, Ben Othmane K, Rochelle JM, Stajich JE, Hulette C, Dew-Knight S, et al. Ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 is mutant in Charcot-Marie-Tooth disease type 4A/8q21. *Nat Genet* 2002;30:3021-2. <http://dx.doi.org/10.1038/ng796>
23. Boerkoel CF, Takashima H, Nakagawa M, Izumo S, Armstrong D, Butler I, et al. CMT4A: identification of a Hispanic GDAP1 founder mutation. *Ann Neurol* 2003;53:400-5. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.10505>
24. Cuesta A, Pedrola L, Sevilla T, García-Planells J, Chumillas MJ, Mayordomo F, et al. The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot-Marie-Tooth type 4A disease. *Nat Genet* 2002;30:22-5. <http://dx.doi.org/10.1038/ng798>
25. Pedrola L, Espert A, Wu X, Claramunt R, Shy ME, Palau F. GDAP1, the protein causing Charcot-Marie-Tooth disease type 4A, is expressed in neurons and is associated with mitochondria. *Hum Mol Genet* 2005;14:1087-94. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddi121>
26. Senderek J, Bergmann C, Ramaekers VT, Nelis E, Bernert G, Makowski A, et al. Mutations in the ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 (GDAP1) gene in intermediate type autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Brain* 2003;126:642-9. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awg068>
27. Ben Othmane K, Hentati F, Lennon F, Ben Hamida C, Blal S, Roses AD, et al. Linkage of a locus (CMT4A) for autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 8q. *Hum Mol Genet* 1993;2:1625-8. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/2.10.1625>
28. Baránková L, Vyháňková E, Züchner S, Mazanec R, Sakmaryová I, Vondráček P, et al. GDAP1 mutations in Czech families with early-onset CMT. *Neuromuscul Disord* 2007;17:482-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2007.02.010>
29. Sevilla T, Cuesta A, Chumillas MJ, Mayordomo F, Pedrola L, Palau F, et al. Clinical, electrophysiological and morphological findings of Charcot-Marie-Tooth neuropathy with vocal cord palsy and mutations in the GDAP1 gene. *Brain* 2003;126:1-11. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awg202>
30. Sevilla T, Jaijo T, Nauffal D, Collado D, Chumillas MJ, Vilchez JJ, et al. Vocal cord paresis and diaphragmatic dysfunction are severe and frequent symptoms of GDAP1-associated neuropathy. *Brain* 2008;131(Pt 11):3051-61.
31. Crimella C, Tonelli A, Airoldi G, Baschiroto C, D'Angelo MG, Bonato S, et al. The GST domain of GDAP1 is a frequent target of mutations in the dominant form of axonal Charcot Marie Tooth type 2K. *J Med Genet* 2010;47:712-6. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2010.077909>
32. Bolino A, Muglia M, Conforti FL, LeGuern E, Salih MA, Georgiou DM, et al. Charcot-Marie-Tooth type 4B is caused by mutations in the gene encoding myotubularin-related protein-2. *Nat Genet* 2000;25:17-9. <http://dx.doi.org/10.1038/75542>
33. Bolino A, Brancolini V, Bono F, Bruni A, Gambardella A, Romeo G, et al. Localization of a gene responsible for autosomal recessive demyelinating neuropathy with focally folded myelin sheaths to chromosome 11q23 by homozygosity mapping and haplotype sharing. *Hum Mol Genet* 1996;5:1051-4. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/5.7.1051>
34. Quattrone A, Gambardella A, Bono F, Aguglia U, Bolino A, Bruni AC, et al. Autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy with focally folded myelin sheaths: clinical, electrophysiologic, and genetic aspects of a large family. *Neurology* 1996;46:1318-24. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.46.5.1318>
35. Gambardella A, Bolino A, Muglia M, Valentino P, Bono F, Oliveri RL, et al. Genetic heterogeneity in autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy with focally folded myelin sheaths (CMT4B). *Neurology* 1998;50:799-801. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.50.3.799>
36. Azzedine H, Bolino A, Taïeb T, Birouk N, Di Duca M, Bouhouche A, et al. Mutations in MTMR13, a new pseudophosphatase homologue of MTMR2 and Sbf1, in two families with an autosomal recessive demyelinating form of Charcot-Marie-Tooth disease associated with early-onset glaucoma. *Am J Hum Gen* 2003;72:1141-53. <http://dx.doi.org/10.1086/375034>

37. Senderek J, Bergmann C, Weber S, Ketelsen UP, Schorle H, Rudnik-Schöneborn S, et al. Mutation of the SBF2 gene, encoding a novel member of the myotubularin family, in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 4B2/11p15. *Hum Mol Genet* 2003;12:349-56.
<http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddg030>
38. Nakhro K, Park JM, Hong YB, Park JH, Nam SH, Yoon BR, et al. SET binding factor 1 (SBF1) mutation causes Charcot-Marie-Tooth disease type 4B3. *Neurology* 2013;81:165-73.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829a3421>
39. LeGuern E, Guilbot A, Kessali M, Ravisé N, Tassin J, Maisonnobe T, et al. Homozygosity mapping of an autosomal recessive form of demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 5q23-q33. *Hum Mol Genet* 1996;5:1685-8.
<http://dx.doi.org/10.1093/hmg/5.10.1685>
40. Guilbot A, Ravisé N, Bouhouche A, Coullin P, Birouk N, Maisonnobe T, et al. Genetic, cytogenetic and physical refinement of the autosomal recessive CMT linked to 5q31-q33: exclusion of candidate genes including EGR1. *Eur J Hum Genet* 1999;7:849-59.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200382>
41. Arnaud E, Zenker J, de Preux Charles AS, Stendel C, Roos A, Médard JJ, et al. SH3TC2/KIAA1985 protein is required for proper myelination and the integrity of the node of Ranvier in the peripheral nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:17525-33.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0905523106>
42. Senderek J, Bergmann C, Stendel C, Kirfel J, Verpoorten N, De Jonghe P, et al. Mutations in a gene encoding a novel SH3/TPR domain protein cause autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth type 4C neuropathy. *Am J Hum Genet* 2003;73:1106-19.
<http://dx.doi.org/10.1086/379525>
43. Azzedine H, Ravisé N, Verny C, Gabrëls-Festen A, Lammens M, Grid D, et al. Spine deformities in Charcot-Marie-Tooth 4C caused by SH3TC2 gene mutations. *Neurology* 2006;67:602-6.
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000230225.19797.93>
44. Claramunt R, Sevilla T, Lupo V, Cuesta A, Millán JM, Vilchez JJ, et al. The p.R1109X mutation in SH3TC2 gene is predominant in Spanish Gypsies with Charcot-Marie-Tooth disease type 4. *Clin Genet* 2007;71:343-9.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00774.x>
45. Houlden H, Laura M, Ginsberg L, Jungbluth H, Robb SA, Blake J, et al. The phenotype of Charcot-Marie-Tooth disease type 4C due to SH3TC2 mutations and possible predisposition to an inflammatory neuropathy. *Neuromuscul Disord* 2009;19:264-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2009.01.006>
46. Sevilla T, Martínez-Rubio D, Márquez C, Paradas C, Colomer J, Jaijo T, et al. Genetics of the Charcot-Marie-Tooth disease in the Spanish Gypsy population: the hereditary motor and sensory neuropathy-Russe in depth. *Clin Genet* 2013;83:565-70.
<http://dx.doi.org/10.1111/cge.12015>
47. Yger M, Stojkovic T, Tardieu S, Maisonnobe T, Brice A, Echaniz-Laguna A, et al. Characteristics of clinical and electrophysiological pattern of Charcot-Marie-Tooth 4C. *J Peripher Nerv Syst* 2012;17:112-22.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8027.2012.00382.x>
48. Kalaydjieva L, Hallmayer J, Chandler D, Savov A, Nikolova A, Angelicheva D, et al. Gene mapping in Gypsies identifies a novel demyelinating neuropathy on chromosome 8q24. *Nature Genet* 1996;14:214-7.
<http://dx.doi.org/10.1038/ng1096-214>
49. King RH, Tournev I, Colomer J, Merlini L, Kalaydjieva L, Thomas PK. Ultrastructural changes in peripheral nerve in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Neuropath Appl Neurobiol* 1999;25:306-12.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2990.1999.00174.x>
50. Merlini L, Villanova M, Sabatelli P, Trogu A, Malandrini A, Yanakiev P, et al. Hereditary motor and sensory neuropathy Lom type in an Italian Gypsy family. *Neuromusc Dis* 1998;8:182-5.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0960-8966\(98\)00023-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0960-8966(98)00023-6)
51. Ricard E, Mathis S, Magdelaine C, Delisle MB, Magy L, Funalot B, et al. CMT4D (NDRG1 mutation): genotype-phenotype correlations. *J Periph Nerv Syst* 2013;18:261-5.
<http://dx.doi.org/10.1111/jns.5.12039>
52. Timmerman V, De Jonghe P, Ceuterick C, De Vriendt E, Löfgren A, Nelis E, et al. Novel missense mutation in the early growth response 2 (EGR2) gene associated with Dejerine-Sottas phenotype. *Neurology* 1999;52:1827-32.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.52.9.1827>
53. Funalot B, Topilko P, Arroyo MA, Sefiani A, Hedley-Whyte ET, Yoldi ME, et al. Homozygous deletion of an EGR2 enhancer in congenital amyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 2012;71:719-23.
<http://dx.doi.org/10.1002/ana.23527>
54. Delague V, Bareil C, Tuffery S, Bouvagnet P, Chouery E, Koussa S, et al. Mapping of a new locus for autosomal recessive demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease to 19q13.1-13.3 in a large consanguineous Lebanese family: exclusion of MAG as a candidate gene. *Am J Hum Genet* 2000;67:236-43.
<http://dx.doi.org/10.1086/302980>
55. Guilbot A, Williams A, Ravisé N, Verny C, Brice A, Sherman DL, et al. A mutation in periaxin is responsible for CMT4F, an autosomal recessive form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Hum Molec Genet* 2001;10:415-21.
<http://dx.doi.org/10.1093/hmg/10.4.415>
56. Takashima H, Boerkoel CF, De Jonghe P, Ceuterick C, Martin JJ, Voit T, et al. Periaxin mutations cause a broad spectrum of demyelinating neuropathies. *Ann Neurol* 2002;51(6):709-15.
<http://dx.doi.org/10.1002/ana.10213>
57. Boerkoel CF, Takashima H, Stankiewicz P, Garcia CA, Leber SM, Rhee-Morris L, et al. Periaxin mutations cause recessive Dejerine-Sottas neuropathy. *Am J Hum Genet* 2001;68:325-333.
<http://dx.doi.org/10.1086/318208>
58. Kabzinska D, Drac H, Sherman DL, Kostera-Pruszyk A, Brophy PJ, Kochanski A, et al. Charcot-Marie-Tooth type 4F disease caused by S399fsx410 mutation in the PRX gene. *Neurology* 2006;66:745-7.
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000201269.46071.35>
59. Marchesi C, Milani M, Morbin M, Cesani M, Lauria G, Scaiola V, et al. Four novel cases of periaxin-related neuropathy and review of the literature. *Neurology* 2010;75:1830-8.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181fd6314>
60. Rogers T, Chandler D, Angelicheva D, Thomas PK, Youl B, Tournev I, et al. A novel locus for autosomal recessive peripheral neuropathy in the EGR2 region on 10q23. *Am J Hum Genet* 2000;67:664-71.
<http://dx.doi.org/10.1086/303053>
61. Hantke J, Chandler D, King R, Wanders RJ, Angelicheva D, Tournev I, et al. A mutation in an alternative untranslated exon of hexokinase 1 associated with hereditary motor and sensory neuropathy - Russe (HMSNR). *Europ J Hum Genet* 2009;17:1606-1614.
<http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2009.99>
62. Thomas PK, Kalaydjieva L, Youl B, Rogers T, Angelicheva D, King RH, et al. Hereditary motor and sensory neuropathy-Russe: new autosomal recessive neuropathy in Balkan Gypsies. *Ann Neurol* 2001;50:452-457.
<http://dx.doi.org/10.1002/ana.1137>
63. Delague V, Jacquier A, Hamadouche T, Poitelon Y, Baudot C, Boccaccio

I, et al. Mutations in FGD4 encoding the Rho GDP/GTP exchange factor FRABIN cause autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth type 4H. *Am J Hum Genet* 2007;81:1-16.

<http://dx.doi.org/10.1086/518428>

64.De Sandre-Giovannoli A, Delague V, Hamadouche T, Chaouch M, Krahn M, Boccaccio I, et al. Homozygosity mapping of autosomal recessive demyelinating Charcot-Marie-Tooth neuropathy (CMT4H) to a novel locus on chromosome 12p11.21-q13.11. *J Med Genet* 2005;42:260-5.

<http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2004.024364>

65.Houlden H, Hammans S, Katifi H, Reilly MM. A novel Frabin (FGD4) nonsense mutation p.R275X associated with phenotypic variability in CMT4H. *Neurology* 2009;72:617-20.

<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000342463.35089.cc>

66.Fabrizi GM, Taioli F, Cavallaro T, Ferrari S, Bertolasi L, Casarotto M, et al. Further evidence that mutations in FGD4/frabin cause Charcot-Marie-Tooth disease type 4H. *Neurology* 2009;72:1160-4.

<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000345373.58618.b6>

67.Chow CY, Zhang Y, Dowling JJ, Jin N, Adamska M., Shiga K, et al. Mutation of FIG4 causes neurodegeneration in the pale tremor mouse and patients with CMT4J. *Nature* 2007;448:68-72.

<http://dx.doi.org/10.1038/nature05876>

68.Lenk GM, Ferguson CJ, Chow CY, Jin N, Jones JM, Grant AE, et al. Pathogenic mechanism of the FIG4 mutation responsible for Charcot-Marie-Tooth disease CMT4J. *PLoS Genet* 2011;7:e1002104.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1002104>

69.Campeau PM, Lenk GM, Lu JT, Bae Y, Burrage L, Turnpenny P, et al. Yunis-Varon syndrome is caused by mutations in FIG4, encoding a phosphoinositide phosphatase. *Am J Hum Genet* 2013;92:781-791.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.03.020>

70.Echaniz-Laguna A, Ghezzi D, Chassagne M, Mayençon M, Padet S, Melchionda L, et al. SURF-1 deficiency causes demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology* 2013;81:1523-30.

<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a4a518>