

E. Fernández Alvarez

An Esp Pediatr 1999; 51:456-460.

Genética molecular de las polineuropatías hereditarias

Introducción

Con el término polineuropatía (PLN) se entiende la afectación crónica, simultánea y difusa, de los nervios periféricos motores y/o sensitivos. Esta afectación habitualmente se manifiesta con defectos motores (debilidad, atrofia muscular y arreflexia) y/o sensitivo (hipoestesia), ambos simétricos y de predominio distal.

Las PLN pueden ser agudas o crónicas. Las PLN crónicas más frecuentes son de origen genético (hereditarias) (PLNH). Los avances en genética molecular han incidido, de forma substancial, en su mejor conocimiento tanto para resolver conflictos nosológicos⁽¹⁻³⁾ como para comprender dónde reside el defecto básico, aunque, como ocurre habitualmente, el avance en los conocimientos plantea nuevos problemas.

Para entender la importancia de la genética molecular en estos trastornos es imprescindible un breve análisis histórico.

Antecedentes históricos

En el mismo año (1886), Charcot y Marie, en Francia, y Tooth, en Inglaterra, describieron un cuadro hereditario con debilidad y atrofia distales de las extremidades. Por ello el nombre de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) se ha venido aplicando, hasta hace unos años, a la forma más frecuente de PLNH. Cuando, en 1893, Déjerine y Sottas describen con el nombre de "nevrite interstitielle, hypertrophique et progressive de l'enfance" lo que consideran una nueva PLN, esta pasó a llamarse enfermedad de Déjerine y Sottas (DS) y se planteó una acalorada discusión sobre si se trataba de una entidad diferente o simplemente de una variedad de CMT de inicio más temprano y más grave. En general, durante mucho tiempo CMT y DS se consideraron como las únicas PLNH.

A partir de 1956 se aplica sistemáticamente el examen de la velocidad de conducción nerviosa (VC)⁽⁴⁾. Este examen pasó rápidamente a ser el instrumento imprescindible para el diagnóstico de cualquier PLN⁽⁵⁾. La VC cuantifica a qué velocidad el impulso nervioso discurre por un nervio periférico (motor o sensitivo). Se mide en metros por segundo. Esta velocidad está más disminuida si la lesión es primariamente de la mielina que recubre el nervio que si lo es de las fibras nerviosas, hasta tal pun-

to que si la lesión respeta las fibras nerviosas de conducción más rápida, la VC puede incluso ser normal. El uso de la VC mostró, por una parte, que, ante cuadros clínicos semejantes, había pacientes (la mayoría) cuya VC tanto motriz como sensitiva estaba muy descendida (VC motriz <38 m/seg) mientras otros tenían valores poco descendidos o incluso normales lo que indicaba que, al menos, el substrato patológico debería ser diferente^(6,7). Las biopsias del nervio confirmaron la sospecha al mostrar que los pacientes con VC muy enlentecidas tenían importante demielinización, células de Schwann hipertróficas y 'bulbos de cebolla'. En los otros había, principalmente, degeneración axonal y escasos signos de hipertrofia de las células de Schwann⁽⁸⁾. Por otra parte, se vio que si se examinaba la VC de los padres de casos considerados como esporádicos ésta era frecuentemente anormal, deduciéndose que la herencia autosómica dominante con variedad en la expresión clínica era más frecuente de lo que se suponía. Paralelamente se describieron pacientes cuyos signos dominantes no eran motores sino hipoestesia (predominantemente al dolor) y tendencia a las ulceraciones, predominando en las porciones distales de las extremidades inferiores en los que se apreció únicamente afectación de la VC sensitiva⁽⁹⁻¹²⁾.

Con estos conocimientos se formuló una clasificación^(6,7,13,14) considerando: 1) si la afectación era de los nervios tanto motores como sensitivos o únicamente de los nervios sensitivos; 2) los datos de la VC (inferior o por encima de 38 m/seg); 3) de la herencia (autosómica dominante o recesiva); y 4) edad de inicio y gravedad del trastorno. Asimismo se propuso una nueva terminología que sustituyese la anterior basada en epónimos: HMSN (neuropatías hereditarias motriz y sensitivas) tipo I, II y III en lugar de CMT y DS, y HSN (neuropatías hereditarias sensitivas) tipo I-V (Tabla I).

Posteriormente surgieron inconvenientes a esta clasificación. Se observó que la herencia de la HMSN tipo I no siempre era dominante (un criterio en la clasificación de Dyck), pudiendo ser también recesiva⁽¹⁵⁾ o ligada al sexo (un tipo de herencia no considerado en la PLNH)⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Estas últimas con mayor expresión clínica y disminución de la VC en los varones lo que puede facilitar su diferenciación de la HMSN tipo I autosómica dominante.

Otro criterio de la HMSN I, en la clasificación de Dick era su inicio sintomático en la segunda a cuarta décadas de vida cuando en realidad los casos con inicio en la primera década de vida no son infrecuentes^(10,20-23).

Universidad de Barcelona. Hospital Sant Joan de Déu. Servicio de Neuropediatría Esplugues (Barcelona).

Correspondencia: Hospital Sant Joan de Déu. Servicio de Neuropediatría. Passeig de Sant Joan de Déu 2. 08950 Esplugues (Barcelona).

Tabla I Clasificación simplificada de las PLNH (Thomas y col 1968, Dyck y Lambert 1968, Dyck 1975, Dyck 1984)

| | |
|--|---|
| A) Neuropatías hereditarias sensitivo-motrices (HMSN) | |
| - HMSN I (antigua CMT) | *herencia autosómica dominante |
| | *fenómeno de desmielinización y remielinización (VC muy descendida) |
| - HMSN II (antigua CMT) | *herencia autosómica dominante o recesiva |
| | *afectación axonal (VC escasamente descendida o normal) |
| - HMSN III (antigua DS) | *herencia autosómica recesiva |
| | *inicio en el lactante |
| | *fenómeno de desmielinización y remielinización (VC muy descendida) |
| B) Neuropatías hereditarias sensitivas (HSN) | |
| - HSN I (acropatía ulceromutilante) | *herencia autosómica dominante |
| - HSN II (neuropatía sensitiva congénita) | *herencia autosómica recesiva |
| - HSN III (síndrome de Riley-Day) | *herencia autosómica recesiva |
| - HSN IV (insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis) | *herencia autosómica recesiva |
| - HSN V (neuropatía sensitiva congénita con pérdida selectiva de las fibras mielinizadas pequeñas) | |

Por otra parte, nuevas PLNH han sido identificadas. Aunque descrita en 1947⁽²⁴⁾, la neuropatía hereditaria con facilidad para parálisis por presión (*hereditary neuropathy with liability to pressure palsies*) hasta 1982 no fueron definidos sus criterios diagnósticos⁽²⁵⁾. Es una PLNH autosómica dominante con mononeuropatías recurrentes relacionadas habitualmente con traumatismos. Las VC motriz y sensitiva están enlentecidas tanto en los nervios afectados de parálisis como en el resto. La biopsia del nervio muestra unos característicos engrosamientos de las capas de mielina en forma de salchicha (tomaculous). Otra nueva entidad es la llamada *neuropatía hereditaria motriz y sensitiva con vainas de mielina plegadas ('folded')*⁽²⁶⁻²⁸⁾ caracterizada, histológicamente, por la presencia de llamativos pliegues irregulares de las capas de la mielina del nervio. También ha sido descrita una forma autosómica recesiva de HMSN I que afecta a la población gitana⁽²⁹⁾. Se le denomina HMSN Lom por el nombre de la región de Bulgaria donde fue detectada pero nuestro grupo ha diagnosticado casos de etnia gitana residentes en España.

Aportaciones de la genética molecular

Desde 1989⁽³⁰⁾ han sido localizados varios genes, cuyas mutaciones son las causantes de las PLNH. Esto ha repercutido de forma muy importante en la nosología de estas enfermedades al demostrar que los diferentes tipos de HMSN no son

entidades sino *síndromes clínicos* con variadas etiología y tipo de herencia.

En la *HMSN I* (VC >38 m/seg) se han hallado defectos tanto en el cromosoma 17 (generalmente duplicación en 17p11.2-12) como en el cromosoma 1q. En el cromosoma 17 la duplicación se halla en la gran mayoría de casos familiares y hasta en el 68% de los esporádicos^(31,32). Esta duplicación parece, con relativa alta frecuencia, como una mutación '*de novo*'⁽³¹⁾. Este gen codifica la proteína mielínica periférica 22 (PMP22). La forma más común de la enfermedad es un individuo con tres copias (un cromosoma normal y el otro con la duplicación). Raros casos son homocigotos para la mutación, es decir, tienen una tetrasomía (doble duplicación) 17p.11.2-12 y, como era de prever, su cuadro clínico es muy grave⁽³³⁾. Mutaciones puntuales, en lugar de duplicación, en este gen también han sido halladas^(34,35). Aunque clínicamente indistinguibles de los casos con duplicación, parecen existir diferencias en la velocidad de conducción y grosor de los bulbos de cebolla⁽³⁶⁾. Las formas de HMSN tipo I debidas al defecto en este gen se denominan tipo Ia.

Un aspecto de interés es que si en lugar de la duplicación o mutación puntual del gen 17p11.2-12, hay una delección, su cuadro clínico es muy diferente del de HMSN tipo I. Consiste en la 'neuropatía hereditaria con facilidad para la parálisis por presión'. Pacientes con una trisomía total o parcial de 17p incluyendo la zona 17p11.2 presentan un síndrome diferente con: retardo mental, micrognatia, deformidades en los pies entre otras anomalías somáticas⁽³⁷⁾.

Diferentes mutaciones en la región 1q 21-23 del cromosoma 1 también están relacionadas con la HMSN tipo I. Posteriormente se ha demostrado que corresponden al gen de la proteína mielínica P0⁽³⁸⁾ (la proteína más abundante en la mielina del sistema nervioso periférico). Se las denomina tipo Ib.

El defecto genético de la forma ligada al sexo se ha localizado en la región Xq13.1 del cromosoma X próxima al centrómero. Su producto es la proteína connexina 32. Se ha propuesto denominarla HMSN X.

Una importante aportación tanto clínica como genética es la identificación de familias del norte de Africa con una forma autosómica recesiva de HMSN tipo I cuyo gen ha podido ser localizado en el cromosoma 8 región q13-21.1⁽³⁹⁾. Leguern⁽⁴¹⁾ ha demostrado otra localización en 5q23-33.

Pero aún hay algunos pacientes (tanto con formas autosómicas dominantes como recesivas) en los que se ha podido excluir un defecto en los genes citados lo que evidencia la implicación en esta enfermedad de genes aún no identificados. En tanto no se identifique el defecto genético se les codifica como tipo 1c. El gen de la forma HSMN Lom (de la etnia gitana) ha sido localizado en el cromosoma 8q24⁽⁴²⁾.

Así pues, la HMSN tipo I, la PLNH más frecuente y cuya lesión histopatológica predominante es la desmielinización-remielinización con formación de 'bulbos de cebolla', es un síndrome con marcada heterogeneidad genética y que podría ser

subdividido, según los datos actuales de la genética molecular en, al menos, 6 subtipos:

Con herencia autosómica dominante:

- Con gen localizado en 17p11.2-12 con duplicación o mutación puntual (tipo Ia).
- Con gen localizado en 1q22-23 (tipo Ib).
- Autosómica dominante con gen aún no localizado (tipo Ic).

Con herencia autosómica recesiva:

- Con gen localizado en 8q13-21-1 (tipo Id).
- Con gen localizado en 5q23-33.
- Con gen localizado en 8q24 (HSMN Lom).
- Con gen aún no localizado.

Con herencia ligada al sexo

- Dominante localizado en Xq 13.1

En contraste con la HSMN I las investigaciones de genética molecular en la *HSMN tipo II* (VC > 38m/s con histología indicando atrofia neuronal) no han obtenido claros resultados. También presentaría heterogeneidad genética con formas de herencia tanto autosómica dominante como recesiva o ligada al sexo^(40,43). Un gen en el brazo corto del cromosoma 1 (1p35-36) parece estar relacionado con algunos casos⁽⁴⁴⁾ pero en otros pacientes no se ha hallado dicha alteración.

Donde la situación es bastante confusa en la *HSMN tipo III* que corresponde a la llamada enfermedad de Déjerine-Sottas. Recordemos que sus rasgos diferenciales frente a la HSMN tipo I (con la que comparte el fenómeno de remielinización y velocidad de conducción <38 m/s) eran el carácter recesivo, el inicio más precoz (lactante) y su mayor gravedad. Pero ya hemos señalado previamente la existencia de casos de HSMN tipo I con herencia autosómica recesiva. Estudios de genética molecular en casos previamente publicados como DS, así como nuevas observaciones, se ha visto que algunos mostraban las mismas mutaciones que en la HSMN I, es decir, en el gen 17p11.2-12⁽⁴⁵⁾, o en el gen de la proteína 0⁽⁴⁶⁾ mientras que otros (como también ocurre en la HSMN I) no correspondían a ninguno de los defectos genéticos conocidos causantes de PLNH.

Con estos datos el problema que se plantea es si la llamada enfermedad de Déjerine-Sottas (HSMN tipo III) tiene realidad como enfermedad, es sólo un síndrome o no es ni lo uno ni lo otro. Gabreels-Festen y cols.⁽⁴⁷⁾ consideran que únicamente puede ser atribuido el diagnóstico de HSMN tipo III a la neuropatía por hipomielinización/amielinización⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾, una PLNH congénita muy grave que cursa con artrogriposis, dificultades respiratorias y/o de deglución y desenlace fatal en días o meses. Otros autores⁽¹⁾ son partidarios de mantener el término aunque, eso sí, refinándolo a la luz de los nuevos conocimientos.

En cuanto a las raras PLNH sensitivas o NSH el gen de la NSH I (autosómica dominante) ha sido localizado en la región 9q22.1-q22.3⁽⁵¹⁾, el de la NSH III (síndrome de Riley-Day) en el

Tabla II Clasificación de las PLNH según el defecto genético y su producto (modificado de Harding⁽³²⁾)

| |
|---|
| 1. Debidas a defectos en la proteína mielínica periférica PMP22 *neuropatía hereditaria motor y sensitiva tipos Ia y III: con duplicación de 17p11.2 o mutación(es) puntual(es) de la proteína mielínica PMP22. *neuropatía hereditaria con facilidad para parálisis por presión: con delección 17p11.2 |
| 2. Debidas a defectos de la proteína mielínica P0 *neuropatía hereditaria motora y sensitiva tipo Ib/tipo III (mutaciones puntuales) |
| 3. Debidas a defectos de connexina 32 *neuropatía hereditaria motora y sensitiva ligada al sexo mutaciones puntuales) |
| 4. Con gen localizado pero sin producto conocido tipo I: *autosómica recesiva con locus en el cromosoma 8q13.21 *autosómica recesiva con locus en el cromosoma 5q23.33 *autosómica recesiva con locus en el cromosoma 8q24 tipo II: autosómica dominante con locus en el cromosoma 1p (tipo IIa) Gen aún no localizado Tanto en las HSMN tipo I autosómica dominante (tipo Ic) como autosómica recesiva; las tipo II autosómica dominante, autosómica recesiva y la forma infantil grave (autosómica recesiva) y las tipo III (al menos algunas formas autosómico, recesivas y ligadas al sexo) existen casos cuyo gen aún no ha sido localizado. |

cromosoma 9⁽⁵²⁾ y el gen del tipo IV (insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis) posiblemente sea debida a una mutación en el gen de un receptor para el factor de crecimiento del nervio⁽⁵³⁾.

Situación actual de la clasificación de las PLNH

La esencia de la clasificación de Dyck⁽¹⁴⁾ de las PLN hereditarias, basada en sus características clínicas, genéticas y neurofisiológicas, sigue siendo, hasta el momento, útil. Como ya hemos mencionado, los recientes conocimientos sobre la herencia, genética molecular y anomalías químicas de estas enfermedades, aunque aún incompletos, obligan a implementarla.

Por otra parte, el epónimo 'Charcot-Marie-Tooth' es, en la actualidad, una fuente de confusión: algunos lo utilizan como sinónimo de HSMN tipo I; otros de los tipos I y II y, finalmente, otros (genetistas básicamente) genéricamente para las HSMN. Ante esta situación mejor no utilizarlo. Paradójicamente, 'enfermedad de Déjerine-Sottas' (sinónimo de HSMN tipo III) corresponde a un concepto teóricamente preciso pero del que se discute su existencia en la clínica.

A partir de los conocimientos de localización de los diferentes genes y de su producto Harding⁽³²⁾ elaboró una nueva propuesta de clasificación (obviamente provisional) de las PLNH. Una adaptación personal de la misma se recoge en la tabla II.

Bibliografía

- Ouvrier RA, McLeod JG, Pollard JD. Peripheral neuropathy in childhood 2nd ed. Mac Keith Press London 1999.
- Dubowitz V. Muscle disorders in childhood 2 ed Saunders. London 1995.
- Fernández-Alvarez E. Nosología actual de las polineuropatías en la infancia. *Rev Neurol (Barc)* 1996; **14**:1382-1384.
- Lamber EH. Electromyography and electric stimulation of peripheral nerves and muscle. En Clinical examinations in Neurology Philadelphia WB Saunders 1956 pp 287-317.
- Berciano J, Combarros O, Calleja J y cols. The application of nerve conduction and clinical studies to genetic counselling in hereditary motor and sensory neuropathy type I. *Muscle Nerve* 1989; **2**:302-306.
- Dyck PJ, Lambert H. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. *Arch Neurol* 1968; **18**: 619-625.
- Thomas PK, Calne DB, Stewart G. Hereditary motor and sensory polyneuropathy (peroneal muscular atrophy) *Ann Hum Genet* 1974; **38**:111-153.
- Berciano J, Combarros O, Figols J. Hereditary motor and sensory neuropathy type II: clinicopathological study of a family. *Brain* 1986; **109**:897-914.
- Ohta M, Ellefson RD, Lambert EH, Dyck PJ. Hereditary sensory neuropathy type II: Clinical, electrophysiologic, histologic and biochemical studies of a Quebec kinship. *Arch Neurol* 1973; **29**:23-37.
- Hagberg B, Lyon G. Pooled European series of hereditary peripheral neuropathies in infancy and childhood. A correspondence workshop report of the European Federation of Child Neurology Societies (EFCNS) *Neuropediatrics* 1981; **12**:9-17.
- Roach ES, Abramson JS, Lawless MR. Self-injurious behaviour in acquired sensory neuropathy. *Neuropediatrics* 1985; **16**:159-161.
- Denny-Brown D. Hereditary sensory radicular neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1951; **14**:237-252.
- Dyck PJ. Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory and autonomic neurons. En Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R. (ed) Peripheral neuropathy ed New York WB Saunders Co 2 1984 Vol II pp 1600-1655.
- Dyck PJ. Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory and autonomic neurons. En Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R (eds) Peripheral neuropathy New York WB Saunders Co 1975 Vol II pp 825-867.
- Hardin G AE, Thomas PK. Autosomal recessive forms of hereditary motor and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1980; **43**:669-678.
- Fryns JP, Van Den Berghe H. Sex-linked recessive inheritance in Charcot-Marie-Tooth disease with partial manifestations in female carriers. *Human Genetics* 1980; **55**:413-415.
- Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy type I and II. *Brain* 1980; **103**:259-280.
- Gabreels-Festen AA, Gabreels FJM, Jennekens FGI. Autosomal recessive form of motor and sensory neuropathy type I. *Neurology* 1992; **42**:1755-1761.
- Nicholson G, Nash J. Intermediate nerve conduction velocities define X-linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy families. *Neurology* 1993; **43**:2558-2564.
- Hagberg B, Westenberg B. Hereditary motor and sensory neuropathies in Swedish children. *Acta Ped Scand* 1983; **72**:379-383.
- Hagberg B, Westenberg B. The Nosology of Genetic Peripheral Neuropathies in Swedish Children. *Dev Med Child Neurol* 1983; **25**:3-18.
- Colomer J, Fabregues I, Fernández-Alvarez E. Neuropatías hereditarias en la infancia. Estudio de 31 pacientes. *An Esp Pediatr* 1983; **19**:193-203.
- Ouvrier R, McLeod JG, Morgan GJ y cols. Hereditary motor and sensory neuropathy of neuronal type with onset in early childhood. *J Neurol Scien* 1981; **51**:181-197.
- De Jong JGY. Over families met hereditaire dispositie tot het optreden van neuritiden gecorrelleerd met migraine. *Psychiatr Neurol Bull (Amst)* 1947; **50**:60-76.
- Meier C, Moll C. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Report of two families and review of the literature. *J Neurol* 1982; **228**:73-95.
- Vallat JM, Gil R, Leboutet MJ y cols. Congenital hypo- and hypermyelination neuropathy. Two cases. *Acta Neuropathol* 1987; **74**:197-201.
- Ohnishi A, Muray y, Ikeda M y cols. Autosomal recessive motor and sensory neuropathy with excessive myelin outfolding. *Muscle Nerve* 1989; **12**:568-575.
- Quattrone A, Gambardella A, Bono F, y cols. Autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy with focally folded myelin sheaths. *Neurology* 1996; **46**:1318-1324.
- Kalaydjieva L, Nikolova A, Turnev I y cols. Hereditary motor and sensory neuropathy-Lom, a novel demyelinating neuropathy associated with deafness in Gypsies. Clinical, physiological and nerve biopsy findings. *Brain* 1998; **121**:399-408.
- Vance JM, Nicholson GA, Yamaoka LH y cols. Linkage of Charcot-Marie-Tooth neuropathy 1a to chromosome 17. *Exp Neurol* 1989; **104**:186-189.
- Wise CA, Garcia CA, Davis SN y cols. Molecular analysis of unrelated Charcot Marie Tooth (CMT) disease patients suggest a high frequency of the CMT1A duplication. *Am J Genet* 1993; **53**:653-863.
- Harding AE. From the syndromes of Charcot, Marie and Tooth to disorders of peripheral myelin proteins. *Brain* 1995; **118**:809-818.
- Lupski JR, De Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S y cols. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1A. *Cell* 1991; **66**:219-232.
- Valentijn LJ, Bass F, Wolterman RA y cols. Identical point mutations of the peripheral myelin protein gene PMP-22 in Trembler J mouse and a family with Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Genet* 1992; **2**:288-291.
- Hoogendijk JE, Janssen EAM, Gabreels-Festen Aawm y cols. Allelic heterogeneity in hereditary motor and sensory neuropathy type 1a (Charcot-Marie-Tooth type 1a). *Neurology* 1993; **43**:1010-1015.
- Ouvrier R. Correlation between the histopathologic, genotypic, and phenotypic features of hereditary peripheral neuropathies in childhood. *J Child Neurol* 1996; **11**:133-146.
- Magenis RE, Brown MG, Allen L y cols. De novo partial duplication of 17p [dup(17)(p12 p11.2)]: clinical report. *Am J Med Genet* 1986; **24**:415-420.
- Hayasaka K, Takada G, Ionasescu VV y cols. Mutation of the myelin P0 gene in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1B. *Hum Mol Genet* 1993; **2**:1369-1372.
- Ben Othmane K, Hentati F, Lennon F y cols. Linkage of a locus (CMT4A) for autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 8q. *Hum Mol Genet* 1993; **2**:1625-1628.
- Phillips LH, Kelly TE, Schnatterly P, Parker D. Hereditary motor-sensory neuropathy (HMSN): possible X-linked dominant inheritance. *Neurology* 1985; **35**:498-502.

- 41 Leguern E, Guilbot A, Kessali M y cols. Homozygosity mapping of an autosomal recessive form of demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 5q23-q33. *Hum Mol Genet* 1996; **5**:1685-1688.
- 42 Kalaydjieva L, Hallmayer J, Chandler D, y cols. Gene mapping in Gypsies identifies a novel demyelinating neuropathy in chromosome 8q24. *Nature Genet* 1996; **14**:214-217.
- 43 Rozear MP, Pericek-Vance MA, Fischbeck LH y cols. Hereditary motor and sensory neuropathy X-linked: a half century follow-up. *Neurology* 1987; **37**:1460-1465.
- 44 Ben Othmane K, Middleton LT, Loprest LJ y cols. Localization of a gene (CMT2A) for autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2 to chromosome 1p and evidence of genetic heterogeneity. *Genomics* 1993; **17**:370-375.
- 45 Valentijn LJ, Ouvrier RA, Van Den Bosch NHA y cols. Dejerine-Sottas neuropathy is associated with de novo dominant point mutation of the PMP22 mutation. *Hum Mutat* 1995; **5**:76-80.
- 46 Roa BB, Dyck PJ, Marks HG y cols. Dejerine-Sottas syndrome associated with point mutation in the peripheral myelin protein 22 (PMP22) gene. *Nat Genet* 1993; **5**:269-273.
- 47 Gabreels-Festen AA, Gabreels FJM, Jennekens FGI Hereditary motor and sensory neuropathies. Present status of types I, II, and III. *Clin Neurol Neurosurg* 1993; **95**:93-107.
- 48 Lyon G. Ultrastructural study of a nerve biopsy from a case of early infantile chronic neuropathy. *Acta Neuropath (Berl)* 1969; **13**:131-142.
- 49 Kennedy WR, Sung JH, Berry JF A. Case of congenital hypomyelination neuropathy. *Arch Neurol* 1977; **34**:337-345.
- 50 Karch SB, Urich H. Infantile polyneuropathy with defective myelination: an autopsy study. *Dev Med Child Neurol* 1975; **17**:504-511.
- 51 Nicholson G, Dawkins JL, Blair IP y cols. The gene for hereditary sensory neuropathy type I (HSN-I) maps to chromosome 9q22.1-q22.3. *Nature Genet* 1996; **13**:101-104.
- 52 Blumenfeld A, Slaugenhaupt SA, Axelrod FB y cols. Localization of the gene for familial dysautonomia on chromosome 9 and definition of DNA markers for genetic diagnosis. *Nature Genet* 1993; **4**:160-163.
- 53 Indo y, Tsuruta M, Hayashida Y y cols. Mutations in the TRKA/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Nature Genet* 1996; **13**:485-488.