Edusfarm 7 *(2014), 127-142*
ISSN: 1886-6271

Rebut: 29 de setembre de 2014
Acceptat: 3 de novembre de 2014

LA MALALTIA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

González Pueyo, David[1]; Bel Prieto, Elvira
Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica
Facultat de Farmàcia, UB. Av. Joan XXIII, s/n 08028 Barcelona

Abstract
The aim of this work is the study of Charcot-Marie-Tooth disease, based on the description of the disease and a qualitative observational study of family G. The last goal set has been conducting a market study for meeting treatment through searches on specified pages. The Charcot-Marie-Tooth is an inherited type of peripheral neuropathy that affects 28 out of 100,000 people in the greater involvement with men. This disease is divided into groups, the CMT 1, where stands the CMT 1A, the CMT 2, the CMT 3 or Dejerine Sottas, the CMT 4 and CMT X. The differences between groups are genetic type, but generally all have similar symptoms. Then a study based on family G. through interviews and photographs can be extracted symptom differences in time, depending on age, depending on where you live, etc. Finally performing a screening of possible treatments, including surgical, pharmacological and other alternatives and concludes that there is currently no measure to end the disease, but yes any of palliatives.

Keywords: Charcot-Marie-Tooth disease.

Resumen
El objetivo de este trabajo es el estudio de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth basado en la descripción de dicha enfermedad y en una investigación de carácter cualitativo de la familia G. y un estudio de mercado para encontrar un tratamiento mediante la búsqueda bibliográfica en páginas especializadas. El Charcot-Marie-Tooth es una neuropatía periférica de tipo hereditaria que afecta a 28 de cada 100.000 personas con una mayor afectación en hombres. Esta enfermedad se divide en grupos: el CMT 1, donde destaca el CMT-1A, el CMT 2, el CMT 3 o de Dejerine-Sottas, el CMT 4 i el CMT X. Las diferencias entre grupos son de tipo genético, pero en general todos presentan una sintomatología similar. Se realiza un estudio cualitativo basado en la familia G. en el que, por medio de entrevistas y fotografías, se pueden extraer las diferencias sintomatológicas en el tiempo, dependiendo de la edad, el lugar de residencia, etc. Por último, se realiza un *screening* de posibles tratamientos, ya sean quirúrgicos, farmacológicos u otras alternativas, y se llega a la conclusión de que actualmente no hay ninguna medida que acabe con la enfermedad, pero sí que las hay paliativas.

Palabras clave: enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

Resum
L'objectiu d'aquest treball és l'estudi de la malaltia de Charcot-Marie-Tooth basat en la descripció de la malaltia, la investigació de caràcter qualitatiu de la família G. i la realització d'un estudi de mercat per a la trobada de tractament mitjançant la cerca bibliogràfica en pàgines especialitzades. El Charcot-Marie-Tooth és una neuropatia perifèrica de tipus hereditària que afecta 28 de cada 100.000 persones amb una major afectació en homes. Aquesta malaltia es divideix en grups: el CMT 1, en el qual destaca el CMT-1A, el CMT 2, el CMT 3 o de Dejerine-Sottas, el CMT 4 i el CMT X. Les diferències entre grups són de tipus genètic, però en general tots presenten una simptomatologia similar. S'elabora un estudi de tipus qualitatiu basat en la família G. en el qual, per mitjà d'entrevistes i fotografies, es poden extreure les diferències simptomatològiques en el temps, depenent de l'edat, el lloc on es visqui, etc. Finalment, es fa un *screening* de possibles tractaments, ja siguin quirúrgics, farmacològics o d'altres alternatives, i s'arriba a la conclusió que actualment no hi ha cap mesura que curi la malaltia, però sí que n'hi ha de pal·liatives.

Paraules clau: malaltia de Charcot-Marie-Tooth.

[1] Graduat en Farmàcia (Dgonzapu7@gmail.com)

©Universitat de Barcelona

1. Introducció

La malaltia anomenada Charcot-Marie-Tooth, tot i que potser sona més si et diuen «peus buits», o encara més si et diuen que és el contrari de «peus plans», és una malaltia molt poc comú. Cal dir que és una malaltia hereditària que afecta el sistema nerviós perifèric amb una incidència de 28 persones per cada 100.000 habitants; un dels símptomes més típics, i pel qual es coneix la malaltia, és la malformació dels peus, però aquest no és pas l'únic símptoma, sinó que n'hi ha d'altres, depenent del tipus de la malaltia de què es tracti i de quin cromosoma afecti. El tipus més típic és l'1A, que és sobre el qual tractarà l'estudi observacional de tipus qualitatiu.

2. Objectius

1. Realitzar una situació de la malaltia, tant pel que fa a la història com pel que fa a la seva descripció.
2. Dur a terme un estudi observacional de la malaltia de caràcter visual en què es puguin discernir els diferents símptomes i si hi ha algun tipus de variabilitat segons el subjecte sotmès a estudi.
3. Fer un estudi de possibles tractaments que es puguin estar desenvolupant en l'actualitat.

3. Metodologia

S'ha seguit un mètode de treball dividit en dues parts. La primera part és un estudi teòric de la malaltia, primer centrat en l'explicació de la malaltia pròpiament dita, la seva història, les diferents tipologies amb els seus símptomes, etc.

Seguidament, es farà una investigació qualitativa del tipus 1A de la malaltia de Charcot-Marie-Tooth fent una entrevista estructurada als membres de la família G., que la pateix, que es denominarà «família G», formada per tres generacions, que es denominaran X, Y i Z; l'objectiu és poder valorar com veuen ells la malaltia i els problemes amb què s'enfronten. Els participants han aportat unes fotografies seves que han permès observar la degeneració que es pateix amb el temps.

La segona part està centrada en l'estudi de mercat per trobar si hi ha alguna mena de tractament i, en cas afirmatiu, determinar certs aspectes relacionats amb aquest: finançament, accessibilitat al producte, preu al mercat, etc. La realització d'aquest apartat està basada en la seva totalitat en la cerca bibliogràfica d'articles mitjançant bases de dades com PubMed, Cochrane, les pàgines web de les agències reguladores, EMA i FDA, i fonts documentals sobre la malaltia.

4. Estudi teòric de la malaltia

4.1. Història del Charcot-Marie-Tooth

La malaltia de Charcot-Marie-Tooth va ser descrita el 1886 per Charcot i Marie a França i per Tooth a Anglaterra, que van descobrir amb detall una nova forma d'atròfia muscular

©Universitat de Barcelona

progressiva que van denominar «atròfia muscular peroneal», que és el que avui es coneix com a síndrome de Charcot-Marie-Tooth, o el que és el mateix, CMT. Aquesta malaltia tenia un caràcter familiar, els símptomes començaven en la infància amb debilitat i atròfia de la musculatura peroneal i la progressió era lenta. Uns anys més tard, Dejerine i Sottas (1893) varen descobrir una neuropatia en dos germans; en la germana els símptomes varen debutar en la infància amb endarreriment del ritme en caminar i córrer als tres anys, i amb el temps va desenvolupar grans i importants atròfies distals; dels músculs perifèrics, com els peus i les mans, i alteracions sensitives de la coordinació; en el seu germà, en canvi, la malaltia es va començar a desenvolupar a partir dels catorze anys, i l'evolució dels seus símptomes no va ser tan greu. El 1926, Roussy i Lévy van publicar les característiques clíniques de set membres d'una família, i la seva síndrome clínica era molt semblant a la de Charcot-Marie-Tooth, amb l'única diferència que no hi havia cap tipus d'atròfia, o bé aquesta era mínima; la sensibilitat dels membres d'aquesta família era normal, menys en el cas de quatre pacients que mostraven tremolors a l'hora d'executar moviments musculars. Més tard, Lapresle i Salisachs (1973) van demostrar, en un cas d'aquesta família, que les característiques neurofisiològiques i patològiques eren idèntiques a la malaltia de Charcot-Marie-Tooth; després van fer l'estudi als altres membres d'aquesta família i varen arribar a la mateixa conclusió. Durant els primers anys d'estudi d'aquesta malaltia van intentar dividir-la en grups a partir de les conclusions dels estudis mèdics realitzats, i a causa del gran abast que tenia la van subdividir en diverses formes: la forma hipertròfica, que és el desenvolupament exagerat d'alguns òrgans; la forma desmielinitzant, que es caracteritza per la destrucció de la mielina en el decurs de la seva evolució; la forma neuronal o axonal, en què la part afectada de la neurona és l'axó, que és l'encarregat de dur els impulsos nerviosos procedents del cos cel·lular de la neurona, i finalment la forma espinal.

Als anys seixanta, concretament l'any 1968, Dyck i Lambert, a partir d'un estudi de famílies amb neuropaties hereditàries, varen classificar els pacients en dos grans grups segons la velocitat de conducció nerviosa i la biòpsia del nervi mitjà, que és una operació que consisteix a extreure a un individu viu un fragment d'òrgan o de tumor per tal de sotmetre'l a un examen microscòpic. El tipus 1 o neuropatia hereditària motora i sensitiva de tipus 1 tenia una velocitat de conducció més lenta, i a la biòpsia hi ha una desmielinització segmentària i en alguns casos hipertròfia; el tipus 2 o neuropatia hereditària motora i sensitiva de tipus 2, que tenia una velocitat de conducció nerviosa normal o quasi bé normal, i a la biòpsia es va observar una neuropatia axonal, que com el seu propi nom indica afecta els axons de la neurona; finalment, van comprovar que hi havia uns casos d'herència recessiva o esporàdica que era semblant al tipus 1 però molt més agressiu, i el van anomenar de tipus 3 o de Dejerine-Sottas. Cal dir que aquesta classificació no va ser acceptada inicialment per la majoria de científics, però més endavant sí que es va acceptar i de fet encara es pot considerar vàlida. Gràcies a aquesta classificació i a aquestes característiques, Humberstone i Salisachs (1972 i 1974) van trobar una distribució aleatòria de les velocitats de conducció, és a dir, que hi havia una varietat d'un dels tipus del CMT en què les velocitats de conducció nerviosa anaven variant; i una mica més tard, Davis i Cols (1978) van identificar un grup que tenia una velocitat de conducció intermèdia.

En els últims trenta anys hi ha hagut nombroses publicacions de neuropaties hereditàries que un cop estudiades han resultat ser una altra variant d'aquesta malaltia. Un exemple és una neuropatia hereditària en què els símptomes de la malaltia es comencen a veure i a desenvolupar-se a partir del naixement del nadó, que ja des d'un inici té el

©Universitat de Barcelona

plor dèbil, dificultat en empassar i respirar i també un desenvolupament motor considerablement lent; de fet, alguns nens van morir per insuficiència respiratòria i per pneumònia per aspiració. Un altre dels casos importants va ser un que era molt semblant al CMT1 però tenia una forma autosòmica recessiva i no pas dominant, com és el cas del CMT de tipus 1; aquest és un cas que va tenir certa importància i que de fet actualment és el que és considerat el quart tipus de la malaltia, i per tant, a la classificació que van fer Dyck i Lambert cal afegir aquest nou tipus. Aquesta sí que és la classificació que actualment és considerada correcta per tots el neuròlegs.

Finalment, cal dir que al llarg de la història no sols s'han trobat quatre tipus que segueixen sempre el mateix patró, sinó que dins de cada tipus trobem varietats que estan marcades pel tipus de gen que ens afecta, és a dir, el gen que rep una mutació, i pels símptomes que aquest provoca en el nostre organisme. Per exemple, es va arribar a conèixer un gen que quan mutava, a part de produir disminució de la velocitat en la conducció motora i altres símptomes característics d'aquesta malaltia, provocava sordesa total, i que actualment és el que s'anomena CMT4-LOM.

Com s'ha pogut veure en aquest apartat, hi ha hagut una gran evolució pel que fa al coneixement des del 1886 fins ara, però pel que fa a la recerca d'una solució que posi fi completament als símptomes d'aquesta malaltia mitjançant avenços tècnics no s'ha evolucionat gaire. Sí que s'han produït descobriments, o més ben dit mètodes quirúrgics per endarrerir els símptomes externs de la malaltia, sobretot pel que fa a l'àmbit dels peus. Parlem des de la creació d'un calçat especial fet específicament per als que tenen les deformitats més marcades fins a operacions quirúrgiques molt costoses que es fan als Estats Units i en les quals es col·loquen unes pròtesis a l'interior del peu que tenen la funció de centrar-lo per tal que no es torci, que és el que sol passar quan es forma molt pont i es força massa el peu. Cal dir que actualment la gran potència mundial respecte a l'estudi i la cerca d'informació sobre aquesta malaltia són precisament els Estats Units, ja que cada cop són més nombrosos els casos d'aquesta malaltia en el país.

4.2. Descripció del Charcot-Marie-Tooth

La malaltia de Charcot-Marie-Tooth és una malaltia neurològica que pertany al grup de les anomenades neuropaties hereditàries, és a dir, és una afecció nerviosa, i concretament es tracta d'una neuropatia perifèrica (Nicholson, 2006).

El nombre de casos afectats que prevalen aquesta malaltia és d'1 per cada 2.500 habitants (Berciano, 2010); afecta més homes que dones i no hi ha un predomini ètnic, excepte en casos d'herència autosòmica recessiva i sobretot en casos relacionats amb l'endogàmia. Les zones on predomina aquesta malaltia són les regions del nord d'Àfrica, Tunísia, Algèria i algunes famílies búlgares d'ètnies gitanes. Aquesta malaltia també es pot anomenar neuropatia hereditària motora i sensitiva. També cal dir que és una malaltia que presenta una gran heterogeneïtat genètica (Sevilla, 2000), i això provoca que es divideixi en diversos subgrups. Actualment, aquesta classificació es basa en criteris genètics, clínics i neurofisiològics. Pel que fa als criteris neurofisiològics, primer cal establir si el tipus de neuropatia és desmielinitzant, quan la velocitat del nervi mitjà és inferior o igual a 38 m/s, cosa que indicaria que el nervi va a una velocitat més aviat lenta; axonal, quan la velocitat del nervi mitjà seria superior o igual a 38 m/s, és a dir, una velocitat nerviosa que entraria dintre de la normalitat, o bé mitjana, quan la velocitat del nervi estaria entre 30 i 40 m/s. Un altre dels criteris, segurament el més important, per

©Universitat de Barcelona

Edusfarm 7 *(2014), 127-142*
ISSN: 1886-6271

classificar aquesta malaltia és la part genètica, ja que presenta una gran heterogeneïtat genètica.

La mutació de diversos gens pot originar el mateix fenotip, o el que és el mateix, el mateix tipus de malaltia. Els grans protagonistes cel·lulars de la malaltia de Charcot-Marie-Tooth són la cèl·lula de Schwann, que és la responsable de generar i mantenir la mielina, les neurones motores i les neurones sensitives. Les mutacions genètiques provoquen una mielinopatia que pot provocar disfunció axonal, o el que és el mateix, motora. Les mutacions dels gens estan produïdes per una duplicació d'aquests, i això produeix un guany de la funció que produiria el gen normal si només fos un, i això és el que causa la síndrome. En canvi, en les formes recessives les dues còpies del gen estan mutades, la qual cosa provoca la pèrdua de la funció del gen.

I l'últim dels criteris per classificar aquesta malaltia és el que tracta la part clínica, és a dir, el diagnòstic, els símptomes, les possibles solucions... El diagnòstic s'ha de començar amb una exploració del cas i un arbre genealògic de tots els afectats de la família; per tant, s'ha d'explorar el major nombre de familiars amb possible risc de patir aquesta malaltia. Les proves que se solen fer en aquestes exploracions és una biòpsia del nervi, que ens indica la velocitat a la qual va el nervi mitjà, però que només està reservada per a casos inclassificables o bé que encara no tenen diagnòstic definit, i un estudi genètic en què es puguin veure si hi ha o no una duplicació genètica; després s'ha de parlar dels símptomes externs, que són pràcticament iguals en tots els tipus però poden ser més o menys greus. A partir d'aquests criteris es pot classificar el Charcot-Marie-Tooth en quatre grans grups, que es tractaran de forma breu:

- CMT1: també anomenada hipertròfica.

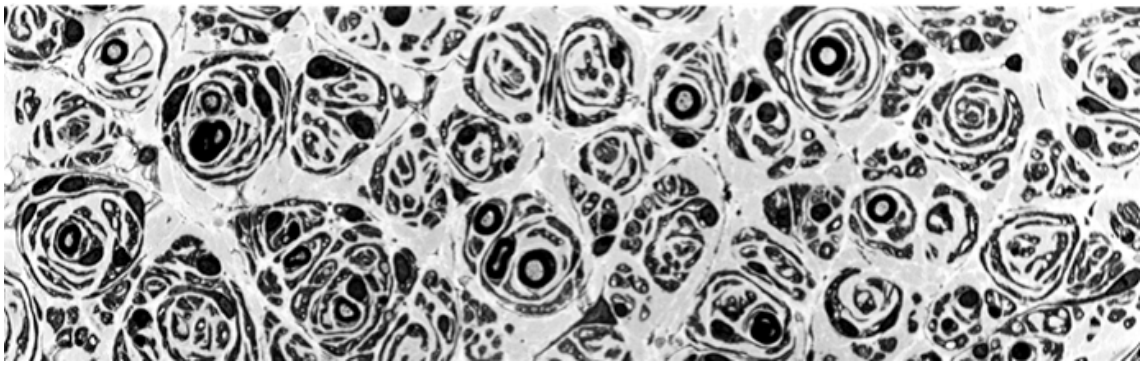


Figura 1. Tall semifí del nervi de la medul·la espinal d'un malalt de CMT-1; hi ha una pèrdua acusada de fibres de mielina (tinció amb blau de toliduïna) (Berciano i Cambarros, 2003)

- Desmielinitzant. És el tipus més conegut de tots i el que més persones pateixen; concretament, representa fins a un 70% dels afectats per Charcot-Marie-Tooth, dels quals un 89% són homes i un 11% són dones. En la biòpsia s'observa una desmielinització segmentària, la qual cosa explica que tingui una velocitat de conducció retardada, i en alguns casos també s'observa hipertròfia, que és un engruiximent d'alguns òrgans, concretament de les cèl·lules de Schwann.

  Genèticament parlant hi ha quatre gens que estan involucrats en aquest tipus: el gen de la proteïna mielínica 22 (PMP22), que està localitzada en el cromosoma 17, és el CMT1A; la mutació d'aquest gen pot provocar una paràlisis per

©Universitat de Barcelona

pressió, però cal dir que es tracta d'un cas bastant rar; el gen de la proteïna O de la mielina (PO), que es troba en el cromosoma 1, és el CMT1B; el gen de la connexina 32, localitzat en el cromosoma X, és el CMTX, i el gen EGR2, localitzat en el cromosoma 10, és el CMT1D. Cal dir que els gens PMP22 i PO s'associen a formen autosòmiques dominants; el gen EGR2, en canvi, es presenta de forma autosòmica recessiva i autosòmica dominant, i el gen connexina 32 està determinat pel cromosoma X i per tant és una forma autosòmica dominant. Finalment, cal dir que els seus símptomes es comencen a fer presents en l'època juvenil (Sevilla, 2000).

- CMT2: també és anomenada neuronal o axonal. La biòpsia del nervi indica que hi ha una degeneració axonal però que, d'altra banda, hi ha una conservació de mielina; per tant, la conducció nerviosa és més aviat normal o quasi normal. L'edat en què es manifesten els símptomes externs és una mica més tard que en el cas del CMT1 (Berciano *et al*., 1986).
- CMT3: és el que també es pot anomenar síndrome de Dejerine-Sottas, i es tracta d'una neuropatia més greu i amb una gran disminució de la velocitat de conducció nerviosa. Solen ser casos generalment esporàdics o d'herència recessiva. La biòpsia mostra una gran pèrdua de fibres de mielina i sol aparèixer a principis de la infància (Sevilla, 2000).
- CMT4: és un cas semblant al CMT1, però en comptes de tenir una forma autosòmica dominant té una forma autosòmica recessiva. S'han trobat quatre gen relacionats amb aquesta malaltia, un gen que es troba al cromosoma 8 (CMT4A), un altre gen que està al cromosoma 11 (CMT4B), un altre al cromosoma 5 (CMT4C) i un altre que està al cromosoma 8 però que està associat amb la sordesa (CMT4-LOM) (Sevilla, 2000).
- CMTX: és una neuropatia que rep aquest nom tan característic perquè les seves mutacions es produeixen al cromosoma X , concretament la part que controla la proteïna connexina 32, que també s'encarrega de la producció de mielina. Per tant, hi ha una major afectació en homes que en dones. Els símptomes s'experimenten durant la primera dècada de vida, essent similars als del CMT-1, i la velocitat de conducció nerviosa sol ser inferior a 38 m/s (Sevilla, 2000).

Els símptomes externs que la fan característica i que estan presents en tots els grups són (Berciano i Combarros, 2003):

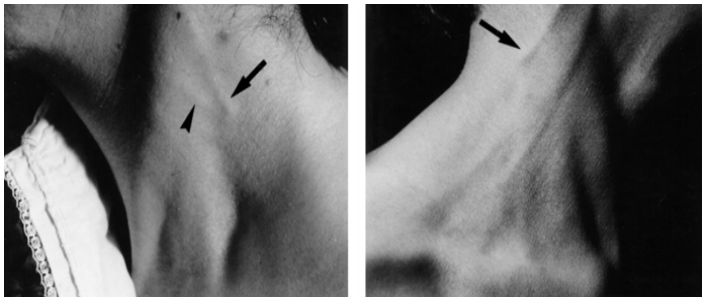


Figura 2. Augment del volum dels nervis del coll, concretament de l'esternoclidomastoïdal, en dos membres d'una mateixa família afectats pel CMT-1A (Berciano i Cambarros, 2003).

©Universitat de Barcelona

Edusfarm 7 (2014), 127-142
ISSN: 1886-6271

- Formació d'una convexitat evident a la planta dels peus i que evoluciona amb el pas dels anys.
- Engruiximent de diversos nervis, que depenent de quin grup de la malaltia sigui serà en una zona del cos o en una altra.
- Torçada dels talons del peu cap endins, que dificulta la realització d'activitat física.
- Altres efectes que varien depenent del grup de la malaltia pel qual s'estigui afectat.

La figura 3 mostra un petit esquema dels diferents tipus de la malaltia explicats anteriorment.

Classificació de la síndrome de Charcot-Marie-Tooth

1. Tipus 1 (desmielinitzant)
- Autosòmic dominant
  CMT 1A duplicació 17p11.2
  CMT 1B mutació del gen P0 de la mielina
  – CMT 1C
  – Mutació EGR2
- Autosòmica recessiva
  – CMT 4A lligada al cr. 8q13-q21.1 (forma tunicina)
  – CMT 4B lligada al cr. 11q23 (amb desdoblaments de la mielina)
  – CMT 4C lligada al cr. 5q23-q33 (forma clàssica)
  – CMT-Lom lligada al cr. 8q24 (associada a sordesa)

2. Tipus 2 (axonal)
- Autosòmic dominant
  – Mutacions puntuals sense locus determinat.
- Autosòmic recessiu (no locus)

3. Síndrome de Dejerine-Sottas, CMT 3
- Greus puntuals molt greus.

4. CMT lligada al cromosoma X
- Mutacions de la connexina-32Mutacions.

Figura 3. Esquema de la classificació del Charcot-Marie-Tooth (Sevilla, 2000).

Entrevistes a la família G.

Per tal d'ampliar la informació s'han fet un seguit d'entrevistes als membres de la família G.

Es tracta d'unes qüestions de caràcter subjectiu en què cadascú explica la història personal que ha tingut al llarg de la seva vida amb aquesta malaltia. Les respostes són molt variades, perquè cadascú parla en primera persona del que li ha passat i com ho ha viscut.

Tot seguit es mostra el model d'entrevista feta a cadascun dels membres de la família.

- Quan es va adonar que tenia aquesta malaltia?
- Creu que el van informar correctament de què és la malaltia i de quins símptomes té?

©Universitat de Barcelona

- Li ha condicionat la vida laboral tenir aquesta malaltia? En el cas de resposta afirmativa, digui com.
- Com és el dia a dia amb aquesta malaltia, és a dir, com el condiciona?
- Se li hauria de donar més importància a la recerca d'un tractament de la que té actualment? I quant a investigacions?
- Quina és la seva experiència personal pel que fa a les solucions proposades pels especialistes en el tema?

Investigació qualitativa de tipus CMYT a la família G.

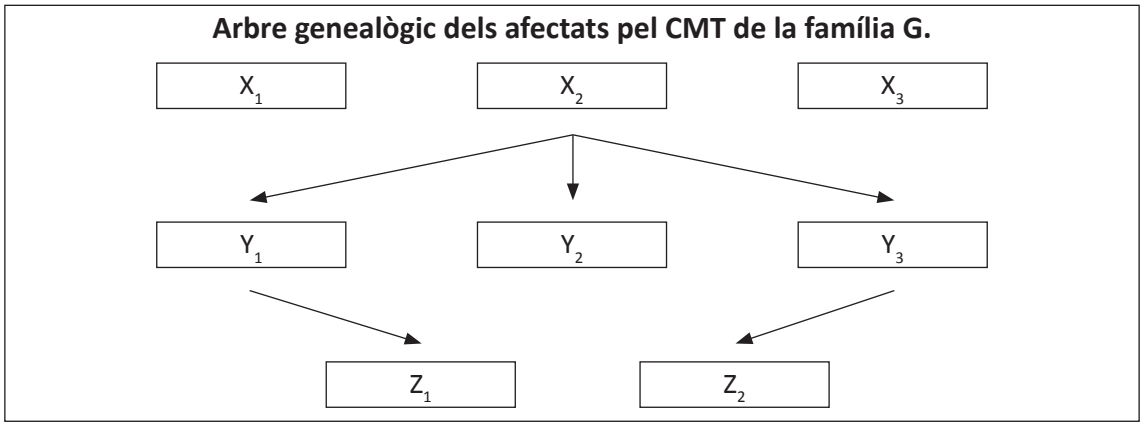


Figura 4. Esquema de l'arbre genealògic de la família G.

5. Discussió

De l'anàlisi de les entrevistes i les fotografies dels peus dels membres de la família G. que estan afectats per la malaltia de Charcot-Marie-Tooth se'n ressalten els símptomes més evidents; hi haurà una comparació entre diverses variables.

L'edat



Figura 5. Fotografia del subjecte Z_1 on es comença a apreciar el pont característic del CMT.

En aquest bloc es tracten diverses diferenciacions simptomàtiques relacionades amb l'edat, és a dir, es podrà veure com evolucionen els símptomes a mesura que s'avança en l'edat.

El cas de Z_1 és un cas d'inici dels símptomes de la malaltia, perquè ara ja ha fet l'estirada i el cos s'ha desenvolupat, i amb ell, els símptomes del CMT-1A. Es veu de forma més evident la presència de l'anomenat pont, i com es pot apreciar, aquests símptomes es van fent més greus.

Aquest és el cas de Y_2, en què s'observen uns peus bastants degradats i ja comencen a estar presents els dits dels peus «en forma d'urpa». També es veu com els peus ja comencen a tirar-se cap en

©Universitat de Barcelona

Edusfarm 7 (2014), 127-142
ISSN: 1886-6271

dins formant les cames amb «peus de cigonya» o «forma d'ampolla de cava a l'inrevés».

Finalment, en X_3 es pot veure molt bé com el peu ha cedit com ells diuen col·loquialment «cap endins», i de fet ara ja no pot trepitjar amb la planta. A més, els dits perden la forma, adoptant una posició sense cap tipus de coherència. Cal dir que aquest és un cas extrem, però és el que pot succeir sense cap tipus de cura.

En aquest bloc sols s'han emprat tres exemples, que han servit per explicar de manera entenedora les diferències simptomàtiques.



Figura 6. Fotografia del subjecte Y_2, en què s'observa una degeneració plantar i es pot veure el símptoma dels dits del peu «en forma d'urpa».

El sexe

En nombroses ocasions al llarg d'aquest treball s'ha comentat que en els homes els símptomes eren més evidents que en les dones. Doncs bé, ha arribat el moment de tractar aquest tema.

En el cas dels homes es veu una simptomatologia clara de la malaltia, en què apareix el pont i els talons es comencen a torçar. És el cas de Y_2, el qual és un subjecte en què s'aprecien molt bé els símptomes.

En canvi, en el cas de Y3 es pot veure de forma molt clara com no hi ha cap presència de pont, els talons estan perfectament alineats i no hi ha cap tipus de torçada.



Figura 7. Fotografia del familiar X_3, on la degeneració del peu és avançada.

Camp o ciutat

Ara es vol estudiar el cas d'una persona que ha estat bona part de la seva vida a la ciutat, com és el cas de Y_1. És cert que té certs símptomes evidents, com els talons torçats, i que també presenta cert pont.

Però si es compara amb Y_2, que ha passat gran part de la seva vida al camp, es pot considerar un cas bastant més lleu, perquè Y_2 té molt més pont i els talons molt més torçats.



Figura 8. Fotografia de Y_2 on es veu un pont acusat.

Casos extrems

En aquest punt es parlarà del casos més dràstics, però cal dir que són molt poc comuns.

- Primer cal esmentar X_1, que tot i ser una dona ha desenvolupat de forma desmesurada els

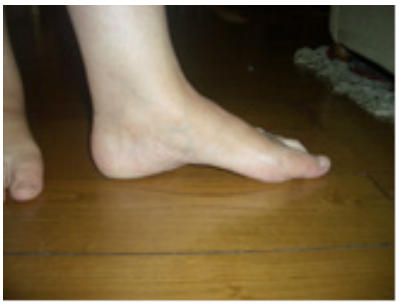


Figura 9. Fotografia de Y_3, en què hi ha una absència de pont.

©Universitat de Barcelona



Figura 10. Fotografia de Y_1 amb una menor manifestació dels símptomes a causa de la vida a la ciutat i una major cura dels peus.



Figura 11. Fotografia del subjecte Y_2, que ha treballat tota la vida al camp i que presenta una major afectació.



Figura 12. Fotografia X_1 en què es veu de manera evident la degeneració que pateix el peu.



Figura 13. Imatge del calçat que han de portar X_1 i X_3.

símptomes de la malaltia; es pot veure com té ulceres i altres infeccions als peus.

- Finalment cal parlar de X1 i X3, que potser són els casos més extrems de la família G. En tot moment es pot veure la situació dels seus peus, que ja se li han girat per complet, i per aquest motiu han detrepitjar amb el taló. Per no patir encara més danys han d'anar protegits fins als genolls. Caminar els resulta molt complicat, per no dir gairebé impossible, i ja no poden pujar unes escales, motiu pel qual a casa seva tenen una cadira elèctrica que els ajuda a fer-ho. I a l'hora de caminar ho han de fer amb un calçat especial, tal com es mostra a la Figura 13.

El Charcot-Marie-Tooth a la societat

Aquesta malaltia no afecta gaire el desenvolupament d'una vida «normal» dins de la societat, ja que els símptomes mai solen evolucionar de tal manera que se'ls faci molt difícil desenvolupar qualsevol activitat, però és evident que el rendiment dels afectats per la malaltia és força més baix que el d'una persona sense aquests símptomes. Per exemple, quan es fa educació física, un afectat pel Charcot-Marie-Tooth tindrà una capacitat en qualsevol activitat molt inferior que la resta, però això no vol dir que no la pugui fer.

Al llarg de les entrevistes s'arriba a la conclusió d'una cosa que sorprèn moltíssim, i és que es considera normal que gairebé ningú sàpiga el que és la malaltia o de què tracta, però el que ja és força trist és que encara avui en dia hi hagi molts metges que no la coneguin. De les entrevistes es pot destacar que en la primera generació de la família G. encara no havia aparegut aquest concepte a Espanya, i l'única explicació que els donaven era que es tractava de maldestres patològics. A la segona generació tampoc els van saber detectar la malaltia perquè no tenien ni idea de què era, i va ser a partir dels anys noranta quan el concepte ja començava a estar força clar. Però tot i així, pel que fa a l'última generació, encara que coneguin la malaltia, hi ha certs doctors que encara no saben l'abast que té; concretament, al familiar Z_2 un doctor li va dir que es dediqués a la vida intel·lectual a causa de la seva malaltia.

©Universitat de Barcelona

Edusfarm 7 (2014), 127-142
ISSN: 1886-6271

Estudi de mercat per al tractament del Charcot-Marie-Tooth

Per al desenvolupament d'aquest apartat s'ha realitzat la cerca bibliogràfica de pàgines web de tipus especialitzat, com són Pubmed, Cochrane i les pàgines oficials de l'EMA i l'FDA, tal com s'ha esmentat anteriorment a l'apartat de metodologia. L'objectiu d'aquesta cerca ha estat trobar un medicament, un assaig clínic o un producte sanitari d'eficàcia demostrada que sigui capaç d'eradicar per complet la malaltia o, si més no, que alleugi els símptomes, aconseguint així una millora en la qualitat de vida.

6. Resultats

	Objectius	Material i mètodes	Resultats	Conclusions
Tractament quirúrgic (Kołodziej, 2013)	L'estudi va ser avaluar les tècniques quirúrgiques actuals en el tractament del peu buit en adults.	Anàlisi retrospectiva de 14 pacients d'una edat mitjana de cinquanta-tres anys que presentaven la malaltia del peu buit avançada, tractats quirúrgicament i amb seguiment els 24 mesos següents.	Després del tractament quirúrgic va augmentar la puntuació AOFAS; per tant, es va aconseguir una reducció del dolor.	En el tractament quirúrgic cal seguir un procés per etapes i no seguir un esquema rígid. Cal que el cirurgià estigui familiaritzat amb una sèrie de tècniques per corregir la deformitat òssia.
Teràpia ocupacional (Matyjasik-Liggett i Wittman, 2013)	Investigar els serveis de la teràpia ocupacional en persones amb el CMT.	Es va fer una enquesta en línia en què hi van participar 115 persones dels Estats Units i d'altres set països.	La majoria de persones que varen rebre teràpia ocupacional no van millorar la seva qualitat de vida, però recomanarien els serveis i la tornarien a fer. Dels que no la van rebre, van opinar que es beneficiarien d'un servei de teràpia ocupacional.	Els resultats suggereixen que els serveis de teràpia ocupacional no estan sent ben utilitzats per a aquesta població.
Rehabilitació (Padua *et al*., 2014)	Avaluar la percepció de pacients i de familiars/cuidadors sobre l'accés a rehabilitació i sobre els beneficis d'aquesta.	Enquesta observacional a pacients amb CMT i a familiars/cuidadors.	Els pacients noten benefici físic i mental, però creuen que no és el millor programa per a la rehabilitació de la seva patologia. Familiars/cuidadors no estan segurs que la rehabilitació sigui efectiva, perquè els beneficis són massa petits i sols poden ser captats pel pacient.	Es mostra una falta de consens enfront de la rehabilitació.

continua a la pàgina següent

©Universitat de Barcelona

continuació

Teràpia gènica (Zarife Sahenkst *et al*., 2013)	Observar la viabilitat d'aplicar neurotrofina-3 (NT-3) mitjançant la teràpia gènica.	Ús de virus adenoassociats (AAV) al múscul per alliberar l'NT-3.	Es va observar una millora de la funció motora, histopatològica i electrofisiològica dels nervis perifèrics. A més, es va establir una dosi terapèutica i es va trobar un promotor específic del múscul per aconseguir un alliberament sostingut de NT-3.	Aquest estudi serveix com a guia per a futurs assajos clínics sobre el CMT-1A, amb potencial per tractar altres malalties nervioses, ja que s'obté una regeneració de la zona nerviosa afectada.
Assaig in vitro (Nobbio *et al*., 2014)	Veure els efectes in vitro que presenta la diadenosina homodinucleòtida (P18).	Analitzar mitjançant reguladors coneguts si P18 es comporta com un antagonista del receptor P2X7, reduint així el Ca^{2+} intracel·lular en cèl·lules de Schwann i si és agonista de P2Y11 que indueix la producció d'AMPc.	Es corrobora que és agonista del receptor P2X7 perquè augmenta l'expressió de la proteïna de la mielina 0 i augmenta la producció de mielina. A més, es va apreciar una disminució del dany axonal.	Aquests resultats suggereixen que antagonistes de P2X7 i un augment d'AMPc intracel·lular poden ser una bona estratègia terapèutica dirigida a corregir els trastorns moleculars que causen el CMT 1A.
Assaig in vivo (Pareyson *et al.*, 2011)	Fer un assaig multicèntric de dos anys per provar l'eficàcia i la tolerabilitat de l'àcid ascòrbic en pacients amb CMT 1A.	241 pacients adults d'entre divuit i setanta anys amb CMT 1A es van assignar a l'atzar per rebre 1,5g/dia d'àcid ascòrbic per via oral o placebo durant 24 mesos. Els pacients, els metges que donaven el tractament i els metges que avaluaven els resultats van ser cegats a l'assignació del tractament.	Tant la puntuació de neuropatia com la mitjana d'empitjorament en els pacients tractats amb àcid ascòrbic i placebo va ser semblant, és a dir, no hi va haver diferències significatives entre ambdós grups.	La suplementació amb àcid ascòrbic no va tenir efecte significatiu sobre la neuropatia en comparació amb el placebo després de dos anys, la qual cosa suggereix que no hi ha evidències per donar suport al tractament amb àcid ascòrbic. També s'ha provat augmentar la dosi (1 g dos cops al dia [Verhamme *et al*., 2009] i 4 g/dia [Lewis *et al.*, 2013]). Però tampoc hi va haver diferències significatives que fessin pensar que l'àcid ascòrbic fos el tractament adient per al CMT 1A en adults.

©Universitat de Barcelona

Edusfarm 7 *(2014), 127-142*
ISSN: 1886-6271

7. Discussió

Després d'aquesta cerca bibliogràfica s'aprecia una gran realitat, i és que encara no existeix cap tractament farmacològic al mercat que sigui capaç de revertir ni reduir els efectes degeneratius del sistema nerviós perifèric que causa el Charcot-Marie-Tooth.

La via que semblava la panacea i que ha centrat molts esforços ha estat el tractament amb àcid ascòrbic, però s'ha vist que no presenta cap efecte significatiu.

Una altra via de creixement en veure que encara no hi ha cap cura és la que es distancia de l'àmbit estrictament farmacèutic. És el que tocaria àmbits com la cirurgia, la rehabilitació o la teràpia ocupacional, que tenen una utilitat de caràcter mínimament pal·liatiu però que en cap cas aturen el desenvolupament de la malaltia, i sols endarreireixen el desenvolupament dels símptomes.

Una branca on es podria emfatitzar és la de la teràpia molecular o gènica, on s'augura un bon futur, ja que, tal com diuen Harel i Lupski (2014), l'aparició de les tecnologies de seqüenciació de pròxima generació ofereix oportunitats en la investigació i en l'àmbit clínic per al descobriment de gens i una major comprensió i diagnòstic molecular. Tot i que actualment el tractament es principalment de suport, els avenços en aquest camp són molt prometedors, ja que així es va descobrir la base molecular del CMT.

Finalment, pel que fa a la cerca d'un tractament per al Charcot-Marie-Tooth cal dir que hi ha hagut una gran evolució en els últims anys, tal com es pot veure en l'article publicat per Young P *et al*. (2008) en què es diu que els tractaments procuren millorar el deteriorament motor i les alteracions sensorials, ja que els assajos específics són estranys.

L'objectiu d'aquest estudi va ser revisar tots els estudis aleatoris o quasi aleatoris de qualsevol tractament per a la malaltia del CMT; es van fer cerques en els assajos de Cochrane Neuromuscular Disease Group, MEDLINE (gener del 1966-agost del 2007), EMBASE (gener del 1980-agost del 2007) i LILACS (gener del 1982-agost del 2007).

Sols un assaig amb vuit participants va complir tots els criteris d'inclusió. En aquest assaig, els quatre participants tractats amb neurotrofina-3 van tenir una major millora després de sis mesos en la puntuació de la Neuropathy Impairmen.

Petits assajos d'entrenament, de monohidrat de creatina, ortesi i injeccions de gangliòsids de cervell boví purificat no van mostrar beneficis significatius en persones amb CMT 1 o CMT 2.

És a dir, que sols un assaig de neurotrofina-3 va mostrar un benefici menor, però no es pot detectar un benefici o perjudici moderat; per tant, necessita ser reproduït en un assaig més gran.

Assajos clínics més amplis són necessaris per a qualsevol forma d'intervenció farmacològica, així com qualsevol tipus d'intervenció física. A més, les mesures del resultat deuen incloure una escala composta validada, com l'escala de la neuropatia de Charcot-Marie-Tooth.

8. Conclusions

1. S'ha observat un desconeixement total d'aquesta malaltia tant per part de la societat com per part dels metges; és el que se'n podria dir una malaltia moderna, tot i que ja fa molts anys que va ser descoberta.
2. Dins l'estudi comparatiu es pot constatar que a mesura que passen els anys els símptomes es fan més greus i n'apareixen d'altres, com per exemple: el pont dels peus

©Universitat de Barcelona

s'accentua, augmenta el volum dels nervis i els talons dels peus es torcen cap endins.
3. També s'observen altres aspectes, com que els símptomes de la malaltia afecten molt més l'home que no pas la dona, ja que els homes tenen més tendència a desenvolupar els símptomes externs que no pas les dones; a més, la malaltia és més greu al camp que a la ciutat.
4. Es constata la importància de tenir cura dels peus, com per exemple utilitzant un bon calçat o bé plantilles i visites mèdiques anuals, perquè si no els símptomes empitjoren considerablement.
5. El grau de malformació dels peus condiciona fer una vida més o menys normal, tot i que hi ha determinats casos en què això no és així.
6. Finalment, pel que fa a l'estudi de mercat per al tractament del Charcot-Marie-Tooth, s'arriba a la conclusió que es preveia, i és que encara no hi ha cap fàrmac al mercat ni cap en procés de desenvolupament. A més, tampoc hi ha cap tècnica que eradiqui la malaltia en la seva totalitat, ja sigui un tractament quirúrgic, un procés de rehabilitació o un producte sanitari eficaç, com es podria pensar de les plantilles. Tots aquests mètodes sols serveixen per alleujar el desgast diari dels peus o bé per endarrerir el desenvolupament simptomàtic de la malaltia.
7. Ha sorprès negativament el poc avenç que ha experimentat la cerca d'una solució per a aquesta malaltia, ja que fins al 2007 encara no hi havia cap finestra oberta cap on poder centrar els esforços. Això fa pensar que, en ser una malaltia tan poc freqüent mundialment, no interessa centrar els recursos econòmics en la cerca i el desenvolupament d'una solució definitiva, ja que no reportaria els beneficis necessaris per considerar-se una prioritat per part de l'empresa.
8. El que sí que es pot destacar és que finalment es veu una possible llum al final del túnel, i aquesta és el gran desenvolupament tecnològic que s'ha experimentat en els últims anys, que permet elaborar estudis exhaustius sense que això suposi un desgast econòmic important.

9. Bibliografia

Berciano, J., Combarros, O. (2003) «Hereditary neuropathy». *Curr Opin Neuro*, 16, pp. 613-622.

Berciano, J., Combarros, O., Figols, J. (1986). *Hereditary motor and sensory neuropathy type II. Clinicopathological study of a family. Brain 109: 897-914.* Servicio de Neurología, Hospital Marqués de Valdevilla, Santander. Disponible a: http://www.uninet.edu/neurocon/congreso-1/conferencias/neuromuscular-4.html [accés 17.3.2014].

Charcot, J. M., Marie, P. (1886) «Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive, souvent familiale, debutant par les pieds et les jambes atteignant plus tard les mains». *Revue de Médicine* (París), 6, pp. 97-138.

Davis, C. J. F., Bradley, W.G, Madrid, R. (1978) «The peroneal muscular atrophy syndrome (clinical, genetic, electrophysiological and nerve biopsy studies)». *J Genet Hum*, 26, pp. 311-349.

Dejerine, J., Sottas, J. (1893) «Sur la nevrité interstielle, hypertrophique et progressive de l'enfance». *Comptes Rendus de la Societé de Biologie*, 45, pp. 63-96.

Dyck, P. J., Lambert, E. H. (1968). «Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies». *Arch Neurol,* 18, pp. 603-618.

©Universitat de Barcelona

Harel, T., Lupski, J. R. (2014) *Charcot-Marie-Tooth disease and pathways to molecular based therapies*. Department of Molecular and Human Genetics. Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24697164 [accés 6.7.2014].

Humberstone, P. M. (1972) «Nerve conduction studies in Charcot-Marie-Tooth disease». *Acta Neurol Scand,* 48, pp. 176-190.

Kołodziej, Ł., Dobiecki, K., Sadlik, B. (2013). *Surgical treatment of advanced, stiff neurologic cavovarus foot in adults*. University and Hospital Department of Orthopaedics, Traumatology and Oncology of the Musculoskeletal System, Pomeranian Medical University, Szczecin. Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24431270 [accés 5.6.2014].

Lapresle, J., Salisachs, P. (1973) «Onion bulbs in a nerve biopsy specimen from an original case of Roussy-Lévy disease». *Arch neurol*, 29, pp. 346-348.

Lewis, R.A.,[1] McDermott, M. P., Herrmann, D. N., Hoke, A., Clawson, L. L., Siskind, C., Feely, sm, Miller, L. J., Barohn, R. J., Smith, P., Luebbe, E., Wu, X., Shy, M. E., Muscle Study Group (2013). *High-dosage ascorbic acid treatment in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: results of a randomized, double-masked, controlled trial.* Department of Neurology, Wayne State University, Detroit, Michigan, USA. Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23797954 [accés 8.5.2014].

Matyjasik-Liggett, M., Wittman, P. (2013) *The utilization of occupational therapy services for persons with Charcot-Marie-Tooth disease.* Department of Neurosciences, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics and Mother and Child Sciences and CEBR, University of Genova, Gènova. Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23855609 [accés 5.5.2014].

Nicholson, G. (2006) «The dominantly inherited motor and sensory neuropathies». *Muscle Nerve*, 33, pp. 589-597.

Nobbio, L., Visigalli, D., Mannino, E., Fiorese, F., Kassack, M.U., Sturla, L., Prada, V., De Flora, A., Zocchi, E., Bruzzone, S., Schenone, A. (2014) *The diadenosine homodinucleotide P18 improves in vitro myelination in experimental Charcot-Marie-Tooth type 1A.* University of St. Augustine for Health Sciences, St. Augustine, USA. Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23959806 [accés 7.5.2014].

Padua, L., Pazzaglia, C., Schenone, A., Ferraro, F., Biroli, A., Esposito, C., Pareysonv, D. (2014) *Rehabilitation for Charcot Marie tooth: a survey study of patients and familiar/caregiver perspective and perception of efficacy and needs. Department of Neuroscience, Don Carlo Gnocchi Onlus Foundation.* Milan, Italy. Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24285024 [accés 5.5.2014].

Pareyson, D., Reilly, M. M., Schenone, A., Fabrizi, G. M., Cavallaro, T., Santoro, L., Vita, G., Quattrone, A., Padua, L., Gemignani, F., Visioli, F., Laurà, M., Radice, D., Calabrese, D., Hughes, R. A., Solari, A. (2011) *Ascorbic acid in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL and CMT-TRAUK): a double-blind randomised trial.* Neurology, Clinic of Central and Peripheral Degenerative Neuropathies Unit, Department of Clinical Neurosciences, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Foundation, Carlo Besta Neurological Institute, Milan, Italy. Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21393063 [accés 8.5.2014].

Roussy, G., Lévy, G. (1926) «Sept cas d'une maladie familiale particulière». *Rev Neurol* (Paris), 1, pp. 427-450.

Salisachs, P. (1974) «Wide spectrum of motor conduction velocity in Charcot-Marie-Tooth disease. An anatomophysiological interpretation». *J Neurol Sci*, 23, pp. 25-31.

Sevilla, T. (2000) *Genética de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1, de las neuropatias focales hereditarias y de las neuropatias hereditarias motoras distales.* Hospital Universitari La Fe de Valencia. Disponible a: http://www.uninet.edu/neurocon/congreso-1/conferencias/neuromuscular-3.html [accés 24.4.2014].

Verhamme, C., De Haan, R. J., Vermeulen, M., Baas, F., De Visser, M., Van Schaik, I. N. (2009). *Oral high dose ascorbic acid treatment for one year in young CMT1A patients: a randomised,*

©Universitat de Barcelona

double-blind, placebo-controlled phase II trial. Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Academic Medical Centre, University of Amsterdam. Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19909499 [accés 8.5.2014].

Young, P., De Jonghe, P., Stögbauer, F., Butterfass-Bahloul, T. (2008) *Treatment for Charcot-Marie-Tooth disease*. The Cochrane library, Issue I. Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254090 [accés 9.5.2014].

Sahenk, Z., Galloway, G., Reed Clark, K., Malik, V., R. Rodino-Klapac, L., K. Kaspar, B., Chen, L., Braganza, C., Montgomery C., R. Mendell, J. (2013) *AAV1.NT-3 Gene Therapy for Charcot-Marie-Tooth Neuropathy.* Department of Pediatrics, neurology and pathology, The Ohio State University/Nationwide Children's Hospital, Columbus. Disponible: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24162799 [accés 6.5.2014].

©Universitat de Barcelona