

G.M. Fabrizi · N. Rizzuto

## Neuropatie di Charcot-Marie-Tooth: inquadramento clinico e genetico

**Riassunto** I progressi della genetica molecolare nel campo delle neuropatie ereditarie hanno fornito degli strumenti preziosi per la diagnosi della neuropatia di Charcot-Marie-Tooth (CMT), della neuropatia con predisposizione alle paralisi da compressione (HNPP) e della sindrome di Dejerine-Sottas (DSS). L'elevata prevalenza di queste malattie (20-40:100.000) e il fatto che, benché generalmente dominanti, esse ricorrano spesso in forma sporadica in associazione a mutazioni *de novo*, fanno sì che le neuropatie genetiche entrino frequentemente nella diagnosi differenziale di un numero di neuropatie sporadiche croniche dell'infanzia e dell'età adulta. D'altra parte, la notevole eterogeneità genetica e la complessità delle metodiche e delle tecniche di indagine molecolare ha rafforzato, anziché diminuito, il ruolo diagnostico della neurofisiologia e, in casi selezionati, dello studio patologico della biopsia di nervo. Presentiamo qui un inquadramento clinico e genetico, soffermandoci sulle principali correlazioni genotipo-fenotipo.

**Parole chiave** Neuropatia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) · Neuropatia con predisposizione alle paralisi da compressione (HNPP) · Sindrome di Dejerine-Sottas (DSS) · *PMP22* · *P0* · *Cx32* · *Egr2*

I disordini genetici che colpiscono selettivamente il nervo periferico costituiscono le malattie ereditarie di gran lunga più frequenti del sistema neuromuscolare, con una prevalenza complessiva di 20-40:100 000 [1]. In era pre-molecolare, furono distinte su una base clinica le neuropatie ereditarie motorie-sensitive (HMSN), il gruppo epidemiologicamente più rilevante, le neuropatie ereditarie sensitivo-autonomiche (HSAN) e le neuropatie ereditarie motorie (HMN); si riconobbero inoltre due forme di neuropatie focali ricorrenti, quali la neuropatia ereditaria con predisposizione alle paralisi da compressione (HNPP) e l'amiotrofia neuralgica (HNA) con predilezione del plesso brachiale. Ciascuno di questi gruppi fu suddiviso ulteriormente secondo criteri genetici, elettrofisiologici e patologici [2].

Considerando le HMSN, la neuropatia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) rappresenta il prototipo clinico di questo gruppo essendo caratterizzata da: ereditarietà autosomica dominante, esordio nella prima-seconda decade, ipostenia/ipotrofia dei muscoli distali degli arti con preminente coinvolgimento dei peronei (atrofia peroneale) e piede cavo, modesta ipoestesia distale, diminuzione/assenza dei riflessi profondi ed evoluzione lentamente progressiva compatibile con una discreta autonomia motoria. L'elettrofisiologia distingue la CMT di tipo 1 (CMT1 o HMSN1), che si manifesta con diminuzione uniforme delle velocità di conduzione nervosa motoria e sensitiva (MNCV, SNCV), dalla CMT di tipo 2 (CMT2 o HMSN2), che mostra una riduzione dei potenziali d'azione motoria e sensitivi (CMAP, SNAP) e risparmio relativo delle NCV. La distinzione elettrofisiologica correla alla biopsia di nervo surale con due quadri patologici diversi: la CMT1 è una neuropatia ipertrofica demielinizzante; la CMT2 è una neuropatia assonale [2]. Una terza forma di CMT, che si distingue per il tipo di ereditarietà dominante legata al cromosoma X (CMTX), è emersa epidemiologicamente solo con l'avvento della genetica molecolare; d'altronde, il riconoscimento del particolare tipo di ereditarietà non è immediato e la CMTX può essere esclusa solo se nella famiglia è documentabile la trasmis-

sione da maschio a maschio ovvero sospettata, se gli individui di sesso femminile sono meno gravemente affetti rispetto a quelli di sesso maschile [3].

Per completare il quadro delle HMSN, la sindrome di Dejerine-Sottas (DSS o HMSN-III) comprende neuropatie sensitivo-motorie, che si manifestano generalmente in forma sporadica, con esordio congenito o nella prima infanzia, e con grave evoluzione caratterizzata da ritardo nell'acquisizione delle tappe dello sviluppo motorio, ipostenia/ipotrofia marcate e generalizzate; ipoestesia distale, atassia sensitiva, areflessia, deformità scheletriche con piede cavo e cifoscoliosi; le MNCV sono marcatamente rallentate sotto i 12-10 m/s o non rilevabili; la biopsia del nervo surale mostra un quadro di de-ipomielinizzazione ipertrofica, ovvero di ipoamielinizzazione, configurando in quest'ultimo caso la neuropatia ipomielinizzante congenita (CHN) [2]. Benché sappiamo oggi che la CMT1 e la DSS sono malattie alleliche, sembra opportuno mantenerle separate perché hanno implicazioni cliniche diverse e riflettono nella maggior parte dei casi, meccanismi di patologia molecolare diversi. Per quanto complessa, la classificazione di Dyck si è rivelata estremamente utile sia per il neurologo che per il genetista ed è di uso corrente ancora adesso che è completata la parte più rilevante del puzzle, "correlazioni genotipo-fenotipo", così come riportato nella Tabella 1 [4, 5]. Gli studi di linkage e l'identificazione dei geni causali attraverso l'analisi di posizione o dei geni candidati hanno dimostrato una notevole eterogeneità genetica sia di locus che allelica e, a tutt'oggi, sono noti più di 30 loci e più di 15 geni causali [4, 5, 6]. L'aggiornamento "in tempo reale" dei geni causali e delle mutazioni identificate è consultabile sul sito web <http://mol-gen-www.uia.ac.be/CMTMutations/> del Consorzio Europeo per lo studio della CMT.

Soffermandoci sulle neuropatie ereditarie di sicuro impatto clinico, vale a dire le HMSN e la HNPP ad ereditarietà autosomica dominante; la forma più frequente di HMSN è la CMT1A, causata da una duplicazione submicroscopica di 1.5 megabasi (Mb), in eterozigosi, al cromosoma 17p11.2 e contenente la proteina della mielina periferica di 22 kDa PMP22. PMP22 è localizzata in scarsa quantità nella porzione compatta della guaina mielinica e sembra svolgere almeno una duplice funzione di regolazione della crescita e differenziazione della cellula di Schwann e di molecola strutturale. La duplicazione comporta una trisomia del gene *PMP22*, è di non semplice rivelazione ed è responsabile di una percentuale variabile dal 60% al 90% dei casi di CMT1 così come diagnosticati con criteri più o meno stringenti (elettrofisiologico o elettrofisiologico più patologico). La CMT1A mostra una MNCV motoria al nervo mediano sotto i 38 m/s, ha una penetranza completa ed una notevole variabilità sia intra- che interfamiliare del grado di compromissione clinica; la biopsia del nervo surale, oggi soppiantata in prima battuta diagnostica dalla ricerca della duplicazione, rivela un quadro omogeneo di neuropatia de-remielinizzante ipertrofica, con bulbi di cipolla formati dai processi citopla-

smatici delle cellule di Schwann iperplastiche [7].

La seconda forma per frequenza è la CMTX, causata da mutazioni puntiformi missenso o nonsenso, in emizigosi nei maschi ed in eterozigosi nelle femmine, della proteina connexina 32 (Cx32). Cx32 si localizza nella mielina non compatta dei paranodi e delle incisive di Schmidt-Lanterman, dove costituisce delle *gap-junction* riflesse, che favoriscono gli scambi metabolici e di *signalling* tra le regioni abassiali ed adassiali della cellula di Schwann. Mutazioni di Cx32 si riscontrano dal 6% al 20% dei casi di CMT; generalizzando, si tratta di pazienti di sesso maschile inviati al laboratorio con la diagnosi elettrofisiologica di neuropatia con interessamento delle NCV (CMT1), ovvero di pazienti di sesso femminile inviati con la diagnosi elettrofisiologica di CMT2. L'analisi retrospettiva dei fenotipi associati alle mutazioni di Cx32 permette le seguenti puntualizzazioni. Esistono delle eccezioni alla regola dell'espressione sesso-dipendente della malattia sopra menzionata: pazienti di sesso femminile possono essere gravemente affette, mentre pazienti di sesso maschile possono essere non gravi. Si è soliti affermare che le alterazioni delle NCV hanno caratteristiche intermedie tra quelle della CMT1 e quelle della CMT2. Più precisamente, i maschi presentano un prevalente rallentamento delle NCV, associato ad aumento delle latenze distali (DL) e delle onde F, mentre le femmine hanno una prevalente riduzione dei CMAP; nelle femmine, si riscontrano frequentemente difformità del coinvolgimento tra tronco nervoso e tronco nervoso. Recentemente è stata enfatizzata la possibilità che la CMTX determini in casi particolari, anche di sesso maschile, un rallentamento non uniforme delle velocità di conduzione nei diversi segmenti nervosi, con eccessiva dispersione temporale e a blocchi di conduzione [8]. Un numero crescente di segnalazioni suggerisce che i potenziali acustici del tronco (BAERs) possano indirizzare verso il sospetto di CMTX, dimostrando una compromissione delle vie acustiche sia periferiche che centrali [8]. Il processo patologico primario è descritto ora come demielinizzante ora come assonale; la nostra esperienza, basata su una larga casistica con mutazioni diverse della Cx32, è che la CMTX determini invariabilmente un'assonopatia con un quadro abbastanza suggestivo, dominato da immagini tipo *cluster* di rigenerazione, avvolti da processi schwannici iperplastici, associati a fibre con uniforme riduzione delle lunghezze internodali e da assenza di demielinizzazione florida.

La terza forma di CMT1 per frequenza è la CMT1B, causata da mutazioni puntiformi, missenso o nonsenso, in eterozigosi, della maggiore proteina strutturale della mielina compatta, la proteina zero (P0), che svolge un ruolo cruciale nel coordinare la mielinogenesi e nel compattare la mielina a livello della linea densa maggiore e della linea intraperiodica. Non esistono criteri clinici o elettrofisiologici specifici della CMT1B e d'altra parte la biopsia di nervo dimostra, anche in questa forma, un processo di de-remielinizzazione ipertrofica. Tuttavia, in alcuni casi, la biopsia del

**Tabella 1** Loci e geni della CMT e delle neuropatie correlate

Malattia-Locus	Gene/Cromosoma	Mutazioni
<b>HMSN-I autosomiche dominanti</b>		
CMT1A	PMP22 / 17p11.2-p12	Duplicazione di 1.5 Mb, mutazioni puntiformi (missenso)
CMT1B	P0 / 1q22-q23	Mutazioni puntiformi
CMT1C	?	?
CMT1D	EGR2 / 10q21.1-q22.1	Mutazioni puntiformi
<b>HMSN-I autosomiche recessive</b>		
CMT4A	GDAP1 / 8q13-21.1	Mutazioni puntiformi
CMT4B.1	MTMR2 / 11q22	Mutazioni puntiformi
CMT4B.2	? / 11p15	?
CMT4C	? / 5q31-q33	?
CMT4D / HMSN-L	NDRG1 / 8q24.3	Mutazione puntiforme
CMT4E / HMSN-R	? / 10q21-q22	?
CMT4F	PRX / 19q13.1-q13.3	Mutazioni puntiformi
<b>HMSN-I X-dominanti</b>		
CMT1X	Cx32 / Xq13.1	Mutazioni puntiformi, micro-delezioni/inserzioni
<b>HMSN-II autosomiche dominanti</b>		
CMT2A	KIF1B $\beta$ / 1p35-p36	Mutazioni puntiformi
CMT2B	? / 3q13-q22	?
CMT2C	?	?
CMT2D	? / 7p14-p15	?
CMT2E	NEFL / 8p21	Mutazioni puntiformi
CMT2F	? / 7q11-q21	?
HMSN-P	? / 3q13.1	?
<b>HMSN-II autosomiche recessive</b>		
CMT2-AR	LMNA / 1q21.2-q21.3	Mutazioni puntiformi
<b>HMSN-II X-legata</b>		
CMT2X	? / Xq24-q26	?
<b>HMSN-III autosomiche dominanti</b>		
DSS/CHN	PMP22 / 17p11.2-p12	Mutazioni puntiformi (missenso)
DSS/CHN	P0 / 1q22-q23	Mutazioni puntiformi
DSS/CHN	EGR2 / 10q21.1-q22.1	Mutazioni puntiformi

Cont. →

Tabella 1 continua

Malattia-Locus	Gene/Cromosoma	Mutazioni
<b>HMSN-III autosomiche recessive</b>		
DSS/CHN	PMP22 / 17p11.2-p12	Mutazioni puntiformi (missenso)
DSS/CHN	P0 / 1q22-q23	Mutazioni puntiformi
DSS/CHN	EGR2 / 10q21.1-q22.1	Mutazioni puntiformi
DSS	PRX / 19q13.1-q13.3	Mutazioni puntiformi
<b>HMN distali autosomiche dominanti</b>		
dHMNI	? / 12q24	?
dHMNV	? / 7p	?
<b>HMN distali autosomiche recessive</b>		
dHMNVI/SMARD	IGHMBP2 / 11q13.2-q13.4	Mutazioni puntiformi
dHMN-J	? / 9p12-p21	?
<b>HSAN autosomiche dominanti</b>		
HSANI	SPTLC / 9q22.1-q22.3	Mutazioni puntiformi
<b>HSAN autosomiche recessive</b>		
HSANII	?	?
HSANIII/s. di Riley-Day	IKBKAP / 9q31	Mutazioni puntiformi
HSANIV/CIPA	NTRK1 / 1q21-q22	Mutazioni puntiformi
HSANV	NTRK1 / 1q21-q22	Mutazioni puntiformi
<b>Neuropatie ricorrenti autosomiche dominanti</b>		
HNPP	PMP22 / 17p11.2-p12	Delezione di 1.5 Mb, mutazioni puntiformi (nonsenso)
HNA	17q25	?
<b>Altre neuropatie</b>		
Neuropatia gigantoassonale	GAN / 16q24.1	Mutazioni puntiformi

*HMSN-L*, Hereditary motor and sensory neuropathy Lom. *HMSN-Russe*; *HMSN-P*, *HMSN* proximal; *HMN-J*, *HMN*-Jerash type; *SMARD*, spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1; *CIPA*, congenital insensitivity to pain, anhidrosis; *PMP22*, peripheral myelin protein 22; *P0*, myelin protein zero; *EGR2*, early growth factor 2; *GDAP1*, ganglioside-induced differentiation-associated protein-1; *MTMR2*, myotubularin-related protein-2; *NDRG1*, N-myc downstream regulated gene 1; *NEFL*, neurofilament-light; *PRX*, periaxin; *IGH MBP2*, immunoglobulin mu-binding protein 2; *LMNA*, lamin A/C encoding gene; *SPTLC*, serine palmitoyltransferase, long chain base subunit 1 gene; *NTRK1*, neurotrophic tyrosine kinase receptor type 1 gene; *IKBKAP*, inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase complex-associated protein; *GAN*, gigaxonin

nervo surale può suggerire l'analisi mutazionale del gene *P0*: infatti, alcune mutazioni puntiformi si associano costantemente ad ispessimenti focali irregolari della guaina mielinica (*outfolding*), mentre altre mutazioni si associano a compattamento della guaina stessa [9].

Casi estremamente rari di CMT1 sono causati da muta-

zioni puntiformi missenso di *PMP22* o del gene *EGR2* (*early growth response 2*), che codifica per un fattore di trascrizione *zinc-finger* della cellula di Schwann. Data l'esiguità della casistica, è davvero impossibile individuare dei criteri che orientino verso l'analisi mutazionale di *PMP22* ed *EGR2*. Alcuni casi possono mostrare peculiarità cliniche o

patologiche che lasciano intravedere o formulare specifici meccanismi molecolari alla luce delle ipotetiche funzioni delle proteine coinvolte e dei domini strutturali e funzionali colpiti dalle mutazioni [10, 11].

La DSS/CHN è causata generalmente da mutazioni puntiformi in eterozigosi di *P0*, *PMP22* ed *EGR2*, solo raramente da mutazioni puntiformi in omozigosi negli stessi geni o nel gene di periaxina (*PRX*) che codifica una proteina espressa nella cellula di Schwann ed impegnata a stabilizzare le interazioni tra la cellula di Schwann e l'assone. Solo eccezionalmente la DSS/CHN è stata associata alla omozigosi della duplicazione di *PMP22* [6, 12, 13].

La HNPP è allelica con la CMT1A, essendo quasi invariabilmente associata alla lesione molecolare reciproca della duplicazione, la delezione di 1.5 Mb al cromosoma 17p11.2, vale a dire alla monosomia di *PMP22*; solo alcuni casi veramente rari, non associati alla delezione 17p11.2, sono causati da mutazioni puntiformi nonsense di *PMP22*. A differenza della CMT1, la HNPP è geneticamente omogenea, non esistendo forme non associate a mutazioni del gene *PMP22*, ma fenotipicamente eterogenea. Il fenotipo classico è caratterizzato da episodi ricorrenti di paralisi periferica, motoria e/o sensitiva, tipicamente non dolorosi e localizzati per lo più nei territori dei nervi peronei, ulnare e del plesso brachiale, spesso precipitati da un trauma minore o dalla compressione; il recupero avviene nell'arco di giorni o settimane ma la paralisi può durare anche per lunghi periodi e sono frequenti le recidive; l'obiettività è in genere scarsa, dimostrando ipostenia e/o ipoestesia, distribuite a seconda del nervo colpito, ipo- o areflessia e, infrequentemente, piede cavo. In un numero discreto di pazienti, la delezione di *PMP22* si associa ad un fenotipo polineuropatico, tipo CMT, senza episodi acuti di paralisi; un 10-15% dei portatori della mutazione rimane asintomatico, suggerendo una penetranza incompleta. La neurofisiologia mostra un rallentamento non uniforme delle NCV, con rallentamento segmentale e talvolta blocchi di conduzione in corrispondenza dei siti di compressione dei nervi ulnare e peroneo e solo un modesto rallentamento nei segmenti distali dell'avambraccio dei nervi mediano ed ulnare; è considerato caratteristico il prolungamento delle latenze motorie distali (DL), spesso sproporzionato rispetto al rallentamento distale delle NCV; sono frequentemente prolungate le latenze delle onde F. I rallentamenti focali delle NCV e il prolungamento delle DL si possono riscontrare già in età pediatrica, in soggetti asintomatici portatori della delezione 17p11.2. Tenendo in considerazione l'omogeneità genetica della malattia, la ricerca della delezione 17p11.2 ha di fatto soppiantato ai fini diagnostici la biopsia di nervo surale, che mostra nei casi tipici il quadro della neuropatia tomaculare, caratterizzato da modesta de-remielinizzazione ed ispessimenti mielinici focali a salicciotto (*tomacula*) in circa il 25% degli internodi; in rari casi con delezione, la biopsia di nervo evidenzia un quadro piuttosto aspecifico di neuropatia de-remielinizzante con scarsi o assenti ispessimenti tomaculari [14].

Per quanto riguarda la CMT2, la cui prevalenza è considerata inferiore rispetto alla CMT1 (3.9-12:100 000), fino a poco tempo fa erano noti solo loci cromosomici e si sottolineavano alcuni aspetti fenotipici ritenuti caratteristici di determinate forme genetiche, ovvero di determinate famiglie. La CMT2B si caratterizza per l'importante coinvolgimento sensitivo, che porta ad ulcerazioni e ad amputazioni delle estremità distali degli arti inferiori, la CMT2C per l'associata paralisi delle corde vocali e la CMT2D per l'esordio della malattia agli arti superiori [15]. È stato dimostrato che la CMT2E è causata da mutazioni puntiformi del gene *NEFL*, che codifica per la catena polipeptidica dei neurofilamenti leggeri; [16] sebbene inizialmente considerate una causa alquanto rara di CMT, diverse mutazioni di *NEFL* sono state poi riscontrate in circa una decina di famiglie in tutto il mondo (nessuna per ora di origine italiana); pertanto dovrebbe essere presa in considerazione l'opportunità di fornire un test molecolare diretto per *NEFL*, nei pazienti con CMT2. Ancor più recentemente, mutazioni del gene *KIF1B* sono state identificate quali difetto genetico della CMT2A, che sembra rappresentare circa un decimo di tutti i casi CMT2 [17]; *KIF1B* codifica per una proteina appartenente alla famiglia delle kinesine, molecole rilevanti per il trasporto assonale, e rappresenta al momento un attraente candidato per poter essere inserito nel ventaglio dei geni da analizzare nelle neuropatie ereditarie assonali croniche. Sebbene non siano entrate nella routine delle CMT2 né l'analisi di *NEFL* e *KIF1B* (diretta o indiretta, tramite i marcatori molecolari associati) né, tantomeno, l'analisi di linkage per quelle forme di CMT2 ancora prive di un gene causale, la diagnosi delle neuropatie ereditarie assonali croniche può prevedere la ricerca di mutazioni nei geni di *Cx32* e *P0*. Abbiamo già discusso dell'espressione fenotipica di *Cx32*. Per quanto riguarda *P0*, ricordiamo qui che un numero crescente di mutazioni missenso è associato ad un fenotipo elettrofisiologico e patologico di neuropatia assonale attraverso meccanismi ancora non chiari; alcune, ma non tutte di queste mutazioni "assonali" di *P0* mostrano note cliniche particolari quali l'esordio in età adulta, l'evoluzione particolarmente grave, l'ipoacusia ed anomalie pupillari (pupilla di Adie o di Argyll-Robertson) [18, 19].

Tutte le forme di CMT o DSS/CHN sopraesposte sono dominanti benché possano manifestarsi sporadicamente, in casi geneticamente isolati, quando siano associate a mutazioni che si originano *de novo*. L'occorrenza *de novo* della duplicazione e della delezione 17p11.2 è stimata rispettivamente intorno al 7% e al 5% di tutti i casi CMT1A duplicati ed HNPP deleti; d'altra parte, le DSS/CHN sono quasi sempre sporadiche ed associate a mutazioni puntiformi *de novo* di *PMP22*, *P0* o *Egr2*. La duplicazione e la delezione sono per lo più di origine paterna e si formano durante la meiosi attraverso un meccanismo di *crossing-over* ineguale, cui la regione 17p11.2 è particolarmente prona perché fiancheggiata da due regioni ripetute, altamente omologhe: dallo

stesso evento di *crossing-over* ineguale si formano un cromosoma 17 con due copie di *PMP22* ed un cromosoma 17 senza alcuna copia di *PMP22*, che si distribuiscono tra gli spermatozoi; poiché solo uno spermatozoo feconda l'ovocita, solo l'uno o l'altro cromosoma è trasmesso alla progenie [20]; la comune genesi molecolare fa prevedere che la CMT1A e la HNPP abbiano la stessa incidenza. Le mutazioni puntiformi di tutti i geni considerati possono originarsi durante la gametogenesi, analogamente alla duplicazione e delezione 17p11.2, ma possono originarsi anche più tardivamente, nello stadio post-zigotico, così come testimoniato dall'esistenza di individui asintomatici che rappresentano dei mosaici somatici e germinali per le mutazioni. L'esistenza di individui sani che sono dei mosaici somatici e germinali e quindi, in un certo senso, dei portatori sani della malattia, va tenuta presente quando si interpreta il tipo di ereditarietà dei *pedigree*; essa può simulare infatti la recessività di mutazioni in realtà dominanti e, se pur riconosciuta, pone dei problemi nel calcolare il rischio di ricorrenza ai fini del *counselling* genetico [21].

## Bibliografia

- Emery AEH (1991) Population frequencies of inherited neuromuscular diseases – a world survey. *Neuromusc Disord* 1:19-29
- Dyck PJ (1975) Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory, and autonomic neurons. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH (eds) *Peripheral Neuropathy*. WB Saunders, Philadelphia, London, pp 1600-1655
- Lewis RA (2000) The challenge of CMTX and connexin 32 mutations. *Muscle Nerve* 23:147-149
- Meulemann J, Timmerman V, Nelis E, De Jonghe P (2000) Molecular genetics of inherited peripheral neuropathies: who are the actors? *Acta Neurol Belg* 100:171-180
- Crespi V, Fabrizi GM, Mandich P, Pareyson D, Salvi F, Santoro L, Schenone A, Taroni F (1999) Guidelines for the diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies. Ad hoc working group of the peripheral nervous system study group, Italian Neurological Society. *Ital J Neurol Sci* 20:207-216
- Boerkoel CF, Takashima H, Garcia CA, Olney RK, Johnson J, Berry K, Russo P, Kennedy S, Teebi AS, Scavina M, Williams LL, Mancias P, Butler II, Krajewski K, Shy M, Lupski JR (2002) Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: mutation distribution and genotype-phenotype correlation. *Ann Neurol* 51:190-201
- Fabrizi GM, Simonati A, Morbin M, Cavallaro T, Taioli F, Benedetti MD, Edomi P, Rizzuto N (1998) Clinical and pathological correlations in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1A with the 17p11.2p12 duplication: a cross-sectional morphometric and immunohistochemical study in twenty cases. *Muscle Nerve* 21:869-877
- Lewis RA, Sumner AJ, Shy ME (2000) Electrophysiological features of inherited demyelinating neuropathies: a reappraisal in the era of molecular diagnosis. *Muscle Nerve* 23:1472-1487
- Fabrizi GM, Taioli F, Cavallaro T, Rigatelli F, Simonati A, Mariani G, Perrone P, Rizzuto N (2000) Focally folded myelin in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1B with Ser49Leu in the myelin protein zero. *Acta Neuropathologica* 100:299-304
- Pareyson D, Taroni F, Botti S, Morbin M, Baratta S, Lauria G, Ciano C, Sghirlanzoni A (2000) Cranial nerve involvement in CMT disease type 1 due to early growth response 2 gene mutation. *Neurology* 54:1696-1698
- Fabrizi GM, Simonati A, Taioli F, Cavallaro T, Ferrarini M, Mostacciolo ML, Rizzuto N (2000) PMP2 related congenital hypomyelination neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:123-126
- Simonati A, Fabrizi GM, Taioli F, Polo A, Cerini R, Rizzuto N (2002) Dejerine-Sottas neuropathy with multiple nerve roots enlargement and hypomyelination associated with a missense mutation of the transmembrane domain of MPZ/P0 (in stampa)
- Mandich P, Mancardi GL, Varese A, Soriani S, Di Maria E, Bellone E, Bado M, Gross L, Windebank AJ, Ajamr F, Schenone A (1999) Congenital hypomyelination due to myelin protein zero Q215X mutation. *Ann Neurol* 45:676-678
- Pareyson D, Scaiola V, Taroni F, Botti S, Lorenzetti D, Solari A, Ciano C, Sghirlanzoni A (1996) Phenotypic heterogeneity in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies associated with chromosome 17p11.2-12 deletion. *Neurology* 46:1133-1137
- De Jonghe P, Timmerman, Van Broeckhoven C (1998) Second workshop of the European CMT Consortium: 53rd ENMC International workshop on classification and diagnostic guidelines for Charcot-Marie-Tooth type 2 (CMT2-HMSN II) and distal hereditary motor neuropathy (distal HMN – Spinal CMT). *Neuromusc Disord* 8:426-431
- Mersyanova IV, Perepelov AV, Polyakov AV, Sitnikov VF, Dadali EL, Oparin RB, Petrin AN, Evgrafov OV (2000) A new variant of Charcot-Marie-Tooth disease type 2 is probably the result of a mutation in the neurofilament-light gene. *Am J Hum Genet* 67:37-46
- Zhao C, Takita J, Tanaka Y, Setou M, Nakagawa T, Takeda S, Yang HW, Terada S, Nakata T, Takei Y, Saito M, Tsuji S, Hayashi Y, Hirokawa N (2001) Charcot-Marie-Tooth disease type 2A caused by mutation in a microtubule motor KIF1Bb. *Cell* 105:587-597
- Marrosu MG, Vaccargiu S, Marrosu G, Vannelli A, Cianchetti C, Muntoni F (1997) Charcot-Marie-Tooth disease type 2 associated with mutation of the myelin protein zero gene. *Neurology* 50:1397-1401
- Misu K, Yoshikawa T, Shikama Y, Awaki E, Yamamoto M, Hattori N, Hirayama M, Takegami T, Nakashima K, Sobue G (2000) An axonal form of Charcot-Marie-Tooth disease sho-

- wing distinctive features in association with mutations in the peripheral myelin protein zero gene (Thr124Met or Asp75Val). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:806-811
20. Reiter LT, Murakami T, Koeuth T, Pentao L, Muzny DM, Gibbs RA, Lupski JR (1996) A recombination hotspot responsible for two inherited peripheral neuropathies is located near a mariner transposon-like element. *Nat Genet* 12:288-297
21. Fabrizi GM, Ferrarini M, Cavallaro T, Jarre L, Polo A, Rizzuto N (2001) A somatic and germline mosaic mutation in MPZ/P0 mimics recessive inheritance of CMT1B. *Neurology* 57:101-105