

D. Pareyson · V. Scaiola · C. Ciano · G. Lauria · A. Sghirlanzoni · F. Taroni

## Neuropatie di Charcot-Marie-Tooth: rivisitazione della neurofisiopatologia nell'era della genetica molecolare

**Riassunto** Lo studio della conduzione nervosa è importante per la diagnosi, la classificazione e la comprensione della fisiopatologia delle neuropatie ereditarie. Nell'era genetica-molecolare è necessario riesaminare le conoscenze neurofisiologiche in relazione alle diverse mutazioni geniche. Hanno ormai importanti eccezioni, di cui è necessario tenere conto nell'approccio diagnostico, assunti storici quali: a) la suddivisione netta in forme demielinizzanti e assonali; b) la presenza di rallentamento diffuso e omogeneo della conduzione nervosa nelle neuropatie genetiche; c) la corrispondenza tra riduzione della conduzione e patologia primitivamente mielinica e tra conduzione normale e assonopatia primitiva. Esempi sono: la forma X-linked di malattia di Charcot-Marie-Tooth, da mutazione del gene mielinico connessina 32, che ha spesso velocità di conduzione intermedie, alterazioni asimmetriche, e una importante assonopatia; la neuropatia tomaculare, che causa rallentamenti focali della conduzione ai siti di entrapment; la forma assonale CMT2, che può essere causata da mutazioni del gene della proteina della mielina compatta P0.

**Parole chiave** Malattia di Charcot-Marie-Tooth · CMT1A · CMTX · CMT2 · HNPP · Velocità di conduzione

D. Pareyson (✉) · V. Scaiola · C. Ciano · G. Lauria · A. Sghirlanzoni · F. Taroni  
Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta"  
Via Celoria 11, I-20133 Milano

### Dati storici

Negli anni '60 l'applicazione dello studio delle velocità di conduzione e dell'esame elettromiografico allo studio delle neuropatie ereditarie ha permesso di porre le basi per una loro classificazione razionale e, insieme alla neuropatologia, di iniziare a comprenderne i meccanismi fisiopatologici. Tra la fine degli anni '60 e la prima metà degli anni '70 Dyck, Lambert e Thomas hanno infatti suddiviso la malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) in due gruppi fondamentali: la forma demielinizzante CMT1 o HMSN I (hereditary motor and sensory neuropathy), caratterizzata da una marcata riduzione delle velocità di conduzione nervose (VCN), e la forma assonale o neuronale CMT2 o HMSN II, in cui viceversa le VCN sono conservate o solo lievemente ridotte [1, 2]. Il dato elettrofisiologico, suffragato da quello neuropatologico, permise di concludere che la mielina era il sito primario di lesione nella CMT1 mentre la CMT2 era una assonopatia primitiva. Negli anni successivi queste osservazioni furono chiaramente confermate e per convenzione si definì che nella CMT1 le velocità di conduzione motorie (VCM) sono ridotte al di sotto dei 38 m/s, mentre nella CMT2 le VCM rimangono superiori a 38 m/s nei tronchi nervosi degli arti superiori [1–3]. Apparve chiaro anche che vi era un sottogruppo di pazienti con VCM intermedie tra i valori osservati nella CMT1 e quelli della CMT2 (CMT intermedi), ed un altro tipo di CMT puramente motorio, la forma spinale, caratterizzata dall'assenza di coinvolgimento sensitivo dal punto di vista clinico, elettrofisiologico e neuropatologico [1–3]. Successivamente Lewis e Sumner osservarono che nelle neuropatie ereditarie ipertrofiche CMT1 e nella malattia di Dejerine-Sottas (DSD) il rallentamento delle velocità di conduzione è uniforme e diffuso, mentre nelle neuropatie infiammatorie acquisite è disomogeneo, asimmetrico e caratterizzato da blocchi parziali di conduzione [4].

## Situazione attuale

A distanza di oltre 20 anni, in piena rivoluzione genetica-molecolare, molte di queste osservazioni mantengono la loro validità, ma è necessaria una reinterpretazione e una rivisitazione dei dati elettrofisiologici alla luce delle attuali conoscenze molecolari. L'esame elettrofisiologico costituisce ancora un cardine fondamentale dell'iter diagnostico, e, insieme alla definizione del fenotipo clinico e delle modalità di trasmissione della malattia, è indispensabile per orientare correttamente la successiva analisi molecolare [5].

La suddivisione in CMT1 e CMT2 è ancora fondamentalmente valida, ed è quindi utile nell'approccio diagnostico mantenere la suddivisione tra VCM <38 m/s e >38 m/s agli arti superiori, ma è evidente che c'è una eterogeneità di comportamento all'interno delle due categorie, che riflette anche una eterogeneità genetica nelle due forme.

Inoltre si è scoperto che la forma X-linked CMTX, associata a mutazioni della connessina-32 (Cx32), rende conto della maggior parte dei casi con VCM intermedie [6–8]. La presenza di forme intermedie è ulteriormente confermata dalla scoperta dell'associazione tra malattia e due nuovi loci genici in famiglie con VCM intermedie [9].

È in parte venuto meno anche l'assioma VCN ridotte = patologia primitivamente mielinica e VCN conservate = patologia primitivamente assonale: la Cx32 infatti è una proteina della mielina non compatta ma nella CMTX la biopsia nervosa è caratterizzata principalmente da alterazioni assionali e nelle femmine portatrici le VCN sono spesso normali [3, 6–8]. Sono ormai numerose anche le famiglie riportate con fenotipo CMT2 associato a mutazioni nel gene codificante per la P0, una proteina della mielina compatta [3, 10].

Appare chiaro infine che ha importanti eccezioni anche l'assunto che le neuropatie genetiche hanno rallentamento di conduzione omogeneo e diffuso: nella CMTX le alterazioni sono spesso non uniformi tra diversi tronchi nervosi e anche lungo il decorso dei singoli nervi, e possono esservi anche blocchi di conduzione e una eccessiva dispersione temporale [7, 11]; inoltre la neuropatia ereditaria con predisposizione alle paralisi da compressione (HNPP) è per definizione caratterizzata da rallentamenti focali della conduzione ai comuni siti di entrapment [12–14].

È necessario quindi un approccio razionale alla diagnosi elettrofisiologica che tenga conto dei dati storici fondamentali e delle possibili eccezioni emergenti.

## Approccio diagnostico

Affronteremo quindi la diagnosi neurofisiologica della malattia di Charcot-Marie-Tooth e delle neuropatie correlate, la malattia di Dejerine-Sottas, la ipomielinizzazione congenita (CH), la neuropatia ereditaria con predisposizione

alle paralisi da compressione. L'esame elettrofisiologico del paziente deve essere preceduto dal corretto inquadramento del fenotipo clinico (CMT, DSD, CH, HNPP) e dalla valutazione delle modalità di trasmissione (autosomica dominante, legata al cromosoma X, autosomica recessiva, casi sporadici). L'insieme di questi dati permette di indirizzare meglio l'indagine elettrofisiologica e quindi di orientare correttamente la successiva indagine molecolare [5].

Lo studio elettroneuronografico è particolarmente importante e deve essere mirato alla definizione della presenza e della entità delle alterazioni della conduzione nervosa. È anche essenziale studiare il pattern del rallentamento della conduzione, se omogeneo e diffuso sui vari tronchi nervosi e in sede prossimale e distale, o invece asimmetrico e non uniforme, con blocchi di conduzione o desincronizzazione. Un esame completo deve quindi comprendere lo studio dei tronchi nervosi degli arti superiori (in quanto il criterio differenziale di VCM < o >38 m/s è riferito agli arti superiori) e inferiori, dei nervi motori e sensitivi, dell'onda F. Se si sospetta la diagnosi di HNPP è necessario esplorare i comuni siti di entrapment [5].

## Diagnosi differenziale tra neuropatie ereditarie (Tab. 1)

Un rallentamento diffuso e omogeneo delle velocità di conduzione motorie e sensitive (VCM e VCS), al di sotto del valore di 38 m/s agli arti superiori, è fortemente suggestivo di diagnosi di CMT1. Un rallentamento diffuso e omogeneo ma inferiore ai 12 m/s può essere ancora compatibile con la diagnosi di CMT1, ma è necessario considerare anche l'ipotesi diagnostica di DSD (in particolare se la neuropatia è grave e ad esordio precoce). La presenza di VCM normali o solo lievemente rallentate (>38 m/s agli arti superiori) indica invece la diagnosi di CMT2. Se però non c'è nessuna alterazione a carico delle fibre sensitive e i SAP (potenziali d'azione sensitivi) sono completamente normali, bisogna ipotizzare la diagnosi di forma spinale di CMT, che viene ora classificata tra le malattie del II motoneurone a espressione distale (Hereditary Motor Neuronopathy, HMN, distali) [3, 5]. Come già detto, valori di VCM intermedi, compresi tra 30 e 45 m/s agli arti superiori, sono frequentemente osservati nei pazienti con CMTX, specialmente maschi; valori di VCM inferiori nei maschi rispetto alle femmine nella famiglia indagata suggeriscono ancora la diagnosi di CMTX; le pazienti CMTX hanno spesso VCM nel range della forma assonale CMT2 [3, 6–8, 11]. Una maggior compromissione del nervo mediano rispetto al nervo ulnare e talora un rallentamento disomogeneo e asimmetrico della conduzione è stato osservato nella CMTX [7, 11]. Peraltro un rallentamento disomogeneo della conduzione nervosa con anomalie più evidenti ai comuni siti di entrapment è tipico della HNPP [12–14]. L'esame EMG in tutti questi casi dimostra segni di denervazione motoria cronica. Difficilmente si

**Tabella 1** Caratteristiche neurofisiologiche delle principali forme di malattia di Charcot-Marie-Tooth e neuropatie correlate

Tipo	Alterazione genetica	Caratteristiche neurofisiologiche
CMT1A	Duplicazione 17p11.2 (PMP22)	VCM <38 m/s agli arti superiori, rallentamento conduzione omogeneo e diffuso
CMTX	Connessione 32	Ampia variabilità VCN, spesso intermedie; maggior rallentamento nei maschi; VCM femmine spesso nel range della CMT2; asimmetrie tra diversi tronchi nervosi (maggior compromissione n. mediano rispetto al n. ulnare); talora disomogeneità nei singoli tronchi nervosi. Alterazioni componenti centrali potenziali evocati multimodali.
CMT2	Geneticamente eterogenea, più geni e loci identificati; anche mutazioni P0	VCN normali o poco ridotte, VCM >38 m/s agli arti superiori; assonopatia primitiva; ma anche forme da mutazioni P0 con lievi alterazioni conduzione
HNPP	Delezione 17p11.2 o mutazioni non-senso PMP22	Rallentamenti focali della conduzione ai siti di entrapment
DSD	Geneticamente eterogenea	VCM <12 m/s, rallentamento conduzione omogeneo e diffuso

osservano nei muscoli distali segni di denervazione attiva con fibrillazione e Jasper, con l'eccezione delle forme di CMT e DSD a più rapida evoluzione; denervazione acuta si osserva, non frequentemente, nell'HNPP nei territori coinvolti dalla mononeuropatia o plessopatia acuta.

### **CMT1A (forma demielinizzante associata alla duplicazione 17p11.2)**

La forma più frequente di CMT è quella associata alla duplicazione del segmento cromosomico 17p11.2, che comprende il gene della proteina della mielina periferica 22 (PMP22), e costituisce circa il 40–50% di tutti i casi di CMT e il 60–90% dei casi di CMT1 [3, 6, 10]. È tipicamente caratterizzata da un rallentamento marcato, diffuso e uniforme della conduzione motoria e sensitiva. In letteratura i valori di VCM sono compresi tra 15 e 30 m/s nella maggior parte dei casi, con pazienti eccezionali che hanno VCM superiori ai 40 m/s [11]. Nella nostra esperienza in 94 pazienti con CMT1A da 54 famiglie, di cui 77 sottoposti ad esame elettrofisiologico, le VCM e le VCS risultavano sempre inferiori a 32 m/s (VCM arti superiori =  $19.8 \pm 5.2$  m/s, range = 7–32 m/s). Anche latenze distali e latenza minima dell'onda F erano marcatamente rallentate (latenza distale del nervo mediano =  $9.2 \pm 3.2$  ms; latenza minima onda F arti superiori =  $65.6 \pm 17.6$  ms), dimostrando un rallentamento omogeneo anche nei tratti prossimali e distali. I SAP sono spesso inevocabili (50% dei casi per il nervo mediano, 70% nervo ulnare, 75% nervo surale).

Peraltro il rallentamento delle VCM e della conduzione

in generale non correla né con la gravità né con la durata della malattia. Viceversa la gravità è direttamente correlata con la riduzione dell'ampiezza dei potenziali di sommazione motori (CMAP) e con la scomparsa dei SAP. Il rallentamento della conduzione è presente quindi sin dalle prime fasi della mielinizzazione, si definisce nei primi 3–5 anni di vita, tendenzialmente non progredisce con l'età, è indipendente dalla gravità clinica, e costituisce quindi un marker di malattia utile per la diagnosi anche nei soggetti paucisintomatici [3, 5, 11]. Per l'esame dei familiari a rischio nella CMT1A è quindi sufficiente misurare la VCM in uno/due tronchi nervosi per definire con sicurezza se un individuo è affetto o meno. La progressione della malattia appare invece determinata dalla perdita di assoni piuttosto che dalla demielinizzazione stessa [11].

### **CMTX (forma X-linked)**

La forma CMTX è la seconda per frequenza, rendendo conto di circa il 7–10% di tutte le forme di CMT [6, 10]. È associata a mutazioni del gene codificante per la Cx32 sul cromosoma Xq13 [3]. La Cx32 è una proteina delle cellule di Schwann localizzata nella mielina non compatta a livello paranodale e delle incisive di Schmidt-Lanterman, ove forma delle gap-junctions, cioè dei canali che consentono lo scambio di ioni e piccole molecole tra citoplasma superficiale e adassonale della cellula Schwanniana, ed è verosimilmente importante per le interazioni tra cellula di Schwann ed assone [3].

La CMTX ha trasmissione X-linked dominante e quindi

non vi è mai trasmissione da maschio a maschio; i maschi affetti hanno gravità clinica ed elettrofisiologica maggiore rispetto alle femmine, che possono essere anche asintomatiche. Come già detto, le alterazioni della conduzione nervosa in questo tipo di CMT non sono sempre uniformi, ma possono variare nei diversi tronchi nervosi e a volte anche tra differenti segmenti dello stesso nervo; sono stati anche descritti blocchi di conduzione e una dispersione temporale eccessiva. Il rallentamento della conduzione è maggiore nei maschi rispetto alle femmine, ed è spesso compreso nei valori intermedi tra CMT1 e CMT2 (30–45 m/s agli arti superiori), sebbene possa variare ampiamente (18–60 m/s) [6–8, 11].

Nella nostra serie di 24 soggetti CMTX i dati elettrofisiologici sono disponibili per 19 pazienti. Le velocità di conduzione motorie (VCM) agli arti superiori sono comprese tra 27 e 57 m/s (maschi 27–48 m/s; femmine 33.8–57 m/s). Le VCM sono risultate <38 m/s in 7/10 maschi e in 3/9 femmine. Anche nella nostra serie spesso vi è una asimmetria di compromissione tra tronchi nervosi: il nervo mediano è marcatamente più compromesso del nervo ulnare clinicamente ed elettrofisiologicamente e lo stesso si osserva per il nervo peroneale rispetto al nervo tibiale. Nonostante la frequente evidenza di alterazioni della conduzione all'esame elettrofisiologico, la biopsia del nervo in pazienti con CMTX spesso dimostra prevalenti aspetti di sofferenza assonale cronica [3, 7, 8, 11]. Si discute quindi se la CMTX sia una patologia primitivamente mielinica o assonale. Si ipotizza che la disfunzione delle gap-junction paranodali causi: a) una alterazione della conduzione elettrofisiologica paranodale; b) una alterazione precoce anatomica nella regione paranodale e delle incisive; c) una alterazione dei rapporti assone-cellula di Schwann ed una conseguente finale assonopatia [3, 8, 11].

La Cx32 è espressa anche nel sistema nervoso centrale, e questo fatto può spiegare come alcuni pazienti con CMTX presentino alterazioni elettrofisiologiche subcliniche delle componenti centrali dei potenziali evocati visivi, uditivi, somatosensoriali e motori [3, 11].

---

### **CMT2 (forma assonale)**

La CMT2 è geneticamente eterogenea ed è caratterizzata dal punto di vista elettrofisiologico dalla presenza di valori di conduzione normali o solo lievemente ridotti (>38 m/s VCM arti superiori), e dalla riduzione delle ampiezze di CMAP e SAP, particolarmente agli arti inferiori. Rappresenta circa il 25–30% dei casi di CMT nelle vecchie casistiche, che però sicuramente includono dei casi di CMTX, specie per il sesso femminile [2, 3].

È ormai evidente che una piccola quota (fino al 5%) dei casi di CMT2 è causata da mutazioni del gene P0 [3, 6, 10,

11]. È singolare, e ancora privo di spiegazioni, come mutazioni che coinvolgono una proteina mielinica possano causare una neuropatia assonale. Si tratta in genere di forme ad esordio tardivo e progressione anche piuttosto rapida, con esame elettrofisiologico che dimostra VCM ancora nel range della CMT2, a volte elementi suggestivi di concomitante compromissione demielinizante, e spesso una tendenza alla riduzione dei valori di conduzione con la progressione della malattia. Appare quindi chiaro che per una corretta classificazione e diagnosi è necessario tenere conto non solo del valore assoluto delle VCM, ma anche del rapporto con l'ampiezza del CMAP e l'entità della denervazione cronica [11].

Nella CMT2 la diagnosi precoce e la identificazione degli affetti tra i familiari a rischio può essere particolarmente difficoltosa perché non vi è un marker elettrofisiologico di malattia e l'età di esordio media è più tardiva rispetto alla CMT1. In fase precoce la neuronografia può essere anche normale e solo l'analisi EMG può far sospettare la presenza di una neuropatia ancora asintomatica. È quindi necessaria una particolare cautela nella diagnosi presintomatica nei soggetti a rischio.

È anche importante accertare con cura la presenza di una alterazione dei nervi sensitivi per differenziare la CMT2 dalla HMN distale, la forma spinale.

---

### **CMT4 (forme recessive)**

Le forme recessive di CMT vengono comunemente raggruppate sotto il termine di CMT4 [3]. Sono rare, geneticamente molto eterogenee, in genere hanno esordio più precoce e maggior gravità rispetto alle CMT dominanti. Sono riportate forme sia demielinizanti (più frequentemente) che assonali (più rare). La CMT4B riveste un particolare interesse in quanto è una forma demielinizante con basse VCM che si caratterizza per la presenza di peculiari figure mieliniche (myelin outfoldings) in numerose fibre alla biopsia nervosa, è stata riportata anche in Italia, ed è stato identificato il gene responsabile di una buona parte dei casi (MTMR2) [15].

---

### **DSD (malattia di Dejerine-Sottas)**

È rara, geneticamente eterogenea, e include le neuropatie ereditarie ipo- o demielinizanti gravi ad esordio infantile [1, 3]. Le VCM sono per definizione drammaticamente ridotte, <12 m/s, in modo omogeneo e diffuso. La CH è una variante della DSD, caratterizzata da una ipomielinizzazione diffusa, con assenza di mielina compatta, per cui le fibre nervose perdono la normale conduzione saltatoria, e le VCM sono addirittura inferiori a 6 m/s [3]. Normalmente, la mie-

linizzazione dei nervi periferici si completa solo dopo la nascita. Di conseguenza, i valori di VCN sono bassi nel neonato, aumentano gradualmente nei mesi successivi e raggiungono i valori normali all'età di circa due anni. Questa sequenza deve necessariamente essere tenuta presente nel valutare i valori della conduzione nervosa nei bambini affetti e in quelli a rischio.

---

### HNPP (neuropatia tomaculare)

Nonostante l'omogeneità genetica, l'HNPP è caratterizzata da una discreta eterogeneità fenotipica sia clinica che elettrofisiologica. I pazienti possono presentare il tipico quadro di mononeuropatia acuta non dolorosa, ma anche plessopatie brachiali acute, quadri di polineuropatia cronica, o possono viceversa essere asintomatici [12]. Anche il quadro elettrofisiologico è eterogeneo, e la diagnosi può a volte essere difficoltosa, in quanto non vi è un singolo reperto che sia di per sé assolutamente specifico e diagnostico [11–14]. Nella nostra esperienza però tutti i soggetti presentavano anomalie della conduzione nervosa, anche i soggetti asintomatici, inclusi i bambini. Il reperto più frequente e affidabile per la diagnosi è costituito da rallentamenti focali o blocchi di conduzione ai siti di entrapment (in almeno un sito in oltre l'85% dei pazienti). Le VCN possono essere normali o, più spesso, rallentate in misura variabile (79%). Il rallentamento della conduzione è comunque asimmetrico, disomogeneo e sempre più evidente ai siti di entrapment. Le latenze distali motorie sono spesso prolungate in modo sproporzionato rispetto alle VCN, riflettendo rallentamenti focali ai siti di entrapment distali (canali carpal, di Guyon, tarsali). Le latenze delle risposte F e le VCS sono molto spesso anormali (91% e 93% dei casi rispettivamente). Nei probandi e nei familiari a rischio, anche asintomatici, l'esame elettrofisiologico nel suo insieme è quindi diagnostico, a patto che sia effettuata la ricerca di rallentamenti della conduzione ai comuni siti di entrapment.

---

### Diagnosi differenziale

Gli esami elettrofisiologici possono essere di estrema utilità per la diagnosi differenziale delle neuropatie ereditarie. La presenza di un rallentamento omogeneo e diffuso della conduzione rispetto ad una alterazione disomogenea, asimmetrica con blocchi di conduzione al di fuori dei siti di intrapolamento è ancora un criterio di fondo valido per differenziare la CMT1 dalla CIDP (poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica), ma è ormai necessario tenere conto delle possibili eccezioni [3, 5, 11]. In pazienti con rallentamento multifocale della conduzione bisogna

sospettare infatti non solo una neuropatia infiammatoria, ma anche CMTX e HNPP [11]. Lo studio elettrofisiologico è invece di poco aiuto nel differenziare le neuropatie assinali croniche dalla CMT2. Il prevalente interessamento sensitivo delle piccole fibre, del sistema autonomico e la sovrapposizione di una sindrome del tunnel carpale in una neuropatia familiare devono far sospettare una neuropatia amiloidotica. Le rare miopatie distali possono essere confuse con la CMT e l'esame EMG è importante per evidenziare i segni miopatici nelle prime. La diagnosi di HNPP deve essere sempre considerata nei pazienti che presentano una mononeuropatia o plessopatia acuta, specie se non dolorosa e comparsa in giovane età; anche i pazienti con mononeuropatia multipla o polineuropatia cronica asimmetrica di causa non determinata dovrebbero essere sottoposti ad esame elettrofisiologico con ricerca di entrapment multipli.

---

### Bibliografia

1. Dyck PJ, Chance P, Lebo R, Carney JA (1993) Hereditary motor and sensory neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF (eds) *Peripheral neuropathy*, 3rd edn. WB Saunders, Philadelphia, pp 1094–1136
2. Harding AE, Thomas PK (1980) The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 103:259–280
3. Pareyson D (1999) Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: molecular basis for distinction and diagnosis. *Muscle Nerve* 22:1498–1509
4. Lewis RA, Sumner AJ (1982) The electrodiagnostic distinctions between chronic familial and acquired demyelinating neuropathies. *Neurology* 32:592–596
5. Ad hoc Working Group of the Peripheral Nervous System Study Group (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. *Ital J Neurol Sci* 20:207–216
6. Dubourg O, Tardieu S, Birouk N et al (2001) The frequency of 17p11.2 duplication and Connexin 32 mutations in 282 Charcot-Marie-Tooth families in relation to the mode of inheritance and motor nerve conduction velocity. *Neuromuscul Disord* 11:458–463
7. Dubourg O, Tardieu S, Birouk N et al (2001) Clinical, electrophysiological and molecular genetic characteristics of 93 patients with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain* 124:1958–1967
8. Hahn AF, Bolton CF, White CM et al (1999) Genotype/phenotype correlations in X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann N Y Acad Sci* 883:366–382
9. Verhoeven K, Villanova M, Rossi A, Malandrini A, De Jonghe P, Timmerman V (2001) Localization of the gene for the intermediate form of Charcot-Marie-Tooth to chromosome 10q24.1–q25.1. *Am J Hum Genet* 69:889–894
10. Boerkoel CF, Takashima H, Garcia CA et al (2002) Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: mutation distribution and genotype-phenotype correlation. *Ann Neurol* 51:190–201

11. 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
12. Pareyson D, Scaiola V, Taroni F et al (1996) Phenotypic heterogeneity in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies associated with chromosome 17p11.2–12 deletion. *Neurology* 46:1133–1137
13. Andersson PB, Yuen E, Parko K, So YT (2000) Electrodiagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurology* 54:40–44
14. Uncini A, Di Guglielmo G, Di Muzio A et al (1995) Differential electrophysiological features of neuropathies associated with 17p11.2 deletion and duplication. *Muscle Nerve* 18:628–635
15. Bolino A, Muglia M, Conforti FL et al (2000) Charcot-Marie-Tooth type 4B is caused by mutations in the gene encoding myotubularin-related protein-2. *Nat Genet* 25:17–19