

M. Muglia

## Malattia di Charcot-Marie-Tooth recessiva

**Riassunto** In alcuni Paesi con alta incidenza di matrimoni tra consanguinei la malattia di Charcot-Marie-Tooth a trasmissione recessiva (ARCMT) rappresenta la forma più comune di neuropatia. Come per le forme dominanti, le ARCTM sono distinte in demielinizzanti e assonali e mostrano una grande eterogeneità sia clinica che genetica. L'analisi di larghe famiglie ha consentito l'identificazione di vari sottotipi e della maggior parte dei geni responsabili (*GDAP1*, *MTMR2*, *SBF2*, *SET/THR*, *NDRG1*, *PRX*, *LAMIN*). Tuttavia ancora restano da identificare nuovi geni che porteranno ad una classificazione ancora più ampia.

**Parole chiave** Neuropatie ereditarie • CMT4 • ARCMT2 • Analisi di linkage

La malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) comprende un gruppo di malattie del sistema nervoso periferico clinicamente e geneticamente eterogeneo. La maggior parte dei casi di CMT ha una trasmissione autosomica dominante o legata al cromosoma X, mentre le CMT a trasmissione recessiva (ARCMT) sono molto più rare e sono state osservate prevalentemente in popolazioni con un alto grado di matrimoni tra consanguinei. Clinicamente le ARCTM sono simili alle forme dominanti, ma generalmente sono più gravi e con un esordio più precoce. Gli individui affetti hanno il tipico fenotipo CMT caratterizzato da debolezza distale degli arti inferiori e atrofia muscolare associate a perdita della sensibilità e frequente piede cavo. Sono distinte in forme demielinizzanti (CMT4) e assonale (ARCMT2).

Il primo locus (CMT4A) è stato identificato sul cromosoma 8q13-q21 in una famiglia tunisina; le caratteristiche cliniche descritte comprendono ritardo dello sviluppo motorio durante il secondo anno di vita, ipostenia dei muscoli distali e atrofia che progressivamente si estende ai distretti muscolari prossimali entro la prima decade di vita. Gli individui affetti sono spesso costretti all'uso della sedia a rotelle; sono state anche osservate deformità scheletriche e scoliosi ed in alcuni casi anche paresi delle corde vocali. Dal punto di vista strumentale, l'elettromiografia mostra una variazione delle velocità di conduzione nervosa (VCN) che oscilla da valori molto ridotti a valori normali (18–50 m/s), mentre la biopsia di nervo rivela ipomielinizzazione con aspetto a "bulbi di cipolla" [1]. Il gene responsabile della CMT4A è *ganglioside-induced differentiation-associated protein-1* (*GDAP1*) (OMIM 606598): la sequenza aminoacidica della proteina codificata mostra una forte similarità con il glutatione S transferasi (GSTs), enzima che ha un ruolo nella detossificazione cellulare. Mutazioni in *GDAP1* sono state identificate in famiglie con neuropatia demielinizzante [2, 3], assonale [4] ed anche in famiglie nelle quali la VCN presenta valori intermedi [5]. Non è ancora nota la funzione di

M. Muglia (✉)  
Istituto di Scienze Neurologiche  
Consiglio Nazionale delle Ricerche  
I-87050 Mangone (CS), Italia  
e-mail: m.muglia@isn.cnr.it

*GDAP1*, ma poiché è coinvolto sia nelle forme assonali che demielinizzanti potrebbe avere un ruolo nell'interazione tra le cellule di Schwann e l'assone. Il secondo tipo di CMT4 è la CMT4B1, descritta per la prima volta da Quattrone et al. [6] in una famiglia italiana affetta da neuropatia demielinizzante sensitivo-motoria caratterizzata da ispessimenti focali della mielina. L'insorgenza della malattia è molto precoce (età media 34 mesi) ed i sintomi comprendono una lenta ma progressiva debolezza dei muscoli prossimali e distali degli arti inferiori. Il locus responsabile è stato identificato sul cromosoma 11q23 ed il gene è *myotubularin-related protein 2 (MTMR2)* (OMIM 603557). *MTMR2* codifica una proteina ubiquitariamente espressa il cui substrato preferito è *phosphatidylinositol (3,5)-biphosphate*, un regolatore dell'omeostasi di membrana e del trasporto vescicolare. La CMT4B è geneticamente eterogenea in quanto un altro locus (CMT4B2) è stato identificato sul braccio corto del cromosoma 11 ed il gene responsabile è *Set binding factor2 (SBF2)* (OMIM 607697). In una delle due famiglie che ha consentito l'identificazione del locus, oltre alla neuropatia sensitivo-motoria demielinizzante era descritta una forma precoce di glaucoma (insorgenza a 8 anni). Come *MTMR2*, *SBF2* appartiene alla famiglia delle miotubularine ed è caratterizzato dalla presenza di domini conservati. Le mutazioni descritte in famiglie CMT4B2 probabilmente alterano uno dei domini conservati.

La CMT4C è stata descritta inizialmente in famiglie algerine consanguinee e successivamente riportata in altri paesi del Nord Africa e dell'Europa. La malattia mappa sul cromosoma 5q32 e recentemente ne è stato identificato anche il gene responsabile: *SH3TC2* (OMIM 608206). Clinicamente, la CMT4C è caratterizzata da un'età di insorgenza precoce e da una grave scoliosi. Peculiare è il quadro neuropatologico caratterizzato da un aumento delle membrane basali attorno agli assoni, scarsa presenza di "bulbi di cipolla" e larghe estensioni citoplasmatiche delle cellule di Schwann [7]. Il gene codifica una nuova proteina di funzione sconosciuta con 2 domini: *Src homology 3 (SH3)* e *10 tetratricopeptide repeat (TPR)*. SH3 è stato individuato in proteine cellulari, extracellulari e associate alla membrana, ed appartiene ad una varietà di proteine che mediano l'assemblaggio di complessi proteici.

La CMT4D è stata descritta in famiglie di zingari bulgari appartenenti alla comunità Lom e mappa sul cromosoma 8q24.3. Clinicamente è distinguibile perché caratterizzata da sordità neurogena di tipo sensitivo con insorgenza nella terza decade di vita [8]. Il gene responsabile *N-myc-downstream-regulated gene 1 protein* codifica una proteina altamente espressa nelle cellule di Schwann e coinvolta nell'arresto della crescita e nella differenziazione cellulare. La biopsia di nervo rivela cambiamenti ipertrofici a "bulbi di cipolla".

La CMT4E è una neuropatia associata a mutazioni nel gene *early growth response protein 2 (EGR2)*, le cui muta-

zioni sono state osservate in pazienti con neuropatia ipomielinizzante congenita. Dal punto di vista funzionale *EGR2* sembra indurre l'espressione di molte proteine coinvolte nella formazione degli strati mielinici (OMIM 192010).

La CMT4F è una grave neuropatia demielinizzante riportata in una larga famiglia libanese. Il gene identificato, *Periaxin (PRX)*, codifica 2 proteine del citoscheletro – L e S *periaxin* – che sono necessarie per la formazione ed il mantenimento della mielina.

La CMT4G è una grave forma di neuropatia disabilitante con massiva perdita sensitiva e VCN moderatamente ridotta. È stata identificata durante uno studio di famiglie di zingari affette da neuropatia tipo Lom con insorgenza nella terza decade di vita [9]. Il locus responsabile è stato mappato sul cromosoma 10 in una regione contenente il gene *EGR2*, tuttavia mediante sequenziamento diretto tale gene è stato successivamente escluso come responsabile di questa forma di neuropatia.

Per quanto riguarda le neuropatie recessive assonali (ARCMT2) sono state identificate tre forme. La prima forma (ARCMT2B1) è stata mappata sul cromosoma 1 ed il gene responsabile è *Lamin A/C* (OMIM 150330), che codifica per un componente proteico strutturale della lamina nucleare. Nella famiglia marocchina descritta la VCN è leggermente ridotta suggerendo una neuropatia di tipo assonale ed è presente anche cifoscoliosi. Un altro *linkage* per ARCMT2 è stato trovato sul cromosoma 19 (ARCMT2B2) in una famiglia costaricana, ma di origine spagnola, affetta da neuropatia sensitivo-motoria simmetrica prevalente agli arti inferiori [10]. Recentemente è stato identificato un altro locus sul cromosoma 8q21.3 in una famiglia tunisina con insorgenza della malattia nella prima decade di vita, in cui alla neuropatia erano associati anche segni piramidali quali la vivacità dei riflessi tendinei.

Concludendo, le forme di neuropatia a trasmissione recessiva sono osservate prevalentemente nelle popolazioni con alto grado di consanguineità, nelle quali l'incidenza è del 30–50%. Fino ad oggi la CMT4A è considerata la forma più frequente di CMT recessiva, in quanto sono state descritte più di 20 famiglie. Tuttavia a causa dell'eterogeneità clinica, elettrofisiologica e istologica, è verosimile che altri geni, ancora da identificare, siano coinvolti, rendendo ancora più complessa la classificazione di tali neuropatie.

## Bibliografia

1. Ben Othmane K, Johnson E, Menold M (1999) Identification of a new locus for autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease with focally folded myelin on chromosome 11p15. *Genomics* 62:344–349
2. Baxter RV, Ben Othmane K, Rochelle JM et al (2002) Ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 is mutant in Charcot-Marie-Tooth disease type 4A/8q21. *Nat Genet* 30:21–22

3. Ammar N, Nelis E, Merlini L et al (2003) Identification of novel GDAP1 mutations causing autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscul Disord* 13:720–728
4. Cuesta A, Pedrola L, Sevilla T et al (2002) The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot-Marie-Tooth type 4A disease. *Nat Genet* 30:22–25
5. Senderek J, Bergmann C, Ramaekers VT et al (2003) Mutations in the ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 (GDAP1) gene in intermediate type autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Brain* 126:642–649
6. Quattrone A, Gambardella A, Bono F et al (1996) Autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy with focally folded myelin sheaths: clinical, electrophysiologic, and genetic aspects of a large family. *Neurology* 46:1318–1324
7. Guilbot A, Ravise N, Bouhouche A et al (1999) Genetic, cytogenetic and physical refinement of the autosomal recessive CMT linked to 5q31-q33: exclusion of candidate genes including EGR1. *Europ J Hum Genet* 7:849–859
8. Kalaydjieva L, Nikolova A, Turnev I et al (1998) Hereditary motor and sensory neuropathy-Lom, a novel demyelinating neuropathy associated with deafness in gypsies: clinical, electrophysiological and nerve biopsy findings. *Brain* 121:399–408
9. Rogers T, Chandler D, Angelicheva D et al (2000) A novel locus for autosomal recessive peripheral neuropathy in the EGR2 region on 10q23. *Am J Hum Genet* 67:664–671
10. Berghoff C, Berghoff M, Leal A et al (2004) Clinical and electrophysiological characteristics of autosomal recessive axonal Charcot-Marie-Tooth disease (ARCMT2B) that maps to chromosome 19q13.3. *Neuromusc Disord* 14:301–306