

SÍNDROME DE CHARCOT-MARIE-TOOTH, DIAGNÓSTICO GENÉTICO-MOLECULAR

Actualizado en Noviembre 2024 por BQ Abraham Urzúa
Revisado por TM Ligia Valdivia y Aprobado por Dra. Marcela Lagos

Código del Examen : 2513

Nombres del Examen : Diagnóstico genético-molecular del Síndrome de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

Laboratorios de Procesamiento :

Laboratorio	Días de Procesamiento	Plazo de Entrega de Resultados
Laboratorio CMSJ Biología Molecular	Lunes a Viernes	10 días hábiles

Preparación del Paciente : No requiere preparación

Muestra Requerida : ■ Sangre completa
Recolectar 1 tubo tapa lila con EDTA, volumen mínimo: 3 ml

Muestra Opcional: Consultar al laboratorio (Fono 23548518)

NOTA: Se requiere envío de copia de la orden médica

Estabilidad de la Muestra¹ :

Muestra	T° Ambiente (20 - 25 °C)	Refrigerada (2 - 8 °C)	Congelada (-20°C)
Sangre Total con EDTA	3 días	1 mes	No aplica

Condiciones de Envío al Laboratorio : *Dentro de Santiago y en el día
Sangre Total con EDTA: Ambiente SI/ Refrigerada SI/ Congelada NO

*Desde fuera de Santiago
Sangre Total con EDTA: Ambiente SI/ Refrigerada SÍ/ Congelada NO

**Sólo si el tiempo de traslado cumple con la estabilidad de la muestra.*

Método Utilizado : El estudio se realiza por MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) con las sondas SALSA MLPA P405 CMT1 (MRC-Holland®), que permiten el análisis de variaciones en el número de copias de los genes asociados a Charcot-Marie-Tooth (CMT) tipo 1A, 1B y CMT ligada al X (CMTX) y a Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a parálisis por presión (HNPP).

Intervalos de Referencia : No aplica

Valor Crítico : No aplica

Parámetros de Desempeño^{2,3} : Se estudian los genes *PMP22*, *MPZ* y *GJB1* relacionados a CMT1A, CMT1B y CMTX respectivamente, por MLPA para establecer número de copias. De los casos de CMT1, el 70-80% de estos pertenecen al subtipo CMT1A y 10-12% al CMT1B. De todos los casos de CMT, 10-15% pertenecen al subtipo CMTX. El gen *PMP22* también está asociado a HNPP y aproximadamente el 80% de los casos con HNPP presentan una deleción del gen *PMP22*. Esta metodología no permite detectar

variantes puntuales en ninguno de los genes mencionados.

Información Clínica^{2,3,4,5,6,7}

- : Charcot-Marie-Tooth (CMT) se caracteriza por presentarse en un grupo clínica y genéticamente heterogéneo de neuropatías las que involucran todo tipo de herencias mendelianas. Las neuropatías CMT comprenden un grupo de desórdenes monogénicos que afectan el sistema nervioso periférico. Se estima una prevalencia de 1 en 2500 individuos. CMT1 o CMT autosómica dominante desmielinizante, es la forma más común de CMT (50%-60%). CMT1 se subdivide en CMT1A y CMT1B. CMT1A se debe a duplicaciones en el gen *PMP22* (una duplicación de 1,5 Mb en 17p11.2 que incluye *PMP22*) y es la más común, presentándose en 70%-80% de los casos de CMT1 y más del 50% de todos los casos de CMT. Es por esto que se recomienda realizar un test de duplicación/delección del gen *PMP22* como primera prueba en todos los pacientes con sospecha de CMT. CMT1B se presenta en 10%-15% de los casos de CMT1 y se debe a variantes en el gen *MPZ*. CMTX es causada por variantes en el gen *GJB1* también conocido como Conexina 32 (Cx32). CMTX es un tipo de CMT ligada al X y es la segunda forma de CMT más frecuente presentándose en aproximadamente 10-15% de todos los casos de CMT. La mayoría de las variantes en *GJB1* asociadas a CMTX son variantes puntuales mientras que las variaciones en el número de copias de exones o del gen completo son menos frecuentes, es por esta razón, que un resultado negativo en MLPA no descarta la presencia de variantes patogénicas de otro tipo. HNPP es un tipo de neuropatía, que se caracteriza por parálisis focal transitoria en forma recurrente causada por presión y en aproximadamente 80% de los casos se debe a una delección recurrente de 1,5 Mb en 17p11.2 que incluye *PMP22*. La prevalencia de HNPP es desconocida, pero se estima en 7:100,000-16:100,000 individuos.

Indicaciones:

- Casos con fenotipo clínico sugerente de CMT o HNPP para confirmación molecular.

Interpretación de resultados:

- Sin alteraciones observadas

Resultado: Se observó amplificación normal de los genes *PMP22*, *MPZ* y *GJB1* (Cx32).

Conclusión: Paciente no presenta delecciones ni duplicaciones en los genes estudiados.

Observación: La ausencia de delecciones o duplicaciones no descarta la posibilidad de que existan variantes puntuales en alguno de los genes estudiados o que otros genes no analizados presenten alteraciones.

- Con alteración observada

Ejemplo de alteración en el gen *PMP22*.

Resultado 1: Se observaron tres copias del gen *PMP22*

Conclusiones: Paciente presenta una duplicación del gen *PMP22* asociado a CMT1.

Resultado 2: Se observó una sola copia del gen *PMP22*

Conclusión: Paciente presenta una delección del gen *PMP22* asociada a HNPP.

Nota: Para una adecuada interpretación de los resultados es necesario considerar los hallazgos clínicos.

Factores Interferentes:

Sangre tomada con Heparina inhibe la PCR

Referencias

1. Richardson A. *et al* (2006) Blood storage at 4 °C. Factors involved in DNA yield and quality. *J.Lab.Clin. Med*; 147 (6): 290-294.
2. Bassam A (2014) Charcot-Marie_tooth Disease Variants-Classification, clinical and genetic features and rational diagnostic evaluation. *J.of Clin. Neuromuscular Disease* 15(3):117-128.
3. Timmerman V, Strickland A and Züchner S (2014) Genetics of Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease within the frame of the human genome project success. *Genes* 5:13-32.
4. England J (2014). The shifting landscape of genetic testing for Charcot-Marie -Tooth disease. *Muscle Nerve* 49: 467-468.
5. Van Paasen BW (2014) PMP22 related neuropathies: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies. *Orphanet J Rare Dis* 9(38); 2-15.
6. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth Hereditary Neuropathy Overview. 1998 Sep 28 [Updated 2024 Aug 1]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1358/>
7. Abrams CK. GJB1 Disorders: Charcot-Marie-Tooth Neuropathy (CMT1X) and Central Nervous System Phenotypes. 1998 Jun 18 [Updated 2024 Apr 25]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1374/>