GUIES MÈDIQUES DE LA SOCIETAT CATALANA DE NEUROLOGIA

10

Protocol de tractament

Diagnòstic i tractament de les neuropaties

Societat Catalana de Neurologia

2020

Diagnòstic i tractament de les neuropaties

AUTORS

Carlos Casasnovas
Velina Nedkova
Elba Pascual-Goñi
Luis Querol
Ricard Rojas-García
Valentina Vélez

COORDINADES PER

Raúl Domínguez Rubio
Alba Ramos Fransi
Aida Alejaldre

Guia de diagnòstic i tractament de les neuropaties

Societat Catalana de Neurologia

ÍNDEX

PART 1 **Neuropaties adquirides** 5
1. Introducció 5
2. Aproximació diagnòstica al pacient amb neuropatia 5
3. Neuropatia diabètica 7
4. Neuropaties tòxiques 7
5. Neuropaties per deficiències nutricionals 8
6. Neuropatia axonal idiopàtica 9
7. Neuropaties inflamatòries 9
7.1. Neuropaties inflamatòries agudes: Síndrome de Guillain-Barré 9
7.2. Neuropaties cròniques immunomediades 14
7.2.1. Polirradiculoneuropatia desmielinizant inflamatòria crònica 16
7.2.2. Polineuropatia desmielinitzant adquirida sensitivo-motora simètrica distal 17
7.2.3. Neuropatia multifocal desmielinitzant sensitivo-motora (NMDSM) 18
7.2.4. Neuropatia motora multifocal amb bloquejos de la conducció 18
7.2.5. Neuropatia motora multifocal axonal sense bloquejos de la conducció 19
7.2.6. Neuropaties atàxiques cròniques 20
7.2.7. CIDP atàxica 20
7.2.8. Neuropatia atàxica crònica, amb o sens gammapatia monoclonal, síndrome de CANOMAD 20
7.2.9. Polirradiculopatia sensitiva crònica disimmune 21
8. Neuropaties associades a la presència de gammapatia monoclonal 21
9. Bibliografia 22

PART 2 **Malaltia de Charcot-Marie-Tooth** 28
1. Introducció 28
2. Diagnòstic 28
2.1. Diagnòstic clínic i electrofisiològic 28
2.2. Diagnòstic genètic 29
3. Tractament 30
4. Figures i taules 33
5. Bibliografia 44

PART 3 **Polineuropatia amiloide familiar** 49

1. Introducció 49
2. Manifestacions i fenotips clínics 49
3. Diagnòstic 52
3.1. Seqüenciació del gen *TTR* 52
3.2. Confirmació d'amiloide 52
3.3. Valoració de l'extensió i seguiment de la malaltia 52
4. Tractament 53
4.1. Tractament simptomàtic 53
4.2. Teràpies modificadores de la malaltia 53
4.2.1. Tractaments disponibles abans del 2018 53
4.2.2. Tractaments amb assajos clínics publicats a partir de 2018 54
4.2.3. Complicacions i limitacions dels tractaments modificadors de la malaltia 55
5. Bibliografia 55

Diagnòstic i tractament de les neuropaties

1. Neuropaties adquirides

1. Introducció

Les neuropaties perifèriques són un grup de patologies neurològiques freqüents que afecten el 2-3% de la població general però que poden arribar a prevalences de fins el 8% en població avançada per sobre dels 55 anys. Segons la seva etiologia es divideixen en dos grans grups, les neuropaties hereditàries i les neuropaties adquirides. Hi ha un ventall molt ampli de causes de neuropatia adquirida, el que condiciona que en alguns pacients el procés de diagnòstic etiològic sigui complex i que fins a un 40% dels casos, especialment en pacients d'edat avançada afectes de polineuropatia axonal, no es trobi la causa tot i haver-se completat una intensa bateria de proves. En aquest capítol revisarem el diagnòstic de les neuropaties adquirides i les causes més freqüents de polineuropaties sensitivo-motores axonals adquirides, i aprofundirem en la caracterització clínica i el maneig terapèutic de les neuropaties disinmunes.

2. Aproximació diagnòstica al pacient amb neuropatia

L'orientació diagnòstica de el pacient amb neuropatia s'ha de basar en el mètode clínic neurològic clàssic. En primer lloc establirem el diagnòstic sindròmic: en aquest cas de síndrome polineuropàtic d'acord amb la presència de un patró aparició de símptomes sensitius o motors o atàxics (o una combinació de ells), de distribució generalment simètrica i amb areflèxia o hiperreflèxia, especialment a cames. En segon lloc, orientarem el diagnòstic topogràfic, basant-nos en el patró d'afectació de les fibres nervioses (arrels, nervis perifèrics, etc.) i del tipus de fibres afectes: predomini d'afectació de fibres gruixudes, mielitnitzades, en neuropaties que afecten la força o la sensibilitat profunda o predomini de afectació de fibres petites a neuropaties que afecten la sensibilitat termoalgèsica predominantment. En tercer lloc, el diagnòstic etiològic. A l'orientació diagnòstica de les neuropaties perifèriques es fonamental una bona i detallada anamnesi, especialment per el que respecta al context al que els símptomes neuropàtics apareixen. Amb l'objectiu d'estandarditzar aquest procés i millorar l'eficiència diagnòstica, l'Acadèmia Americana de Neurologia proposa un algoritme per caracteritzar el tipus de neuropatia basant-se en les següents quatre preguntes.

1. **Què?**
   Tipus de fibres que estan afectades: motores, sensitives (gruixudes o fines; símptomes negatius i/o positius), autonòmiques (símptomes d'ortostatisme, afectació pupil·lar, clínica gastrointestinal) o combinacions de les mateixes.

2. **On?**
   Patró de distribució de l'afectació nerviosa: simètrica o asimètrica; distal o proximal (longitud depenent o no longitud dependent). Les neuropaties longitud

dependents solen ser de causa metabòlica, tòxica, idiopàtica o hereditària mentre que les no-longitud dependents solen ser de causa immunomediada, com la síndrome de Guillain-Barré (SGB), i la polirradículoneuropatía desmielinitzant crònica inflamatòria (CIDP), o paraneoplàsica o infecciosa.

3. **Quan?**

Patró temporal: Segons el seu inici les neuropaties poden classificar-se en agudes (en menys de 4 setmanes), subagudes (entre 4 i 8 setmanes), cròniques (en més de 8 setmanes). Tot i que clàssicament, es distingeixen aquests intervals temporals, podríem parlar de una divisió de les cròniques en ràpida i lentament progressives, ja que això també ens pot ajudar a discriminar algunes etiologies. Habitualment les neuropaties inflamatòries tenen un inici agut/subagut i el pacient és capaç de precisar la data d'inici dels símptomes. D'altra banda, segons la seva evolució, poden ser monofàsiques o cròniques, i en aquestes últimes, el curs pot ser progressiu o en forma de brots.

4. **Quin context?**

Antecedents patològics i familiars del pacient, medicació o tòxics, afectació d'altres òrgans. És important investigar les causes més comunes de neuropatia com la diabetis, el consum elevat d'alcohol, malaltia renal crònica, paraproteïnèmia, exposició a fàrmacs neurotòxics com quimioteràpics o antibiòtics. L'edat del pacient és un altre factor a tenir en compte, en els més joves les formes genètiques són més probables, mentre que a la gent gran la prevalença de polineuropatia axonal idiopàtica és elevada.

Després de caracteritzar clínicament la neuropatia, el següent pas consisteix en la realització d'un estudi electrofisiològic que a més de confirmar-nos el tipus de fibra afectada i el patró de distribució, ens permetrà caracteritzar el tipus d'afectació: axonal o desmielinitzant. Amb els resultats de l'estudi clínic-electrofisiològic podem classificar la neuropatia en una categoria, el que ens ajudarà a sospitar l'etiologia més probable en cada cas i dirigirà les exploracions complementàries necessàries per al seu diagnòstic (Taula 1).

L'estudi analític bàsic en tot pacient amb neuropatia ha de incloure hemograma, VSG, glucosa plasmàtica basal, hemoglobina glicosilada, funció tiroïdal (TSH), funció renal, estudi de immunofixació de proteïnes en sèrum i vitamina B12. Quan els estudis rutinaris de glucosa no estan clarament alterats s'hauria de considerar realitzar un test de tolerància oral a la glucosa, especialment en pacient amb polineuropatia axonal distal dolorosa. En el cas de la deficiència de vitamina B12, els nivells plasmàtics de àcid metil malònic i la homocisteïna són més específics para el seu diagnòstic. En funció de la categoria a la que haguem classificat al pacient, podrem ampliar l'estudi analític amb serologies, anticossos pertinents, amb estudis metabòlics mes exhaustius o, fins i tot, amb estudis genètics o biòpsia de nervi. La punció lumbar també té una alta rendibilitat en l'estudi de polineuropaties inflamatòries, en les que sovint es detecta un augment de proteinorraquia (tot i que no es complertament específic d'aquestes i nivells de proteïnes per sota de 0.65gr/L a població general o de 1gr/L a pacients diabètics o de edat avançada s'han de interpretar amb cautela). Per últim s'hauria de considerar la realització d'una biòpsia de nervi perifèric en els casos en què se sospiti vasculitis, infiltració tumoral, amiloïdosi o lepra.

Taula 1. Etiologia més freqüent de les neuropaties segons la seva categoria clínic-electrofisiològica

Categoria	Etiologia	Proves diagnòstiques
Sensitiva o sensitivo-motora simètrica, distal, axonal (Longitud dependent)	▪ Metabòlica: diabetis, insuficiència renal, porfíria. ▪ Tòxica: Alcohol, fàrmacs. ▪ Carència: Dèficit B1, dèficit de B12. ▪ Paraproteïnèmia. ▪ Infecciosa (VIH, VHC, Lyme), paraneoplàsica. ▪ Idiopàtica.	▪ Test de sobrecàrrega oral de glucosa. ▪ Serologia: VHC, VIH, Lyme, lues. ▪ B1, B12, ac metilmalònic, TSH. ▪ Immunofixació de proteïnes en sang i orina. ▪ Anti-gangliòsids, anti-MAG, onconeuronals.

Sensitivo-motora, simètrica, proximal i distal, desmielinizant	Inflamatòria: ▪ Aguda: SGB. ▪ Crònica: CIDP.	▪ LCR. ▪ Anticossos anti-gangliòsid, anti-paranodals, anti-MAG.
Sensitivo-motora asimètrica, distal	**Axonal (mononeuropatia múltiple):** ▪ Vasculitis (Wegener, Churg-Strauss, poliangeitis, crioglobulines). ▪ Sarcoïdosi. ▪ VHC, Lyme. **Desmielinitzant:** ▪ Inflamatòria: Síndrome de Lewis-Sumner, neuropatia motora multifocal, CIDP.	▪ LCR. ▪ Serologia: VIH, Lyme, Hepatitis B i C. ▪ ANA, ANCA, ECA en sèrum, crioglobulines. ▪ Biòpsia de nervi o altres òrgans afectes. ▪ Estudis d'imatge dirigits. ▪ Anticossos anti-gangliòsid.
Sensitivo-motora asimètrica proximal i distal (Polirradiculopatia o plexopatia)	▪ Inflamatòria: CIDP. ▪ Neoplàsia, carcinomatosi meningea. ▪ Infecciosa: VHE, VVZ, VIH, lues, Brucella, Borrelia.	▪ LCR. ▪ Estudis d'imatge. ▪ Serologies: VIH, VHC, VHE, CMV; VVZ, lues, Brucella, Borrelia.
Motora asimètrica distal	▪ Inflamatòria: Neuropatia motora multifocal. ▪ Altres: Malaltia de neurona motora.	▪ LCR. ▪ Anticossos anti-gangliòsid.
Motora simètrica, distal o proximal i distal	▪ Inflamatòria: CIDP motora pura ▪ Altres: Malaltia de moto neurona.	▪ LCR.
Sensitiva asimètrica (Ganglionopatia)	▪ Inflamatòria: síndrome de Sjögren. ▪ Vasculitis. ▪ Paraneoplàsica: Ac anti-Hu, anti-CV2. ▪ Infecciosa: VIH, VHC, lues, Lepra.	▪ LCR. ▪ Anticossos anti-Ro, anti-la, onconeuronals. ▪ Biòpsia de nervi (Lepra).
Autonòmica	▪ Metabòlica: diabetis, porfíria. ▪ Inflamatòria: síndrome de Guillain-Barré. ▪ Hereditària: amiloïdosi. ▪ Pandisautonomia idiopàtica.	▪ Estudi porfíries. ▪ Estudi genètic amiloïdosi. ▪ Anticossos anti-gangliòsid.

3. Neuropatia diabètica

La diabetis mellitus és la causa més freqüent de polineuropatia al nostre entorn. El 50% dels pacients amb diabetis presenten símptomes de neuropatia perifèrica, i entre els asimptomàtics, molts tenen alteracions en els estudi electrofisiològics. Fins al 20% dels pacients dona poden tenir estudiós electrofisiològics anormals en el moment de el diagnòstic de la diabetis. La prevalença de neuropatia diabètica augmenta amb els anys d'evolució de la malaltia i el mal control glucèmic. Hi ha diverses formes de neuropatia associades a la diabetis, però la més freqüent és la polineuropatia sensitivo-motora axonal longitud-dependent, lentament progressiva, que afecta fibres fines i gruixudes condicionant símptomes sensitius positius i dolor. També poden associar símptomes autonòmics. Alguns pacients amb diabetis mal controlada presenten neuropatia de fibra petita que es manifesta amb dolor neuropàtic i/o disfunció autonòmica en context de control glucèmic estricte que apareix en un curt període de temps, que es denomina neuropatia diabètica induïda per tractament i a la que la velocitat a la que s'assoleix el control glicèmic sembla ser un factor de risc. En el diagnòstic de la neuropatia en pacients diabètics s'han de descartar altres causes comunes de neuropatia. El maneig terapèutic consisteix en optimitzar el control glicèmic i el tractament simptomàtic.

A banda de polineuropatia, els pacients diabètics presenten mononeuropaties i radiculoplexopaties amb major freqüència que la població general. La radiculoplexopatia diabètica (també anomenada amiotròfia diabètica) es presenta de forma aguda o subaguda amb dolor en extremitats inferiors a què després s'afegeix debilitat proximal i dèficit sensitiu. L'inici sol ser unilateral però després pot progressar a la cama contralateral de forma asimètrica. Els símptomes poden progressar durant diversos mesos i després millorar espontàniament. Tot i que la causa és desconeguda, es creu que podria tenir un mecanisme inflamatori.

4. Neuropaties tòxiques

Més d'un 10% de les polineuropaties són de causa tòxica, principalment per alcohol o fàrmacs. La quimioteràpia és la principal causa de neuropaties induïdes per fàrmacs, però molts altres medicaments d'ús comú tenen efectes

adversos neurotòxics. La taula 2 resumeix els fàrmacs més freqüentment associats amb neuropatia tòxica.

Taula 2. Resum de fàrmacs comuns causants de neuropatia

Fàrmacs d'ús comú	Fàrmacs quimioteràpics
▪ Amiodarona. ▪ Cloramfenicol. ▪ Colchicina. ▪ Dapsona. ▪ Disulfiram. ▪ Fenitoina. ▪ Isoniazida. ▪ Linezolid. ▪ Metronidazol. ▪ Nitrofurantoïna. ▪ Piridoxina (vitamina B6).	▪ Alcaloides de la vinca: Vincristina, vinblastina. ▪ Taxans: Paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel. ▪ Anàlegs del platí: Cisplatí, carboplatí, oxaliplatí. ▪ Inhibidors de la proteasoma: Bortezomib. ▪ Talidomida.

Habitualment als fàrmacs neurotòxics causen dany axonal, que afecta en primer lloc a les fibres nervioses sensitives i que en molts casos es presenta amb símptomes sensitius positius i dolor. També pot produir-se afectació motora i autonòmica i en ocasions poden associar-se a neuropatia òptica o afectació d'altres òrgans. Generalment aquestes neuropaties són dosi-depenent i, tot i que ocasionalment poden aparèixer i progressar després de haver suspès el fàrmac responsable, solen estabilitzar-se i millorar després de la seva suspensió. El diagnòstic es basa en els antecedents d'exposició a fàrmacs neurotòxics i la relació temporal amb l'aparició de la neuropatia (a més a més de l'electromiograma). Els pacients amb una neuropatia preexistent o amb diabetis són més susceptibles de presentar una neuropatia tòxica per fàrmacs. També s'han associat diversos polimorfismes amb un major risc de desenvolupar neuropatia després de la quimioteràpia. El tractament de la neuropatia consisteix a suspendre el fàrmac. Es pot utilitzar tractament simptomàtic amb anticonvulsius i antidepressius amb l'objectiu de millorar els símptomes sensitius i el dolor.

L'abús crònic d'alcohol és una altra causa coneguda de neuropatia tòxica. La seva prevalença és molt elevada en aquest grup de pacients. Aquesta pot ser deguda a una toxicitat directa de l'alcohol o a una deficiència vitamínica secundària. Aquesta neuropatia es caracteritza per ser predominantment sensitiva, distal, i lentament progressiva amb un dany axonal. El tractament consisteix a discontinuar el consum d'alcohol i reprendre la nutrició adequada. Els suplements vitamínics poden ser beneficiosos, però habitualment no sol observar una millora substancial.

L'exposició a metalls pesants també pot causar neuropatia tòxica. La incidència de toxicitat associada a la exposició de metalls pesants ha disminuït significativament a causa de la millora en seguretat laboral i salut pública. Els metalls pesants que clàssicament causen neuropatia perifèrica són el plom, arsènic, tal·li i mercuri. La presència d'alteracions a nivell sistèmic pot servir com a pista per identificar el metall pesat responsable de el quadre. Per exemple, el dolor abdominal i l'anèmia microcítica s'associen a el plom, l'alopècia severa a l'arsènic i tal·li, les alteracions unguials en forma d'estries horitzontals (línies de Mees) són típiques de la intoxicació per arsènic i la clínica cognitiva pot aparèixer en l'exposició a plom, arsènic o tal·li. El tractament de la neuropatia consisteix en eliminació de l'exposició i teràpies per millorar l'excreció del tòxic.

5. Neuropaties per deficiències nutricionals

El diagnòstic precoç de les neuropaties per deficiències nutricionals és clau per iniciar el tractament adequat que eviti la seva progressió clínica. El dèficit de vitamina B12 és causa de polineuropatia sensitivo-motora axonal que a més pot associar dany medul·lar (conegut com degeneració combinada subaguda). Pot observar-se en pacients amb anèmia perniciosa, dieta vegetariana, ús crònic d'inhibidors de la bomba de protons o antecedent de cirurgia bariàtrica. El dèficit de folat aïllat és una causa rara neuropatia, però s'ha d'estudiar en els pacients amb dèficit de vitamina B12. El dèficit tiamina (vitamina B1) també és causa de neuropatia sensitivo-motora de fibra gruixuda, i habitualment es presenta en pacient amb alcoholisme crònic o malnutrició, i pot precedir l'aparició d'encefalopatia de Wernicke/Síndrome de Korsakoff. El dèficit de piridoxina (vitamina B6) pot aparèixer en pacient en tractament amb isoniazida i causa majoritàriament neuropatia de fibra fina, que es pot prevenir amb la suplementació de vitamina B6 durant el curs de tractament. L'excés de suplementació de vitamina B6 també pot causar una neuropatia sensitiva. Finalment, el dèficit de tocoferol (vitamina E) també pot causar neuropatia sensitiva axonal de fibra gruixuda associada a tremolor i signes d'afectació cerebel·losa (síndrome espino cerebelar) en pacients amb

malabsorció greu de lípids. El tractament consisteix en suplements de vitamina E i millorar l'absorció lipídica.

6. Neuropatia axonal idiopàtica

Fins a un 40% dels pacients estudiats per polineuropatia sensitivo-motora axonal no se li troba una causa de la mateixa, pel que són diagnosticats de neuropatia axonal idiopàtica. Aquesta entitat és més freqüent en població d'edat avançada i es caracteritza per un inici insidiós i una progressió lenta, que no condiciona una discapacitat important. S'han relacionat els factors de risc cardiovascular com la hipertensió, dislipèmia o obesitat amb el desenvolupament de la neuropatia axonal idiopàtica.

7. Neuropaties inflamatòries

Les neuropaties inflamatòries són un grup heterogeni de malalties rares de el sistema nerviós caracteritzades per la disfunció i dany de diferents estructures dels nervis perifèrics. Aquest grup inclou formes agudes i monofàsiques com la SGB, i formes cròniques com la CIDP, la neuropatia motora multifocal (NMM) o les neuropaties associades a gammapatia monoclonal de significat incert. En general totes elles responen (en diferent mesura) a immunoteràpia i per això és important la seva identificació precoç.

7.1. Neuropaties inflamatòries agudes: Síndrome de Guillain-Barré

Les neuropaties inflamatòries agudes conformen un grup heterogeni anomenat SGB. En aquest s'inclouen diverses variants clíniques i electrofisiològiques, totes elles caracteritzades per un curs agut monofàsic, resposta a teràpies immuno-moduladores i en general un bon pronòstic funcional.

EPIDEMIOLOGIA

L'SGB és la causa més comuna de neuropatia paralítica aguda, afectant aproximadament a 1,1-1,8 de cada 100.000 habitants/any. Pot presentar-se en qualsevol grup d'edat, incloent edat pediàtrica, però la incidència augmenta discretament amb l'edat. És discretament més freqüent en homes que en dones (1,5:1) i presenta una certa distribució estacional conferida per els patògens desencadenants. En més de dos terços dels pacients amb SGB s'identifica una infecció precedent en les quatre setmanes prèvies, principalment de les vies respiratòries o diarrea. El gèrmen associat més freqüentment a el desenvolupament de l'SGB és el *Campylobacter jejuni* tot i que, en conjunt, la majoria de casos d'SGB al nostre medi no està causat per Campylobacter. Altres gèrmens que s'associen a el desenvolupament de l'SGB són el citomegalovirus, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* i, més recentment, el virus de l'hepatitis E i el virus Zika. No es coneixen factors propis de l'hoste que contribueixin decisivament a el desenvolupament de l'SGB ni hi ha grans estudis d'associació genètica tot i que en algunes poblacions s'han associat alguns polimorfismes de la immunitat innata.

PRESENTACIÓ CLÍNICA I VARIANTS

En l'actualitat, s'accepta que l'SGB és un grup heterogeni de neuropaties inflamatòries que inclou variants motores, sensitives, atàxiques o disautonòmiques pures; que poden manifestar-se electrofisiològicament com a desmielinitzants i/o axonals. La presentació clàssica de l'SGB consisteix en una debilitat simètrica i progressiva ascendent amb areflèxia, de curs agut i monofàsic, que arriba all seu nadir en, aproximadament, 4 setmanes. Tot i que els símptomes predominants són motors; els símptomes sensitius, com les parestèsies o la hipoestèsia, estan també presents en l'SGB típic amb una distribució distal i simètrica (en guant i mitjó). A més a més, amb relativa freqüència apareix un dolor radicular intens que sovint és la primera manifestació o una manifestació acompanyant de la debilitat inicial. Aquesta forma clàssica de l'SGB és la més freqüent al nostre entorn i s'anomena poliradiculoneuropatía desmielinitzant inflamatòria aguda (AIDP). La neuropatia motora axonal aguda (AMAN) es la segona variant més freqüent. Altres variants clíniques, molt mes rares són la neuropatia sensitivo-atàxica aguda (ASAN) amb clínica predominantment atàxica i anticossos anti-disialosil; la síndrome de Miller-Fisher (SMF) caracteritzada per oftalmoplejia, atàxia i areflèxia amb anticossos anti-

GQ1b positius i la variant faringo-cervico-braquial, que es presenta en forma de paràlisi bulbar aguda i debilitat proximal d'extremitats superiors i s'associa a anticossos anti-GT1a. Les particularitats clíniques, les característiques electrofisiològiques i les reactivitats d'anticossos anti-gangliòsid ajuden a definir les diferents variants d'SGB.

AIDP

En un pacient amb AIDP típica la debilitat comença per les cames, especialment a nivell proximal, seguit de debilitat distal. Posteriorment, amb freqüència en menys d'una setmana, s'estén als braços, proximal i distal. Simultàniament apareixen els símptomes sensitius en mans i peus, predominant l'afectació de les modalitats sensitives de fibra gruixuda, encara que no és infreqüent el dolor o els fenòmens sensitius positius (parestèsies, disestèsies). Si la debilitat continua progressant s'afecten els nervis facials i pot aparèixer debilitat bulbar i de la musculatura respiratòria. Fins a un 25% dels pacients requereixen d'ingrés a la unitat de vigilància intensiva i ventilació mecànica per aquest motiu. La disautonomia apareix en el 15% dels pacients en forma d'arítmies cardíaques, alteracions de la pressió arterial o síndrome de secreció inadequada d'ADH (que és la presentació disautonòmica més freqüent). De forma més rara pot aparèixer alteració de la musculatura extrínseca ocular.

AMAN i AMSAN

AMAN i AMSAN no són variants clíniques estrictament, sinó variants electrofisiològiques. La variant clínica motor pura, amb freqüència s'associa a un EMG predominantment axonal de SGB, però aquesta divisió no és real, ja que existeixen variants motores pures amb afectació electrofisiològica clàssica i sense afectació axonal o amb EMG amb característiques de nodopatia sense dany axonal. Des del punt de vista clínic, les formes axonals (AMAN i AMSAN) són molt similars a la variant clàssica en la seva aparició, en el temps fins al nadir i en la distribució de la debilitat i les alteracions sensitives, amb la particularitat que els símptomes sensitius estan absents en les formes AMAN.

SMF i variants atàxiques

L'SMF és un quadre molt característic caracteritzat per oftalmoplegia, atàxia i areflèxia. També s'associa a una infecció precedent, generalment de vies respiratòries altes. El quadre clàssic inclou la presència de la tríada característica, però de vegades apareixen formes parcials en què únicament s'aprecia la oftalmoparèsia o l'atàxia (de vegades referit com SGB atàxic) i que es consideren dins de l'espectre de l'SMF i que comparteixen patró de reactivitat d'anticossos antigangliòsid amb la forma complerta. A l'SMF poden aparèixer, de manera infreqüent, alteració del nivell de consciència i afectació de vies llargues per alteració del tronc de l'encèfal. Aquesta variant s'anomena encefalitis de Bickerstaff i, a l'igual que l'SMF, s'associa a la presència d'anticossos anti-GQ1b i GT1a. Totes dues es consideren dins d'un espectre immunològic que inclou des de la oftalmoparesia pura a la encefalitis troncoencefàlica de Bickerstaff. En rares ocasions l'SMF i l'SGB poden superposar i donar lloc a un quadre mixt en què apareixen característiques de totes dues síndromes. En aquests pacients solen observar patrons complexos de reactivitat anti-gangliòsid, incloent aquells, com el GQ1b, característics de l'SMF (a mes a mes de reactivitats anti-gangliòsid més típiques d'SGB, com anti-GM1). En general l'SMF és considerada com un quadre benigne i autolimitat. No obstant això, igual que en l'SGB, també poden aparèixer debilitat bulbar i complicacions respiratòries i, per tant, la vigilància també ha d'extremar en aquests casos.

Variants sensitives pures

L'SGB es pot presentar únicament amb símptomes sensitius, siguin globals o d'alguna de les modalitats sensorials de forma aïllada. S'accepta l'existència d'una SGB sensitiu pur i de la neuropatia atàxica aguda, en la qual apareix alteració de la sensibilitat profunda, amb força conservada, sense oftalmoparèsia i amb afectació lleu de la resta de modalitats sensitives.

Paràlisi faringo-cervico-braquial i altres variants focals

La majoria de les formes d'SGB apareixen de forma simètrica i amb predomini de la clínica en les extremitats. Amb certa freqüència es poden trobar formes focals de divers tipus (com l'SMF descrit abans). La més característica i mes rara és la paràlisi faringo-cervico-braquial, en la qual apareix debilitat localitzada a la musculatura bulbar, cervical i proximal dels braços i que s'associa a la presència d'anticossos contra el gangliòsid GT1a. De la mateixa manera que en l'SMF, també poden aparèixer formes parcials, en forma de paràlisi bulbar pura. Encara que infreqüents, el seu reconeixement té

implicacions terapèutiques i, per tant, és important tenir-les en compte.

IMMUNOPATOGÈNIA

L'SGB és la malaltia autoimmune post-infecciosa paradigmàtica. És l'única malaltia en la qual s'ha demostrat de manera definitiva l'existència de la mímica molecular com a factor patogènic causal. Dos terços dels pacients amb SGB reporten haver presentat símptomes infecciosos 4-6 setmanes abans de l'inici dels símptomes, típicament infeccions gastrointestinals o respiratòries, tot i que el desencadenant infecciós no es l'únic, ha que s'han descrit també casos post cirurgia o casos sense antecedent desencadenant clar. D'aquells als que s'identifica un patogen, el més comú i que precedeix l'SGB en un 30-40% dels casos, és *Campylobacter jejuni*. De totes maneres al nostre entorn, es més freqüent que l'SGB sigui desencadenat per infeccions de vies respiratòries tot i que rarament s'identifiqui el germen precipitant. L'antecedent de vacunació prèvia també s'ha associat amb el desenvolupament de l'SGB. Aquesta relació directa amb infeccions prèvies ha portat a proposar la teoria del mimetisme molecular entre antígens de l'agent infecciós i el nervi perifèric. A més, l'especificitat de reactivitat anti-gangliòsid també ve determinada pel patogen desencadenant. Tots dos, finalment, determinen en gran mesura el subtipus i el curs clínic d'SGB. En el model *Campylobacter jejuni*, que ha estat àmpliament estudiat, apareixen anticossos contra el lipooligosacàrid de la paret cel·lular del bacteri; que és estructuralment similar al gangliòsid GM1, i que estan presents en el nervi i la unió neuromuscular. Aquests anticossos anti-gangliòsid travessarien la barrera hemato-neural provocant la patologia.

Els anticossos anti-gangliòsid són anticossos oligoclonals amb capacitat de fixar complement i activar a altres cèl·lules inflamatòries. Aquests es dirigeixen contra els diversos gangliòsids que estan presents en el sistema nerviós (GM1, GM2, GD1a, GD1b, GT1a, GT1b i GQ1b) i tenen localitzacions específiques en el nervi perifèric. Per exemple, GM1 sembla estar en major proporció en la membrana axonal, a nivell de el node de Ranvier, de manera que un atac contra aquesta zona explicaria la predominança de símptomes motors en els pacients amb SGB secundari a Campylobacter. D'altra banda, la presència de l'epítop GQ1b en els nervis de la musculatura ocular extrínseca explicaria la oftalmoparèsia a l'SMF i la seva presència en els ganglis raquidis dorsals explicaria l'atàxia associada. En el cas de la variant AIDP de l'SGB s'assumeix un mecanisme patogènic similar a el de les variants AMAN però en el qual la diana antigènica és la cèl·lula de Schwann (i que es desconegut per la gran majoria de pacients amb AIDP). La resposta al recanvi plasmàtic o les immunoglobulines endovenoses, així com la presència de dipòsits de complement en el nervi i arrels nervioses suggereixen un paper patogènic d'autoanticossos, encara que la seva diana antigènica sigui desconeguda.

DIAGNÒSTIC

El diagnòstic de l'SGB és fonamentalment clínic i es basa en els criteris definits inicialment per Asbury i Cornblath i posteriorment ampliats als criteris de Brighton (Taules 3 i 4). L'aparició de el quadre clínic característic (debilitat progressiva de més d'una extremitat amb singlot-areflèxia), precedit d'un antecedent infecciós en les 4 setmanes prèvies, és altament suggestiva d'una SGB. Les troballes paraclíniques ajuden a confirmar el diagnòstic i, per descartar altres causes de paràlisi aguda el maneig terapèutic és diferent. Atès que el diagnòstic és fonamentalment clínic, davant la sospita d'SGB s'han de descartar altres causes de paràlisi aguda.

Taula 3. Criteris diagnòstics de Brighton de la Síndrome de Guillain-Barré

Troballes requerits
▪ Debilitat progressiva de més d'una extremitat. ▪ Hipo-areflèxia.
Troballes altament suggestius
Clínics ▪ Progressió ràpida de la simptomatologia, estabilització de el dèficit en menys de 4 setmanes (90%). ▪ Relativa simetria. ▪ Lleus símptomes o signes sensitius. ▪ Afectació de parells cranials (més freqüentment facial bilateral). ▪ Inici de la recuperació després 2-4 setmanes de l'estabilització de el dèficit. ▪ Disfunció autonòmica (arítmies, hipotensió postural, hipertensió arterial, símptomes vasomotors) que poden ser fluctuants. ▪ Absència de febre a l'inici de la clínica. **Laboratori (LCR)** ▪ Dissociació albuminocitològica.

Estudi electrofisiològic

- Evidència de alentiment de les VC o presència de bloquejos de la conducció en algun moment durant la durada de la malaltia (80%). Polineuropatia o multineuropatia desmielinitzant multifocal.

Troballes que ofereixen dubtes a la diagnosi

- Marcada i persistent asimetria de la debilitat.
- Alteració inicial o persistent de el control d'esfínters.
- Presència de PMN o més de 50 limfòcits / mm3 en LCR.
- Presència de nivell sensitiu.

Troballes que descarten el diagnòstic

- Història d'abús de hexacarbons, alteració del metabolisme de les porfirines, d'infecció diftèrica recent, intoxicació per plom, diagnòstic definitiu de poliomielitis, botulisme, paràlisi histèrica o neuropatia tòxica (nitrofurantoïna, dapsona o organofosforats).
- Síndrome sensitiu pur.

Taula 4. Criteris diagnòstics de Brighton per l'SGB

Criteris diagnòstics	Nivell de certesa diagnòstica			
	1	2	3	4
Debilitat flàccida bilateral d'extremitats	+	+	+	+/-
Reflexes abolits o reduïts a les extremitats dèbils	+	+	+	+/-
Curs monofàsic i nadir entre 12h i 28 dies	+	+	+	+/-
Cèl·lules al LCR <50	+	+[a]	-	+/-
Proteïnes al LCR per sobre dels valors normals	+	+/-[a]	-	+/-
EMG compatible amb alguna variant d'SGB	+	+/-	-	+/-
Absència de diagnòstic alternatiu per la debilitat	+	+	+	+

[a] Si no n'hi ha LCR disponible l'EMG ha de ser compatible amb SGB

L'augment dels nivells de proteïnes del LCR sense augment de cèl·lules en LCR, denominat dissociació albúmino-citològica, és una de les troballes de laboratori més consistents en la SGB i un dels criteris a tenir en compte als criteris diagnòstics de Brighton. No obstant això, en fases inicials de la malaltia les proteïnes poden ser normals i, per tant, un resultat negatiu no descarta el diagnòstic de SGB. A la primera setmana d'inici dels símptomes només un 25% de pacients amb SGB presentaran un augment en el contingut de proteïnes de l'LCR. Aquest percentatge augmenta fins a un 90% al final de la segona setmana d'evolució.

Els estudis electrofisiològics són també claus per confirmar el diagnòstic i, a més, permeten subclassificar les variants de SGB. La variant clàssica o AIDP mostra troballes compatibles amb desmielinització adquirida en les neurografies motores. La presència de latències distals allargades, velocitats de conducció alentides, bloquejos de la conducció o augment de les latències de les ones F en absència d'alteracions significatives de l'amplitud dels potencials, són troballes característiques. També es pot observar, especialment en les formes més greus de AIDP, caiguda de les amplituds dels potencials motors i, fins i tot, inexcitabilitat perifèrica dels nervis motors en fases precoces de la malaltia. Aquestes troballes, especialment si s'acompanyen de dades desmielinitzants en altres nervis, poden suggerir afectació important a nivell radicular, més que d'afectació axonal pura. La reaparició precoç del potencial post-tractament aniria a favor d'aquest supòsit. En les variants axonals (AMAN i AMSAN) la troballa electrofisiològica fonamental és la caiguda generalitzada de les amplituds dels potencials d'acció compostos motors i signes de denervació aguda en l'estudi d'aguda, i en canvi no s'observen les característiques electrofisiològiques típiques de desmielinització.

Els anticossos anti-gangliòsid no són criteri diagnòstic de SGB però poden ser molt útils per donar suport al diagnòstic. Aquests es detecten aproximadament a un 50% dels pacients amb SGB i la seva especificitat antigènica sol associar-se a un fenotip clínic concret (taula 5). Mentre que a la AIDP els anti-gangliòsid solen ser negatius, a la SMF més de l'90% dels pacients té anticossos contra el gangliòsid GQ1b. En les variants axonals (AMAN, AMSAN), especialment quan estan precedides per una infecció gastrointestinal, s'observen amb freqüència anticossos anti-GM1 i GD1a. També a la paràlisi faringo-cervico-braquial s'observa un patró característic de positivitat per GT1a. Finalment, els anticossos contra el epítop disialosil (GD1b i altres) dels gangliòsids s'han associat amb la neuropatia atàxica, i poden resultar molt útils per a distingir aquesta entitat d'altres causes de neuropatia atàxica aguda com les tòxiques o metabòliques.

Taula 5. Anticossos anti-gangliosids a la síndrome de Guillain-Barré i variants clíniques associades

Anticossos anti-gangliosid	Variant clínica	Freqüència
Anti-GM1 IgG Anti-GD1a IgG	Neuropatia aguda axonal motora (AMAN) Neuropatia aguda sensitivomotora axonal (AMSAN)	30%
GD1b IgG	Síndrome de Guillain-Barré sensitiu	Desconeguda
Disialosil IgG	Neuropatia sensitiu-atàxica aguda (ASAN)	Desconeguda
GQ1b IgG	Síndrome de Miller-Fisher: oftalmoplejia, atàxia i areflèxia	95%
GT1a IgG	Paràlisi faringo-cervico-braquial: afectació orofaríngia, cervical i braquial proximal	50%

La ressonància magnètica amb contrast paramagnètic pot detectar en alguns casos inflamació radicular i, tot i que inespecífica, pot donar suport a la naturalesa inflamatòria d'un quadre de paràlisi flàccida. La biòpsia de nervi sural no s'usa de forma rutinària, ja que en molts casos les troballes poden ser inespecífiques. És per això que la biòpsia es reserva per a casos atípics o en els quals es planteja el diagnòstic diferència amb una neuropatia vasculítica.

Taula 6. Diagnòstic diferencial de la Síndrome de Guillain-Barré

La majoria de les causes de paràlisi aguda poden imitar l'SGB a l'inici de manera que la anamnesi i exploració sistemàtica són claus en el diagnòstic diferencial. En aquesta taula es resumeixen les causes de paràlisis aguda que poden confondre amb la SGB i que han de tenir-se en compte en el seu diagnòstic diferencial.

Diagnòstic diferencial de la Síndrome de Guillain-Barré	
Medul·la espinal	▪ Mielitis transversa ▪ Altres mielopaties agudes
Neurona motora	▪ Poliomielitis ▪ Paràlisi flàccida aguda per enterovirus
Nervi perifèric i arrels nervioses	▪ Neuropatia de el malalt crític ▪ Porfíria aguda intermitent ▪ Polineuritis diftèrica ▪ Malaltia de Lyme ▪ Meningitis limfomatosa o carcionomatosa ▪ Fàrmacs (vincristina, suramina, disulfiram, dapsona, liti ...) ▪ Intoxicació per metalls pesants (arsènic, or, tal·li, plom) ▪ Intoxicació per hexacarbons ▪ Vasculits ▪ Hipofosfatèmia aguda ▪ Intoxicació per marisc ▪ Primoinfecció per VIH ▪ Polirradiculoneuropatia per CMV
Unió neuromuscular	▪ Miastènia Gravis ▪ Síndrome d'Eaton-Lambert ▪ Botulisme ▪ Hipermagnesemia ▪ Mossegada de serp (bungarotoxines) ▪ Intoxicació per organofosforats ▪ Intoxicació per anticolinesteràsics ▪ Paràlisi relacionada amb l'ús d'antibiòtics
Múscul	▪ Miopatia de el malalt crític ▪ Miopatia inflamatòria ▪ Hipopotassèmia ▪ Hiperpotassèmia ▪ Paràlisi periòdiques hereditàries o adquirides ▪ Miopaties metabòliques i Rabdomiolisis
Altres	▪ Trastorn funcional

TRACTAMENT

El tractament de l'SGB es basa en dos pilars fonamentals: les mesures generals de suport i el tractament específic de la malaltia.

L'SGB és una malaltia potencialment fatal i que pot empitjorar en hores o pocs dies, de manera que el pacient, davant la sospita clínica, ha de romandre ingressat. Fins a un 25% de pacients presenta insuficiència respiratòria i requereix d'ingrés a UCI i

ventilació mecànica. La ràpida evolució, l'afectació motora greu o la debilitat facial són factors que poden ajudar a predir quins pacients tenen major risc d'acabar en aturada respiratòria (EGRIS score) i, per tant, en els quals s'ha d'intensificar la vigilància. A més, no és infreqüent l'aparició de símptomes disautonòmics, de manera que, de nou, aquells pacients que mostrin algun signe de compromís autonòmic (arítmies, alteracions de pressió arterial, hiponatrèmia per SIADH) han de ser monitoritzats en unitats de vigilància intensiva. Altres mesures importants són la prevenció de tromboembolismes (no només en la fase més aguda) i el maneig adequat de les infeccions que puguin aparèixer durant l'estada hospitalària.

El tractament específic de l'SGB es basa fonamentalment en dues teràpies: les immunoglobulines endovenoses i el recanvi plasmàtic, que són útils en qualsevol de les variants d'SGB. El recanvi plasmàtic va ser el primer tractament que es va demostrar efectiu reduint la gravetat de l'SGB i millorant el seu pronòstic. Posteriorment, un assaig clínic aleatoritzat comparant el recanvi plasmàtic i les immunoglobulines endovenoses, va demostrar que tots dos tenien una eficàcia similar quan es fan servir 5 recanvis plasmàtics comparats amb la dosis standard (2gr/kg) de immunoglobulines. La comoditat en l'administració i la seva millor disponibilitat, han fet que les immunoglobulines endovenoses es converteixin en el tractament estàndard de l'SGB. La dosi d'immunoglobulines utilitzada en SGB és de 2g/Kg, repartits durant 5 dies. Alguns pacients, poc després de el tractament, i després d'haver millorat inicialment, poden presentar empitjorament de nou de la clínica. Aquest fenomen rep el nom de fluctuacions relacionades amb el tractament. Alguns autors proposen que aquest fenomen és causat pel declivi dels nivells d'immunoglobulines en sang encara que no s'ha demostrat que una segona dosi d'immunoglobulines millori el pronòstic d'aquests pacients. L'administració de una segona dosis en pacients amb pronòstic dolent calculat amb el score EGOS, ha estat avaluada recentment a un assaig aleatoritzat sense que s'hagin observat diferències en eficàcia i, en canvi, la administració de una segona dosis s'associa amb més efectes secundaris. El recanvi plasmàtic té un efecte més ràpid i és un procediment segur quan es realitza en centres amb experiència, de manera que hauria de considerar-se d'elecció en els pacients mes greus. Alguns autors han plantejat l'ús de megabolus de corticosteroides com a tractament concomitant en pacients amb dolor i inflamació radicular evidenciada mitjançant RNM lumbar o si apareix inexcitabilitat precoç dels nervis motors, tot i que aquesta aproximació no disposa de evidència al seu favor i n'hi ha estudis controlats que desaconsellen l'ús de corticoides en l'SGB.

D'altra banda, el tractament rehabilitador és fonamental en aquests pacients, i per això hauria de començar-se precoçment i prolongar de manera intensiva fins a obtenir el millor estat funcional possible.

PRONÒSTIC

Un 5% dels pacients mor a causa de l'SGB. Després de superar la fase aguda, el pronòstic en general és bo, to i que tradicionalment s'ha considerat com a bon pronòstic un objectiu poc exigent, la capacitat per ser capaç de caminar sense ajuda 5 metres. La recuperació passa principalment durant el primer any, tot i que no és infreqüent que els pacients refereixin continuar millorant més enllà del primer any. Un quart dels pacients no pot caminar sense ajuda als 6 mesos d'haver començat la clínica. A més, malgrat una bona recuperació motora, molts pacients presenten seqüeles cròniques en forma de fatiga o dolor que poden resultar molt invalidants. És per això que, a llarg termini, gairebé la meitat dels pacients no han recuperat completament el seu nivell d'activitat premòrbid. Algunes variants tenen un millor pronòstic, com és el cas de l'SMF, mentre que altres, com les formes axonals, comporten un pitjor pronòstic i s'associen amb més freqüència discapacitat a llarg termini.

7.2. Neuropaties cròniques immunomediades

Les neuropaties cròniques immunomediades inflamatòries constitueixen un grup nombrós i heterogeni d'entitats integrat, bàsicament en quant a freqüència, per la polirradiculoneuropatia desmielinitzant inflamatòria crònica (CIDP), les variants clíniques, o formes atípiques d'aquesta i les neuropaties associades a la presència d'una gammapatia monoclonal, una de les principals característiques de les quals es el potencial efecte beneficiós de teràpies especifiques.

El terme engloba un seguit d'entitats que comparteixen

la evidència de dades que suggereixen una patogènia disimmune, inferint una resposta per part de sistema immune contra antígens propis del sistema nerviós perifèric. Generalment presenten, a més, en comú la desmielinització com a mecanisme patofisiològic.

Es tracta d'un conjunt d'entitats sotmès a constant revisió nosològica. Diversos autors han proposat diferents classificacions en funció de la focalització de l'atenció en aspectes clínics, immunològics, o fins i tot característiques electrofisiològiques que han condicionat una revisió i reinterpretació de les classificacions proposades. Els diferents subtipus poden ser definits prenent el patró de presentació clínica com a base i amb ajuda de les troballes dels estudis electrofisiològics i estudis immunològics específics de laboratori. Una correcta caracterització és fonamental per establir el pronòstic i el patró de resposta al tractament. Un dels aspectes fonamentals d'aquestes és el potencial efecte beneficiós de teràpies immunomoduladors, encara que amb diferents espectres de resposta. Pel que un diagnòstic precís pot permetre la utilització d'una teràpia farmacològica especifica adequada.

D'acord amb la definició de la European Federation of Neurological Society (EFNS/PNS) la CIDP es una forma d'inici insidiós i curs progressiu durant dos mesos o recurrent-remitent, amb evidència electrofisiològica o patològica de desmielinització que respon de manera favorable a les teràpies immunosupresores o immunomoduladores.

La classificació més utilitzada i pràctica de les neuropaties adquirides immunomediades es basa a les característiques específiques del patró de presentació clínica i les estructures diana implicades. Des d'un punt de vista clínic és útil la seva sistematització pel que fa a la implicació funcional (motora, sensitiva, autonòmica) i la distribució del dèficit (simètric/asimètric, proximal/distal, implicació predominant d'extremitats superiors o inferiors).

Des d'un punt de vista clínic, es classifica com a CIDP típica quan es presenta amb un patró de polineuropatia de debilitat simètrica amb implicació de la musculatura proximal i distal de les extremitats, les formes classificades, segons la EFNS/PNS, com atípiques poden presentar-se amb una distribució simètrica i distal dels símptomes; asimètrica multifocal sensitiu-motora o motora pura; focal i simètriques sensitives o motores pures.

Les possibles dianes implicades en el procés (mielina/axó/cos cel·lular) són definides pels estudis electrofisiològics. El patró de reactivitat d'autoanticossos en sèrum pot ser utilitzat com una característica addicional per a la seva definició en determinats casos. La seva presència pot recolzar el diagnòstic i, en absència d'altres característiques, pot suggerir una patogènia immunomediada i donar suport a la utilització de teràpies immunomoduladores. S'han establert correlacions clínic-immunològiques ben definides, en diferents síndromes clíniques que impliquen diferents dianes antigèniques. Recolzades a més pel desenvolupament d'estudis experimentals in vitro amb anticossos humans i models animals que han permès l'estudi de la seva capacitat patogènica.

El terme CIDP va ser inicialment adoptat per definir un subgrup de casos amb un quadre clínic de debilitat proximal, recurrent o progressiva, amb característiques electrofisiològiques i patològiques suggestives d'un procés primàriament desmielinitzant i amb resposta al tractament amb corticoides. Diferents variants de neuropaties desmielinitzants cròniques adquirides, inicialment incloses sota aquest terme, han estat categoritzades en base als perfils de la presentació clínica, característiques electrofisiològiques, troballes de laboratori, espectre de resposta al tractament i pronòstic. Podem interpretar les diferents formes com un espectre de la polineuropatia desmielinitzant adquirida. A l'actualitat es reconeix una heterogeneïtat de presentacions clíniques, els límits nosològics de les quals no son clars i la tendència actual es la classificació en formes típiques de CIDP, reservades per aquells casos amb presentació simètrica, sensitiu-motores i de predomini proximal, que constitueixen aproximadament el 50% dels casos, i les formes atípiques, focals, asimètriques, distals, sensitives o motores pures.

Com que els mecanismes immunopatogènics a les diferents formes de neuropaties cròniques adquirides no són coneguts en detall l'aproximació inicial més pràctica es basa al patró de presentació clínica. Podem distingir bàsicament cinc formes clíniques a) debilitat simètrica proximal i distal acompanyada

de dèficit sensitiu simètric, b) dèficit sensitiu predominant distal simètric en absència o acompanyat de debilitat de distribució distal lleu, c) debilitat distal asimètrica en absència de dèficit sensitiu, d) debilitat distal asimètrica acompanyada de dèficit sensitiu amb un patró de distribució multifocal i e) dèficit sensitiu pur.

7.2.1. Polirradiculoneuropatia desmielinizant inflamatòria crònica

La presentació clínica característica es l'aparició de debilitat muscular, relativament simètrica implicant, característicament, a la musculatura tant proximal com distal, acompanyada de símptomes sensitius en forma de hipoestèsia o parestèsies i a l'exploració neurològica es constata una hipo-areflèxia. El dèficit neurològic es manifesta de manera insidiosa en el transcurs de setmanes o mesos, en un període de temps, generalment, no inferior als dos mesos, amb un patró evolutiu progressiu o remitent-recidivant. Alguns pacients poden presentar un curs ràpidament evolutiu des del començament plantejant el diagnòstic diferencial amb la síndrome de Guillain-Barré per la seva presentació clínica similar amb debilitat proximal i símptomes sensitius, similars troballes electrofisiològiques i la presencia de dissociació albúmino-citològica al líquid cefalo-raquidi. La distinció d'ambdues entitats te importància degut a les diferencies durant el curs evolutiu i el maneig terapèutic a llarg terme.

DIAGNÒSTIC

Els criteris diagnòstics desenvolupats per la EFNS/PNS permeten identificar els casos de CIDP respecte d'altres neuropaties cròniques amb un alt grau de sensibilitat i especificitat. Tot i això, no es infreqüent el diagnòstic erroni que pot arribar al 40-50%. El diagnòstic es fonamenta en el reconeixement de la presentació clínica típica recolzada per les dades d'exploracions complementàries. En general, per les formes típiques, es considera obligada la presència d'un quadre clínic amb un patró de debilitat muscular proximal, distal o totes dues, simètrica, amb una durada mes enllà dels 2 mesos, acompanyat per la presència a l'exploració, de hipo-areflèxia. Alguns pacients poden presentar debilitat exclusivament distal. En rares ocasions la presentació clínica és exclusivament motora o sensitiva, generalment en forma d'atàxia.

S'han proposat múltiples criteris diagnòstics basats en manifestacions clíniques i troballes en exploracions complementàries (estudis electrofisiològics, líquid cefaloraquidi, radiològics i de la biòpsia de nervi). En aquests la certesa diagnòstica pot classificar-se en categories (definida, probable i possible) acceptant-ne en línies generals el diagnòstic davant la presència d'un quadre clínic característic recolzat en la presència d'alteracions electrofisiològiques compatibles amb un procés desmielinitzant adquirit i dissociació albumino-citològica en el líquid cefalo-raquidi en absència de qualsevol dels criteris d'exclusió. En la nostra opinió els pacients a qualsevol de les categories han de ser considerats com afectes d'una neuropatia desmielinitzant adquirida potencialment tractable i candidats a una prova terapèutica tot en presència d'un nivell baix de certesa. De qualsevol manera es aconsellable la revaloració diagnòstica dels casos amb una sospita diagnòstica però en una categoria diagnòstica de possible, especialment aquells refractaris al tractament immunosupresor i és necessari tenir en compte que el diagnòstic recolzat en criteris de suport, com la presencia de dissociació albumino-citològica o la millora subjectiva son una causa freqüent d'error diagnòstic.

ESTUDIS ELECTROFISIOLÒGICS

Els criteris electrofisiològics es basen a la presència de característiques indicatives d'un procés desmielinitzant adquirit (lentificació difusa de les velocitats de conducció, dispersió temporal i allargament dels temps de latència distal i respostes F) en un o més nervis als estudis de conducció motora, amb una distribució multifocal, de vegades acompanyat de bloquejos de la conducció. Els estudis de conducció sensitiva generalment mostren absència de potencials.

Existeixen molts sets de criteris electrofisiològics amb sensibilitat i especificitat similars, però, a la pràctica clínica habitual, alguns pacients poden mostrar alteracions interpretades com desmielinitzants encara que sense complir de manera estricta aquests criteris dissenyats per a la selecció de pacients per a assajos terapèutics. Els mes freqüentment utilitzats a l'actualitat son els de la EFNS/PNS que combinen criteris electrofisiològics i clínics pel diagnòstic. Es important

una correcta interpretació dels estudis electrofisiològics per evitar errors diagnòstics. En particular la lentificació a traves de llocs habituals de compressió o en presència de potencials motors amb marcada reducció de l'amplitud no ha de ser mal interpretada com evidencia de procés desmielinitzant primari.

ESTUDIS IMMUNOLÒGICS

En alguns pacients pot detectar-se la presència d'una gammapatia monoclonal de la classe IgG o IgA. En aquests el maneig i l'evolució és similar a aquells en els quals no es detecta, però la seva presència obliga a un estudi per descartar patologia hematològica i un seguiment específic. Aproximadament al 10% de casos pot detectar-se la presencia d'anticossos dirigits contra proteïnes del paranode – la isoforma de neurofascina (NF155), Contactina (CNTN1) o contactin associated protein-1, (CASPR1) – o el node –isoformes de neurofascina 140 i 186 (NF140 i NF186), que han demostrat la seva patogenicitat i la correlació amb formes clíniques atípiques i patrons de resposta al tractament específics, amb mala resposta a algunes de les teràpies habituals.

La presència d'anticossos anti-CNTN1 s'ha relacionat amb quadres de presentació subaguda, greus, associats a la presencia de lesió axonal precoç. Els pacients amb anti-NF155 acostumen a ser mes joves i es presenten amb formes simètriques, distals, associades a la presencia de tremolor i molt marcat allargament dels temps de latència distal. Com els anticossos anti-CNTN1, la presencia d'anti-NF155 s'associa a una resposta parcial o nul·la al tractament amb Igs ev i poden respondre de manera favorable al tractament amb rituximab.

TRACTAMENT

El tractament de la CIDP es complex i requereix una estratègia individualitzada. Les Igs ev., els corticoides i la plasmafèresi han demostrat la seva eficàcia similar en estudis randomitzats controlats produint tots ells una millora significativa i poden ser utilitzats de manera individual o combinada. Son considerats teràpies de primera línia i qualsevol d'ells pot ser útil com a teràpia inicial. La resposta a cada un d'ells pot variar per a cada pacient pel que és important individualitzar el tractament.

Estudis comparatius han establert una eficàcia similar entre ells, de manera que les Igs i els corticoides són considerats com el tractament d'elecció donada la seva facilitat d'administració, ràpida resposta i el perfil favorable d'efectes secundaris en comparació de la plasmafèresi. La pauta més adequada i la dosi s'han d'ajustar de manera individual a cada pacient en funció de la resposta i el perfil d'efectes secundaris, patologia concomitant i tolerància. En pacients amb resposta parcial es poden combinar les dues teràpies. La plasmafèresi, tot i que podrien constituir un tractament de primera línia, pel seu perfil de resposta, generalment és relegada com a segona opció per les dificultats derivades d'un accés venós prolongat. Juntament amb azatioprina i ciclosporina es reserva per a aquells pacients que no responen de manera favorable a corticoides o immunoglobulines. L'elecció d'altres alternatives dependrà de l'experiència personal en el seu maneig i una revisió crítica de la literatura. El rituximab pot ser una opció terapèutica en pacients amb anticossos contra proteïnes del node amb mala resposta a prednisona.

7.2.2. Polineuropatia desmielinitzant adquirida sensitivo-motora simètrica distal

En alguns casos de neuropatia desmielinitzant crònica adquirida els símptomes, motors i sensitius, es manifesten amb una distribució exclusivament distal i simètrica, implicant predominantment a extremitats inferiors amb un patró depenent de longitud. En base als estudis immunològics, es poden distingir dos grups dins d'aquesta presentació clínica. Aquells en els què no es detecta component monoclonal o, si es troba aquest és de la classe IgG o IgA, les característiques electrofisiològiques, del LCR i de resposta al tractament, en aquests casos, son equiparables als casos amb CIDP clàssica. Es important, de qualsevol manera, en el casos amb presencia de gammapatia monoclonal descartar malignitat hematològica per les implicacions pronostiques i terapèutiques.

Cal considerar la determinació d'anticossos anti-NF155 en pacients amb aquesta presentació clínica, especialment als casos d'inici subagut, en pacients joves, amb atàxia sensitiva i tremolor, donades les implicacions en el maneig terapèutic en cas de la presencia de reactivitat anti-NF155. Presenten amb freqüència una resposta pobre al tractament amb Igs ev i parcial als corticoides, així com un potencial efecte beneficiós

amb rituximab.

7.2.3. Neuropatia multifocal desmielinitzant sensitivo-motora (NMDSM)

Referida a la literatura com neuropatia adquirida desmielinitzant multifocal sensitiu-motora o síndrome de Lewis-Sumner. Va ser descrita al 1982, caracteritzada per la presència de bloquejos de la conducció en casos amb una neuropatia de distribució multifocal, de caràcter crònic, amb símptomes sensitius i motors. La biòpsia de nervi sural va mostrar troballes suggestives d'un procés desmielinitzant. La presència de bloquejos de la conducció va ser relacionada amb regions focals de desmielinització de probable patogènia immunomediada. De controvertida nosologia degut a les similituds, des de un punt de vista clínic i electrofisiològic, amb la neuropatia motora multifocal i les diferencies amb aquesta per la presència d'una implicació sensitiva concomitant, la resposta favorable reportada al tractament amb corticoides, característiques comunes amb la CIDP. Les similituds i diferències amb la CIDP i la NMM de manera simultània justifiquen la controvèrsia suscitada sobre si aquesta neuropatia constitueix una entitat nosològica ben diferenciada, una variant focal de la CIDP o un subgrup de la NMM. En la nostra opinió, la resposta és difícil d'establir sense conèixer els mecanismes immunopatogènics implicats, de qualsevol manera des d'un punt de vista pràctic, especialment per l'espectre de resposta als tractaments habituals, és útil mantenir una distinció entre NMM i NMDSM, que d' qualsevol manera queda justificada per les seves diferències tant des del punt de vista clínic, electrofisiològic i de laboratori. En l'actualitat és considerada una variant asimètrica atípica de la CIDP i de probable patogènia immunomediada.

Clínicament es manifesta per la presència d'un dèficit sensitiu-motor asimètric de distribució multifocal concordant amb afecció de troncs nerviosos perifèrics, d'inici insidiós i progressió lenta. Es manifesta, predominantment, en segments distals afectant generalment a extremitats superiors.

El diagnòstic es fonamenta a les troballes dels estudis de conducció que poden posar de manifest la presència de bloquejos de la conducció i altres troballes indicatives de un procés desmielinitzant adquirit en un o més nervis, i l'estudi del líquid cefaloraquidi que pot revelar, generalment, la presència d'una dissociació albumino-citològica de manera similar a la CIDP.

TRACTAMENT

No disposem d'estudis prospectius controlats però en sèries retrospectives s'ha reportat la resposta favorable al tractament amb Igs ev. en un alt percentatge de pacients, similar al reportat en pacients amb CIDP o NMM. A més aquests pacients semblen respondre, a diferencia dels pacients amb NMM, de manera favorable al tractament amb corticoides. Aquest fet confereix una essencial importància a la distinció precisa, entre aquestes dues formes, donat que els casos de NMM poden empitjorar amb el tractament amb corticoides.

7.2.4. Neuropatia motora multifocal amb bloquejos de la conducció

Entitat descrita el 1988 amb els casos de pacients amb un quadre clínic de debilitat muscular asimètrica, sense dèficit sensitiu. Els estudis electrofisiològics demostraven un patró de neuropatia motora multifocal amb evidència de bloquejos de la conducció, addicionalment, es detectava, en el sèrum dels dos pacients reportats originalment, la presència de títols alts d'anticossos anti-GM1 de la classe IgM. En tots dos casos es va objectivar una millora clínica després del tractament immunosupressor. El conjunt de dades suggeria, per tant, una patogènia immunomediada.

L'evidència acumulada des de llavors permet definir la neuropatia motora multifocal com una entitat ben estereotipada, inclosa de manera diferenciada a l'espectre de neuropaties adquirides. Des d'un punt de vista clínic es caracteritza per la presència de debilitat muscular asimètrica, sense dèficit sensitiu, implicant, de manera predominant en la seva presentació, a la musculatura distal d'extremitats superiors, inicialment en la distribució d'un tronc nerviós perifèric i lentament progressiva. La debilitat es pot acompanyar, durant l'evolució, d'un grau variable d'atròfia. Afecta de manera predominant a homes d'edat mitjana. No s'objectiven, però, signes d'implicació de primera neurona motora encara que els reflexos musculars profunds poden estar, inicialment, preservats en territoris

sense debilitat, el que pot dificultar el diagnòstic diferencial amb formes de malaltia de neurona motora especialment aquelles amb implicació predominant o inicial de segona neurona motora. Alguns pacients poden referir manifestacions sensitives però aquestes es troben amb freqüència absents o són clínicament irrellevants.

ESTUDIS ELECTROFISIOLÒGICS

Des d'un punt de vista electrofisiològic la troballa específica i que defineix la entitat és la presència de bloquejos de la conducció motora en segments que no inclouen llocs comuns de compressió, amb normalitat dels estudis de conducció sensitiva en el mateix segment. Els bloquejos de la conducció es defineixen com la reducció, variable segons diferents autors, del 15-50% de l'amplitud del potencial d'acció motor obtingut per un estímul proximal comparat amb l'obtingut per estímul distal, sense un augment significatiu de la durada. Hi ha criteris de consens pel diagnòstic de bloqueig de la conducció així com pel diagnòstic de l'entitat.

Parlant de manera estricta el bloqueig de la conducció no es, pròpiament, no tradueix la presencia d'un procés desmielinitzant i es pot atribuir a una inexcitabilitat. En qualsevol cas reflecteix un un procés, suposadament, immunomediat. A la practica clínica, però, la NMM es caracteritza per un ampli espectre de troballes electrofisiològiques incloent dades suggestives de desmielinització o fins i tot de lesió axonal, amb o sense alteracions dels estudis de conducció sensitiva. Alguns autors consideren que la utilització de criteris estrictes per definir els bloquejos de la conducció, o inclús la necessitat d'aquests pel diagnòstics o la necessària absència d'alteracions sensitives, pot comportar, en ocasions, la no d'identificació de neuropaties motores potencialment tractables.

7.2.5. Neuropatia motora multifocal axonal sense bloquejos de la conducció

A pacients als quals no s'identifica la presència de bloquejos de conducció ni signes de desmielinització el diagnòstic diferencial amb la síndrome de segona neurona motora resulta especialment complicat. En aquests casos el quadre clínic presenta gran similitud amb la NMM clàssica, s'inicia en l'edat adulta de manera esporàdica dominat per la presència de debilitat muscular asimètrica d'inici distal o proximal i lentament progressiva amb implicació predominant d'extremitats superiors. No s'objectiven signes d'implicació de primera neurona motora ni símptomes d'afecció bulbar durant l'evolució i els signes i símptomes sensitius es troben absents o són clínicament irrellevants. Des del punt de vista electrofisiològic el més freqüent és la troballa de dades suggestius d'afecció difusa de segona neurona motora amb presència de degeneració axonal difusa que desborda un territori radicular o troncular, sense bloquejos de la conducció. Excepcionalment poden presentar anticossos anti-GM1 i respondre de manera favorable al tractament amb immunoglobulines ev. de manera similar a aquells en els quals es detecten bloquejos de la conducció.

DETERMINACIÓ D'ANTICOSSOS ANTI-GANGLIÒSID

Poden detectar-se anticossos antiGM1 de la classe IgM entre el 30-60% dels pacients amb NMM segons les sèries, el que suposa una sensibilitat relativament baixa, de manera que no són considerats una troballa essencial pel diagnòstic. No obstant això donada la seva alta especificitat són de gran utilitat per confirmar el diagnòstic i la seva presència té importants implicacions terapèutiques en neuropaties motores potencialment tractables, ja que la seva presència pot suggerir una patogènia immunomediada i suposar una dada suggestiu de resposta favorable al tractament immunomodulador.

TRACTAMENT

La decisió d'iniciar tractament i quin tractament immunosupressor fer servir requereix la consideració del patró clínic, dades de laboratori i electrofisiològiques. L'anàlisi benefici-risc ha de realitzar-se individualment. En pacients amb bloquejos de conducció i anticossos anti-GM1 la resposta favorable al tractament amb Igs ev. ha estat demostrada en assaigs clínics controlats. La millora acostuma a presentar-se a les primeres dues setmanes després de l'administració, en més de l'80% dels pacients, amb una durada aproximada de entre 3 i 6 setmanes. La millora és, però transitòria, i serà necessari repetir de manera periòdica el tractament. La dosi i freqüència amb què s'ha administrar s'ha d'ajustar individualment a cada

cas donada la gran variabilitat interindividual. Els pacients amb una marcada atròfia mostren una escassa o nul·la resposta al tractament. Aquells pacients que presenten una millora clínica amb el tractament amb immunoglobulines, generalment mantenen una bona resposta durant llargs períodes, tot i que el tractament no evita un lent deteriorament focal i l'aparició de signes electrofisiològics de lesió axonal associada, sent necessària en alguns casos la utilització de citostàtics. Les Igs subcutànies han demostrat una eficàcia equivalent i son una alternativa terapèutica.

La ciclofosfamida ha demostrat la inducció d'un benefici a llarg termini i reducció del títol d'anticossos. Pels seus importants efectes secundaris es reserva a pacients amb greu debilitat, sense resposta a Igs ev. i mala evolució. La utilització de corticoides rarament produeix una millora i fins i tot pot empitjorar la debilitat. La utilitat de rituximab no ha estat confirmada de manera definitiva, ha estat reportada una resposta beneficiosa en alguns pacients però també respostes deletèries.

En pacients sense bloquejos de la conducció la decisió d'iniciar tractament és controvertida encara que estudis recents no donen suport a l'ús uniforme d'Igs en pacients sense bloquejos de la conducció, suggerint que la possibilitat de resposta es limita als casos amb debilitat limitada a musculatura distal d'extremitats superiors, amb troballes electrofisiològiques confinades als músculs dèbils i valors normals de creatina cinasa. No obstant això, en absència d'evidències definitives, s'ha de considerar la possibilitat de portar a terme una prova terapèutica en aquells pacients en els que no s'han detectat bloquejos de la conducció ni la presència d'anticossos, aconsellant la utilització de mesures objectives per avaluar l'eficàcia del tractament. La presencia d'anticossos anti-gangliòsid pot ser d'ajuda, suggerint una patogènia immunomediada i recolzant la decisió de fer una prova terapèutica.

7.2.6. Neuropaties atàxiques cròniques

Un reduït numero de pacients amb neuropaties immunomediades pot presentar-se amb símptomes exclusivament sensitius i un quadre clínic ben estereotipat caracteritzat per troballes semiològiques congruents amb una atàxia sensitiva com a conseqüència d'una alteració de la sensibilitat profunda, exclusiva o de manera desproporcionada pel que fa a la resta de modalitats sensitives, amb preservació de la força muscular, d'instauració lentament progressiva o en forma d'episodis recurrents. A l'exploració destaca l'atàxia de la marxa, la presència de signe de Romberg, moviments pseudoatetòsics i areflèxia. Amb aquesta presentació clínica comú es poden reconèixer tres entitats diferenciades en funció de característiques específiques.

7.2.7. CIDP atàxica

Els criteris diagnòstics per CIDP reconeixen una presentació clínica amb símptomes exclusivament sensitius com una forma atípica.

Els estudis electrofisiològics en aquets casos poden mostrar anormalitats restringides a les fibres sensitives, generalment amb absència de potencials sensitius. No obstant això, amb freqüència mostren evidència de desmielinització primària en els estudis de conducció motora, tot i l'absència de debilitat clínicament rellevant o que pot ser emmascarada per la marcada atàxia, de manera similar al que passa en els pacients amb CIDP clàssica. Les alteracions als estudis de conducció motora permeten identificar la entitat i suggereixen un potencial efecte beneficiós del tractament.

El reconeixement de l'entitat, en pacients en els quals els estudis de conducció motora son normals, pot ser difícil i requereix un alt grau de sospita donat que poden ser erròniament diagnosticats de neuropatia atàxica idiopàtica axonal donada l'absència de potencials sensitius. La presència de dissociació albumino-citològica pot ser d'utilitat. La seva identificació és important doncs, en general, la resposta al tractament i el maneig terapèutic es similar als pacients amb CIDP clàssica. En la nostra opinió en cas de dubtes estaria indicada una prova terapèutica en pacients amb neuropatia atàxica amb dissociació albumino-citològica en què no s'identifica una causa específica.

7.2.8. Neuropatia atàxica crònica, amb o sens gammapatia monoclonal, síndrome de CANOMAD

En un molt reduït grup de pacients amb atàxia sensitiva crònica, es pot detectar la presència d'una gammapatia monoclonal de la clase IgM i anticossos, també de la classe IgM, que reaccionen amb el gangliòsid GD1b i presenten una reacció creuada amb altres gangliòsids amb una especificitat disialosil. Des d'un punt de vista clínic aquest subgrup de pacients es presenta d'una manera molt estereotipada amb una semiologia d'atàxia sensitiva i poden presentar, addicionalment, debilitat de la musculatura ocular extrínseca i bulbar, amb un curs progressiu o recurrent remitent. Quan es dona aquesta associació el quadre és conegut a la literatura amb l'acrònim CANOMAD (de l'anglès Chronic Ataxic Neuropathy, Ophtalmoplegia, IgM paraprotein, cold Agglutinins, Disialosyl antibodies). L'entitat suposa una correlació clínic-immunològica amb una presentació clínica molt constant a la que la presència de la reactivitat anti-gangliòsid suggereix un paper rellevant dels anticossos a la patogènia de la neuropatia.

Els anticossos també poden ser detectats en pacients sense gammapatia monoclonal o en absència d'oftalmoplegia o clínica bulbar suggerint, també en aquests casos, una patogènia immunomediada i donant suport a una prova terapèutica. És, per tant, aconsellable la seva determinació en pacients amb quadres d'atàxia crònica. Donat l'escàs nombre de pacients reportats i la escassa informació de resposta al tractament no es pot establir una pauta estandarditzada, però s'ha reportat una resposta favorable a les immunoglobulines ev. el que indica que és important la identificació d'aquests casos.

Els estudis electrofisiològics, generalment, confirmen l'absència de potencials evocats sensitius, i poden mostrar característica de lesió desmielinitzant o axonal.

7.2.9. Polirradiculopatia sensitiva crònica disimmune

En alguns pacients amb atàxia sensitiva i areflèxia els estudis de conducció sensitiva en els segments perifèrics del nervi poden ser normals, suggerint una implicació selectiva dels segments proximals de les arrels dorsals, proximals al gangli raquidi dorsal. El terme polirradiculopatia crònica sensitiva disimmune ha estat adoptat per descriure aquests pacients. La seva hipotètica immunopatogènesi esta fonamentada als estudis electrofisiològics, dades radiològiques i patològics, mostrant canvis inflamatoris a el nivell d'arrels posteriors i la resposta al tractament immunosupressor en alguns dels pacients. El quadre es considerat com un fenotip addicional de l'espectre de neuropaties cròniques adquirides i es inclòs als criteris diagnòstics com una variant atípica de l'espectre de neuropaties cròniques adquirides.

8. Neuropaties associades a la presència de gammapatia monoclonal

La polineuropatia s'associa ocasionalment a la presència d'una gammapatia monoclonal, o discràsies de cèl·lules plasmàtiques, conseqüència d'una proliferació anòmala d'una clona de cèl·lules B, que pot manifestar-se en el context d'una síndrome linfoproliferativa. Si es constata un origen neoplàsic el tractament ha de ser dirigit a aquest. No obstant això, en la majoria de pacients la gammapatia monoclonal no s'associa a un procés hematològic.

Les immunoglobulines poden ser de la classe IgM, IgG o IgA i constitueixen la paraproteïna que es pot detectar al sèrum mitjançant immunoelectroforesi o immunofixació, en aproximadament el 10% de pacients amb una polineuropatia d'etiologia desconeguda.

La classificació és complexa a causa de l'heterogeneïtat de les presentacions clíniques, les diferents classes d'immunoglobulines i els diferents antígens diana identificats. Tot i aquesta variabilitat de les presentacions clíniques diverses associacions poden ser reconegudes i respondre a teràpies específiques.

Els casos amb paraproteïnes de les classes IgA o IgG no associades a processos limfoproliferatius, comparteixen, amb freqüència, característiques clíniques i electrofisiològiques amb les formes de neuropaties desmielinitzants inflamatòries tant la forma clàssica de CIDP, com les formes presentació distal i simètrica, amb un curs clínic amb freqüència recurrent-recidivant. Tot i la presencia de component monoclonal, rarament s'identifiquen autoanticossos que reaccionin amb antígens neurals. No difereixen de la forma clàssica de

neuropatia desmielinitzant inflamatòria en termes de maneig terapèutic i almenys una tercera part dels pacients milloren amb els tractament utilitzats habitualment en la CIDP.

Els casos amb una presentació distal simètrica associats a la presencia d'una gammapatia monoclonal de la classe IgM es presenten amb un quadre clínic molt estereotipat de neuropatia crònica, caracteritzat per la presència de símptomes predominantment sensitius, amb atàxia, acompanyat o no de dèficit motor freqüentment discret i d'aparició més tardana, amb un curs evolutiu, generalment, lentament progressiu. En una significativa proporció de pacients es pot detectar en sèrum la presència de reactivitat, de la classe IgM, enfront la glicoproteïna associada de la mielina (MAG). La seva presència correlaciona bé amb el quadre clínic molt estereotipat i és de gran utilitat per a la caracterització de la polineuropatia. La seva identificació es important degut a les diferencies immunopatogèniques amb la CIDP clàssica i el perfil de resposta al tractament.

Diversos estudis suggereixen un relativament favorable pronòstic en aquests pacients, sense significatives diferències entre els pacients tractats i els no tractats. Diverses teràpies immunosupressores han estat assajades demostrant millora en algunes ocasions, encara que no s'ha demostrat una evidència definitiva d'efecte beneficiós amb cap fàrmac en estudis controlats. Donat el curs evolutiu lentament progressiu, el relativament favorable pronòstic, l'edat avançada de la majoria dels pacients i els freqüents efectes adversos de la majoria dels fàrmacs utilitzats, el seu ús hauria de ser reservat per a pacients amb discapacitat significativa o progressiva, amb interferència en les seves activitats de la vida diària o en una fase de progressió de la malaltia. Atès que cap dels tractaments provats ha demostrat eficàcia i no hi ha un consens per aconsellar un fàrmac d'elecció en pacients amb ràpida progressió s'hauria de considerar, pel preferible perfil d'efectes secundaris, la utilització de Igs. ev o plasmafèresi. En pacients amb símptomes lleus, exclusivament sensitius o sense discapacitat significativa es recomana tractament exclusivament simptomàtic.

ESTUDIS ELECTROFISIOLÒGICS

Tot i la predominança dels símptomes sensitius els estudis electrofisiològics revelen, generalment, la presència de troballes suggestives d'un procés desmielinitzant en forma de lentificació difusa de les velocitats de conducció, en fibres motores, i significatiu augment del temps de latència distal, sent infreqüent la troballa de bloquejos de la conducció o dispersió temporal. Els estudis de conducció sensitiva generalment mostren absència de potencials.

A la síndrome de **POEMS** (acrònim per les sigles en angles de polineuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes) la neuropatia es la característica dominant i es pot presentar amb trets clínics i electrofisiològics similars a les neuropaties desmielinitzants adquirides, tot i que el mes freqüent es un patró mixt desmielinitzant i axonal amb greu afectació i distribució depenent de longitud. Els símptomes son típicament distals, simètrics implicant fibres motores i sensitives. La presencia d'afectació sistèmica pot suggerir la possibilitat diagnòstica. Amb freqüència s'associa a mieloma osteoescleròtic.

No hi ha un test diagnòstic específic. La presencia de neuropatia i gammapatia monoclonal de IgA o mes freqüentment IgG amb cadenes lleugeres lambda es troba a la majoria de pacients i son criteris diagnòstics majors requerits pel diagnòstic. Les lesions osteoescleròtiques o malaltia de Castleman, i nivells elevats de factor de creixement vascular endotelial (VEGF) son, generalment, també presents.

9. Bibliografia

NEUROPATIES AXONALS

1. Bodman MA, Varacallo M. Diabetic Neuropathy. StatPearls Publishing; 2020.
2. Burns TM, Mauermann ML. The evaluation of polyneuropathies. Neurology 2011; 76: 184.

3. Callaghan, B. C., Price, R. S., & Feldman, E. L. (2015). Distal Symmetric Polyneuropathy. JAMA, 314(20), 2172.

4. England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. In: Lancet. Elsevier; 2004. p. 2151–2161.

5. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Practice parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review): report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology 2009;72:185–192.

6. Gibbons CH. Treatment-Induced Neuropathy of Diabetes. Curr Diab Rep 2017; 17: 1–6.

7. Gwathmey KG, Grogan J. Nutritional neuropathies. Muscle and Nerve 2019.

8. Hanewinckel R, Drenthen J, van Oijen M., Hofman A, van Doorn PA, & Ikram, MA (2016). Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. Neurology, 87(18), 1892–1898.

9. Hanewinckel R, Ikram MA, Van Doorn PA. Peripheral neuropathies. Handbook of Clinical Neurology 2016. Vol. 138 (3rd series).

10. Julian T, Glascow N, Syeed R, Zis P. Alcohol-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. J Neurol 2019; 266: 2907–2919.

11. Karam C, Dyck PJB. Toxic Neuropathies. Semin Neurol 2015; 35: 448–57.

12. Li, Y. (2017). Axonal Sensorimotor Polyneuropathies. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, 2017, 23(5), 1378–1393.

13. Little AA, Albers JW. Clinical description of toxic neuropathies. 1st ed. Elsevier B.V.; 2015.

14. Llewelyn D, Llewelyn JG. Diabetic amyotrophy: A painful radiculoplexus neuropathy. Pract Neurol 2019; 19: 164–167.

15. Llewelyn J. The diabetic neuropathies: types, diagnosis and management. J Neurol Neurosurg & Psychiatry 2003.

16. Said G. Diabetic neuropathy - A review. Nat Clin Pract Neurol 2007; 3: 331–340.

17. Zakin E, Abrams R, Simpson DM. Diabetic Neuropathy. Semin Neurol 2019; 39: 560–569.

SGB

18. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. Ann Neurol 1990, 27 Suppl:S21–4.

19. Doets AY, Verboon C, van den Berg B et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. Brain. 2018 Oct 1;141(10):2866-2877.

20. Drenthen J, Jacobs BC, Maathuis EM, van Doorn P a, Visser GH, Blok JH. Residual fatigue in Guillain-Barre syndrome is related to axonal loss. Neurology 2013, 81:1827–31.

21. Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). N Engl J Med 1956; 255: 57–65.

22. Goodfellow JA, Willison HJ. Guillain-Barré syndrome: a century of progress. Nat Rev Neurol 2016; 12: 723–731.

23. Hughes RA, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barre syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2012, 8:CD001446.

24. Hughes RAC, Swan A V, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2014 Sep 19;(9):CD002063.

25. Islam Z, Jacobs BC, van Belkum A et al. Axonal variant of Guillain-Barre syndrome associated with Campylobacter infection in Bangladesh. Neurology. 2010 Feb 16;74(7):581-7.

26. Kusunoki S, Chiba a, Kanazawa I. Anti-GQ1b IgG antibody is associated with ataxia as well as ophthalmoplegia. Muscle Nerve 1999; 22: 1071–4.

27. Mizoguchi K, Hase A, Obi T, Matsuoka H, Takatsu M, Nishimura Y, et al. Two species of antiganglioside antibodies in a patient with a pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57: 1121–1123.

28. Nagashima T, Koga M, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Clinical correlates of serum anti-GT1a IgG antibodies. J Neurol Sci 2004; 219: 139–45.

29. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RAC, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2012, 7:CD001798.

30. Roberts M, Willison H, Vincent A, Newsom-Davis J. Serum factor in Miller-Fisher variant of Guillain-Barre syndrome and neurotransmitter release. Lancet 1994, 343:454–455.

31. Rojas-García R, Gallardo E, Serrano-Munuera C, de Luna N, Ortiz E, Roig C et al. Anti-GQ1b antibodies: usefulness of its detection for the diagnosis of Miller-Fisher syndrome. Med Clin (Barc) 2001, 116:761–764.

32. Rojas-García R, Querol L, Gallardo E, De Luna Salva N, Juarez C, Garces M et al. Clinical and serological features of acute sensory ataxic neuropathy with antiganglioside antibodies. J Peripher Nerv Syst 2012, 17:158–168.

33. Van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn P. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Nat Rev Neurol 2014, 10:469–482.

34. Van den Berg B, van der Eijk AA, Pas SD, Hunter JG, Madden RG, Tio-Gillen AP, Dalton HR, Jacobs BC. Guillain-Barré syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. Neurology. 2014 Feb 11;82(6):491-7.

35. Verboon C, van den Berg B, Cornblath DR, et al. Original research: Second IVIg course in Guillain-Barré syndrome with poor prognosis: the non-randomised ISID study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Feb;91(2):113-121.

36. Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. Brain 2002; 125: 2591–625.

37. Yuki N, Susuki K, Hirata K. Ataxic Guillain-Barre syndrome with anti-GQ1b antibody: relation to Miller Fisher syndrome. Neurology 2000, 54:1851–1853.

CIDP

38. Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, Bastron JA, Okazaki H, Groover RV. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. Mayo Clin Proc 1975;50(11):621-37.

39. Barohn RJ, Kissel JT, Warmolts JR, Mendell JR. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. Arch Neurol 1989;46(8):878-84.

40. Breiner A, Bourque PR, Allen JA. Updated cerebrospinal fluid total protein reference values improve chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy diagnosis. Muscle and Nerve 2019.

41. Saperstein DS, Katz JS, Amato AA, Barohn RJ. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. Muscle Nerve 2001;24(3):311-24.

42. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J, Pardo J, Ortega-Moreno A, Sedano MJ, Gallardo E, Berciano J, Blesa R, Dalmau J, Illa I. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. Neurology. 2014 Mar 11;82(10):879-86.

43. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Martinez-Hernandez E, Diaz-Manera J, Suárez-Calvet X, Navas M, Araque J, Gallardo E, Illa I. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Ann Neurol. 2013 Mar;73(3):370-80.

44. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. J Peripher Nerv Syst. 2010 Dec;15(4):295-301.

45. Hughes R, Bensa S, Willison H, Van den Bergh P, Comi G, Illa I, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol 2001;50(2):195-201.

46. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Neurology 1991;41(5):617-8.

47. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, Kissel JT, King W, Nagaraja HN, et al. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology 2001;56(4):445-9.

48. Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G, Amato AA, Barohn RJ. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. Neurology 2000;54(3):615-20.

49. Rojas-García R1, Gallardo E, Illa I. Paraproteinemic neuropathies. Presse Med. 2013 Jun;42(6 Pt 2):e225-34. Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, Di Troia A, Scarlato G. Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies. Brain 2000;123(Pt 4):710-7.

MADSAM

50. Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, Asbury AK. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. Neurology 1982;32(9):958-64.

51. Saperstein DS, Amato AA, Wolfe GI, Katz JS, Nations SP, Jackson CE, et al. Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy: the Lewis-Sumner syndrome. Muscle Nerve 1999;22(5):560-6.

52. Allen D, Lunn MP, Niermeijer J, Nobile-Orazio E. Treatment for IgG and IgA paraproteinaemic neuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2007(1):CD005376.

53. Jean-Marc Léger, Karine Viala, Guillaume Nicolas, Alain Créange, Jean-Michel Vallat, Jean Pouget, Pierre Clavelou, Christophe Vial, Andreas Steck, Lucile Musset, Benoit Marin; For the RIMAG Study Group (France and Switzerland). Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin–associated glycoprotein neuropathy. Neurology June 11, 2013 vol. 80 no. 24 2217-2225.

MMN

54. Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, Baba H, Quarles RH, Griffin JW, Alderson K, Adams RN. A treatable multifocal motor

neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. Ann Neurol 1988;24:73–78.

55. Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, Campellone JVJ (2003). Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. Muscle Nerve 27:117–121.

56. Katz J, Barohn R, Kojan S, Wolfe G, Nations S, Saperstein D, Amato A. Axonal multifocal motor neuropathy without conduction block or other features of demyelination. Neurology 2002;58:615– 620.

57. Cats EA, van der Pol WL, Piepers S, Franssen H, Jacobs BC, van den Berg-Vos RM, et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. Neurology. 2010 Aug 31;75(9):818-25.

58. Cats EA, Jacobs BC, Yuki N, Tio-Gillen AP, Piepers S, Franssen H, et al. Multifocal motor neuropathy: association of anti-GM1 IgM antibodies with clinical features. Neurology. 2010 Nov 30;75(22):1961-7.

59. Is IVIg therapy warranted in progressive lower motor neuron syndromes without conduction block?

60. Neil G. Simon, MBBS, FRACP, Gretchen Ayer, MS and Catherine Lomen-Hoerth, MD, PhD Neurology 2013;81:2116-2120.

61. van den Berg-Vos RM, Visser J, Franssen H, de Visser M, de Jong JM, Kalmijn S, et al. Sporadic lower motor neuron disease with adult onset: classification of subtypes. Brain 2003;126(Pt 5):1036-47.

62. Pestronk A, Chaudhry V, Feldman EL, Griffin JW, Cornblath DR, Denys EH, Glasberg M, Kuncl RW, Olney RK, Yee WC. Lower motor neuron syndromes defined by patterns of weakness, nerve conduction abnormalities, and high titers of antiglycolipid antibodies. Ann Neurol 1990;27:316–326.

63. Ellis CM, Leary S, Shaw J, Hu C, O'Brien M, Leigh PN. Use of human intravenous immunoglobulin in lower motor neuron syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67:15–19.

64. van Schaik IN, Bossuyt PMM, Brand A, Vermeulen M (1995). The diagnostic value of GM1 antibodies in motor neuron disorders and neuropathies: a meta-analysis. Neurology 45:1570–1577.

65. Taylor BV, Gross L, Windebank AJ. The sensitivity and specificity of anti-GM1 antibody testing. Neurology 1996;47(4):951-5.

66. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomised, double-blind, placebo-controlled study. Neurology 2000;55: 1256–62.

67. Leger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. Brain 2001;124: 145–53.

68. Rojas-Garcia R, Gallardo E, de Andres I, de Luna N, Juarez C, Sanchez P, et al. Chronic neuropathy with IgM anti-ganglioside antibodies: lack of long term response to rituximab. Neurology 2003;61(12):1814-6.

69. Neil G. Simon, Gretchen Ayer, and Catherine Lomen-Hoerth. Is IVIg therapy warranted in progressive lower motor neuron syndromes without conduction block?. Neurology 2013;81:2116-2120.

70. Van den Berg LH, Franssen H,Wokke JHJ (1998). The long-term effect of intravenous immunoglobulin treatment in multifocal motor neuropathy. Brain 121:421–428.

Neuropaties atàxiques

71. Willison HJ, O'Leary CP, Veitch J, Blumhardt LD, Busby M, Donaghy M, et al. The clinical and laboratory features of chronic

sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. Brain. 2001 Oct;124(Pt 10):1968-77.

72. SJ Oh, JL Joy and R Kuruoglu. "Chronic sensory demyelinating neuropathy": chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting as a pure sensory neuropathy. JNNP, 1992, Vol 55, 677-680.

73. Sinnreich et al. Chronic immune sensory polyradiculopathy: a possibly treatable sensory ataxia. Neurology. 2004;63:1662-69.

74. Rojas-Garcia R, Gallardo E, Povedano M, de Luna N, Bruna J, Juarez C, et al. Antibodies against disialosyl and terminal NeuNAc(alpha2-3)Gal ganglioside epitopes in acute relapsing sensory ataxic neuropathy. J Neurol. 2008 May;255(5):764-6.

75. Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. Brain 2002;125(Pt 12):2591-625.

76. Gallardo E, Rojas-Garcia R, Belvis R, Serrano-Munuera C, Ortiz E, Ortiz N, et al. Anticuerpos antigangliósido: cuándo, cuál y para qué. Neurologia 2001;16(7):293-7.

2. Malaltia de Charcot-Marie-Tooth

1. Introducció

La malaltia de Charcot–Marie–Tooth (CMT) i altres neuropaties hereditàries relacionades, com la neuropatia sensitiva hereditària (HSN) i la neuropatia motora hereditària (HMN), son un grup de trastorns neurològics clínica i genèticament heterogenis. Històricament la prevalença d'aquest grup de malalties s'estimava en 1:2500 [1], però els estudis epidemiològics més recents mostren taxes de prevalença que poden variar de manera significativa entre diferents poblacions, essent per exemple de 11.8/100000 habitants en el nord d'Anglaterra, i arribant als 82,3/100000 habitants a Noruega [2,3].

Històricament, la classificació de CMT ha estat basada en les troballes neurofisiològiques [4], utilitzant la velocitat de conducció del nervi motor (VCNM) de l'extremitat superior, per a distingir entre formes desmielinitzants de CMT (CMT1) amb VCNM <38 m/s i formes axonals (CMT2) amb VCNM> 38 m/s. Aquests darrer grup es pot dividir alhora en motor i sensitiu (CMT2), predominantment motor (HMN) i predominantment sensitiu (HSN). Un grup addicional inclou CMT intermedi amb VCNM entre 25 i 45 m/s.

En l'actualitat han estat identificats més de 100 gens com a causa de CMT o trastorns relacionats, com a resultat principalment de l'ús creixent de tecnologies de seqüenciació de nova generació (NGS), que han revolucionat l'enfoc diagnòstic en els pacients.

El fenotip clàssic de la CMT és una neuropatia longitud dependent caracteritzada per debilitat distal, pèrdua de sensibilitat, reducció o manca de reflexos tendinosos profunds i deformitats en el peu. Sovint l'inici dels símptomes succeeixen en les primeres dos dècades de la vida i la malaltia progressa lentament en les dècades posteriors. Generalment, l'esperança de vida no es veu afectada.

En la CMT i trastorns relacionats, s'engloben bàsicament aquelles neuropaties hereditàries on la neuropatia és la principal característica de la malaltia, donat que, per altre banda, la neuropatia també pot ser part d'un trastorn neurològic multisistèmic més complexa [5], on coexisteixen amb l'afectació d'altres òrgans. Cada cop hi ha una més gran superposició entre aquests dos grups, amb pacients que debuten amb una neuropatia aïllada i progressen cap a un espectre clínic més ampli i complex [6].

2. Diagnòstic

2.1. Diagnòstic clínic i electrofisiològic

El primer pas és establir si el pacient pateix una neuropatia hereditària o no. La resposta pot ser òbvia quan en la història familiar existeixen altres afectes. Quan alguns dels progenitors està afecte això pot suggerir un modus de transmissió autosòmic dominant (AD), o lligat al cromosoma X quan no hi ha història de transmissió d'home a home. L'aparició de la malaltia entre germans, i l'antecedent de consanguinitat entre els pares pot suggerir per altra banda un modus d'herència autosòmic recessiu (AR). Quan la història familiar es negativa, existeixen una sèrie de factors que poden apuntar cap a una neuropatia genètica, com son: a)inici durant la infància, b) curs clínic llarg i lentament progressiu, c) presència de buit (Figura 1) i d) manca de símptomes sensitius positius significatius (parestèsies o disestèsies) malgrat un clar dèficit sensorial, en contrast amb la majoria de neuropaties adquirides [7].

Degut a que poden existir individus afectes que presentin símptomes subtils o inclús siguin asimptomàtics, també és important estudiar el número màxim possible de subjectes en risc dins el llinatge (casos secundaris), lo que permetrà la detecció de signes lleus de malaltia (p. e. areflèxia o peu buit) i ens ajudarà a definir el patró hereditari amb mes gran precisió [8].

Sota l'aparent similitud entre els diferents tipus de malaltia de CMT, s'amaga una gran heterogeneïtat clínica (Taula 1), per aquest motivo és extremadament important que durant

l'exploració el clínic reculli el màxim d'informació que ajudi a la classificació posterior de la malaltia, essent especialment cautelosos en la detecció d'una sèrie de signes i símptomes que poden ser suggestius d'alguna mutació en concret, com s'exposarà més endavant (Figura 1), (Taula 2).

El següent pas hauria de ser un examen neurofisiològic complet, incloent la determinació de la velocitat de conducció nerviosa de nervi motor (VCNM) i la velocitat de conducció nerviosa de nervi sensitiu (VCNS) en al menys 3 nervis, tant en extremitats inferiors com superiors. És aconsellable seguir les directrius descrites per a l'obtenció del CMT *Neuropathy Score* (CMTNS) [9]. És important tenir en compte l'amplitud dels potencials d'acció compostos (CMAP) a l'hora d'interpretar el grau d'alentiment real de les VCNM, donat que s'ha de tenir en compta que una font caiguda en l'amplitud distal de CMAP implicaria una pèrdua d'un gran nombre de fibres gruixudes, el que pot veure's reflectit en una reducció proporcional en la VCNM. L'examen de segments proximals dels nervis pot ajudar a diferenciar si la caiguda de la VCNM es deguda a axonopatia o mielinopatia (Figura1). La conducció en aquests segments proximals s'alentirà de manera similar als segments distals en els casos de CMT desmielinitzants, mentre que la VCNM a nivell proximal serà menys lenta o, inclús, conservada, en casos de CMT axonal [10-13].

En les formes desmielinitzants, com els tipus 1 i 4 de CMT, l'alentiment de les velocitats és marcat, difús i uniforme, i tant la morfologia del CMAP com les latències distals estan generalment conservats, en contrast amb la neuropatia inflamatòria adquirida (Figura 3) [14]. En les formes intermèdies, la VCNM estarà compresa entre 30 i 40 m/s (o 25 i 45m/s, segons altres autors) com a traducció d' una disfunció tant de l'axó com de la cèl·lula de Schwann [15].

Actualment, la biòpsia de nervi estaria reservada únicament, per a casos en els que hi ha dificultats en el diagnòstic diferencial amb altres neuropaties hereditàries (p.e., amiloïdosis) o amb altres neuropaties adquirides [16].

2.2. Diagnòstic genètic

Degut al gran nombre de gens descrits en els darreres anys (Taula1), els panels de gens dirigits utilitzant NGS s'han convertit en l'eina més sovint utilitzada en el diagnòstic de la malaltia. Els panels de gens dirigits utilitzen uns kits específics que asseguren que només les regions genòmiques dels gens diagnòstics de CMT coneguts siguin detectats i seqüenciats. Històricament, prop del 60% de pacients amb CMT rebia un diagnòstic genètic confirmatori, (amb un rendiment mes alt per a CMT1 que per CMT2), però en l'actualitat les proves de panel NGS, WES o WGS estan expandint aquest rendiment diagnòstic [14, 17-19]. Amb l'adveniment de l'augment en la capacitat d'obtenir resultats genètics, és fonamental però, ser prudent en la interpretació dels mateixos i no interpretar en excés les variants de significació indeterminada (VUS) com a causals. S'ha de tenir en compte que una minoria considerable de pacients amb CMT persistirà sense diagnòstic genètic, per la qual cosa una continua col·laboració acadèmica entre clínics i biòlegs moleculars serà imprescindible per a cobrir els forats restants en el rendiment diagnòstic [20].

El subtipus més comú de CMT és CMT1A, que representa >60% dels casos de CMT diagnosticats genèticament. La CMT1A és causada per una duplicació d' 1,4 Mb en el braç curt del cromosoma 17 (17p), que conté nou gens, inclòs el gen de la proteïna 22 de mielina perifèrica (PMP22). Una deleció del mateix segment d'1,4 Mb provoca una altra neuropatia hereditària, la neuropatia hereditària amb paràlisi per pressió (HNPP), destacant la importància del nivell d'expressió de la proteïna PMP22 per a la funció nerviosa perifèrica. Altres gens comuns associats amb CMT inclouen GJB1 (CMTX1), MFN2 (CMT2A) i MPZ (CMT1B). Tres estudis independents de població, cada un dels quals va avaluar més de 700 pacients amb CMT, van mostrar que col·lectivament aquets cinc subtipus representen > 90% dels casos de CMT diagnosticats genèticament [21-23]. Però, només ~60% del número total de pacients que reben un diagnòstic clínic de CMT també reben un diagnòstic genètic. Els pacients amb CMT1 son els més propensos a rebre un diagnòstic genètic (> 85% de los pacients), seguits per aquells amb HSN (30–40%), CMT2 (25–35%) i HMN (15–25%) [21-24].

És important destacar que les cohorts utilitzades en aquests estudis de gran població provenien de poblacions heterogènies amb ascendència principalment europea. L'epidemiologia descrita anteriorment no necessàriament es reflectiria en altres poblacions ètniques, especialment les del continent

africà, que segueixen sent poc estudiades [25]. A més a més, l'epidemiologia genètica de la CMT, com la de qualsevol malaltia rara, està esbiaixada en poblacions tancades, grups ètnics genèticament aïllats amb altes taxes d'endogàmia i grups ètnics amb mutacions fundadores. Per exemple, en la població finlandesa [26], una mutació fundadora en el gen GDAP1 és més freqüent que CMT1A en algunes àrees [27]. En la minoria ètnica romaní europea, les mutacions fundadores en NDRG1 (c.631C> T, Arg148X) i HK1 (g.9712G> C) representen la majoria dels casos de CMT4 autosòmica recessiva, que alhora representa el 30-50% de tots els casos de CMT en la població gitana [28]. Aquestes circumstàncies especials s'han de tenir en compte quant es revisen pacients amb antecedents ètnics específics mitjançant un diagnòstic adaptat.

CARACTERÍSTIQUES DELS PRINCIPALS SUBTIPUS DE CMT

1. **CMT1A**
   Mutació en el gen PMP22 (cromosoma 17p), herència AD. Cursa amb una neuropatia longitud dependent, que és el fenotip clàssic de CMT. Es manifesta amb debilitat i atròfia distal, pèrdua de sensibilitat, hiporreflèxia o arreflèxia. Les deformitats musculoesquelètiques: peu buit (95%) i escoliosi (30%), son freqüents. El 70% dels pacients manifesta els símptomes abans dels 20 anys i experimenten un curs lentament progressiu.

2. **CMT1B**
   Mutació en el gen MPZ, herència normalment AD. Poden produir fenotips clínics molt dispars: Dejerine Sottas, hipomielinització congènita, CMT desmielinitzant (CMT1) o axonal (CMT2). L'inici dels símptomes solen produir-se en la primera dècada de la vida, tot i que existeixen formes de presentació tardana, i el curs sol ser més ràpidament progressiu que el CMT1A.

3. **CMTX**
   Mutació en el gen GJB1 (cromosoma X) que codifica per a la conexina-32 (Cx32), herència lligada al cromosoma X. Les dones solen ser portadores asimptomàtiques o tenir signes subtils en l'exploració. És característica l'amiotròfia distal amb predomini en mans. Aquests pacients poden associar tremolor postural, hipoacúsia i episodis ictals transitoris de parèsia o desorientació que es desencadenen amb les activitats esportives, quadres infecciosos o les alçades, i durant els quals poden presentar hiperintensitats transitòries en la ressonància magnètica cranial.

4. **CMT2A**
   Mutació en el gen de la mitofusina 2 (MFN2), herència AD encara que ocasionalment AR. Cursa amb debilitat i atròfia proximal i distal. Pot associar-se atròfia òptica, hipoacúsia, parèsia de cordes vocals o signes piramidals. Recentment s'ha descrit l'associació amb lipomatosi múltiple i lipodistròfia.

5. **CMT4A**
   Mutació en GDAP1, herència AR. Hi ha afectació distal i proximal precoç. Els pacients poden associar parèsia de les cordes vocals, clínica respiratòria per debilitat diafragmàtica i diplegia facial. L'inici de la clínica sol ser aviat (primers anys de la vida) i sever, amb discapacitat important en les primeres dos dècades de la vida.

Un enfoc diagnòstic sovint utilitzat davant la sospita de neuropatia hereditària de tipus desmielinitzant és descartar en primer lloc la duplicació del cromosoma 17p mitjançant MLPA. Si no s'evidencia duplicació, es descarten mutacions en els gens HK1, SH3TC2 i NDGR1 en pacients d'ètnia gitana, o de mutacions en el gen GJB1 davant l'absència de transmissió home-home i amb fenotip compatible. Per altra banda, en els casos de neuropatia axonal es pot descartar en primer lloc mutacions en els gens MFN2, GJB1 o GDAP1, si el fenotip es compatible. Posteriorment s'utilitzen panels NGS específics personalitzats o adaptats, que cobreixen grups de gens específics (p. e., CMT1 i intermedi; CMT1, CMT2 i CMT intermedi; HSN o HMN) o tots els gens de CMT i trastorns relacionats, depenent del fenotip del pacient [29, 30], (Figura 4, Taula1, Taula2).

3. Tractament

Els dèficits físics de la CMT son suficientment uniformes com per a aproximar-se i analitzar-se com a una entitat única. Els aspectes importants de la fisioteràpia i la rehabilitació

per a pacients amb CMT poden incloure entrenament de la marxa, exercici terapèutic, estirament, equilibri i estabilització postural, estratègies de prevenció de risc de caigudes, teràpia aquàtica, tècniques de conservació d'energia, utilització de fèrula nocturna, capacitació sobre l'ús apropiat de dispositius d'assistència i prevenció de deficiències secundàries [31-36]. Tanmateix, cal tenir temps per educar al pacient sobre les modificacions de l'estil de vida a mesura que la malaltia progressa [36].

Cal emfatitzar la protecció del rang de moviment articular (RMA) per a evitar la possibilitat de contractures i maximitzar l'ús funcional de totes les extremitats en el tractament de la CMT [31], no sembla però, que l'ús de fèrules nocturnes siguin mitjans efectius per a millorar a llarg termini el RMA del turmell [33]. La teràpia ocupacional ha d'incorporar-se al maneig de les deficiències en etapes tant primerenques com tardanes en pacients amb força i RMA limitats en extremitats superiores [37] per a millorar les estratègies compensatòries, utilitzant tecnologia d'assistència per a millorar la funció apropiada per a l'edat i adaptant-se així a la seva discapacitat.

ORTESI TURMELL-PEU

S'ha demostrat que diferents tipus d'ortesis de turmell-peu (AFO) adequadament ajustades poden reduir significativament la necessitat de compensacions proximals i disminuir el cost d'energia de la deambulació en pacients con CMT [38,39]. S'ha de realitzar una avaluació integral de RMA, sensibilitat, reflexos i balanç muscular per a decidir, de forma individualitzada, quin dispositiu AFO és el més adequat per a cada pacient. Després de l'adaptació de la AFO, els pacients han de rebre entrenament de la marxa per a ajudar a adaptar i normalitzar la seva biomecànica durant la locomoció. De la mateixa manera, han de ser entrenats sobre la prevenció d'úlceres en la pell mentre utilitzen ortesis i aparells ortopèdics. Tot i la seva efectivitat, el dolor de peu i les lleus alteracions de l'equilibri, així com les raons estètiques, fan que el compliment en l'ús d'AFO segueixi sent relativament pobre [40].

CORRECCIÓ QUIRÚRGICA

La cirurgia per a les deformitats del peu és comú en pacients amb CMT, tot i una revisió sistemàtica. Els objectius quirúrgics son realinear les articulacions, corregir les deformitats òssies i equilibrar els músculs, i requereixen un alt grau d' individualització. Es possible que es requereixi correcció quirúrgica en casos d'esquinços crònics de turmell, dificultat per a utilitzar sabates i dolor que no millora amb l'ús de AFO [31]. L'avaluació de l'alineació del peu, la força i les radiografies de suport de pes s'utilitzen per a guiar l'estratègia del cirurgià. Alguns treballs recents amb procediments mínimament invasius com la fasciotomia plantar, l'allargament del tendó d'Aquil·les, la transferència del peroné llarg al cinquè metatarsià, la transferència del tendó i la correcció del dit en martell, pot preservar el suport i reduir la necessitat d'una cirurgia addicional [41, 42]. L'objectiu d'una intervenció anticipada mínimament invasiva és disminuir els desequilibris musculars intrínsecs/extrínsecs subjacents a la deformitat progressiva del peu. La cirurgia reconstructora en etapes posteriors generalment inclou procediments escalonats d'allargament i/o transferència de tendons, osteotomia i artròdesi [41, 42]. En les formes més severes de CMT, pot ser necessària la correcció ortopèdica de la deformitat espinal i la displàsia de maluc [31].

ACTIVITAT FÍSICA I REHABILITACIÓ

S'ha arribat a proposar que un excés de treball, es a dir un augment de la debilitat produït per l'exercici, el treball o les activitats diàries, estaria present en els pacients amb CMT, donat que un estudi va demostrà que els músculs dominants de la ma son els que solen estar més dèbils en aquests pacients, però aquestes troballes no estat reproduïts en estudis posteriors, per tant, l'activitat física i la rehabilitació d'intensitat baixa a moderada es segueix recomanant en pacients amb CMT [31,32,36]. L'exercici de baixa intensitat sembla ser més beneficiós per als pacients amb malaltia neuromuscular en comparació amb l'exercici d'alta resistència o d'alta intensitat [31]. L'entrenament a intervals, sembla produir una millora en la capacitat cardiorespiratòria, de força i funcional, enrederint i inclús revertint el procés de desús que s'observa en pacients amb CMT [32]. La teràpia aquàtica, en teoria, pot ser de gran benefici degut a les seves propietats de reducció de pes i resistència dinàmica durant els moviments sota l'aigua. L'estirament hauria d'exercir un paper important en el manteniment de pacients amb CMT al protegir la RMA, optimitzant l'ús funcional de les extremitats a mesura que la

debilitat va progressant. La teràpia ocupacional també ha de considerar-se per a millorar la independència amb l'autocura i les activitats de la vida diària.

NUTRICIÓ

A més a més de l'exercici, la suplementació amb creatina ha estat provada en pacients amb CMT; amb resultats inconsistents [43]. El dejú intermitent s'ha estudiat en un modelo de ratolí CMT1A. Els ratolins sotmesos a dejú intermitent durant cinc mesos van augmentar l'expressió de mielina, mostrant una baina de mielina més gruixuda, una proliferació de cèl·lules de Schwann menys aberrant i una disminució d'agregats proteics en PMP22, que es va traduir en una millora en la locomoció i més força del l'adherència [44].

TRACTAMENT FARMACOLÒGIC

El camí final per a produir tractaments modificadors de la malaltia probablement se centren en abordar la patogènesi subjacent amb teràpia molecular dirigida. Donada la basta heterogeneïtat genètica de la CMT, les investigacions terapèutiques s'han orientat a la fisiopatologia dels mecanismes de les mutacions dels gens més comuns, fent especial èmfasi en la forma més freqüent , i per tant la més estudiada, que és la CMT1A.

1. **CMT1A**

   Les estratègies per a disminuir l'expressió del gen PMP22 han estat una extensió lògica dels esforços d'investigació. L'àcid ascòrbic va ser una de les primeres teràpies avaluades per a CMT, amb resultats prometedors en el modelo murino [45]. Per altra banda, l'administració d'antagonistes dels receptors de progesterona també han reduït la sobreexpressió de PMP22 i millorant la integritat axonal en un model de ratolí transgènic [46]. Més recentment, el ARN interferent (siRNA) en ratolins Tr-J va suprimir el al·lel mutant PMP22, amb una millora secundària de la mielinització de les cèl·lules de Schwann i del fenotip desmielinitzant [47].

   Desafortunadament, la traducció de resultats en humans ha estat descoratjadora fins ara, entre altres raons, perquè el curs molt lentament progressiu de la malaltia fa que l'avaluació dels resultats i la comparació amb els grups de control sigui complicada. Els assajos clínics amb àcid ascòrbic en pacients, per exemple, no van mostrar efectes beneficiosos significatius [48]. A més a més els nivells de proteïna PMP22 poden variar en un mateix pacient de manera no proporcional a l' afectació del pacient en un determinat moment. Pot ser que per a la modificació de la malaltia sigui necessària una estabilització de les fluctuacions excessives dels nivells de PMP22, en lloc de perseguir únicament la disminució del valor absolut, o que la modulació de la expressió de la proteïna només sigui efectiva si s'inicia en una finestra limitada i precoç en el curs de la malaltia [49]. Un estudi prometedor en un model de ratolí transgènic ha demostrat que una combinació de baclofeno, sorbitol i naltrexona (PXT3003), medicaments comercialitzats i coneguts, actua sinèrgicament millorant la mielinització i disminueix l'expressió d'ARNm de PMP22 [50]. El compost PXT3003 també modula la relació entre les vies de senyalització PI3K-AKT/MEK-ERK, implicades en la regulació de la diferenciació de les cèl·lules de Schwann. El tractament amb PXT3003 durant el desenvolupament primerenc de ratolins CMT1A ha demostrat atenuar el fenotip de la malaltia a llarg termini, i es va confirmar que és segur i tolerable en l'assaig de fase II en pacients amb CMT1A [51]. Els resultats de l'assaig FASE III (ClinicalTrials.gov NCT03023540), recentment finalitzat, son prometedors i estan per publicar-se. Extrapolant aquests resultats a pacients amb CMT1A, el tractament hauria d'iniciar-se el més aviat possible per a maximitzar l'impacte en la manifestació de la malaltia [52]. PXT3003.

   Els oligonucleòtids antisentit (ASO) s'han utilitzat per a una varietat de trastorns i existeixen nombrosos assajos clínics que demostren que poden usar-se de forma segura en humans [53]. Els èxits clínics inclouen nusinersen per a atròfia muscular espinal, així com inotersen per a l'amiloïdosi hereditària per transtiretina (TTR) [54,55]. En el model murino de CMT1A, els ASO van aconseguir una supressió dels nivells d'ARNm de PMP22, amb millora funcional i electrofisiològica [56].

2. **CMTX1**

   Un treball que va avaluar l'administració intraneural

de gens utilitzant un vector lentiviral, va aconseguir una expressió genètica més eficient en les cèl·lules de Schwann de Cx32, amb millores en la patologia nerviosa [57]. A més a més, la teràpia gènica intratecal en models de ratolins amb mutacions CMTX1 va millorar les propietats funcionals i morfològica de la neuropatia desmielinitzant [58]. El reemplaçament de gens és una tecnologia molt prometedora, donat el recent èxit clínic de la teràpia de reemplaçament de gens intratecal de dosis única per a l'atrofia muscular espinal [59].

3. **CMT1B**

L'acumulació intracel·lular en el reticle endoplàsmic (RE) de formes mutades de proteïna MPZ indueix l'apoptosi de les cèl·lules de Schwann. La curcumina, un compost químic derivat de la cúrcuma, es capaç de disminuir l'estrès del reticle endoplàsmic i alliberar la proteïna MPZ mutada, aconseguint una reducció significativa de la taxa d'apoptosi [60]. En el model animal de CMT1B amb ratolins R98C, la curcumina va aconseguir resultats positius reduint l'estrès del RE i promovent la diferenciació de cèl·lules de Schwann [61].

4. **CMT2A**

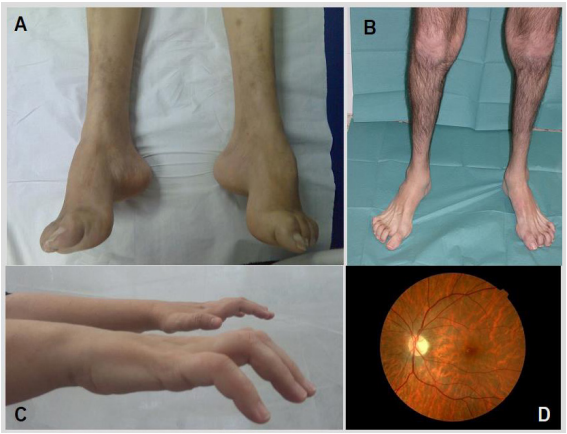
La MFN2 participa en el metabolisme mitocondrial, així com en la senyalització cel·lular i l'apoptosi. La suplementació amb coenzim Q10 (CoQ10) juga un paper en la salut mitocondrial com a part de la cadena de transport d'electrons i participa en la producció d'energia. També té activitat antioxidant. La suplementació amb coenzim Q10 es va associar amb una millora en la discapacitat visual en un pacient amb CMT2A amb atròfia òptica [62]. Un objectiu terapèutic prometedor per a CMT2A involucra als agonistes de mitofusina, que aborden més directament la fisiopatologia subjacent de les mutacions de MFN2 [63].

LA NECESSITAT DE MANEIG MULTIDISCIPLINÀRI EN CMT

En resum, mentre que el diagnòstic de CMT es realitzat tradicionalment pel neuròleg, el maneig òptim dels pacients amb CMT inclou genetistes, fisioterapeutes, terapeutes ocupacionals, ortopèdics, treballadors socials, psicòlegs i assistents socials comunitaris [56]. Per últim, el desenvolupament de grans registres multicèntrics de pacients i d'instruments clínics estandarditzats per a avaluar la progressió de la malaltia i la discapacitat, estan influint de forma decisiva en la qualitat de vida dels pacients amb CMT, donat que permeten identificar nous objectius tractables, així com dèficits, símptomes i discapacitats, que probablement requeriran un enfoc col.laboratiu multidisciplinari, imprescindible per a mantenir la qualitat de vida i la funcionalitat dels pacients amb CMT, a mesura que la malaltia vagi progressant [64].

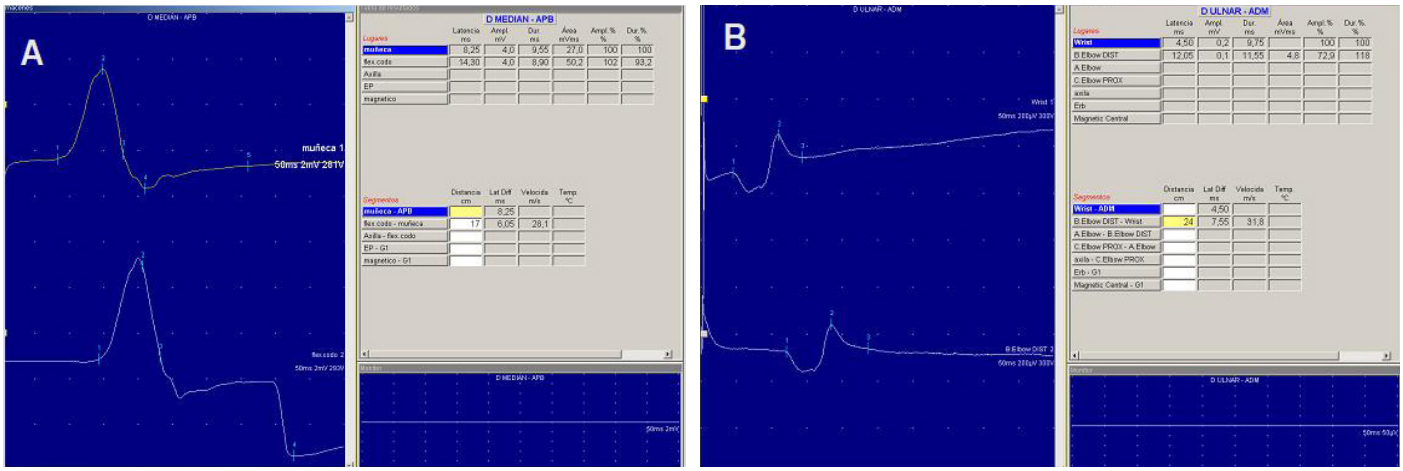
4. Figures i taules

Figura 1



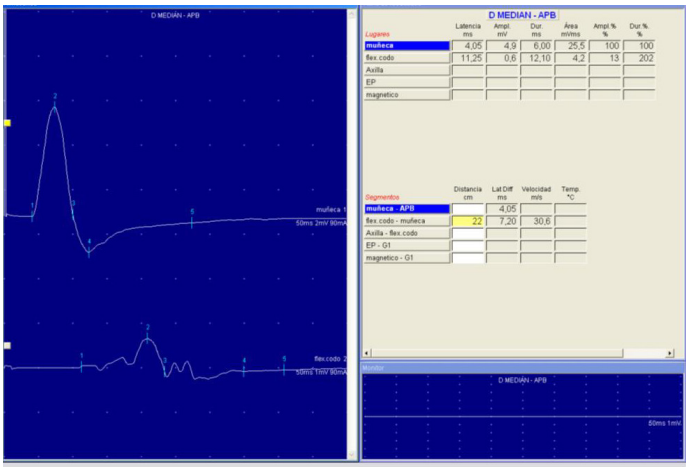
1A: Peu buit, altament suggestiu de neuropatia congènita; 1B: Severa atròfia distal en extremitats inferiors seguint un patró longitud dependent; 1C: Afectació de predomini en mans en un pacient amb mutació en gen BSCL2; 1D: Atròfia Òptica en un pacient amb mutació en el gen MFN2 [65].

Figura 2



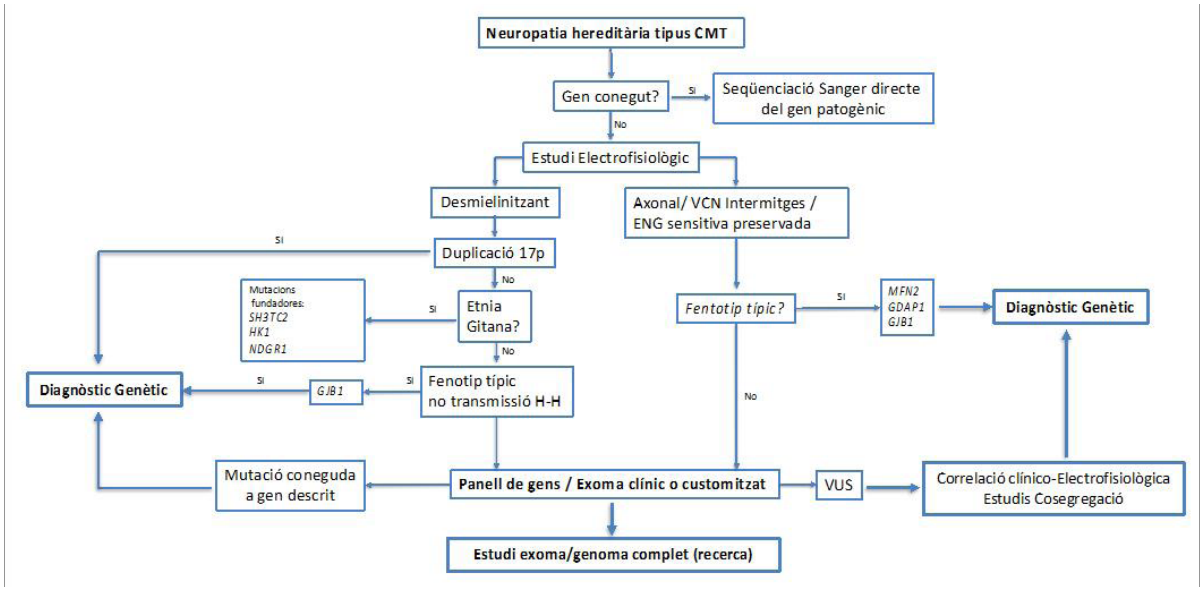
Imatges d'electroneurografia motora en dos pacients amb VCNM disminuïdes, en el primer cas per desmielinització primària en un pacient amb CMT1A(2A) i, en el segon cas (2B) secundari a la severa caiguda de les amplituds dels potencials d'acció motores per la degeneració axonal en un pacient amb CMT2A.

Figura 3



Dispersió heterogènia dels potencials en casos de desmielinització per neuropatia desmielinitzant adquirida. Comparis amb la dispersió homogènia d'un pacient amb CMT1A (Figura 2A) amb desmielinització homogènia.

Figura 4. Esquema diagnòstic proposat de CMT



Taula 1. Llistat actualitzat dels gens implicats en la fisiopatologia de la malaltia de CMT junt amb les característiques clíniques [7]; CMT (Charcot-Marie-Tooth); VCNM (Velocitat de conducció nerviosa en nervi motor); CFEOM3, fibrosi congènita de musculatura extraocular; CHN, Neuropatia Hipomielinitzant congènita; CMT, Malaltia de Charcot–Marie–Tooth; DSD: Malaltia de Dejerine–Sottas; HMN, Neuropatia Motora hereditària; HMSN, Neuropatia hereditària Sensitiva i Motora; HNPP, Neuropatia hereditària per Labilitat a les Pressions; HSAN, Neuropatia hereditària sensitiva i autonòmica; HSN, Neuropatia hereditària Sensitiva; SMA, Atrofia muscular espinal2

Tipus (Número OMIM)	Gen	Fenotip
CMT1 autosòmic dominant		
CMT1A (118220)	17p dup. (PMP22)	CMT1 clàssic
	PMP22 mutació puntual	Clàssic; Fenotip Dejerinne Sotas (DSD); Neuropatia hipomielinitzant congènita (CHN); Rarament recessiu
CMT1B (118200)	MPZ	CMT1; DSD; CHN; CMT2 (rarament recessiu)
CMT1C (601098)	LITAF	CMT1 Clàssic
CMT1D (607678)	EGR2	CMT1 Clàssic; DSD; CHN
CMT1F (607734)	NEFL	CMT2 però poden tenir VCNM en rang de CMT1. Rarament recessiu
CMT1 plus (614434)	FBLN5	Degeneració Macular ; cutis laxa; HMN
CMT1G (618279)	PMP2	CMT1 Clàssic
Neuropatia hereditària amb risc de paràlisi per pressió		
HNPP (162500)	17p del. (PMP22)	HNPP típic
	PMP22 mutacions puntuals	HNPP típic
CMT1 autosòmic recessiu		
CMT4A (214400)	GDAP1	CMT2, freqüent Inici sever i primerenc. Descrita afectació de corda vocal i diafragma
CMT4B1 (601382)	MTMR2	CMT1 greu; facial; bulbar; Mielina plegada focalment
CMT4B2 (604563)	SBF2 (MTMR13)	CMT1 greu; glaucoma; Mielina plegada focalment
CMT4B3 (615284)	SBF1 (MTMR5)	CMT1; Mielina plegada focalment. També causa cMT2 d'inici primerenc, microcefàlia i retard del desenvolupament, signes piramidals i oftalmoplegia
CMT4C (601596)	SH3TC2	CMT1 Greu; escoliosi; Inclusions citoplasmàtiques
CMT4D or HMSNL (601455)	NDRG1	CMT1 greu; ètnia gitana; sordera i atròfia llengua
CMT4E (605253)	EGR2	CMT1 greu; DSD; CHN
CMT4F (614895)	PRX	CMT1; predomini sensitiu, Mielina plegada focalment

CMT4G or HMSN Russe (605285)	HK1	CMT1 greu i d'inici primerenc; Ètnia gitana
CMT4H (609311)	FGD4 (Frabin)	CMT1 Clàssic
CMT4J (611228)	FIG4	CMT1; predominantment motor
CCFDN (604168)	CTDP1	CMT1; ètnia gitana, cataractes, dismòrfia
CMT4	SURF-1	CMT1; encefalopatia; atàxia; Síndrome de Leigh
Síndrome de contractura congènita letal 7 (602346)	CNTNAP1	Artrogriposi severa congènita múltiple
LCCS8 (616287)	ADCY6	Contractures articulars distals; reducció de moviments fetals; mort en període neonatal; hipomielinització n
CMT4	AHNAK2	CMT1
Autosomal dominant CMT2		
CMT2A (609260)	MFN2	CMT2; progressiu; atròfia òptica (ocasionalment recessiu)
CMT2B or HSAN1B (600882)	RAB7	CMT2 amb complicacions sensitives (úlcero-mutilants)
CMT2C (606071)	TRPV4	CMT2;afectació de corda vocal
CMT2D (601472)	GARS	CMT2 amb predomini d'afectació d'extremitats superiors
CMT2E (607684)	NEFL	CMT2 però pot tenir VCNM en rangs de CMT1 (rarament recessiu)
CMT2F (606595)	HSPB1	CMT2 de predomini motor
CMT2I (607677)	MPZ	CMT2 d'inici tardà
CMT2J (607736)	MPZ	CMT2 amb sordesa i anormalitats pupil·lars
CMT2K (607831)	GDAP1	CMT2 d'inici tardà (dominant); CMT2 greu (recessiu)
CMT2L (608673)	HSPB8	CMT2 de predomini motor
CMTDIB or CMT2M (606482)	DNM2	CMT intermedi or CMT2; cataractes; oftalmoplegia; ptosis
CMT2N (613287)	AARS	CMT2 clàssic
CMT2P (614436)	LRSAM1	CMT2 de lleu predomini sensitiu (dominant i recessiu)
HMSNP (604484)	TFG	CMT2 amb afectació proximal
CMT2V (616491)	NAGLU	CMT2 de predomini sensitiu
CMT2W (616625)	HARS	CMT2
CMT2	VCP	CMT2
SPG10 (604187)	KIF5A	CMT; Paraplègia espàstica hereditària
CMT2 (551500)	MT-ATP6	CMT2; signes piramidals; recurrent
CMT2 amb axons gegants (610100)	DCAF8	CMT2 d'inici en la infància, acumulació de NEFL en biòpsia de nervi

CMT2	TUBB3	CMT2/CFEOM3
CMT2Z (616688)	MORC2	CMT2 amb signes piramidals
CMT2CC (6169244)	NEFH	CMT2, debilitat proximal. Mutacions de canvi de lectura en exon terminal
CMT2DD (618036)	ATP1A1	CMT2
CMT2	DGAT2	Neuropatia axonal d'inici precoç amb atàxia sensitiva
Autosòmic recessiu CMT2		
CMT2B1 (605588)	LMNA	CMT2 amb ràpida progressió
CMT2B2 (605589)	PNKP	CMT2 amb atàxia cerebelosa
NMAN (137200)	HINT1	Neuromiotonia i neuropatia axonal; predominantment motor
CMT2R (615490)	TRIM2	CMT2 d'inici infantil
CMT2S (616155)	IGHMBP2	CMT2
CMT2T (617017)	MME	CMT2 d'inici tardà
CMT2X (616668)	ALS5/SPG11/KIAA8140	VMT2 d'inici en la 2ª dècada. Signes piramidals
Atròfia muscular espinal, distal, autosòmica recessiva, 5 (614881)	DNAJB2 (HSJ1)	CMT2
Neuropatia perifèrica, autosòmica recessiva, amb o sense, deteriorament intel·lectual, desenvolupament (618124)	MCM3AP	CMT2 d'inici precoç, pèrdua de la marxa en la segona dècada. Retard mental lleu-moderat
AR-CMT2 (607706)	GDAP	CMT2 greu amb afectació de corda vocal ; CMT4A; CMT2K; CMTRIA
AR-CMT6	C12orf65	CMT2 i atròfia òptica
Cardioencefalomiopatía infantil mortal, per deficiència de citocrom c oxidasa 1 (604377)	SCO2	CMT2 de predomini motor, també causant de la cardioencefalomiopatia infantil fetal
X-linked CMT		
CMTX1 (302800)	GJB1	CMT1 homes (VCNM pegats); dones CMT2
CMTX3	78 kb inserció de Chr8	
CMTX4 o síndrome Cowchock (310490)	AIFM1	CMT2; inici infantil; Retard desenvolupament; Sordera; Dificultats aprenentatge
CMTX5 (311070)	PRPS1	CMT2; sordera; Atròfia òptica
CMTX6 (300905)	PDK3	CMT2
CMTX	DRP2	VCNM Intermedies
Dominant CMT Intermedi		

CMTDIB o CMT2M (606482)	DNM2	CMT Intermedi o CMT2; cataractes oftalmoplegia; ptosis
CMTDIC (608323)	YARS	CMT Intermedi
CMTDID (607791)	MPZ	CMT Intermedi
CMTDIE (614455)	IFN2	CMT Intermedi; glomerulosclerosi focal segmental; fallada renal en estadis terminals
CMTD1F (615185)	GNB4	CMT Intermedi
Recessiu CMT Intermedi		
CMTRIA (608340)	GDAP1	CMT Intermedi
CMTRIC (615376)	PLEKHG5	CMT Intermedi; SMA
CMTRID (616039)	COX6A1	CMT Intermedi; inici primera dècada
HMN		
DHMN1	1.35Mb inserció en Chr7q34 de duplicat 2.3Mb inserir des de Chr7q36.3	Inici mig 10 anys; signes de neurona motora superior, debilitat de flexió plantar; dominant
HMN2A (158590)	HSPB8	HMN clàssic dominant
HMN2B (608634)	HSPB1	HMN clàssic dominant
HMN2D (615575)	FBXO38	HMN clàssic dominant
HMN amb trets piramidals o ALS4 (602433)	SETX	HMN amb signes piramidals; Dominant
DSMA4 (611067)		PLEKHG5 SMA; CMTRIC
DSMA5 (614881)	DNAJB2 (HSJ1)	HMN clàssic; recessiu
HMN5A (600794) or SPG17 (270685)	BSCL2	Predomini afectació mans; Síndrome de Silver; Pot tenir afectació sensitiva com en CMT2D; dominant
HMN5A (600794)	GARS	Predomini afectació mans; dominant
HMN5B (614751) or SPG31 (610250)	REEP1	Predomini afectació mans; signes piramidals; dominant
HMN6 or SMARD1 (604320)	IGHMBP2	Inici Infantil; Distrès respiratori; recessiu
SMAX2	UBA1	Inici Neonatal; Artrogriposi; Pèrdua de neurones en asta anterior; Mort en la infància
HMN7A (158580)	SLC5A7	HMN clàssic dominant; afectació de corda vocal ; dominant
HMN7B (607641)	DCTN1	HMN; Debilitat bulbar i facial; dominant
SMAX3 (300489)	ATP7A	HMN clàssic dominant; Lligat a X
SMALED (158600)	DYNC1H1	Congènit; contractures; Predomini extremitats inferiors; signes piramidals; defectes de la migració cortical; dificultat per a l'aprenentatge; dominant

SMALED2 (615290)	BICD2	Congènit; contractures; predomini extremitats inferiors; signes priramidals; dominant
PNMHH (614369)	MYH14	HMN típic; miopatia distal; disfonia; sordera; dominant
SPSMA (181405)	TRPV4	HMN; escàpula alata; afectació de corda vocal; dominant
HMN	AARS	HMN típic; dominant
HMN	HARS	HMN típic; dominant
HMN	HINT1	HMN amb neuromiotonia; recessiu
HMN	WARS	HMN típic; dominant
HMN amb signes UMN	VRK1	SMA amb PCH, HMN; recessiu
Signes piramidals i dHMN	SIGMAR1	HMN amb signes piramidals; recessiu; ELA juvenil
SMAJ (615048)	CHCHD10	SMAJ; CMT2; Inici tardà; Finlandeses; dominant
LCCS1 i LAAHD (253310 i 611890)	GLE1	Acinèsia Fetal; múltiples contractures i dismòrfia facial; Pèrdua de motoneurones; Mort en període fetal o neonatal
CMT, axonal, tipus 2Z (616688)	MORC2	Neuropatia motora d'inici infantil; afectació cerebelosa; Afectació diafragmàtica
HSN (també coneguda com HSAN)		
HSAN1A (162400)	SPTLC1	HSN amb complicacions sensitives (úlcero-mutilantes); dominant
HSAN1C (613640)	SPTLC2	HSN amb complicacions sensitives (úlcero-mutilants); dominant
CMT2B (600882)	RAB7	HSN amb complicacions sensitives (úlcero-mutilants); dominant
HSN1D (613708) o SPG3A (182600)	ATL1	HSN amb complicacions sensitives (úlcero-mutilants); espasticitat; dominant
HSN1E (614116)	DNMT1	HSN; Sordera; Demència; Dominant
HSN1F (615632)	ATL3	HSN; Afectació òssia; Dominant
HSAN2A (201300)	WNK1	HSN amb complicacions sensitives (úlcero-mutilantes); recessiu
HSAN2B o HSAN1B (613115)	FAM134B	HSN amb complicacions sensitives (úlcero-mutilants); recessiu
HSN2C (614213) o SPG30 (610357)	KIF1A	HSN amb complicacions sensitives (úlcero-mutilants); recessiu
HSAN3, disautonomia familiar o Riley–Day (223900)	IKBKAP	Judios Ashkenazi; Disfunció autonòmica; HSN; Ausència de papil·les fungiformes; recessiu
Insensibilitat al dolor (24300), trastorn de dolor extrem paroxístic (167400), eritmalgia primària (133020), neuropatia de fibres petites	SCN9A	Recessiu: insensibilitat al dolor, Dominant: dolor extrem paroxístic; eritràlgia primària; neuropatia de fibra fina

CIPA o HSAN4 (256800)	NTRK1	Insensibilitat congènita al dolor amb anhidrosi; recessiu
Neuropatia, hereditària sensorial i autonòmica, tipus VIII (616488)	PRDM12	Insensibilitat congènita al dolor; recessiu
Insensibilitat congènita al dolor	CLTCL1	Insensibilitat congènita al dolor; retard sever del desenvolupament global; retard mielinització cerebral per MRI; Iranies; recessiu
HSAN5 (608654)	NGF-B	Insensibilitat al dolor; Recessiu
HSAN6 (614653)	DST	Judios Ashkenazi; Disfunció autonòmica; HSN; Papil·les fungiformes ausents; Mort a l'edat de 2 anys; Recessiu
HSAN7 (615548)	SCN11A	Insensibilitat congènita al dolor amb hiperhidrosi i alteració de la funció gastrointestinal; neuropatia perifèrica dolorosa; dominant
HSAN i demència	PRNP	Disfunció autonòmica; pèrdua de sensibilitat; demència; dominant
HSN amb paraplegia espàstica (256840)	CCT5	HSN amb complicacions sensitives (úlcero-mutilants) i paraparèsia espàstica; Recessiu
PCARP	FLVCR1	Retinitis pigmentosa, ganglionopatia sensitiva i alteració d'astes posteriors en la MRI; Recessiu
Picor crònic neuropàtic familiar COL6A5		Dominant, Prurit crònic
Artrogriposi, distal, amb propiocepció i tacte alterats (617146)	PIEZO2	Recessiu Pèrdua de la sensibilitat artrocinètica, escoliosi; Recessiu

Taula 2. Correlació Fenotip-Genotip de la malaltia de CMT per gens [30]

Dominants / Recessius

Característica clínica	Possibles gens implicats	
Escàpula alada	TRPV4	
	BICD2	
	DYNC1H1	
Debilitat Proximal (no longitut depenent)	NEFH	
	HSPB8	
	MORC2 (estadi avançat)	
	TFG	
Neuromiotonia	HINT1	

Canvis musculars en la MRI	DYNC1H1	
	BICD2	
Debilitat dorsiflexió peu en estadis inicials	NEFH	
	HSPB1	
	GDAP1	
	Translocació 7q34	
Artrogriposi distal	BICD2	
	DYNC1H1	
	FIG4	
	CNTNAP1	
	UBA1	
	ADCY6	
	PIEZO2	
Complicacions sensitives úlcero mutilants	RAB7A	
	SPTLC1	
	SPTLC2	
	ATL1	
	WNK1	
	RETREG1	
	KIF1A	
	CCT5	
	SCN9A	
	NTRK1	
	NGF	
	CLTCL1	
	PRDM12	
Debilitat diafragmàtica	TRPV4	
	IGHMBP2	
	GDAP1	

Afectació Gastrointestinal/Disfunció autonòmica	PRNP	
	SCN11A	
	IGHMBP2	
	ELP1	
Neuropatia motora de predomini en extremitats superiors	GARS	
	BSCL2	
	REEP1	
	SLC5A7	
Mà Partina (Split-Hand)	GJB1 (afectació mediana>cubital)	
Incontinència urinària (absència de contractilitat detrusor)	MORC2	
Plegament focal de la Mielina en biòpsia de nervi	MTMR2	
	SBF2	
	SBF1	
	PRX	
Signes piramidals	NEFL	
	MORC2	
	BSCL2	
	HSPB1	
	SETX	
	DYNC1H1	
	MT-ATP6	
	SIGMAR1	
	VRK1	
	SPG11	
	CCT5	

	DCTN1	
	KIF5A	
	REEP1	
	BICD2	
	Traslocació 7q34	
	ATL1	
Afectació Ocular	Pigmentació Retina	MORC2
	Degeneració Macular	FBLN5
	Glaucoma	SBF2
	Degeneració Retiniana	PRPS1
		FLVCR1
	Cataractes	DNM2
		CTDP1
	Oftalmoplegia externa	DNM2
		TRPV4
	Atròfia òptica	MFN2
		SLC25A46
		PRPS1
		C12orf65
Síndrome cerebelós	MORC2	
	NEFL	
	SLC25A46	
	PNKP	
Parèsia de Corda Vocal	TRPV4	
	SLC5A7	
	DCTN1	
	GDAP1	
	MTMR2	
	SBF2	

Demència	DNMT1	
	PRNP	
Dificultats d'Aprenentatge/Alteracions de l'espectre autista	KIF1A	
	MORC2	
	Variants específiques de MFN2	
	DYNC1H1	
	AIFM1	
	MCM3AP	
Sordera	MPZ	
	MORC2	
	MFN2	
	MYH14	
	DNMT1	
	TRPV4	
	NDRG1	
	AIFM1	
	PRPS1	
Debilitat musculatura cervical	MORC2	
	TRPV4	

5. Bibliografia

1. Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot–Marie–Tooth's disease. Clin Genet 1974; 6:98–118.

2. Foley C, Schofield I, Eglon G, et al. Charcot–Marie–Tooth disease in Northern England. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83:572–573.

3. Braathen GJ, Sand JC, Lobato A, et al. Genetic epidemiology of Charcot– Marie–Tooth in the general population. Eur J Neurol 2011; 18:39–48.

4. Harding Anita E, Thomas Peter K. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. Brain 1980; 103:259–280.

5. Rossor AM, Carr AS, Devine H, et al. Peripheral neuropathy in complex inherited diseases: an approach to diagnosis. J

Neurol Neurosurg Psychiatry 2017; 88:846–863.

6. Reilly MM, Shy ME. Diagnosis and new treatments in genetic neuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80:1304—14.

7. Laurá M, Pipis M, Rossor AM, Reilly MM. Charcot-Marie-Tooth disease and related disorders: an evolving landscape. Curr Opin Neurol. 2019 Oct;32(5):641-650.

8. Berciano J, García A, Combarros O. Initial semeiology in children with Charcot-Marie-Tooth disease. Muscle Nerve. 2003;27:34—9.

9. Shy ME, Blake J, Krajewski K, Fuerst DR, Laura M, Hahn AF, et al. Reliability and validity of the CMT neuropathy score as a measure of disability. Neurology. 2005;64:1209—14.

10. Berciano J, Combarros O, Calleja J, Polo JM, Leno C. The application of nerve conduction and clinical studies to genetic counseling in hereditary motor and sensory neuropathy type I. Muscle Nerve. 1989;12:302—6.

11. García A, Combarros O, Calleja J, Berciano J. Charcot-Marie- Tooth disease type 1A with 17p duplication in infancy and early childhood: a longitudinal clinical and electrophysiologic study. Neurology. 1998;50:1061—7.

12. Berciano J, García A, Calleja J, Combarros O. Clinicoelectrophysiological correlation of extensor digitorum brevis muscle atrophy in children with Charcot-Marie-Tooth disease 1ª duplication. Neuromuscul Disord. 2000;10:419—24.

13. Sivera R, Espinós C, Vílchez JJ, Mas F, Martínez-Rubio D, Chumillas MJ, et al. Phenotypical features of the p.R120W mutation in the GDAP1 gene causing autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease. J Peripher Nerv Syst. 2010;15:334—44.

14. Combarros O, Calleja J, Figols J, Cabello A, Berciano J. Dominantly inherited motor and sensory neuropathy type I. Genetic, clinical, electrophysiological and pathological features in four families. J Neurol Sci. 1983;61:181—91.

15. Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, Feely SM, Siskind CE, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. Ann Neurol. 2011;69:22—33.

16. Banchs I, Casasnovas C, Montero J, Volpini V, Martínez-Matos JA. Charcot-Marie-Tooth disease with intermediate conduction velocities caused by a novel mutation in the MPZ gene. Muscle Nerve. 2010 Aug;42(2):184-8.

17. Berciano J, Sevilla T, Casasnovas C, Sivera R, Vílchez JJ, Infante J, Ramón C, Pelayo-Negro AL, Illa I; Programa 3 (Malalties Neuromusculares) del Centro de Investigación Biomédica en Red de Malalties Neurodegenerativas (CIBERNED) del Instituto de Salud Carlos III. Guidelines for molecular diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. Neurologia. 2012 Apr;27(3):169-78.

18. Fridman, V.; Bundy, B.; Reilly, M.M.; Pareyson, D.; Bacon, C.; Burns, J.; Day, J.; Feely, S.; Finkel, R.S.; Grider, T.; et al. Cmt subtypes and disease burden in patients enrolled in the inherited neuropathies consortium natural history study: A cross-sectional analysis. J. Neurol Neurosurg Psychiatry 2015, 86, 873–878.

19. Murphy, S.M.; Laura, M.; Fawcett, K.; Pandraud, A.; Liu, Y.T.; Davidson, G.L.; Rossor, A.M.; Polke, J.M.; Castleman, V.; Manji, H.; et al. Charcot-marie-tooth disease: Frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. J. Neurol Neurosurg Psychiatry 2012, 83, 706–710.

20. Bacquet, J.; Stojkovic, T.; Boyer, A.; Martini, N.; Audic, F.; Chabrol, B.; Salort-Campana, E.; Delmont, E.; Desvignes, J.P.; Verschueren, A.; et al. Molecular diagnosis of inherited peripheral neuropathies by targeted next-generation sequencing: Molecular spectrum delineation. BMJ Open 2018, 8, e021632.

21. Morena J, Gupta A, Hoyle JC. Charcot-Marie-Tooth: From Molecules to Therapy. Int J Mol Sci. 2019 Jul 12;20(14).

22. Fridman, V. et al. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium Natural History study: a cross-sectional analysis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 86, 873–878 (2015).

23. Saporta, A. S. D. et al. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. Ann. Neurol. 69, 22–33 (2011).

24. Rossor, A. M., Polke, J. M., Houlden, H. & Reilly, M. M. Clinical implications of genetic advances in Charcot- Marie-Tooth disease. Nat. Rev. Neurol. 9, 562–571 (2013).

25. Landrum, M. J. et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. Nucleic Acids Res. 46, D1062–D1067 (2018).

26. Lek, M. et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. Nature 536, 285–291 (2016).

27. Zuk, O. et al. Searching for missing heritability: designing rare variant association studies. Proc. Natl Acad. Sci. USA 111, E455–E464 (2014).

28. Marttila, M. et al. Molecular epidemiology of Charcot- Marie-Tooth disease in Northern Ostrobothnia, Finland: a population-based study. Neuroepidemiology 49, 34–39 (2017).

29. Gabrikova, D. et al. Founder mutations in NDRG1 and HK1 genes are common causes of inherited neuropathies among Roma/Gypsies in Slovakia. J. Appl. Genet. 54, 455–460 (2013).

30. Mathis, S. et al. Charcot- Marie-Tooth diseases: an update and some new proposals for the classification. J. Med. Genet. 52, 681–690 (2015).

31. Pipis M, Rossor AM, Laura M, Reilly MM. Next-generation sequencing in Charcot-Marie-Tooth disease: opportunities and challenges. Nat Rev Neurol. 2019 Nov;15(11):644-656.

32. Abresch RT, Carter GT, Han JJ, McDonald CM. Exercise in neuromus¬cular diseases. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2012;23(3):653–673.

33. Anens E, Emtner M, Hellstrom K. Exploratory study of physical activity in persons with Charcot-Marie-Tooth disease. Arch Phys Med Rehabil. 2015;96(2):260–268.

34. Skalsky AJ, McDonald CM. Prevention and management of limb contractures in neuromuscular diseases. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2012;23(3):675–687.

35. Sackley C, Disler PB, Turner-Stokes L, Wade DT, Brittle N, Hoppitt T. Rehabilitation interventions for foot drop in neuromuscular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(3):CD003908.

36. Lencioni T, Rabuffetti M, Piscosquito G, et al. Postural stabilization and balance assessment in Charcot-Marie-Tooth 1A subjects. Gait Posture. 2014;40(4):481–486.

37. Piscosquito G, Reilly MM, Schenone A, et al. Is overwork weakness rel¬evant in Charcot-Marie-Tooth disease? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85(12):1354–1358.

38. Rose KJ, Burns J, Wheeler DM, North KN. Interventions for increasing ankle range of motion in patients with neuromuscular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(2):CD006973.

39. Dufek JS, Neumann ES, Hawkins MC, O'Toole B. Functional and dynamic response characteristics of a custom composite ankle foot orthosis for Charcot-Marie-Tooth patients. Gait Posture. 2014;39(1): 308–313.

40. Guillebastre B, Calmels P, Rougier PR. Assessment of appropriate ankle-foot orthoses models for patients with Charcot-

Marie-Tooth disease. Am J Phys Med Rehabil. 2011;90(8):619–627.

41. Vinci P, Gargiulo P. Poor compliance with ankle-foot-orthoses in Charcot-Marie-Tooth disease. Eur J Phys Rehabil Med. 2008;44(1):27–31.

42. Faldini C, Traina F, Nanni M, et al. Surgical treatment of cavus foot in Charcot-Marie-tooth disease: a review of twenty-four cases: AAOS exhibit selection. J Bone Joint Surg Am. 2015;97(6):e30.

43. Boffeli TJ, Tabatt JA. Minimally Invasive Early Operative Treatment of Progressive Foot and Ankle Deformity Associated With Charcot-Marie-Tooth Disease. J Foot Ankle Surg. 2015;54(4):701–708.

44. Chetlin, R.D.; Gutmann, L.; Tarnopolsky, M.A.; Ullrich, I.H.; Yeater, R.A. Resistance training exercise and creatine in patients with charcot-marie-tooth disease. Muscle Nerve 2004, 30, 69–76.

45. Madorsky, I.; Opalach, K.;Waber, A.; Verrier, J.D.; Solmo, C.; Foster, T.; Dunn,W.A.; Notterpek, L. Intermittent fasting alleviates the neuropathic phenotype in a mouse model of charcot-marie-tooth disease. Neurobiol. Dis. 2009, 34, 146–154.

46. Passage, E.; Norreel, J.C.; Noack-Fraissignes, P.; Sanguedolce, V.; Pizant, J.; Thirion, X.; Robaglia-Schlupp, A.; Pellissier, J.F.; Fontés, M. Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of charcot-marie-tooth disease. Nat. Med. 2004, 10, 396–401.

47. Meyer zu Horste, G.; Prukop, T.; Liebetanz, D.; Mobius, W.; Nave, K.A.; Sereda, M.W. Antiprogesterone therapy uncouples axonal loss from demyelination in a transgenic rat model of cmt1a neuropathy. Ann. Neurol. 2007, 61, 61–72.

48. Lee, J.S.; Chang, E.H.; Koo, O.J.; Jwa, D.H.; Mo, W.M.; Kwak, G.; Moon, H.W.; Park, H.T.; Hong, Y.B.; Choi, B.O. Pmp22 mutant allele-specific sirna alleviates demyelinating neuropathic phenotype in vivo. Neurobiol. Dis. 2017, 100, 99–107.

49. Pareyson, D.; Reilly, M.M.; Schenone, A.; Fabrizi, G.M.; Cavallaro, T.; Santoro, L.; Vita, G.; Quattrone, A.; Padua, L.; Gemignani, F.; et al. Ascorbic acid in charcot-marie-tooth disease type 1a (cmt-triaal and cmt-trauk): A double-blind randomised trial. Lancet Neurol. 2011, 10, 320–328.

50. Li, J. Caveats in the established understanding of cmt1a. Ann. Clin. Transl. Neurol. 2017, 4, 601–607.

51. Chumakov, I.; Milet, A.; Cholet, N.; Primas, G.; Boucard, A.; Pereira, Y.; Graudens, E.; Mandel, J.; La_aire, J.; Foucquier, J.; et al. Polytherapy with a combination of three repurposed drugs (pxt3003) down-regulates pmp22 over-expression and improves myelination, axonal and functional parameters in models of cmt1a neuropathy. Orphanet J. Rare Dis. 2014, 9, 201.

52. Attarian, S.; Vallat, J.M.; Magy, L.; Funalot, B.; Gonnaud, P.M.; Lacour, A.; Péréon, Y.; Dubourg, O.; Pouget, J.; Micallef, J.; et al. An exploratory randomised double-blind and placebo-controlled phase 2 study of a combination of baclofen, naltrexone and sorbitol (pxt3003) in patients with charcot-marie-tooth disease type 1a. Orphanet J. Rare Dis. 2014, 9, 199.

53. Prukop, T.; Stenzel, J.; Wernick, S.; Kungl, T.; Mroczek, M.; Adam, J.; Ewers, D.; Nabirotchkin, S.; Nave, K.A.; Hajj, R.; et al. Early short-term pxt3003 combinational therapy delays disease onset in a transgenic rat model of charcot-marie-tooth disease 1a (cmt1a). PLoS ONE 2019, 14, e0209752.

54. Bennett, C.F.; Baker, B.F.; Pham, N.; Swayze, E.; Geary, R.S. Pharmacology of antisense drugs. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2017, 57, 81–105.

55. Finkel, R.S.; Mercuri, E.; Darras, B.T.; Connolly, A.M.; Kuntz, N.L.; Kirschner, J.; Chiriboga, C.A.; Saito, K.; Servais, L.; Tizzano, E.; et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. N. Engl. J. Med. 2017, 377, 1723–1732.

56. Benson, M.D.;Waddington-Cruz, M.; Berk, J.L.; Polydefkis, M.; Dyck, P.J.;Wang, A.K.; Planté-Bordeneuve, V.; Barroso, F.A.; Merlini, G.; Obici, L.; et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. N. Engl. J. Med. 2018, 379, 22–31.

57. Zhao, H.T.; Damle, S.; Ikeda-Lee, K.; Kuntz, S.; Li, J.; Mohan, A.; Kim, A.; Hung, G.; Scheideler, M.A.; Scherer, S.S.; et al. Pmp22 antisense oligonucleotides reverse charcot-marie-tooth disease type 1a features in rodent models. J. Clin. Invest. 2018, 128, 359–368.

58. Sargiannidou, I.; Kagiava, A.; Bashiardes, S.; Richter, J.; Christodoulou, C.; Scherer, S.S.; Kleopa, K.A. Intraneural gjb1 gene delivery improves nerve pathology in a model of x-linked charcot-marie-tooth disease. Ann. Neurol. 2015, 78, 303–316.

59. Kagiava, A.; Karaiskos, C.; Richter, J.; Tryfonos, C.; Lapathitis, G.; Sargiannidou, I.; Christodoulou, C.; Kleopa, K.A. Intrathecal gene therapy in mouse models expressing cmt1x mutations. Hum. Mol. Genet. 2018, 27, 1460–1473.

60. Mendell, J.R.; Al-Zaidy, S.; Shell, R.; Arnold,W.D.; Rodino-Klapac, L.R.; Prior, T.W.; Lowes, L.; Alfano, L.; Berry, K.; Church, K.; et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. N. Engl. J. Med. 2017, 377, 1713–1722.

61. Khajavi, M.; Inoue, K.; Wiszniewski, W.; Ohyama, T.; Snipes, G.J.; Lupski, J.R. Curcumin treatment abrogates endoplasmic reticulum retention and aggregation-induced apoptosis associated with neuropathy-causing myelin protein zero-truncating mutants. Am. J. Hum. Genet. 2005, 77, 841–850.

62. Patzkó, A.; Bai, Y.; Saporta, M.A.; Katona, I.; Wu, X.; Vizzuso, D.; Feltri, M.L.; Wang, S.; Dillon, L.M.; Kamholz, J.; et al. Curcumin derivatives promote schwann cell diferentiation and improve neuropathy in r98c cmt1b mice. Brain 2012, 135, 3551–3566.

63. Takahashi, R.; Ikeda, T.; Hamaguchi, A.; Iwasa, K.; Yamada, M. Coenzyme q10 therapy in hereditary motor sensory neuropathy type vi with novel mitofusin 2 mutation. Intern. Med. 2012, 51, 791–793.

64. Rocha, A.G.; Franco, A.; Krezel, A.M.; Rumsey, J.M.; Alberti, J.M.; Knight, W.C.; Biris, N.; Zacharioudakis, E.; Janetka, J.W.; Baloh, R.H.; et al. Mfn2 agonists reverse mitochondrial defects in preclinical models of charcot-marie-tooth disease type 2a. Science 2018, 360, 336–341.

65. McCorquodale D, Pucillo EM, Johnson NE. Management of Charcot-Marie-Tooth disease: improving long-term care with a multidisciplinary approach. J Multidiscip Healthc. 2016 Jan 19;9:7-19.

66. Banchs I, Casasnovas C, Montero J, Martínez-Matos JA, Volpini V. Two Spanish families with Charcot-Marie-Tooth type 2A: clinical, electrophysiological and molecular findings. Neuromuscul Disord. 2008 Dec;18(12):974-8.

3. Polineuropatia Amiloide Familiar

1. Introducció

L'amiloïdosi hereditària per transtiretina mutada (ATTRm) amb polineuropatia perifèrica (PNP), més coneguda com a Polineuropatia Amiloide Familiar, és una malaltia multisistèmica rara amb afectació predominant del sistema nerviós perifèric i dipòsits d'amiloide en l'endoneuro [1]. Inicialment descrita en àrees endèmiques de Portugal, més tard es va registra focus de malaltia a Japó, Suècia i Espanya, on es troben focus endèmics a Valverde del Camino (Huelva) i Mallorca. Considerada durant molt de temps una malaltia predominantment endèmica, amb una alta prevalença a les regions focus de la malaltia (la taxa de prevalença més alta reportada en la literatura és de ~1.6/1000 persones en el Nord de Portugal) [2]. Avui en dia és acceptada com una malaltia prevalent a nivell mundial, amb una prevalença global mitjana estimada en 10,186 persones (1/1,000,000 persones) [3].

L'amiloïdosi ATTRm té un modus de transmissió autosòmic dominant amb penetrància incompleta, degut a mutacions puntuals en el gen de la transtiretina (*TTR*) [4], i amb variabilitat fenotípica associada a les diferents mutacions. La variant Val30Met, que és la més comú a nivell mundial, s'associa freqüentment a neuropatia, mentre que altres variants poden produir un fenotip cardíac prominent o un quadre clínic mixt. La malaltia es causada per una proteïna transtiretina (TTR) anormal que es plega i agrega incorrectament, formant fibril·les d'amiloide que es dipositen en els diferents òrgans i teixits. [5–7].

L'amiloïdosi ATTRm és la polineuropatia hereditària més greu d'inici en l'edat adulta i constitueix una malaltia progressiva, devastadora i potencialment mortal. L'endarreriment del diagnòstic és significativament més elevat en regions no endèmiques, tenint un impacte directe en el pronòstic i la supervivència. La supervivència mitjana des de l'inici de la malaltia varia de 6 a 12 anys, sent sovint l'afectació cardíaca la causa de la mort [8, 9]. El diagnòstic precoç és fonamental, tot i que pot ser facilitat per antecedents familiars positius o manifestacions neurològiques típiques, com la polineuropatia longitud dependent i la disfunció autonòmica, és necessària una alta sospita diagnòstica [10].

2. Manifestacions i fenotips clínics

La mutació més freqüent d'amiloïdosi ATTRm és la Val30Met [11]. No obstant, la presentació clínica i el curs de la malaltia difereixen considerablement entre els pacients d'àrees endèmiques i no endèmiques amb PNP associada a aquesta mutació (Taula 1).

Taula 1. Taula comparativa entre el fenotip característic en àrees endèmiques i no endèmiques de l'ATTRm per Val30Met [19, 68]

	Àrees endèmiques	Àrees no endèmiques
Penetrancia	Alta	Baixa
Sexe	Sense clar predomini	Predomini masculí
Antecedents familiars	Freqüents	Poc freqüents
Edat d'inici	Menors de 50 anys	Majors de 50 anys
Disautonomia	Precoç	Tardà i lleu
Neuropatia perifèrica	De fibra fina	De fibra fina i gruixuda

FENOTIP EN ÀREES ENDÈMIQUES DE LA ATTRM POR VAL30MET

En àrees endèmiques (Portugal, Japó, Suècia, Brasil, Mallorca, Valverde del Camino) la penetrància de la malaltia sol ser alta [8], però en els diferents focus pot arribar a ser variable. Per exemple, a Portugal, on l'edat mitjana d'inici és al voltant dels 30 anys, el 80% dels portadors de mutacions presentaran símptomes de la malaltia als 50 anys, mentre que a Suècia, tan sols l'11% de portadors tindran símptomes de la malaltia a aquesta edat [8, 11-12].

Quan la clínica neurològica és d'inici primerenc (abans dels 50 anys) [9], els símptomes autonòmics poden ser la primera manifestació o donar-se precoçment juntament amb la neuropatia perifèrica somàtica [11, 12]. Aquest fenotip constitueix el segell distintiu de l'ATTRm amb PNP. Es tracta d'una PNP de fibra petita longitud dependent amb disautonomia, que imita les manifestacions de la neuropatia diabètica [13]. Els símptomes neurològics somàtics poden incloure símptomes sensitius com dolor, parestèsies i entumiment dels peus. La disfunció autonòmica pot cursar amb trastorns digestius, disfunció erèctil, i símptomes inespecífics com fatiga, pèrdua de pes o úlceres plantars. Amb l'avenç de la malaltia la pèrdua sensitiva progressa i s'estén a les mans i als braços, implicant també pèrdua de reflexos i debilitat muscular [14-16]. El curs de la malaltia és menys greu i la supervivència una mica més elevada.

En aquestes àrees, el diagnòstic precoç pot estar facilitat per la presència d'antecedents familiars, l'alta penetrància, la presentació clínica típica, l'assessorament genètic i seguiment dels portadors asimptomàtics del gen *TTR* mutant [17].

FENOTIPS EN ÀREES NO ENDÈMIQUES DE L'ATTRM PER VAL30MET

La malaltia d'inici tardà succeeix esporàdicament, i pot no presentar antecedents fins en un 52-77% [13, 18]. Els símptomes sensitiu-motores comencen en les extremitats inferiors, amb alteracions de la sensibilitat superficial i profunda (pèrdua sensitiva mixta), i símptomes autonòmics relativament lleus i tardans [19].

En regions no endèmiques poden presentar-se ocasionalment formes atípiques d'amiloïdosi ATTRm en les que la PNP de fibra petita no és predominant [20], i pot confondre's amb altres neuropaties, per exemple, una neuropatia desmielinitzant [21,22]; una neuropatia motora multifocal, amb inici a les extremitats superiors [23]; una forma de neuropatia atàxica [24] o una malaltia de neurona motora [25,26].

Per a les persones en àrees no endèmiques, es probable que el diagnòstic s'enredereixi encara més. L'ATTRm amb PNP se sospita tan sols en el 26-38% de les avaluacions inicials en aquestes àrees [20] i es realitzen diagnòstics equivocats abans del diagnòstic correcte de neuropatia amiloide en 20 a 40% dels casos [27]. Els diagnòstics erronis depenen de la presentació clínica inicial de la neuropatia (símptomes i signes). Els més freqüents abans del diagnòstic correcte inclou polirradiculoneuropatia desmielinitzant inflamatòria crònica (CIDP), PNP axonal idiopàtica, estenosi espinal lumbar i, poc freqüent, PNP diabètica i alcohòlica, esclerosi lateral amiotròfica, PNP paraneoplàsica i amiloïdosi de cadenes lleugeres (AL) [21-27].

ÍNDEX DE SOSPITA

Cal sospita amiloïdosi ATTRm en qualsevol pacient amb polineuropatia progressiva i incapacitant, particularment en pacients d'edat avançada. La malaltia també s'ha de considerar en pacients amb neuropatia que presenten al menys un símptoma "red flag", que suggereix afectació multisistèmica (Taula 2) [16,28]. Per als pacients amb antecedents familiars coneguts d'amiloïdosi ATTRm, qualsevol aparició de polineuropatia axonal longitud dependent que afecti predominantment a la temperatura i la sensació de dolor, disfunció autònoma, o arítmia cardíaca, indica la necessitat d'avaluar l'afectació d'aquests òrgans. Per als pacients sense antecedents familiars d'amiloïdosi, cal considerar el diagnòstic d'amiloïdosi ATTRm si tenen polineuropatia axonal, idiopàtica progressiva o CIDP atípica. Cal prestar especial atenció a aquells que tenen disfunció autonòmica, trastorns de la marxa precoç, trastorns gastrointestinals i pèrdua de pes, síndrome del túnel carpià o cirurgia prèvia per al túnel carpià bilateral, anomalies cardíaques actives o pèrdua de pes inexplicable. [29].

Taula 2. Índex de sospita d'ATTRm amb PNP

Patró de Neuropatia	"Red Flags"
Àrea Endèmica: ▪ PNP axonal progressiva longitud dependent* i/o: ▪ Disautonomia (diarrea crònica, estrenyiment, disfunció erèctil, ortostatisme, etc.).	▪ Història familiar de ATTRm. ▪ Pèrdua de pes no explicat >5Kg. ▪ Alteracions del ritme cardíac. ▪ Opacitats vítries. ▪ Fallada renal.
Àrea No Endèmica: ▪ PNP axonal sensitiu-motora idiopàtica. ràpidament progressiva i/o ▪ CIDP atípica.	

ATTRm: Amiloïdosi per transtiretina mutada. PNP: Polineuropatia. CIDP: Polirradiculoneuropatia inflamatòria desmielinitzant crònica. *: Un cop exclosa la diabetis mellitus, abús d'alcohol, dèficit de vitamina B12. Modificat de Kapoor et al i Conceição I et al [16,28].

DISFUNCIÓ AUTONÒMICA

La disfunció autonòmica succeeix aproximadament en el 73% dels pacients amb amiloïdosi ATTRm con PNP i afecta l'intestí, l'esfínter vesical, els nervis genitals i el sistema cardiovascular. Els símptomes comuns inclouen impotència (73% dels pacients masculins), trastorns gastrointestinals (53%), incontinència urinària (50%) i ortostatisme (46%) [30]. Els símptomes més comuns observats en el sistema gastrointestinal inclou pèrdua de pes (aproximadament el 30% dels pacients), sacietat precoç i estrenyiment i diarrea alterns. La incidència de trastorns gastrointestinals augmenta a mesura que la malaltia progressa, i l'aparició de diarrea precoç en el curs de la malaltia s'associa amb una supervivència més curta [31].

COMPROMÍS D'ALTRES ÒRGANS

Els metges han de conèixer la presentació clínica i els enfocs diagnòstics per a pacients amb ATTRm amb PNP. Les manifestacions clíniques son diverses i inespecífiques i poden incloure altres símptomes a part dels propis de la polineuropatia, com dolor neuropàtic, pèrdua de l'equilibri, síndrome del túnel carpià i pèrdua de pes inesperat. A més a més, a causa que l'ATTRm és una malaltia sistèmica, s'han de conèixer altres manifestacions diferents de les del sistema nerviós perifèric. Cal un enfocament multidisciplinari per a avaluar si, a través dels efectes de la disfunció autonòmica o el dipòsit d'amiloide, es probable que altres òrgans i sistemes estiguin afectats [32] (Taula 3).

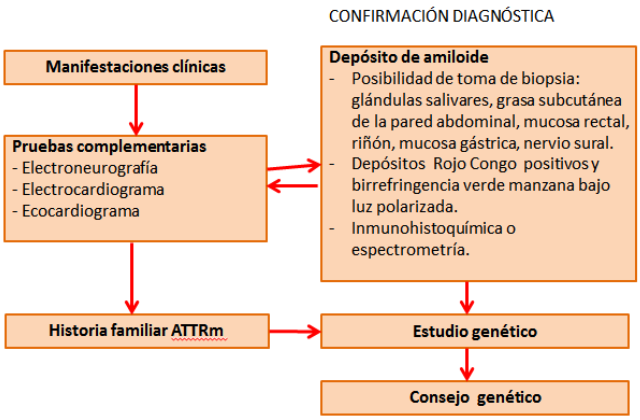
Taula 3. Clínica de l'ATTRm

Manifestacions del sistema nerviós central
▪ Demència progressiva ▪ Cefalea ▪ Crisis epilèptiques ▪ Paraparèsia espàstica ▪ Episodis stroke-like
Manifestacions del sistema nerviós perifèric
▪ Neuropatia sensitiu-motora ▪ Síndrome de túnel carpià bilateral ▪ Estenosi de canal lumbar
Neuropatia autonòmica
▪ Ortostatisme ▪ Retenció d'orina i infeccions de tracte urinari de repetició ▪ Disfunció sexual ▪ Alteracions en la sudoració
Manifestacions cardiovasculars
▪ Arítmies ▪ Bloquejos de conducció cardíaca ▪ Insuficiència cardíaca ▪ Engrossiment de la paret ventricular amb fracció d'ejecció preservada ▪ Estenosi aòrtica
Manifestacions renals
▪ Proteïnúria ▪ Insuficiència renal
Manifestacions oculars
▪ Miodesòpsies ▪ Glaucoma ▪ Anomalies pupil·lars
Manifestacions gastrointestinals
▪ Nàusees i vòmits ▪ Sacietat precoç ▪ Diarrea /estrenyiment/alternança de diarrea i estrenyiment ▪ Pèrdua inexplicada de pes

Modificat de Conceição I et al [28].

L'amiloide es pot dipositar en el cor, els ulls, els ronyons i, poc freqüent, en les leptomeninges, el que resulta en disfunció orgànica associada i símptomes clínics. L'afectació cardíaca sol ser asimptomàtica en el moment del diagnòstic, però s'ha detectat fins el 72% dels pacients mitjançant imatges multimodals cardíaques [33]. L'afectació cardíaca s'associa amb infiltració progressiva de miocardi que produeix una cardiomiopatia restrictiva amb disfunció diastòlica, denervació i alteracions de la conducció i el ritme. L'avaluació sistemàtica i el maneig del compromís cardíac son crítics perquè les manifestacions cardíaques empitjoren amb la progressió de la malaltia i tenen més probabilitats de causar la mort [34]. S'han informat manifestacions oftàlmiques (glaucoma, opacitats vítries, ull sec) en el 20% al 70% dels pacients amb ATTRm amb PNP [35-37] (Figura 1).

Figura 1. Clínica i proves diagnòstiques d'ATTRm. Modificat de Carvalho A et al [41].



3. Diagnòstic

Hi ha dues categories principals d'eines de diagnòstic en ATTRm amb PNP: seqüenciació del gen *TTR* a la recerca de variants patogèniques i detecció de dipòsits d'amiloide per tècniques clàssiques com la biòpsia de teixit, o més modernes, com les tècniques de medicina nuclear.

3.1. Seqüenciació del gen *TTR*

El gen *TTR*, ubicat en el cromosoma 18, es petit (4 exons). Existeix un registre virtual que recull les variants patogèniques i els fenotips associats a cada una d'elles, inclosa la forma predominantment neuropàtica, la cardiomiopatia i, poc freqüent, les formes oculars i leptomeninges. Avui en dia, 146 variants han estat reportades com patogèniques en aquesta plataforma [38,39]. Cal tenir en compte la penetrància incompleta d'aquesta malaltia, per la qual la troballa d'una variant patogènica no constitueix per si sols un diagnòstic d'amiloïdosi. La principal utilitat de la seqüenciació del gen és doncs, ajudar en l'estudi etiològic de pacients amb neuropatia idiopàtica, i realitzar el correcte assessorament genètic en persones asimptomàtica amb antecedents familiars d'ATTRm.

3.2. Confirmació d'amiloide

BIÒPSIA

La confirmació histològica es realitza mitjançant la tinció amb Vermell Congo, que mostra la presencia de fibril·les amiloides amb birrefringència verd poma sota llum polaritzada. Però, trobar dipòsits d'amiloide pot ser un desafiament, i els resultats negatius de la biòpsia no han d'excloure el diagnòstic [40]. Biòpsies de teixits menys invasives com glàndula salival labial, biòpsia de pell i grassa subcutània de la paret abdominal, pot tenir menys sensibilitat que les biòpsies de teixits i òrgans clínicament afectes, com nervi sural, ronyó, mucosa rectal o endocardi [41-43].

GAMMAGRAFIA ÒSSIA

La captació de radiotraçadors miocardíacs en la gammagrafia òssia amb 3,3-DPD (àcid difosfono-1,2propanodicarboxílico) marcat amb 99m tecneci (Tc), PYP (pirofosfat) marcat amb 99mTc, o HMDP (difosfonat d'hidroximetilé) marcat amb 99mTc, pot ser útil en pacients amb neuropatia perifèrica, mutació TTR amiloidogènica i cardiopatia hipertròfica amb resultats negatius de biòpsia, i podria obviar la necessitat d'una biòpsia endomiocardíaca [44].

3.3. Valoració de l'extensió i seguiment de la malaltia

L'avaluació de l'extensió de la malaltia és crucial per a la detecció del dany orgànic i requereix un enfocament multidisciplinari per part d'un neuròleg, un cardiòleg, un oftalmòleg i un nefròleg o internista. Això és essencial perquè la participació de la majoria dels òrgans, a més del sistema nerviós, pot passar desapercebut i tenir conseqüències potencialment importants (bloquejos cardíacs, miocardiopatia restrictiva, glaucoma, insuficiència renal) per als pacients. Les avaluacions requerides per a la PNP inclouen quantificar el grau d'afectació motora, sensitiva i autonòmica i el grau de discapacitat. Les avaluacions requerides per al compromís cardíac inclou avaluar el grau d'insuficiència cardíaca, bloquejos cardíacs i el dipòsit d'amiloide mitjançant imatges cardíaques multimodals. Igualment important és un examen oftalmològic complet i l'avaluació de l'índex de massa corporal modificat (mBMI). Els biomarcadors també son necessaris per a l'avaluació cardíaca i renal [45, 53] (Taula 4). Aquesta avaluació ha de repetir.se cada 6–12 mesos de manera individualitzada segons els resultats de cada pacient.

Taula 4. Avaluació i seguiment de l'ATTRm

Polineuropatia sensitiu-motora
▪ Exploració neurològica ▪ Electroneurografia ▪ NIS, NIS-LL, NIS +7m (gravetat de la PNP) ▪ Escala de discapacitat RODS
Neuropatia autonòmica
▪ Test d'hipotensió ortostàtica ▪ Resposta sudomotora (sistema nerviós simpàtic) ▪ Variabilitat de l'interval RR cardíac (sistema nerviós parasimpàtic) ▪ Sudoscan
Sistema cardiovascular

▪ Escala New York Heart Association (NYHA)
▪ Electrocardiograma (alteracions de conducció cardíaca)
▪ Ecocardiograma (alteracions estructurals)
▪ Paràmetres analítics: proBNP i troponines cardíaques
▪ Altres proves d'imatge:
  ▪ Ressonància magnètica
  ▪ Gammagrafia cardíaca

Sistema renal
▪ Taxa de filtrat glomerular ▪ Proteinuria en orina
Sistema gastrointestinal
▪ Albúmina ▪ Índex de massa corporal modificat (mBMI)
Altres
▪ Examen oftalmològic

NIS: Neurological Impairment Scale, NIS-LL: NIS -Lower Limbs, NIS+7m: NIS+7 modificada.

4. Tractament

4.1. Tractament simptomàtic

Els pacients amb ATTRm requereixen un enfocament multidisciplinari per a la seva malaltia i el tractament simptomàtic segueix sent molt important. Els símptomes problemàtics inclouen dolor neuropàtic, debilitat progressiva, disfunció autonòmica, especialment hipotensió ortostàtica i alteració de l'hàbit deposicional, així com símptomes cardíacs d'insuficiència cardíaca, arítmies o bloqueig cardíac que freqüentment necessiten un marcapassos o altres dispositius. Al considerar els agents per al dolor neuropàtic, cal evitar utilitzar en primer terme medicaments que poden afectar la conducció cardíaca o causar efectes secundaris anticolinèrgics.

Per als pacients amb diagnòstic d'ATTRm amb PNP, la teràpia de modificació primerenca de la malaltia pot ser beneficiosa i subratlla la necessitat d'un diagnòstic l'abans possible. Es recomana l'assessorament genètic per als familiars dels pacients, i es recomana l'educació terapèutica del pacient per a germans i nens [54,55].

4.2. Teràpies modificadores de la malaltia

Las teràpies de modificació de la malaltia apunten a estabilitzar la proteïna TTR mutada (diflunisal i tafamidis) o a reduir la producció de TTR mutant (trasplantament hepàtic o teràpies de silenciament gènic) [16].

4.2.1. Tractaments disponibles abans del 2018

TRASPLANTAMENT DE FETGE

El fetge produeix la major part de la TTR circulant i, per tant, el trasplantament hepàtic ortotòpic (THO) és una estratègia de tractament atractiva per a ATTRm, donat que redueix significativament la producció de proteïna mutant. En pacients curosament seleccionats i centres experimentats, la supervivència a 10 anys després de la THO és del 75-78% en ATTRm amb Val30Met d'inici primerenc. Però, els pacients que no son Val30Met tenen una supervivència a 5 i 10 anys després d'un THO de 59% i 44%, respectivament, i la supervivència en ATTRm amb Val30Met d'inici tardà es redueix significativament en comparació amb els pacients d'inici primerenc. Altres factors pronòstics importants per l'èxit del THO inclouen l'edat i la durada de la malaltia abans del trasplantament. El THO poques vegades condueix a la regressió de la neuropatia autonòmica o perifèrica, però alenteix la progressió i, en molts casos, condueix a l'estabilitat. Les limitacions de THO inclouen el requisit de cirurgia i la mortalitat associada, tenint en compte que les complicacions en els pacients ATTRm que reben THO son comparables als pacients trasplantats per altres raons, excepte per les morts relacionades amb afectació cardíaca, que son molt més grans en la població ATTRm. Cal tenir en compte a més a més que hi ha una síntesi contínua d'ATTRm a partir de l'epiteli pigmentari de la retina i del plexe coroïdal que pot produir progressió de la malaltia oftalmològica. Per últim, la deposició afegida d'ATTRwt (amiloide TTR wild-type) en els

teixits, especialment en miocardi, justifica una lenta progressió de la malaltia, i fins el 18,6% dels pacients desenvolupen una miocardiopatia després del THO. L'experiència amb el THO ha fomentat el desenvolupament d'altres teràpies modificadores de la malaltia destinades a reduir la producció de TTR del fetge [56].

DOXICICLINA I TUDCA

La doxiciclina causa la disgregació dels dipòsits d'amiloide, mentre que l'àcid tauroursodesoxicòlic (TUDCA) redueix l'acumulació d'agregats de TTR. Un estudi obert de fase II en 20 pacients va mostrà una modesta eficàcia [57], i actualment hi ha en curs un estudi aleatoritzat fase 3 (ClinicalTrials.gov ID: NCT03481972), que investiga la doxiciclina i TUDCA en amiloïdosi cardíaca.

DIFLUNISAL

És un medicament antiinflamatori no esteroide que s'uneix als llocs d'unió de tiroxina (T4) de les molècules de TTR reduint la dissociació i el mal plegament, i la formació de fibril·les d'amiloide. En un estudi aleatoritzat, doble cego, controlat amb placebo, realitzat a 130 pacients durant 2 anys, amb una dosi de 500mg diaris, diflunisal va endarrerir discretament la taxa de progressió de deteriorament neurològic, mantenint les mateixes puntuacions de qualitat de vida [58]. Diflunisal no té llicència per a ATTRm a Espanya ni en la resta de la UE, però en centres especialitzats es pot gestionar el seu ús off-label.

TAFAMIDIS

Tafamidis és un medicament desenvolupat específicament per estabilitzar el tetràmer TTR a l'ajuntar-se també als llocs d'unió de T4. El primer assaig clínic multicèntric, aleatoritzat i doble cec, controlat contra placebo, realitzat a 128 pacients amb ATTRm Val30Met durant 18 mesos no va aconseguir complir el end-point primari per un abandonament més gran de l'esperat en el grup de tractament, degut a la disponibilitat de THO. Però, l'anàlisi d'end-point secundari va demostrar una millor puntuació de l'escala NIS-LL en 60% dels pacients en el grup de tafamidis en comparació amb el 38.1% del grup placebo; i l'empitjorament en l'escala de qualitat de vida de Norfolk-Neuropatia diabètica (Norfolk QOL-DN) va ser de 0.1 punt en el grup de tafamidis en comparació amb 8.9 punts en el grup placebo [59]. En l'estudi d'extensió als 6 anys, tots els grups de tafamidis van tenir una taxa de deteriorament més lenta mesurada per NIS-LL que la història natural [60]. Per últim, un assaig clínic controlat, aleatoritzat amb placebo, va investigà l'eficàcia i seguretat de dos dosis de Tafamidis, 20 mg i 80 mg diaris, en 441 pacients amb miocardiopatia ATTRwt o ATTRm. La mortalitat per qualsevol causa, la taxa d'hospitalitzacions relacionades amb malaltia cardiovascular, la disminució de la capacitat funcional i l'empitjorament de la qualitat de vida van ser menors en els grups de tafamidis en comparació amb el grup placebo, suggerint que tafamidis podria ser útil en el tractament de l'afectació cardíaca en l'amiloïdosi TTR [61].

4.2.2. Tractaments amb assajos clínics publicats a partir del 2018

El Juliol de 2018 es van publicar en la revista New England Journal of Medicine dos assajos clínics amb dos teràpies genètiques per a la neuropatia associada a ATTRm [62, 63], que suprimeixen la síntesi d'ATTR en el fetge a través de mecanismes moleculars diferents i representen un canvi de paradigma en el maneig d'aquesta malaltia.

PATISIRAN

Patisiran és una molècula d'àcid ribonucleic sintètic bicatenari d'interferència (ARNi) que es dirigeix als hepatòcits, on s'uneixen i activa al complex silenciador induït per ARN (RISC), que condueix a la degradació de l'ARN missatger (ARNm), reduint així la traducció de la proteïna TTR [62].

L'APOLLO va ser un assaig clínic aleatoritzat, doble cec, multicèntric, controlat contra placebo, que es va dur a terme en 225 pacients amb neuropatia perifèrica per ATTRm, ~50% amb la mutació Val30Met, durant un període de 18 mesos. L'end point primari va suposar un canvi en l'escala NIS + 7 modificada (mNIS + 7), que mesura la severitat de l'afectació neurològica. En el braç de patisiran, el canvi mitjà va ser de −6.0, en comparació amb 28.0 en el braç placebo. Aquest resultat es va mantenir en l'anàlisi per a tots els subgrups, inclòs edat, genotip, gravetat clínica, ús previ d'estabilitzador de tetràmer o presència de miocardiopatia. Van haver més

reacciones relacionades amb la perfusió en pacients que van rebre patisiran, però la incidència d'esdeveniments adversos greus i morts van ser similars en els dos grups. L'estudi d'extensió obert s'espera completar-lo l'any 2022. Patisiran s'administra com una infusió intravenosa cada 21 dies.

INOTERSÉN

Inotersén, un oligonucleòtid antisentit (ASO per les seves sigles en anglès), és un anàleg de l'ADN monocatenari complementari a la seqüència de pre-ARNm de TTR, indueix l'activitat de l'endonucleasa RNasaH1, que escindeix el complex ARNm-ASO, inhibint la producció de TTR.

Inotersén va aconseguir disminuir la progressió de la neuropatia en l'estudi NEURO-TTR, un assaig aleatoritzat, doble cec, multicèntric, controlat amb placebo, dut a terme en 172 pacients durant 15 mesos. [63]. En el braç de tractament l'augment mitjà en l'escala mNIS+7 va ser de 5,8 punts en comparació amb 25,5 punts en el grup placebo; i en l'escala Norfolk QOL-DN, d'1,0 punts en comparació amb 12,7 punts, aquest resultat va ser significatiu en l'anàlisi per subgrups. El principal efecte advers va ser la trombocitopènia en el 54% dels pacients que van rebre inotersén, el que dur a una hemorràgia intracranial mortal en un pacient. Com a resultat, es va introduir la monitorització regular de plaquetes, no havent-se registrat altres casos de trombocitopènia severa. Tres pacients del grup inotersén van presentar glomerulonefritis. Es troba en curso l'estudi d'extensió oberta, que s'espera completar l'any 2022. Inotersén s'administra com una injecció subcutània setmanal.

4.2.3. Complicacions i limitacions dels tractaments modificadors de la malaltia

El nom transtiretina reflexa les funciones de la proteïna, això és, el transport d'hormones tiroïdals i retinol [64], per tant, els pacients que reben aquests tractaments requereixen suplementació de vitamina A i monitorització de la funció tiroïdal. A més a més, les teràpies de silenciament gènic tenen altres efectes relacionats amb la seva estructura química, com son l'activació de les cascades de complement i de coagulació quan s'administren per via sistèmica, el què pot explicar les reaccions en el lloc d'infusió [65]. Inotersén i patisiran no creuen la barrera hematoencefàlica i, per tant, la síntesi d'ATTRm pel plexe coroideo i el seu dipòsit en el SNC continua, com s'ha vist documentat en pacients amb THO. En un estudi de casos, després d'un seguiment mitjà de 14.6 anys en 87 pacients amb ATTRm, el 31% dels pacients van tenir episodis de focalitat neurològica (crisis focals, àuries o equivalents migranyosos, accidents isquèmics transitoris) i 5 pacients van tenir accidents cerebrovasculars [66]. Tanmateix son limitacions del tractament el desenvolupament i progressió d'opacitats vítries per la producció activa de TTR en la retina i els dipòsits de material amiloide en el marge pupil·lar que poden produir glaucoma [67]. Per últim, la disponibilitat de tractaments de silenciament genètic planteja problemes relacionats amb el maneig d'individus asimptomàtics, i encara i ha incertesa sobre el benefici clínic a llarg termini, així com el moment òptim per a iniciar el tractament i com incorporar aquests tractaments als algoritmes actuals, la qual cosa necessitarà una acurada avaluació, considerant especificitats genotípiques, ètniques i clíniques.

El diagnòstic precís i oportú de l'amiloïdosi ATTRm és cada cop més important a mesura que aquestes teràpies estan cada cop més disponibles, i per a aconseguir-ho, cal d'una alta sospita clínica, una consciència de la naturalesa sistèmica de la malaltia i una comprensió de les tècniques de diagnòstic disponibles. L'èxit de les teràpies de silenciament gènic en disminuir la progressió d'aquesta malaltia incapacitant i hereditària ofereix una gran esperança als pacients i als equips de tractament, i constitueix un gran avenç per a les malalties neurodegeneratives d'inici en l'edat adulta.

5. Bibliografia

1. Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. Nat Rev Neurol. 2019;15 :387–404.

2. Inês M, Coelho T, Conceição I, Duarte-Ramos F, de Carvalho M, Costa J. Epidemiology of Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy in Portugal: A Nationwide Study. Neuroepidemiology. 2018;51:177-182.

3. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Hopps M, Stewart M, Fallet S, Amass L. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Muscle Nerve. 2018;57:829–837.

4. Saraiva MJ, Birken S, Costa PP, Goodman DS. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (preal- bumin). J Clin Investig. 1984;74:104–119.

5. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB.Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. Ann Med. 2015;47:625–638.

6. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, Biagini E, Lorenzini M, Grigioni F, Leone O, Cappelli F, Palladini G, Rimessi P, Ferlini A, Arpesella G, Pinna AD, Merlini G, Perlini S. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac pheno- type: an Italian perspective. Eur Heart J. 2013; 34:520–528.

7. Castano A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. Heart Fail Rev. 2015;20:163–178.

8. Coutinho P, Martins da Silva A, Lopas LJ. Forty years of experience with type 1 amyloid neuropathy. Review of 483 cases. Amyloid and amyloidosis. Excerpta Medica. 1980.

9. Koike H, Tanaka F, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Fujitake J, Kawanami T, Kato T, Yamamoto M, Sobue G. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012;83:152–158.

10. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. Brain. 1952;75:408–427.

11. Plante-Bordeneuve V, Carayol J, Ferreira A, Adams D, Clerget- Darpoux F, Misrahi M, Said G, Bonaiti-Pellie C (2003) Genetic study of transthyretin amyloid neuropathies: carrier risks among French and Portuguese families. J Med Genet. 2003; 40:120.

12. Hellman U, Alarcon F, Lundgren HE, Suhr OB, Bonaiti-Pellie C, Plante-Bordeneuve V. Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy, ATTR Val30Met, in the Swedish population. Amyloid. 2008;15:181–186.

13. Adams D, Lozeron P, Lacroix C.Amyloid neuropathies. Curr Opin Neurol 2012;25:564–572.

14. Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, Masuda T, Nomura T, Tasaki M, Takamatsu K, Sasada K, Obayashi K, Matsui H, Ando Y. Genetic and clinical characteristics of hereditary transthyretin amyloidosis in endemic and non-endemic areas: experience from a single-referral center in Japan. Journal of Neurology. 2018; 265:134–140.

15. Gonzalez-Duarte A. Autonomic involvement in hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR amyloidosis). Clin Auton Res. 2019;29:245-251.

16. Kapoor M, Rossor AM, Laura M, Reilly MM. Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment of TTR Amyloidosis. J Neuromuscul Dis. 2019; 6: 189–199.

17. Adams D, Cauquil C, Labeyrie C, Beaudonnet G, Algalarrondo V, Theaudin M TTR kinetic stabilizers and TTR gene silencing: a new era in therapy for familial amyloidotic polyneuropa- thies. Expert Opin Pharmacother. 2016; 17:791–802.

18. Koike H, Misu K, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, Ando E, Yama- moto M, Hattori N, Sobue G. Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan: early- vs late-onset form. Arch Neurol. 2002;59:1771–1776.

19. Adams D, Lozeron P, Theaudin M, Mincheva Z, Cauquil C, Adam C, Signate A, Vial C, Maisonobe T, Delmont E, Franques J, Vallat JM, Sole G, Pereon Y, Lacour A, Echaniz-Laguna A, Misrahi M, Lacroix C. Regional difference and similarity of familial amyloidosis with polyneuropathy in France. Amyloid. 2012; 19:61–64.

20. Cortese A, Vegezzi E, Lozza A, Alfonsi E, Montini A, Moglia A, Merlini G, Obici L. Diagnostic challenges in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: avoiding misdiagnosis of a treatable hereditary neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017; 88:457-458.

21. Lozeron P, Mariani LL, Dodet P, Beaudonnet G, Theaudin M, Adam C, Arnulf B, Adams D. Transthyretin amyloid polyneuropathies mimicking a demyelinating polyneuropathy. Neurology. 2018;91:e143–e152.

22. Mathis S, Magy L, Diallo L, Boukhris S, Vallat JM. Amyloid neuropathy mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Muscle Nerve. 2012;45:26–31.

23. Theaudin M, Lozeron P, Algalarrondo V, Lacroix C, Cauquil C, Labeyrie C, Slama MS, Adam C, Guiochon-Mantel A, Adams D, French FAPNSG. Upper limb onset of hereditary tran- sthyretin amyloidosis is common in non-endemic areas. Eur J Neurol. 2019;26:497–e436.

24. Cappellari M, Cavallaro T, Ferrarini M, Cabrini I, Taioli F, Fer- rari S, Merlini G, Obici L, Briani C, Fabrizi GM. Variable presentations of TTR-related familial amyloid polyneuropathy in seventeen patients. J Peripher Nerv Syst. 2011;16:119–129.

25. Goyal NA, Mozaffar T. Tongue atrophy and fasciculations in transthyretin familial amyloid neuropathy: An ALS mimicker. Neurol Genet. 2015;1:e18.

26. Lozeron P, Lacroix C, Theaudin M, Richer A, Gugenheim M, Adams D, Misrahi M.An amyotrophic lateral sclerosis-like syndrome revealing an amyloid polyneuropathy associated with a novel transthyretin mutation. Amyloid. 2013;20:188–192.

27. Koike H, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Tanaka F, Sobue G. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. Amyloid. 2011;18:53-62.

28. Conceição I, Gonzalez-Duarte A, Obici L, Schmidt HH, Simoneau D, Ong ML, Amass L."Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2016;21:5–9.

29. Adams D, Beaudonnet G, Adam C, Lacroix C, Theaudin M, Cauquil C, Labeyrie C. Familial amyloid polyneuropathy: when does it stop to be asymptomatic and need a treatment? Rev Neurol. 2016;172(10):645-652.

30. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, Lewis WD, Obici L, Planté Bordeneuve V, Rapezzi C, Said G, Salvi F. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:31.

31. Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. Ther Adv Neurol Disord. 2013;6:129–139.

32. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:61.

33. Bechiri MY, Eliahou L, Rouzet F, Fouret PJ, Antonini T, Samuel D, Adam R, Adams D, Slama MS, Algalarrondo V. Multimodality imaging of cardiac transthyretin amyloidosis 16 years after a domino liver transplantation. Am J Transplant. 2016; 16:2208–2212.

34. Hornsten R, Pennlert J, Wiklund U, Lindqvist P, Jensen SM, Suhr OB. Heart complications in familial transthyretin amyloidosis: impact of age and gender. Amyloid. 2010; 17: 63–68.

35. Ando E, Ando Y, Okamura R, Uchino M, Ando M, Negi A. Ocular manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy type I: long-term follow up. Br J Ophthalmol. 1997;81:295–298.

36. Beirao JM, Malheiro J, Lemos C, Beirao I, Costa P, Torres P. Ophthalmological manifestations in hereditary tran- sthyretin (ATTR Val30Met) carriers: a review of 513 cases. Amyloid. 2015; 22:117–122.

37. Martins AC, Rosa AM, Costa E, Tavares C, Quadrado MJ, Murta JN. Ocular manifestations and therapeutic options in patients with familial amyloid polyneuropathy: a systematic review. BioMed Res Int. 2015:282405. http://amyloidosismutations.com/mut-attr.php, consultado el 18 de marzo de 2020.

38. Rowczenio, D. M., Noor, I., Gillmore, J. D., Lachmann, H. J., Whelan, C., Hawkins, P. N, Wechalekar, A. D. Online Registry for Mutations in Hereditary Amyloidosis Including Nomenclature Recommendations. Human Mutation, 2014. 35(9), E2403–E2412.

39. Carvalho A, Rocha A, Lobato L. Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: issues and challenges. Liver Transpl. 2015;21:282–292.

40. Coelho T, Vinik A, Vinik EJ, Tripp T, Packman J, Grogan DR. Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Muscle Nerve. 2017;55:323-332.

41. Fine NM, Arruda-Olson AM, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, Gertz MA, Kyle RA, Swiecicki PL, Scott CG, Grogan M. Yield of noncardiac biopsy for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. Am J Cardiol. 2014;113:1723–1727.

42. Luigetti M, Conte A, Del Grande A, Bisogni G, Madia F, Lo Monaco M, Laurenti L, Obici L, Merlini G, Sabatelli M. TTR-related amyloid neuropathy: clinical, electrophysiological and pathological findings in 15 unrelated patients. Neurol Sci. 2013; 34:1057–1063.

43. Gillmore JD1, Maurer MS1, Falk RH1,... Hawkins PN1. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation. 2016;133:2404-12.

44. Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, O'Brien PC. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. Neurology. 1997;49:229–239.

45. Denier C, Ducot B, Husson H, Lozeron P, Adams D, Meyer L, Said G, Planté-Bordeneuve V. A brief compound test for assessment of autonomic and sensory-motor dysfunction in famil- ial amyloid polyneuropathy. J Neurol. 2007;254:1684–1688.

46. Pruppers MHJ, Merkies ISJ, Faber CG, Da Silva AM, Costa V, Coelho T. The Val30Met familial amyloid polyneuropathy specific Raschbuilt overall disability scale (FAP-RODS©). J Peripher Nerv Syst. 2015;20:319–327.

47. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. Mayo Clin Proc. 2012;87:1196–1201.

48. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Rezk T, Whelan CJ, Gonzalez-Lopez E, Lane T, Gilbertson JA, Rowczenio D, Petrie A, Hawkins. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J PN. 2018; 39:2799–2806.

49. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies IS, Packman J, Grogan DR, Coelho T. Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid poly- neuropathy. J Peripher Nerv Syst.2014;19:104–114.

50. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30:473–483.

51. Vita GL, Stancanelli C, Gentile L, Barcellona C, Russo M, Bella GD, Vita G, Mazzeo A. 6MWT performance correlates with peripheral neuropathy but not with cardiac involvement in patients with hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR). Neuromuscul Disord. 2018;29:213–220.

52. Tashima K, Ando Y, Terazaki H, Yoshimatsu S-i, Suhr OB, Obayashi K, Yamashita T, Ando E, Uchino M, Ando M. Outcome of liver transplantation for transthyretin amyloido- sis: follow-up of Japanese familial amyloidotic polyneuropathy patients. J Neurol Sci. 1999;171:19–23.

53. Obici L, Kuks JB, Buades J, Adams D, Suhr OB, Coelho T, Kyri- akides T, European Network for T-F. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. Curr Opin Neurol. 2016;29(Suppl 1):S27–S35.

54. Theaudin M, Cauquil C, Antonini T, Algalarrondo V, Labeyrie C, Aycaguer S, Clement M, Kubezyk M, Nonnez G, Morier A, Bourges C, Darras A, Mouzat L, Adams D. Familial amyloid polyneuropathy: elaboration of a therapeutic patient education programme, "EdAmyl". Amyloid. 2014;21:225–230.

55. Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): A single-center experience over 16 years. Am J Transplant. 2007;7(11):2597-604.

56. Cardoso I, Martins D, Ribeiro T, Merlini G, Saraiva MJ. Synergy of combined Doxycycline/TUDCA treatment in lowering Transthyretin deposition and associated biomarkers: Studies in FAP mouse models. J Transl Med. 2010;8:74.

57. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: A randomized clinical trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2013;310:2658-67.

58. Coelho T, Maia LF, Da Silva AM, Cruz MW, Plante´-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: A ran- domized, controlled trial. Neurology. 2012;79:785-92.

59. Barroso FA, Judge DP, Ebede B, Li H, Stewart M, Amass L, et al. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: Results up to 6 years. Amyloid. 2017;24:194-204.

60. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Mer- lini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379:1007-1016.

61. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018;379:11-21.

62. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018;379:22-31.

63. Alshehri B, D'Souza DG, Lee JY, Petratos S, Richard- son SJ. The diversity of mechanisms influenced by transthyretin in neurobiology: Development, disease and endocrine disruption. J Neuroendocrinol. 2015;27:303- 23.

64. Jason TLH, Koropatnick J, Berg RW. Toxicology of antisense therapeutics. Toxicol Appl Pharmacol. 2004; 201:66-83.

65. Maia LF, Magalhães R, Freitas J, Taipa R, PiresMM, Osorio H, et al. CNS involvement in Val30Met transthyretin amyloidosis: Clinical, neuropathological and biochemical findings. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015; 86:159-67.

66. Ando Y, Terazaki H, Nakamura M, Ando E, Haraoka K, Yamashita T, et al. A different amyloid formation mechanism: De novo oculoleptomeningeal amyloid deposits after liver transplantation. Transplantation. 2004;77:345-9.

Amb el patrocini de