

Alcuni sottotipi genetici di

Charcot Marie Tooth

ad esordio precoce

in letteratura



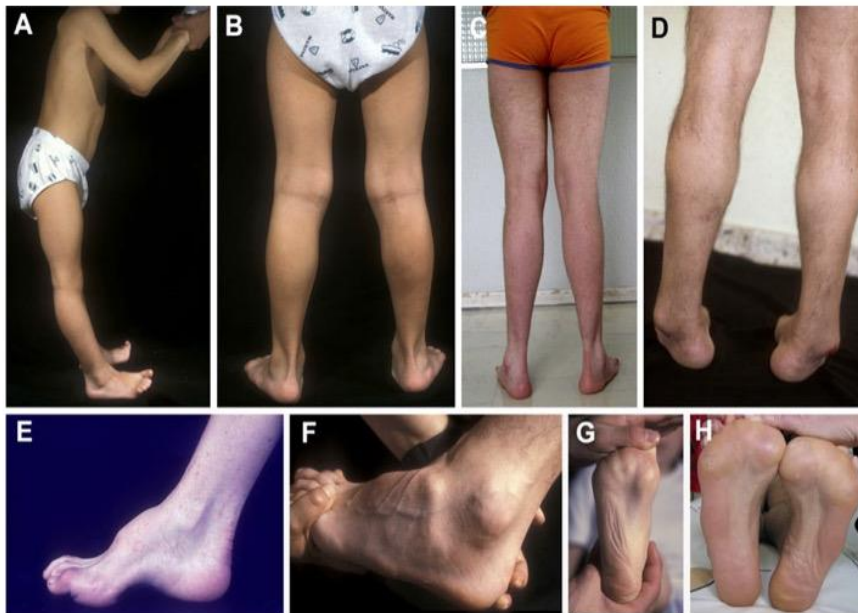
Malattia di Charcot Marie Tooth

Più comune neuropatia periferica ereditaria, nota anche come HMSN (Hereditary Motor and Sensory Neuropathie) o PMA (Peroneal o Progressive Muscular Atrophy, o Atrofia Muscolare Peroneale).



Sintomi

- Debolezza e atrofia muscoli distali
- Riflessi tendinei ridotti o assenti
- Perdita della sensibilità distale
- Deformità scheletriche (dita martello, piede cavo)

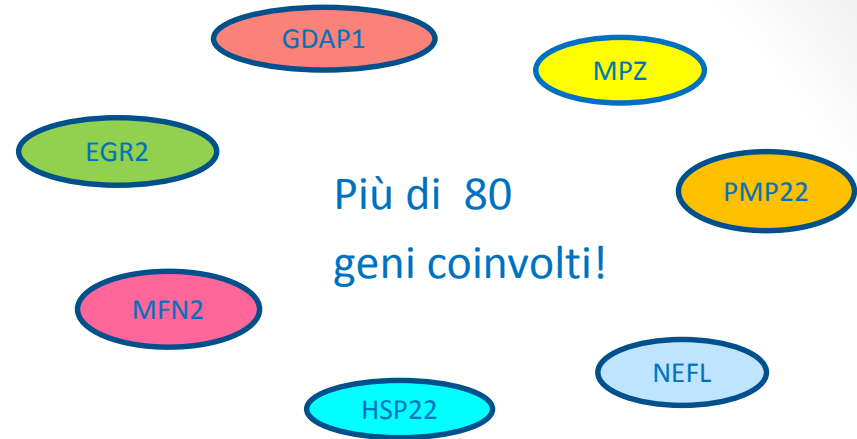


Trasmissione

Autosomica dominante

Autosomica recessiva

X-linked



Prevalenza

In Europa: 10-28:100,000



Diagnosi

Osservazione clinica

Esame elettrofisiologico

Test genetico

Biopsia del nervo



Classificazione

Demielinizzante (tipo 1): velocità di conduzione motoria (VCM) del nervo motore mediano all' EMG < 38 m/s

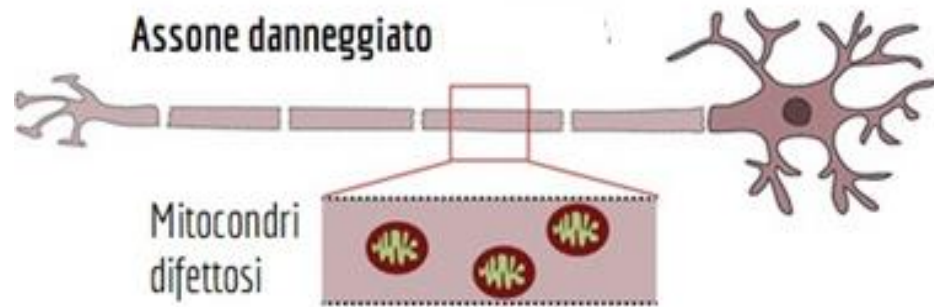
Esempi: CMT1A, CMT1B, Dejerine-Sottas, CMT4, CMTX, HNPP



Assonale (tipo 2):

VCM = o > 38 m/s

Esempio: CMT2



Forme intermedie: VCM compresa tra 25 e 45 m/s

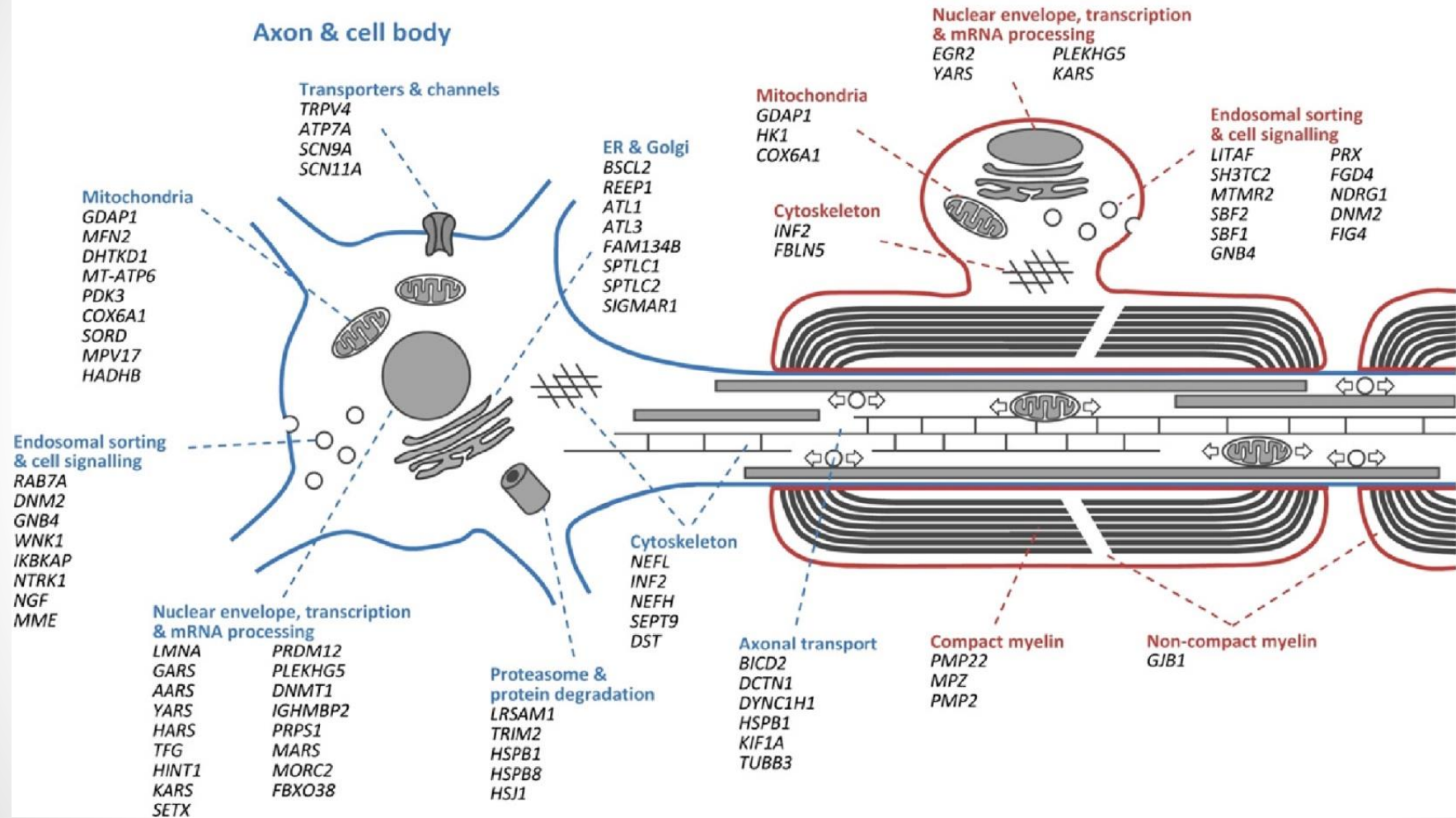
Neuropatia motoria ereditaria distale (DHMN) o CMT spinale

CMT esordio precoce

- CMT 1 A (PMP22)
- CMT 1 B (MPZ)
- CMT 1 C (LITAF)
- CMT 1 D (EGR2)
- CMT 2 A 2 (MFN2)
- CMT 2 C (TRPV4)
- CMT 2 E (NEFL)
- CMT 2 G (12q12)
- CMT 2 K (GDAP1)
- CMT 2 O (DYNC1H1)
- CMT 2 (DGAT2)
- CMT AR – CMT 2 A (LMNA)
- CMT AR – CMT 2 B (MED25)
- Giant axonal neuropathy (Gigaxonin)
- CMT 3 (PMP22, MPZ, PRX, ERG2)
- CMT 4 (GDAP1, MTM2, MTM13, SH3TC2, NDRG1, ERG2, PRX, HK1, FDG4, FIG4)
- CMT X 2 (Xp22.2)
- CMT X 4 (AIFM1)
- Congenital hypomyelination (MPZ, EGR2)
- Altre: polineuropatie a esordio infantile
- Altre neuropatie sensorimotorie
 - HSAN da 2 a 5 (HSN2, IKBAP, NTRK1, NGF β)
 - SMARD1 (IGHMBP2)
 - SMA-LED (14q32)

Schwann cell & myelin sheath

Axon & cell body



GDAP1- *Ganglioside-induced differentiation-associated protein 1*

- Fenotipo eterogeneo: forme demielinizzanti AR a esordio precoce (CMT4A) e forme assonali AR o AD con o senza paralisi delle corde vocali (CMT2H e CMT2K).
- Ad oggi identificate 41 mutazioni: 56% missense, 17% nonsense, 20% frameshift, 7% splicing
- Esordio entro l'anno: severa disabilità, rapida progressione
- Decorso clinico: debolezza piedi → gambe → mani, seguita da perdita sensibilità con uguale andamento, perdita ROT;
- Nelle forme demielinizzanti MNCV <25 m/s prima dei 2 anni, segue perdita assonale secondaria
- Biopsia nervo: perdita importante di fibre mieliniche

GDAP1

- GDAP1 appartiene alla famiglia glutatione S-transferasi ed è coinvolta nella fissione mitocondriale → possibile ruolo di protezione stress ossidativo
- Mutazioni possono alterare il trasporto assonale con riduzione del metabolismo energetico

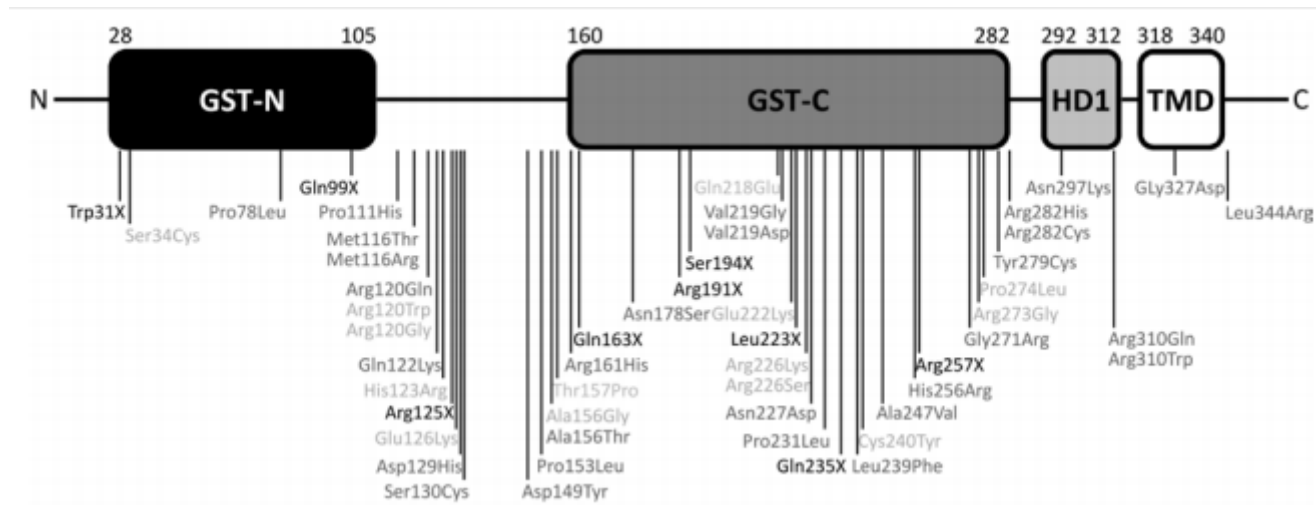


Fig. 1. Graphic representation of the GDAP1 protein domain structure. The borders of individual domains were determined by reference to the Pfam database (<http://pfam.xfam.org>). Amino-acid substitutions found in patients with CMT are indicated. Recessively-inherited changes are represented in black (nonsense) and dark gray (missense), while dominant ones are in light gray. Domains: (GST) glutathione S-transferase domain; (HD1) hydrophobic domain; (TMD) transmembrane domain.

GDAP1: Associazione con paralisi corde vocali e disfunzione diaframmatica (CMT 4 A e CMT 2K)

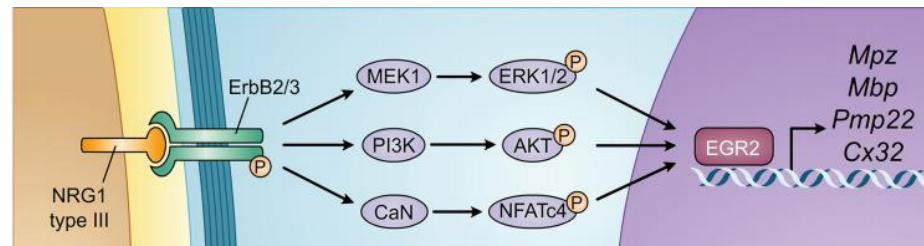


Fig. 2 GDAP1 neuropathy with vocal cord paralysis demonstrated by flexible indirect laryngoscopy. **(A)** A 16-year-old man (LF80 II-1) with paralysed left vocal cords. **(B and C)** A 49-year-old man (LF249 II-2) with bilateral vocal cord paralysis and atrophy. Note lack of complete glottis closure during vocal cord adduction **(B)**; vocal cords lie near the midline during abduction **(C)** due to fibrotic contracture and atrophy.

- Paralisi di entrambe le corde vocali o isolata
- Maggior rischio di insufficienza respiratoria
- Debolezza prossimale arti superiori
- Parametro severità malattia: dai muscoli distali degli arti fino a nervi cranici e muscoli respiratori

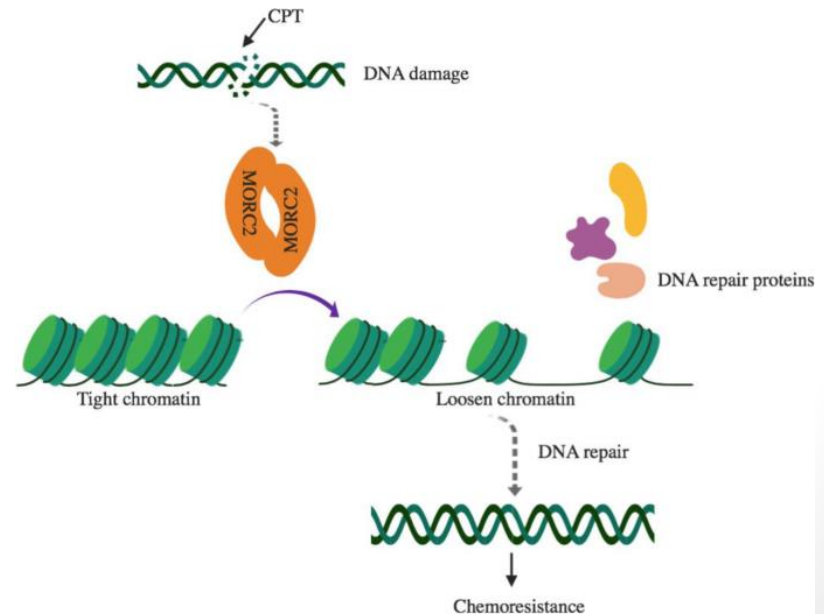
EGR2 - *Early growth response protein 2*

- CMT 1D AD demielinizzante
- Esordio 5 anni con difficoltà nel cammino e toe walking
- Segni neurologici periferici e centrali: ipertono arti inferiori ditali, ROT vivaci, riflesso estensorio plantare, tremore arti superiori, ipotrofia muscoli mano e peronei
- Altamente espresso nelle cellule di Schwann, dove attiva la trascrizione di diversi geni mielina-associati
- Mutazioni EGR2 sono state associate a diversi fenotipi di neuropatie ereditarie, inclusi malattia di Dejerin-Sottas AR e AD e neuropatia congenita con ipomielinizzazione



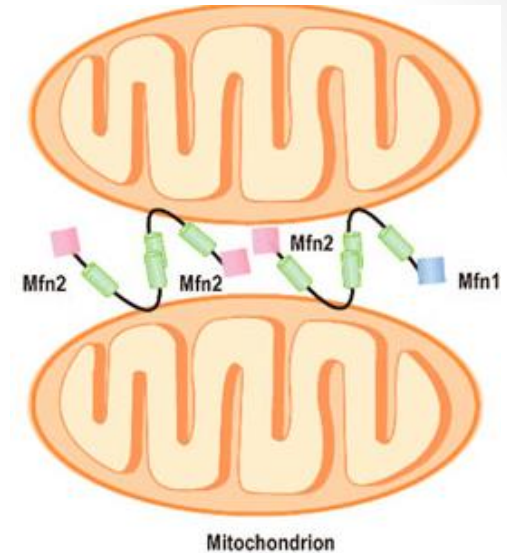
MORC2 - *Microrchidia Family CW-Type Zinc Finger 2*

- CMT 2Z AD assonale
- Polineuropatia con debolezza progressiva e danno sensoriale ai 4 arti
- Talvolta ritardo TSPM, ipotonia, DI, posture distoniche, segni piramidali, anomalie neuroimaging (ipomielinizzazione SB)
- Regolazione condensazione eterocromatina in DNA danneggiato, funzioni del citoscheletro, trasporto assonale



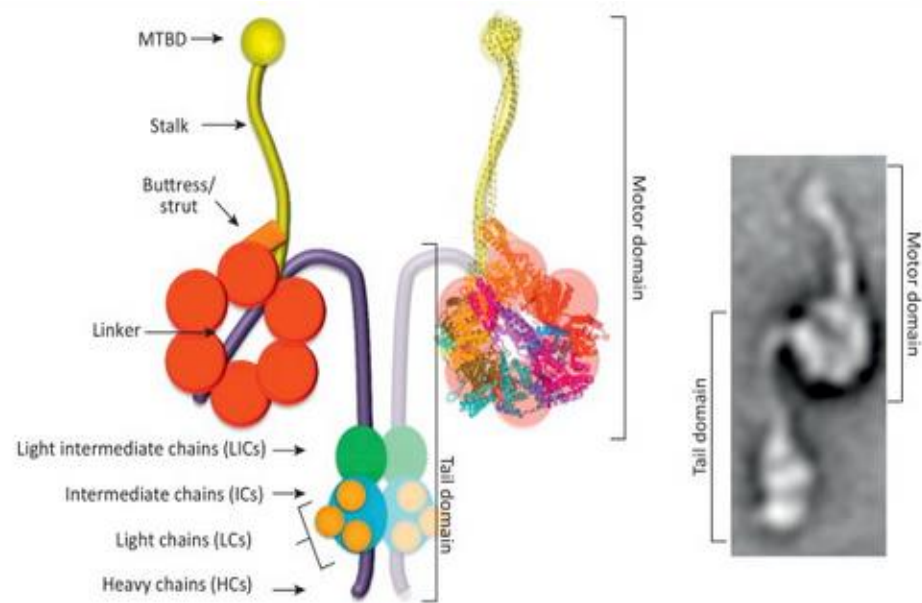
MFN2 – *mitofusina 2*

- CMT2A assonale, > AD
- Fenotipo eterogeneo: da forme lievi a severe, occasionalmente atrofia ottica, paralisi corde vocali, grave disabilità
- Primi sintomi: difficoltà nel cammino, cadute, distorsione caviglia e ginocchio, crampi, talvolta bruciore o perdita sensibilità nei piedi
- Idromielia e atrofia midollo spinale mostrano interessamento anche del SNC
- Alla biopsia nervo surale: in esordi precoci perdita di fibre mieliniche senza rigenerazione (a differenza degli *onion bulbs* presenti in esordi tardivi)
- MFN2 codifica per una proteina di fusione nucleare mitocondriale



DYNC1H1- *Dynein Cytoplasmic 1 Heavy Chain 1*

- CMT 2O assonale AD
- Fenotipo eterogeneo: ritardo acquisizione TSPM, debolezza arti inferiori, pes cavus, interessamento arti superiori
- Nei casi più gravi parestesie transitorie e dolore neuropatico agli arti inferiori
- Raro interessamento muscoli prossimali, debolezza periscapolare, problemi del midollo e delle anche, andatura a base allargata
- Catena pesante 1 della dineina citoplasmatica, ruolo nel trasporto assonale retrogrado
- Mutazioni della dineina causano anche la SMA-LED



Indagini genetiche

Next generation sequencing (NGS): ha ampliato e semplificato il campo diagnostico di geni associati alla CMT. L'interpretazione delle varianti identificate con NGS resta tuttavia impegnativa a causa del grande numero di varianti che si riscontrano e a causa dell'eterogenicità nel fenotipo e genotipo dei pz con CMT

Whole Exome Sequencing (WES): le sonde oligonucleotidiche gene-specifiche catturano la maggior parte delle regioni codificanti del genoma, che vengono successivamente amplificate e sequenziate → identificazione variazione genetica che si prevede alteri le proteine

Whole Genome Sequencing (WGS): include copertura di aree codificanti, non codificanti e intergeniche dei genomi sia nucleari che mitocondriali, e identifica varianti strutturali. Poiché WGS copre quasi l'intero genoma, la tecnica è in grado di rilevare punti di interruzione al di fuori delle regioni esoniche, come quelle nelle aree introniche o intergeniche

Sfide per una diagnosi accurata

- Eterogeneità genetica all'interno e tra popolazioni diverse
- Eterogeneità fenotipica interfamiliare e intrafamiliare
- Aumentata incidenza di forme autosomiche recessive di CMT in popolazioni e gruppi etnici con alti tassi di consanguineità
- Determinare se le varianti genetiche identificate sono patogene

In futuro:

- Il percorso definitivo per ottenere i trattamenti modificanti la malattia più significativi sarà probabilmente incentrato sull'affrontare la patogenesi molecolare sottostante con una **terapia molecolare mirata**
- Una **classificazione fenotipica** che incorpori anche caratteristiche neurofisiologiche è importante per la diagnosi di CMT, non solo perché la fenotipizzazione precede la genotipizzazione, ma anche perché le informazioni fenotipiche possono essere utilizzate **per guidare la scelta dei pannelli genici** e l'interpretazione dei dati NGS



**Grazie per
l'attenzione!**

Bibliografia

- <https://www.nature.com/articles/s41582-019-0254-5>
- Sonia Amabile, Lauren Jeffries, James M. McGrath², Weizhen Ji, Michele Spencer-Manzon, Hui Zhang, Saquib A. Lakhani - DYNC1H1-related disorders: A description of four new unrelated patients and a comprehensive review of previously reported variants
- Judith Eschbach, Jérôme Sinniger, Jamal Bouitbir, Anissa Fergani, Joffrey Zoll, Bernard Geny, Frédérique Rene, Yves Larmet, Robert H. Baloh, Matthew B. Harms, Michael E. Shy, Nadia Messadeq, Patrick Weydt, Jean-Philippe Loeffler, Albert C. Ludolph, and Luc Dupuis - Dynein mutations associated with hereditary motor neuropathies impair mitochondrial morphology and function with age
- Michael N. Weedon, Robert Hastings, Richard Caswell, Weijia Xie, Konrad Paszkiewicz, Thalia Antoniadis, Maggie Williams, Cath King, Lynn Greenhalgh, Ruth Newbury-Ecob, Sian Ellard – Exome Sequencing Identifies a DYNC1H1 Mutation in a Large Pedigree with Dominant Axonal Charcot – Marie – Tooth Disease
- Knut Brickmann, Steffi Dreha-Kulaczewski, Peter Dechent, Carsten Bonnemann, Gunther Helms, Marten Kyllerman, Wolfgang Bruck, Jens Frahm, Kathrin Huehne, Jutta Gartner, Bernd Rautenstrauss – Cerebral Involvement in axonal Charcot- Marie- Tooth neuropathy caused by mitofusin2 mutations
- Francesco Bombelli, Tanya Stojkovic, Odile Dubourg, Andoni Echaniz-Laguna, Sandrine Tardieu, Kathy Larcher, Patrizia Amati-Bonneau, Philippe Latour, Odile Vignal, Cecile Cazenueve, Alexis Brice, Eric Leguern – Charcot- Marie- Tooth Disease Type 2A From Typical to Rare Phenotypic and Genotypic Features
- Ivana Frongia, Susanna Rizzi, Margherita Baga, Laura Maria Ceteroni, Carlotta Spagnoli, Grazia Gabriella Salerno, Daniele Frattini, Milja Kaare, Francesco Pisani e Carlo Fusco – Infantile – Onset Charcot- Marie- Tooth Disease With Pyramidal Features and White Matter Abnormalities Due to a De novo MORC2 Gene Variant: A Case Report and Brief Review of the Literature
- Carlo Fusco, Carlotta Spagnoli, Grazia Gabriella Salerno, Elena Pavlidis, Daniele Frattini, Francesco Pisani, Maria Teresa Bassi – Charcot- Marie- Tooth Disease with pyramidal features due to a new mutation of EGR2 gene
- Carlo Fusco, Valentina Uchino, Giovanni Barbon, Elena Bonini, Maria Luisa Mostacciuolo, Daniele Frattini, Francesco Pisani, Elvio Della Giustina – The Homozygous Ganglioside-Induced Differentiation- Associated Protein I Mutation c.373C > T Causes a Very Early Onset Neuropathy: Case Report and Literature Review
- Teresa Sevilla, Teresa Jaijo, Dolores Nauffal, Diego Collado, Maria José Chumillas, Juan J. Vilchez, Nuria Muelas, Luis Bataller, Rosalía Domenech, Carmen Esposito and Francesc Palau – Vocal cord paresis and diaphragmatic dysfunction are severe and frequent symptoms of GDAPI – associated neuropathy
- Julien Cassereau, Arnaud Chevrollier, Naig Gueguen, Valérie Desquret, Christophe Verny, Guillaume Nicolas, Frederic Dubas, Patrizia Amati-Bonneau, Pascal Reynier, Dominique Bonneau, Vincent Procaccio – Mitochondrial dysfunction and pathophysiology of Charcot-Marie-Tooth disease involving GDAPI mutations