

Identificación de una nueva variante en el gen *MPZ* en una paciente con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

Barrera Arbelaiz, Néstor · Díaz Gil, Juan Manuel · Gordillo Perdomo, Juan José · Afonso Medina, María Pino

Servicio de Análisis Clínicos · Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

Introducción

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) es una neuropatía hereditaria caracterizada por afectación progresiva de los nervios periféricos, con debilidad y atrofia muscular simétrica. Se clasifica en tres fenotipos según la velocidad de conducción nerviosa: forma desmielinizante CMT1, axonal CMT2 e intermedia. Entre sus signos característicos destacan el *pes cavus* y la depresión de los reflejos, junto con una pérdida gradual de la sensibilidad táctil y térmica.

En la actualidad no se dispone de un tratamiento curativo, por lo que estos pacientes requieren un manejo multidisciplinar.

Exposición del caso

Mujer de 54 años con parestias en manos y miembros inferiores de años de evolución, a las que se asociaban debilidad progresiva en las piernas, alteraciones visuales y dificultad del lenguaje.

La exploración neurológica objetivó reflejos osteotendinosos hipoactivos en miembros superiores y abolidos en los inferiores, junto con hipostesia, aunque la fuerza estaba conservada y la marcha era normal.

El electromiograma y la electroneurografía mostraron una polineuropatía sensitivo-motora desmielinizante con afectación difusa en las extremidades.

Informe del laboratorio

Ante estos hallazgos se decidió completar el estudio con un análisis genético mediante exoma dirigido por fenotipo, con panel de neuropatías hereditarias, empleando secuenciación de próxima generación (NGS) en un equipo NovaSeq Xplus (Illumina). Se identificó en heterocigosis la variante NM_000530.8:c.97_98insT; NP_000521.2:p.Tyr33LeufsTer24 en el exón 2 del gen *MPZ* (GRCh37).

Se trata de un cambio de tipo *frameshift* consistente en la duplicación de una timina (c.97_98insT). Este cambio altera presumiblemente la pauta de lectura y genera un codón de parada prematuro 24 aminoácidos después (p.Tyr33LeufsTer24), lo que da lugar a transcritos aberrantes que son degradados por el sistema *Nonsense-Mediated Decay* (NMD).

Siguiendo los criterios del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), la variante se clasificó como probablemente patogénica, con base en la evidencia de pérdida de función (PVS1, *very strong*) y en su ausencia en la población general (PM2, *supporting*).

Las variantes patogénicas en el gen *MPZ* constituyen una de las causas más frecuentes de neuropatía sensitivo-motora o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, concretamente de la forma denominada CMT1B (MIM#118200). Otros fenotipos relacionados son el síndrome de Dejerine-Sottas (MIM#145900), la neuropatía hipomielinizante congénita (MIM#605253) y el síndrome de Roussy-Levy (MIM#180800).

Conclusiones

En la base de datos Inherited Neuropathy Variant Browser, mantenida por el Consorcio de Neuropatías Hereditarias, se recogen más de 200 variantes asociadas a enfermedad en este gen, la mayoría *missense* (70%), seguidas de *frameshift* (14%), *nonsense* (6%) e indels *in-frame* (3%). La severidad de los fenotipos es extremadamente variable y no guarda relación con la localización en dominios particulares de la proteína.

Hasta donde se ha podido constatar, esta variante no ha sido previamente descrita en relación con CMT ni aparece en bases de datos clínicas relevantes (ClinVar, HGMD, LOVD) ni en la base poblacional gnomAD.

Este caso resalta la importancia del diagnóstico genético en pacientes con polineuropatías desmielinizantes, tanto para confirmar la etiología hereditaria como para orientar el seguimiento familiar. La secuenciación masiva resulta esencial en el diagnóstico de las neuropatías hereditarias, y casos como este ponen de manifiesto que aún es posible identificar variantes no descritas en genes clásicos de CMT, lo que obliga a documentarlas para ampliar el espectro mutacional conocido y servir de referencia en la práctica clínica futura.

En conjunto, este caso aporta evidencia de una nueva variante probablemente patogénica en el gen *MPZ*, contribuyendo a la ampliación del conocimiento sobre la heterogeneidad genética de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

PES CAVUS



Arco elevado y dedos en garra

Imagen de referencia
Benefros / Wikimedia Commons · CC BY-SA 3.0

EL CASO

Mujer, 54 años

EMG/ENG: polineuropatía sensitivo-motora desmielinizante

LA VARIANTE

Exón 2

c.97_98insT

p.Tyr33LeufsTer24

en heterocigosis · GRCh37

- frameshift
- codón de parada prematuro
- transcrito degradado (NMD)

CLASIFICACIÓN ACMG

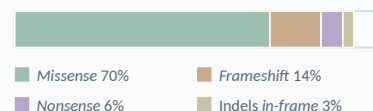
Probablemente patogénica

PVS1 Pérdida de función

PM2 Ausencia en población general

ESPECTRO EN EL GEN

Más de 200 variantes descritas



EL HALLAZGO

Variante no descrita previamente

en ClinVar, HGMD, LOVD ni gnomAD
hasta donde se ha podido constatar

DEL SÍNTOMA AL DIAGNÓSTICO

1

Sospecha clínica

Parestias y debilidad progresiva

2

Estudio electrofisiológico

EMG/ENG: polineuropatía desmielinizante

3

Panel NGS

Neuropatías hereditarias

4

Variante identificada

Gen *MPZ*, exón 2 (c.97_98insT)

5

Clasificación ACMG

Probablemente patogénica