

Aspectos Clínicos Otorrinolaringológicos da Doença de Charcot-Marie-Tooth

Otorhinolaryngological Clinical Features of Charcot-Marie-Tooth Disease

*Dorivaldo Lopes da Silva**, *Francisco Xavier Palheta Neto***, *Cláudio Tobias Acatauassú Nunes****,
*Ana Beatriz Tavares de Moura Brasil Matos*****, *Lia Tavares de Moura Brasil Matos*****,
*Alianne Pacheco******.

*Monitor da Disciplina de Otorrinolaringologia da Universidade do Estado do Pará. Aluno do Quinto Ano do Curso de Graduação em Medicina da Universidade do Estado do Pará.

**Mestre em Otorrinolaringologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro e Doutorando em Neurociências pela Universidade Federal do Pará. Preceptor e Coordenador Científico da Residência Médica em Otorrinolaringologia da Universidade Federal do Pará.

***Mestrado e Doutorado em Otorrinolaringologia. Chefe da Disciplina de Otorrinolaringologia da Universidade do Estado do Pará.

**** Aluna do Quarto Ano do Curso de Graduação em Medicina da Universidade do Estado do Pará.

***** Médica Graduada pela Universidade Federal do Pará.

Instituição: Universidade do Estado do Pará / Universidade Federal do Pará / Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza

Endereço para correspondência: Francisco Xavier Palheta Neto – Travessa Barão do Triunfo, 3380 – Apto. 502 – Bairro: Marco – Belém / PA – CEP: 66093-050 – Telefones: (91) 3224-6517 / (91) 9116-0508 – Telefone/Fax: (91) 3224-6517 – e-mail: franciscopalheta@hotmail.com

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da R@IO em 19 de agosto de 2007. Cod. 303. Artigo aceito em 27 de outubro de 2007.

RESUMO

- Introdução:** A doença de Charcot-Marie-Tooth é a neuropatia periférica hereditária mais comum em seres humanos, apresentando a incidência de 1:2500 pessoas.
- Objetivo:** Realizar uma revisão de literatura sobre os diversos aspectos da doença de Charcot-Marie-Tooth, enfatizando as manifestações clínicas otorrinolaringológicas.
- Casuística e Método:** Utilizou-se como metodologia consulta as bases de dados on line Cochrane, LILACS, MEDLINE, OMIM e SciELO, aplicando a pesquisa os termos Doença de Charcot Marie Tooth, neuropatia motora sensitiva hereditária tipo 1 e neuropatia motora sensitiva hereditária tipo 2, para artigos publicados entre aos anos de 1997 e 2007.
- Revisão de Literatura:** As manifestações clínicas na doença de Charcot-Marie-Tooth normalmente se iniciam entre a primeira e a segunda década de vida, variando de acordo com o tipo da doença, 1 ou 2, e a mutação genética associada. As manifestações clínicas clássicas são caracterizadas por uma debilidade bilateral e simetricamente progressiva dos músculos distais das extremidades, principalmente dos pés e pernas, levando a alterações na marcha. Pode haver perda auditiva do tipo neurossensorial. As alterações vocais não são tão comuns.
- Considerações finais:** Diversos aspectos da doença de Charcot-Marie-Tooth ainda permanecem obscuros, sendo as alterações otorrinolaringológicas pouco investigadas, dificultando sobremaneira um precoce e adequado diagnóstico e tratamento destas alterações.
- Palavras-chave:** doença de Charcot-Marie-Tooth, neuropatia motora e sensitiva hereditária tipo I, neuropatia motora e sensitiva hereditária tipo II, HMSN tipo I, HMSN tipo II.

SUMMARY

- Introduction:** Charcot-Marie-Tooth disease is the most common hereditary peripheral neuropathy in humans, presenting incidence of 1: 2500 people.
- Aim:** Review the literature about aspects of Charcot-Marie-Tooth disease, with emphasis on otolaryngological clinical features.
- Casuistry and Methods:** It was used as methodology consults the on line data bases such as Cochrane, LILACS, MEDLINE, OMIM e SciELO, applying the research the terms Charcot Marie Tooth disease, Hereditary Motor and Sensory Neuropathy Type I and Hereditary Motor and Sensory-Neuropathy Type II, to article published between years 1997 and 2007.
- Literature's review:** Clinical features on Charcot-Marie-Tooth disease normally begin between first and second life decade, varying accordingly with disease type, 1 or 2, and the linked genetic mutation. Classic clinical symptoms are characterized as bilateral and symmetrically progressive debility of distal muscles of extremities, mostly legs and feet, leading to a change of walking. It may cause sensorineural hearing loss. Vocal changes are not common.
- Final Considerations:** Several aspects of Charcot-Marie-Tooth disease still continue obscure, being the otolaryngological changes are few investigated, rending difficult a premature and suitable diagnosis and treatment of this changes.
- Key words:** Charcot-Marie-Tooth disease, hereditary motor and sensory neuropathy type I, hereditary motor and sensory-neuropathy type II, HMSN type I, HMSN type II.

INTRODUÇÃO

A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é a neuropatia periférica hereditária (1) mais comum em seres humanos, integrando o grupo das neuropatias hereditárias sensitivas e motoras (2), e apresentando a incidência de 1: 2500 pessoas (3).

Foi inicialmente descrita por JEAN MARIE CHARCOT e PIERRE MARIE na França e Tooth na Inglaterra no século XIX, sendo denominada como “atrofia muscular fibular” (4).

A CMT é uma neuropatia sensorial e motora hereditária, que afeta crianças e adultos, sendo transmitida com mais frequência como traço autossômico dominante, e caracterizada por fraqueza e desgaste distal progressivo, perda de reflexos dos músculos das pernas (e ocasionalmente envolvendo os braços) e diminuição da sensibilidade distal (2,5). O grau de severidade da doença é variável e depende da modificação genética de base que o paciente apresenta (2).

A classificação da doença passa por constantes revisões, e atualmente, está dividida em dois grupos, utilizando-se como base o critério eletrofisiológico, em tipo 1, forma desmielinizante e tipo 2, forma axonal (2).

O tipo 1 (CMT1), caracteriza-se pela ocorrência de uma diminuição da velocidade de condução dos estímulos nervosos e hipertrofia do nervo, enquanto que na CMT do tipo 2 (CMT2), a velocidade de condução está normal havendo neuropatia axonal (4).

Motivou-nos ao estudo mais profundo da Doença de Charcot-Marie-Tooth, a atuação interdisciplinar presente no dia-a-dia do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza - Universidade Federal do Pará e da Universidade do Estado do Pará abrangendo as áreas de Otorrinolaringologia, Neurologia, Pediatria, Psicologia, Serviço Social e Fisioterapia, sobretudo no que se refere a assistência aos pacientes portadores de diversas necessidades especiais. Justifica-se a realização deste trabalho pela necessidade de alertar os profissionais de saúde para a ocorrência desta síndrome, pouco freqüente, mas com graves conseqüências aos seus portadores, sobretudo quando expostos a um diagnóstico tardio.

OBJETIVO

Realizar uma revisão de literatura sobre os diversos aspectos da Doença de Charcot-Marie-Tooth, enfatizando as manifestações clínicas otorrinolaringológicas.

CASUÍSTICA E MÉTODO

A pesquisa através de bancos de dados *on line* forneceu as informações e artigos para confecção desta revisão bibliográfica, podendo estes ser acessados a qualquer tempo para pesquisa e atualização, já que estes são renovados conforme é produzida a literatura científica.

Foram consultadas as bases de dados Cochrane, LILACS, MEDLINE, OMIM e SciELO, aplicando-se à pesquisa os termos *Doença de Charcot Marie Tooth, neuropatia motora sensitiva hereditária tipo 1 e neuropatia motora sensitiva hereditária tipo 2*, para artigos publicados entre aos anos de 1997 e 2007.

REVISÃO DA LITERATURA

Prevalência da CMT

A CMT é a neuropatia genética mais comum, sendo responsável por 80 a 90% dos casos (5). A prevalência de todos os tipos de CMT, no mundo, varia entre 20 a 40 casos por 100.000 habitantes (6). Em pesquisas realizadas no Japão e Itália, a prevalência variou de 10,8 casos em cada 100.000 habitantes na Itália a 17,5 em cada 100.000 habitantes no Japão (7). Nos Estados Unidos, essa prevalência é estimada em 42 casos por 100.000 habitantes (5).

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas na CMT normalmente se iniciam entre a primeira e a segunda década de vida (4), variando de acordo com o tipo da doença (CMT tipo1(CMT1) ou CMT tipo2(CMT2)) e a mutação genética associada (2). A CMT1 é mais comum e se manifesta geralmente 10 anos mais cedo do que a CMT2 (8).

As manifestações clínicas clássicas são caracterizadas por debilidade bilateral e simetricamente progressiva dos músculos distais das extremidades, principalmente dos pés e pernas, levando a uma mudança evidente na forma de andar (4,9,10). Com a progressão da doença, há perda motora e sensorial, havendo arreflexia dos membros (7). Essa perda motora e sensorial leva a deformidades esqueléticas, tais como o pé cavo (11,12), encurtamento do tendão calcâneo (7,12), dedos dos pés em garra, ângulo reduzido de dorsiflexão dos pés (12,13) e cifoescoliose (11), dentre outras. Progressivamente, pode haver perda da capacidade de andar (4,8).

Um estudo comparativo entre CMT1 e CMT2 observou diferenças na prevalência das manifestações clínicas nas duas, sendo a fraqueza e deformidades nos pés mais frequentes na CMT1, além da menor velocidade de condução do estímulo nervoso (14).

A evolução da doença depende da forma clínica. Pacientes com CMT2 possuem uma evolução mais lenta e menos severa da doença (6,14,16), sintomas predominantemente em membros inferiores e envolvimento raro dos membros superiores (15). Contudo, em alguns casos devido a mutações genéticas incomuns, a CMT2 tem progressão mais rápida e severa, assim como sintomas incomuns, tais como alterações vocais e paralisia do diafragma (17,18).

A idade também é um indicativo de evolução e prognóstico da doença. Tanto na CMT1 (3,8) como na CMT2 (16) o início precoce da doença parece estar ligado à forma de evolução e prognóstico da doença (16,17). Pacientes com manifestações clínicas severas tendem a ter manifestado um início precoce da CMT1. Um estudo em pacientes cuja doença se manifestou antes dos 20 anos, demonstrou que a velocidade de condução do estímulo motor no nervo mediano foi significativamente menor, havendo então maior disfunção funcional do que nos pacientes em que a doença se manifestou tardiamente (17).

Manifestações Otorrinolaringológicas

Alterações auditivas na CMT

Alterações auditivas causadas pela CMT não são incomuns (19,20), embora não se saiba ao certo qual a proporção de pacientes com a audição afetada por causa da doença (19). Os pacientes apresentam perda auditiva do tipo neurosensorial (20,21), podendo ser encontrado um componente coclear nessa perda, no entanto, não há consenso entre os estudos quanto a este fato (22,23). Um estudo de 2002 demonstrou os dois componentes no comprometimento audiológico dos pacientes estudados (24).

Foi levantada a hipótese de que a perda auditiva é causada pelo comprometimento do oitavo par de nervos cranianos (20). Essa hipótese está de acordo com a perda auditiva devido a disfunção do nervo coclear em três pacientes de uma família cigana afetada pela CMT, como parte da neuropatia generalizada provocada pela doença (20).

A indução da surdez pela CMT é uma entidade clinicamente distinta das desordens genéricas encontradas

nos pacientes com CMT, apresentando bons resultados com implante coclear em pacientes com neuropatia auditiva (25).

Geneticamente, a surdez na CMT está associada com mutações pontuais nos genes PMP22, MPZ e Cx-32 (20,26,27,28,29). Contudo, nem a mutação no gene Cx-32 nem no gene PMP22 são determinantes para surdez, uma vez que nem todos os pacientes que apresentam essas mutações são surdos (20,27). Vários estudos demonstram a associação entre alguns pontos de mutação, translocação ou deleção de aminoácidos no gene PMP 22 com a CMT (2,26,30).

Alterações vocais na CMT

A CMT tem diversos fenótipos descritos na literatura, porém as mutações genéticas que geram alterações vocais não são comuns. A paresia das cordas vocais pode estar associada a uma variante mais severa da doença (18) Pode haver também a paralisia bilateral das cordas vocais, embora seja geralmente provocada por doenças que afetam primariamente o sistema nervoso central, como hidrocefalia, malformação de Chiari e meningomielocele (5).

Geneticamente alterações vocais podem estar associadas a uma mutação no gene GDAP1, assim como nos genes Q163X, S194X, PMP22 e EGR2, mas os dados são inconclusivos ou conflitantes, além de serem ocorrências raras (18).

Diagnóstico

Para levantar-se a hipótese de CMT, é necessário fazer primeiramente um histórico familiar do paciente. Se houver história prévia de doença, é mais simples assegurar que há CMT; todavia, em famílias pequenas os pacientes podem representar casos esporádicos da doença. Pistas importantes para a hipótese de CMT incluem uma história longa, desde a infância, de deformidades dos pés, como pé cavo e outras (2).

Na história do paciente é necessário perguntar sobre os marcos de desenvolvimento motor, presença de câibras, dificuldades em andar ou correr, troca de sapatos devido a deformidade dos pés, presença de calosidades dolorosas e dificuldades em mover os dedos (12).

Para diagnosticar e diferenciar as formas de CMT em tipo 1 ou tipo 2, são necessários estudos eletrofisiológicos e histopatológicos (3). A CMT1 é diagnosticada quando há redução da velocidade de condução do estímulo motor pelo nervo mediano (3), geralmente menor que 38m/s (2,31) A CMT2, por sua vez, não apresenta diminuição da velocidade de condução do estímulo motor, e sim uma

neuropatia axonal (6). Nos achados histopatológicos de biópsias de nervos periféricos na CMT1, há presença de áreas de desmielinização e remielinização alternadas, e estruturas semelhantes a bulbos de cebola (3). Na CMT2 não se encontram essas estruturas, mas sim uma atrofia axonal crônica (17).

Os recursos de diagnóstico por imagem, como ressonância nuclear magnética e tomografia computadorizada, são bastante úteis na detecção e caracterização de condições patológicas dos músculos esqueléticos. Na CMT1, pode haver presença de atrofia dos músculos fibulares, e infiltração de gordura nesses músculos (12), e embora não seja comum, pode haver espessamento de nervos cranianos (32).

Após o paciente ter sido classificado clinicamente, neurofisiologicamente, e em casos restritos, histopatologicamente, o diagnóstico molecular deve ser feito, para classificar o tipo de doença (CMT1 ou CMT2), a forma de herança do paciente (autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao X) e caso necessário, a mutação genética causadora da doença (2,33).

Tratamento

Não há tratamento para CMT1, mas o ácido ascórbico tem se mostrado eficaz em camundongos, havendo estudos em fase III de randomização com esta droga em pacientes sabidamente portadores de CMT1 (34). Diversos aparelhos estão sendo testados para a avaliação da reabilitação desses pacientes (35).

A reversão significativa da fadiga muscular periférica com uso do modafinil vem sendo observada em estudos (36). Outros estudos estão sendo realizados na observação da resposta neuromuscular dos pacientes com CMT, como, por exemplo, o uso do mivacurium (37).

Nos pacientes com surdez, observou-se bons resultados com a realização de um implante coclear (25).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Charcot-Marie-Tooth é a principal neuropatia de origem genética (2) e ainda há muito o que se pesquisar sobre esta patologia, uma vez que a pesquisa genética está apenas começando. Diversas alterações genéticas estão envolvidas, levando a evoluções clínicas distintas que caracterizam seu polimorfismo (38) com sintomas severos (2,4,7,16,17). O maior conhecimento sobre essas alterações contribuirá no futuro para o aperfeiçoamento do tratamento e a melhora do prognóstico dos pacientes portadores de CMT.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burns J, Ouvrier R. Pes cavus pathogenesis in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain*. 2006, 120:E50.
2. Kovach MJ, Lin JP, Boyadjiev S, et al. A unique point mutation in the PMP22 gene is associated with Charcot-Marie-Tooth disease and deafness. *Am. J. Hum. Genet.* 1999, 64(6):1580-93.
3. Alcin B, Vatovec J, Zargi M. Pure tone audiogram and speech audiometry in patients with hereditary motor and sensory neuropathy. *Pflugers Arch.* 2000, 439(3):202-3.
4. Aho TR, Wallace RC, Pitt AM, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: extensive cranial nerve involvement on CT and MR imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 2004, 25:494-7.
5. Gemignani F, Marbini A. Charcot-Marie-Tooth disease (CMT): distinctive phenotypic and genotypic features in CMT type 2. *J. Neurol. Sci.* 2001, 184:1-9.
6. Teunissen LL, Notermans NC, Franssen H, et al. Disease course of Charcot-Marie-Tooth disease type 2. *Arch. Neurol.* 2003, 60:823-28.
7. Martín LAM, Oliva MA, Martín JCM, et al. Actualidad genética y clínica en las polineuropatias sensorimotoras hereditarias. *Rev. habanera cienc. Méd.* 2005, 4(5).
8. Niemann A, Ruegg M, La Padula V, et al. Ganglioside-induced associated protein 1 is a regulator of the mitochondrial network: new implications for Charcot-Marie-Tooth disease. *J. Cell. Biochem.* 2005, 170:1067-78.
9. Gallardo E, Garcia A, Combarros O, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication: spectrum of clinical and magnetic resonance imaging features in leg and foot muscles. *Brain*. 2006, 129:426-37.
10. Neijenhuis K, Beynon A, Snik A, Van Engelen B, Van Den Broek P. Auditory processing in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Otol. Neurotol.* 2003, 24(6):872-7.
11. Berciano J, Combarros O. Hereditary neuropathies. *Curr. Opin. Neurol.* 2003, 16:613-22.
12. Engelfried K, Vorgerd M, Hagedorn M, Haas G, Gilles J, Eppelen JT, Meins M. Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A: novel mutations in the mitofusin 2 gene (MFN2). *BMC Medical Genetics.* 2006, 7:53.
13. Sambuughin N, DE Bantel A, McWilliams S, et al. Deafness and CMT disease associated with a novel four amino acid

- deletion in the PMP22 gene. *Neurology*. 2003, 60(3):506-8.
14. Boseley ME, Bloch I, Hartnick CJ. Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and pediatric true vocal fold paralysis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2006, 70:345-7.
15. Newman CJ, Walsh M, Osullivan R, et al. The characteristics of gait in Charcot-Marie-Tooth disease types I and II. *Gait Posture*. 2006.
16. Svensson E, Hager-Ross C. Hand function in Charcot Marie Tooth: test retest reliability of some measurements. *Clin. Rehabil.* 2006, 20(10):896-908.
17. OMIM. Crouzon Syndrome [On line]. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=118220>. Acessado em 25 de julho de 2007.
18. Pareyson D, Schenone A, Fabrizi GM, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-term ascorbic acid treatment in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL): The study protocol. 2006, 54(6):436-41.
19. Butinar D, Starr A, Vatovec J. Brainstem auditory evoked potentials and cochlear microphonics in the HMSN family with auditory neuropathy. *Pflugers Arch.* 2000, 439(3):204-5.
20. Verhagen WI, Huygen PL, Gabreels-festen AA. Sensorineural hearing impairment in patients with Pmp22 duplication, deletion, and frameshift mutations. *Otol. Neurotol.* 2005, 26(3):405-14.
21. Reilly MM, Hanna MG. Genetic neuromuscular disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2002, 7:12-21.
22. Barisic N, Mihatov I. Neurophysiology and molecular genetics of Charcot-Marie-Tooth type 1 neuropathy in Croatian children: follow-up study. *Croat. Med. J.* 2000, 41:303-13.
23. Papadakis CE, Hajioannou JK, Kymizakis DE, et al. Bilateral sudden sensorineural hearing loss caused by Charcot-Marie-Tooth disease. *J. Laryngol. Otol.* 2003, 117(5):399-401.
24. Casasnovas C, Banchs I, Corral J, et al. Clinical and molecular analysis of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease type 1 in Spanish population. *Clin Genet.* 2006, 70(6):516-23.
25. Postelmans JT, Stokroos RJ. Cochlear implantation in a patient with deafness induced by Charcot-Marie-Tooth disease (hereditary motor and sensory neuropathies). *J. Laryngol. Otol.* 2006, 120(6):508-10.
26. Stojkovic T, Latour P, Viet G, et al. Vocal cord and diaphragm paralysis, as clinical features of a French family with autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease, associated with a new mutation in the GDAP1 gene. *Neuromuscular disorders.* 2004, 14:261-4.
27. Carter GT, Han JJ, Mayadev A, et al. Modafinil Reduces Fatigue in Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A: A Case Series. *Am. J. Hosp. Palliat. Care.* 2006, 23(5):412-6.
28. Schmitt HJ, Munster T. Mivacurium-induced neuromuscular block in adult patients suffering from Charcot-Marie-Tooth disease. *Can. J. Anaesth.* 2006, 53(10):984-8.
29. Kochanski A. How to assess the pathogenicity of mutations in Charcot-Marie-Tooth disease and other diseases? *J. Appl. Genet.* 2006, 47(3):255-60.
30. Bienfait HM, Verhamme C, Van Schaik IN, et al. Comparison of CMT1A and CMT2: similarities and differences. *J. Neurol.* 2006.
31. Pareyson D, Scaiola V, Laura M. Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med.* 2006, 8(1-2):3-22.
32. Colomer J, Gooding R, Angelicheva D, et al. Clinical spectrum of CMT4C disease in patients homozygous for the p.Arg1109X mutation in SH3TC2. *Neuromuscul. Disord.* 2006, 16(7):449-53.
33. Meggouh F, Bienfait HM, Weterman MA, et al. Charcot-Marie-Tooth disease due to a de novo mutation of the RAB7. Academic Medical Centre, Amsterdam, the Netherlands.
34. Kovach MJ, Campbell KC, Herman K, et al. Anticipation in a unique family with Charcot-Marie-Tooth syndrome and deafness: delineation of the clinical features and review of literature. *Am. J. Med. Genet.* 2002, 108(4):295-303.
35. Fabrizi GM, Cavallaro T, Angiari C, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 2E, a disorder of the cytoskeleton. *Brain.* 2006.
36. Darquennes K, De Jonghe P, Daems D, et al. Intermittent positive airway pressure by nasal mask as a treatment for respiratory insufficiency in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease. *Acta. Clin. Belg.* 2006, 61(4):176-81.
37. Vinci P, Serrao M, Pierelli F, et al. Lower limb manual muscle testing in the early stages of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Funct. Neurol.* 2006, 21(3):159-63.
38. Birouk N, Goudier R, Le Guern E, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1^a with 17p11.2 duplication. *Brain.* 1997, 120:813-23.