

DOENÇA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

ESTUDO CLÍNICO EM 45 PACIENTES

MARCOS R. G. DE FREITAS*, OSVALDO J. M. NASCIMENTO**, GABRIEL R. DE FREITAS***

RESUMO - A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é uma das moléstias mais frequentes do sistema nervoso periférico e ocupa o primeiro lugar dentre as afecções neuromusculares hereditárias. Estudamos 45 pacientes com doença de CMT atendidos no Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense. Foram classificados de acordo com a neurocondução em: tipo I (desmielinizante), 11 casos; e tipo II (anoxal), 34 casos. Vinte e três tinham herança autossômica dominante, 7 casos eram do tipo autossômico recessivo e 15 eram esporádicos. A maioria teve o início dos sintomas na 1ª ou 2ª décadas. Todos tiveram parestia distal dos membros inferiores. Nos membros superiores a parestia foi vista em 38,2%. A amiotrofia distal ocorreu em 80% nos membros inferiores e em 50% nos superiores. A arreflexia patelar e aquiliana foi elevada. Abolição dos reflexos profundos nos membros superiores ocorreu em 28%. As alterações sensitivas limitaram-se a discreta hipostesia nos membros inferiores. Em 7 enfermos encontramos hipertrofia dos troncos nervosos. Os pés cavos e a escoliose foram vistos em 21 casos e 7 casos respectivamente. Tremor nas mãos foi encontrado em 6 pacientes. Outros sinais mais raros, como oligofrenia e atrofia óptica, foram vistos excepcionalmente. A evolução da doença foi quase sempre benigna. Somente 7 casos evoluíram rapidamente.

PALAVRAS-CHAVE: doença de Charcot-Marie-Tooth, quadro clínico, hereditariedade.

Charcot-Marie-Tooth disease: clinical features in 45 cases

SUMMARY - Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease is the commonest inherited peripheral neuropathy. The clinical study of 45 patients with CMT is presented. They were derived from Antonio Pedro Hospital of Universidade Federal Fluminense in Niterói, RJ, Brazil. Such patients could be divided by the motor conduction velocity in two types: a demyelinating form or type I (11 cases) and an axonal form or type II (34 cases). The disease was inherited as an autosomal dominant trait in 23 patients and as an autosomal recessive trait in 7 cases. In 15 patients the disorder was sporadic. The age of onset was in most of our cases before the 20 years. All of them had distal weakness in lower limbs. 38.2% had also distal weakness in upper limbs. 80% had distal wasting of the lower limbs and 50% had distal wasting of upper limbs. The tendon reflexes were absent in 64% in lower limbs and in 28% in upper limbs. The sensitive impairment in the distal regions of the extremities was mild in most patients. We found enlargement of peripheral nerves in 7 patients of type I. Pes cavus was present in 21 cases and scoliosis in 7. We found postural tremor of hands in 6 patients. In 9 cases there were rare features as mental retardation, trigeminal neuralgia, optic atrophy, deafness and calf enlargement. In most of our cases the clinical course was very slow progressive. A greater severity was seen in our sporadic cases.

KEY-WORDS: Charcot-Marie-Tooth disease, clinical features, inheritance.

A prevalência da doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é uma das mais altas dentre as doenças neuromusculares hereditárias, superando mesmo a distrofia muscular progressiva do tipo Duchenne²⁵. Segundo Emery¹³ a prevalência das doenças hereditárias neuromusculares é de 286/1.000.000, sendo a doença de CMT a mais frequente com 100/1.000.000. O quadro clínico da doença

Setor de Doenças Neuromusculares do Serviço de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense: * Professor Titular e Chefe do Serviço; ** Professor Titular; *** Monitor. Aceite 29-março-1995.

de CMT, já foi bem delineado por Charcot e Marie⁸, em 1886, quando enumeraram seus principais sinais e sintomas: 1) atrofia muscular progressiva de início nos pés e, após, nas mãos e nos antebraços, de evolução lenta; 2) integridade dos músculos das raízes dos membros, do tronco e da face; 3) contrações fibrilares nos músculos em via de atrofia; 4) alterações vasomotoras; 5) ausência de retrações fibrotendíneas; 6) sensibilidade quase sempre preservada; 7) presença frequente de câimbras; 8) reação de degeneração elétrica dos músculos afetados; 9) início na infância e caráter familiar. Porém, com a descoberta das alterações cromossômicas e tendo sido delineados tipos clínicos específicos para determinadas alterações do nervo periférico, torna-se necessário caracterizar os sinais e sintomas de acordo com estes grupos.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram examinados 45 pacientes com doença de CMT entre 1986 e 1992, no Setor de Doenças Neuromusculares do Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense¹⁴.

Afastaram-se outras causas de polineuropatia como o diabetes, o alcoolismo, as carências alimentares, o uso de produtos fármacos neurotóxicos, a presença de doenças metabólicas, as doenças inflamatórias e os distúrbios imunológicos. O exame neurológico foi feito pela mesma pessoa (MRGF). Em todos foi verificada a provável hereditariedade pela anamnese ou, quando possível, pelo exame dos parentes mais próximos. Todos foram submetidos a eletroneuromiografia e, em quase todos, realizamos biópsia do nervo sural¹⁴.

Classificamos a doença de CMT em 2 tipos de acordo com Harding e Thomas²⁷. O tipo I, desmielinizante, com velocidade de condução nervosa motora baixa e desmielinização com remielinização verificada na biópsia do nervo sural. No tipo II, ou axonal, a velocidade de condução nervosa motora está normal ou pouco abaixo do normal e a biópsia nervosa é normal ou mostra imagens de degeneração axonal crônica.

RESULTADOS

Na descrição dos sinais e sintomas mostraremos em separado os pacientes com doença de CMT I e II. Tivemos 11 casos do tipo I e 34 do tipo II. Vinte e seis eram do sexo feminino e 19 do sexo masculino. No tipo I, sete eram mulheres e quatro eram homens. No tipo II, 19 eram do sexo feminino e 15 do sexo masculino. Quase todos eram de cor branca, com exceção de seis enfermos que eram de cor negra. Todos os negros pertenciam ao tipo II. Quando foram examinados, o paciente mais novo tinha seis anos e o mais velho 75 anos de idade. O início da afecção variou de um a 65 anos. Verificando o Gráfico 1, vemos que a maioria dos pacientes com doença de CMT I e II teve os primeiros sinais e sintomas na primeira ou segunda década. No tipo I, não houve diferença entre os

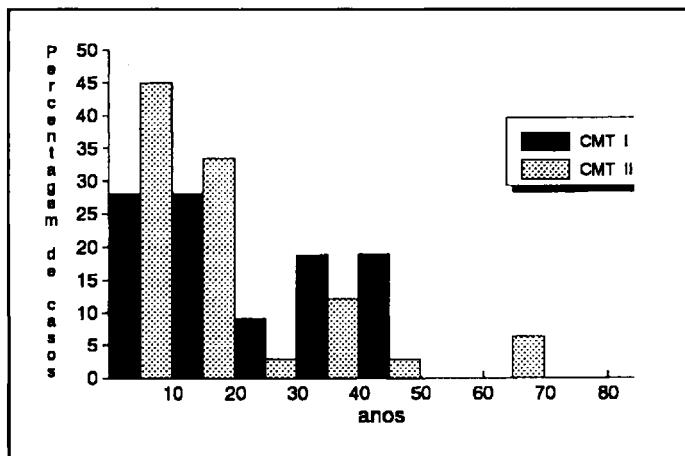


Gráfico 1. Doença de CMT: Idade de Início.

Tabela 1. Doença de CMT: sinais.

Sinais	CMT I		CMT II	
	Nº de casos	%	Nº de casos	%
Fraqueza distal dos MIs	11	100	33	97
Fraqueza distal dos MSs	9	81,8	13	38,2
Amiotrofia distal dos MIs	7	63,6	29	85,3
Amiotrofia distal dos MSs	7	63,6	15	44,1
Abolição dos reflexos aquileus	11	100	31	91,1
Abolição dos reflexos patelares	7	63,6	25	73,5
Abolição dos reflexos dos MSs	5	45,4	8	23,5
Hipoestesia sup. distal dos MIs	7	63,6	16	47
Hipoestesia sup. distal dos MSs	0	0	3	8,8
Hipoestesia prof. distal dos MIs	7	63,6	20	58,4
Hipoestesia prof. distal dos MSs	0	0	1	2,9
Hipertrofia de nervos	7	63,6	0	0
Pés cavos	5	45,4	16	47
Escoliose	1	9	6	17,6
Tremor de mãos	3	27,2	3	8,8

MIs, membros inferiores; MSs, membros superiores; sup, superficial; prof, profunda.

dois períodos, já no tipo II tivemos mais casos iniciando-se até o décimo ano de vida. Alguns indivíduos tiveram o início de sua doença após os 30 anos de idade; em dois enfermos, ambos do tipo II, a doença iniciou-se aos 62 e 65 anos respectivamente. Os sinais presentes são mostrados na Tabela 1.

1. Sinais

a) *Fraqueza muscular.* A fraqueza muscular predominou nos membros inferiores e era quase sempre distal. Variava de 0 a 4 na escala do "Medical Research Council" (MRC). A musculatura extensora dos pés foi muito mais acometida do que a flexora. Todos os pacientes do tipo I e tipo II apresentavam fraqueza da extensão dos pés.

b) *Amiotrofia.* Nem sempre foi encontrada. Ocorreu mais nos membros inferiores distalmente e mais nos pacientes com o tipo II da doença (85,3%) (Fig 1). As pernas em "garrafa de champanhe invertida" foram encontradas em seis enfermos do tipo I e em 14 do tipo II.

c) *Reflexos profundos.* Tabela 1.

d) *Sensibilidade.* Estava pouco alterada. Nenhum caso apresentou anestesia. O que havia era discreta hipoestesia distal superficial e profunda dos membros inferiores.

e) *Hipertrofia dos nervos.* Estava presente só nos pacientes do grupo 1. Os nervos mais espessados eram os ulnares e o fibulares. Eram firmes, duros e sem nódulos.

f) *Pés cavos, escoliose.* A presença do pé cavo foi similar nas duas formas da doença em questão. A escoliose foi mais rara e, quando presente, não era pronunciada.

g) *Tremor.* Estava localizado nas mãos e era do tipo postural de pequena e média amplitude.

h) *Outros sinais (Tabela 2).* Não foram frequentes outras alterações neurológicas. Foram vistas, quase que excessivamente, nos pacientes com doença de CMT II.

Tabela 2. Doença de CMT: outros sinais.

	CMT I	CMT II
Oligofrenia	-	2
Nevralgia do trigêmio	1	1
Atrofia óptica	-	1
Atrofia óptica e surdez	-	1
Distúrbios pupilares	-	1
Paralisia dos orbiculares das pálpebras	-	1
Mal perfurante plantar	-	1
Hipertrofia das panturrilhas	1	-

70, caminhava e subia em ônibus. Também não houve relação entre o quadro clínico de pacientes da mesma família. As Pacientes 1 e 2 eram irmãs. A primeira tinha dificuldade em andar, escarvando bilateralmente, enquanto a segunda andava bem, só não o fazendo com desenvoltura sobre os calcanhares.

3. Hereditariedade. Em algumas oportunidades conseguimos caracterizar bem a herança, principalmente naquelas famílias numerosas. A presença de irmão com doença semelhante, na ausência de pais consanguíneos, nos fez caracterizar a herança como, provavelmente, autossômica recessiva. No tipo I, seis pacientes (54,5%) eram de herança autossômica dominante, um era de herança recessiva (9,1%) e quatro eram casos esporádicos (36,4%). No tipo II, 17 apresentavam herança do tipo autossômica dominante (50%), seis enfermos eram de herança autossômica recessiva (17,6%) e 11 eram casos esporádicos (32,3%). Não encontramos em nossa casuística qualquer família com herança ligada ao cromossomo X.

COMENTÁRIOS

Não há ainda, no Brasil, referências sobre a prevalência da doença de CMT^{14,16}, ao contrário do que ocorre em alguns países, como no norte da Noruega, onde existem 41 casos para 100.000 habitantes³¹. Nosso país tem extensão territorial muito grande, mas não possui, à exceção das grandes capitais, serviços especializados para atendimento da população com esta doença. Para comprovar a frequência desta neuropatia periférica, vemos que, nos 407 casos de polineuropatia por nós estudados no período de 11 anos, a doença de CMT ocupou o quarto lugar¹⁵.

Dos nossos casos, 11 eram da doença de CMT I e 34 da doença de CMT II. Estes dados diferem dos de alguns autores em que o tipo I predominou^{4,5,6,9,11-20,23}. Entretanto, como em nossos casos, em outros locais, verifica-se o predomínio do tipo II^{3,7,18}. Assim, a predominância de um tipo ou de outro da doença pode ser regional. Em nosso serviço, muitos pacientes eram oriundos da cidade do Rio de Janeiro e outros de outras cidades vizinhas menores. Acreditamos que o predomínio do tipo II, em nossa casuística, possa ser uma característica regional e, portanto, ser diferente em outros estados da federação¹⁴.

2. Intensidade do quadro clínico. A

maioria de nossos pacientes apresentava quadro neurológico de discreto a moderado (Tabela 3). Grande parte ainda anda sem apoio, comparecendo regularmente ao ambulatório, mesmo os de idade mais avançada. Somente sete doentes (todos do tipo II) necessitam de apoio para andar. Destes um apresenta herança autossômica dominante, um herança autossômica recessiva e cinco são casos esporádicos. Não houve relação da gravidade do caso com o tempo de evolução da doença. O Paciente 4 iniciara sua doença aos sete anos e, aos 43 anos, ainda andava e trabalhava. No tipo II, o Paciente 26 começara sua doença aos dez anos e, aos

Tabela 3. Doença de CMT: gravidade.

	CMT I	CMT II
Discreta	4	10
Moderada	7	17
Intensa	-	7



Fig 1. Paciente 45 (ROB). Amiotrofia das pernas.

A incidência nos dois sexos foi mais ou menos similar em nossos casos (55,9% de mulheres e 44,1% de homens). A frequência maior em um sexo observa-se nos casos ligados ao cromossomo X, no qual as mulheres não são afetadas ou têm quadro neurológico atenuado. Não há citação quanto à maior incidência em uma determinada raça. Tivemos enfermos de raça branca e de raça negra. Como os trabalhos estatísticos são quase todos de países ocidentais nos quais predomina a raça branca, não se fala muito na doença de CMT em indivíduos negros.

A idade do início da afecção em nossos pacientes deu-se, no tipo II, mais na primeira década, e, no tipo I igualmente na primeira e segunda décadas da vida. Pode ser que, nos nossos pacientes com doença de CMT I que observaram os primeiros sintomas de sua doença na segunda década, o início tenha sido mais cedo, porém tão discreto que passou despercebido. Dois terços dos enfermos com doença de CMT I iniciam sua afecção nos primeiros dez anos de vida²⁴. O início da doença foi tardio em alguns

de nossos casos: 18,2% do tipo I e 3% do tipo II de nossos casos iniciaram seu quadro clínico entre os 40 e 50 anos e 6% dos pacientes do tipo II tiveram sua moléstia iniciada após a 6ª década. Este início tardio, segundo Harding e Thomas²², Davis e col.¹⁰, Berciano e col.², é mais comum no tipo II.

A fraqueza na musculatura distal dos membros inferiores ocorreu em todos nossos pacientes do tipo I e somente um paciente do tipo II não a apresentava. A fraqueza dos membros superiores, no tipo I (81,8%), foi maior do que nos enfermos estudados por Harding e Thomas²³ (39%). Nos pacientes do tipo II, a fraqueza nas mãos foi de 38,2%, sendo menor do que no tipo I (81,8%), em concordância com o que é citado por vários autores^{6,7,11,21,23}. A amiotrofia distal dos membros inferiores foi parecida nos dois tipos (63,6%, no tipo I e 85,3%, no tipo II). A perna em "garrafa de champanhe invertida" foi vista em 20 casos (seis do tipo I e 14 do tipo II), não sendo tão rara portanto. A amiotrofia das mãos foi vista mais no tipo I do que no tipo II (63,6% e 44,1%, respectivamente), em concordância com os achados da literatura^{2,6,7,10,11,24}. Em um paciente do tipo I encontramos hipertrofia das panturrilhas. Apesar de não termos realizado biópsia muscular neste enfermo, acreditamos que a hipertrofia muscular se deva à desnervação crônica que, às vezes, pode levar à hipertrofia de um dos tipos de fibras musculares, como citado por Sakashita e col.³⁰.

Os reflexos aquileus estavam abolidos em todos os pacientes do tipo I e em 91,1% dos enfermos do tipo II. Também nos membros superiores, a arreflexia tendínea foi mais frequente no tipo I (45,4%) do que no tipo II (23,5%).

Nos membros inferiores a sensibilidade superficial e profunda nem sempre estava alterada (63,6% da superficial e profunda, no tipo I, e 47% e 58,4%, respectivamente, no tipo II). O que ocorreu foi leve diminuição da sensibilidade superficial e vibratória. Nos membros superiores, a alteração era menos marcante (8,8% da superficial e 2,9% da profunda, no tipo II, e normal em todos os pacientes do tipo I).

A hipertrofia de nervos foi vista em 63,6% dos pacientes do tipo I. Os nervos não estavam espessados nos enfermos do tipo II. Somente os ulnares e os fibulares encontravam-se hipertrofiados. Nossa incidência foi bem maior do que a relatada por outros autores^{3,4,11,21}.

Os pés cavos foram vistos em 45,4% dos pacientes com o tipo I da doença e 47% com o tipo II; menos do que os encontrados por Harding e Thomas²², Brooks e Emery⁵, Dyck¹¹ e Bouche e col.³. Já a escoliose foi mais comum em nossos pacientes do tipo II (17,6%) do que nos do tipo I (9%). Sua frequência é de discreta a moderada¹¹.

Um tremor postural nas mãos foi encontrado em 27,2% de nossos enfermos do tipo I e em 8,8% dos do tipo II. Há trabalhos referindo-se à presença de tremor em 3% dos pacientes²² e outros em 33%⁵, sempre com maior incidência no tipo I.

O quadro clínico das formas recessivas e dos casos esporádicos de nossos pacientes foi mais severo do que o da forma dominante, tanto no tipo I quanto no tipo II. Em concordância com o citado na literatura^{5,17,18,22,25,28}. Tivemos bastante casos esporádicos e autossômicos recessivos. Constituíram 45,5% dos pacientes do tipo I e 49,9% do tipo II. Vimos, anteriormente, que muitos sinais encontrados em nossos enfermos eram mais frequentes do que os relatados por outros autores. Isto talvez se deva à nossa maior incidência de casos esporádicos e de herança recessiva.

Outros sinais neurológicos associados, por vezes, à doença foram vistos em nossos enfermos. Dois pacientes com o tipo II da doença tiveram retardo mental. Um dos pacientes era de provável herança autossômica recessiva e o outro era esporádico. Parece que o apoucamento das funções mentais é mais visto nas formas recessivas da doença^{5,17,28}. A nevralgia do trigêmeo foi encontrada em dois de nossos pacientes, um do tipo I e outro do tipo II. Nenhum dos dois tinha parentes com esta algia. Segundo Thomas³² esta associação é bastante rara. Tivemos um paciente do tipo II com ambliopia por atrofia óptica bilateral. É a chamada forma de Vizioli ou o tipo VI de Dyck¹¹. McLeod e col.²⁶ acham que são duas entidades que se associam fortuitamente em um mesmo paciente. Uma outra paciente, também do tipo II, tinha atrofia óptica e surdez bilaterais. Há cinco casos relatados desta associação²⁹. Ouvrier e col.²⁷ denominaram esta combinação de forma de Rosemberg e Chutorian. Alterações pupilares só foram vistas em um de nossos casos e caracterizavam-se por anisocoria e contração discreta e lenta das pupilas aos estímulos luminosos. Dyck¹¹ não relatou alteração de pupila em seus casos. Harding e Thomas²² tiveram quatro, em 228 enfermos estudados, com estas alterações. A paresia dos orbiculares das pálpebras ocorreu em um de nossos casos. Não encontramos referência, na literatura, da fraqueza destes músculos na doença. Skre³¹ citou o acometimento de músculos bulbares na forma autossômica recessiva do tipo II. A presença do mal perfurante plantar é rara. Tivemos um caso com este distúrbio. Dyck¹¹ observou esta alteração em dois de seus 67 casos. Como as alterações da sensibilidade são discretas na doença de CMT, quase não se encontra esta úlcera indolor do pé. Nenhum dos nossos pacientes tinha paresia da musculatura proximal dos membros inferiores ou superiores, o que pode ocorrer tardiamente ou nos casos mais graves.

REFERÊNCIAS

1. Bady B, Clauplannaz G, Brunon AM. La marche en ballerine, symptome révélateur d'une maladie de Charcot-Marie à forme hypertrophique avec transmission dominante. *Rev Neurol* 1982, 138:827-838.
2. Berciano J, Combarros O, Figols J, Calleja J, Cabello A, Silos-Coria F. Hereditary motor and sensory neuropathy type II: clinicopathological study of a family. *Brain* 1986, 109:897-914.
3. Bouche P, Gherardi R, Cathala HP, Lhermitte F, Castaigne P. Peroneal muscular atrophy: I. Clinical and electrophysiological study. *J Neurol Sci* 1983, 61: 389-399.
4. Boveri P. De la névrite hypertrophique familiale (type Pierre Marie). *Sem Med* 1910, 30:145-150
5. Brooks AP, Emery AEH. A family study of Charcot-Marie-Tooth disease. *J Med Gen* 1982, 19:88-93.
6. Brust JCM, Lovelace RE, Devi S. Clinical and electrodiagnostic features of Charcot-Marie-Tooth syndrome. *Acta Neurol Scand* 1978; 58 (suppl):1-42.
7. Buchthal F, Behse F. Peroneal muscular atrophy and related disorders: I: Clinical manifestations as related to biopsy findings, nerve conduction and electromyography. *Brain* 1977, 100:41-66.
8. Charcot JM, Marie P. Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive souvent familiale débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. *Rev Med* 1886, 6:97.
9. Combarros O, Calleja J, Polo JM, Berciano J. Prevalence of hereditary motor and sensory neuropathy in Cantabria. *Acta Neurol Scand* 1987, 75:9-12.

10. Davis CJF, Bradley WG, Madrid. The peroneal muscular atrophy syndrome: clinical genetic, electrophysiological and nerve biopsies studies. *J Génét Hum* 1978, 26:311-349.
11. Dyck PJ. Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory and autonomic neurons. In Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge RWB (eds). *Peripheral neuropathy*. Ed 2. Philadelphia: Saunders 1984, p.1600-1655.
12. Dyck PJ, Change P, Lebo R, Carney JR. Hereditary motor and sensory neuropathy. In Dyck PJ, Thomas PK (eds) *Peripheral neuropathy*. Ed 3. Philadelphia: Saunders, p.1094-1136.
13. Emery AEH. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases: a world survey. *Neuromusc Dis* 1991, 1:19-29.
14. Freitas MRG. Doença de Charcot-Marie-Tooth: estudo de 45 pacientes. Tese. Rio de Janeiro, 1993.
15. Freitas MRG, Nascimento OJM, Chimelli L, Marques HJA. Polineuropatia: estudo de 407 casos atendidos no Hospital Universitário Antonio Pedro de 1978 a 1889. *Rev Bras Neurol* 1990, 26:165-169.
16. Freitas MRG, Nascimento OJM, Freitas GR. Doença de Charcot-Marie-Tooth: epidemiologia, genética e fisiopatogenia. *Rev Bras Neurol* 1995, 31:11-21.
17. Gabreels-Festen AAWM, Gabreels FJM, Jennekens FGI, Joosten EMG, Jansen-Van Kempen TW. Autosomal recessive form of hereditary motor and sensory neuropathy type I. *Neurology* 1992, 42:1755-1761.
18. Hagberg B, Westerberg B. Hereditary motor and sensory neuropathies in Swedish children. *Acta Paediatr Scand* 1983, 72:379-383.
19. Hagberg B, Westerberg B, Hagne I, Sellden U. Hereditary motor and sensory neuropathies in Swedish children: III. De and remielinating type in 10 sporadic cases. *Acta paediatr Scand* 1983, 72:537-544.
20. Hamida MB. Genetic neuropathies: Charcot-Marie-Tooth disease In Assal JPH, Liniger C. (eds). *Peripheral neuropathies 1988: What is significantly new? Vol 21* Geneva: Livrarie Press, Springer-Verlag. 1988, p.572-578.
21. Hamida MGB, Letaief F, Hamida CB, Samoud S. Les atrophies péronières in Tunisie: étude de 70 observations pures ou associées à d'autres affections hérédodégénératives. *J Neurol Sci* 1981, 50:335-356.
22. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980, 103:259-280.
23. Harding AE, Thomas PK. Genetic aspects of hereditary motor and sensory neuropathy (types I and II). *J Med Genet* 1980, 17:329-336.
24. Harding AE, Thomas PK. Genetically determined neuropathies. In Asbury AK and Gilliatt RW (eds) *Peripheral nerve disorders*. London: Butterworths, 1984, p. 205-242.
25. Lupski JR, Garcia CA, Parry GJ, Patel PI. Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspets. In Appel SH (ed). *Current Neurology St Louis: Mosby Year Book*, 1991, Vol 11, p.1-25.
26. McLeod JG, Low PA, Morgan JA. Charcot-Marie-Tooth disease with Leber optic atrophy. *Neurology* 1978, 28:179-184.
27. Ouvrier RA, McLeod JG, Pollard JD. The historical perspective: overview of pediatric aspects of the neuropathies: In *Peripheral neuropathy in children*. New York: Raven Press, 1990 p.1-12.
28. Ouvrier RA, McLeod JG, Pollard JD. The peroneal muscular atrophy syndrome. In *Peripheral neuropathy in children*. New York: Raven Press, 1990, p 63-103.
29. Rosemberg RN, Chutorian A. Familial opticoacoustic nerve degeneration and polyneuropathy. *Neurology* 1967, 17:827-832.
30. Sakashita Y, Sakato S, Komai K, Takamori M. Hereditary motor and sensory neuropathy with calf muscle enlargement. *J Neurol Sci* 1992, 113:118-122.
31. Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. *Clin Genet* 1974, 6:98-118.
32. Thomas PK. *Peripheral neuropathies and neoplastic disorders*. *Curr Opinion Neurol Neurosurg* 1991, 4:667-682.