

MIGUEL ANGELO MOSCOSO NAVEIRA

*Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP,
São Paulo, SP, Brasil.*

MARCELO CONTARDO MOSCOSO NAVEIRA

*Johns Hopkins Bloomberg School of Public
Health, JHPH, New Orleans, LA, Estados
Unidos da América do Norte.*

LEANDRO DE FIGUEIREDO TORRES

*Hospital do Servidor Público Municipal de
São Paulo, HSPM, São Paulo, SP, Brasil.*

*Recebido em abril de 2019.
Aprovado em agosto de 2019.*

DOENÇA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH: RELATO DE CASO

RESUMO

A doença de Charcot-Marie-Tooth é uma das moléstias mais frequentes do sistema nervoso periférico caracterizada por atrofia muscular, de predomínio distal nos membros inferiores, associada a déficit de força muscular, hipoestesia e diminuição dos reflexos profundos. O presente estudo aborda o caso de um paciente portador de doença de Charcot-Marie-Tooth e, posterior discussão através de revisão da literatura sobre o tema.

Palavras-Chave: doença de charcot-marie-tooth; polineuropatia; hereditariedade.

CHARCOT-MARIE-TOOTH DISEASE: CASE REPORT

ABSTRACT

Charcot-Marie-Tooth disease is one of the most frequent diseases of the peripheral nervous system characterized by muscular atrophy of distal predominance in the lower limbs associated with muscle strength deficit, hypoesthesia and reduction of deep reflexes. The present study addresses the case of reporting the case of a patient with Charcot-Marie-Tooth disease and, later discussion through a review of the literature on the subject.

Keywords: charcot-marie-tooth disease; polyneuropathy; inheritance.

INTRODUÇÃO

A doença de Charcot-Marie Tooth (CMT) ou polineuropatia periférica hereditária, descrita inicialmente em 1886, é constituída de um grupo geneticamente heterogêneo de distúrbios que têm o mesmo fenótipo clínico e, como característica, alterações motoras, sensitivas, tróficas e vegetativas, de evolução lenta e progressiva (1,2).

Foi inicialmente descrita por Jean Marie Charcot e Pierre Marie na França e, Howard Tooth na Inglaterra no século XIX, sendo denominada como “atrofia muscular fibular” (3).

Apresenta etiologia desconhecida, com características genéticas transmitidas de modo autossômico dominante, onde o gene anormal localiza-se no cromossomo 17 e o distúrbio resulta de uma duplicação de parte dele (4).

A formas de CMT segundo a classificação neurofisiológica proposta por Dyck e Lambert (5) foram descritas em tipo 1, 2, 3 e 4.

As formas mais comuns, de acordo com a lesão do nervo periférico, são: CMT1 de forma predominantemente dominante, com velocidade de condução lenta (< 38 m/s) e evidência histológica de desmielinização e remielinização e, a CMT2, caracterizada por distúrbio axonal, com achados de velocidade de condução nervosa normal ou discretamente comprometida (> 38 m/s), sem evidências histológicas de desmielinização. Apesar da sintomatologia apresentar-se similar nos dois tipos, ocorre com mais evidência na CMT1 (6). A CMT3 também conhecida como doença de Dejerine-Sottas apresenta velocidade de condução extremamente reduzida, enquanto a CMT4 refere-se a CMT desmielinizante com padrão de transmissão autossômica recessiva (5).

Os avanços da biologia molecular nas neuropatias hereditárias proporcionaram a classificação dos subtipos de CMT de acordo com as alterações genético-moleculares (7), descritas resumidamente nos quadros 1 e 2.

A doença pode ser transmitida para ambos os sexos, porém é mais frequente em homens do que em mulheres, com proporção de 3-5:1 (8).

A prevalência da doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é estimada em 37/100.000 indivíduos (9) com comprometimento variável de moderado a grave, sendo, portanto, uma das mais altas entre as doenças neuromusculares hereditárias, com taxa de aproximadamente 80% das neuropatias diagnosticadas (10).

Nos Estados Unidos a prevalência de CMT foi estimada em 42 casos por 100.000 habitantes. No Brasil não existem dados epidemiológicos de incidência e prevalência (11).

QUADRO 1. Bases moleculares da doença de CMT1.

Nome	Locus	Produto gênico	Herança
CMT1A	17p11.2-12	PMP22	AD
CMT1B	1q22-q23	MPZ	AD
CMT1C	16p13.1	Mutação missense no LITAF	AD
CMT1D	10q21-22	EGR2	AR

Notas: CMT: Charcot-Marie-Tooth; PMP: proteína mielínica periférica; MPZ: proteína mielínica zero; LITAF: lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor; EGR: early growth response protein 2; AD: autossômica dominante; AR: autossômica recessiva.

QUADRO 2. Bases moleculares da doença de CMT2.

Nome	Locus	Produto gênico	Herança
CMT2A	1p36.2	Proteína similar a cinesina-KIF1B	AD
CMT2A	1p36.2	GTPase transmembrana MFN2	AD
CMT2B	3q21	Proteína relacionada a Ras Rab-7	AD
CMT2B1	1q21.2	Laminina A/C	AR
CMT2B2	19q13.3	NI	AR
CMT2C	12q23-q24	NI	AD
CMT2D	7p15	Sintetase do RNA-t de glicina	AD
CMT2E	8p21	Neurofilamento de cadeia leve	AD
CMT2F	7q	Proteína de choque térmico beta 1	AD
CMT2G	12q12-q13.3	NI	AD
CMT2H	8q21	NI	AR
CMT2I/J	1q22	Proteína P ₀ da mielina	AD
CMT2K	8q13-q21.1	Proteína associada à diferenciação induzida por gangliosídeo 1	AR
CMT2L	12q24	NI	AD

Notas: CMT: Charcot-Marie-Tooth; NI: não identificado; AD: autossômica dominante; AR: autossômica recessiva.

A CMT inicia geralmente nas duas primeiras décadas de vida e mostra uma lenta progressão ao longo de décadas, sendo mais predominante o comprometimento motor, ocorrendo mais acentuadamente nas extremidades inferiores no sentido proximal para distal (12)

Os sinais surgem nos pés e progredem para as mãos (13). A fraqueza dos dorsiflexores do tornozelo é a primeira manifestação clínica de CMT e contribui para deformidades que se desenvolvem com arcos elevados determinando marcha escarvante em virtude da queda dos mesmos (pé cavo), dedos em martelo, fraqueza da musculatura intrínseca e déficit funcional dos membros inferiores. A atrofia muscular verificada na musculatura da perna forma um padrão determinado como garrafa de champanhe invertida (14).

O déficit motor leva a amiotrofia distal bilateral simétrica afetando a musculatura do pé e do terço inferior da coxa, ocasionando deformidades e escolioses, além de déficits na marcha (15).

Posteriormente, as mãos podem ser acometidas e em seguida, os antebraços (16). As alterações sensitivas podem estar presentes e, quando ocorrem, costumam ser: câimbras, parestesias, discreta hipoestesia distal, (táctil, dolorosa e/ou vibratória), e os reflexos são diminuídos ou abolidos, como o de aquileu e patelar (17).

Tremores nas mãos, câimbras, calosidades nos pés e acrocianose podem aparecer sendo, a severidade dos sintomas associados à doença variada, mesmo em um grau de parentesco próximo acometido da doença de CMT (18).

CASO CLÍNICO

Paciente L.G.F, masculino, 41 anos de idade, atendido em consulta médica no dia 12 de janeiro de 2018 com queixas de fadiga em membros inferiores mais evidenciada em corrida e, baixa massa muscular em panturrilhas simetricamente. Ao exame físico observou-se peso de 88 Kg, altura de 1.76 m, PA = 120 X 70 (deitado), IMC= 28,40 Kg/m², % gordura corporal = 24,2%.

Foi observado também curvatura dos pés pronunciada (pés cavus), artelhos em martelo e pernas com aspecto de “taça de champanhe invertida” (Figura 1).

Figura 1. Pé cavo e dedos em martelo - doença de CMT.



A Eletro-neuromiografia (ENMG) apresentou condução motora do nervo mediano abaixo de 38 m/s (compatível com doença desmielinizante).

Paciente orientado a realizar acompanhamento fisioterápico e orientação dietética, no sentido de manutenção da qualidade de vida.

DISCUSSÃO

A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é uma doença predominantemente de nervos periféricos, em que as alterações motoras prevalecem. Observa-se quadro de fraqueza inicial na porção distal dos membros inferiores, com evolução lenta nos primeiros anos da doença (19). A fraqueza muscular relatada pelos indivíduos acometidos por CMT é expressada como dificuldade para correr, escalar e saltar repetidamente (20).

Presença de “pés cavus”, é o sinal clínico mais sugestivo de CMT, causado provavelmente pela fraqueza e atrofia do grupo muscular distal inervado pelo nervo peroneal (21).

O pé cavo é caracterizado por arco longitudinal medial, excessivamente alto, acarretando uma posição equina do antepé em relação ao retropé (22). O flexor longo dos dedos também atua aduzindo o antepé (23) e; a desnervação, atrofia, fibrose e encurtamento dos músculos plantares curtos do pé e contratura secundária da fásia plantar contribuem para o aumento e rigidez da deformidade em cavo do pé (22,23).

A deformidade dos dedos em martelo ocorre devido à fraqueza dos músculos lumbricais e do extensor longo dos dedos, associada à força preservada do flexor longo dos dedos (22).

Posteriormente surge acometimento das extremidades superiores caracterizado por atrofia da musculatura interóssea, da eminência tenar, e hipotênar (23). As alterações sensitivas podem estar presentes e, quando ocorrem, costumam ser: cainbras, parestesias, discreta hipoestesia distal, (táctil, dolorosa e/ou vibratória), e os reflexos são diminuídos ou abolidos, como o de aquileu e patelar (24,25).

Não existe atualmente cura para a doença de Charcot-Marie-Tooth, sendo a fisioterapia uma parte importante do tratamento (24).

A fisioterapia visa manter a marcha segura e efetiva do paciente, minimizar as manifestações da doença e, promover a manutenção de uma adequada qualidade de vida destes pacientes evitando a incapacidade funcional (23, 24).

REFERÊNCIAS

1. PIRES, C.A.; BORGHETTI, V.H.S.; ZAFFARI, A.; GIACOMINI, F.L.; GRUTZMACHER, E.L.; FERRABONE, J.L.G. Doença de Charcot-Marie-Tooth. Rev Med Hosp São Vicente de Paulo 1998; 10:79-81.
2. BUTEICĂ, E.; ROULESCU, E.; STĂNOIU, B.; BURADA, F.; STĂNOIU, C.; ZĂVĂLEANU, M. Charcot-Marie-Tooth disease. Rom J Morphol Embryol 2008;49:115-9.
3. AHO, T.R.; WALLACE, R.C.; PITT, A.M.; et al. Charcot-Marie-Tooth disease: extensive cranial nerve involvement on CT and MR imaging. Am. J. Neuroradiol. 2004, 25:494-7.
4. CALIA, L.C.; ANNES, M. Afecções neurológicas periféricas. In: Levy JA, Oliveira ASB. Reabilitação em doenças neurológicas: guia terapêutico prático. São Paulo: Atheneu 2003, 263p.
5. NICHOLSON, G.A. The dominantly inherited motor and sensory neuropathies: clinical and molecular advances. Muscle Nerve. 2006; 33(5):589-97.
6. SPINOSA, M.R.; PROGIDA, C.; De LUCA, A.; COLUCCI, A.M.; ALIFANO, P.; BUCCI, C. Functional characterization of Rab7 mutant proteins associated with Charcot-Marie-Tooth type 2B disease. J Neurosci 2008;28:1640-8.
7. BARISIC, N.; CLAEYS, K.G.; SIROTKOVIC-SKERLEV, M.; LÖFGREN, A.; NELIS, E.; DE JONGHE, P.; TIMMERMAN, V. Charcot-Marie-Tooth disease: a Clinic-genetic confrontation. Ann Hum Genet. 2008; 72(Pt3):416-41.
8. SHY, M.E. Charcot-Marie-Tooth disease: an update. Curr Opin Neurol 2004;17:579-85.
9. KLEIN, C.J.; DICK, P.J. Genetic testing in inherited peripheral neuropathies. Journal of Peripheral Nervous System. 2005; 10:77-84.
10. FREITAS, M.R.G.; NASCIMENTO, O.J.M.; FREITAS, G.R. Doença de Charcot-Marie-Tooth: epidemiologia, genética e fisiopatogenia. Rev Bras Neurol 1995, 31: 11-21.
11. SILVA, D.L.; et al. Aspectos Clínicos Otorrinolológicos da Doença de Charcot-Marie-Tooth. Arq. Int.Otorrinol. São Paulo, v.11, n.4, p. 472-467, 2007.
12. BURNS, J.; RAYMOND, J.; OUVRIER, R. Feasibility of foot and strength training in childhood Charcot-Marie-Tooth disease. Neuromuscular Disorders, V.19, p. 818-821, 2009.
13. PIANTINO, J.A.; TORRES, A. Myoclonic seizures in a patient with Charcot-Marie-tooth disease. Pediatr Neurol 2007. 36:118-20.
14. MATOS, A.; GERALDO, A.; CERQUEIRA, R.; LAMEIRAS, L.; GABRIEL, H.; FERNANDES, A.R.; et al. Charcot Marie Tooth ligada ao X por deleção do gene da Cx32- primeiro caso português. Rev Sinapse 2007;4:92-3.
15. DETMER, S.A.; CLEVELAND, D.W.; CHAN, D.C. Hindlimb gait defects due to motor axon loss and reduced distal muscles in a transgenic mouse model of Charcot-Marie-Tooth type 2A. Hum Mol Genet 2008;17:367-75.
16. PADUA, L.; et al. Natural history of CMT1A including QoL: A 2-year prospective study. Neuromuscular Disorders, v.18, p.199-203, 2008.
17. JANI-ACSADI, A.; KRAJEWSKI, K.; SHY, M.E. Charcot-Marie-Tooth neuropathies: diagnosis and management. Semin Neurol 2008;28:185-94.
18. HARDING, A.E.; THOMAS, P.K. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. Brain. 1980;103, 259-280.

18. MILLER, J.R.; MCALISTER, J.E. Charcot-Marie-Tooth disease type 1^a with a Pes Planovalgus Foot Type: A case Report. *The Journal of Foot & Ankle Surgery*, n.48, v.2, p.208-214, 2009.
19. MUGLIA, M.; et al. Clinical and genetic study of a large Charcot-Marie-Tooth type 2 family from southern Italy. *Neurology*. 2001;56:100-103.
20. VINCI, P.; SERRAO, M.; PIERELLI, F.; SANDRINI, G.; SANTILLI, V. Lower limb manual muscle testing in the early stages of Charcot-Marie-Tooth disease type 1^a. *Funct Neurol*. 2006;21(3): 159-63.
21. SABIR, M.; LITTLE, D. Pathogenesis of pes cavus in Charcot-Marie-Tooth disease. *Clin Orthop Relat Res*. V.175, p.173-8, 1983.
22. HOLMES, J.R.; HANSEN, S.T. Foot and ankle manifestations of Charcot-Marie-Tooth disease. *Foot Ankle*. V.14, n.8, p.476-86, 1993.
23. STOKES, M. Neurologia para fisioterapeutas. In: NICKLIN, J. Distúrbios nervosos II: Polineuropatias. São Paulo: Premier 2000, p. 201-13
24. ZANOTELLI, E . Doenças neuromusculares. In: FERNADES, A.C.; RAMOS, A.C.R.; CASALIS, M.E.P.; HEBERT, S.K. AACD Medicina e reabilitação: princípios e prática. São Paulo: Artes Médicas 2007, p.120-1.
25. JANI-ACSADI, A.; KRAJEWSKI, K.; SHY, M.E. Charcot-Marie-Tooth neuropathies: diagnosis and management. *Semin Neurol* 2008;28:185-94.