

# BMJ Best Practice

## Doença de Charcot-Marie-Tooth

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Mar 09, 2018

# Tabela de Conteúdos

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Resumo</b>                          | <b>3</b>  |
| <b>Fundamentos</b>                     | <b>4</b>  |
| Definição                              | 4         |
| Epidemiologia                          | 4         |
| Etiologia                              | 4         |
| Fisiopatologia                         | 5         |
| Classificação                          | 5         |
| <b>Prevenção</b>                       | <b>7</b>  |
| Prevenção primária                     | 7         |
| Rastreamento                           | 7         |
| <b>Diagnóstico</b>                     | <b>9</b>  |
| Caso clínico                           | 9         |
| Abordagem passo a passo do diagnóstico | 10        |
| Fatores de risco                       | 14        |
| Anamnese e exame físico                | 14        |
| Exames diagnóstico                     | 17        |
| Diagnóstico diferencial                | 18        |
| <b>Tratamento</b>                      | <b>21</b> |
| Abordagem passo a passo do tratamento  | 21        |
| Visão geral do tratamento              | 22        |
| Opções de tratamento                   | 23        |
| Novidades                              | 26        |
| <b>Acompanhamento</b>                  | <b>27</b> |
| Recomendações                          | 27        |
| Complicações                           | 27        |
| Prognóstico                            | 28        |
| <b>Diretrizes</b>                      | <b>29</b> |
| Diretrizes de diagnóstico              | 29        |
| <b>Recursos online</b>                 | <b>30</b> |
| <b>Referências</b>                     | <b>31</b> |
| <b>Imagens</b>                         | <b>34</b> |
| <b>Aviso legal</b>                     | <b>38</b> |

## Resumo

- ◇ Engloba um grupo de neuropatias periféricas hereditárias com diferentes anormalidades genéticas.
- ◇ A ausência de história familiar não elimina a possibilidade da doença.
- ◇ As características principais incluem falta de coordenação na infância, tornozelos fracos, alterações simétricas da condução nervosa e marcha em steppage (levantamento excessivo das pernas para liberar os pododáctilos).
- ◇ Pés cavos (arcos dos pés muito elevados com pododáctilos em martelo) e atrofia distal das mãos e pernas são característicos.
- ◇ Deve-se levar em consideração a realização de um teste genético.
- ◇ Tratamentos adequados de reabilitação e com órteses podem manter os pacientes com alta capacidade funcional.

## Definição

A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT), também conhecida como neuropatia motora e sensorial hereditária (HMSN), engloba a maioria das neuropatias periféricas hereditárias. Geralmente, tanto os nervos motores quanto sensoriais são afetados, com alterações simétricas observadas em estudos de condução nervosa. As conduções nervosas podem ser desmielinizantes (velocidade <38 m/segundo no nervo ulnar), axonais (amplitudes reduzidas com velocidade >38 m/segundo) ou ter características de ambas. A CMT é uma doença geneticamente heterogênea, com mais de 90 genes e loci reconhecidos como causadores da doença quando mutados.

## Epidemiologia

A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é a doença neurológica hereditária mais comum, afetando 1 em cada 2500 pessoas.[1] A doença afeta pessoas de todas as idades, gêneros e etnias, e a prevalência é constante no mundo inteiro. O subtipo mais comum de CMT é o tipo 1A (CMT1A) devido a uma duplicação de PMP22 no cromossomo 17, que representa 50% de todos os casos e 70% de todos os casos desmielinizantes (CMT tipo 1), ocasionando a prevalência de 1 em cada 5000 pessoas.[2] O segundo subtipo mais comum é o tipo 1X (CMT1X) devido a mutações de GJB1 (conexina 32), que representa aproximadamente 10% de todos os casos e 20% dos pacientes com conduções desmielinizantes nos quais a duplicação CMT1A já tenha sido excluída. O subtipo mais comum de CMT axonal (CMT tipo 2) é o tipo 2A (CMT2A) devido a mutações na mitofusina e, daqueles com CMT tipo 2 (CMT2), de 20% a 25% terão CMT2A.[3] As mutações recessivas (CMT tipo 4) representam de 5% a 10% de todos os casos, mas podem chegar a 50% dos pacientes com pais consanguíneos.[4] A neuropatia hereditária com predisposição a paralisias por pressão (NHPP) devida à deleção do PMP22 tem uma prevalência de pelo menos 16 por 100,000, embora suas características sutis sugiram que ela seja subdiagnosticada.[5] Um estudo descobriu que a NHPP representava cerca de 6% de todos os casos de CMT.[6]

## Etiologia

A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é uma doença genética, e não há outros fatores de risco conhecidos para seu desenvolvimento além da história familiar. O risco de transmitir a doença para a próxima geração é diferente de acordo com os padrões de herança do subtipo de CMT. Em formas autossômicas dominantes (CMT tipos 1 [CMT1] e 2 [CMT2]), um dos pais com a anomalia genética é o suficiente para transmitir a doença, e cada criança tem 50% de chances de herdá-la. Em formas autossômicas recessivas (CMT tipo 4 [CMT4]), ambos os pais carregam a mutação genética, mas não apresentam manifestações clínicas da doença já que têm uma cópia funcional do gene. Nesses casos, cada criança tem 25% de chances de ter a doença, 50% de chances de ser portadora e 25% de chances de herdar 2 cópias funcionais do gene e ser um não portador não afetado. Mulheres com uma forma de CMT ligada ao cromossomo X têm 50% de chance de transmitir a doença, enquanto homens com a mesma condição têm 100% de chance de transmitir a doença para as filhas, mas 0% de chance de passá-la aos filhos.

A CMT é uma doença geneticamente heterogênea, com mais de 90 genes e loci reconhecidos como causadores da doença quando mutados. O subtipo mais comum é o tipo 1A (CMT1A), causado por uma duplicação do gene PMP22. O segundo subtipo mais comum é o tipo 1X (CMT1X), causado por uma mutação do gene GJB1. O subtipo mais comum de CMT axonal (CMT tipo 2) é o tipo 2A (CMT2A), causado por mutações do gene MFN2, e a CMT tipo 4 é causada por mutações recessivas. A mutação recíproca

em CMT1A, uma deleção do gene PMP22, causa neuropatia hereditária com predisposição a paralisias por pressão (NHPP) e é o terceiro tipo mais comum de CMT no geral.[6]

## Fisiopatologia

A fisiopatologia dos diferentes transtornos que envolvem a doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) varia de acordo com a anomalia genética específica. As mutações genéticas que afetam primariamente a célula de Schwann e a mielina causam a CMT desmielinizante (CMT tipo 1), enquanto aquelas que afetam os axônios causam a CMT axonal (CMT tipo 2). A incapacidade clínica se correlaciona principalmente com a perda axonal. A pesquisa é focada no entendimento da interação entre a célula de Schwann e o axônio.

## Classificação

### Subtipos da doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

#### CMT tipo 1 (CMT1)

- Autossômica dominante com velocidade de condução nervosa reduzida, mostrando desmielinização

#### CMT tipo 2 (CMT2)

- Herança autossômica dominante com velocidade de condução nervosa normal e amplitudes reduzidas, mostrando degeneração axonal

#### CMT tipo 4 (CMT4)

- Herança autossômica recessiva, independentemente das características do estudo de condução nervosa

#### CMT tipo X

- Herança ligada ao cromossomo X, independentemente das características do estudo de condução nervosa

#### CMT tipo 6 (CMT6)

- Os casos de CMT tipo 2A (CMT2A) associados à atrofia do nervo óptico são conhecidos por alguns especialistas como CMT tipo 6 (CMT6)

#### CMT intermediária dominante (CMTDI)

- Herança autossômica dominante, com velocidade de condução nervosa medianamente reduzida de 30-45 m/segundo nos nervos ulnar e mediano

#### Neuropatia motora hereditária (NMH)

- Somente achados de uma neuropatia motora hereditária, com pouco ou nenhum envolvimento sensorial

#### Neuropatia sensorial hereditária (NSH)

- Sinais e sintomas sensoriais evidenciados de maneira forte e predominante, com deficit motor leve

### Neuropatias sensoriais e autonômicas hereditárias (NSAH)

- Sinais e sintomas puramente ou predominantemente sensoriais e autonômicos

### Neuropatia hereditária com predisposição a paralisia por pressão (NHPP)

- Sintomas sensoriais e motores temporários após leve compressão ou alongamento de um nervo.

## Prevenção primária

A prevenção primária só pode ser realizada através do diagnóstico genético pré-implantacional e pré-natal em casais com uma mutação genética reconhecida. Entretanto, caso essa seja a escolha da família, o aconselhamento genético é necessário para todas as famílias que considerem essas opções. Deve-se enfatizar que a maioria das pessoas com essa doença é capaz de deambular independentemente e levar vidas plenas e produtivas.

## Rastreamento

Embora a doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) seja uma doença relativamente comum, afetando 1 em cada 2500 pessoas, não há programas de rastreamento na população geral. Adultos em risco devido a um resultado positivo de história familiar podem ser testados, mas o rastreamento de indivíduos assintomáticos só deve ser realizado após o aconselhamento genético para que se tome uma decisão informada com relação ao teste.

### Estudos de condução nervosa

O rastreamento de um indivíduo em risco com o teste de um único nervo é possível para algumas formas de CMT. Por exemplo, em CMT tipo 1A (CMT1A), se o teste genético de um membro da família mostrar uma duplicação do gene PMP22, pode-se medir a velocidade de somente um nervo motor (por exemplo, nervo mediano ou ulnar) do paciente. Se a velocidade estiver muito devagar, isso representa uma forte indicação de CMT1A, enquanto se estiver normal, isso exclui a possibilidade de CMT1A. No caso de outras formas da doença, as conduções irregulares podem ser somente sugestivas, e o teste genético pode ser necessário.

### Teste genético

Após o paciente ser diagnosticado com CMT, e uma mutação específica identificada, outros membros da família podem ser testados para a mesma mutação. A mutação deve ser a mesma na família inteira.

O teste genético pode ser considerado caso o indivíduo esteja interessado em planejamento familiar, informação da história natural ou inclusão em ensaios clínicos. Os medicamentos quimioterápicos neurotóxicos (por exemplo, paclitaxel, cisplatina e vincristina) podem ocasionar neuropatia grave e devem ser evitados na CMT. Consequentemente, se um paciente em risco de CMT for diagnosticado com câncer, pode ser recomendável realizar um teste genético para se determinar o risco de exacerbar a neuropatia.

Nem todos os indivíduos desejam fazer o teste genético. O teste é sempre opcional, e os pacientes só devem realizá-lo após serem informados das implicações. É importante observar que, nos EUA, pode ser difícil ou quase impossível obter seguros de vida, de invalidez e de cuidados de longa permanência se a pessoa for assintomática mas tiver um teste genético positivo, o que indica que a doença aparecerá no futuro. Os resultados do teste provavelmente terão um impacto emocional no paciente, seja culpando os pais por transmitir a doença ou se sentindo culpado por passá-la a um filho. Embora o teste genético tenha se tornado menos caro, alguns sistemas públicos/seguros podem não cobrir os custos; isso sempre deve ser verificado antes de se solicitar o teste. Os conselheiros genéticos têm conhecimento sobre o processo e devem ser consultados sempre que possível, tanto com relação ao teste genético quanto para fornecer informação e apoio ao paciente com história familiar ou sinais de uma doença genética.

## Rastreamento de menores de idade

Indivíduos menores de idade assintomáticos não devem passar por testagem genética ou estudos de condução nervosa sem que antes isso seja cuidadosamente considerado e discutido com um médico, enfermeiro ou conselheiro genético.<sup>[14]</sup> Isso se deve às consequências sociais e psicológicas. Uma vez que não há tratamento para a CMT no momento, realizar o teste em menores de idade pode não oferecer benefício clínico significativo. Entretanto, se uma criança for sintomática e necessitar de tratamento e órteses, é recomendável obter um diagnóstico definitivo da CMT. Isso também elimina testagens desnecessárias para outras doenças, e ajuda os pais a fazerem os planejamentos necessários.



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 45 anos de idade se apresenta com marcha em steppage bilateral (levantamento excessivo das pernas para liberar os pododáctilos), dormência nos pés e dificuldade com botões. Tem história de parto normal e alcançou os marcos motores iniciais em tempo. Começou a andar aos 13 meses e se notou que andava na "ponta dos pés". Quando criança, ficava do meio para trás nas corridas com os colegas e nunca pôde patinar no gelo por causa dos tornozelos fracos. Começou a notar problemas ao caminhar aos vinte e poucos anos, tropeçando frequentemente e caindo uma vez por mês, e passou a ter problemas nas mãos nos últimos 5 anos. Estudos de condução nervosa mostram desaceleração simétrica dos nervos para 23 m/segundo (normal >50 m/segundo) com amplitudes levemente reduzidas e latências distais prolongadas. Respostas sensoriais ausentes. Notou-se que seu pai tinha os mesmos sintomas, e o teste genético mostra uma duplicação do gene PMP22, fornecendo um diagnóstico de doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (CMT1A).

### Caso clínico #2

Uma mulher de 30 anos de idade se apresenta com fragilidade intensa nas pernas e fraqueza na porção distal dos braços. Tem história de parto normal e alcançou os marcos motores iniciais em tempo. Começou a ter problemas com pé pendente e quedas nos anos pré-escolares e escolares. O pé pendente e a fraqueza nos músculos proximais progrediram através da adolescência até que se tornou muito difícil subir escadas. Solicitou uma cadeira de rodas para deambulação primária aos 20 anos de idade. No exame físico, as mãos estão atrofiadas e há contraturas, causando uma aparência de "garras", e a fraqueza se estende em direção proximal. O exame sensorial é predominantemente normal. Os estudos de condução nervosa não mostram respostas sensoriais ou motoras. Entretanto, ela trouxe exames do período da infância que mostram velocidades normais de condução e amplitudes intensamente reduzidas, indicando degeneração axonal. Não há história familiar de fraqueza ou neuropatia. O teste genético revela uma mutação no gene MFN2, fornecendo um diagnóstico de doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2A (CMT2A).

## Outras apresentações

As características mais comuns de doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) são fraqueza e atrofia da perna e pé. Pés com arcos levantados e pododáctilos em martelo (pés cavos) são comuns, mas não patognômicos. A maioria dos pacientes tem dificuldades para andar, torce os tornozelos e bate os pés contra o chão ao caminhar. As características são normalmente simétricas, embora assimetrias possam acontecer ocasionalmente. A maioria dos pacientes retém a capacidade de deambular, embora possam precisar de órteses e outros aparelhos de apoio. Também existem casos graves. Crianças com marcos motores tardios, que nunca correram ou deambularam, têm um fenótipo grave de início precoce de CMT tipos 1, 2 e 4 (CMT1, CMT2 e CMT4) chamado síndrome de Dejerine-Sottas. A NHPP se apresenta com sintomas sensoriais e motores temporários após compressão leve ou alongamento de um nervo. Esses sintomas podem durar de semanas a meses e são geralmente assimétricos. Algumas formas de CMT são somente motoras ou sensoriais e são reconhecidas como neuropatia motora hereditária e neuropatia sensorial hereditária, respectivamente.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) tem diversas características típicas.[7] Os pacientes geralmente têm dificuldades com equilíbrio e fraqueza nos tornozelos desde a infância. Os reflexos tendinosos profundos estão geralmente ausentes ou diminuídos difusamente tanto nos membros inferiores quanto superiores, embora o local mais constante seja o tendão de Aquiles. Os estudos de condução nervosa mostrarão uma redução na velocidade, com amplitudes reduzidas e latências distais prolongadas na desmielinização em CMT tipo 1 (CMT1), ou amplitudes reduzidas com velocidades normais na presença de perda axonal em CMT tipo 2 (CMT2).

A presença de uma neuropatia periférica com uma história familiar positiva e/ou teste genético anormal tem valor diagnóstico. Quando não há história familiar de CMT e o teste genético para identificar a doença resulta negativo, é frequentemente difícil distinguir entre CMT e uma neuropatia inflamatória adquirida. Nessas situações, pode-se usar uma biópsia do nervo sural para identificar a presença de outros distúrbios em vez de CMT.

A gravidade da CMT pode ser determinada usando-se o Escore de Neuropatia para Charcot-Marie-Tooth (CMTNS), uma métrica validada de deterioração para pessoas com a doença.[8] O CMTNS foi atualizado em 2011, dando origem ao CMTNSv2, que diminuiu os efeitos-teto do CMTNS.[9] Em uma escala de 36 pontos que inclui os sintomas do paciente, achados clínicos e eletrofisiologia, uma pontuação de 0-10 representa danos leves, de 11-20 danos moderados e  $\geq 21$  danos graves.

### História clínica

Para determinar se uma pessoa tem CMT, é importante realizar uma anamnese completa, obtendo as histórias familiar, médica e de desenvolvimento detalhadas.

#### Características da apresentação

- As características mais comuns são fraqueza e atrofia da perna e do pé.

[Fig-1]

A maioria dos pacientes tem dificuldades para andar, torce os tornozelos e bate os pés contra o chão ao caminhar. Os nervos do músculo tibial anterior são preferencialmente afetados, causando fraqueza dos tornozelos e perda da habilidade de dorsiflexionar o pé.[7] As características são normalmente simétricas, embora assimetrias possam acontecer ocasionalmente.

- Os sintomas acontecem de forma comprimento-dependente, já que a maioria dos nervos distais se degenera (perda axonal) primeiro. Assim, os músculos mais distais são afetados primeiro, sendo os pés afetados antes dos tornozelos que, por sua vez, são afetados antes das mãos.[7] Sensações anormais, como perda de sensibilidade e queimação ou parestesia nas mãos e nos pés, geralmente começam nos pododáctilos e prosseguem em direção proximal ao longo do tempo.

[Fig-2]

[Fig-3]

- Crianças com marcos motores tardios, que nunca correram ou deambularam, têm um fenótipo grave de início precoce de CMT dos tipos 1, 2 e 4 (CMT1, CMT2 e CMT4) chamado síndrome de Dejerine-Sottas. A NHPP se apresenta com sintomas sensoriais e motores temporários após compressão leve ou alongamento de um nervo. Esses sintomas podem durar de semanas a meses e são geralmente assimétricos. A maioria dos pacientes com CMT tipo 2A (CMT2A) tem

fraqueza motora significativa nos anos pré-escolares e escolares e até os 20 anos terá perdido a capacidade de deambular, embora o comprometimento sensorial não seja afetado até mais tardiamente na evolução da doença. Esses pacientes também podem apresentar fraqueza muscular proximal. A curvatura da coluna (cifoesciose) pode ocorrer em alguns pacientes com CMT e é uma característica proeminente em algumas formas (por exemplo, CMT4C devido a mutações em SH3TC2).

#### História médica pregressa

- As questões principais sobre a história do desenvolvimento incluem dificuldades com o equilíbrio ou patinação na infância e problemas em achar sapatos confortáveis devido aos pés com arcos elevados.
- Deve-se também observar a ocorrência de procedimentos cirúrgicos prévios nos pés e tornozelos. Transferências de tendão nos pés e alongamento dos tendões de Aquiles são cirurgias comuns realizadas por causa de tendões de Aquiles rígidos. Outras cirurgias incluem o realinhamento dos pododáctilos em martelo e a tríplice artrodese do tornozelo.

#### História familiar

- Como a CMT é uma neuropatia periférica hereditária, é importante obter a história familiar de pelo menos 3 gerações. A maioria dos pacientes tem história familiar da doença, e uma história familiar de neuropatia, pés cavos (arcos dos pés elevados com pododáctilos em martelo) ou marcha irregular é forte indício de uma doença hereditária, especialmente de CMT.
- É importante desenhar uma árvore genealógica e investigar ambos os lados da família por 3 gerações para determinar quem é afetado e qual é o padrão de herança presente. Deve-se fazer perguntas como “esse parente tinha/tem algum problema para andar, de equilíbrio, tropeços, quedas ou com as mãos ou sensações?”. Uma linhagem autossômica dominante terá pessoas afetadas em todas as gerações, e transmissão homem-a-homem pode estar presente. Linhagens ligadas ao cromossomo X não terão transmissão homem-a-homem, e os homens serão quase sempre afetados mais gravemente que as mulheres. Histórias autossômicas recessivas podem ter somente uma pessoa ou irmão afetado.
- A falta de história familiar não exclui o diagnóstico, já que mutações de novo são relativamente comuns.<sup>[10] [11]</sup> Há também variabilidades fenotípicas em que os pais ou outros membros da família podem não estar cientes de suas doenças, e casos recessivos podem estar presentes sem história familiar.

## Exame físico

O exame neurológico deve testar os nervos cranianos, força, sensação, reflexos, coordenação e deambulação.

- O exame dos nervos cranianos é geralmente normal. Alguns pacientes com CMT tipo 1B (CMT1B) apresentam anormalidades de constrição pupilar, e pacientes com CMT2A podem apresentar anormalidades do nervo óptico.
- Ataxia sensorial (isto é, desequilíbrio e falta de coordenação devido à perda de propriocepção) pode estar presente.
- Força reduzida nos músculos distais dos braços e pernas (por exemplo, musculatura intrínseca dos pés e das mãos, tibial anterior) com atrofia associada e eversão do pé enfraquecida. Essa

observação clínica indica uma doença do neurônio motor inferior comprimento-dependente. A força é geralmente mantida nos músculos proximais e no músculo gastrocnêmio.[7]

[Fig-2]

[Fig-1]

- A sensação que corresponde tanto às fibras nervosas sensoriais grandes quanto pequenas é diminuída ou ausente.[7] Há uma redução na sensibilidade à dor e na sensação de vibração, que é mais acentuada nos pododáctilos que nas regiões proximais.[7]
- Os reflexos tendinosos profundos estão difusamente ausentes (arreflexia) ou reduzidos (hiporreflexia).[7] A perda de reflexos pode ocorrer em qualquer doença que envolva danos aos nervos, mas a natureza difusa dos locais afetados não é típica de outras doenças.
- Pés com arcos elevados e pododáctilos em martelo (pés cavos) são comuns, mas não patognomônicos, já que os pés cavos podem ser observados em uma variedade de doenças e podem estar presentes sem um problema neurológico. Se os pés cavos forem associados à arreflexia, a probabilidade de CMT é alta. Os pés cavos resultam de um desequilíbrio muscular, tendo o tibial anterior e a musculatura intrínseca dos pés afetados, mas não o músculo gastrocnêmio. A tração mais forte do gastrocnêmio supera a tração mais fraca do tibial anterior, causando as deformidades estruturais do pé.[7]

[Fig-3]

- A avaliação da marcha revela a batida dos pés contra o chão ou a perda de um padrão calcanhar-pododáctilos, e pode ser que o paciente caminhe em marcha em steppage (levantamento excessivo das pernas para liberar os pododáctilos). A marcha digitígrada e a ausência de marcha sobre os calcanhares resultam de um tendão de Aquiles rígido devido ao comprometimento preferencial dos nervos do tibial anterior, ocasionando força insuficiente para levantar os pés durante a deambulação.[7] Os pacientes podem solicitar suportes bilaterais, como órteses tornozelo-pé, para deambular.

## Estudos de condução nervosa (ECN)

Deve-se considerar essa investigação para todos os pacientes com suspeita de neuropatia, porque ela pode confirmar o diagnóstico de uma polineuropatia e determinar se a doença é essencialmente motora, sensorial ou mista, e se ela afeta a mielina e a célula de Schwann ou o axônio. Deve-se estudar tanto os nervos sensoriais quanto os motores, embora deva ser observado que a interpretação dos resultados pode ser difícil, já que algumas formas de CMT apresentam apenas anormalidades leves nos ECN.

As anormalidades dos nervos são simétricas, com um grau similar de desaceleração ou redução de amplitude em todos os nervos testados, e as respostas dos nervos sensoriais estão geralmente ausentes. A desmielinização na CMT1 (incluindo a CMT tipo 1A [CMT1A]) é associada a velocidades de condução muito lentas de 15 a 38 m/segundo, respostas sensoriais ausentes ou reduzidas e latências distais prolongadas. A perda axonal na CMT2 (incluindo a CMT2A) é associada a amplitudes reduzidas (especialmente na CMT2A), mas com velocidades de condução relativamente normais de >38 m/segundo.

Na presença de atrofia extrema nos músculos distais, as respostas podem não ser identificáveis e pode ser necessário realizar os ECN em um músculo mais proximal que o usual.

## Teste genético

Há mais de 90 causas genéticas conhecidas, e nos Estados Unidos há testes comerciais disponíveis para mais de 50 delas.

Deve-se realizar o teste genético somente após um aconselhamento adequado. As justificativas para determinar a etiologia genética específica da doença incluem o conforto psicológico, o planejamento familiar, a habilidade de participar de ensaios clínicos e o fornecimento de mais conhecimento sobre a história natural do subtipo de CMT em particular. Essas considerações devem ser confrontadas com a discriminação em potencial no trabalho e no seguro, o custo para o paciente, o estigma associado a um diagnóstico genético e a dinâmica familiar.

Uma abordagem lógica baseada no teste de condução nervosa e no histórico genético pode otimizar o teste genético.[6] [12] Embora se saiba que mais de 90 genes possam ocasionar CMT quando mutados, cerca de 92% das pessoas com uma mutação identificável terão uma mutação em 1 dos 4 genes: PMP22 (duplicação ou deleção), GJB1, MPZ ou MFN2. Os fenótipos podem ajudar a definir o subtipo de CMT, usando-se a porção do nervo afetada (mielina ou axônio), a forma de herança (autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao cromossomo X) e a idade de início (primeira infância, infância, fase adulta).[6] Além disso, o teste genético pode ser otimizado baseado em números de prevalência. Pacientes com uma árvore genealógica mostrando uma mutação dominante ou transmissão homem-a-homem e sinais de desmielinização nos ECN devem ser testados para CMT tipo 1A (CMT1A), a forma mais comum de CMT desmielinizante. Se não houver duplicação do gene PMP22 indicativa de CMT1A, pode ser adequado testar outras doenças genéticas que afetem a mielina. Se houver possibilidade de uma doença ligada ao cromossomo X, é adequado testar para CMT tipo 1X (CMT1X) com mutações do gene GJB1. Uma mutação causativa do gene é identificada em aproximadamente 80% dos casos de CMT desmielinizante.[13] Pacientes com um padrão axonal nos ECN, com ou sem história familiar, devem ser testados para mutações no MFN2 causando CMT2A, a forma mais comum de CMT axonal.[11] Apenas 30% a 40% dos casos de CMT axonal apresentarão uma mutação identificável.

Os painéis de sequenciamento de nova geração possibilitam opções rápidas e baratas para testar dúzias de genes de uma vez. Esse tipo de teste é especialmente útil se o teste genético para as causas mais comuns de CMT tiver resultado negativo. Estudos de condução nervosa, história familiar e exame físico podem ajudar na interpretação de resultados de perfis extensos. Por exemplo, se uma variante for encontrada em um gene axonal, mas o paciente tiver CMT desmielinizante, é improvável que a variante do gene axonal seja causadora da doença. O sequenciamento do exoma está rapidamente se tornando mais econômico e útil em encontrar novos genes na CMT. Se uma pessoa tiver o teste genético negativo para as causas mais comuns de CMT, pode ser recomendável encaminhar o ácido desoxirribonucleico (DNA) do paciente e de outros membros da família afetados para pesquisa ou análise clínica do exoma.

Os relatórios de resultados devem ser interpretados com cuidado. A detecção de uma mutação genética conhecida, associada a uma forma de CMT hereditária dominante, é definitivamente a causa da doença. Entretanto, uma única mutação causadora de doença em um gene recessivo não pode ser a causa. As variações genéticas de significância incerta são geralmente mutações que alteram aminoácidos e que ainda não foram classificadas como causadoras de doenças ou benignas, geralmente só podendo ser interpretadas ao testar os pais e rastrear para verificar se a doença e a variante segregam-se juntas. É sempre apropriado ligar para o laboratório que realizou o teste para esclarecer e interpretar os resultados.

Recomenda-se consultar um especialista em uma clínica que atenda vários pacientes com CMT para fazer os testes mais eficientes e precisos. Muitos especialistas primeiro traçariam um perfil e depois fariam um sequenciamento do exoma, caso necessário.

## Fatores de risco

### Fortes

#### **história familiar de neuropatia, pés cavos (arcos dos pés elevados com pododáctilos em martelo) ou marcha irregular**

- A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é uma doença genética e não há outros fatores de risco conhecidos para seu desenvolvimento além da história familiar. O risco de transmitir a doença para a próxima geração é diferente de acordo com os padrões de herança do subtipo de CMT.
- Em formas autossômicas dominantes (principalmente tipos 1 [CMT1] e 2 [CMT2]), um dos pais com a anomalia genética é o suficiente para transmitir a doença, e cada criança tem 50% de chances de herdá-la. Em formas autossômicas recessivas (CMT4), ambos os pais carregam uma mutação genética, mas não apresentam manifestações clínicas da doença já que têm uma cópia funcional do gene. Nesses casos, cada criança tem 25% de chances de ter a doença, 50% de chances de ser portadora e 25% de chances de herdar 2 cópias funcionais do gene e ser um não portador não afetado.
- Mulheres com uma forma de CMT ligada ao cromossomo X têm 50% de chance de transmitir a doença, enquanto homens com a mesma condição têm 100% de chance de transmitir a doença para as filhas, mas 0% de chance de passá-la aos filhos.

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### **história familiar de neuropatia, pés cavos ou marcha irregular (comum)**

- A maioria dos pacientes tem história familiar da doença, e história familiar de neuropatia, pés cavos (arcos dos pés elevados com pododáctilos em martelo) ou marcha irregular é forte indício de uma doença hereditária, especialmente de doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT).
- A ausência de história familiar não exclui o diagnóstico.

#### **dificuldades para caminhar (comum)**

- As características mais comuns são fraqueza e atrofia da perna e do pé. A maioria dos pacientes tem dificuldades para andar, torce os tornozelos e bate os pés contra o chão ao caminhar.
- As características são normalmente simétricas, embora assimetrias possam acontecer ocasionalmente. A maioria dos pacientes retém a capacidade de deambular, embora possam precisar de órteses e outros aparelhos de apoio.

#### **pés cavos (comum)**

- Pés com arcos elevados e pododáctilos em martelo (pés cavos) são comuns, mas não patognomônicos, já que os pés cavos podem ser observados em uma variedade de doenças e podem estar presentes sem um problema neurológico. Se os pés cavos forem associados à arreflexia, a probabilidade de CMT é alta. Os pés cavos resultam de um desequilíbrio muscular, tendo o tibial



anterior e a musculatura intrínseca dos pés afetados, mas não o músculo gastrocnêmio. A tração mais forte do gastrocnêmio supera a tração mais fraca do tibial anterior, causando as deformidades estruturais do pé.[7]

[Fig-3]

### **marcha em steppage (comum)**

- A avaliação da marcha revela a batida dos pés contra o chão ou a perda de um padrão calcanhar-pododáctilos, e pode ser que o paciente caminhe em marcha em steppage (levantamento excessivo das pernas para liberar os pododáctilos).

### **arreflexia ou hiporreflexia difusa do tendão profundo (comum)**

- Os reflexos tendinosos profundos estão difusamente ausentes (arreflexia) ou reduzidos (hiporreflexia).[7] A perda de reflexos pode ocorrer em qualquer doença que envolva danos aos nervos, mas a natureza difusa dos locais afetados não é típica de outras doenças.

### **força muscular reduzida (comum)**

- Força reduzida nos músculos distais dos braços e pernas (por exemplo, musculatura intrínseca dos pés e das mãos, tibial anterior) com atrofia associada e eversão do pé enfraquecida. Essa observação clínica indica uma doença do neurônio motor inferior comprimento-dependente.
- Os nervos mais distais se degeneram (perda axonal) primeiro. Assim, os músculos mais distais são afetados primeiro, sendo os pés afetados antes dos tornozelos, que, por sua vez, são afetados antes das mãos. E, geralmente, a força é mantida nos músculos proximais e no músculo gastrocnêmio.[7]

[Fig-2]

[Fig-1]

### **sensação reduzida (comum)**

- A sensação que corresponde tanto às fibras nervosas sensoriais grandes quanto pequenas é diminuída ou ausente.[7] Há uma redução na sensibilidade à dor e na sensação de vibração, que é mais acentuada nos pododáctilos que nas regiões proximais.[7]

### **sintomas sensoriais temporários (incomum)**

- A NHPP se apresenta com sintomas sensoriais e motores temporários após compressão leve ou alongamento de um nervo. Esses sintomas podem durar de semanas a meses e são geralmente assimétricos.

### **sintomas motores temporários (incomum)**

- A NHPP se apresenta com sintomas sensoriais e motores temporários após compressão leve ou alongamento de um nervo. Esses sintomas podem durar de semanas a meses e são geralmente assimétricos.

## **Outros fatores de diagnóstico**

### **cirurgia prévia nos pés e tornozelos (comum)**

- Transferências de tendão nos pés são comuns devido a tendões de Aquiles rígidos. Outras cirurgias incluem o realinhamento dos pododáctilos em martelo e a trílice artrodese do tornozelo.

### **dificuldades de equilíbrio na infância (comum)**

- Pode haver uma história de dificuldades com o equilíbrio ou patinação na infância e problemas em achar sapatos confortáveis devido aos pés com arcos elevados.

### **fraqueza do tornozelo (comum)**

- Os nervos do músculo tibial anterior são preferencialmente afetados, causando fraqueza dos tornozelos e perda da habilidade de dorsiflexionar o pé.<sup>[7]</sup>

### **anormalidades sensoriais nas mãos e nos pés (comum)**

- Os nervos mais distais são afetados primeiro, e sensações anormais, como perda de sensibilidade e queimação ou parestesia nas mãos e nos pés, geralmente começam nos pododáctilos e prosseguem em direção proximal com o tempo.

### **marcha digitígrada (comum)**

- A marcha digitígrada e a ausência de marcha sobre os calcanhares resultam de um tendão de Aquiles rígido, que se deve ao comprometimento preferencial dos nervos do tibial anterior, ocasionando força insuficiente para levantar os pés durante a deambulação.<sup>[7]</sup>

### **marcos motores tardios sem deambulação (incomum)**

- Crianças com marcos motores tardios, que nunca correram ou deambularam, têm um fenótipo grave de início precoce de CMT tipos 1, 2 e 4 (CMT1, CMT2 e CMT4) chamado síndrome de Dejerine-Sottas.

### **ataxia sensorial (incomum)**

- Desequilíbrio e falta de coordenação devido à perda de propriocepção podem estar presentes.

### **cifoescoliose (incomum)**

- A curvatura da coluna (cifoescoliose) pode ocorrer em alguns pacientes com CMT e é uma característica proeminente em algumas formas (por exemplo, CMT4C devido a mutações em SH3TC2).



## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

| Exame  | Resultado   |
|--|---|
| <b>estudos de condução nervosa (ECN)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Deve-se considerar essa investigação para todos os pacientes com suspeita de neuropatia, porque ela pode confirmar o diagnóstico de uma polineuropatia e determinar se a doença afeta principalmente a mielina e a célula de Schwann ou o axônio (isto é, se a doença é essencialmente motora, sensorial ou mista). Deve-se estudar tanto os nervos sensoriais quanto os motores, embora a interpretação dos resultados possa ser difícil, já que alguns tipos de doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) apresentam apenas anormalidades leves nos ECN.</li><li>• As anormalidades dos nervos são simétricas, com um grau similar de desaceleração ou redução de amplitude em todos os nervos testados, e as respostas dos nervos sensoriais estão geralmente ausentes. A CMT tipo 1 (CMT1) é associada à desmielinização, e a CMT tipo 2 (CMT2) é associada à perda axonal.</li><li>• Na presença de atrofia extrema nos músculos distais, as respostas podem não ser identificáveis e pode ser necessário realizar os ECN em um músculo mais proximal que o usual.</li></ul> | <b>velocidades de condução de 15-38 m/segundo, respostas sensoriais ausentes ou reduzidas e latências distais prolongadas em desmielinização; amplitudes reduzidas e velocidades de condução normais (&gt;38 m/segundo) em perda axonal</b> |

## Exames a serem considerados

| Exame   | Resultado  |
|---|--|
| <b>teste genético</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes com uma árvore genealógica mostrando uma mutação dominante ou transmissão homem-a-homem e sinais de desmielinização nos ECN devem ser testados para CMT tipo 1A (CMT1A), a forma mais comum de CMT desmielinizante. Se não houver duplicação do gene PMP22 indicativa de CMT1A, pode ser adequado testar outras doenças genéticas que afetem a mielina. Se houver possibilidade de uma doença ligada ao cromossomo X, é adequado testar para CMT tipo 1X (CMT1X) com mutações do gene GJB1. Uma mutação causativa do gene é identificada em aproximadamente 80% dos casos de CMT desmielinizante.[13] Pacientes com um padrão axonal nos ECN, com ou sem história familiar, devem ser testados para CMT tipo 2A (CMT2A), o tipo mais comum de CMT axonal.[11] Apenas 30% a 40% dos casos de CMT axonal apresentarão uma mutação identificável. Se o paciente tiver um tipo de CMT desmielinizante, não é recomendável testar para as formas axonais da doença. O teste genético tem &gt;99% de sensibilidade para cada subtipo de CMT. A partir de agora, os painéis de sequenciamento de nova geração examinarão 30-90 genes associados à neuropatia hereditária de uma vez, de maneira relativamente rápida e econômica. Isso pode ser recomendável somente após o teste negativo para os genes acima. O sequenciamento do exoma está rapidamente se tornando mais econômico e útil em encontrar novos genes na CMT. Se uma pessoa tiver o teste genético negativo para as causas mais comuns de CMT, pode ser recomendável encaminhar o ácido desoxirribonucleico (DNA) do paciente e de outros membros da família afetados para pesquisa ou análise clínica do exoma.</li> </ul> | <b>mutação genética associada ao subtipo específico de CMT</b> |

## Diagnóstico diferencial

| Doença                      | Sinais/sintomas de diferenciação  | Exames de diferenciação  |
|-----------------------------|---|--|
| <b>Neuropatia diabética</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>A causa mais comum de neuropatia; normalmente observada em adultos.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Glicemia de jejum: <math>\geq 7</math> mmol/L (<math>\geq 126</math> mg/dL).</li> <li>Teste oral de tolerância à glicose: glicose pós-carga de 2 horas <math>\geq 11.1</math> mmol/L (<math>\geq 200</math> mg/dL).</li> <li>Corpos cetônicos no plasma ou cetonúria: nível médio ou alto</li> <li>HbA1c: <math>&gt; 42</math> mmol/mol (<math>&gt; 6\%</math>).</li> </ul> |

| Doença   | Sinais/sintomas de diferenciação   | Exames de diferenciação   |
|--|--|---|
| <b>Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polineuropatia simétrica envolvendo tanto os músculos distais quanto os proximais. Geralmente evolui mais rapidamente que a doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT), com um princípio agudo.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biópsia do nervo sural: pode mostrar inflamação em associação à desmielinização.</li> </ul>  |
| <b>Neuropatia periférica adquirida</b>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• As causas incluem toxinas, hipotireoidismo, deficiências vitamínicas e insuficiência renal.</li> <li>• Assim como na CMT, os reflexos tendinosos profundos estão difusamente ausentes ou reduzidos.</li> <li>• A linha do tempo a partir do início dos sintomas e a história médica pregressa ajudam a diferenciar essa doença de CMT.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigações e resultados dependentes da causa subjacente.</li> <li>• Glicemia de jejum: <math>\geq 7</math> mmol/L (<math>\geq 126</math> mg/dL) no diabetes mellitus.</li> <li>• Teste oral de tolerância à glicose: glicose pós-carga de 2 horas <math>\geq 11.1</math> mmol/L (<math>\geq 200</math> mg/dL) no diabetes mellitus.</li> <li>• Ureia e creatinina: pode mostrar comprometimento renal crônico.</li> <li>• Testes da função hepática: alterados na hepatite, ingestão tóxica.</li> <li>• Testes da função tireoidiana: hormônio estimulante da tireoide (TSH) elevado, tiroxina livre (T4) e tri-iodotironina livre (T3) reduzidas no hipotireoidismo.</li> <li>• Velocidade de hemossedimentação e proteína C-reativa: elevadas no lúpus eritematoso sistêmico, na mononeurite múltipla.</li> <li>• B12 sérica: reduzida na deficiência de vitamina B12.</li> </ul> |
| <b>Paraplegia espástica hereditária (PEH)</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinais de espasticidade, hiper-reflexia e Babinski são indicadores de uma lesão do neurônio motor superior. Manifestações do sistema nervoso central (SNC), incluindo sinais do neurônio motor superior, são incomuns na CMT.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste genético: mutações genéticas específicas reconhecidamente causadoras de PEH.</li> <li>• RNM: atrofia da medula espinhal, possível atrofia do córtex cerebral.</li> </ul>   |

| Doença                             | Sinais/sintomas de diferenciação  | Exames de diferenciação   |
|------------------------------------|---|---|
| <b>Degeneração espinocerebelar</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>A ataxia é um componente importante da sintomatologia, mas alguns pacientes têm uma neuropatia associada.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>RNM: degeneração espinocerebelar.</li></ul> |

## Abordagem passo a passo do tratamento

Embora não haja cura causal para a doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT), e o tratamento seja de suporte, há diversas recomendações de tratamento destinadas a ajudar pacientes com essa doença. Órteses adequadas e/ou cirurgia ortopédica nos pés podem possibilitar um aumento da mobilidade e independência.

### Fisioterapia e exercícios físicos

Exercícios de baixo impacto, como ciclismo e natação, bem como sessões de fisioterapia, aumentam a energia e reduzem a dor e a fadiga.[15] Adicionar um programa de alongamento, que pode incluir a ioga, permite uma maior amplitude de movimentos ao longo do tempo. A fisioterapia deve ter uma programação fixa à qual o paciente tenha facilidade de se adaptar e possa modificar conforme necessário.

### Terapia ocupacional

Com o tempo, os pacientes perdem a força dos músculos intrínsecos das mãos e podem desenvolver contraturas dos dedos. Assim, geralmente, torna-se necessário fazer modificações nas atividades da vida diária. Um terapeuta ocupacional pode fornecer uma variedade de ferramentas – como instrumentos de escrita, utensílios para comer, ganchos de botão e instrumentos para ajudar a colocar meias – para possibilitar um melhor funcionamento diário. O material da terapia ocupacional é ajustado às necessidades individuais do paciente e modificado conforme elas mudam ao longo do tempo.

### Órteses

Os pacientes de todas as idades devem ser avaliados para órteses adequadas. Um técnico em órteses alinha o retopé na posição neutra e então posiciona o antepé para que fique paralelo ao chão.[16] Uma vez alcançado o alinhamento adequado, os pacientes frequentemente percebem uma melhora na sua marcha e na postura, assim como redução da fadiga. O alinhamento dos pés também ajuda a reduzir a pressão sobre os tornozelos, joelhos, quadris e costas. Com boas órteses, a cirurgia ortopédica pode ser protelada ou sua necessidade completamente eliminada. As órteses podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes com CMT, e é importante que a órtese correta seja personalizada para cada paciente.

Os pacientes com CMT precisam de órteses com design mais forte que aqueles com pé pendente por outras causas. Recentemente, as órteses tornozelo-pé (OTP) de fibra de carbono têm sido usadas no lugar das OTPs de plástico tradicionais, já que são mais leves e proporcionam mais força e estabilidade. Os dispositivos OTP geralmente requerem um preenchimento de sapato para criar estabilidade lateral e fornecem um acolchoamento que permite que o pé repouse confortavelmente e seja apoiado. É importante consultar um técnico em órteses experiente. Embora as órteses tornozelo-pé (OTP) sejam mais baratas, muitos pacientes precisam de órteses personalizadas. As órteses desconfortáveis ou mal ajustadas não serão usadas, limitando a função do paciente. O outro fator que evita que as pessoas usem órteses é o fato de não gostarem de sua aparência, principalmente adolescentes. Para lidar com essa preocupação, é necessário realizar aconselhamento com a família.

Apesar de a imobilização noturna ser às vezes recomendada para aumentar a amplitude de movimentos do tornozelo, 2 estudos randomizados não encontraram benefícios estatisticamente significativos.[17] Esses estudos eram pequenos e usaram talas pré-fabricadas. Estudos futuros que analisam a eficácia de outras intervenções, como imobilização noturna removível seriada feita com moldes das pernas do paciente, podem ser necessários.

## Cirurgia ortopédica

As características musculoesqueléticas da CMT podem ser tão problemáticas quanto a fraqueza. Os pododáctilos em martelo e o arco do pé podem dificultar o uso de órteses. O arqueamento do pé para dentro ou para fora (deformidades equinovaro e equinovalgo) pode impedir que o pé fique reto no chão. Alguns pacientes vão precisar de cirurgia ortopédica em algum momento para corrigir as deformidades dos pés associadas à doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) ou por motivo de complicações secundárias, como artroplastia de joelho ou de quadril na osteoartrose. É importante consultar um cirurgião com experiência em pacientes com CMT, pois suas necessidades não costumam estar presentes em outras afecções.

Cirurgias comuns incluem as transferências de tendões, prolongamento do tendão de Aquiles e/ou realinhamento dos pododáctilos em martelo.[18] Essas cirurgias têm efeitos melhores em longo prazo que outros procedimentos, incluindo a tríplice artrodese, já que foi mostrado que ela se rompe com o tempo e causa dor subsequente à formação de artrite na articulação do tornozelo.

Deve-se ter em mente a natureza progressiva da CMT. A cirurgia nem sempre é corretiva e, mesmo que seja, o aspecto clínico em questão pode regredir no futuro.[19] Mesmo após a cirurgia, a maioria dos pacientes ainda precisará usar um OTP para deambulação.

## Tratamento do diabetes mellitus subjacente

Como já foi mostrado que o diabetes exacerba pelo menos um tipo de doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT), CMT1A,[20] é razoável admitir que ele também possa exacerbar outras formas da doença. Pacientes com diabetes que têm CMT1A e bom controle glicêmico se mostraram com comprometimento pior que pacientes com CMT1A sem diabetes, mas com comprometimento menor que pacientes com diabetes que têm CMT1A e controle glicêmico inadequado.[20]

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

| Em curso           |  | ( resumo ) |
|--------------------|--|------------|
| todos os pacientes |  |            |
| 1a                 | fisioterapia e exercícios físicos          |            |
| mais               | terapia ocupacional                        |            |
| adjunto            | órteses                                    |            |
| adjunto            | cirurgia ortopédica                        |            |
| adjunto            | tratamento do diabetes mellitus subjacente |            |

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Em curso

#### todos os pacientes

#### 1a fisioterapia e exercícios físicos

» Exercícios de baixo impacto, como ciclismo e natação, bem como sessões de fisioterapia, aumentam a energia e reduzem a dor e a fadiga.[15] Adicionar um programa de alongamento, que pode incluir a ioga, permite uma maior amplitude de movimentos ao longo do tempo. A fisioterapia deve ter uma programação fixa à qual o paciente tenha facilidade de se adaptar e possa modificar conforme necessário.

#### mais terapia ocupacional

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Com o tempo, os pacientes perdem a força dos músculos intrínsecos das mãos e podem desenvolver contraturas dos dedos. Assim, geralmente, torna-se necessário fazer modificações nas atividades da vida diária. Um terapeuta ocupacional pode fornecer uma variedade de ferramentas – como instrumentos de escrita, utensílios para comer, ganchos de botão e instrumentos para ajudar a colocar meias – para possibilitar um melhor funcionamento diário. O material da terapia ocupacional é ajustado às necessidades individuais do paciente e modificado conforme elas mudam ao longo do tempo.

#### adjunto órteses

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes de todas as idades devem ser avaliados para órteses adequadas. Um técnico em órteses alinha o retropé na posição neutra e então posiciona o antepé para que fique paralelo ao chão.[16] Uma vez realizado o alinhamento adequado, os pacientes frequentemente percebem uma melhora na sua marcha e na postura, assim como redução da fadiga. O alinhamento dos pés também ajuda a reduzir a pressão sobre os tornozelos, joelhos, quadris e costas. Órteses para o pé feitas sob medida de maneira adequada também demonstraram ajudar a aliviar a dor nos pés.[21] Com boas

## Em curso

órteses, a cirurgia ortopédica pode ser protelada ou sua necessidade completamente eliminada. As órteses podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes com CMT, e é importante que a órtese correta seja personalizada para cada paciente.

» Os pacientes com CMT precisam de órteses com design mais forte que aqueles com pé pendente por outras causas. Recentemente, órteses tornozelo-pé (OTP) de fibra de carbono têm sido usadas no lugar das OTPs de plástico tradicionais, já que são mais leves e proporcionam mais força e estabilidade. Os dispositivos OTP geralmente requerem um preenchimento de sapato para criar estabilidade lateral e fornecem um acolchoamento que permite que o pé repouse confortavelmente e com apoio. É importante consultar um técnico em órteses experiente. Embora as órteses tornozelo-pé (OTP) sejam mais baratas, muitos pacientes precisam de órteses personalizadas. As órteses desconfortáveis ou mal ajustadas não serão usadas, limitando a função do paciente. O outro fator que evita que as pessoas usem órteses é o fato de não gostarem de sua aparência, principalmente adolescentes. Para lidar com essa preocupação, é necessário realizar aconselhamento com a família.

**adjunto cirurgia ortopédica**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Alguns pacientes vão precisar de cirurgia ortopédica em algum momento para corrigir as deformidades dos pés associadas à doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) ou por motivo de complicações secundárias, como artroplastia de joelho ou de quadril na osteoartrite. É importante consultar um cirurgião com experiência em pacientes com CMT, pois suas necessidades não costumam estar presentes em outras afecções.

» Cirurgias comuns incluem as transferências de tendões, prolongamento do tendão de Aquiles e/ou realinhamento dos pododáctilos em martelo.[18] Essas cirurgias têm efeitos melhores em longo prazo que outros procedimentos, incluindo a tríplice artrodese, já que foi mostrado que ela se rompe com o tempo e causa dor subsequente à formação de artrite na articulação do tornozelo.

» Deve-se ter em mente a natureza progressiva da CMT. A cirurgia nem sempre é corretiva e, mesmo que seja, o aspecto clínico em



## Em curso

questão pode regredir no futuro.[19] Mesmo após a cirurgia, a maioria dos pacientes ainda precisará usar uma órtese tornozelo-pé para deambulação.

**adjunto tratamento do diabetes mellitus subjacente**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Como já foi mostrado que o diabetes exacerba pelo menos um tipo de doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT), CMT1A,[20] é razoável admitir que ele também possa exacerbar outras formas da doença.

» Pacientes com diabetes que têm CMT1A e bom controle glicêmico se mostraram com comprometimento pior que pacientes com CMT1A sem diabetes, mas com comprometimento menor que pacientes com diabetes que têm CMT1A e controle glicêmico inadequado.[20]

## Novidades

### PXT-3003 (baclofeno/naltrexona/sorbitol)

O PXT-3003 está sendo investigado para o tratamento de CMT1A. Esse composto combina três medicamentos atualmente aprovados para outras indicações: baclofeno, naltrexona e sorbitol.<sup>[22]</sup> Ensaios pré-clínicos mostraram diminuição dos níveis de RNAm (ácido ribonucleico mensageiro) PMP22 em ratos transgênicos. Um ensaio clínico de tratamento de 80 pacientes com CMT1A revelou boa segurança/tolerabilidade do medicamento e alguma melhora em termos de resistência e função no grupo de altas doses, em comparação ao placebo. São necessários estudos adicionais para determinar se isso diminui a incapacidade das pessoas com CMT1A, e já há planos para realizar ensaios clínicos em um futuro próximo.<sup>[23]</sup>

### Oligonucleotídeo antissenso

Um estudo pré-clínico constatou que o oligonucleotídeo antissenso PMP22 (ASO) reverteu os fenótipos CMT1A em dois modelos animais CMT1A diferentes. Os ASOs são capazes de ligar RNAs específicos e bloquear a produção de proteínas relativas a esse DNA e RNA. Na CMT1A, há uma superexpressão de PMP22 e o ASO pode conseguir reduzir essa expressão. Embora possa demorar anos para se determinar se isso tem um efeito benéfico em pacientes com CMT1A, os ASOs podem potencialmente ser o primeiro tratamento que ataca diretamente a causa da doença e impede sua progressão.<sup>[24]</sup>

## Recomendações

### Monitoramento

Os pacientes devem receber acompanhamento a cada 1 a 2 anos para avaliar a evolução dos sintomas. A avaliação deve incluir um exame neurológico (usando o Escore de Neuropatia para doença de Charcot-Marie-Tooth [CMTNS]), eletrofisiologia (estudos de condução nervosa), aconselhamento genético e avaliação de reabilitação.<sup>[8] [9]</sup> Todos os pacientes com CMT devem ser examinados anualmente para evidências de diabetes e tratados imediatamente em caso de doença, já que o diabetes pode exacerbar os sintomas de CMT tipo 1A (CMT1A) e, possivelmente, dos outros tipos da doença.

As pesquisas sobre CMT são contínuas e novas atualizações e estudos são comuns. Os médicos devem estar cientes das atualizações e ser capazes de explicar as pesquisas ou os ensaios clínicos que possam ajudar o paciente.

### Instruções ao paciente

Os pacientes devem fazer uso de órteses adequadas para melhorar a deambulação. Exercícios de baixo impacto, como ciclismo e natação, bem como sessões de fisioterapia e ioga melhoram o bem-estar dos pacientes e a saúde do coração.

Os únicos medicamentos que reconhecidamente agravam os sintomas são os quimioterápicos neurotóxicos (por exemplo, paclitaxel, cisplatina e vincristina), que podem ocasionar paralisia aguda. O uso desses medicamentos deve ser discutido com um médico para comparar os riscos e benefícios.

A Associação dos Portadores de Charcot-Marie-Tooth (CMTA) é uma organização norte-americana ativa administrada por pacientes que fornece suporte e apoia pesquisas sobre a doença. Os pacientes podem assinar a newsletter ou se envolver de outras formas. [\[Charcot-Marie-Tooth Association \(CMTA\)\]](#)

## Complicações

| Complicações  | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| <b>osteoartrite</b>   | <b>longo prazo</b>  | <b>média</b>  |
| Devido à fraqueza dos tornozelos, pode-se desenvolver, ao longo dos anos, artrite degenerativa do tornozelo, joelho ou quadril, tornando-se necessárias as próteses de articulação.   |                     |               |
| <b>dor</b>  | <b>longo prazo</b>  | <b>média</b>  |
| A dor neuropática (queimação, parestesia, pontadas) pode ocorrer como resultado da neuropatia, enquanto as dores nos ossos e articulações podem ser resultantes da pressão nos pés. Também podem ocorrer câibras musculares e pernas inquietas.   |                     |               |
| A dor neuropática pode ser tratada com gabapentina, pregabalina, duloxetina e amitriptilina. Os adesivos de lidocaína tópica podem ajudar na dor localizada. Os analgésicos narcóticos devem ser considerados com precaução. As dores musculares, nos ossos e articulações requerem abordagens diferentes e devem ser tratadas adequadamente. |                     |               |

## Prognóstico

A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é uma doença progressiva, e os subtipos mostram evoluções diferentes. Os sintomas da doença não remitem e frequentemente pioram ao longo do tempo. Não há terapias eficazes, além das órteses e da cirurgia ortopédica corretiva, e não há cura.

### Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (CMT1A)

A CMT1A é o tipo mais comum de CMT e, assim sendo, tem dados consideráveis de história natural. Um estudo investigou a doença usando o Escore de Neuropatia para Charcot-Marie-Tooth (CMTNS) como uma métrica de dados longitudinais e descobriu que, como um grupo, a doença dos pacientes evoluiu a uma taxa de 0.7 ponto por ano, ocasionando uma diferença no comprometimento ao longo de um período de 2 anos.[25] Esse estudo também descobriu que pacientes com CMT1A sem doenças concomitantes, como diabetes ou um segundo tipo de CMT, raramente se tornam dependentes de cadeiras de rodas, com 95% mantendo a capacidade de deambular.

Os sintomas de CMT1A começam entre a primeira e a segunda décadas. Dispositivos ortóticos ou órteses tornozelo-pé são geralmente necessários dentro de 2 décadas a partir do início dos sintomas, e a cirurgia ortopédica pode se fazer necessária entre a primeira e a sexta década. Os sintomas evoluem de forma comprimento-dependente, sendo os pés afetados antes dos tornozelos, que, por sua vez, são afetados antes das mãos, e geralmente não há envolvimento do músculo proximal. É provável que os pacientes necessitem de órteses para a vida inteira e de assistência em relação à funcionalidade ao longo do tempo.

### Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2A (CMT2A)

A CMT2A é geralmente mais grave que a CMT1A. A maioria dos pacientes com CMT2A tem fraqueza motora significativa nos anos pré-escolares e escolares e até os 20 anos terá perdido a capacidade de deambular. O comprometimento sensorial não é afetado até mais tarde na evolução da doença. Pode ocorrer atrofia muscular grave das pernas e braços distais e fraqueza muscular proximal. Alguns casos de CMT2A são associados à atrofia do nervo óptico (conhecida como CMT tipo 6) e/ou insuficiência respiratória devido à fraqueza do diafragma, o que pode ocasionar morte prematura. Muitos tipos graves de CMT seguem essa evolução.

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Guidelines for the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: motoneuron, peripheral nerve and muscle disorders

**Publicado por:** European Academy of Neurology (European Federation of Neurological Societies)

**Última publicação em:** 2011

## Recursos online

1. [Charcot-Marie-Tooth Association \(CMTA\)](#) (*external link*)

## Artigos principais

- Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, et al. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol*. 2011 Jan;69(1):22-33.
- Shy M, Lupski JR, Chance PF, et al. The hereditary motor and sensory neuropathies: an overview of the clinical, genetic, electrophysiologic and pathologic features. In: Dyck PJ, ed. *Peripheral neuropathy*. Vol 2. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2005:1623-58.
- Shy ME, Blake J, Krajewski K, et al. Reliability and validity of the CMT neuropathy score as a measure of disability. *Neurology*. 2005 Apr 12;64(7):1209-14.
- England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Practice parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). *Neurology*. 2009 Jan 13;72(2):185-92. [Texto completo](#)
- Shy ME, Chen L, Swan ER, et al. Neuropathy progression in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Neurology*. 2008;70:378-383.

## Referências

1. Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clin Genet*. 1974;6(2):98-118.
2. Nelis E, Van Broeckhoven C, De Jonghe P, et al. Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a European collaborative study. *Eur J Hum Genet*. 1996;4(1):25-33.
3. Lawson VH, Graham BV, Flanigan KM. Clinical and electrophysiologic features of CMT2A with mutations in the mitofusin 2 gene. *Neurology*. 2005 Jul 26;65(2):197-204.
4. Dubourg O, Tardieu S, Birouk N, et al. The frequency of 17p11.2 duplication and Connexin 32 mutations in 282 Charcot-Marie-Tooth families in relation to the mode of inheritance and motor nerve conduction velocity. *Neuromuscul Disord*. 2001 Jul;11(5):458-63.
5. Meretoja P, Silander K, Kalimo H, et al. Epidemiology of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) in south western Finland. *Neuromuscul Disord*. 1997 Dec;7(8):529-32.
6. Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, et al. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol*. 2011 Jan;69(1):22-33.
7. Shy M, Lupski JR, Chance PF, et al. The hereditary motor and sensory neuropathies: an overview of the clinical, genetic, electrophysiologic and pathologic features. In: Dyck PJ, ed. *Peripheral neuropathy*. Vol 2. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2005:1623-58.
8. Shy ME, Blake J, Krajewski K, et al. Reliability and validity of the CMT neuropathy score as a measure of disability. *Neurology*. 2005 Apr 12;64(7):1209-14.

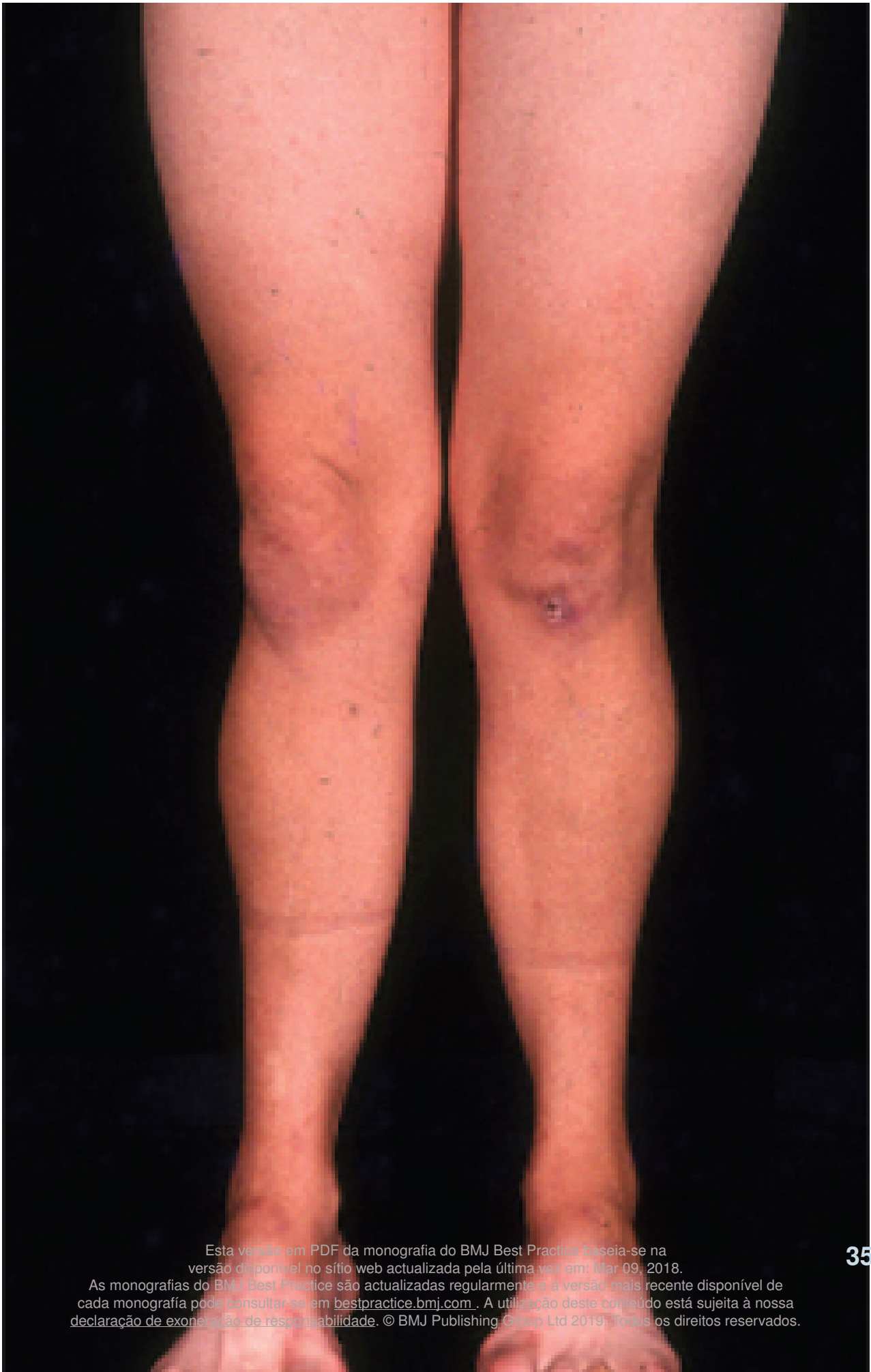
9. Murphy SM, Herrmann DN, McDermott MP, et al. Reliability of the CMT neuropathy score (second version) in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst*. 2011 Sep;16(3):191-8. [Texto completo](#)
10. Hoogendijk JE, Hensels GW, Gabreels-Festen AA, et al. De-novo mutation in hereditary motor and sensory neuropathy type 1. *Lancet*. 1992 May 2;339(8801):1081-2.
11. Chung KW, Kim SB, Park KD, et al. Early onset severe and late-onset mild Charcot-Marie-Tooth disease with mitofusin 2 (MFN2) mutations. *Brain*. 2006 Aug;129(Pt 8):2103-18. [Texto completo](#)
12. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Practice parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). *Neurology*. 2009 Jan 13;72(2):185-92. [Texto completo](#)
13. Szigeti K, Garcia CA, Lupski JR. Charcot Marie Tooth disease and related hereditary polyneuropathies: molecular diagnostics determine aspects of medical management. *Genet Med*. 2006 Feb;8(2):86-92.
14. Borry P, Stultiens L, Nys H, et al. Presymptomatic and predictive genetic testing in minors: a systematic review of guidelines and position papers. *Clin Genet*. 2006 Nov;70(5):374-81.
15. El Mhandi L, Millet GY, Calmels P, et al. Benefits of interval-training on fatigue and functional capacities in Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve*. 2008 May;37(5):601-10.
16. Karas MA, Hoy DJ. Compensatory midfoot dorsiflexion in the individual with heelcord tightness: implications for orthotic device designs. *JPO*. 2002;14:82-93. [Texto completo](#)
17. Rose KJ, Burns J, Wheeler DM, et al. Interventions for increasing ankle range of motion in patients with neuromuscular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(2):CD006973. [Texto completo](#)
18. Ward CM, Dolan LA, Bennett DL, et al. Long-term results of reconstruction for treatment of a flexible cavovarus foot in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 Dec;90(12):2631-42.
19. Guyton GP, Mann RA. The pathogenesis and surgical management of foot deformity in Charcot-Marie-Tooth disease. *Foot Ankle Clin*. 2000 Jun;5(2):317-26.
20. Sheth S, Francies K, Siskind CE, et al. Diabetes mellitus exacerbates motor and sensory impairment in CMT1A. *J Peripher Nerv Syst*. 2008 Dec;13(4):299-304.
21. Burns J, Landorf KB, Ryan MM, et al. Interventions for the prevention and treatment of pes cavus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD006154. [Texto completo](#)
22. Attarian S, Vallat JM, Magy L, et al. An exploratory randomised double-blind and placebo-controlled phase 2 study of a combination of baclofen, naltrexone, and sorbitol (PXT3003) in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Dec 18;9:199. [Texto completo](#)
23. ClinicalTrials.gov. Phase III trial assessing the efficacy and safety of PXT3003 in CMT1A patients (PLEO-CMT): NCT02579759. January 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)



24. Zhao HT, Damle S, Ikeda-Lee K, et al. PMP22 antisense oligonucleotides reverse Charcot-Marie-Tooth disease type 1A features in rodent models. J Clin Invest. 2018 Jan 2;128(1):359-68. [Texto completo](#)
25. Shy ME, Chen L, Swan ER, et al. Neuropathy progression in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Neurology. 2008;70:378-383.



## Imagens





**Figura 2:** Perda de massa muscular das mãos em paciente com doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (CMT1A)

Adaptado de Berciano J, Gallardo E, Garcia A, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication with severe paresis of the proximal lower limb muscles: a long-term follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Oct;77(10):1169-76



## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

| Estilo do BMJ Best Practice |        |
|-----------------------------|--------|
| Numerais de 5 dígitos       | 10,000 |
| Numerais de 4 dígitos       | 1000   |
| Numerais < 1                | 0.25   |

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Carly E. Siskind, MS, CGCL**

---

Clinical Assistant Professor (Affiliated)

Certified Genetic Counselor, Stanford Health Care, Stanford University, Stanford, CA

DIVULGAÇÕES: CES has been given honoraria by the Invitae Corporation for giving a webinar on CMT, and honoraria by the National Society of Genetic Counselors for giving a webinar on neuromuscular conditions. CES is an unpaid member of the Charcot-Marie-Tooth Association Advisory Board. CES has professional relationships with some authors of works found in this monograph.

#### **Richard A. Lewis, MD**

---

Professor of Neurology

Director, EMG Laboratory, Co-Director, Neuromuscular Clinic, Cedars-Sinai Hospital, Los Angeles, CA

DIVULGAÇÕES: RAL is a consultant for Pharnext (currently doing a clinical trial in Charcot-Marie-Tooth disease), CSL Behring, and Axelacare. He is on the Medical Advisory Board for GBS-CIDP Foundation, MGFA, and MGF of Ca. He has done expert testimony related to GBS, CIDP, and other neurologic disorders, and educational talks for AAN, AANEM, CSL Behring, and Optioncare. With the exception of Pharnext, none of these relationships are related to Charcot-Marie-Tooth disease. RAL is an author of a number of references cited in this monograph.

### // Colegas revisores:

#### **Pavel Seeman, MD, PhD**

---

Associate Professor (Doc)

Head of the DNA Laboratory, Department of Child Neurology, Second School of Medicine, Charles University, Prague, and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

DIVULGAÇÕES: PS declares that he has no competing interests.

#### **Kinga Szigeti, MD, PhD**

---

Assistant Professor

Department of Neurology and Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Neurosensory Center, Houston, TX

DIVULGAÇÕES: KS is an author of a reference cited in this monograph.