



Sociedad Neurológica Argentina  
Filial de la Federación Mundial  
de Neurología

# Neurología Argentina

[www.elsevier.es/neurolarg](http://www.elsevier.es/neurolarg)



## Caso clínico

# Neuropatía sensitivo-motora hereditaria tipo Russe en etnia gitana



Ana Castrillo\*, Amelia Mendoza, Lorena Caballero, Débora Cerdán, Fernanda Rodríguez, Patricia Gil, Julián Berrío y Jacinto Duarte

Sección de Neurología, Complejo Asistencial de Segovia, Segovia, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 12 de junio de 2022

Aceptado el 29 de marzo de 2024

On-line el 28 de mayo de 2024

#### Palabras clave:

Desmielinizante

Etnia gitana

Russe

#### Keywords:

Demyelinating

Gypsy ethnicity

Russe

### RESUMEN

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) es la neuropatía hereditaria más frecuente, con una prevalencia de 28,2 casos por cada 100.000 habitantes. Se trata de uno de los síndromes neurodegenerativos genéticamente más complejos, en el que se han descrito 31 genes patogénicos clonados. Las formas desmielinizantes con transmisión autosómica recesiva (AR) (CMT4) representan el 4% de la población europea con CMT, pero en países con alta consanguinidad, el porcentaje puede ser mayor. En pacientes de etnia gitana hay que considerar las 3 variantes patogénicas fundadoras que representan sus 3 variantes: CMT4D tipo Lom (variante patogénica NDRG1), CMT4G tipo Russe (variante patogénica HK1) y CMT4C (variante patogénica SH3TC2), las 3 descritas en España. Describimos 3 casos de CMT desmielinizante de herencia AR con variante patogénica HK1 (CMT 4G) en la misma familia gitana.

© 2024 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Russe type sensory-motor neuropathy in gypsy ethnicity

#### ABSTRACT

Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease is the most common hereditary neuropathy, having a prevalence of 28,2 cases per 100,000 inhabitants. It is one of the genetically most complex neurodegenerative syndromes in which 31 cloned pathogenic genes have been described. Demyelinating forms with autosomal recessive transmission represent 4% of the European population affected by CMT. In countries with high consanguinity risk, the percentage may be higher. In gypsy ethnic groups it must be considered that three founding mutations represent three variants: CMT4D Lom type (NDRG1 mutation), CMT4G Russe type

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [anacastillosanz@yahoo.es](mailto:anacastillosanz@yahoo.es) (A. Castrillo).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2024.03.004>

1853-0028/© 2024 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

(HK1 mutation) and CMT4C (SH3TC2 mutation) all of them described in Spain. In this article, three cases of demyelinating CMT AR heredity and HK1 mutations will be discussed for the same gypsy families.

© 2024 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La neuropatía tipo Charcot-Marie-Tooth (CMT) se refiere a un grupo heterogéneo de neuropatías sensitivo-motoras hereditarias crónicas. Fue descrita por primera vez en 1886 por Charcot y Marie en París, y por Tooth en Londres. Se trata de la neuropatía hereditaria más frecuente con una prevalencia aproximada de 1:2.500. Sin embargo, no se han realizado demasiados estudios de prevalencia en el mundo, y los datos en ocasiones parecen ser discordantes probablemente por la utilización de diferente metodología en los estudios<sup>1</sup>. Es considerada como uno de los síndromes neurodegenerativos genéticamente más complejos, en la que se han localizado 37 loci con 31 genes patogénicos clonados<sup>2</sup> y una de las enfermedades neurogenéticas más frecuentes<sup>1</sup>.

Se trata de una polineuropatía motora y sensitiva con manifestaciones simétricas, de curso lentamente progresivo, afectando a la parte más distal tanto de miembros superiores como inferiores. Suele comenzar entre la primera y tercera década de la vida, y produce debilidad y atrofia de los músculos de las manos y de los pies. Es frecuente que se acompañe de deformidades óseas, siendo la presencia de pie cavo una de las más frecuentes. En 2018 se establece una clasificación en base a sus características clínicas y modo de herencia<sup>3</sup>. Respecto al modo de transmisión puede ser de herencia autosómica dominante (AD), autosómica recesiva (AR) o ligada al cromosoma X. El patrón autosómico dominante es el más frecuente. Respecto a las características electrofisiológicas se han utilizado los valores de conducción nerviosa en el nervio mediano, considerándose que se trata de una forma desmielinizante si la velocidad de conducción es inferior a 38 m/s, axonal si es superior a 38 m/s e intermedia si está comprendida entre 30-40 m/s<sup>1,2</sup>.

Según la clasificación clínico-genética se han establecido los siguientes tipos de CMT: CMT tipo 1, que es una forma desmielinizante con herencia AD, tipo 2 que es axonal con herencia AD o AR, tipo 4, que es desmielinizante con herencia AR (antes conocida en la clasificación de Dyck como CMT tipo 3, ligada a cromosoma X e intermedia con herencia AD)<sup>2,3</sup>.

Las formas desmielinizantes con transmisión AR (CMT4) representan el 4% de la población europea con CMT, pero en países con alta consanguinidad, como países mediterráneos o del Oriente Medio, el porcentaje puede ser mayor<sup>2</sup>. En pacientes de etnia gitana hay que considerar las 3 variantes patogénicas fundadoras que representan sus tres variantes: CMT4D tipo Lom (variante patogénica NDRG1), CMT4G tipo Russe (variante patogénica HK1) y CMT4C (variante patogénica SH3TC2), las 3 descritas en España<sup>4-6</sup>.

## Caso clínico

Describimos 2 casos de neuropatía hereditaria sensitivo-motora (NHSM), con variante patogénica homocigota del gen hexoquinasa 1 (HK1) y un portador sano en heterocigosis en una misma familia de etnia gitana. Se trata de una de las 3 variantes patogénicas fundadoras descritas en España y, a su vez, es una de las más infrecuentes.

Se trata de un varón de 27 años de edad, de etnia gitana, sin antecedentes médicos de interés que a los 7 años comienza con problemas para caminar y es intervenido quirúrgicamente para corrección de pie equino varo bilateral. No presenta ningún antecedente familiar de interés, siendo sanos sus padres y sus 2 hermanos. Consulta por debilidad distal en las 4 extremidades desde la adolescencia. No refiere alteraciones sensitivas. El paciente no presenta rasgos dismórficos, sordera, afectación del tono de la voz, ni atrofia lingual. El déficit motor de predominio distal ha ido empeorando progresivamente en los últimos años, estando limitado para algunas actividades, como para manejar en la mano objetos pequeños, y para deambular precisando elevar miembros inferiores para no tropezar con sus propios pies, a pesar de lo cual arrastra la punta.

La exploración física realizada no muestra alteraciones en la exploración de fondo de ojo y nervios craneales. El tono es normal, o algo disminuido. Destaca una marcada atrofia en toda la musculatura de la mano, estando la eminencia tenar e hipotenar excavadas, y permaneciendo los dedos en semiflexión, por existir mayor debilidad en el grupo de extensores que de flexores. Según la escala Medical Research Council (mRC) la fuerza proximal en miembros superiores es normal (5/5), hasta flexo-extensión de codos incluida. La fuerza proximal en miembros superiores es de 5/5, hasta flexo-extensión de codos incluida. Se objetiva una debilidad para la flexión del carpo 4+/5 bilateral, extensión del carpo derecho 3/5, y 4+/5 izquierdo, flexión de dedos 4+/5, extensión de dedos 3/5 derecho y 4-/5 izquierdo, aproximación y separación de dedos 0/5, salvo segundo dedo de la mano izquierda 2/5. Presenta signo de Froment positivo bilateral con debilidad para la aproximación, separación, extensión y oposición del primer dedo de forma bilateral. También existe una marcada atrofia de cuádriceps y musculatura de las piernas de forma bilateral con debilidad para todos los movimientos de la articulación del tobillo y dedos. Hay arreflexia universal con reflejo cutáneo plantar flexor bilateral. No hay dismetrías. La prueba de Romberg es negativa. Presenta hipoestesia tactoalgésica en guante y calcetín y la marcha está alterada, por la debilidad distal en miembros inferiores, con estepaje, arrastrando la punta de ambos pies.

Se realiza estudio neurofisiológico que pone de manifiesto una polineuropatía mixta, motora y sensitiva, severa, con respuestas motoras únicamente en miembros superiores. Es diagnosticado de enfermedad de CMT. Se realiza estudio genético que identifica en homocigosis la presencia del cambio nucleotídico c.-40237 G>C en el gen *HK1*, confirmando la variante patogénica causante de la NHSM tipo Russe.

El paciente está casado con un familiar de cuarto grado de consanguinidad, que es sana pero portadora de la variante patogénica en heterocigosis *HK1*. Han tenido una hija que comienza con trastornos de la marcha a los 2 años de edad y es diagnosticada de la misma enfermedad con la variante patogénica en homocigosis en el gen *HK1*.

---

## Discusión

La enfermedad de CMT es la neuropatía hereditaria más frecuente y uno de los síndromes neurodegenerativos genéticamente más complejos, en la que se han descrito 31 genes patogénicos clonados<sup>2</sup>. Las formas desmielinizantes con transmisión autosómica recesiva (AR) comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades desde el punto de vista clínico y genético, designadas como CMT tipo 4<sup>2,7</sup>. Estas formas representan el 4% de la población europea con CMT, pero en países con alta consanguinidad, el porcentaje puede ser mayor, como se ha descrito en Bulgaria, Rumanía o países mediterráneos (España, Francia)<sup>2,4,5,8-11</sup>. Comparadas con las formas autosómicas dominantes (AD), tienen un comienzo más precoz, constituyen un espectro clínico de mayor severidad y peor pronóstico<sup>6</sup>.

La etnia gitana representa una de las comunidades más numerosas en Europa y supone hasta el 1,5% del total de la población española<sup>10</sup>. Se trata de una comunidad con un alto índice de endogamia, lo cual explica la transmisión de un gran número de enfermedades genéticas. Las neuropatías hereditarias son un claro ejemplo de esta característica. De hecho, en pacientes de etnia gitana hay que considerar las 3 variantes patogénicas fundadoras que representan las 3 variantes de las formas desmielinizantes con transmisión AR que son: CMT4D tipo Lom (variante patogénica *NDRG1*), CMT4G tipo Russe (variante patogénica *HK1*) y CMT4C (variante patogénica *SH3TC2*), las 3 descritas en España<sup>2,4,5,10</sup>. Se ha postulado que estas neuropatías pueden tener su origen en un evento fundador ancestral que probablemente llegara a España a finales del siglo XVIII. Se cree que este ancestro portador de la variante patogénica *HK1*g.11027G>A vivió a finales del siglo XVIII (aproximadamente hace 10 generaciones) y posteriormente fueron heredándose generación tras generación entre la población de etnia gitana en España. Esta población fue estableciendo sus asentamientos a finales del siglo XVII, como consecuencia de la eliminación de una ley represiva contra ellos que les impedía vivir en España hasta ese momento. Las variantes patogénicas que hoy tenemos en esta población podrían ser consecuencia del fenómeno biológico llamado «cuello de botella» que se produce después de que el número de miembros de una comunidad sufra un drástico descenso, lo que reduce la variabilidad genética en generaciones posteriores<sup>10</sup>.

La NHSM tipo Russe (CMT4G) se trata de una polineuropatía periférica severa progresiva motora y sensitiva

desmielinizante identificada en gitanos búlgaros, rumanos, franceses y españoles, que aparece entre los 8 y 16 años de edad, con un fenotipo similar consistente en debilidad muscular distal y atrofia en los miembros inferiores, seguida de la afectación también distal de los miembros superiores, asociada a pérdida sensorial y, con frecuencia, a deformidades óseas, como pie cavo o escoliosis<sup>7,10,12</sup>. El fenotipo de esta neuropatía fue descrito por primera vez en una familia búlgara en el año 2000<sup>12</sup>, y 9 años después se descubrió la base molecular que permitió un diagnóstico preciso, cuya base es la variante patogénica de la proteína *HK1* (la cual interviene en el primer paso del metabolismo de la glucosa), por un cambio G>C en un exón no traducido (*AltT2*) del gen *HK1* con su locus en 10q22<sup>6</sup>.

La variante patogénica de la proteína *HK1* interviene en la patogenia de esta neuropatía a través de diferentes vías: por una parte, alteran la regulación de la síntesis de mielina, ocasionando una disrupción en el transporte axonal y pudiendo modificar las interacciones del axón con la célula de Schwann, lo que produciría unas fibras mielínicas más delgadas con una reducción de las velocidades de conducción motora que soportaría la teoría mielinopática respecto a la patogénesis de este trastorno y, por otra, se añadiría una axonopatía longitud dependiente que produciría amiotrofia y atenuación severa de las velocidades de conducción motora en los segmentos más distales de los nervios<sup>9,10</sup>. Desde el punto de vista electrofisiológico además de una disminución intermedia en las velocidades de conducción motora alrededor de los 15 años de edad, presentan una disminución en los potenciales de acción compuestos motores, que ocurre de forma paralela a la progresión de la debilidad muscular y atrofia. Los potenciales de acción sensitivos están ausentes y existe un umbral elevado para la estimulación nerviosa eléctrica<sup>6</sup>.

Se han publicado varios trabajos que han estudiado la frecuencia de esta forma concreta de NHSM en la población gitana. En el año 2006 se realizó un estudio en Bulgaria que incluyó 13 pacientes de etnia gitana con edades comprendidas entre 2 y 15 años, en el que se observó que las dos formas más frecuentes de NHSM desmielinizante con transmisión AR (CMT4) eran la de tipo Lom (CMT4D) y la de tipo Russe (CMT4G)<sup>7</sup>. En el año 2013 se realizó un estudio con 29 familias españolas de etnia gitana. En el estudio genético llevado a cabo se comprobó que la forma más frecuente fue la CMT4C, representando el 57,14%, seguida de la 4G tipo Russe, en el 25% de los casos<sup>10</sup>. Por tanto, la forma de NHSM que presentamos con nuestro caso, ha sido descrita en la literatura como la segunda más frecuente dentro del espectro de CMT con herencia AR.

Hay otras series publicadas, la última en el año 2016 en la República Checa, describiendo 20 pacientes con la variante patogénica en homocigosis *HK1* con 2 variantes c.-249-3818G>C y c.-249-2503G>A<sup>11</sup>. Esta serie que es similar a la descrita en España con 29 familias de etnia gitana<sup>10</sup>, encuentra que la de tipo Russe es la primera más frecuente a diferencia de la serie española que es la segunda más prevalente (la primera fue la forma CMT 4C con la mutación *SH3TC2*).

---

## Conclusión

Describimos 2 nuevos casos de CMT en su forma desmielinizante con transmisión AR con variante patogénica

homocigota del gen *HK1* y uno, portador sano, con la variante patogénica en heterocigosis en una misma familia de etnia gitana y uno portador sano. La CMT4G tipo Russe es la segunda causa de CMT en población gitana española. La endogamia en la etnia gitana explica la presencia de estas variantes patogénicas, que llegaron a España alrededor del siglo XVIII. El diagnóstico debe partir de un estudio clínico, electrofisiológico y genealógico adecuado, que permita llevar a cabo una evaluación del fenotipo de CMT y un análisis cuidadoso orientado a la búsqueda de mutaciones de una manera más precisa.

---

### Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

---

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

---

### BIBLIOGRAFÍA

- Santos LC, Santos F, Santos O, Pinheiro IA, Andrade C, Mattos G, et al. Epidemiologic study of Charcot-Marie-Tooth disease: A systematic review. *Neuroepidemiology*. 2016;46:157-65.
- Berciano J, Sevilla T, Casanovas C, Sivera R, Vilchez JJ, Infante J, et al. Guía diagnóstica en el paciente con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. *Neurología*. 2012;27:169-78.
- Magy L, Mathis S, Le Masson G, Goizet C, Tazir M, Vallat JM. Updating the classification of inherited neuropathies: Results of an international survey. *Neurology*. 2018;90:e870-6.
- Claramunt R, Sevilla T, Lupo V, Cuesta A, Millán JM, Vilchez JJ, et al. The p.R1109X mutation in SH3TC2 gene is predominant in Spanish Gypsies with Charcot-Marie-Tooth disease type 4. *Clin Genet*. 2007;71:343-9.
- Colomer J, Iturriaga C, Kalaydjieva L, Angelicheva D, King RH, Thomas PK. Hereditary motor and sensory neuropathy-Lom (HMSNL) in a Spanish family: Clinical, electrophysiological, pathological and genetic studies. *Neuromuscul Disord*. 2000;10:578-83.
- Hantke J, Chandler D, King R, Wanders R, Angelicheva D, Tournev I, et al. A mutation in an alternative untranslated exon of hexokinase 1 associated with hereditary motor and sensory neuropathy- Russe (HMSNR). *Eur J Hum Genet*. 2009;17:1606-14.
- Guergueltcheva V, Tournev I, Bojinova V, Hantke J, Litvinenki I, Ishpekova B, et al. Early clinical and electrophysiologic features of the two most common autosomal recessive forms of Charcot-Marie-Tooth disease in the Roma (Gypsies). *J Child Neurol*. 2006;21:20-5.
- Gabrikova D, Mistrik M, Bernasovska J, Bozikova A, Behulova R, Tothova I, et al. Founder mutations in NDRG1 and HK1 genes are common causes of inherited neuropathies among Roma/Gypsies in Slovakia. *J Appl Genet*. 2013;54:455-60.
- Chandler D, Angelicheva D, Heather L, Gooding R, Gresham D, Yanakiev P, et al. Hereditary motor and sensory neuropathy-Lom (HMSNL): Refined genetic mapping in Romani (Gypsy) families from several European countries. *Neuromuscul Disord*. 2000;10:584-91.
- Sevilla T, Martínez Rubio D, Márquez C, Paradas C, Colomer J, Jaijo T, et al. Genetics of the Charcot-Marie-Tooth disease in the Spanish Gypsy population: The hereditary motor and sensory neuropathy-Russe in depth. *Clin Genet*. 2013;83:565-70.
- Safka D, Haberlová J, Mazanec R, Lastuvkova J, Seam P. HSMNR belongs to the most frequent types of hereditary neuropathy in the Czech Republic and is twice more frequent than HMSNL. *Clin Genet*. 2016;90:161-5.
- Rogers T, Chandler D, Angelicheva D, Thomas PK, Youl B, Tournev I, et al. A novel locus for autosomal recessive peripheral neuropathy in the EGR2 region on 10q23. *Am J Hum Genet*. 2000;67:664-71.