

# Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth con atrofia óptica: una observación precoz

S. Giménez-Roldán<sup>1</sup>, J. Berciano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ex profesor jefe, Servicio de Neurología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

<sup>2</sup>Profesor emérito, Servicio de Neurología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Santander, España.

## RESUMEN

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) fue conocida en España gracias a las observaciones de Barraquer Roviralta apenas dos años después de la primera descripción de la enfermedad en 1886. En 1962, Alberto Rábano y Justiniano Campa estudiaron clínicamente una familia en la que tres hermanos con enfermedad de CMT asociaban atrofia óptica. Esta representa una de las primeras observaciones de la literatura. La detección de atrofia óptica asintomática en la paciente de menor edad les llevó a examinar en su lugar de origen al resto de los hermanos, ambos en una fase muy avanzada, en quienes la atrofia óptica ocasionaba grave disminución de la visión. La familia descrita probablemente corresponde a enfermedad de CMT2A, una forma de comienzo precoz y evolución grave asociada a mutaciones del gen que codifica la mitofusina 2. Esto confirma la necesidad de examinar el fondo ocular en todos los pacientes con enfermedad de CMT axonal.

## PALABRAS CLAVE

Alberto Rábano, atrofia óptica, CMT2A, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, Justiniano Campa

## Introducción

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) ya había sido descrita en España por Barraquer-Roviralta, creador en 1882 de un Dispensario de Electroterapia en el Hospital de la Santa Cruz de Barcelona, que más tarde fue convertido en Servicio de Neurología y Electroterapia<sup>1</sup>.

En 1888, Barraquer Roviralta había disertado sobre dos hermanos con la enfermedad, uno de ellos un conocido banquero en los círculos financieros y sociales de Barcelona<sup>2,3</sup>. Ocurría apenas dos años después de haber sido descrita por Jean-Martin Charcot y Pierre Marie en Francia<sup>4</sup> y por Howard Henry Tooth<sup>5</sup> en Inglaterra<sup>6</sup>; años antes, si bien exclusivamente sobre casos autopsicos, Paul Broca había descrito dos casos claramente identificables

como enfermedad de CMT<sup>7</sup>. Charcot y Marie habían presentado en 1882 cinco casos, incluidos dos hermanos, suponiendo que sufrían una forma de mielopatía, razón por la cual tanto Barraquer Roviralta como su hijo, Barraquer Ferré<sup>2,8</sup>, referían sus observaciones como “amiotrofia de Charcot-Marie”, en vez de “atrofia muscular peroneal”, como había propuesto Tooth<sup>5</sup>.

La respuesta de Charcot cuando el adinerado banquero fue a visitarle a París supuestamente fue: “No era necesario que viniesen a mí; en su país tienen un hombre que conoce tan bien como ya su enfermedad”<sup>9</sup>. En el museo histórico de la Sociedad Española de Neurología se conserva la correspondencia manuscrita de Jean-Martin Charcot (1825-1893) con el neurólogo catalán (Apéndice) (figura 1). En ella hace referencia a un

trabajo recibido con vistas a su publicación en *Archives de Neurologie* (Apéndice, carta nº 1), afirma encontrarse pendiente de recibir una pieza anatómica para su estudio (Apéndice, carta nº 2), y declara su intención de visitar Barcelona para ver un paciente y menciona los honorarios médicos devengados en las, al parecer, no infrecuentes visitas a San Sebastián (Apéndice, carta nº 3).

En este artículo revisamos la publicación por Alberto Rábano (1923-1975) y Justiniano Campa, pioneros de la neurología en Madrid tras la Guerra Civil, de un artículo titulado "Atrofia neural de Charcot-Marie-Tooth con atrofia óptica"<sup>10</sup>. Al margen del interés de esta asociación, ninguna otra publicación relacionada con la enfermedad de CMT se encuentra entre las 992 citas bibliográficas de la literatura neurológica española recogidas por Izquierdo Rojo hasta 1936<sup>11</sup>.

### Material y métodos

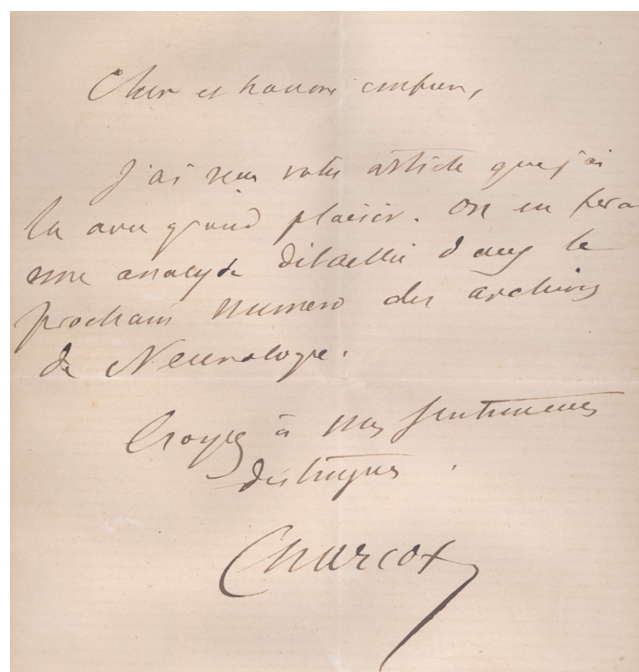
Se ha analizado la publicación original de Rábano y Campa (1962). Los datos biográficos del primero de los autores se han obtenido de la Fundación Romanillos ([www.fundacionromanillos.es](http://www.fundacionromanillos.es)). Los de Justiniano Campa fueron consultados en una página web ([www.neurostaff.com](http://www.neurostaff.com)), además de los proporcionados por el propio autor (comunicación personal, 30 de mayo de 2017). Se revisó la literatura pertinente sobre la historia de la enfermedad de CMT asociada a mutación de *MFN2*, el gen que codifica la mitofusina 2 (CMT2A), y atrofia óptica ligada a la mutación del gen *OPA1*.

### Resultados

#### El artículo

El artículo motivo de este estudio fue publicado en la revista *Hospital General* en 1962. Consta solamente de dos páginas y carece de introducción y bibliografía. Esta revista fue fundada en 1960, representando el órgano de expresión científica de los médicos del Hospital Provincial de Madrid hasta su clausura en 1975. Tuvo considerable nivel profesional e influencia entre los médicos de su época.

La breve comunicación de Rábano y Campa fue realizada a propósito de la familia Contreras Hurtado, naturales de Villanueva de los Infantes, provincia de Ciudad Real. Tres de los cinco hermanos, entonces con 19, 31 y 33 años (una mujer y dos varones) estaban afectados por la misma enfermedad, "en todos los cuales llevó similar

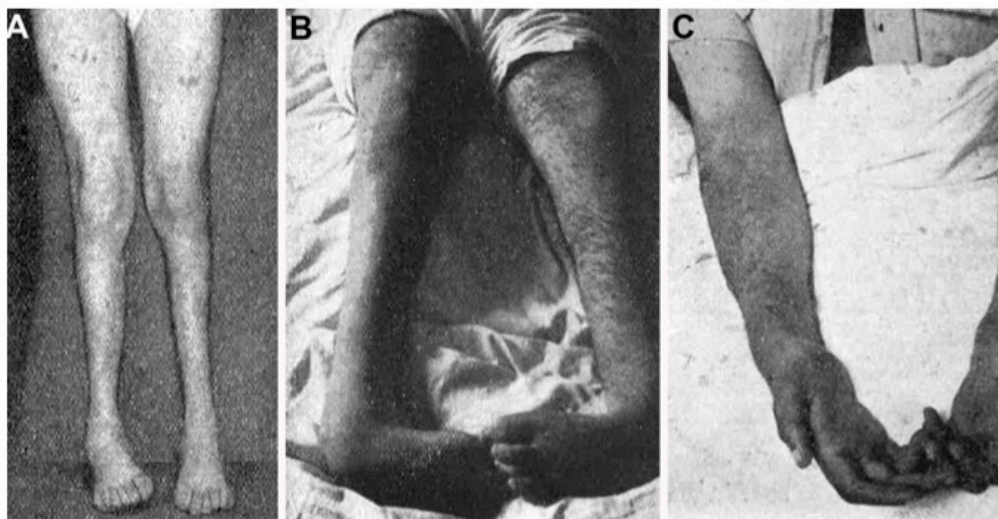


**Figura 1.** Fragmento de una de las cartas dirigidas al Dr. Barraquer Roviralta por J.M. Charcot

cronología" de acuerdo con los autores. La paciente índice fue ingresada en el Hospital Provincial de Madrid aportando la siguiente historia clínica:

A los cinco años de edad se inicia clínicamente el cuadro por debilidad con amiotrofia de los músculos peroneos, simétrica, que provocaba progresiva deformidad en varo de ambos pies. Prontamente quedaron englobados todos los músculos de las piernas, respetando casi completamente los del muslo y cinturas pelvianas, lo que llega a provocar una intensa deformidad de los pies en equinovaro. Entre los doce y quince años, la amiotrofia afectaba a la musculatura intrínseca de las manos y a todos los músculos del antebrazo, respetando los brazos y la cintura escapular.

Las imágenes que ilustran la publicación muestran una marcada atrofia distal en las piernas y tercio distal de los muslos de la joven (figura 2A). Aunque la visión no estaba comprometida, los autores constataron atrofia bitemporal de la papila óptica. La paciente había sido operada por el Dr. Sanchís Olmos del pie equinovaro a la edad de 14 años "con muy buen resultado funcional", sin reaparecer la deformidad de los pies. Sin embargo, la amiotrofia y debilidad en las extremidades inferiores



**Figura 2.** A) Atrofia muscular grave de las piernas y tercio distal de los muslos e incipiente pie equinovaro derecho en la más joven de los hermanos (19 años). B) Grave deformidad de los pies en uno de los hermanos en una etapa muy avanzada de la enfermedad. C) Atrofia grave de la musculatura de las manos y del tercio distal del antebrazo en uno de los hermanos (no identificados en la publicación original)

siguió avanzando, y a los 19 años, edad a la que fue examinada, caminaba dificultosamente con ayuda de unas muletas. No mencionan sordera, alteraciones de la sensibilidad o dolores lancinantes.

El Dr. J. Campa recuerda el viaje que hicieron hasta Villanueva de los Infantes en el modesto Seat 600 del Dr. Rábano Navas para examinar a los dos hermanos mayores. Llevaban dos años acogidos en un asilo local para ancianos e impedidos llevado por religiosos. Documentaron la grave deformidad de los pies (figura 2B) y la atrofia en la musculatura de las manos (figura 2C) (no se indica a qué hermano correspondían las fotografías). Subrayaron el “hipodesarrollo [*sic*] de las porciones afectas de los miembros, insuficientemente desarrolladas en longitud en relación a las partes proximales”. Lo atribuyen a participación del sistema nervioso vegetativo, al igual que la frialdad cutánea, lividez y cianosis distal.

El mayor de los hermanos afecto, entonces con 33 años de edad, sufría una disminución importante de la agudeza visual instaurada en años recientes. En el hermano de 31

años existía igualmente disminución de la visión, si bien en grado menor. Los tres hermanos mostraban atrofia marcada de ambas papilas ópticas, especialmente en su sector temporal.

Llevaron a cabo un árbol genealógico familiar en el que recogieron datos sobre tres generaciones. Los padres no eran consanguíneos y estaban asintomáticos; solamente se constataron datos de la enfermedad en los tres hermanos afectados. No consta que fueran examinados neurológicamente el resto de parientes, aparentemente no afectados según los datos de su historia. Comentan que el interés de su publicación radicaba en que habían examinado a todos los miembros afectados de la familia y el estado tan avanzado de la enfermedad. No les pareció “útil” hacer el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Déjerine-Sottas o la relación de la atrofia óptica con las enfermedades desmielinizantes. Con visión de futuro, concluyeron su artículo suponiendo que “la neuroquímica y bioquímica genética provocarán un importante cambio en la mentalidad y modo de acción del moderno neurólogo clínico”.

## Los autores

Alberto Rábano Navas (Madrid, 1923 - Madrid, 1975) fue uno de los pioneros de la neurología en Madrid tras la Guerra Civil (figura 3A). Su interesante biografía bien merece un estudio *in extenso*. Señalemos ahora que sus primeras experiencias con las enfermedades neurológicas como alumno interno del Hospital Provincial de Madrid fueron junto a Lafora, apenas retornado este de su exilio en México. En 1941, el cirujano Eugenio Díaz Gómez (1890-1970), jefe de servicio, intervenía pacientes neuroquirúrgicos además de practicar cirugía general. Con gran generosidad y reconocida bonhomía, permitió a Rábano mantener una consulta de neurología e ingresar sus propios pacientes<sup>12</sup>. Aunque este había superado las oposiciones como facultativo del Hospital Provincial, un cargo equiparable al de jefe clínico en la actualidad, no implicaba entonces dedicación a una determinada especialidad. La situación cambió tras la jubilación de Díaz Gómez en 1963 (datos de SGR) y la dirección del servicio por parte del nuevo profesor-jefe, con lo cual las mismas salas fueron ahora formalmente denominadas como servicio de neurocirugía. Rábano se vió forzado a abandonar el hospital, haciéndose cargo de una consulta de neurología en el pequeño Hospital de la Cruz Roja, en la calle Pozas, y como consultor en el Hospital del Rey, un centro monográfico para enfermedades infecciosas<sup>13</sup>.

Es enorme la huella científica y, desde luego, sentimental que dejó entre sus numerosos discípulos. La Fundación Romanillos mantiene viva la memoria de Alberto Rábano, otorgando anualmente un premio a la mejor tesis doctoral del año anterior que represente un avance en las neurociencias.

Justiniano Campa fue su primer alumno hacia 1959, cuando este estaba al filo de concluir los estudios de medicina (figura 3B). Campa desgrana actualmente sus recuerdos personales con evidente emoción; como cuando tras una agotadora mañana de trabajo ambos compartían un bocadillo de calamares en la glorieta de Atocha antes de que Rábano acercase a Campa a su domicilio. No eran tiempos aquellos en los que hubiera en España la menor oportunidad para un joven a quien se le había despertado la pasión por la neurología: en julio de 1962 Campa emigró a Estados Unidos, país en el que ha permanecido hasta la fecha. Se especializó en la Universidad de Virginia (1963-1968), ampliando estudios en electromiografía y patología neuromuscular en Copenhague y Bethesda, aspectos sobre los que



Figura 3A. Alberto Rábano Navas

ha hecho aportaciones importantes. Ha desarrollado toda su vida profesional en Charlottesville, Virginia, donde actualmente (2017) se dedica a la prevención del deterioro cognitivo.

### Discusión

La publicación de Rábano y Campa, pese a la ausencia de medios auxiliares de diagnóstico, es un ejemplo de fina agudeza clínica. El hallazgo de atrofia óptica asintomática en la *propositus*, una joven de 19 años ya gravemente incapacitada por enfermedad CMT de inicio precoz y curso agresivo, les impulsó a emprender un viaje, entonces considerable, con el único objetivo de examinar a sus otros dos hermanos ingresados en una institución caritativa para grandes inválidos. Estos casos les permitieron determinar que la atrofia óptica progresaba lentamente desde una etapa asintomática hasta grave pérdida visual en fases avanzadas. En el árbol genealógico de la familia Contreras Hurtado no recogieron por historia otros familiares afectos; es posible que representara una mutación *de novo* o bien una forma recesiva de la enfermedad<sup>14</sup>, aunque cabe también que, de haberles examinado, quizás hubieran encontrado casos subclínicos.



Figura 3B. Justiniano Campa

La proteína mitofusina 2 (MFN2) es una GTPasa de la familia de las dinaminas implicada en la fusión de las membranas mitocondriales. La mutación del gen que codifica dicha proteína está presente en el 20%-30% de pacientes con enfermedad de CMT axonal, algunos de los cuales combinan el fenotipo atrofia óptica, lo que constituye el subtipo CMT2A de la enfermedad<sup>14</sup>. La mutación de *MFN2* no está asociada necesariamente a atrofia óptica<sup>15</sup> o formas de inicio infantil con evolución grave<sup>16</sup>. Por otro lado, la atrofia óptica dominante y la enfermedad de CMT axonal (CMT2) son enfermedades neurodegenerativas hereditarias causadas a menudo por mutaciones de los genes de fusión mitocondrial *OPA1* y *MFN2* (relacionadas con el estiramiento y fusión de las membranas mitocondriales interna y externa, respectivamente). La mutación del gen mitocondrial *SLC25A46* ha causado en algunas familias la combinación de atrofia óptica y CMT2<sup>17</sup>.

En 1962, fecha de la publicación Rábano y Campa, la enfermedad de CMT con atrofia óptica era un proceso extremadamente raro. Así, en la importante clasificación de Dyck, en 1975, esta asociación, denominada entonces tipo VI de HMSN (*hereditary motor and*

*sensory neuropathy*), se basaba en un total de siete casos recogidos de la literatura (Vizioli; 1879; Davidenkoy, 1927; Milhorat, 1943)<sup>18</sup>. Actualmente existen excelentes estudios en familias españolas portadoras de la mutación de *MFN2*<sup>19-21</sup>. Banchs et al.<sup>21</sup> subrayan el interés de examinar el fondo ocular en busca de atrofia óptica subclínica en pacientes con enfermedad de CMT2<sup>20</sup>. Con visión predictiva, Rábano y Campa ya lo propusieron hace cincuenta y cinco años.

#### Apéndice

Las 3 cartas manuscritas de Charcot a L. Barraquer Roviralta, custodiadas en el Museo-Archivo Histórico de la Sociedad Española de Neurología, constan de 4 documentos en total. Su traducción dice así:

1) Querido y honorable colega:

He recibido su artículo, que he leído con gran placer. Haremos un análisis detallado en el próximo número de *Archives de Neurologie*. Con mis sinceros respetos («*Croyez à mes fructueuses distinguées*»),  
Charcot

2) Muy honorable colega:

He recibido los detalles muy interesantes que ha tenido a bien enviarme con respecto de algunas lesiones espinales, pero me apresto a informarle que no he recibido aún las piezas mencionadas. Espero que no hayan sido extraviadas. Le ruego acepte querido colega mis más sinceros afectos,  
Charcot

3) Mi querido colega:

Le escribo desde Brighton, donde me encuentro cambiando de aires hasta dentro de unos días. Estamos de vacaciones y nada se opone a que vaya a Barcelona hacia finales de agosto o comienzos de septiembre. En lo que concierne a los honorarios, la cuestión es difícil. Ignoro la posición del enfermo. He estado varias veces en San Sebastián y he pedido de 9000 a 12 000 francos. En fin, querido colega, dejaré esta cuestión a su apreciación. Con mis sinceros respetos,  
Charcot

#### Agradecimientos

Al Museo-Archivo Histórico de la Sociedad Española de Neurología (V. Cisteré) por la amabilidad en proporcionarnos copias de las cartas de J.M. Charcot a L. Barraquer Roviralta. Al Sr. Giménez Utiel por la excelente traducción de la correspondencia entre Charcot y Barraquer Roviralta.

#### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

**Bibliografía**

1. Zarranz JJ, Luis Barraquer Roviralta. *Neurosci Hist*. 2014;2:34-7.
2. Barraquer Ferré L. *Estudios de neurología clínica*. Barcelona: José Janés; 1952. p.397.
3. Barraquer Bordas L. The history of Spanish clinical neurology in Barcelona 1882-1949. With special reference to its pioneer, Dr Lluís Barraquer Roviralta. *J Hist Neurosci*. 1993;2:203-15.
4. Charcot JM, Marie P. Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive souvent familiale débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. *Revue de Médecine*. 1886;6:97-139.
5. Tooth HH. *The peroneal type of progressive muscular atrophy*. Londres: HK Lewis; 1886.
6. Berciano J, Berciano MT, Combarros O. Original descriptions of peroneal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2003;28:251-2.
7. Giménez-Roldán S. Paul Broca's contribution to the study of peroneal muscular atrophy. *Neurosci Hist*. 2014;2:49-53.
8. Barraquer Ferré L. Sobre el diagnóstico de la amiotrofia de Charcot-Marie en la infancia. *Anales del hospital de la Santa Cruz y San Pablo*. 1931;9:209-10.
9. Arboix A, Gironell A, de Fàbregues O, Font MA, Izquierdo J, Krupinski J, et al. Cent anys d'història de la neurologia catalana. Barcelona: Societat Catalana de Neurologia; 2011.
10. Rábano A, Campa JF. Atrofia neural de Charcot-Marie-Tooth con atrofia óptica. *Hospital General*. 1962;2:275-6.
11. Izquierdo Rojo JM. *Historia de la neurología clínica española (1882-1936)*. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 1978.
12. Rapún Pac JL. *Necrológica*. Doctor don Alberto Rábano Navas. *Arch Neurobiol (Madr)*. 1975;38:413.
13. Rábano A. *Necrológica*. Dr. D. Eugenio Díaz Gómez. *Arch Neurobiol (Madr)*. 1970;33:237-8.
14. Züchner S, De Jonghe P, Jordanova A, Claeys KG, Guergueltcheva V, Cherninkova S, et al. Axonal neuropathy with optic atrophy is caused by mutations in mitofusin 2. *Ann Neurol*. 2006;59:276-81.
15. Verhoeven K, Claeys KG, Züchner S, Schröder JM, Weis J, Ceuterick C, et al. MFN2 mutation distribution and genotype/phenotype correlation in Charcot-Marie-Tooth type 2A. *Brain*. 2006;129:2093-102.
16. Bombelli F, Stojkovic T, Dubourg O, Echaniz-Laguna A, Tardieu S, Larcher K, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 2A: from typical to rare phenotypic and genotypic features. *JAMA Neurol*. 2014;71:1036-42.
17. Abrams AJ, Hufnagel RB, Rebelo A, Zanna C, Patel N, González MA, et al. Mutations in SLC25A46, encoding a UGO1-like protein, cause an optic atrophy spectrum disorder. *Nat Genet*. 2015;47:926-32.
18. Dyck PJ. Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory, and autonomic neurons. En: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, eds. *Peripheral neuropathy*. Filadelfia: W.B. Saunders Company; 1975. p.863-4.
19. Claramunt R, Pedrola L, Sevilla T, López de Munain A, Berciano J, Cuesta B, et al. Genetics of Charcot-Marie-Tooth disease type 4A: mutations, inheritance, phenotypic variability, and founder effect. *J Med Genet*. 2005;42:358-65.
20. Casasnovas C, Banchs I, Cassereau J, Gueguen N, Chevrollier A, Martínez-Matos JA, et al. Phenotypic spectrum of MFN2 mutations in the Spanish population. *J Med Genet*. 2010;47:249-56.
21. Banchs I, Casasnovas C, Montero J, Martínez-Matos JA, Volpini V. Two Spanish families with Charcot-Marie-Tooth type 2A: clinical, electrophysiological and molecular findings. *Neuromuscul Disord*. 2008;18:974-8.