

Nova mutação pontual no gene da proteína da mielina periférica 22 com susceptibilidade para a compressão nervosa focal

A novel peripheral myelin protein 22 point mutation with liability to peripheral nerve compression

Luis Negrão¹, Anabela Matos¹, Argemiro Geraldo¹, Purificação Tavares², Henrique Costa¹

1-Consulta Externa de Doenças Neuromusculares, Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra; 2-Centro de Genética Clínica, Porto.

Introdução

A Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1 (CMT1) é a forma mais comum de neuropatia hereditária⁽¹⁾. CMT1A é o subtipo mais frequente e resulta da duplicação no gene da proteína da mielina periférica 22 (*PMP22*)⁽²⁾ em 85% dos casos. As mutações pontuais no gene *PMP22* constituem menos de 5% dos casos de CMT1 e individualizam o subtipo CMT1E. A Neuropatia Hereditária com Susceptibilidade às Paralisias de Pressão (HNPP) é secundária a deleções no gene *PMP22* em 85% dos casos⁽³⁾. Raramente têm sido descritas mutações pontuais no gene *PMP22* com o fenótipo HNPP.

Caso clínico

Doente do sexo masculino, raça caucasiana, de 28 anos de idade, filho de pais não consanguíneos. Apresentava queixas de longa duração de parestesias nas mãos e dificuldade nas actividades físicas de lazer. O exame neurológico revelava *pes cavus*, discreta atrofia distal das pernas, arreflexia aquiliana e diminuição da sensibilidade vibratória ao nível dos maléolos internos.

O estudo electroneuromiográfico revelou prolongamento das latências distais motoras e sensitivas do nervo mediano bilateralmente, respostas sensitivas do nervo cubital ausentes ou de baixa amplitude e diminuição bilateral da condução nervosa motora do nervo cubital no cotovelo, com bloqueio de condução nervosa motora parcial à esquerda. O estudo dos nervos peroneal e sural e os valores da latência central da onda F eram normais bilateralmente.

O estudo de genética molecular para despiste de deleções no gene *PMP22* foi negativo. Foi detectada a nova mutação pontual c.167C>A (p.Ser56stop) em heterozigotia, que introduz um códon *stop* prematuro na síntese da proteína da mielina periférica 22 (*PMP22*).

A mãe do probando apresentava a mesma mutação e um quadro clínico de polineuropatia crónica sensitivo-motora.

Conclusão

A mutação encontrada nesta família, ainda não descrita na literatura, localiza-se numa zona da *PMP22* onde raramente têm sido detectadas mutações pontuais (ansa extracelular unindo os domínios transmembranares I e II) e resultou em fenótipos distintos e de gravidade diferente. O estudo neurofisiológico foi fundamental no diagnóstico.

Palavras-chave: Neuropatia hereditária com susceptibilidade às paralisias de pressão (HNPP); proteína da mielina periférica 22 (*PMP22*); mutações pontuais na *PMP22*; polineuropatia; velocidade de condução nervosa; fenótipo.

Introduction

Charcot-Marie-Tooth disease type 1 (CMT1) is the most common hereditary neuropathy⁽¹⁾. The most frequent subtype, CMT1A, is the result of a duplication in the peripheral myelin protein 22 gene (*PMP22*)⁽²⁾ in 85% of the cases. Point mutations in the *PMP22* gene are responsible for less than 5% of the CMT1 cases and individualize the CMT1E subtype. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) is caused by *PMP22* gene deletions in 85% of the cases⁽³⁾. Point mutations in the *PMP22* gene with the HNPP phenotype have been rarely described.

Clinical case

A Caucasian male, 28 years of age, born of a non-consanguineous marriage, presented with complaints of chronic hand paresthesia and difficulty in prolonged recreational physical activities. Neurologic examination revealed *pes cavus*, discrete distal leg atrophy, ankle jerk areflexia and a moderate reduction of the vibration sensation at the medial malleolus.

Neurophysiological studies showed bilaterally prolonged median nerve motor and sensory distal latencies, absent or low amplitude ulnar sensory responses and bilaterally slowed motor nerve conduction velocity of the ulnar nerve at the elbow, with a partial motor nerve conduction block of the left ulnar nerve. Examination of the peroneal motor and sural nerves was normal and the values of the central latency of the F waves were normal bilaterally.

Genetic study was negative for *PMP22* gene deletions. It was found the novel heterozygous point mutation c.167C>(p.Ser56stop) in the *PMP22* gene, which introduces a premature stop codon in the synthesis of the peripheral myelin protein 22 (*PMP22*).

The same point mutation was found in the proband's mother, with a chronic sensorimotor polyneuropathy phenotype.

Conclusion

Different phenotypes in this family were caused by the same novel *PMP22* point mutation, which is located in a region of the peripheral myelin protein 22, where point mutations have been described very rarely (extracellular loop between transmembrane domains I and II). Neurophysiologic study was fundamental for the appropriate diagnosis.

Key-words: Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP); peripheral myelin protein 22 (*PMP22*); *PMP22* point mutations; polyneuropathy; nerve conduction velocity; phenotype.

Introdução

A CMT1 é a forma mais comum de neuropatia periférica hereditária, afectando 1 em cada 2,500 indivíduos ⁽¹⁾. É uma doença geneticamente heterogénea, com vários subtipos identificados e associados a diferentes cromossomas. A duplicação no gene *PMP22* no cromossoma 17 é responsável por 70-80% dos casos descritos (subtipo CMT1A) ⁽²⁾. As mutações pontuais no gene *PMP22* são responsáveis por uma percentagem inferior a 5% dos casos de CMT1 (subtipo CMT1E), e a sua expressão fenotípica clássica está associada a uma forma grave de neuropatia periférica de início infantil, a Doença de Dejerine-Sottas (DSS) ⁽⁴⁾. Mutações pontuais no gene *PMP22* têm sido descritas nalguns casos de CMT1A ⁽⁵⁾ e raramente na HNPP ⁽⁶⁾.

As manifestações clínicas e electrofisiológicas da CMT1 incluem fraqueza e atrofia muscular distal, arreflexia miotática, deformidades esqueléticas (*pes cavus*) e evidência electrofisiológica de polineuropatia desmielinizante com velocidades de condução nervosa (VC) na ordem de 15-30 m/s. A HNPP manifesta-se por episódios recorrentes de lesão nervosa periférica aguda, sensitivos e/ou motores, habitualmente de rápida recuperação; alguns doentes apresentam *pes cavus* e menos frequentemente um quadro clínico de polineuropatia (PNP) ⁽⁷⁾. Electrofisiologicamente caracteriza-se por alteração generalizada das respostas sensitivas, prolongamento das latências distais motoras e sensitivas e diminuição das VC motora nos locais com maior susceptibilidade à compressão nervosa, como o cotovelo, punho e joelho, que são habitualmente normais noutros segmentos nervosos ⁽⁸⁾.

Apresentamos dois membros de uma família com uma nova mutação pontual no gene *PMP22*, fenótipos distintos e tradução neurofisiológica sugestiva de HNPP.

Caso clínico

2.1 Probando

Doente do sexo masculino, raça caucasiana, de 28 anos de idade, filho único de pais não consanguíneos e com a profissão de desenhador técnico. O desenvolvimento psico-motor infantil foi normal, com regular participação nas actividades físicas escolares. Não apresentava antecedentes de episódios de fraqueza muscular sugestivos de mononeuropatia, nem antecedentes de alcoolismo ou uso de drogas ilícitas. A partir do fim da segunda década de vida refere dificuldade na participação prolongada em actividades desportivas de lazer, como correr e jogar futebol e nos últimos 2 anos queixas de parestesias das mãos, intermitentes e agravadas com a actividade manual prolongada. O exame neurológico revelava a presença de *pes cavus* de gravidade ligeira, discreta atrofia distal das per-



Fig. 1. *Pes cavus* e atrofia distal das pernas

nas (Fig. 1), arreflexia aquiliana e redução moderada da sensibilidade vibratória a nível do maléolo interno (10 segundos). A avaliação segmentar da força muscular, a marcha e o exame das sensibilidades termo-álgica eram normais. Não se observavam fasciculações, miotonia clínica ou de percussão, nem sinais de lesão de 1º neurónio motor e o exame dos pares cranianos era normal. A palpação dos nervos periféricos não revelava sinais de hipertrofia nervosa focal.

Os estudos laboratoriais, incluindo hemograma, glicemia, provas da função hepática e renal, doseamento de vitamina B12 e ácido fólico e hormonas tiroideias, imunoelectroforese sérica e urinária e anticorpos anticardiolipina, ANA's e ANCA's eram normais ou negativos. O estudo serológico para as infecções HIV, hepatite B e C, era negativo, assim como a pesquisa de anticorpos anti-MAG e anti-GM1.

No estudo electromiográfico (EMG) utilizou-se a estimulação percutânea e eléctrodos de superfície para registo das respostas motoras e sensitivas e o método antidrómico no registo das respostas sensitivas. No estudo de condução nervosa motora dos nervos mediano, cubital e peroneal comum, o eléctrodo-activo foi colocado sobre os músculos curto abdutor do polegar, abdutor do 5º dedo e pedioso, respectivamente, e o eléctrodo de referência sobre o tendão do músculo respectivo. Para a determinação da onda F o ânodo foi colocado distalmente ao cátodo, registando-se a latência mínima das ondas F obtidas numa série de 20 estimulações nervosas consecutivas com uma frequência de 0.5 Hz. A latência central (LC) da onda F foi calculada segundo a fórmula $LC = F - M$, onde F e M representam as latências das ondas F e M. ⁽⁹⁾ Bloqueio de condução nervosa motora parcial foi definido como uma redução da amplitude da resposta motora proximal superior a 30% relativamente à distal e diminuição da velocidade de condução nervosa focal (cotovelo e joelho) se inferior a 10 m/s em relação aos segmentos nervosos distais ⁽¹⁰⁾.

Tabela 1. Estudo de condução nervosa

Motora								Sensitiva						
Nervo/ segmento	Latência distal (ms) (início da onda negativa)		Amplitude (mV) (pico negativo)		Velocidade de con- dução (m/s)		Latência Central Onda F (ms)		Latência distal (ms) (início da onda negativa)		Amplitude (µV) (pico negativo)		Velocidade de condução (m/s)	
	Probando	Mãe	Probando	Mãe	Probando	Mãe	Probando	Mãe	Probando	Mãe	Probando	Mãe	Probando	Mãe
Cubital	D/E	D/E	D/E	D/E	D/E	D/E	D/E	D/E	D/E	D/E	D/E	D/E	D/E	D/E
Punho	3.5/3.4	3.8/3.5	7.5/9.9	9.3/8.5	54/49	54/50(A)	29.8/31.2	27.1/29.	3/SR	SR/SR	7/SR	SR/SR	47/SR	SR/SR
Cotovelo distal	7.7/7.8	7.4/7.4	7.5/8.7	8.3/7.6	37/29	33/30(C)								
Cotovelo proximal	10.4/11.8	10.4/10.1	7.1/5.5	6.9/6.9										
Mediano														
Punho	5.3/5.5	13.4/12.9	10.3/12.2	4.3/7.2	51/56	45/47(A)	25.3/25.2	30.6/26.1	3.6/3.5	SR/SR	16/SR	SR/SR	39/40	SR/SR
Cotovelo	9.8/9.5	18.1/17.5	9.9/11.8	4.2/6.4										
Peroneal														
Tornozelo	11/9.3	SR/SR	3.8/6.4		43/41(P)		51.2/52.8							
Joelho	16.5/15		3.5/6.0		35/41(J)									
Cavado popliteo	18.5/16.7		3.2/5.9											
Sural									3.5/3.1	SR/SR	12.9/12.9	SR/SR	39/35	SR/SR

ms: milissegundos; mV: milivolts; m/s: metros por segundos; D: direito; E: esquerdo; A: antebraço; C: cotovelo; P: perna; J: joelho; SR: sem resposta; µV: microvolts.

O estudo dos nervos peroneal comum, incluindo a condução nervosa através da cabeça do peróneo, e sural era normal bilateralmente, assim como o valor da latência central da onda F. A latência distal motora do nervo mediano estava prolongada e as VC motora no antebraço dos nervos mediano e cubital era normal bilateralmente. Registava-se bloqueio de condução nervosa motora parcial do nervo cubital esquerdo no cotovelo e diminuição da VC do nervo cubital no cotovelo bilateralmente. A latência distal sensitiva do nervo mediano estava prolongada e não se registou a resposta sensitiva do nervo cubital à esquerda, sendo de amplitude reduzida e de latência prolongada à direita. O valor de latência central da onda F era normal para o nervo mediano e cubital bilateralmente (Tabela 1). O exame muscular bilateral com eléctrodo-agulha do músculo tibial anterior era normal.

2.2 História familiar

A mãe do doente, de raça caucasiana, de 53 anos de idade, tinha o diagnóstico de neuropatia periférica crónica, sem diagnóstico etiológico estabelecido. Não apresentava história de episódios de fraqueza muscular isolada ou recorrente nos membros superiores e inferiores sugestivos de mononeuropatia. Referia o início da sintomatologia clínica no início da terceira década da vida e uma evolução lentamente progressiva dos sintomas que consistiam em parestesias de predomínio nocturno no território do nervo mediano bilateralmente e dificuldades na marcha em pisos irregulares e impossibilidade de corrida. O exame

neurológico revelava atrofia muscular distal dos membros inferiores, défice motor bilateral grau 3 e 4- na dorsiflexão dos dedos do pé e pé, respectivamente, *pes cavus*, impossibilidade de marcha em calcanhares, arreflexia miofascicular generalizada e hipoestesia álgica em meia e luva em todos os modos de sensibilidade. O exame dos pares cranianos era normal e não se observavam fasciculações, miotonia clínica ou de percussão, nem sinais de lesão do 1º neurónio motor. A palpação dos nervos periféricos não revelava a presença de tumefacção nervosa focal. O EMG realizado, que utilizou a mesma metodologia usada no probando, revelou ausência da resposta motora distal dos nervos peroneal comum e das respostas sensitivas dos nervos sural, mediano e cubital bilateralmente, prolongamento significativo da latência distal motora do nervo mediano e diminuição da VC do nervo cubital no cotovelo bilateralmente. A condução nervosa motora no antebraço dos nervos cubital e mediano era normal ou ligeiramente diminuída, respectivamente (Tabela 1). O exame muscular bilateral com eléctrodo-agulha do músculo tibial anterior revelou um padrão de recrutamento muscular do tipo simples, com potenciais de unidade motora de duração e amplitude aumentadas.

2.3 Genética molecular

Para despiste de deleções no gene *PMP22* foi efectuada análise de MLPA (MRC Holland) da região CMT/HNPP em 17p11.2, não tendo sido detectadas duplicações ou deleções. Para avaliação de mutações pontuais no gene *PMP22*

o estudo foi efectuado por amplificação por PCR e sequenciação directa de toda a região codificante, incluindo as regiões intrónicas adjacentes do gene *PMP22*. A mutação c.167C>A (p.Ser56stop) foi detectada em heterozigotia no exão 3 do gene *PMP22* no probando e mãe. Esta alteração introduz um codão *stop* prematuro na síntese da *PMP22*.

Discussão

O início dos sintomas da HNPP ocorre habitualmente na segunda ou terceira décadas da vida ⁽¹¹⁾. A doença apresenta um espectro de gravidade clínica inter e intra-familiar variável ⁽¹²⁾; alguns doentes têm evidência electromiográfica da doença sendo clinicamente assintomáticos ⁽⁶⁾ e outros exibem um quadro clínico de polineuropatia (PNP), que é uma forma de apresentação pouco frequente da HNPP, mas que pode ser grave e incapacitante ⁽¹³⁾. Lesões nervosas periféricas agudas são a forma mais frequente de apresentação da HNPP ^(8,12). Episódios de parestesias desencadeados por trauma ligeiro, pressão ou tracção, recorrentes e habitualmente de rápida recuperação espontânea, como os referidos pelo probando e pela mãe, podem ser a única ou a principal queixa dos doentes com HNPP. A ausência de episódios de lesões nervosas periféricas agudas é uma característica reconhecida por vários autores ^(8,14), incluindo os doentes com a forma de apresentação polineuropática ⁽¹⁵⁾. A presença de *pes cavus* pode observar-se em mais de um terço dos doentes ⁽¹⁶⁾, habitualmente no contexto de um quadro clínico de PNP. Esta deformidade esquelética sem outra evidência de PNP, clínica ou neurofisiológica, como acontece no probando, é raramente descrita nos doentes com HNPP. Nas séries apresentadas por vários autores ^(8,17,18), a alteração generalizada das respostas sensitivas, o aumento das latências distais com VC troncular normais ou ligeiramente diminuídas e a diminuição da velocidade de condução nervosa nos locais habituais de compressão constituem as manifestações electrofisiológicas mais típicas e comuns na HNPP. Esta tríade de alterações neurofisiológicas, considerada por Mouton *et al.* ⁽⁸⁾ específica da HNPP, continua a observar-se mesmo nos doentes com quadros clínicos menos clássicos, como nas formas polineuropáticas. Nos dois elementos da família o EMG confirmou este conjunto de alterações neurofisiológicas, embora no probando se limitassem aos membros superiores, com preservação das respostas motoras e sensitivas nos membros inferiores, o que não é frequente na HNPP ^(8,17,18) e na mãe se observasse ausência das respostas motoras e sensitivas nos membros inferiores. A diminuição da velocidade de condução nervosa motora do nervo cubital no cotovelo é um achado frequente nos doentes com HNPP, mas a presença de blo-

queio de condução nervosa motora parcial é encontrada raramente ^(14,18). Os valores obtidos para a latência central da onda F nos diferentes nervos estudados eram normais, não sendo coincidente a opinião de vários autores sobre a normalidade ou alteração deste parâmetro neurofisiológico na HNPP ^(8,17,18). Se o diagnóstico diferencial com a CMT1A é muitas vezes difícil do ponto de vista clínico (atrofia muscular distal e *pes cavus* semelhantes) e em particular nas formas de HNPP sem episódios de lesão nervosa periférica aguda, o EMG permite distinguir facilmente as duas doenças ao revelar VC diminuídas ao longo de todo o trajecto nervoso, de forma uniforme e semelhante em diferentes nervos do mesmo membro na CMT1A.

Na HNPP a confirmação da doença é feita através da detecção de uma deleção submicroscópica no cromossomo 17p11.2 que contém o gene codificador da *PMP22* ⁽⁹⁾.

O primeiro estudo genético realizado não detectou deleções no gene *PMP22*. A mutação pontual encontrada localiza-se na ansa extracelular que une os domínios transmembranares I e II. Embora não tenha sido descrita na literatura tem uma alta probabilidade de ser patogénica, uma vez que é uma mutação que gera uma proteína truncada. As mutações pontuais que introduzem um codão *stop* prematuro na síntese da proteína podem manifestar-se sob a forma de HNPP ou CMT (www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/), não se sabendo qual o factor determinante para a diferente apresentação clínica. Os diferentes fenótipos (DSS, HNPP, CMT1 e neuropatia hipomielinizante congénita) secundários às mutações pontuais têm sido explicados pelo tipo ("missense" ou "nonsense") e localização da mutação na *PMP22*. Com excepção da mutação descrita por Bort *et al.* ⁽¹⁹⁾ todas as mutações pontuais até agora descritas localizam-se nos domínios transmembranares. As mutações do tipo "missense" que afectam os domínios transmembranares têm sido associadas aos fenótipos CMT1 ou DSS e raramente à HNPP e as "nonsense", dependendo do tipo ("stop codon", "splicing" e "frame shift"), aos fenótipos HNPP e CMT1A. Sahenk *et al.* ⁽⁶⁾ descreveram um caso clínico de HNPP, clinicamente assintomático e secundário a uma mutação pontual do tipo "missense" localizada na junção da ansa extracelular e o domínio transmembranar I. Várias famílias foram descritas com mutações pontuais no início do domínio transmembranar II, próximas da mutação identificada na família aqui descrita e com fenótipos distintos. A família descrita por Kovac *et al.* ⁽²⁰⁾ apresentava o fenótipo CMT1A associado a surdez neurosensorial e as famílias descritas por Roa *et al.* ⁽²¹⁾ e Valentijn *et al.* ⁽²²⁾ o fenótipo DSS. Nas famílias descritas por Nicholson *et al.* ⁽²³⁾ e Taroni *et al.* ⁽²⁴⁾ com fenótipo HNPP foi identificada a mutação do

tipo “nonsense” (codão stop) nas localizações 41 e 154. Zephir *et al.* ⁽²⁵⁾ apresentaram uma família clinicamente semelhante à que descrevemos e secundária a uma mutação pontual do tipo “frame shift” no domínio transmembranar IV da PMP22 e Marrosu *et al.* ⁽²⁶⁾ uma família com 5 gerações de indivíduos afectados com um fenótipo CMT1 e secundária a uma mutação do tipo “missense” no domínio transmembranar III. Vários mecanismos têm sido sugeridos para a alteração da função da PMP22 associada às mutações pontuais: alteração da estequiometria macromolecular da membrana nervosa periférica (alelo dominante com ganho de função), inactivação do complexo multimérico da PMP22 (alelo com perda de função) e função com ganho tóxico em vez de simples perda ou ganho de função. Para além destas hipóteses que tentam explicar os diferentes fenótipos, Marrosu *et al.* ⁽²⁶⁾ sugerem a existência de um gene modificador que explicaria a variabilidade da gravidade do fenótipo clínico intra-familiar.

A heterogeneidade clínica da HNPP, a significativa variabilidade na gravidade fenotípica intra-familiar e os diferentes tipos de alterações genéticas a que pode estar associada, atribuem um papel importante ao estudo eletromiográfico para o seu diagnóstico. A classificação genética da CMT1 (incluindo o subtipo CMT1E que integra todas mutações pontuais no gene *PMP22*), na ausência de um quadro clínico típico de cada subtipo e que o individualize não parece ser clinicamente útil. ■

Bibliografia

- Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clin Genet* 1974;6:98-118.
- Lupski JR, deOca-Luna RM, Slaugenhaupt S, et al. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1 A. *Cell* 1991;66:219-232.
- Chance PF, Alderson MK, Lepping KA, et al. DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Cell* 1993;72:143-151.
- Ionasescu V, Searby C, Ionasescu R, et al. Dejerine-Sottas neuropathy in mother and son with the same point mutation of PMP22 gene. *Muscle Nerve* 1997;20:97-99.
- Matos A, Negrão L, Geraldo A, et al. Charcot-Marie-Tooth type 1E in monozygotic twins linked to a rare PMP22 mutation. *Neuromuscul Disord* 2009;19:565.
- Sahenk Z, Chen L, Freimer M. A novel PMP22 point mutation causing HNPP phenotype. Studies on nerve xenografts. *Neurology* 1998;51:702-707.
- Mancardi GL, Mandich P, Nassani S, Schenone, et al. Progressive sensory-motor polyneuropathy with tomaculous changes is associated to 17p11.2 deletion. *J Neurol Sciences* 1995;131:30-34.
- Mouton P, Tardieu S, Goudier R. Spectrum of clinical and electrophysiologic features in HNPP patients with the 17p11.2 deletion. *Neurology* 1999;52:1440-1446.
- Kimura J. Proximal versus distal slowing of motor nerve conduction velocity in the Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1978;3:344-350.
- Gouider R, LeGuern E, Gugenheim M, et al. Clinical, electrophysiologic, and molecular correlations in 13 families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and a chromosome 17p11.2 deletion. *Neurology* 1995;45:2018-2023.
- Pareyson D, Scaioni V, Taroni F, Botti S, et al. Phenotypic heterogeneity in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies associated with chromosome 17p11.2-12 deletion. *Neurology* 1996;46:1133-1137.
- Kumar N, Cole J, Parry G. Variability of presentation in hereditary neuropathy with liability to pressure palsy results in underrecognition. *Ann NY Acad Sci* 1999;883:345-349.
- Freitas J, Matos A, Geraldo A, Negrão L. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: report of two clinically severe cases. *J Neurol* 2009;256 (Suppl 2): S233.
- Verhagen WIM, Gabreels-festen AAWM, van Wensen PJM, et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a clinical, electrophysiological and morphological study. *J. Neurol Sci* 1993;116:176-184.
- Amato AA, Gronseth GS, Callera KJ, et al. Tomaculous neuropathy: a clinical and electrophysiological study in patients with and without 1.5-Mb deletions in chromosome 17p11.2. *Muscle Nerve* 1996;19:16-22.
- Pareyson D. Differential diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies. *Neurol Sci* 2004;25:72-82.
- Li J, Krajewski K, Michael E, et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies, the electrophysiology fits the name. *Neurology* 2002;58:1769-1773.
- Andersson PB, Yuen E, Parko K, et al. Electrodiagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurology* 2000;54:40-44.
- Bort S, Sevilla T, Garcia-Planells J, et al. Dejerine-Sottas neuropathy associated with de novo S79P mutation of the peripheral myelin protein 22 (PMP22) gene. *Hum Mutat* 1998;1:S95-S98.
- Kovac MJ, Lin J-P, Boyadjev S, et al. A unique point mutation in the PMP22 gene is associated with Charcot-Marie-Tooth and deafness. *Am J Hum Genet* 199;64:1580-1593.
- Roa BB, Dyck PJ, Marks HG, et al. (1993a). Dejerine-Sottas syndrome associated with point mutations in the peripheral myelin protein 22 (PMP22) gene. *Nat Genet* 1993a;5:269-273.
- Valentijn LJ, Ouvrier RA, van den Bosch NH, et al. Dejerine-Sottas neuropathy is associated with a de novo PMP22 mutation. *Hum Mutat* 1995;5:76-80.
- Nicholson GA, Valentijn LJ, Cherryson AK, et al. A frame shift mutation in the PMP22 gene in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Nat Genet* 1994;6:263-266.
- Taroni F, Botti S, Sghirlanzoni A, et al. A nonsense mutation in the PMP22 gene in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) not associated with the 17p11.2 deletion. *Am J Hum Genet Suppl* 1995;57:A229.
- Zephir H, Stojkovic T, Latour P, et al. A family with a novel frameshift mutation in the PMP22 gene (c.433-434insC) causing a phenotype of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neuromusc Disord* 2005;15:493-497.
- Marrosu MG, Vaccargiu S, Marrosu G, et al. A novel point mutation in the peripheral myelin protein 22 (PMP22) gene associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Neurology* 1997;48:489-4.93.

Correspondência:

Luis Negrão
Serviço de Neurologia,
Hospitais da Universidade de Coimbra
Av. Bissaya Barreto
3000-075 COIMBRA, Portugal
luisngraoster@gmail.com