

Herediter Sensorimotor Nöropati ve Sensorinöral İşitme Kaybı: Olgu Sunumu

Özgür Bilgin¹, İpek Midi¹, Geysu Karlıkaya², Neşe Tuncer Elmacı¹, Tülin Tanrıdağ¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

²Haydarpaşa Numune Hastanesi 2. Nöroloji Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Bilimsel zemin: Hereditör sensorimotor nöropatiler (HSMN) schwann hücrelerini ve myelinini etkileyerek periferik sinir disfonksiyonu yapan hastalık grubudur. En sık raslanan kalıtsal nörolojik hastalık olup, prevalansı 1/3300'dür. Hereditör sensorimotor nöropati ile sensorinöral sağırılık oldukça az raslanan bir klinik formdur.

Olgu: Klinik bulguları ilk dekatta ortaya çıkan 25 yaşındaki kadın olguda nörolojik muayene bulguları ve laboratuvar analizler yürüyüş ataksisi, bacaklarda güçsüzlük ve sensorinöral sağırılığın nadir raslanan birlikteliğini ortaya koymuştur.

İzlenim: CMT 4D olarak da sınıflandırılan bu birliktelik hereditör sensorimotor nöropatilerin sadece periferik sinir tutulumu yapmadığını, kranyal sinirlerin de tutulabildiğini göstermiştir. Bu formun spesifik genetik analizi ülkemizde yapılamamakta, tanı klinik ve diğer laboratuvar analizlerle konulmaktadır.

ABSTRACT

Hereditary Sensorimotor Neuropathy with Sensorineural Deafness(CMT4D): A Case Report

Scientific background: Hereditary sensorimotor neuropathies(HSMN) are disorders of peripheral nerves with predominantly schwann cell and myelin involvement in which prevalence is 1/3300, most common among the genetic neurological disorders. The association of HSMN and sensorineural deafness is rare.

Case: 25 year-old woman with HSMN and sensorineural deafness is presented in whom symptoms began in the first 10 years and evolved in slowly progressive fashion.

Conclusion: The aim of this case report is to demonstrate an association of HSMN and sensorineural deafness which is quite rare in the literature

Anahtar Kelimeler: hereditör sensorimotor nöropati, Sensorimotor sağırılık

Yazışma Adresi: Özgür Bilgin

Marmara Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Keywords: hereditary sensorimotor neuropathy, Sensorimotor deafness

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 02.06.2004

Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 18.06.2004

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 27.07.2004

GİRİŞ

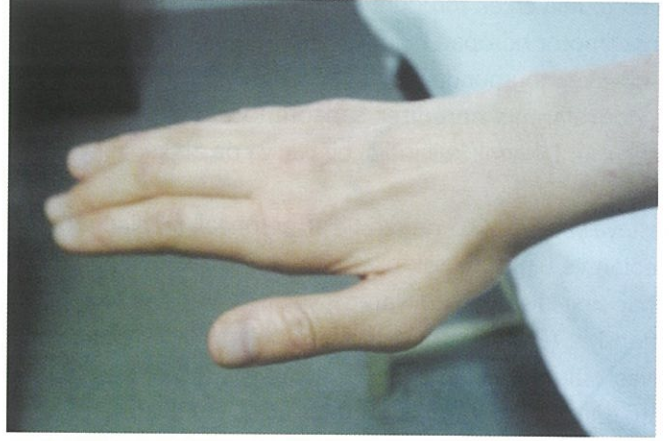
Hereditör sensorimotor nöropatiler, periferik sinir disfonksiyonu yapan, Schwann hücreleri ve bunların myelin kılıflarının anomalisidir^(1,2). İlk tanımlandığında Charcot Marie Tooth (CMT) ya da peroneal müsküler atrofiler olarak sınıflandırılmış heterojen bir hastalık grubudur. Günümüzde tekrar, hastalığı ilk tanımlayan hekimlere ithafen Charcot Marie Tooth olarak isimlendirilip sınıflandırılmaktadırlar. Son yapılan çalışmalar sonucunda 16 subtip bildirilmiştir^(1,2). Benzer klinik fenotip sergileyen, genetik çeşitlilik gösteren bu hastalık grubunun; otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı dominant veya resesif kalıtımı olabileceği gibi sporadik vakalar da izlenmektedir⁽¹⁻⁹⁾.

Birinci ve üçüncü dekadlar arasında ağrısız, simetrik el ve /veya ayak distal kaslarında yavaş ilerleyen motor nöropatisi olan, pozitif aile öyküsü bulunan hastalarda CMT hastalığı ön planda düşünülmelidir⁽¹⁰⁾. Tipik klinik tablo içinde ayak arkında yükseklik, ayak dorsifleksiyonunda güçsüzlük, distal kaslarda atrofi, derin tendon reflekslerinde azalma ve distal duyu kaybı mevcuttur^(1,2,3,10). Pes cavus, skolyoz, çekiç parmak kemik yapıda görülebilen deformitelerdir^(1,10-12). Sural sinir biyopsileri Walleryan dejenerasyonla uyumlu aksonal kayıp ve hafif demyelinizasyon gösterir^(1,2,3,10-14). EMG'de demyelinizasyon tipiktir. En sık görülen tip CMT IA'dır^(1,2,3,10-14). Bu yazıda hereditör sensorimotor nöropati ve sensorinöral sağırılık birlikteliği izlenen ve oldukça nadir görülen bir CMT 4D olgusu sunulmuştur.

OLGU

25 yaşında kadın hasta bacaklarda ağrı, titreme, ayakta dururken kuvvetsizlik yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu. 7-8 yaşlarında yürüyüş ataksisi başlayan hastanın, kollarda ve bacaklarda ağrı şikayeti mevcutmuş. Özellikle sabahları olan hareket kısıtlılığı ve çabuk yorulması yanında ayaklarında da kemik deformiteleri de zaman içinde görülmüş. Çeşitli tetkikler sonucunda demir eksikliği anemisi tesbit edilerek demir replasmanı yapılmış. Bilateral pes cavus ve halluks valgus nedeniyle opere edilmiş. 16 yaşından itibaren yürümede güçlük ve kuvvetsizliğinde ilerleme olan hastaya çeşitli merkezlerde yapılan EMG lerde demyelinizan nöropati tanısı konmuş fakat bir süre sonra kontrolleri bırakması nedeniyle ileri tetkik yapılamamış.

Şubat 2004'de yapılan nörolojik muayenesinde; üst ekstremitelerde tenar, hipotenar ve interosseus kaslarda, alt ekstremitelerde özellikle gastroknemius kasında atrofi



Resim 1. Elde atrofi

gözlendi (Resim 1). Üst ekstremitelerde proksimal kas gücü 5/5 saptanırken, distal kas gücü 2-3/5 olarak tesbit edildi. Benzer şekilde alt ekstremitelerde proksimal kas gücü 5/5 iken, distal kas gücü 1-2/5 idi. Özellikle dorsifleksiyonda güçsüzlüğü belirgin olan hasta parmak ucunda ve topuk üzerinde yürüyemiyordu. Ayaklarda arkada yükseklik ve çekiç parmak deformitesi mevcuttu (Resim 2). Üstte bilateral normoaktif olan derin tendon refleksleri altta bilateral alınamıyordu. Plantar yanıtı fleksör olan hastanın patolojik refleksi saptanmadı. Ağrı ve ısı duyusu intakt iken, eklem pozisyon tüm vücutta bozuk ve vibrasyon duyusu global olarak azalmıştı. Romberg (+) olan hastada serebellar muayene doğal izlendi. Yürüyüş geniş adımlı ve ördekvari karakterdeydi. Aynı zamanda hastanın bilateral istirahat, postural ve kinetik tremoru saptandı.



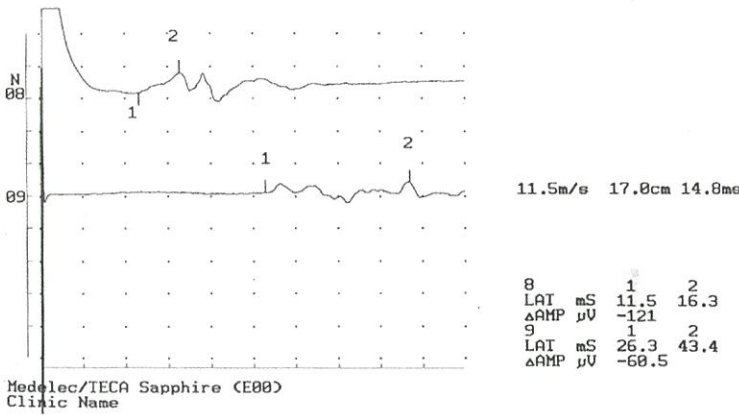
Resim 2. Ayak arkında yükseklik, çekiç parmak

Özgeçmişinde geçirilmiş bilateral pes cavus ve halluks valgus operasyonu, bilateral sensorinöral işitme kaybı nedeniyle işitme cihazı kullanımı, geçirilmiş bilateral karpal tünel operasyonu, demir eksikliği anemisi mevcut olan hastanın anne ve babası kardeş çocukları idi. Soygeçmişinde ablasında

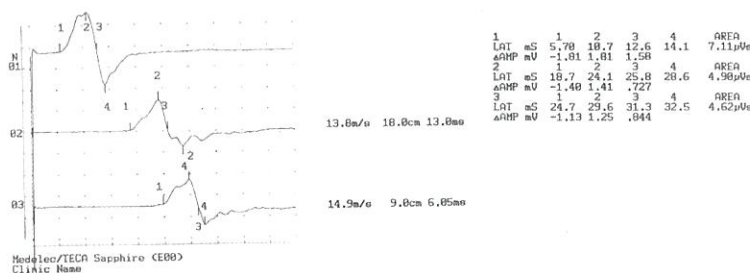
ve teyzesinin erkek torununda işitme kaybının eşlik etmediği sensorimotor nöropati bulguları mevcutken, dayısının bir kız ve bir erkek torununda işitme kaybı ile birlikte elektrofizyoloji ile doğrulanmış hereditör sensorimotor nöropati tanısı mevcuttu. Devamlı kullandığı bir ilaç ya da alışkanlığı yoktu.

Hastaya yapılan EMG de sağ tibial, peroneal, median motor, median ve ulnar duysal, bilateral sural sinirler uyarılmadı. Ulnar sinir distal motor latansı uzun, birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdü düşük, iletim hızı ileri derecede yavaş bulundu. İğne EMG'de distallerde belirgin kronik nörojenik tutulum bulguları mevcuttu. Distallerde hakim, ağır derecede sensorimotor mikst tip polinöropati saptandı (Şekil 1a-b).

Sural sinir biopsisi segmental demiyelinizasyon ile uyumluydu. Göz dibi muayenesi doğaldı. Rutin kan tetkiklerinde demir eksikliği anemisi dışında patoloji yoktu. Mini Mental Status Test skoru 29/30 olan hastanın, yapılan odyolojik tetkikinde bilateral sensorinöral işitme kaybı olması nedeni ile CMT 4D düşünülerek genetik araştırma tetkiki istendi. Ülkemizde tüm CMT hastalıkları içinde yalnız en sık rastlanan subtip olan CMT 1A için spesifik PMP 22 gen mutasyonu bakılabilmektedir. Hastamızda PMP-22 gen mutasyonu saptanmamıştır. Teknik nedenlerle CMT4D için spesifik tanı testi yapılamamaktadır. Hastanın tanısı klinik ve elektrofizyolojik olarak konulmuştur.



Şekil 1a. Medyan sinire ilişkin EMG trasesi



Şekil 1b. Peroneal sinire ilişkin EMG trasesi

TARTIŞMA

Charcot-Marie-Tooth (CMT) hastalığı, ilk olarak birbirinden bağımsız olarak Fransa ve İngiltere'de 1886 yılında tanımlanmıştır (Charcot ve Marie, 1886; Tooth, 1886)^(2,13,14). 1893 yılında Dejerine ve Sottas tarafından hastalığın daha ciddi bir formu belirtilmiştir^(2,6,13-15). CMT hastalığı günümüzde hereditör motor ve sensori nöropati olarak (HMSN) isimlendirilmektedir. HSMN en sık rastlanan kalıtsal nörolojik hastalık olup, prevalansı 1/3300'tür^(10,14). Genetik alandaki gelişmeler spesifik genetik mutasyonlarla karakterize bir çok alt tipini ortaya koymuştur. Bunlar arasında CMT 1 % 50, CMT 2 %20-40, CMT X %10-20 oranında görülürken, ara formlara nadir olarak rastlanmaktadır (Tablo 1)⁽¹⁰⁾. Kronik periferik nöropati ile başvuran hastaların %20'sinde CMT 1A saptanmaktadır.

CMT hastalığında klinik olarak değerlendirilecek olursa; bacaklarda distal kaslarda güçsüzlük saptanır ki, karakteristik ters dönmüş şampanya kadehi görünümü izlenir⁽¹⁰⁾.

Kronik CMT hastalarında iskelet anormallikleri sıklıkla mevcuttur. Bunlar arasında, pes kavus (yüksek ayak arki) deformitesi, eldeki ulnar sinir lezyonlarında izlenen pençe el görünümüne eş değer olarak değerlendirilebilir ki yaşamın ilk yıllarında %25 sıklıkta oluşurken, sonraki dekadlarda %67 oranında görülür. Diğer ayak deformiteleri de izlenebilir.

Spinal deformiteler (örn., torasik skolyoz) CMT 1 hastalarının % 37-50'sinde mevcuttur^(1,10). Derin tendon refleksleri azalmış ya da kaybolmuştur^(1,3,10,13,14). Hastalarda genellikle duyu semptomları olmamasına rağmen, vibrasyon ve propriosepsiyonda belirgin azalma mevcuttur. Hastalarda sensöryel yürüyüş ataksisi olup, Romberg testi sıklıkla pozitifdir⁽¹⁰⁾. Esansiyel tremor CMT hastalarının %30-50'sinde görülür^(1,10). Genişlemiş, palpabl periferik sinirler sıklıkla mevcuttur^(10,13). Frenik sinir ve vokal kord tutulumuna nadir olarak rastlanır⁽¹⁰⁾.

Sensörinöral işitme kaybı hastaların %5'in bulunan nadir bir semptomdur ki hastamızda da sensörimotor nöropatiye eşlik eden bir semptom olarak saptanmıştır⁽¹⁰⁾. Hafif işitme kaybı CMT hastalığının X'e bağlı kalıtsal formunda görülebildiği gibi, otozomal resesif veya otozomal dominant formlarında da mevcuttur (CMT 1E)⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Bunun yanında X'e bağlı kalıtılan bir diğer formunda optik atrofi ile sağırılık birlikteliği de bildirilmiştir. CMT tip 1E'de otozomal dominant kalıtım paterni görülmekte, peroneal kaslarda

güçsüzlüğü takiben atrofi ortaya çıkmakta, pes kalkaneovarus deformitesi, stepaj yürüyüşü, denge bozukluğu, bazı ailelerde de kronik nefrite rastlanmaktadır. Bunlar aileler üzerinde yapılan çalışmalarla olguların ortak özellikleri ile ortaya konulan semptomlardır. Gerek klinik gerekse kalıtım açısından değerlendirildiğinde ön planda CMT Tip 4D düşünülen hastamızda bu amaçla genetik inceleme de yapılmıştır ancak farklı mutasyonlarında olabileceği için genetik açıdan daha ileri incelemeye gidilememiştir. Klinik özellikler açısından önce denge bozukluğunun ortaya çıkması, ekstremitelerde güçsüzlüğünün 2. dekada görülmesi, 30'lu yaşlarda da sensorinöral işitme kaybının eklenmesi, EMG'de demiyelinizasyonun görülmesi CMT 4D tanısına yönelmemize neden olmuştur. Bu hastalarda ayak deformitelerine sıklıkla rastlanmaktadır.

CMT 4D demiyelinizan herediter sensorimotor nöropati (HSMN) ve işitme kaybının birlikte görüldüğü bir hastalıktır. Lom tipi olarak da isimlendirilir^(20,21). Chromosome 8q24 mutasyonu sonucu oluşan ve otozomal resesif kalıtıldığı düşünülen bu formda mutasyon 148. pozisyonundaki kodonda erken sonlanmadır. Schwann hücrelerinde yüksek düzeyde ekspresye olan "ubiquitous" proteininin patolojiden sorumlu olduğu düşünülmektedir⁽¹⁰⁾. Hastamızda aile ağacına baktığımızda ablasında ve kuzenlerinde benzer klinik bulguların olduğu belirlenmiştir. CMT 4D özellikle Lom çingenelerinde, Bulgaristan, Slovenya, Makedonya, İspanya, İtalya ve Türkçe konuşan Müslüman göçmen Bulgar çingenelerinde de tanımlanmıştır. Başlangıcı 1-10 yaşlarında olup genellikle ilk bulgu yürümede bozukluk ve ayak deformiteleridir⁽²¹⁾.

Klinik özelliklere bakıldığında distallerde belirgin motor defisit, dilde atrofi, ellerde güçsüzlük izlenebilir⁽²¹⁾. Özellikle distallerde olan duyu kaybı tüm duyu modalitelerinde görülebilir. Hastamızda da halluks valgus ve pes kavus deformitesi mevcut olup, opere edilmiştir. CMT 4D'de sağırılığın 30' lu yaşlarda ortaya çıkması beklenir fakat kural değildir^(20,21). İşitme kaybının olası mekanizması 8. sinir demiyelinizasyonudur. Bu da göstermektedir ki hastalık yalnız periferik sinirleri değil kranial sinirleri de etkileyebilmektedir. Sekizinci sinir tutulum mekanizması olarak nokta mutasyonlar gösterilmektedir. Hastamızda yapılan odyolojik tetkiki sonucunda bilateral sensorinöral işitme kaybı saptanmıştır.

EMG'de alt ekstremitelerde distalinde denervasyon tipiktir. Patolojik incelemede ise demiyelinizasyon ve aksonal kayıp gözlenebilir.

HSMN oldukça geniş spektrumda incelenecek bir hastalık olmakla birlikte son derece kardinal ve diagnostik kriterleri vardır. Sensorinöral işitme kaybı ilk planda HSMN

Tablo1. Herediter sensorimotor nöropati - CMT tipleri

Hastalık	Kalıtım	Gen	Lokus
CMT1A	OD	PMP-22	17p11.2
CMT1B	OD	MPZ	11q22-q23
CMT1C	OD	?	?
CMT1E	OD	?	17p11.2
CMTX	XD	GJB1	Xq13-q22
CMT2A	OD	?	1p36-p35
CMT2B	OD	?	3q13-q22
CMT2C	OD	MPD2	5q
CMT2D	OD	?	7p14
CMT2E	OD	NEFL	8p21
D.-Sottas	OD	MPZ	1q22-q23
		PMP-22	17p11.2
		EGR-2	10q21-q22
		?	8q23-q24
CMT4A	OR	?	8q13-q21.1
CMT4B	OR	MTMR-2	11q22
			11p15
CMT4C	OR	?	5q23-q33
CMT4D	OR	?	8q24
CMT4E	OR	?	10q21-q22
CMT4F	OR	?	19q13

OD: otozomal dominant, OR: otozomal resesif

D.-Sottas: Dejerine- Sottas,

XD: X'e bağlı dominant kalıtım

düşündürmeyebilirse de distal kas güçsüzlüğü ve derin tendon reflekslerinin yokluğu tanıyı destekler görülmektedir. Hastalığın sıklıkla ilerleyip 5.dekadalarda ciddi malüliyet yarattığı bilinmektedir.

Ayrırcı tanıda alkolizm, vitamin B12 eksikliği, tiroid hastalığı, Diabetes Mellitus, HIV enfeksiyonu, vaskülit, nörosifiliz, ağır metal intoksikasyonu gibi polinöropati nedenleri ekarte edilmelidir^(1,10).

Klinik bulgular hafif olabilir, hastanın yakınması olmayabilir. Burada hastalığın erken tanınması ve ailenin sonraki çocukları için genetik tarama şansı yaratılması açısından çok önemlidir^(1,2,10,14,15,22).

Bu hastalık grubunda küratif medikal tedavi günümüz için mevcut değildir⁽²³⁾. Fakat hastaların büyük kısmı fizik tedavi ve rehabilitasyondan kısıtlı da olsa fayda görmektedir. Yürümeyi güçleştirdiğinden obezite önlenmelidir. Yürüyüşü kolaylaştırmak açısından AFO (ayak bileği-ayak ortezi) lar da kullanılabilir. Diğer nörodejeneratif hastalıklarla ilgili yapılan çalışmalar ışığında CMT de de periferik sinirlerde biriken potansiyel oksidatif stresi rahatlatmak için vitamin E; koenzim Q ve lipoik asit deriveleri kullanılabilir. Vinkristin,

taxol, cisplatin, INH, Nitrofurantoin gibi genel olarak sinir hasarı yaptığı bilinen ajanların kullanımından kaçınılmalıdır⁽²⁾. Bununla birlikte potansiyel olarak nörotoksik olabilen ancak etkileri çok fazla bilinmeyen ajanların kullanımında da dikkatli olmak gerekir. Bu ajanlar arasında yüksek doz penisilin, fenitoin, lityum, kolşisin, dapson, metranidazol, yüksek doz pridoksin, vitamin A ve vitamin D sayılabilir.

CMT hastalığı genetik olarak kalıtılan bir hastalık olduğundan genetik danışmanlık önem taşımaktadır. Özellikle HSMN'li bir çocuk sahibi olan ebeveynler ve hasta çocukları genetik incelemeye alınmalı, sonraki gebeliklerde sağlıklı çocukların dünyaya gelmesi olasılığı artırılmalıdır. Tüm gebelikler sırasında perinatal takip ve herediter hastalıklar açısından riskli kişilerde amniosentezle gen çalışması yapılması şart görünmektedir.

Hastamız FTR programına alınmış, antioksidan tedavi planı yapılmış, hastalığın genetik kalıtımı hakkında bilgi verilmiştir. Rutin altı aylık takipler ile progresyon ya da olası regresyonu gözlenecektir.

HSMN en sık rastlanılan kalıtsal nörolojik hastalık olmakla birlikte, bu hastalığın alt grubu olan ve HSMN'ye sensorinöral sağırliğin eşlik ettiği CMT4D'nin oldukça nadir görülmesi nedeniyle bu yazıda sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Divakara K, James KD. Charcot-Marie-Tooth Disease. 2002 March; e-medicine (medline).
2. Gondim FAA, Oliveria G, Thomas FP. Hereditary neuropathies of the Charcot-Marie-Tooth Disease type. 2003 September; e-medicine (medline).
3. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Diseases of the peripheral nerves. Principles of Neurology 6th ed.; The McGraw-Hill Comp. 1997;1343-45.
4. Mendell JR, Saahenk Z. Hereditary motor and sensory neuropathies and gait axonal neuropathy. In Mendell JR eds. Diagnosis and management of peripheral nerve disorders, Oxford University Press: New York 2001; 429-59.
5. Berciano J, Combarros O. Hereditary neuropathies. Curr Opin Neurol. 2003;16(5):613-22.
6. Chance PF, Reilly M. Inherited neuropathies. Curr Opin Neurol 1994;372-80.
7. Onasescu VV, Trofatter J, Haines JL, Summers AM, Ionasescu R, Searby C. X-linked recessive Charcot-Marie-Tooth neuropathy: clinical and genetic study. Muscle Nerve 1992;15:368-73.
8. Carter GT, England JD, Chance PF. Charcot-Marie-Tooth disease: electrophysiology, molecular genetics and clinical management. IDrugs 2004 (7):151-9(abstract).
9. England JD, Garcia CA. Electrophysiological studies in the different genotypes of Charcot-Marie-Tooth disease. Curr Opin Neurol 1996;9(5):338-42.
10. Divakara K, Milton JK. Charcot-Marie-Tooth Disease. 2001 December; e-medicine (medline).
11. Walker JL, Nelson KR, Heavilon JA, Stevens DB, Lubicky JP, Ogden JA, VandenBrink KA. Hip abnormalities in children with Charcot-Marie-Tooth disease. J Pediatr Orthop 1994;14:54-9.
12. McGann R and Gurd A. The association between Charcot-Marie-Tooth disease and developmental dysplasia of the hip. Orthopedics 2002;25:337-9.
13. Aamir H, Zaineb D. Charcot-Marie-Tooth and other hereditary motor and sensory neuropathies. 2004 January; e-medicine(medline).
14. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth Hereditary Neuropathy overview. University of Washington, Seattle. 2004 June; genereviews (medline).
15. Plante-Bordeneuve V, Said G. Dejerine-Sottas disease and hereditary demyelinating polyneuropathy of infancy. Muscle Nerve 2002; 26(5):608-21.
16. Hamiel, O. P.; Raas-Rothschild, A.; Upadhyaya, M.; Frydman, M.; Sarova-Pinhas, I.; Brand, N.; Passwell, J. H.: Hereditary motor-sensory neuropathy (Charcot-Marie-Tooth disease) with nerve deafness: a new variant. J. Pediatr. 1993;123:431-434.
17. Sambuughin, N.; de Bantel, A.; McWilliams, S.; Sivakumar, .Deafness and CMT disease associated with a novel four amino acid deletion in the PMP22 gene. Neurology 2003.:506-508.
18. BG. Inheritance of Charcot-Marie-Tooth disease with sensorineural hearing loss. Clin. Res 1982.30: 292A, (Abstract).
19. Kovach, M. J.; Lin, J.-P.; Boyadjiev, S.; Campbell, K.; Mazzeo, L.; Herman, K.; Rimer, L. A.; Frank, W.; Llewellyn, B.; Jabs, E. W.; Gelber, D.; Kimonis, V. E. : A unique point mutation in the PMP22 gene is associated with Charcot-Marie-Tooth disease and deafness. Am. J. Hum. Genet. 1999 (64):1580-1593 (abstract).
20. Merlini, L.; Villanova, M.; Sabatelli, P.; Trogu, A.; Malandrini, A.; Yanakiev, P.; Maraldi, N. M.; Kalaydjieva, L. : Hereditary motor and sensory neuropathy Lom type in an Italian Gypsy family. Neuromusc. Dis. 1998;8:182-185,.
21. Kalaydjieva, L.; Nikolova, A.; Turnev, I.; Petrova, J.; Hristova, A.; Ishpekova, B.; Petkova, I.; Shmarov, A.; Stancheva, S.; Middleton, L.; Merlini, L.; Trogu, A.; Muddle, J. R.; King, R. H. M.; Thomas, P. K. : Hereditary motor and sensory neuropathy-Lom, a novel demyelinating neuropathy associated with deafness in gypsies: clinical, electrophysiological and nerve biopsy findings. Brain 1998;121: 399-408.
22. Boerkoel CF, Takashima H, Garcia CA, Olney RK, Johnson J, Berry K, Russo P, Kennedy S, Teebi AS, Scavina M, Williams LL, Mancias P, Butler IJ, Krajewski K, Shy M, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: mutation distribution and genotype and phenotype correlation. Ann Neurol 2002;51:190-201.
23. Saifi MG, Sziget K, Snipes GJ. et al; molecular mechanisms, diagnosis, and rational approaches to management of and therapy for Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies, J Investig Med 2003;51(5):261-283.