

Síndrome de Pelizaeus Merzbacher: breve revisión de la literatura

Ramos-Raudry Elizabeth¹, Dávila-Ortiz de Montellano David José¹

¹Departamento de Genética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Correspondencia: David José Dávila-Ortiz de Montellano. Departamento de Genética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, Delegación Tlalpan, 14269, Ciudad de México, México. E-mail: djododem@gmail.com

Resumen

Introducción: Las enfermedades de la mielina han sido descritas desde el siglo XIX; las leucodistrofias son un grupo heterogéneo de enfermedades, de curso progresivo, que pueden manifestar una amplia gama de síntomas y complicaciones, en su mayoría son de etiología genética, siendo el Síndrome de Pelizaeus Merzbacher, de herencia ligada al cromosoma X, el más frecuente de estos.

Objetivo: Brindar una panorámica actualizada sobre las enfermedades desmielinizantes en especial del síndrome de Pelizaeus Merzbacher. Método: Se seleccionaron los artículos considerados mas relevantes por los autores en PubMed; EBSCO; Thomson Reuters y OvidSP.

Resultados: el Síndrome de Pelizaeus Merzbacher presenta una heterogeneidad clínica importante y desafortunadamente al momento no cuenta con un tratamiento efectivo, sin embargo las nuevas tecnologías de células madres proporcionan oportunidades para su tratamiento.

Palabras clave: Mielina, Enfermedades desmielinizantes, Pelizaeus-Merzbacher, Leucopatías.

Recepción
25/07/2017

Aceptado
29 /11/ 2017

Pelizaeus Merzbacher syndrome: brief review of the literature

Abstract

Introduction: Myelin diseases have been described since the 19th century, leucodistrophias are a heterogeneous group of diseases, of progressive course, that can manifest a wide range of symptoms and complications, mostly of genetic aetiology, being Syndrome of Pelizaeus Merzbacher, of inheritance linked to the X chromosome, the most frequent of these.

Objective: provide an up-to-date overview of the special demyelinating diseases of the Pelizaeus Merzbacher syndrome.

Material and method: the most relevant articles considered by the authors were selected in PubMed; EBSCO; Thomson Reuters and OvidSP. **Results:** Merzbacher Pelizaeus Syndrome presents important clinical heterogeneity and unfortunately at the moment does not have an effective treatment, however new stem cell technologies provide opportunities for its treatment.

Keywords: *Myelin, Demyelinating diseases, Pelizaeus-Merzbacher, Leukopathies*

Introducción

Las enfermedades de la mielina han sido descritas desde el siglo XIX, y hasta la fecha, comprenden un grupo cada vez mayor de patologías con diversos mecanismos y factores genéticos y ambientales involucrados en estas entidades; pueden manifestarse en cualquier edad desde la infancia hasta la edad adulta, y revelan una gran variabilidad en la progresión y presentación clínica de la enfermedad, que van desde el retraso del desarrollo hasta convulsiones y espasticidad¹. El concepto "leucodistrofia" fue introducido por primera vez por Bielschowski y Henneberg en 1928 y su definición, tanto clínica como histopatológica, así como su clasificación

ha cambiado de forma considerable en el último siglo, principalmente debido a los estudios de imagen por resonancia magnética y a la comprensión de sus mecanismos fisiopatológicos y la genética involucrada¹. Las leucodistrofias clásicas, como la leucodistrofia metacromática y la enfermedad de Krabbe, representan sólo un pequeño número de enfermedades hereditarias que afectan a la sustancia blanca^{1,2}.

Actualmente, el término leucoencefalopatía se utiliza para reflejar un grupo heterogeneo de enfermedades que cursan con cambios, primarios o secundarios, en el desarrollo de mielina².

Las leucodistrofias son un grupo heterogéneo de enfermedades, de curso progresivo, que pueden manifestar una amplia gama de síntomas y complicaciones, en su mayoría son de etiología genética que afectan el desarrollo o el mantenimiento de la mielina del sistema nervioso central y en algunos casos también involucran el sistema nervioso periférico. Tienen una incidencia de 1 / 7,500 y menos del 50% de los pacientes obtienen un diagnóstico específico, estas pueden iniciar en la infancia o en la edad adulta, con variabilidad en la progresión y presentación clínica desde déficit cognitivo, convulsiones y espasticidad¹.

El desarrollo de la mielina comienza en el 4º mes de la gestación y continua posnatalmente, este complejo proceso biológico requiere de la interacción de células neuronales y gliales, por lo que su alteración causa las leucodistrofias^{1,3}.

Estas se clasifican dentro de tres principales categorías¹:

1. Hipomielinización donde hay ausencia o disminución de la producción de mielina.
2. Dismielinización donde el desarrollo de la mielina es anormal.
3. Desmielinización donde hay pérdida o destrucción de la mielina antes formada.

Hay 30 padecimientos incluidos en el término de leucodistrofia. Siendo el síndrome de Pelizaeus Merzbacher el más frecuente de estos. Cabe aclarar que la diferencia entre las leucoencefalopatías y leucodistrofias es que las primeras pueden presentar una etiología secundaria, por lo que algunos autores engloban las leucodistrofias dentro de las leucoencefalopatías siendo estas de etiología genética³.

Síndrome de Pelizaeus Merzbacher

También llamado leucodistrofia hipomielinizante tipo 1 (MIM #312080), fue reportado por primera vez en 1885 por Friedrich Pelizaeus quien describe el primer caso clínico mostró un patrón de herencia ligado al cromosoma X, 25 años después Ludwig Merzbacher, examina la primera familia reportada (con 12 hombres afectados) notando la alteración de la sustancia blanca cerebral, y en 1958 Tyler reporta la entidad como Pelizaeus-Merzbacher⁴⁻⁶.

Es un trastorno dismielinizante con patrón de herencia ligado al cromosoma X, que resulta de la mutación del gen PLP1 cuya incidencia varía en Estados Unidos de 1/300,000 a 1/500,000, En Japón 1.45 /100,000 Alemania 0.13/100 000. La mayoría de las veces la enfermedad es subdiagnosticada como parálisis cerebral⁷.

Se clasifica en subtipos de acuerdo a la severidad existiendo un espectro desde una forma pura de paraparesia espástica 2 (SPG2 la cual con antelación se consideró como una entidad alélica al padecimiento) a la forma más severa del síndrome llamada neonatal⁸⁻¹⁰.

Hay una gran variedad de hallazgos por resonancia magnética en esta enfermedad; sin embargo, la hiperintensidad del tallo encefálico y del tracto corticoespinal de la cápsula interna, son las regiones más representativas se correlacionan con la gravedad y la progresión clínica. Se debe tener en cuenta el espectro de los hallazgos de la RM para diagnosticarla y diferenciarse de otras leucodistrofias desmielinizantes¹¹. La atrofia en sustancia blanca es el mayor determinante patológico del compromiso clínico en esta condición³.

Existen diversas clasificaciones:

- Seiteber 1970; enfocada en los siguientes hallazgos clínicos: edad de inicio, edad de muerte, patrón de herencia y hallazgos neuroquímicos.
- Renier, et al. quien la clasifica en connatal, transicional, clásico y SPG2 por hallazgos clínicos y progresión.
- Calliox, et al. los clasifica en 5 formas de acuerdo a la severidad¹⁰.

Los primeros síntomas se presentan al nacimiento o a los pocos meses; nistagmo, hipotonía, estridor, algunas veces puede haber parálisis de las cuerdas vocales, dificultad para la alimentación y crisis convulsivas. El retraso psicomotor es evidente a los 6 meses, la ataxia en extremidades puede ser aparente y agravarse durante los años, la hipotonía de extremidades es remplazada por espasticidad, las posturas distónicas y los movimientos coreicos pueden estar presentes, el compromiso cognitivo se manifiesta en la mayoría de los niños^{5,12}. Existiendo también riesgo para la anestesia general que puede correlacionarse con complicaciones por crisis y dificultades de la vía aérea por pobre control de los músculos faríngeos, así como la exacerbación de la espasticidad¹³.

La forma neonatal

Se observa al nacimiento o en las 2 primeras semanas de vida. Los pacientes no logran desarrollar sus habilidades de caminar, hablar o el uso propositivo de las extremidades superiores, aunque pueden desarrollar comprensión del lenguaje verbal, algunos presentan corta estatura y un peso disminuido para la edad y generalmente requieren soporte nutricional con gastrostomía, suelen fallecer en la primera o segunda década de la vida.

El distress respiratorio y el estridor es una causa importante de morbimortalidad^{5,10}.

La forma clásica

Es el fenotipo más común, por lo general tienen nistagmos en los dos primeros meses de vida, aunque, no todos llegan a desarrollarlo. Con frecuencia este resuelve de los 2 a 5 años de edad, también desarrollan movimientos titubeantes de cabeza que llega a desaparecer, poseen un lenguaje disártrico y tienen movimientos propositivos de sus extremidades superiores, pueden adquirir la marcha aunque requieren asistencia por el grado de espasticidad, las crisis no son comunes y la esperanza de vida puede ser hasta la séptima década⁵.

El fenotipo por la proteína nula

Se desarrolla en los primeros 3 años de vida, se caracteriza por un retraso del desarrollo leve a moderado, marcha espástica y leve neuropatía periférica desmielinizante, la progresión de los síntomas es típica después de la pubertad, dando lugar a una cuadriplejía espástica y pérdida de las habilidades de comunicación, las anomalías de sustancia blanca son muy leves.

Se presenta neuropatía periférica por desmielinización con velocidades de conducción lentas. El daño axonal es evidente, puede haber atrofia de la sustancia blanca incluyendo el cuerpo calloso^{4,5}. Los pacientes con el fenotipo nulo no revelan nistagmus.

La forma complicada de paraparesia espástica 2 pura

Comienza a los 5 años con nistagmo, ataxia y disfunción autonómica como vejiga espástica, la marcha es espástica y el habla es muy lenta, la expectativa de vida es normal⁵.

Paraparesia Espástica 2 pura (SPG2)

Aparece a los 5 años pero el comienzo puede ser retrasado hasta la tercera década, los pacientes presentan marcha espástica y conservan lenguaje con habla lenta y una esperanza de vida normal, pueden tener áreas en parche de hipomielinización⁵.

Puede haber expresividad variable intrafamiliar. Dentro de esta variabilidad 3 características son consistentes; espasticidad, pérdida de mielina y patrón ligado al cromosoma X. Paradójicamente las mujeres heterocigotas para una mutación puntual menos severa, pueden mostrar más síntomas neurológicos que las mujeres heterocigotas para mutaciones puntuales más severas, esto porque las primeras no condicionan la muerte del oligodendrocito y se mantiene la presencia de la mielina anormal. Mientras que en las otras pacientes donde se condiciona la muerte del oligodendrocito la mielina es remplazada por un oligodendrocito donde la inactivación del cromosoma X, portador de la mutación, le permite la formación de una mielina estable por el alelo no mutado. Otra de las paradojas que presenta este padecimiento es que en las familias de los pacientes masculinos con formas leves, las mujeres portadoras son más frecuentemente sintomáticas. En estas familias por lo general revelan una leve diplejía espástica y una leucodistrofia, lentamente progresiva con desarrollo de demencia en la adultez. En ellas se reportan potenciales auditivos de tallo cerebral normales. Hay también reportes de portadoras de delección con disfagia^{4, 5,10,14}. El gen PLP1 consta de 7 exones, que codifica para las siguientes 2 isoformas; PLP1 es una proteína de 277 aminoácidos, con 4 regiones transmembranales predominantes que se expresa en oligodendrocitos y representa más del 50% de la proteína de estos. DM20 consta

de 244 aminoácidos es la isoforma corta donde se pierde la mitad del exón 3. La cual codifica para una porción de un *loop* intracelular que contiene 2 sitios de acilación, ver figura 1.^{6,10} El gen PLP1 expresa una regulación espacio-temporal, niveles altos se reproducen en los oligodendrocitos durante mielinización activa, algunas otras células del sistema nervioso central lo expresa de manera periférica en bajos niveles, excepto las células olfativas donde los niveles de expresión son altos¹⁵.

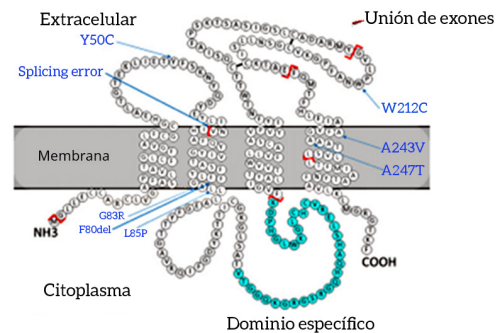


Figura 1. Estructura secundaria de PLP1 tomado de Yamamoto T, Shimojima K. Pelizaeus-Merzbacher disease as a chromosomal disorder. *Congenit Anom* 2013;53:3-8.

Se han detectado mutaciones puntuales, duplicaciones y deleciones del gen, así como mutaciones de sentido erróneo en el segundo dominio extracelular del gen, donde hay un sitio de splicing alternativo el cual es requerido para la formación de la isoforma DM20, el dominio específico de este es esencial para el mantenimiento de la integridad axonal. Mutaciones en este dominio que se compone de 35 aminoácidos causan una neuropatía periférica y degeneración axonal central⁸.

Entre el 60 y 70% de las mutaciones son duplicaciones submicroscópicas, 15% son mutaciones puntuales. El tamaño de la región duplicada va de 40 kpb a 5Mbp. La delección representa <1%, los métodos más comunes de detección son FISH y PCR cuantitativa⁹, y se muestran en forma de repetidos directos en tándem, también se han reportado segmentos repetidos en Xq26, Xp, 19pter y en el cromosoma Y. No se conoce que la adición de genes en la duplicación tenga alguna correlación con la severidad clínica⁵.

No se reportan polimorfismos en este gen, y es en extremo conservado entre los mamíferos. Existen *hot spots*, el *loop* externo presenta el 50% de las mutaciones sin sentido ocurridas en este gen⁴.

El espectro clínico es amplio por los diversos mecanismos moleculares con un incremento de severidad cuando acrecenta el número de copias del gen. El cual no se ve modificado por el tamaño de la región duplicada. Las duplicaciones del gen resultan con frecuencia en la forma clásica, mientras que las triplicaciones causan un fenotipo más severo. Las delecciones completas del gen y las mutaciones puntuales que alteran el codón de metionina o causan una proteína trunca, cerca de la región amino terminal resultan en un fenotipo nulo leve y una longevidad casi cercana a lo normal¹⁶. Otras mutaciones puntuales e indels se han reportado cruzando el espectro fenotípico^{4, 5}. Por lo general la forma congénita se manifiesta por mutaciones en sentido erróneo, otras causas implican translocaciones del cromosoma X, triplicaciones y duplicaciones parciales. Mutaciones de sentido erróneo en la región transmembranal dan un fenotipo severo,

mutaciones en el dominio extracelular o en el dominio específico dan un fenotipo leve. La duplicación parcial da una expresión nula⁶. Mutaciones puntuales en el dominio altamente conservado originan un severo fenotipo, se han investigado más de 100 mutaciones puntuales⁶.

Los roles de la proteína PLP1 y DM20, median la adhesión intralaminar en la mielina compacta, mediando el flujo iónico que actúa como un mitógeno precursor de oligodendrocitos la deficiencia completa no impide la desmielinización, sino que resulta en un tardío comienzo de regeneración axonal⁸.

El diagnóstico se sospecha con los hallazgos neurológicos, la progresión, un patrón de herencia ligado al cromosoma X, un patrón de mielinización anormal y difuso, potenciales evocados auditivos y somatosensoriales, son de gran ayuda para diferenciar entre las otras leucodistrofias, mostrando una latencia normal en el componente periférico, pero con retraso y ausencia de componentes centrales de las respuestas evocadas, no hay pruebas bioquímicas específicas por eso el estudio molecular es confirmatorio⁸. Asimismo con una incidencia subestimada, es necesario sospechar el diagnóstico y confirmarlo con el estudio molecular a fin de obtener una incidencia real y poder brindar un manejo y asesoramiento adecuado a los pacientes¹⁷.

El oligodendrocito muere por una respuesta a la proteína no plegada. Una sobredosis perturba el transporte de la proteína por lo que se acumula en los endosomas, o lisosomas, lo cual lleva a la inducción de apoptosis. La pérdida de PLP1 resulta en la formación de mielina inmadura, ver figura 2.⁶

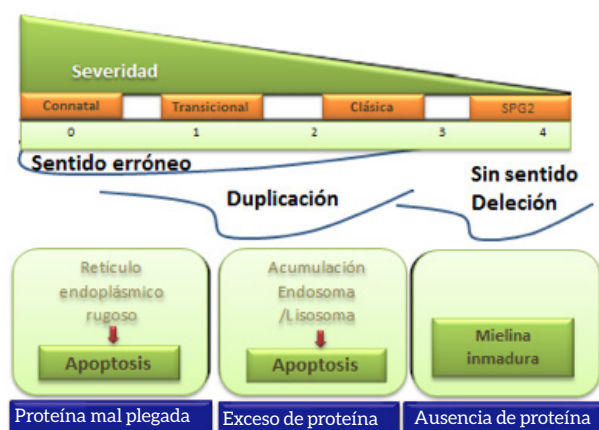


Figura 2. Esquema que muestra la correlación fenotipo-genotipo, así como su fisiopatología. Adaptado de Yamamoto T, Shimojima K. Pelizaeus-Merzbacher disease as a chromosomal disorder. *Congenit Anom* 2013;53:3-8.

La detección de la duplicación se puede hacer por PCR cuantitativa, MLPA, aCGH, FISH. La secuenciación permite la detección en el 25% de los casos. Otros diferenciales a considerar, (Figura 3)⁵.

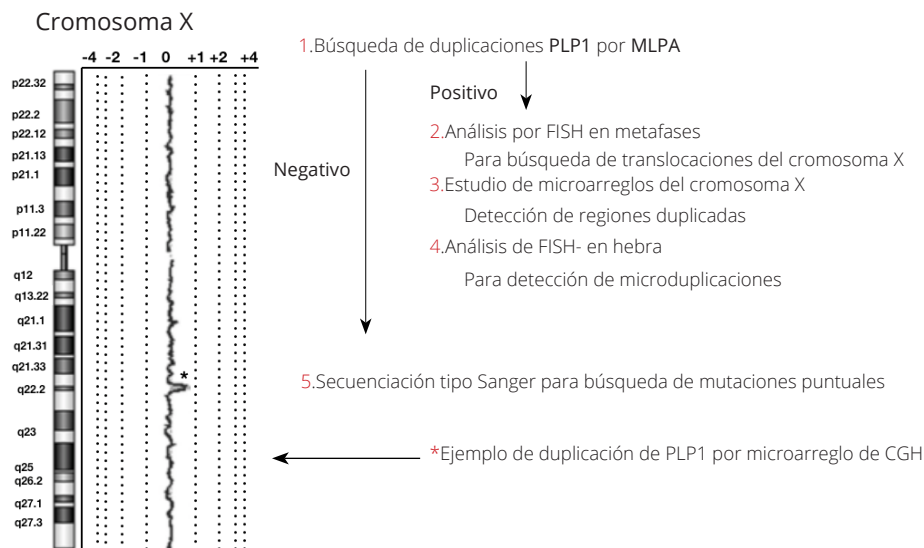


Figura 3. Imagen que muestra un ejemplo de duplicación detectada por aCGH, y los estudios moleculares posibles para la detección de mutaciones en este padecimiento. Modificado de: Yamamoto T, Shimojima K. Pelizaeus-Merzbacher disease as a chromosomal disorder. *Congenit Anom* 2013; 53:3-8.

Diagnósticos diferenciales

El 8% de los síndromes de Pelizaeus Merzbacher son causados por mutaciones en el gen GJC2 quien pertenece a la familia de las conexinas y codifica para Cx 47, la cual es una proteína transmembranal con 2 dominios extracelulares, y 3 dominios intracelulares, causa la también llamada leucodistrofia hipomielinizante 2 o SPG44, la cual se hereda con un patrón autosómico recesivo, afectando a ambos géneros con la misma frecuencia, se reportan mutaciones puntuales e indels. Mutaciones en este mismo gen han sido reportadas como etiológicas de linfedema autosómico dominante⁵.

Los siguientes son padecimientos que se deben tener en cuenta como diagnósticos diferenciales

- ▶ Leucodistrofia hipomielinizante tipo 3 (HLD3) con patrón de herencia autosómico recesivo causada por mutaciones en el gen AIMP1⁵.
- ▶ Leucodistrofia hipomielinizante tipo 4 (HLD4) también llamada chaperonopatía. Mitocondrial HSP60 o SPG13 causada por mutaciones en genes que codifican las proteínas HSP60^{5,10}.
- ▶ Leucodistrofia hipomielinizante tipo 5 (HLD5) también llamada hipomielinización y catarata congénita⁵.
- ▶ Leucodistrofia hipomielinizante tipo 6 (HLD6) por mutaciones en el gen TUBBA4⁵.
- ▶ Leucodistrofia hipomielinizante tipo 7 (HLD7) por mutaciones en el gen POLR3A¹⁰.
- ▶ Leucodistrofia hipomielinizante tipo 8 (HLD8) por mutaciones en el gen POLR3B¹⁰.
- ▶ Síndrome de *Allan Herdon Dudley* por deficiencia del transportador monocarboxilado 8 MCT8 que se caracteriza por presentar resistencia a hormonas tiroideas (TSH y T3) retraso mental ligado al cromosoma X, hipotonía y atrofia muscular⁵.
- ▶ Leucodistrofia desmielinizante de comienzo en el adulto con herencia autosómico dominante por duplicaciones en el gen de LAMININA B1⁵.
- ▶ Enfermedad de Salla y su forma alélica conocida como la forma infantil Sialura, una enfermedad de atesoramiento con patrón de herencia autosómico recesivo causada por mutaciones en SLC17A5⁵.
- ▶ Otras formas severas de paraplejia espástica⁵.
- ▶ El nistagmo también ayuda a diferenciar de otras leucodistrofias (metacromática, adrenoleucodistrofia, Krabbe, Canavan)⁴.

La resonancia magnética es una herramienta que permite valorar el grado de mielinización, las imágenes en T2 tienen una alta sensibilidad para mostrar este proceso¹¹. La ausencia de cambios mielinizantes en el puente y el cerebelo de un recién nacido, o ausencia de cambios relacionados a la mielinización en el brazo posterior de la cápsula interna, el esplenio del cuerpo calloso y las radiaciones ópticas en un niño de 3 meses de edad debe valorarse en imágenes de T1 en resonancia magnética sugieren leucodistrofia. Los hallazgos de imagen pueden no ser notorios hasta los 2 años de edad. La atrofia de los hemisferios cerebrales se puede observar en casos severos⁴, todos los pacientes presentan datos de leucodistrofia

difusa que se aprecia mejor en FLAIR o en T2, se muestra incremento en la intensidad de la sustancia blanca en hemisferios cerebrales, cerebelo y tallo⁸. La severidad clínica correlaciona con el grado de atrofia del cuerpo calloso y en la sustancia blanca con el grado de mielinización³. Lo que muestra mayor correlación con la severidad son las hiperintensidades difusas en T2 de tallo cerebral¹⁸. En algunos casos se puede utilizar espectroscopia por resonancia magnética como un patrón distintivo para diferenciar de otras leucodistrofias como sería el caso de SPG44 donde se han reportado niveles de colina, NAA, creatina normales⁵.

Un estudio reporta la medición de la distancia entre núcleos caudados y el diámetro transversal del cráneo, así como el área del cuerpo calloso y su correlación al compromiso funcional¹⁸. Los potenciales auditivos evocados de tallo cerebral son una herramienta útil para diferenciar entre la forma clásica y otros padecimientos. Un estudio reporta que las ondas III, IV y V están ausentes en esta patología. En un estudio reportan las pruebas auditivas periféricas normales y estudios auditivos centrales anormales, las emisiones otoacústicas se reportan normales, indicando función coclear normal¹⁹.

Hay una escala estandarizada por 4 neurólogos de la universidad del estado de Wayne que sirve para estimar el compromiso funcional en estos pacientes, haciendo 3 estadios según el puntaje 0<10 severo, 10 <20 moderado, >20 leve¹⁸.

Hasta hoy el tratamiento es sintomático⁵, los trastornos de la formación y mantenimiento de la mielina central como la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, comparten una falta de

oligodendroglia normalmente mielinogénica y una escasez de opciones de tratamiento disponibles. Estos trastornos pueden servir como pruebas en especial atractivas -principio para establecer la eficacia clínica de la terapia basada en células para la reparación de la mielina en el cerebro humano²⁰. Los estudios de ensayos clínicos reportan seguridad posterior a un año del trasplante tanto en la evaluación clínica y radiológica reportando cambios locales y durables en la resonancia en las regiones trasplantadas¹⁸.

La aproximación terapéutica combina la inmunomodulación y terapia celular.

El papel de la neuroinflamación en esta enfermedad se ve reflejado en una respuesta positiva a los corticoesteroides desafortunadamente la neuroinflamación se reconoce como una característica de todas las enfermedades neurodegenerativas²¹.

Financiamiento

Para la realización del presente escrito no se recibió ningún financiamiento.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no presentan ningún conflicto de interés relacionado con su actividad científica.

Agradecimientos

Por el apoyo de la UNAM, así como del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía para la realización de la presente revisión.

Bibliografía

1. Gordon HB, Letsou A, Bonkowsky JL. The leukodystrophies. *Seminars in neurol* 2014;34(3):312-20.
2. Kaye EM. Update on genetic disorders affecting white matter. *Pediatric Neurol* 2001;24(1):La11-24.
3. Inoue K. Brain atrophy in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Developmental Medicine Child Neurol* 2016;58(7):653.
4. Hudson LD. Pelizaeus-Merzbacher disease and spastic paraplegia type 2: two faces of myelin loss from mutations in the same gene. *J Child Neurol* 2003;18(9):616-24.
5. Hobson GM, Garbern JY. Pelizaeus-Merzbacher disease, Pelizaeus-Merzbacher-like disease 1, and related hypomyelinating disorders. *Seminars in Neurol* 2012;32(1):62-7.
6. Yamamoto T, Shimojima K. Pelizaeus-Merzbacher disease as a chromosomal disorder. *Congenital anomalies* 2013;53(1):3-8.
7. Mierzevska H, Jamroz E, Mazurczak T, Hoffman D, Szczepanik E. Pelizaeus Merzbacher disease in patients with molecularly confirmed diagnosis. *Folia Neuropathol* 2016;54(1):59-65.
8. Lee ES, Moon HK, Park YH, Garbern J, Hobson GM. A case of complicated spastic paraplegia 2 due to a point mutation in the proteolipid protein 1 gene. *J Neurol Sci* 2004;224(1-2):83-7.
9. Xia J, Wang L. Pelizaeus-Merzbacher disease: molecular diagnosis and therapy. *Intractable Rare Diseases Research* 2013;2(3):103-5.
10. Torii T, Miyamoto Y, Yamauchi J, Tanoue A. Pelizaeus-Merzbacher disease: cellular pathogenesis and pharmacologic therapy. *Pediatrics International* 2014;56(5):659-66.
11. Sumida K, Inoue K, Takanashi J, Sasaki M, Watanabe K, Suzuki M, et al. The magnetic resonance imaging spectrum of Pelizaeus-Merzbacher disease: a multicenter study of 19 patients. *Brain Development* 2016;38(6):571-80.
12. Zittel S, Nickel M, Wolf NI, Uyanik G, Glaser D, Ganos C, et al. Pelizaeus-Merzbacher-like disease presenting as complicated hereditary spastic paraplegia. *J Neurol* 2012;259(11):2498-500.
13. Kamekura N, Nitta Y, Takuma S, Fujisawa T. General anesthesia for a patient with Pelizaeus-Merzbacher disease. *Anesth Prog* 2016;63:91-4.
14. Matsufuji M, Osaka H, Gotoh L, Shimbo H, Takashima S, Inoue K. Partial PLP1 deletion causing X-linked dominant spastic paraplegia type 2. *Pediatric Neurol* 2013;49(6):477-81.
15. Wight P. Effects of intron I sequences on Human PLPI Expression: implications for PLPI-related Disorders. *ANS Neuro* 2017:1-6.
16. Laukka J, Kamholz J, Bessert D, Skoff R. Novel pathologic findings in patients with Pelizaeus-Merzbacher disease. *Neurosci Lett* 2016; 627:222-32.
17. Espinosa E, Mera P, Cote J. Clínica y diagnóstico de la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher: descripción de 5 casos. *Rev Neurol* 2016;62(9): 411-4.
18. Laukka JJ, Stanley JA, Garbern JY, Trepanier A, Hobson G, Lafleur T, et al. Neuroradiologic correlates of clinical disability and progression in the X-linked leukodystrophy Pelizaeus-Merzbacher disease. *J Neurol Sci* 2013;335(1-2):75-81.

19. Coticchia J, Roeder M, Zuliani G, Gow A, Garbern J. Auditory testing profiles of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011; Extra(6):23-9.
20. Osorio MJ, Rowitch DH, Tesar P, Wernig M, Windrem MS, Goldman SA. Concise review: stem cell based treatment of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Stem Cells* 2017;35(2):311-5.
21. Marteyn A, Baron A. Mini- Review Is Involvement of Inflammation Underestimated in Pelizaeus Merzbacher Disease?. *J Neurosci Res* 2016;94:1572-8.

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias