



Universidad  
de La Laguna

Escuela Universitaria de  
Enfermería y Fisioterapia



# Trabajo Fin de Grado

Grado en Fisioterapia

Revisión bibliográfica de La  
Enfermedad de Pelizaeus Merzbacher

Bibliographic review of the Pelizaeus  
Merzbacher Disease

Laura García Martín

Curso 2013/2014 - Convocatoria Julio

ULL

Universidad  
de La Laguna

Escuela Universitaria de  
Enfermería y Fisioterapia





Universidad  
de La Laguna

Escuela Universitaria de  
Enfermería y Fisioterapia



# Trabajo Fin de Grado

Grado en Fisioterapia

**Revisión bibliográfica de La  
Enfermedad de Pelizaeus Merzbacher**  
**Bibliographic review of the Pelizaeus  
Merzbacher Disease**

Laura García Martín

Curso 2013/2014 - Convocatoria Julio

**AUTORIZACIÓN DEL TUTOR PARA LA PRESENTACIÓN DEL TRABAJO FIN DE GRADO**

Centro:	FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
Titulación:	GRADO EN FISIOTERAPIA

**DATOS ALUMNO/A:**

Apellidos: GARCÍA MARTÍN    Nombre: LAURA    DNI / Pasaporte: 45710143N  
Dirección PLZA. BULEVAR CHAJOFE, Nº3, EDIFICIO EDEN, APTO 408  
C. Postal: 38650    Localidad: LOS CRISTIANOS, ARONA    Provincia: S/C TENERIFE  
Teléfono: 697.202.876    E-mail: Laura.gm93@hotmail.es

**TÍTULO DE TRABAJO DE FIN DE GRADO:**

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA ENFERMEDAD DE PELIZAEUS MERZBACHER
--

**LOS/LAS TUTORES/AS**

Apellidos: SABATÉ BEL

Nombre: M<sup>a</sup> CARMEN**AUTORIZACIÓN DEL /DE LOS TUTORES/AS**

D/D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> CARMEN SABATÉ BEL profesora del Departamento de Medicina Física y Farmacología, de la Facultad del campus de Ciencias de la salud de la Universidad de La Laguna. AUTORIZA a D/D<sup>a</sup> LAURA GARCÍA MARTÍN, a presentar la propuesta de TRABAJO FIN DE GRADO, que será defendida en la Convocatoria de Junio.

San Cristóbal de La Laguna, a 2 de Julio de 2015.

*LOS/LAS TUTORES/AS*

Fdo.:



## RESUMEN

### REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA ENFERMEDAD DE PELIZAEUS MERZBACHER

**Objetivos.** Realizar una revisión bibliográfica de la enfermedad de Pelizaeus Merzbacher (PMD) con el fin de recoger la información existente acerca de la incidencia, principales manifestaciones clínicas, deformidades ortopédicas asociadas, exámenes complementarios diagnósticos, pronóstico y tratamiento.

**Material y Métodos.** Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos: PubMed, Web of Science, Chrome plus, Dialnet, en la Biblioteca Virtual de la Salud y a través del punto Q de La ULL.

**Resultados y Conclusiones.** La incidencia mundial más alta de la PMD está recogida en Japón. La confirmación genética de la PMD, se hace desde el año 2000 por la presencia de una mutación del gen que codifica la proteína proteolipídica. Existen cuatro subtipos de PMD: connatal, clásica, transicional y SPG2, siendo la clásica la más frecuente. Las manifestaciones clínicas iniciales son el nistagmus, la hipotonía y el retraso motor, cuyo debut varía según los subtipos. La sintomatología clínica más característica incluye tetraparesia espástica, paraplejia espástica y crisis convulsivas. El pronóstico vital depende de la formas de PMD, siendo peor en la forma connatal seguida de la forma clásica. La escoliosis es la deformidad ortopédica más frecuente de la PMD, seguida del acortamiento de los aductores e isquiotibiales, pie equinovaro y luxación o subluxación de cadera, siendo tratados inicialmente siempre de forma conservadora. El tratamiento actual de la PMD es sintomático, ya que no existe un tratamiento etiológico disponible. Sin embargo, un estudio reciente describe un ensayo clínico en fase I con células madre con resultados prometedores.

**Palabras clave:** Pelizaeus Merzbacher disease, orthopaedic and neurological manifestations, pediatric, leukodystrophy

## ABSTRACT

### BIBLIOGRAPHIC REVIEW PELIZAEUS MERZBACHER DISEASE

**Objectives:** To perform a bibliographic review of the Pelizaeus Merzbacher Disease (PMD) with the purpose of collecting information about the incidence, main clinical manifestations, associated orthopedic deformities, complementary diagnostic tests, prognostic and treatment.

**Material and Methods.** It has done a bibliographic review in the main databases: PubMed , Web of Science, Chrome plus, Dialnet , the Virtual Health Library and through the Q point of the ULL.

**Results and Conclusions.** The highest global incidence of PMD is reported in Japan. The genetic confirmation of the PMD is made from 2000 by the presence of a mutation of the gene encoding the proteolipid protein. There are four subtypes of PMD: connatal, classic, transitional and SPG2, being the classical the most frequent. Initial clinical manifestations are nystagmus, hypotonia and motor delay, which its debut varies according to the subtype. The main characteristic clinical symptomatology includes spastic tetraparesis, spastic paraplegia and convulsive seizures. The vital prognosis depends on the type of PMD, being worse in the connatal type, followed by the classic form. Scoliosis is the most common orthopedic deformity in the PMD, followed by the shortening of the adductors and hamstrings, equinovarus foot and hip dislocation or subluxation, being always initially treated conservatively. The current treatment of the PMD is symptomatic, there is no etiological treatment available. However, a recent study describes a clinical trial in phase I with stem cells with promising results.

**Keywords:** Pelizaeus Merzbacher disease, orthopaedic and neurological manifestations, pediatric, leukodystrophy

## ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN .....	1
1.1.	Definición .....	1
1.2.	Epidemiología.....	1
1.3.	Etiología .....	1
1.4.	Clínica y tipos de la PMD .....	3
1.4.1.	Forma Connatal.....	3
1.4.2.	PMD clásica .....	4
1.4.3.	Forma transicional.....	4
1.4.4.	Paraplejia espástica ligada al cromosoma X.....	4
1.4.5.	Síndrome nulo de PLP1 .....	7
1.4.6.	Mujeres portadoras.....	7
1.4.7.	Clasificación de PMD según la neuro-imagen .....	7
1.4.8.	Clasificación clínica de la Facultad de Medicina de Clemont-Ferrand en Francia.....	8
1.5.	Tratamiento.....	9
1.6.	Objetivos.....	11
2.	MATERIAL Y MÉTODO .....	12
2.1.	Estrategias de búsqueda.....	12
2.2.	Criterios de inclusión y exclusión .....	12
3.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	13
	Primer objetivo.....	13
	Segundo objetivo.....	31
4.	CONCLUSIONES .....	39
5.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Definición

Las leucodistrofias son un grupo de enfermedades desmielinizantes que presentan afectación primaria y predominante de la mielina del sistema nervioso central, aunque en alguna de ellas se afecta además el sistema nervioso periférico. Se deben a un déficit enzimático y tienen una base genética y hereditaria. [1]

La enfermedad de Pelizaeus Merzbacher (PMD), también conocida como: aplasia congénita extracortical axial, leucodistrofia sudanófila de Pelizaeus Merzbacher y esclerosis cerebral de Pelizaeus Merzbacher, es un tipo de leucodistrofia, con herencia recesiva ligada al cromosoma X. [1] Se caracteriza por una desmielinización generalizada del cerebro con islotes intactos de mielina residual (desmielinización tigreídea) y axones bien conservados. [2]

Friedrich Pelizaeus, en 1885, fue el primero en describir a una familia con una grave discapacidad de comienzo neonatal, que provocaba espasticidad y retraso psicomotor. Así, la asoció con un trastorno recesivo ligado al cromosoma X. Veinticinco años más tarde (1910), Ludwig Merzbacher, investigando la misma familia, encontró a 12 personas afectadas, y realizó un análisis detallado del cerebro de uno de los hombres afectados, encontrando una difusa hipomielinización del SNC, asociado con un bajo y anormal número de oligodendrocitos maduros. [3,4]

### 1.2. Epidemiología

La incidencia estimada internacionalmente varía entre 1/100.000 y 1/1.000.000 de recién nacidos vivos [5].

En Alemania, tras realizar una encuesta médica e identificar a pacientes con un diagnóstico de PMD (confirmado por pruebas bioquímicas o neurorradiológicas) concluyen que la incidencia de PMD en ese país, es del 0,13/100.000 recién nacidos vivos. [6]

En EEUU, la incidencia estimada es de 1/200.000 a 500.000 recién nacidos vivos [7]. Además, un artículo retrospectivo de 122 niños con leucodistrofia hereditaria de un centro regional en Utah menciona que la PMD constituye el 7,4% de los diferentes tipos de leucodistrofias, siendo la PMD el segundo diagnóstico más común, detrás de la leucodistrofia metacromática. [8].

En Europa la enfermedad de PMD tiene una incidencia de 0,25/100.000 recién nacidos vivos, diferenciando también la incidencia en la forma clásica (0,17/100.000 recién nacidos vivos), la forma congénita (0,03/100.000 recién nacidos vivos) y la forma transicional (0,03/100.000 recién nacidos) [34]

En Japón, la incidencia de PMD es mucho más alta, aproximadamente de un 1,45/100.000 varones nacidos vivos [9].

### 1.3. Etiología

Las mutaciones del gen de la proteína proteolípídica 1 (PLP1) tienen como consecuencia el abanico de fenotipos que forman la clínica de la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, desde su forma más grave, hasta su trastorno relativamente más leve: La paraplejia espástica tipo 2 (SPGII), ligada al cromosoma X. Se han encontrado 160 mutaciones en el gen PLP1, que provocan la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher (PMD) [10]



Este gen se localiza en el brazo largo del cromosoma X en Xq21-q22 y codifica las dos grandes proteínas de mielina del sistema nervioso central, la proteolipoproteína (PLP) y su isoforma, DM20. [3] Ambas constituyen la mayor parte de la estructura mielínica, que contribuye a la integración de axones mielinizados. [10] La PLP es producida por oligodendrocitos maduros mientras que la DM20 es producida al principio del desarrollo de la mielina. [11] La DM20, además, puede ser responsable de la supervivencia y diferenciación de los oligodendrocitos. [12]

La PLP es requerida para la producción y estabilización de la mielina compacta, debido a su papel en el tráfico intercelular, en concreto, en la formación de complejos de adhesión de receptores de integrina (células que se encargan de uniones entre las células y las matrices extracelulares entre otras). [12, 13, 14]

Así, existen diferentes mecanismos genéticos que han sido identificados como causantes del trastorno de Pelizaeus-Merzbacher:

### **Pérdida de función de la PLP**

La depleción del gen PLP1 o la traducción interrumpida debido a una mutación puntual en el comienzo de la región codificadora, provoca una pérdida de función, en el cual, no se sintetiza la proteína. [10] La ausencia de PLP está también acompañada de un déficit en otras proteínas mielinizantes del sistema nervioso central, incluyendo la mielina, mielina asociada a glicoproteína y el ciclo nucleótido de fosfodiesterasa. [11]

Pacientes sin PLP y DM20 son capaces aún de formar mielina; sin embargo, las vainas de mielina compactas y la interacción axonal son defectuosas debido a la ausencia de las proteínas estructurales. [4]

### **Duplicación**

Duplicación de la región del cromosoma X que contiene el gen PLP. [11] La duplicación más común es la duplicación del gen PLP1, y se encuentra aproximadamente en el 60-70% de los enfermos de PMD. [3,15].

El tamaño de la duplicación de PLP1 es variable y no tiene una correlación con los efectos. Sin embargo, la sobreexpresión de PLP, o la cantidad de exceso de proteína producida, está asociado con la gravedad del trastorno. La mayoría de los pacientes con duplicación del gen PLP1 tienen la PMD clásica. [4, 16] (Ver en la clasificación de PMD, más adelante)

### **Mutaciones con cambio de sentido**

Las proteínas mal plegadas causadas por la mutación de PLP1 es otro mecanismo patológico de la PMD. Cuando ambas, PLP y DM20, no se pliegan correctamente antes de su transporte, las proteínas mal plegadas se acumulan en el retículo endoplasmático (ER), produciendo una sobreexpresión de genes que inducen a la apoptosis de oligodendrocitos (muerte celular provocada por las mismas células), provocando así, un fenotipo más severo. Sin embargo, cuando solo la proteína proteolípídica está mal plegada, esta PLP es retenida en el ER, pero los oligodendrocitos sobreviven, produciendo un fenotipo más leve [17, 18, 19]. En el primer caso, se trataría de un forma connatal, y en el segundo, de la forma clásica. [11]

Es decir, los pacientes con mutaciones con cambios de sentido en la región de transmembrana presentan un fenotipo grave. Al contrario, las mutaciones en el dominio extracelular y en la región específica de PLP1 tienden a causar un fenotipo más leve de PMD. [20]

### **Otras mutaciones**

Las sustituciones de aminoácidos en regiones de proteínas menos críticas causan un fenotipo similar, aunque menos severo. Además, han sido descritas también mutaciones sin sentido, mutaciones de corte y empalme, y pequeñas deplecciones. [16]

## **1.4. Clínica y tipos de la PMD (Tabla 1.2)**

Las principales manifestaciones clínicas de la PMD son nistagmus, espasticidad, atetosis, temblor y ataxia, Los síntomas varían según el comienzo y la gravedad, formando así un abanico de casos clínicos. Se distinguen varias formas clínicas o fenotipos de PMD según la gravedad del trastorno y otras características clínicas. [21]

En 1954, Seitelberger describe un trastorno con unos signos y patología clínica más severos que el descrito por Merzbacher. En este caso, había una ausencia casi completa de vainas de mielina, y una pérdida profunda de oligodendrocitos [15]. Por lo que propone una clasificación basada en hallazgos clínicos tales como la edad de inicio y edad de muerte, modelos de herencia y hallazgos neurológicos [22]. Seitelberger reconoció las similitudes con el trastorno descrito por Pelizaeus y Merzbacher y se refirió a su síndrome como Pelizaeus-Merzbacher "clásica", mientras que sus pacientes más graves fueron descritos como Pelizaeus-Merzbacher "connatal". Posteriormente, otras formas clínicas intermedias, entre la connatal y la clásica, fueron etiquetadas como de "transición" [15].

En la Facultad de Medicina de Clemond, en Francia, se clasifica esta enfermedad, a su vez, en cinco formas. Las formas 0 y 1, corresponden a la forma más grave de la PMD (connatal) y las formas 2 y 3, a la forma más leve (clásica). Por último, la forma 4 sería la paraplejía espástica tipo 2 [21]

### **1.4.1. Forma Connatal**

La forma connatal de PMD, la más grave, se presenta desde el nacimiento o durante la primera semana de vida. Tiene un curso acelerado y la muerte ocurre en la infancia [10, 23]. La mayoría de los niños con PMD connatal mueren antes de cumplir los 10 años, por problemas respiratorios; pero se han descrito casos de supervivencia en la segunda o tercera década de vida [10].

Los síntomas comienzan con nistagmus pendular, hipotonía, problemas respiratorios, debilidad faríngea, provocando disfagia, temblor, microcefalia, y convulsiones graves. Posteriormente, los niños afectados desarrollan espasticidad y secundariamente deformación de las articulaciones (contracturas) que restringen el movimiento. No tienen control cefálico, no pueden sentarse sin soporte, ni llegan a deambular. Las dificultades motoras afectan también a la expresión del lenguaje (disatría), sin embargo, logran comprender el lenguaje receptivo. Presentan discapacidad intelectual, ataxia y persistencia de reflejos primitivos. Además los niños suelen padecer atrofia óptica, signos de afectación del tracto piramidal y problemas con la alimentación [10, 22, 24]

#### 1.4.2. PMD clásica

La forma clásica de PMD, es la forma más común. También se presenta en la infancia, dentro de los primeros meses de vida: entre el segundo y el cuarto mes. Los niños afectados desarrollan nistagmus, problemas respiratorios, hipotonía (debilidad sobre todo en las extremidades), tronco y miembros atáxicos, signos de afectación del tracto piramidal, distonía y movimientos coreicos. No presentan control cefálico, ni deambulan de forma independiente. Presentan retraso en el desarrollo de las habilidades motoras (que comienza antes de los dos años de edad) y discapacidad cognitiva. Los niños terminan desarrollando una tetraparesia espástica. La función del lenguaje puede llegar a ser normal, pero presentan disartria. [10, 22, 24]

#### 1.4.3. Forma transicional

La forma transicional, que se encuentra entre la forma connatal y la clásica, ha sido aplicada a pacientes con solapamiento de características que implican el inicio y la gravedad de los síntomas. Sin embargo, con la variación de fenotipos y la edad aproximada entre la forma connatal y clásica, la utilidad de este subtipo ha sido cuestionada. [10, 24]

#### 1.4.4. Paraplejía espástica ligada al cromosoma X

Es la forma más leve de PMD, conocida también como paraplejía espástica tipo 2 (SPG2) ligada al cromosoma X. Aparece en los primeros años de vida (entre el segundo y el quinto), con una debilidad progresiva y espasticidad de los miembros inferiores. La esperanza de vida se considera normal, en pacientes con SPG2, aproximadamente los 60-70 años. [4, 10, 22]

La PMD y la SPG2 se diferencian clínicamente en el inicio, y en la gravedad de la funcionalidad motora.

La enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher está caracterizada por un retraso psicomotor precoz, posiblemente relacionado con la apoptosis de oligodendrocitos maduros y puede ser definida como una leucodistrofia recesiva ligada al cromosoma X. Mientras que el fenotipo SPG2, se caracteriza por un retraso progresivo de la marcha, y provoca una anormal mielina compacta dentro los oligodendrocitos muertos. [11]

Los pacientes con SPG2 pueden ser divididos en dos subtipos:

- **Paraplejía espástica compleja**, es similar a otros tipos de PMD en donde los pacientes tienen el tronco y los miembros atáxicos, espasticidad y nistagmus.[4]
- **Paraplejía espástica pura**, no están implicadas otras áreas del sistema nervioso central, aparte de la **paraplejía** espástica (espasticidad de miembros inferiores). Es el fenotipo más leve [4]

En ambas formas, puede presentarse una disfunción autonómica (con compromiso de la vejiga). Los pacientes pueden tener un lenguaje e inteligencia normales. Además, los hombres con SPG2 pueden reproducirse, al contrario que otras formas de PMD. [10]

	<b>Connatal</b>	<b>Clásica</b>	<b>Transicional</b>	<b>Paraplejia espástica tipo II</b>	
	Más grave	Más común	Más cuestionada	Más leve	
<b>Edad de inicio</b>	Comienzo desde el nacimiento, o primera semana.	Primeros meses de vida (entre el primero hasta el cuarto mes)	Primeros meses de vida	Primeros cinco años de vida	
<b>Esperanza de vida</b>	Muerte temprana. No superan los 10 años. Causa: problemas respiratorios	Pueden llegar a la segunda o tercera década de vida.	5-10 años de vida	Entre los 60-70 años. Una esperanza de vida normal	
<b>Genética</b>	Mutaciones con cambio de sentido que afectan a PLP y a su isoforma DM20	Duplicación de PLP. Mutaciones con cambio de sentido que solo afectan a PLP.	Mutaciones puntuales	Alelos del mismo gen	
<b>Histología</b>	Hipomielinización generalizada	Desmielinización tigroide irregular con persistencia de islas perivasculares	Desmielinización irregular		
				Pura	Compleja
<b>Nistagmus pendular</b>	Presente y grave	Presente	Presente		Presente
<b>Hipotonía</b>	Presente de forma general	Presente, mayor debilidad en las extremidades		Debilidad miembros inferiores	
<b>Problemas respiratorios</b>	Presentes y graves	Presentes			
<b>Afectación músculo esquelética:</b>	Tetraparesia espástica	Tetraparesia espástica	Tetraparesia espástica	Paraplejia espástica	
<b>Hipotonía</b>	Presente de forma general	Presente, mayor debilidad en las extremidades		Debilidad miembros inferiores	
<b>Problemas respiratorios</b>	Presentes y graves	Presentes			
<b>Afectación músculo esquelética:</b>	Tetraparesia espástica	Tetraparesia espástica	Tetraparesia espástica	Paraplejia espástica	

<b>Contracturas que restringen el movimiento y deforman articulaciones</b>	Presente	Presente		Presentes en MMII	
<b>Características diversas</b>	Microcefalia Movimientos coreicos Ataxia Persistencia de reflejos primitivos Disfagia Estridor	Distonía Movimientos coreicos Ataxia cerebral (de tronco y miembros)	Temblor	Espasticidad de la vejiga	
<b>Control cefálico</b>	No	No		Si	
<b>Sedestación</b>	No, con soporte	-		Si	
<b>Deambulación</b>	No	La mayoría no lo consigue de forma independiente		Depende del grado de espasticidad, pero suelen deambular de forma independiente	
<b>Disartria</b>	Grave	Leve	De moderado a grave	No	
<b>Comprenden el lenguaje receptivo</b>	Si	Si		Si	
<b>Discapacidad cognitiva</b>	Presente	Presente	Presente	No, cognitivamente bien	
<b>Atrofia óptica</b>	Puede ocurrir	Puede ocurrir	Presente	No	
<b>Convulsiones</b>	Presentes y graves	Puede ocurrir	Por lo general ausentes	No	
<b>Retraso psicomotor</b>	Presente	Presente, antes de los dos años de edad	Presente (forma transicional)	No	
<b>Signos de afectación del tracto piramidal</b>	Presente y progresivo	Presente	Presente (forma transicional)	No	Presente

**Tabla 1.** Resumen de la clínica de los principales tipos de PMD, extraído de Hobson et al<sup>10</sup>, Torii et al<sup>22</sup>, Garbern et al<sup>23</sup> y Beulé et al<sup>24</sup>

#### 1.4.5. Síndrome nulo de PLP1

Es un subtipo de la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher que se debe a “mutaciones nulas” de PLP1 (mutaciones cuya consecuencia es la ausencia completa de la función de un gen). Aparece durante los cinco primeros años de vida con una leve tetraparesia espástica, afectando principalmente a las extremidades inferiores, sin embargo, son capaces de deambular. Además los pacientes pueden presentar un retraso leve del desarrollo, ataxia y un déficit intelectual de leve a moderado. Las habilidades del lenguaje se desarrollan inicialmente, pero, los pacientes con el “síndrome nulo” tienden a sufrir un deterioro más rápido en la adolescencia o al principio de la edad adulta. [17, 23, 25]

El síndrome nulo de PLP1 es además, distinguido de las otras formas de PMD por la presencia de una leve neuropatía multifocal desmielinizante periférica. [17, 23]

#### 1.4.6. Mujeres portadoras

Aunque PMD es un trastorno ligado al cromosoma X, mujeres que son portadoras heterocigóticas pueden ser sintomáticas. [5] Hasta la fecha, la mayoría de los estudios que definen la relación entre la gravedad del trastorno y las mutaciones de PLP1 han sido limitados a pacientes varones, mientras que la caracterización y análisis de los signos clínicos en mujeres portadoras han recibido una escasa atención [5, 17].

Un estudio realizado sobre la sintomatología de 40 mujeres portadoras de Pelizaeus-Merzbacher, en La Universidad del Estatal de Wayne, mostró lo siguiente: Un 80% (32 mujeres) tenían un examen neurológico normal, un 12,5% (5 mujeres) tenían una sintomatología similar a la de SPG2 pura, y un 7,5% (3 mujeres) padecían una forma más grave, como la de SPG2 compleja. Un 23% de los familiares varones padecían una forma leve de la enfermedad, un 23% una forma grave, y un 54% del resto de los varones emparentados tenían una forma intermedia. [5]

#### 1.4.7. Clasificación de PMD según la neuro-imagen

Existe una clasificación de PMD según la apreciación de la imagen de resonancia magnética (MRI) de la sustancia blanca mielinizada y no mielinizada de las estructuras dentro del cerebro. [26, 27]

- La desmielinización de la sustancia blanca tiene una alta intensidad de la señal en MRI en T2 y baja señal en imágenes en T1.
- La mielinización de la sustancia blanca tiene una baja intensidad de la señal en T2 y alta intensidad en T1.

En un desarrollo normal, la mayoría de la mielinización del cerebro ocurre durante los primeros dos años de vida [10,26]. Así, en niños menores de dos años con un síndrome desmielinizante, la resonancia magnética cerebral no puede ser concluyente. Sin embargo, en los recién nacidos a términos normales, los signos de mielinización en ocasiones se pueden visualizar en la MRI en la protuberancia y el cerebelo, y desde los tres meses de edad, los niños normales pueden mostrar mielinización de la rama posterior de la capsula interna, esplenio del cuerpo calloso, y las radiaciones ópticas [26]. La ausencia de estos hallazgos en MRI puede sugerir el diagnóstico de un síndrome desmielinizante como la PMD [10].

Tampoco existe una correlación clara entre genotipo, fenotipo clínico, y las imágenes de la MRI que se han establecido para la PMD. Sin embargo, algunos expertos han apreciado una correlación inversa entre la cantidad de mielina presente y la gravedad clínica del trastorno. [26]

El fenotipo de la PMD clásica, ha sido dividido en tres subtipos, según las anomalías de la sustancia blanca presentes en la MRI. [28].

- **Tipo 1**

Anomalías difusas en los hemisferios lesionados, afectando al tracto corticoespinal. Este tipo se encuentra en pacientes con una duplicación en PLP1 [28].

- **Tipo 2**

Una lesión similar de ambos hemisferios, pero con el tracto corticoespinal intacto [28].

- **Tipo 3**

Variaciones fragmentarias en los hemisferios, es decir, la presencia de irregularidades en las áreas de mielina formando patrones “tigroides”. Su visualización es difícil en el estudio de neuroimagen. [16]

Otros estudios evalúan la resonancia magnética por/de espectroscopio (MRS) en pacientes con PMD, no habiéndose encontrado modelos con anomalías consistentes. Algunos pacientes, particularmente aquellos con el síndrome nulo de PLP1, muestran unos reducidos niveles de N-acetil-aspartato (NAA) en la sustancia blanca. Mientras otros, principalmente aquellos con duplicación de PLP1, pueden tener un incremento de los niveles de NAA. Sin embargo, esto no tiene evidencia ya que los pacientes con duplicaciones en PLP1 pueden tener un patrón distinto de metabolitos anormales, con una reducción del nivel de colina, incremento de los niveles de creatina, glutamina e inositol, así como, NAA.

Es decir, es necesario un estudio más exhaustivo que determine la utilidad clínica de MRS para el diagnóstico de PMD y otros trastornos relacionados [28].

#### **1.4.8. Clasificación clínica de la Facultad de Medicina de Clermont-Ferrand en Francia**

Los pacientes se clasifican en 5 formas, de acuerdo a la mejor función motora que son capaces de adquirir, entre las edades, de 1 a 10 años [21]:

##### **1.4.8.1. Forma 0**

Aquellos pacientes sin logros motores, que presentan estridor y convulsiones graves

##### **1.4.8.2. Forma 1**

Aquellos pacientes que adquieren el control cefálico entre los 2 y 4 años.

##### **1.4.8.3. Forma 2**

Aquellos pacientes que controlan la posición en sedestación entre los 2 y 5 años. Presentan disartria en el lenguaje, pero comprenden el lenguaje receptivo.

#### 1.4.8.4. Forma 3

Pueden llegar a adquirir la sedestación entre uno y dos años, y llegan a caminar con ayuda alrededor de los 3 años y medio de edad. Sin embargo, esta capacidad se pierde entre los 4 y 20 años. Presentan disartria pero comprenden el lenguaje. Algunos van a la escuela normal, usando una ayuda técnica para comunicarse.

#### 1.4.8.5. Forma 4

Estos últimos pacientes presentan una deambulación independiente. [21]

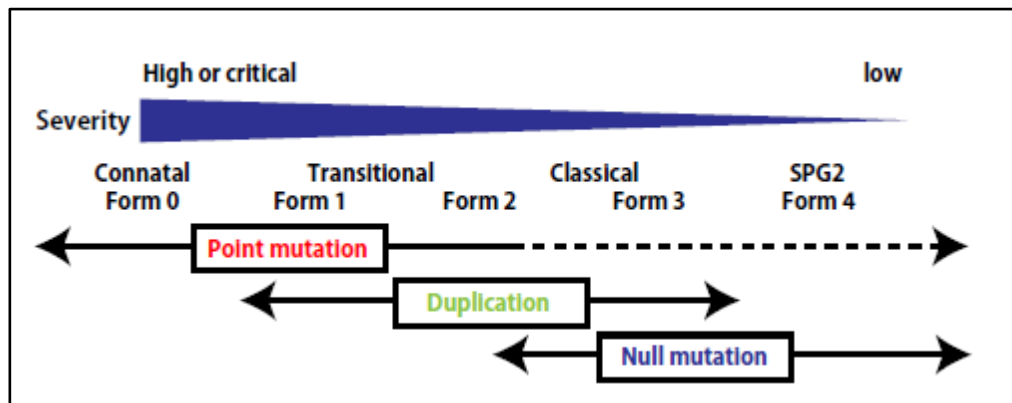


Figura 1. Tipos de PMD. Extraído de Torii et al<sup>22</sup>.

### 1.5. Tratamiento

No existe un tratamiento etiológico que modifique o cure la enfermedad para ningún subtipo de PMD. Por tanto, el tratamiento será sintomático, y debe ser multidisciplinar y de apoyo.

Requiere cuidados óptimos de especialistas en neurología, medicina física y rehabilitación, cirugía ortopédica, neumología, gastroenterología y de fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales y logopedas.

- La escoliosis puede causar dolor y compromiso respiratorio. Las medidas de prevención y tratamiento conservador incluyen la adecuada sedestación en una silla de ruedas adaptada, el uso de un corsé y la terapia física continuada. La corrección quirúrgica de la escoliosis severa puede ser necesaria para preservar la función pulmonar [10].
- La aspiración es la principal causa de mortalidad y morbilidad. Pacientes con dificultades en la deglución pueden requerir una gastrostomía [10]. Un 17% de los pacientes necesita de traqueotomía, otro 8% necesita ventilación mecánica, y un 27% incluyendo aquellos a los que se le practicó una gastrostomía, alimentación a través de un tubo. [9]



- Las ortesis se utilizan con frecuencia para el tratamiento de las limitaciones articulares. Con frecuencia es necesaria la administración de medicación anti-espástica, como diazepam o tizanidina oral, y/o baclofeno oral o intratecal, y en ocasiones las infiltraciones locales con toxina botulinica tipo A. En los casos severos con acortamientos de partes blandas o deformidades osteoarticulares puede requerirse un tratamiento quirúrgico [10]
- Las crisis convulsivas por lo general, están restringidas a los síndromes más graves, así como a la PMD en su forma connatal, y normalmente responde a medicación antiepiléptica.[10] Cerca del 30% de los niños precisa el uso de medicamentos antiepilépticos y/o relajantes musculares. [9]
- La evaluación del desarrollo psicomotor es importante en los niños con desordenes relacionados con PLP. Normalmente es necesario una escolarización especializada. Los dispositivos para la comunicación suelen ser útiles en niños con dificultades de visión y audición.[10]

## 1.6. Objetivos

- Realizar una revisión bibliográfica de la literatura existente sobre la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher para obtener información acerca de los siguientes factores:
  - Incidencia de la enfermedad
  - Características generales de los pacientes según la edad y sexo.
  - Diagnóstico de la enfermedad: clínica y exámenes complementarios
  - Pronóstico de la enfermedad
  - Tratamientos aplicados
- Realizar una revisión bibliográfica de la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, con el objetivo de recoger en la bibliografía revisada la información existente de las deformidades ortopédicas asociadas a la enfermedad y su tratamiento.

## 2. MATERIAL Y MÉTODO

### 2.1. Estrategias de búsqueda

Para este estudio, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: Pubmed, Web of Science (WOS), Chrome plus, Dialnet, en la Biblioteca Virtual de la Salud (BVS) y en el punto Q de la biblioteca de La Universidad de La Laguna. Se completó con una búsqueda manual a través de las referencias bibliográficas de los artículos encontrados.

Las palabras clave utilizadas para esta búsqueda han sido: “Pelizaeus Merzbacher Disease”, “Pelizaeus Merzbacher”, PMD”, “Spastic Paraplegia Type II” (elegidas a través de MeSH: Medical Subject Heading).

El periodo de búsqueda se ha realizado en los últimos 25 años.

### 2.2. Criterios de inclusión y exclusión

A continuación se exponen los criterios de inclusión y de exclusión de los estudios para esta revisión:

#### *Para cumplimentar el primer objetivo*

##### **Criterios de inclusión**

- Idioma: Aquellos artículos cuyo idioma sea inglés y español
- Al ser una enfermedad rara y poco común incluiremos artículos con casos clínicos

##### **Criterios de exclusión**

- Artículos que no hayan sido publicados en inglés o español.
- Tipo de participantes: aquellos artículos que incluyan pacientes afectados de otras leucodistrofias
- Aquellos artículos en los que solo se consigue acceder al abstract.

#### *Para cumplimentar el segundo objetivo*

##### **Criterios de inclusión**

- Idioma: artículos publicados exclusivamente en inglés o español.
- Artículos que incluyan pacientes con afectaciones ortopédicas asociadas a la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher y su tratamiento.
- Al ser una enfermedad rara y poco común, incluiremos también aquellos artículos con casos clínicos

##### **Criterios de exclusión**

- Idioma: artículos que no hayan sido publicados en inglés o español.
- Artículos que solo se consigue acceder al abstract.
- Artículos que describan las manifestaciones ortopédicas de pacientes afectados de otras leucodistrofias que no sea la enfermedad de Pelizaeus Merzbacher.

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

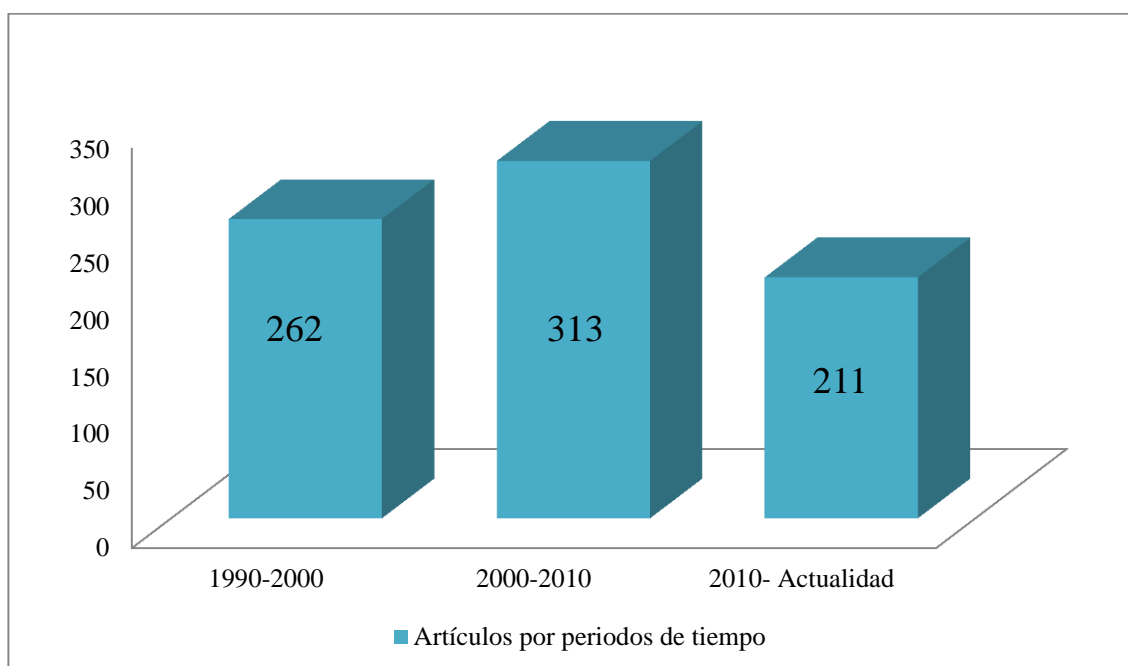
#### Primer objetivo

En la búsqueda bibliográfica inicial se encontraron un total de 879 artículos que hacían referencia a la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, después de descartar los artículos que se repiten en varias bases de datos (Tabla 3.1.)

	Resultados totales	Filtrando idiomas: inglés + español	Filtrando fecha: 1990-2015	Texto completo
WOS	861	835	693	29
Chrome plus	1	1	1	0
Pubmed	541	400	421	111
Dialnet	5	5	5	1
BVS	496	462	372	155
Punto Q ULL	845	820	811	811

**Tabla 3.1.** Resultados de la búsqueda bibliográfica inicial

La distribución de los 879 artículos en los últimos 25 años, se muestra en la tabla 3.2.



**Tabla 3.2.** Distribución de artículos publicados por periodos de décadas

Del total de los 879 artículos, tras la lectura de los abstracts se excluyeron aquellos que no cumplieran con algunos de los criterios de inclusión, quedando 48 artículos a los que se pudo acceder a texto completo. Finalmente tras la lectura completa de éstos, seleccionamos los 17 artículos más significativos para cumplimentar el primer objetivo.

A continuación se analizan los resultados teniendo en cuenta los siguientes apartados:

## I. Incidencia de la PMD en los diferentes países

Los estudios de Heim et al (1997), Lee et al (2012), Nelson et al (2010), Holmes et al (2011) y Numata et al (2014) son los que mencionan la incidencia de la enfermedad.

- Heim et al<sup>6</sup> (1997) destacan que la PMD supone el 6,5% del total de las leucodistrofias diagnosticadas en Alemania, con una incidencia 0,13/100.000 recién nacidos vivos.
- Lee et al<sup>33</sup> (2012) en cambio, en un estudio más reciente refieren que la incidencia en Alemania es de 1/77.000 nacidos vivos.
- Nelson et al<sup>8</sup> (2010) especifican en su estudio, que la PMD es el segundo diagnóstico más común del total de leucodistrofias en EEUU, constituyendo el 7,4%.
- Holmes et al<sup>7</sup> (2011) refieren, asimismo, que en EEUU la PMD es la segunda leucodistrofia más frecuente, detrás de la leucodistrofia metacromática.; con un porcentaje del 20,5% y con una prevalencia estimada de 1/200.000 a 500.000 en pacientes varones.
- Numata et al<sup>9</sup> (2014) destaca en su estudio realizado en Japón, que la PMD constituye el 65% del total de las leucodistrofias. Así mismo, la incidencia en este país es de 1,45/100.000 recién nacidos vivos, siendo por tanto la incidencia más alta del mundo.

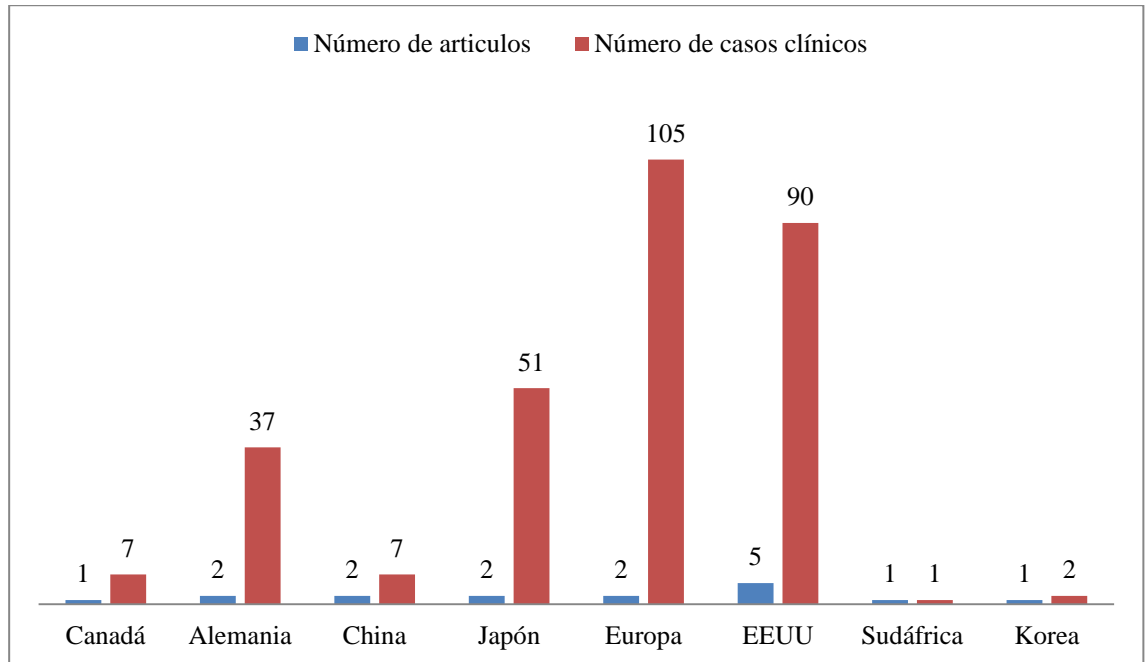
Podemos deducir que a partir del año 2010 es cuando se publican más datos estadísticos sobre la incidencia de esta enfermedad.

La incidencia más alta de la PMD recogida en la bibliografía revisada la tiene Japón con 1,45 /100.000 recién nacidos vivos. La PMD es así mismo, la que se presenta con mayor proporción (65%) del total de leucodistrofias.

## II. Número de casos clínicos en los artículos seleccionados y su distribución por países y fecha de publicación del estudio (tabla 3.3.)

- Heim et al<sup>6</sup> (1997) y Hübner et al<sup>31</sup> (2005) presentan 36 y 1 caso clínico respectivamente, con un total de 37 casos clínicos publicados en Alemania entre 1997-2005.
- Wang et al<sup>12</sup> (1997) y Chen et al<sup>32</sup>, (2012) describen un total de 4 casos clínicos y una familia afectada en China, publicados entre 1997-2012
- Nezu et al<sup>28</sup> (1998) y Numata et al<sup>9</sup> (2014) refieren 47 casos clínicos y 4 casos clínicos respectivamente en Japón. Publicados entre 1998 y 2014.
- Mimault et al<sup>3, 21</sup> publicó durante los años de 1999 y 2000 dos artículos de casos clínicos en Europa, presentando una muestra de 82 casos en el primero (63 de ellos con confirmación genética) y de 42 casos en el segundo.
- Golomb et al<sup>30</sup>, Nelson et al<sup>8</sup>, Holmes et al<sup>7</sup> y Laukka et al<sup>29</sup> presentan en sus estudios realizados en Estados Unidos 11, 9, 9 y 61 casos respectivamente, publicados entre 2000 y 2013.
- Pretorius et al<sup>11</sup> (2005) publica un caso clínico de Sudáfrica, Beulé et al<sup>24</sup> 7 casos de Canadá y Lee et al<sup>33</sup> 2 casos de Corea.

EEUU es el país que más artículos ha publicado sobre estudios de casos de PMD, sin embargo, los estudios realizados en Europa presentan un mayor número de casos clínicos



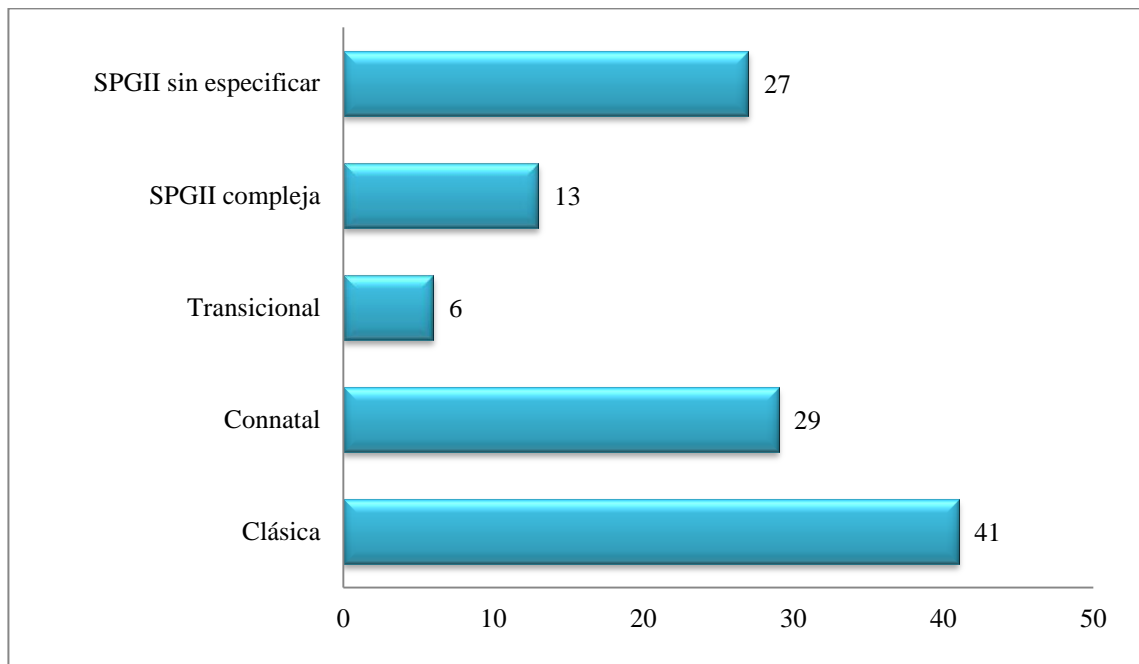
**Tabla 3.3.** Distribución de número de artículos y casos clínicos según los países, extraído de los 14 artículos seleccionados<sup>3,6,7,9,11,12,21,24,28,29,30,31,32,33</sup>

### III. Subtipos de la PMD (tabla 3.4.)

La mayoría de los estudios no especifican los subtipos clínicos de PMD, a excepción de los siguientes:

- Beulé et al<sup>24</sup> (1996) es el primero que diferencia 5 casos de forma clásica y 2 de forma connatal.
- Wang et al<sup>12</sup> y Nezu et al<sup>28</sup>, en los años siguientes (1997-1998) publican 4 casos cada uno de la forma clásica.
- Mimault et al<sup>21</sup> en el 2000, es el estudio que más diversidad de tipos de PMD nos muestra presentando: 12 pacientes de la forma clásica; 6 de la forma transicional, 8 de la connatal y 13 de la forma SPG2 compleja.
- Hübner et al<sup>31</sup> (2005) describe un caso de SPG2.
- Laukka et al<sup>29</sup> en 2013, divide la PMD en grave, moderada y leve representando a la connatal, clásica y SPG2 respectivamente: 19 pacientes con forma connatal, 16 con forma clásica y 26 afectados de paraplejía espástica 2.

De los estudios que especifican los subtipos clínicos de PMD podemos deducir que la forma clásica con 41 casos es la más frecuente, seguida de la SPG2 con 40 casos, de la forma connatal con 29 casos y de la forma transicional 6 casos. Sin embargo hay que tener en cuenta que existe un número significativo de casos de PMD publicados en otros estudios donde no se especifica el subtipo.



**Tabla 3.4.** Número de casos clínicos según el subtipo de PMD, extraído de ...

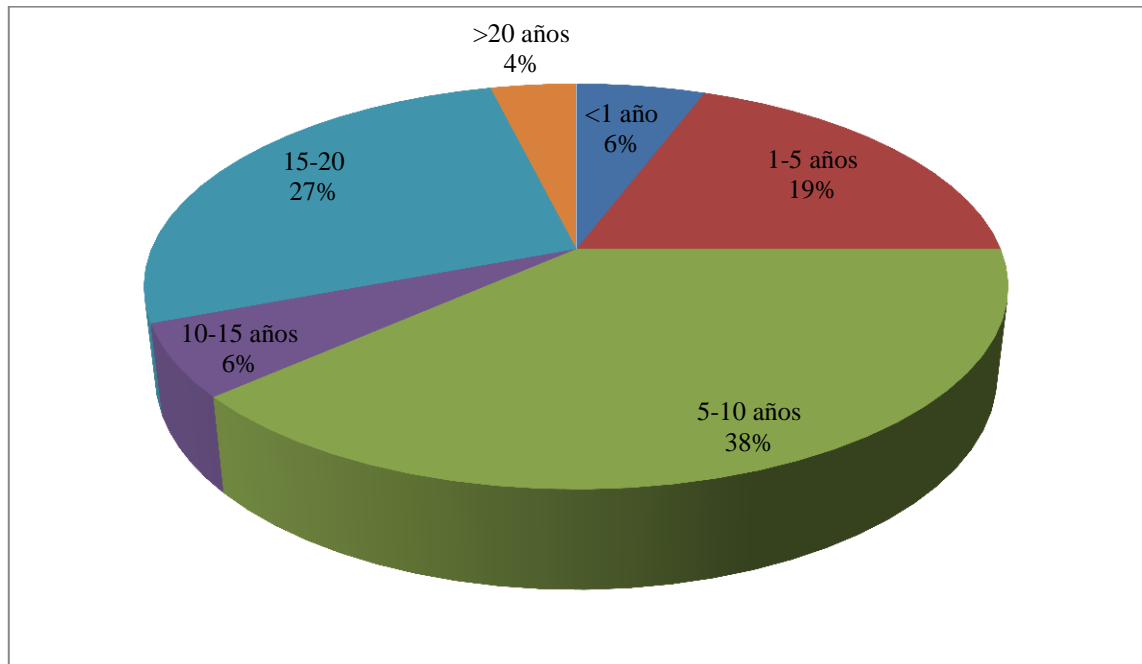
#### IV. Características de los pacientes: edad/sexo.

Con respecto a la edad de los pacientes son pocos los artículos que la detallan. (Tabla 3.5.)

- Nezu et al<sup>28</sup> presentan 4 pacientes con edades comprendidas entre los 10 y 17 años (10,13, 13 y 17)
- Mimault et al<sup>21</sup>, son los autores que mejor define la edad de los pacientes. La media de edad de sus 42 pacientes es de 18 años (+/-17,5), especificando que aquellos con forma connatal (8 pacientes) tienen una media de 5,6 años; los pacientes con la forma clásica (12 pacientes) tienen una media de 8,3 años de edad; y aquellos pacientes con SPGII compleja (13 pacientes) tienen una media de 19,3 años de edad (+/-15)
- Golomb et al<sup>30</sup> exponen sus 11 casos, con una edad media de los pacientes de 2,5 años (con un rango de 10 meses y 20 años).
- El caso clínico referido por Pretorius et al<sup>11</sup> tiene 18 meses. Lee et al<sup>33</sup> presenta los casos clínicos de dos niños de 11 y 23 meses. En contraste, los pacientes de los estudios de Hübner et al<sup>31</sup> y por Chen et al<sup>32</sup> tiene 28 y 29 años respectivamente.

En relación con el sexo, todos los artículos presentan los casos clínicos de varones<sup>7,11,12,21,24,28,31,32,33</sup>. A excepción de Golomb et al<sup>30</sup> (2000) que muestra el caso de una mujer portadora sintomática y Laukka et al<sup>29</sup> (2013) que presenta a 10 mujeres heterocigóticas. El resto<sup>3,6,8,9</sup> de estudios no especifican el sexo de los pacientes.

Existen muy pocos artículos que estudien a las mujeres heterocigóticas sintomáticas. De todos los casos clínicos presentados, únicamente 11 pacientes son mujeres.



**Tabla 3.5.** Análisis de la edad de los casos clínicos

## V. Diagnóstico: manifestaciones clínicas y pruebas complementarias

- Para Beulé et al<sup>24</sup> (1996) y Nezu et al<sup>28</sup> (1998) realizan el diagnóstico de PMD mediante la clínica, resonancia magnética y pruebas neurofisiológicas.
- Mimault et al<sup>3</sup> (1999) realizan el diagnóstico de PMD mediante la clínica, resonancia magnética y pruebas neurofisiológicas.
- Mimault et al<sup>3</sup> (2000) añade a su criterio diagnóstico el estudio genético
- A partir del 2000, todos los estudios<sup>4,7,9,11,21,29,30,31,33</sup> incluyen en sus criterios para el diagnóstico de la PMD, el examen genético.
- Holmes et al<sup>7</sup> (2011) añade también las pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico. Lee et al<sup>33</sup> (2012) amplía sus criterios añadiendo una espectroscopia de resonancia magnética.

Con estos datos podemos deducir que los criterios de diagnóstico para la PMD son: las características clínicas, las imágenes de resonancia magnética, estudios neurofisiológico y un análisis genético. Sin embargo este último requisito solo fue válido a partir del año 2000, donde ya fueron numerosos los estudios que confirman que una mutación del gen que codifica la PLP es lo que causa la enfermedad.

### i. Manifestaciones clínicas:

Todos los estudios refieren como síntomas principales: el nistagmus, la hipotonía y el retraso del desarrollo psicomotor.

- Beulé et al<sup>24</sup>, Hobson et al<sup>10</sup> y Hudson<sup>4</sup>, diferencian las manifestaciones clínicas según los diferentes tipos de PMD: connatal, clásica, transicional y paraplejia espástica tipo 2.



- Y Mimault et al<sup>21</sup>, además describen la sintomatología a lo largo del curso de la enfermedad. (Tabla 3.6.)

- **Forma clásica**

Hudson<sup>4</sup>, Hobson et al<sup>10</sup> y Beulé et al<sup>24</sup> aprecian nistagmus, tetraparesia espástica, deterioro cognitivo y distonía.

Beulé et al<sup>24</sup>, incluyen otras manifestaciones clínicas: microcefalia, ataxia y retraso del desarrollo psicomotor; y en ocasiones otras como la atrofia óptica y las crisis convulsivas.

Hudson<sup>4</sup> y Hobson et al<sup>10</sup> añaden la atetosis y la presencia de hipotonía en el inicio de la enfermedad.

- **Forma connatal.**

Hudson<sup>4</sup> y Beulé et al<sup>24</sup> describen la siguiente sintomatología: nistagmus, convulsiones, retraso cognitivo grave, hipotonía. Hudson<sup>4</sup> además menciona el estridor, la ataxia y la debilidad faríngea. Y Beulé et al<sup>24</sup> describe otros: microcefalia, movimientos coreicos, tetraparesia espástica y en ocasiones atrofia óptica

- **Forma transicional.**

Es definida brevemente por Beulé et al<sup>24</sup>, refiriendo en su clínica: nistagmus, atrofia óptica, retraso cognitivo (que puede variar de moderado a severo), movimientos atetósicos y tetraparesia espástica.

- **Paraplejía espástica tipo 2**

Hudson<sup>4</sup> la divide en sus dos tipos y Beulé et al<sup>24</sup> la describe de forma general. La sintomatología se describe en la siguiente tabla. (Tabla 3.6.)

Mimault et al<sup>21</sup> (2000) en los pacientes con SPG2 refieren la presencia de signos de afectación del tracto antes de los 2-4 años.

Las características clínicas principales de la PMD que describen todos los autores son el nistagmus, la hipotonía y retraso del desarrollo motor. Las formas clásica, connatal y transicional presentan una tetraparesia espástica, mientras que en la SPG2 se caracteriza por una paraplejía espástica.

	Según Beulé et al <sup>24</sup>	Hudson SPG2 Compleja	Hudson SPG2 Pura
<b>Nistagmus</b>	Ausente	Puede presentarse	Ausente
<b>Hipotonía y convulsiones</b>	Ausente		
<b>Ataxia</b>	Presente	Presente	Ausente
<b>Retraso cognitivo</b>	Puede ocurrir levemente.	Normal	Normal
<b>Atrofia óptica</b>	Ausente		
<b>Afectaciones del tracto piramidal</b>	Desnervación y atrofia muscular general		
<b>Desarrollo psicomotor</b>	Normal		
<b>Espasticidad</b>	Paraplejia espástica	Paraplejia espástica Marcha espástica Disfunción autonómica	
<b>Características diversas</b>	Episodios psicóticos	Presenta disartria	No tiene problemas para comunicarse

**Tabla 3.6.** Resumen de la sintomatología de la paraplejia espástica tipo 2 según Beulé et al<sup>24</sup> y Hudson<sup>4</sup>

## ii. Sintomatología y edad al inicio de la PMD

### Sintomatología

Todos los artículos que mencionan la sintomatología al inicio de la enfermedad <sup>4,9,10,11,12,21,28,30,32,33</sup> coinciden que el nistagmus es el primer síntoma

- Nezu et al<sup>28</sup>, Pretorius et al<sup>11</sup>, y Golomb et al<sup>30</sup> añaden la hipotonía como síntoma inicial de la enfermedad.
- Golomb et al<sup>30</sup> estudiando 11 casos, añade como síntomas de inicio: la ausencia de control cefálico, el estridor y la dificultad para la deglución y para ganar peso.
- Hübner et al<sup>31</sup>, presenta en su caso clínico de SPG2 el retraso del desarrollo motor como el primer síntoma. Lee et al<sup>33</sup> también menciona el retraso motor y añade junto a Numata et al<sup>9</sup> la presencia de espasticidad como un síntoma que aparece en el inicio de la enfermedad.
- Numata et al<sup>9</sup>, por último, describe los problemas respiratorios graves que aparecen al principio de la PMD.

El primer síntoma que se muestra en el inicio de la enfermedad es el nistagmus, seguido de hipotonía que progresa a espasticidad y retraso del desarrollo motor. Como complicación asociada al inicio de la enfermedad están los problemas respiratorios

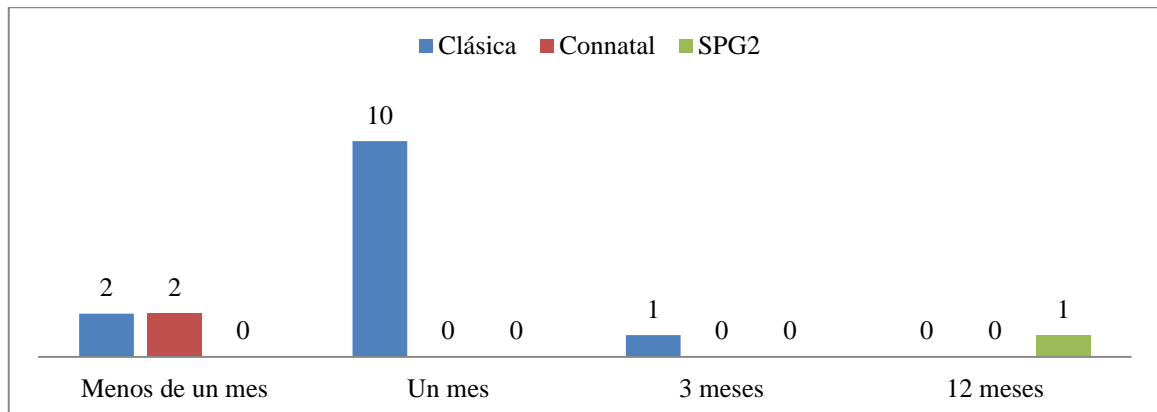
**Edad de inicio** (Tabla 3.7.)

- Beulé et al<sup>24</sup> (1996) diferencia la edad inicio por subtipos de la enfermedad: La clásica y la transicional: a los pocos meses de vida, y la connatal en el periodo perinatal.
- Hudson<sup>4</sup> establece la edad de un año, para el debut de la forma clásica; y entre 1-5 años, para la paraplejia espástica tipo 2.
- Hobson et al<sup>10</sup> refiere que la edad de inicio de la enfermedad en las formas clásica y SPG2 compleja es en los 5 primeros años. Para la SPG2 pura, en cambio, señala que puede aparecer a partir de los 5 hasta la tercera década de vida.
- Wang et al<sup>12</sup> (1997) en sus cuatro casos clínicos de la forma clásica: dos tienen los síntomas a partir de la semana de vida, uno a partir del mes y el otro los presenta a los tres meses de edad.
- Nezu et al (1997) [28] en las cuatro formas clásicas de su estudio los primeros síntomas aparecen al mes de vida.
- Hübner et al<sup>31</sup>, presenta en su caso clínico de SPG2 la manifestación del primer síntoma al año de vida.
- Los demás autores no especifican la edad inicial según los subtipos de PMD: Golomb et al<sup>30</sup> en sus 11 casos tiene una media de edad de inicio de 5 semanas (con un rango entre la primera semana y los ocho meses); así mismo, Mimault et al<sup>21</sup> establece la edad media de inicio en 1,2 meses de edad; Numata et al<sup>9</sup> refieren que la clínica aparece antes de los 5 meses. Y por último, Lee et al<sup>33</sup> y Cheng et al<sup>32</sup>, refieren los primeros síntomas de sus casos clínicos entre un mes y cuatro meses.

La edad de inicio de la enfermedad abarca desde el periodo perinatal hasta la tercera década de vida, dependiendo del tipo de PMD.

Todos los autores establecen la edad de inicio de la forma connatal de PMD en el periodo perinatal, y que la SPG2 pura, es la forma en la que más tarde debutan los sintomatología.

La edad de inicio de la forma clásica, varía según los distintos autores, desde pocos meses de vida, hasta los primeros 5 primeros años.



**Tabla 3.7.** Inicio de la enfermedad de los casos clínicos encontrados

### iii. Características de las manifestaciones clínicas en el curso de la enfermedad

Seleccionamos 7 artículos que detallan las manifestaciones clínicas<sup>4,7,9,10,21,24,30</sup> en el curso de la enfermedad que describimos a continuación.

#### Nistagmus

- Golomb et al<sup>30</sup> (2000) refiere que es más grave en los niños más pequeños.
- Numata et al<sup>9</sup> (2014), refiere que 43 de los 47 pacientes de la muestra presentan nistagmus.
- Mimault et al<sup>21</sup> (2000) refieren que el nistagmus es el primer síntoma que presentan todos los pacientes de su estudio, a excepción de un caso.
- Beulé et al<sup>24</sup>, Hobson et al<sup>10</sup> y Hudson<sup>4</sup> diferencian la clínica en los subtipos, diferenciando que el nistagmus está presente en la forma connatal, clásica y transicional. Pero no, en la paraplejia espástica tipo 2.
- En contraste, Hobson et al<sup>10</sup> describe que en algunos casos de PMD clásica el nistagmus no se desarrolla. Y también refiere la presencia de nistagmus en la SPG2 compleja.

Con los resultados anteriores, podemos señalar que en todos los estudios a excepción del de Hobson, el nistagmus siempre aparece en la forma connatal, clásica y transicional. Hobson describe algunos casos de PMD clásica con ausencia de nistagmus. Igualmente ocurre en todos los estudios con la ausencia de nistagmus en la SPG2, a excepción del mismo autor que indica que puede presentarse en la SPG2 compleja.

#### Hipotonía

Todos los autores la mencionan, a excepción del estudio de Mimault et al<sup>21</sup>:

- Golomb et al<sup>30</sup> y Numata et al<sup>9</sup> refieren que en el inicio de la enfermedad existe una hipotonía, que se asocia más adelante con una espasticidad con mayor afectación en las extremidades inferiores y superiores. Golomb et al<sup>30</sup> determina además que la espasticidad es significativa en todos los niños mayores de 10 años. Y Numata et al<sup>9</sup> (2014) especifica que 37 de sus 47 pacientes muestran hipotonía y 31 muestran espasticidad.
- Holmes et al<sup>7</sup> (2011) refiere que tanto la hipotonía como la hipertonia ocurren en el 44,4% de los pacientes con la PMD
- Beulé et al<sup>24</sup> y Hobson et al<sup>10</sup> aclara que la hipotonía se manifiesta solo en la forma connatal.
- Hudson<sup>4</sup> y Hobson et al<sup>10</sup> añaden que la hipotonía se manifiesta inicialmente en la forma clásica

La hipotonía está presente en la forma connatal, y aparece inicialmente en la forma clásica, que progresa en el curso de la enfermedad hacia una espasticidad.

#### Tetraparesia espástica

- Numata et al<sup>9</sup> (2014) añaden que la tetraparesia forma parte de 24 de los 47 pacientes de su estudio con PMD

- Holmes et al<sup>7</sup> (2011) señala que el 44,4% de sus pacientes con PMD presentan tetraparesia espástica
- Hobson et al<sup>10</sup> solo la menciona en la PMD clásica
- Beulé et al<sup>24</sup> expone que está presente en la forma connatal, clásica y transicional de PMD.

### **Ataxia**

Hubson<sup>4</sup>, Beulé et al<sup>24</sup>, Hobson et al<sup>10</sup> y Golomb et al<sup>30</sup> son los que mencionan en sus estudios la ataxia como manifestación clínica de la PMD.

- En el estudio de Hudson [4], la ataxia está presente en la forma connatal y clásica. Y en la paraplejia espástica tipo 2 compleja
- En el estudio de Beulé et al<sup>24</sup> y Hobson et al<sup>10</sup> los pacientes con la forma clásica presentan ataxia
- En el estudio de Golomb et al<sup>30</sup> (2000) todos los pacientes presentan ataxia.
- Mimault et al<sup>21</sup> (2000) describen 42 pacientes con ataxia cerebral, que aparece entre los 6 y los 18 meses de edad

### **Retraso del desarrollo motor**

Se menciona en todos los artículos.

- Golomb et al<sup>30</sup> (2000) en su estudio de 11 casos clínicos muestran que ninguno de los niños camina de forma autónoma, aunque un niño de cuatro años está empezando a dar varios pasos de forma independiente. 6 de los 11 pacientes llegaron a gatear, y tres solo llegaron a voltearse.
- Mimault et al<sup>21</sup> (2000) exponen que los niños con PMD presentan un retraso motor precoz (antes de los tres meses) asociado con signos neurológicos. De los 42 pacientes de su muestra: 8 pacientes (con una media de 5,6 años de edad) no han adquirido ningún ítem motor; 12 pacientes (con una media de edad de 8,3 años) adquirieron el control cefálico entre los 2 y 4 años; 6 pacientes logran la posición de sedestación entre los 2 y 5 años; y 13 pacientes adquieren la sedestación entre el año y los dos años, y llegan a adquirir la marcha asistida con ayudas técnicas a los de 3,5 años de edad media. No refiere ningún paciente que realice marcha independiente
- Beulé et al<sup>24</sup> detallan que en la forma connatal, existe retraso del desarrollo motor con persistencia de reflejos primitivos; en la forma clásica el retraso es lento, durante los primeros 2 años; y que en la paraplejia espástica tipo 2 no se aprecia retraso motor.
- Hobson et al<sup>10</sup> señala que en la forma clásica se puede llegar a adquirir una marcha asistida, pero que se pierde en la adolescencia.
- Hudson<sup>4</sup> menciona que la deambulacion autónoma solo se consigue en la paraplejia espástica tipo 2, con una marcha espástica característica.

Con los datos anteriores, se expone que el 100% de los pacientes con PMD presenta retraso del desarrollo motor

### **Crisis convulsivas**

- En los estudio de Golomb et al<sup>30</sup> (2003) y de Holmes et al<sup>7</sup> (2011), ningún paciente fue diagnosticado de epilepsia.
- En el estudio de Numata et al<sup>9</sup> (2014) nueve pacientes de un total de 47, presentaban crisis convulsivas.
- Beulé et al<sup>24</sup> y Hudson<sup>4</sup> en su descripción de los sintomatología clínica según los subtipos, refieren que las crisis convulsivas están siempre presentes en las formas connatal y transicional, pueden aparecer en la forma clásica, y están ausentes en la paraplejia espástica tipo 2.
- Para Hobson et al<sup>10</sup> las crisis convulsivas solo se presentan en la forma connatal de PMD.

Las crisis convulsivas están presentes en todos los niños con PMD connatal y transicional, de forma esporádica en la clásica y ausente en la SPG2.

### **Disfagia**

- Numata et al<sup>9</sup> exponen que 11 del total de sus 47 pacientes muestran dificultades en la deglución.
- Hudson<sup>4</sup> y Hobson et al<sup>10</sup> señalan que la debilidad faríngea solo la manifiesta la forma connatal de PMD
- Golomb et al<sup>30</sup> exponen que 8 de las 11 pacientes estudiados presentan problemas con la alimentación: dificultad para la deglución de determinadas texturas (3 pacientes), vómitos (2 paciente), reflujo gástroesofágico (1 paciente ) y la necesidad de recurrir a una gastrostomía (2 pacientes).

### **Otras características clínicas**

- Numata et al<sup>9</sup> mencionan en un su serie de 47 pacientes la presencia de un incremento de los reflejos osteotendinosos (28 pacientes), otra patología refleja (13 pacientes), distonía (3 pacientes), signos cerebelosos (9 pacientes); y atetosis (4 pacientes).
- Beulé et al<sup>24</sup> añaden a presente en los tipos de PMD los siguientes:
  - En la forma clásica: distonía y microcefalia.
  - En la forma connatal: movimientos coreicos y microcefalia.
  - En la forma transicional: temblor.
  - Y en la paraplejia espástica tipo 2, espasticidad y atrofia muscular en extremidades inferiores.

- Hudson<sup>4</sup> especifica que la forma clásica presenta atetosis de predominio en miembros superiores. Y en la paraplejia espástica tipo 2 se asocia una disfunción vesical.

#### iv. Manifestaciones visuales

Beulé et al<sup>24</sup> es el único que describe las manifestaciones visuales. La atrofia óptica está siempre presente en la forma transicional, y se puede presentar en la forma clásica y connatal.

#### v. Manifestaciones auditivas

- Pretorius et al<sup>11</sup> menciona la hipoacusia en su caso clínico
- Numata et al<sup>9</sup> en su estudio de 47 casos con PMD, describe que 11 pacientes padecen pérdida de la audición.
- El resto de autores<sup>4,7,21,24,30</sup> no describe alteraciones de la audición

#### vi. Manifestaciones cognitivas

- Beulé et al<sup>24</sup> diferencian el deterioro cognitivo según el tipo de PMD: para la forma clásica el retraso cognitivo es leve; para la PMD connatal es grave; y para la transicional puede ser de moderado a grave. La SPGII mantiene las funciones cognitivas normales. Aunque, menciona que en este último grupo pueden aparecer episodios psicóticos.
- Hudson<sup>4</sup> y Hobson et al<sup>10</sup> manifiestan un deterioro cognitivo en las formas connatal y clásica, y en ambos tipos de SPG2 un nivel cognitivo conservado.
- Golomb et al<sup>30</sup> señala que todos los pacientes son interactivos socialmente y responden o conectan con su entorno, a pesar de mostrar todos ellos signos de retraso cognitivo.

El deterioro cognitivo (de leve a severo) está presente en todas las formas de PMD, a excepción de la paraplejia espástica tipo 2.

#### vii. Manifestaciones del lenguaje

- Golomb et al<sup>30</sup> refieren que los 7 pacientes de sus 11 casos clínicos, que llegan a hablar presentan una disartria y disfonía que interfiere en su lenguaje expresivo. Y que 2 pacientes, de 12 y 20 años, alcanzaron el primer nivel de capacidad de lectura.

De los 7 pacientes, entre 2 y 4 años de edad, 1 habla más de 20 palabras sencillas, con dos o pocas palabras combinadas, mientras que los otros 6 hablan menos de 3 palabras. Sin embargo, 4 de estos 6 niños son capaces de comunicarse a través de lenguaje de signos o escribiendo en una simple pizarra. Los otros dos niños se comunican mediante un comunicador. El lenguaje en la única niña de esta muestra está levemente afectado, habla lentamente en las frases complejas.

- Nezu et al<sup>28</sup> explica en sus 4 casos: un paciente de 10 años que habla lento, y escribe con dificultad; y otro paciente con 13 años habla con frases simples; el tercer paciente, de la misma edad, solo tiene la función receptiva del lenguaje simple. Por último el cuarto, con 17 años presenta un grave deterioro cognitivo
- Hobson et al<sup>10</sup> especifica que en la forma connatal el lenguaje está ausente, pero si se muestran evidencias de comunicación no verbal; en la PMD clásica a veces está presente y en ambos tipos de SPG2 las funciones del lenguaje son normales.

Tras la lectura de lo anterior, se refleja que todos los pacientes con SPG2 adquieren un lenguaje normal, en la forma connatal no se adquiere el lenguaje verbal y los pacientes de la forma clásica que llegan a adquirir la comunicación verbal presentan una patología en el habla.

### viii. Exámenes complementarios:

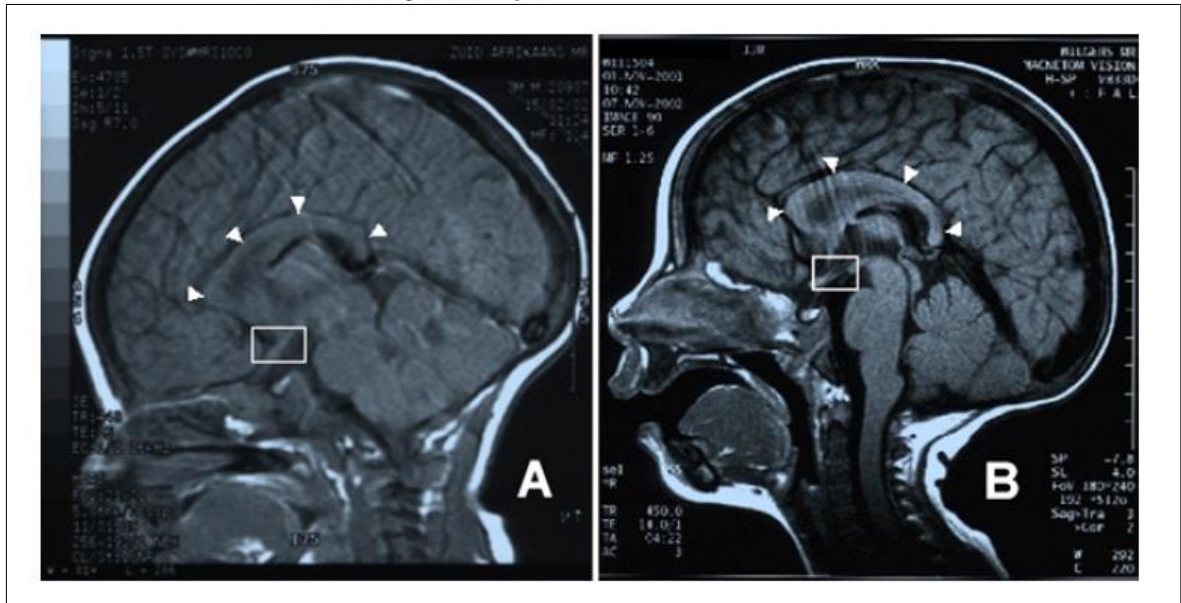
#### Resonancia magnética nuclear (RMN)

En todos los estudios seleccionados<sup>3,4,6,7,8,9,10,11,12,21,24,28,29,30,31,32,33</sup> se realiza la resonancia magnética nuclear, ya que las imágenes obtenidas orientan al diagnóstico de la PMD

- Para Hobson et al<sup>10</sup> y para Hudson<sup>4</sup> prácticamente todos los niños con el fenotipo PMD tienen una leucoencefalopatía difusa, que se aprecia mejor en las imágenes en T2. Muestra un aumento difuso de la intensidad de la señal en la sustancia blanca central de los hemisferios cerebrales, cerebelo y tronco encéfalo. En la mayoría de los niños, la cantidad de materia blanca tiene un volumen reducido y se puede ver fácilmente la disminución del volumen del cuerpo calloso o la disminución general de la mielinización
- Beulé et al<sup>24</sup> describe que la RMN debe mostrar señales difusas simétricas hiperintensivas en T2 en la sustancia subcortical y periventricular.
- Laukka et al<sup>29</sup> señalan en su estudio que una relativa disminución en el volumen de la sustancia blanca, está significativamente relacionado con la discapacidad funcional del paciente. Demostrando que la atrofia de la sustancia blanca es el mayor determinante de la progresión clínica en PMD.
- Numata et al<sup>9</sup> observan además, en los pacientes con PMD hallazgos como atrofia difusa cerebral, atrofia cerebelosa, y lesiones en el núcleo caudado.
- Pretorius et al<sup>11</sup> realizan a su caso clínico una MRI a los 3 meses y otra al año. Los resultados de la MRI a los 3 meses sugieren que los ojos, nervio óptico, y quiasma óptico tienen apariencia normal. Tampoco se encuentran anomalías en el sistema ventricular o el cerebelo. La RMN al año de vida indica que la mielinización de la sustancia blanca es como la de un niño de 3 a 4 meses de edad. (Ver imagen 3.1.)

Todos los autores coinciden que en las RMN de los pacientes con PMD se aprecia un aumento difuso de la intensidad de la señal de sustancia blanca en T2, así como una disminución del volumen de dicha sustancia. Las zonas lesionadas son los hemisferios, cerebelo y tronco encéfalo, así como la zona subcortical y periventricular.





**Imagen 3.1.** La Resonancia magnética nuclear del cerebro de un paciente a los tres meses de edad (A) y al año de vida (B) permite comparar el cuerpo calloso (flechas) y el tracto óptico (cuadrado). Sin embargo las estructuras aparecen con un volumen normal, diferenciando hiperintensidades que proporcionan la evidencia del retraso de la mielinización. Extraído del estudio de Pretorius et al<sup>33</sup>

### Estudio neurofisiológico

En los estudios de Beulé et al<sup>24</sup>, Numata et al<sup>9</sup> y Pretorius et al<sup>11</sup> realizan unos potenciales evocados auditivos a los pacientes:

- Beulé et al<sup>24</sup> obtiene un resultado de los potenciales evocados auditivos con una latencia de la onda II prolongada y ausencia de ondas sucesivas.
- Numata et al<sup>9</sup> realizan en los pacientes de su artículo los siguientes estudios neurofisiológicos:
  - Una prueba de potenciales evocados auditivos, que se le practica al 92% de los pacientes, donde el 100% de los casos con PMD presentaba anomalías.
  - Test de potenciales evocados somato sensoriales, solo se realizó: a un 11%, de estos, un 40% mostraba lesiones.
  - Estudio de la velocidad de conducción nerviosa, se hizo: en el 32% (15 personas), de los cuales solo en dos pacientes eran patológicos.
- Pretorius et al<sup>11</sup> recogen en su estudio, la realización de una electromiografía y pruebas de otorrinolaringología.
- Mimault et al<sup>3</sup>, en su estudio de 1999 analiza además la velocidad de conducción nerviosa
- Hobson et al<sup>10</sup> señala que deben realizarse pruebas de potenciales evocados auditivos, visuales y somato-sensoriales. Así mismo, también se hicieron estudios de la velocidad de conducción nerviosa.

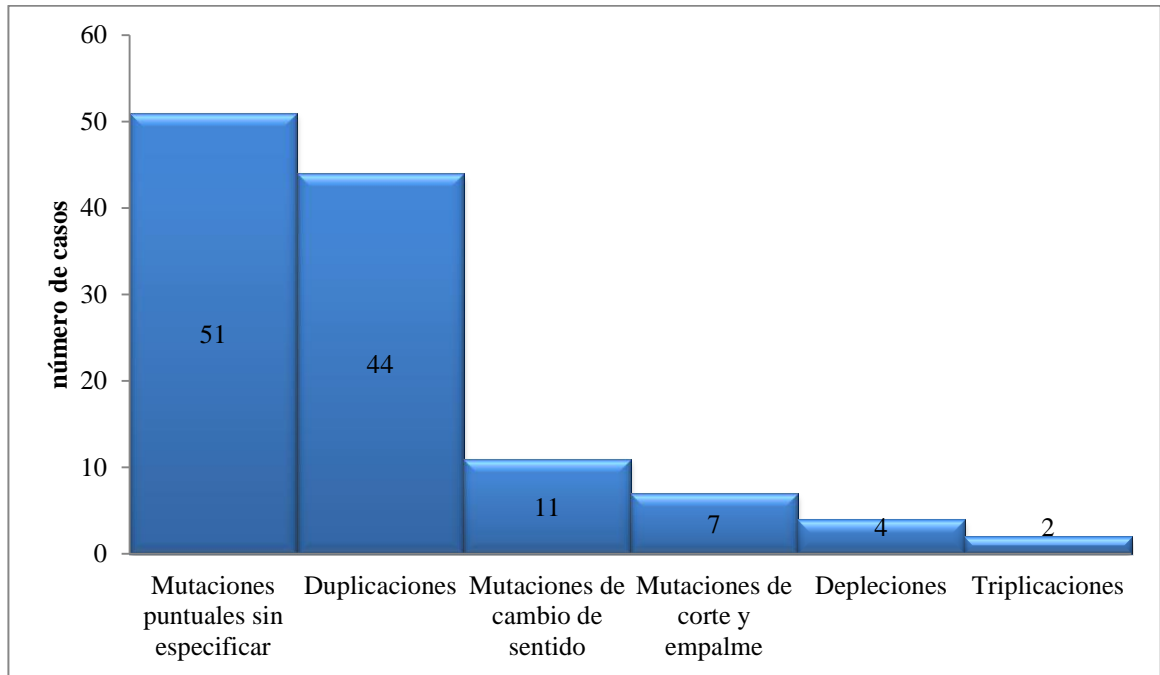
Los estudios neurofisiológicos que más se le practican a los pacientes para orientar el diagnóstico de la PMD son los exámenes de velocidad de conducción nerviosa, de potenciales evocados auditivos, visuales y somatosensoriales.

### Estudio genético

El estudio genético se les realiza a todos los pacientes con PMD a partir del año 2000<sup>4,7,9,10,11,21,29,30,31,33</sup>.

- Hudson<sup>4</sup> refiere en su estudio que:
  - Las duplicaciones del gen que codifica la PLP las presentan el 60-70% de los pacientes con PMD
  - Las depleciones o “mutaciones nulas” corresponden al menos de 1% de los pacientes con PMD
  - Las mutaciones de corte y empalme, serían un 20% del total de los pacientes
  - Otras mutaciones puntuales constituyen el 10-19% del total.
- Holmes et al<sup>7</sup> menciona que todos sus pacientes presentan anomalías en la PLP
- Pretorius et al<sup>11</sup> en el estudio genético de su caso clínico indicó una mutación de C433T en el exón 3 del gen de la PLP.
- Mimault et al<sup>21</sup> en su estudio con 42 pacientes, 23 presentaban una duplicación en el gen de la PLP, 9 mostraban una mutación con cambio de sentido 7 fueron mutaciones de corte y empalme y 3 fueron depleciones.
- Laukka et al<sup>29</sup> en sus 61 pacientes con PMD
  - Duplicaciones del gen de la PLP: 10 pacientes
  - Triplicación del gen de la PLP: 2 pacientes
  - Los 49 pacientes restantes tienen una de 27 diferentes mutaciones puntuales, incluyendo, mutaciones con cambio de sentido, de corte y empalme y mutaciones sin sentido.
- Golomb et al<sup>30</sup> de sus 11 casos con PMD
  - Duplicaciones de la PLP: 9 pacientes.
  - Mutación puntual en el exón 3 de la PLP: 1 paciente
  - Una depleción de un codón en el exón 2 de la PLP: 1 paciente
- Hübner et al<sup>31</sup> y Chen et al<sup>32</sup> en el estudio de sus casos clínico aparecen dos mutación de cambio de sentido.
- Lee et al<sup>33</sup> refiere duplicaciones del gen de la PLP en sus dos caso clínico

Las anomalías más frecuentes son las duplicaciones, seguidas de aquellas mutaciones con cambio de sentido. Algunos estudios no especifican el tipo de mutación de sus pacientes



**Tabla 3.8.** Distribución de casos clínicos según la anomalía en el gen de la PLP. Extraído de Pretorius et al<sup>11</sup>, Mimault et al<sup>21</sup>, Laukka et al<sup>29</sup>, Golomb et al<sup>30</sup>, Hübner et al<sup>31</sup>, Chen et al<sup>32</sup> y Lee et al<sup>33</sup>.

## VI. Pronóstico de la enfermedad

- Nelson et al<sup>8</sup> (1998) son los únicos que realizan un estudio epidemiológico en EEUU, que valora la esperanza de vida global de la PMD, señalando que el mayor porcentaje de muertes ocurre entre los 8 y los 10 años.
- Beaulé et al<sup>24</sup> (1996) establecen la esperanza de vida de la PMD según el tipo de la PMD
  - Forma connatal la muerte se produce en la infancia;
  - Forma clásica en la segunda o tercera década;
  - Forma transicional ocurre entre los 5 y 10 años de vida.
  - La SPG2 tiene una esperanza de vida aproximadamente de 60 años.
- Hudson<sup>4</sup> (2003) y Hobson et al<sup>10</sup> (2013) definen la esperanza de vida según el tipo de PMD
  - La forma connatal hasta la tercera década de vida
  - Forma clásica de la tercera a la séptima década
  - La paraplejia espástica tipo 2 presenta una esperanza de vida normal.
- Minault et al<sup>21</sup> en su estudio de 42 pacientes con PMD, 5 pacientes murieron, con una media de edad de 30 (+-11), en un rango de edad entre 3 y 60 años. Un paciente murió a la edad de 3 años, otro a la edad de 10, y 3 murieron a la edad media de 45 años (+-14).

De los resultados descritos arriba, se puede deducir que la forma de PMD con mejor pronóstico vital es la SPG2, seguida de la forma clásica y la connatal, siendo la última la de peor pronóstico.

## VII. Complicaciones

- Numata et al<sup>9</sup> mencionan que 5 pacientes de un total de 47 presentan problemas respiratorios graves en el inicio de la enfermedad
- Golomb et al<sup>30</sup> refieren también, en su estudio de 11 casos que la patología respiratoria es una de las complicaciones asociadas a la PMD connatal (displasia broncopulmonar, neumonía, neumotórax...) requiriendo ventilación mecánica. tres de los pacientes durante el periodo perinatal.

Así mismo, refieren trastornos del sueño (Dificultad para quedarse dormido, sueño inquieto y despertares nocturnos). Tres pacientes presentan una posible apnea del sueño.

Tres pacientes presentaron un estrabismo y un paciente hipospadias que requirieron tratamiento quirúrgico.

Deducimos entonces que son los problemas respiratorios, sobre todo al principio de la enfermedad, las complicaciones más graves.

## VIII. Tratamiento

Los únicos estudios que mencionan el tratamiento de la enfermedad son los de Hobson et al<sup>10</sup> y Numata et al<sup>9</sup>

- Hobson et al<sup>10</sup> refiere que el tratamiento debe llevarse a cabo por un equipo multidisciplinar formado por diferentes especialistas médicos (neurólogos, rehabilitadores, cirujanos ortopédicos, neumólogos, gastroenterólogos) y por fisioterapeutas, logopedas y terapeutas ocupacionales.

Es importante realizar una atención precoz de las dificultades de deglución y protección de las vías aéreas especialmente en los individuos gravemente afectados. Los casos de disfagia grave han requerido la realización de una gastrostomía para la alimentación.

Las crisis convulsivas presentes en aquellos paciente con la forma connatal, generalmente responden a medicación antiepiléptica (carbamazepina).

El tratamiento de la espasticidad debe incluye tratamientos farmacológicos con medicación antiespástica (baclofeno, diazepam y tizanidina), en combinación con fisioterapia, ortesis y otros dispositivos de ayudas técnicas. En casos avanzados, puede ser necesaria la cirugía de partes blandas y/o osteoarticulares.

La escolarización de los niños requiere de centros especializados y ayudas para la comunicación en aquellos que lo precisen.

Terapias recientes que se encuentra en la actualidad en periodo de investigación: Hobson et al<sup>10</sup> refieren en su estudio: trasplante de células madre del sistema nervioso central en los cerebros de los individuos con el PMD en un ensayo de fase I aprobado por la FDA de Estados Unidos. El procedimiento fue bien tolerado y se observó la mielinización en las regiones trasplantadas.

Hobson et al<sup>10</sup>, además, destacan la importancia de la prevención de las

complicaciones secundarias:

- Una sedestación adecuada en la silla de ruedas y terapia física para ayudar a prevenir la progresión de la escoliosis.
  - Las evaluaciones periódicas de la deglución pueden ayudar a prevenir o reducir la aspiración, e identificar a los pacientes que puedan necesitar un tubo de alimentación para aumentar la seguridad y / o una adecuada nutrición e hidratación.
  - Una evaluación neuromotora semestral o anual que vigile el progreso de la enfermedad especialmente durante la infancia para prevenir y/o tratar las posibles deformidades ortopédicas secundarias a la espasticidad.
  - Evitar una temperatura corporal elevada, que pueda empeorar las manifestaciones neurológicas.
- Numata et al<sup>9</sup> explica en su estudio que el 17% de los pacientes con PMD requiere de una traqueotomía, otro 8% requiere ventilación mecánica, y un 27% de los pacientes requieren alimentación a través de un tubo. Alrededor, del 30% de los pacientes usa antiepilépticos y relajantes musculares.

El tratamiento actual de la enfermedad es sintomático.

En la actualidad, no existe un tratamiento etiológico disponible para la enfermedad, sin embargo existe un ensayo clínico de fase I aprobado por la FDA en EEUU mediante trasplante de células madre del sistema nervioso central en los cerebros de los individuos con el PMD en el que se ha observado mielinización en las regiones trasplantadas.

## Segundo objetivo

Para la obtención de los resultados del 2º objetivo, hemos seleccionado los artículos que incluyen en sus estudios las deformidades ortopédicas asociadas a la PMD y su tratamiento. Para la cumplimentación de este objetivo hemos seleccionado 8 artículos<sup>7,10,24,28,30,32,31,33</sup>.

### I. Deformidades ortopédicas más frecuentes asociadas a la PMD

Los estudios de Holmes y Beulé et son los que destacan las manifestaciones ortopédicas más frecuentes asociadas a PMD

- Para Holmes et al<sup>7</sup> las manifestaciones ortopédicas más comunes son: escoliosis, subluxación y/o luxación de cadera, contracturas de los isquiotibiales, deformidad del pie en equino y otras contracturas de articulaciones de extremidades superiores e inferiores.
- Beulé et al<sup>24</sup> clasifica la clínica ortopédica según su tipo de PMD: Clásica y Connatal, en su estudio de siete pacientes. En su estudio, las manifestaciones más comunes son: escoliosis toracolumbar, luxación de cadera, contracturas de los músculos aductores e isquiotibiales, dorso plano, coxa valga bilateral, inclinación pélvica, deformidad en valgo de rodilla, contractura en flexión de miembros superiores, contractura en extensión de rodilla, deformidad de pie en equino-varo y deformidad del pie en valgo

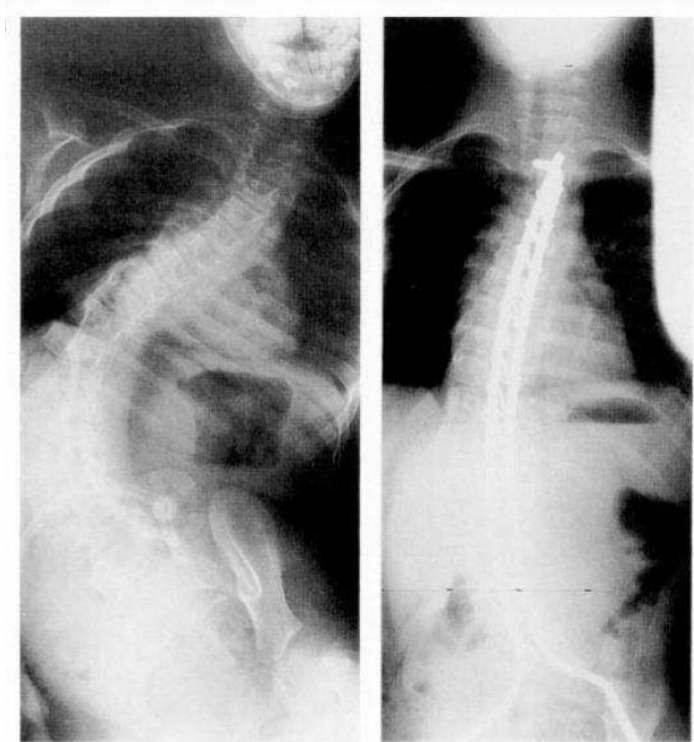
Existen muy pocos artículos, que describan detalladamente los hallazgos ortopédicos de la PMD.

### II. Incidencia de las deformidades ortopédicas (Ver tabla 3.9.)

#### Escoliosis

- Holmes et al<sup>7</sup> refiere que la escoliosis es la manifestación ortopédica más común en todos los subtipos clínicos. Aproximadamente el 88,9% de los pacientes con PMD.
- En el estudio Golomb et al<sup>30</sup> todos los participantes de mayor edad tienen escoliosis.
- Hübner et al<sup>31</sup> en su caso clínico a los 16 años se le diagnostica una escoliosis severa, y siete años más tarde se le realiza una cirugía de la columna vertebral.
- El caso clínico que describe Chen et al<sup>32</sup> también padece de escoliosis.
- Para Beulé et al<sup>24</sup> es una manifestación muy común, la presentan sus siete pacientes, cinco de ellos entre 2 y 7 años de edad. De los siete pacientes, dos corresponden la forma connatal y 5 a la forma clásica. (Imagen 3.2.)

El resto de estudios no menciona la escoliosis en sus casos clínicos<sup>10, 28,33</sup>



**Imagen 3.2.** En la primera imagen un niño de siete años con la forma clásica de PMD, se puede observar una curvatura convexa hacia la derecha de 101 grados. En la imagen de la derecha aparece una radiografía posoperatoria después de una corrección quirúrgica. Extraído del estudio de Beulé et al<sup>24</sup>

#### i. Subluxación y luxación de cadera

Solo Holmes et al<sup>7</sup> y Beulé et al<sup>24</sup> describen la luxación y subluxación de cadera.

- Holmes et al<sup>7</sup> detalla que la subluxación unilateral derecha de cadera forman el 66,7% de los pacientes con PMD. Por otro lado, un 22,2% de los pacientes con PMD presentando la luxación unilateral de cadera derecha. Ambos fueron datos estadísticamente significativos en relación al resto de las leucodistrofias.
- Beulé et al<sup>24</sup> señala que los siete pacientes de su estudio se ven afectados por una luxación completa de cadera (Imagen 3.3.)



**Imagen 3.3.** La primera y segunda foto muestra a un niño con PMD clásica de cuatro años de edad, mostrando una luxación de la cadera derecha, coxa valga bilateral y una displasia acetabular. La última es una radiografía posoperatoria de este paciente tras una osteotomía derecha proximal del fémur y una liberación de tejidos blandos de los aductores y los isquiotibiales. La pierna izquierda requirió una osteotomía seis meses después. Extraído del estudio de Beulé et al<sup>24</sup>

## ii. La deformidad de pie equino

- Holmes et al<sup>7</sup> señala en su estudio que la deformidad de pie equino la presentan la mayor parte de los niños afectados de PMD: un 88,9%.
- Chen et al<sup>32</sup> refiere en su estudio que su paciente tiene deformidades articulares en el pie.
- Beulé et al<sup>24</sup> en su estudio aparecen 5 pacientes con pie equinovaro: 3 padecen la forma clásica y 2 la connatal. Además menciona que 2 paciente de la forma clásica muestra una deformidad en valgo del pie.



El resto de estudios<sup>10,28,30,31,33</sup> no describen la incidencia de las deformidades articulares del pie

### iii. Las contracturas en los aductores y de los isquiotibiales (ver imagen 3.3.)

Holmes et al<sup>7</sup>, Nezu et al<sup>28</sup>, Lee et al<sup>33</sup> y Beulé et al<sup>24</sup> describen las contracturas en los músculos aductores y en los músculos isquiotibiales

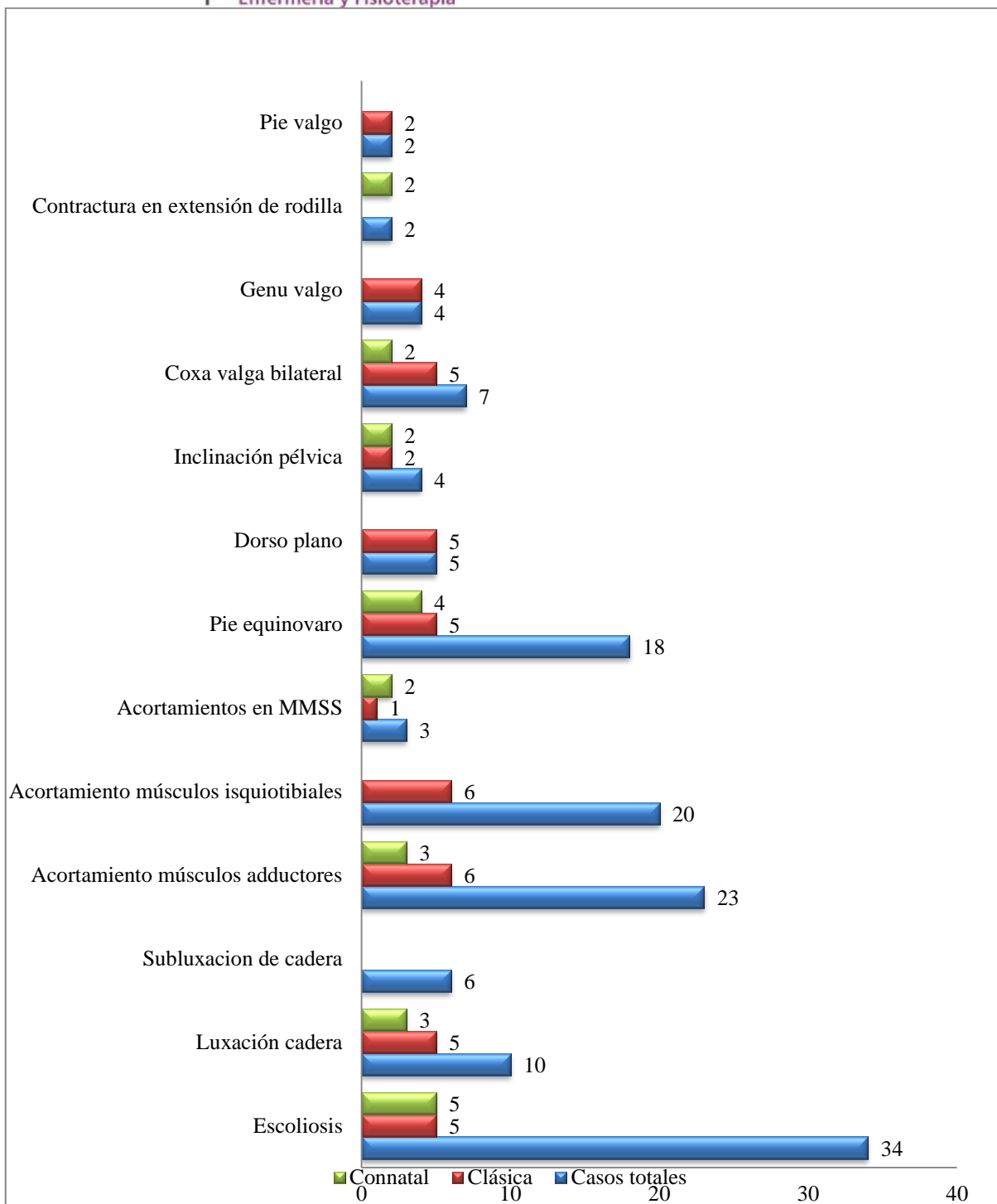
- Para Holmes et al<sup>7</sup>, estas contracturas se encuentran en el 100% de los pacientes con PMD.
- Nezu et al<sup>28</sup> en los cuatro casos de su estudio refiere que todos muestran contracturas espásticas en los miembros inferiores.
- Así mismo, para Lee et al<sup>33</sup> en uno de sus dos casos, el paciente experimenta contracturas en miembros inferiores junto con un incremento de la espasticidad.
- Beulé et al<sup>24</sup> señala que todos sus pacientes se ven afectados de acortamientos en los músculos aductores, y cinco de ellos, además presentan acortamientos en los isquiotibiales. Igualmente, añade que en la forma clásica 1 de los 5 pacientes presenta contracturas situadas en las extremidades superiores.

### iv. Las fracturas

- Para Holmes et al<sup>7</sup>, las fracturas no son una clínica común en pacientes con leucodistrofia. También añade que encontró una alta prevalencia de osteopenia en la mayoría de los pacientes, pero no se correlaciona entre osteopenia y fracturas.
- Beulé et al<sup>24</sup> también valora las fracturas de fémur tras llevar un yeso, en el cual no se aprecia en ningún paciente, pero sí aparecen casos en la literatura revisada por ellos.

El resto de artículos<sup>10,28,30,31,32,33</sup> no menciona las fracturas como manifestaciones ortopédicas

La escoliosis es la deformidad ortopédica más frecuente de la enfermedad de PMD, seguido de las contracturas de los músculos aductores e isquiotibiales, luxación y subluxación de cadera y pies equinos.



**Tabla 3.9.** Número de casos con deformidades ortopédicas según los tipos de PMD. Extraído de los casos clínicos mencionados por Beaulé et al<sup>24</sup>, Holmes et al<sup>7</sup>, Nezu et al<sup>28</sup>, Hübner et al<sup>31</sup>, Chen et al<sup>32</sup> y Lee et al<sup>33</sup>

Las deformidades ortopédicas asociadas a la PMD son la escoliosis, seguida de los acortamientos en los músculos aductores e isquiotibiales, pie equino, luxación y subluxación de cadera, coxa valga bilateral, dorso plano, inclinación pélvica, acortamientos en MMSS, genu valgo, contractura en extensión de rodilla y pies valgos.

### III. Deformidades ortopédicas según los diferentes tipos de PMD (tabla 3.9. y 3.10.)

- Solo Beulé et al<sup>24</sup> dividen la clínica ortopédica según su tipo de PMD: Clásica y Connatal. Y concluye que ambas formas, son las más comunes encontrados en la práctica pediátrica ortopédica. (Ver tabla 3.9.)

Las manifestaciones de la clásica son: escoliosis toracolumbar, luxación de cadera, contracturas de los músculos aductores e isquiotibiales, dorso plano, coxa valga bilateral, inclinación pélvica, deformidad en valgo de rodilla, deformidad de pie en equino-varo y deformidad del pie en valgo. Por otro lado, las manifestaciones la forma connatal son: escoliosis toracolumbar, contractura en flexión de miembros superiores, contracturas en los músculos aductores, inclinación pélvica, contractura en extensión de rodilla, coxa valga bilateral, luxación de cadera y pie en equinovaro.

No hay diferencias significativas entre las deformidades ortopédicas de la forma connatal y la clásica. La forma clásica presenta algunos casos de dorso plano, contracturas en los músculos isquiotibiales, deformidad en valgo de rodilla y deformidad en valgo de pie. En contraste, la forma connatal presenta contracturas congénitas múltiples, contracturas en flexión y en extensión de rodilla.

	Tipo I o Clásica		Tipo 2 o Connatal	
	Literatura	Estudio	Literatura	Estudio
<b>Contracturas en flexión: miembros superiores</b>	-	1	1	1
<b>Escoliosis toracolumbar</b>	3	5	3	2
<b>Dorso plano</b>	-	5		
<b>Inclinación pélvica</b>	-	2	-	2
<b>Coxa valga bilateral</b>	-	5	-	2
<b>Luxación de cadera</b>	-	5	1 bilat	2
<b>Fractura de fémur tras yeso</b>	2	-		
<b>Contractura de los músculos aductores</b>	1	5	1	2
<b>Contractura en los músculos isquiotibiales</b>	1	5		
<b>Deformidad valgus de rodillas</b>	-	4		
<b>Deformidad equinovaro del pie</b>	2	3	2	2
<b>Deformidad valgo del pie</b>	-	2		

<b>Contracturas múltiples congénitas</b>			1	-
<b>Contractura en flexión de rodillas</b>			1	-
<b>Contractura en extensión de rodilla</b>			1	-

**Tabla 3.10.** Resumen de las diferentes deformaciones ortopédicas según los tipos de PMD, extraído de Beaulé et al<sup>24</sup>

#### IV. Tratamiento de las deformidades ortopédicas

Solo Beaulé et al<sup>24</sup> y brevemente Hobson et al<sup>10</sup> describen el tratamiento de estas manifestaciones ortopédicas

- Beaulé et al<sup>24</sup> refiere que la función de la cirugía ortopédica en el tratamiento de esta enfermedad es identificar estas deformidades pronto con radiografías de pelvis y de columna vertebral regulares cada 4-6 meses.

Además, recoge que en los pacientes con PMD la espasticidad comienza en la infancia /lactancia, e incrementa gradualmente durante la niñez. En ambos tipos, los numerosos problemas músculo esqueléticos pueden requerir tratamientos ortopédicos durante este periodo.<sup>24</sup>

##### i. Escoliosis

- Beaulé et al<sup>24</sup> es el único que menciona algunos tratamientos habituales para estas deformidades ortopédicas. La escoliosis inicialmente es tratada con ortesis. En la infancia o en niños más pequeños de 4 años con PMD, el corsé de Boston hecho de aliplast es mejor tolerado y suficiente para lograr un buen soporte del tronco. Entre los 8 y 10 años, cuando la curvatura de la espina es más de 35°, a pesar del tratamiento ortopédico, es recomendada una pronta fusión espinal posterior.
- Hobson et al<sup>10</sup> explica que la escoliosis severa puede provocar dolor y compromiso pulmonar, especialmente con cambios de posición, y necesita cirugía de corrección para preservar la función pulmonar. La sedestación correcta en la silla de ruedas, y el tratamiento fisioterapéutico pueden reducir o evitar la necesidad de cirugía.

##### ii. Luxación y subluxación de cadera (ver imagen 3.3.)

- Beaulé et al<sup>24</sup> destaca que los niños desarrollan progresivamente un acortamiento del aductor y del psoas que predispone a una subluxación de la cadera. La subluxación de cadera requiere una pronta liberación del psoas y los aductores en la infancia. Las subluxaciones que persisten a pesar de la liberación de los tejidos blandos, requieren una osteotomía proximal varo del fémur

### iii. Contracturas en los aductores

- En el estudio de Golomb et al<sup>30</sup> a un paciente del estudio se le realizó una liberación de las partes blandas de los aductores.

El tratamiento inicial de las manifestaciones ortopédicas, es precoz y conservador mediante técnicas fisioterapéuticas, ortésicas y ayudas técnicas. Se recurre al tratamiento quirúrgico en los casos de escoliosis severas, luxación de cadera, y deformidad del pie en equinvaro rígido.

#### 4. CONCLUSIONES

1. La incidencia mundial más alta de la leucodistrofia de Pelizaeus Merzbacher está recogida en Japón, seguida de EEUU.
2. La confirmación genética de la PMD, por la presencia una mutación del gen que codifica la PLP de se realiza a partir del año 2000, siendo las anomalías más frecuentes las duplicaciones, seguidas de mutaciones con cambio de sentido.
3. La PMD se clasifica en cuatro subtipos, que se reseñan a continuación según su frecuencia: forma clásica, SPG2, connatal y transicional.
4. El debut de la PMD varía según los subtipos, de recién nacido en la forma connatal, entre 1 mes y 5 años en las formas clásicas y SPG2 complejas y a partir de los 5 años hasta la tercera década en la SPG2 pura.
5. El inicio de la enfermedad se manifiesta clínicamente en las formas clásica, connatal y transicional, con nistagmus, hipotonía y un retraso del desarrollo motor.
6. El cuadro de tetraparesia espástica está presente en el curso de la enfermedad en la mayoría de las formas clásica, connatal y transicional, mientras que el cuadro de paraplejia espástica está siempre presente en la forma SPG2
7. El retraso motor está presente en todos los subtipos de PMD. La marcha autónoma se adquiere siempre en la forma SPG2 y solo un pequeño porcentaje en la forma clásica adquieren otro tipo de marcha que es asistida y transitoria.
8. Las crisis convulsivas, el deterioro cognitivo y la ausencia de comunicación verbal se manifiestan en todos los niños con PMD connatal; el deterioro cognitivo lo presenta también la forma clásica.
9. La RMN cerebral en todos los tipos de PMD muestran imágenes de desmielinización la sustancia blanca en T2, en diferentes regiones cerebrales.
10. El pronóstico de la PMD es bueno en la forma SPG2, con una esperanza de vida normal. La forma clásica tiene una supervivencia entre la 2ª y 3ª década de la vida y la forma connatal, es la de peor pronóstico, produciéndose la muerte en la infancia.
11. La escoliosis es la deformidad ortopédica más frecuente de la PMD, seguida del acortamiento de los aductores e isquiotibiales, pies equinovaros y luxación o subluxación de cadera, siendo tratados inicialmente siempre de forma conservadora.
12. El tratamiento actual de la PMD es sintomático, ya que no existe un tratamiento etiológico disponible. Sin embargo, un estudio reciente describe un ensayo clínico en fase I con células madre con resultados prometedores.

## 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Enfermedades-raras.org [internet]. España, A. Avellaneda, M. Izquierdo; Febrero-2004 [citado 4 abr 2014]. Disponible en: <http://www.enfermedades-raras.org/index.php/component/content/article?id=943&Itemid=261>
2. Netsu A, Kimura S, Osaka H, et. al. Effect of digitalis on conduction dysfunction in Pelizaeus-Merzbacher disease. *J Neurol Sci.* 1996; Vol. 141: p. 49-53.
3. C. Mimault, G. Giraud, V. Courtois, et. al. Proteolipoprotein Gene Analysis in 82 patient with sporadic Pelizaeus-Merzbacher disease: duplications, the major cause of the disease, originate More Frequently in Male Germ Cells, but point mutations Do not. The clinical European Network on Brain Dysmyelinating Disease. *Am J Hum Genet.* 1999; vol. (65): p. 360
4. Lynn D, Hudson. Pelizaeus-Merzbacher Disease and Spastic Paraplegia type 2: Two faces of myelin Loss From Mutations in the Same Gene. *J Child Neurol.* 2003; Vol. 18: p. 616-624.
5. S. Hurst, J. Garbern, A. Trepanier, A. Gow. Quantifying the carrier female phenotype in Pelizaeus-Merzbacher Disease. *Genet Med.* 2006; Vol. 8: p. 371-378.
6. Heim P, Claussen M, Hoggman B, et. al. Leukodystrophy incidence in Germany. *Am J Med Genet.* 1997; vol. 71: p. 475.
7. Holmes L, Cornes MJ, Foldi B, Miller F, Dabney K. Clinical Epidemiologic Characterization of Orthopedic and Neurological Manifestations in Children With Leukodystrophies. *J Pediatr Orthop.* 2011; vol. 31(5): p. 587-593.
8. Bonkowsky JL, Nelson C, Kinston JL et. al. The burden of inherited leukodystrophies in children. *Neurology.* 2010; vol.75: p. 718
9. Y. Numata, L. Gotoh, A. Iwaki, J. Takanashi et. al. Epidemiological, clinical, and genetic landscapes of hypomyelinating leukodystrophies. *J neurol.* 2014; Vol. 261: p. 752-758
10. Garbern JY, Hobson GM, PLP1-related disorders. GeneReviews [internet]. 2013 [citado 25 may 2015] Disponible en: [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1182/>]
11. E. Pretorius, H. Naudé, C. Ribbens, MC. Bosman. Pelizaeus-Merzbacher Disease: A developmental Disorder Affecting Myelin Formation in the Nervous System. *J Dev Phys Disabil.* 2005; Vol. 17: p. 173-183.
12. Wang PJ, Hwu WL, Lee WT et. al. Duplication of proteolipid protein gene: a possible major cause of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Pediatr Neurol.* 1997; Vol.17: p.125
13. Gudz TI, Scheneider TE, Hass TA, Macklin WB. Myelin proteolipid protein forms a complex with integrins and may participate in integrin receptor signaling in oligodendrocytes. *J Neurosci.* 2002; Vol. 22: p. 7398
14. Hodes ME, Pratt VM, Dlouhy SR. Genetics of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Dev Neurosci.* 1993; Vol. 15: p. 383
15. Garbern JY. Pelizaeus-Merzbacher disease: Genetic and celular pathogenesis. *Cell. Mol. Life Sci.* 2006; Vol. 64: p. 50-65.

16. Takanashi J, Sugita K, Tanabe Y, et. al. MR-revealed myelination in the cerebral corticoespinal tract as a marker for Pelizaeus-Merzbacher Disease With Proteolipid Protein Gene Duplication. *Am J Neuroradiol.* 1999; Vol. 20: p. 1822
17. Southwood C, Gow A. Molecular pathways of oligodendrocytes apoptosis revealed by mutations in the proteolipid protein gene. *Micros Res Tech* 2001; Vol. 52: p. 700
18. Gow A, Lazzarini RA. A cellular mechanism governing the severity of Pelizaeus Merzbacher disease. *Nat Genet.* 1996; Vol.13: p.422.
19. Gow A, Southwood C, Lazzarini RA. Disrupted proteolipid traffic king results in oligodendrocyte apoptosis in an animal model of Pelizaeus-Merzbacher disease. *J Cell Biol.* 1998; Vol. 140: p. 925.
20. JA Mayer, IR Griffiths, JE Goldman, CM Smith et. al. Modeling the natural history of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Neurobiol Dis.* 2015; Vol. 75: p.115-130.
21. Cailloux F, Gauthier-Barichard F, Minimault C. et. al. Genotype-phenotype correlation in inherited brain myelination defects due to proteolipid protein gene mutation. *Clinical European Network on Brain Dysmyelinating Disease. Eur J Hum Genet.* 2000; Vol. 8: p. 837.
22. Torii T, Miyamoto Y, Yamauchi J, Tanouse A. Pelizaeus-Merzbacher disease: cellular pathogenesis and pharmacologic therapy. *Pediatr int.* 2014; vol. 56: p. 659-666.
23. Garbern JY, Yool DA, Moore GJ, et al. Patientts lacking the major CNS myelin protein, proteolipid protein 1, develop length-dependent axonal degeneration in the absence of demyelintion and inflamariion. *Brain.* 2002; vol. 125: p. 551
24. Beaulé, Paul E MD, Lawton, Louis MD, Letts, Merv MD. The orthopedic manifestations of Pelizaeus-Merzbacher Disease in Children. *Hospital infantil del este de Ontario, Ottawa, Canada. J Pediatr Orthop.* 1996; vol. 16 (6): p.727-730.
25. Orpha.net [internet] Orphanet; 2011[actualizado Oct 2011; citado a 15 Abr 2015]. Disponible en: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=ES&Expert=280234](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=280234)
26. Barkovich AJ. Magnetic resonance techniques in the assessment of myelin and myelination. *J inherit Metab Dis.* 2005; vol. 28: p. 311.
27. Schiffmann R, Knaap, Van der, MS. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology.* 2009; Vol. 72: p.750
28. A. Nezu, S. Kimura, S. Takeshita, H. Osaka et. al. An MRI and MRS Study of Pelizaeus-Merzbacher Disease. *Universidad de Yokohama, Japón. Pediatr Neurol.* 1998; Vol. 18: p. 334-337
29. J. Laukka, A. Stanley, Y. Garbern, Trepanier, G. Hobson, T. Lafleur, et. al. Neuroradiologic correlates of clinical disability and progression in the X-linked leukodistrophy pelizaseus-Merzbacher disease. *Facultad de Medicina de la Universidad Estatal de Wayne, EEUU. J Neurol Sci.* 2013; vol. (335): p. 75-81.
30. MR Golomb, E Laurence, MD Walsh et al. Clinical Findings in Peizaeus-Merzbacher Disease. *Facultad de Medicina, Universidad de Indianapolis. J Child Neurol.* 2004; Vol. 19: p. 328-331.



31. Hübner CA, Senning A, Orth U, Zerres K et al. Mild Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a point mutation affecting correct splicing of PLP1 mRNA. *Neuroscience*. 2005; vol. 132: p. 697-701
32. Chen YC, Liang WC et al. Pelizaeus-Merzbacher Disease, Easily misdiagnosed as Cerebral Palsy: a report of a Three-generation Family. *Pediatr Neonatol*. 2014; vol. 55: p.150-153.
33. Lee E, Yum MS, Choi HW et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopic analysis in 5 cases of Pelizaeus-Merzbacher diseases: metabolic abnormalities as diagnostic tools. *Korean J Pediatr*. 2012; vol 55(10): p. 397-402
34. Informes Periódicos de Orphanet, Serie Enfermedades Raras. Mayo 2014; Número 2: Lista por orden de prevalencia decreciente o por número de casos publicados. Disponible en:  
[[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia\\_de\\_las\\_enfermedades\\_raras\\_por\\_prevalencia\\_decreciente\\_o\\_casos.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_prevalencia_decreciente_o_casos.pdf)]