

Um desafiante diagnóstico diferencial para Síndrome Pelizaeus-Merzbacher: uma revisão da literatura

A challenging differential diagnosis for Pelizaeus-Merzbacher Syndrome: a literature review

Un diagnóstico diferencial desafiante para el síndrome de Pelizaeus-Merzbacher: una revisión de la literatura

Recebido: 13/09/2022 | Revisado: 26/09/2022 | Aceitado: 28/09/2022 | Publicado: 06/10/2022

Ericks Domiciano Borges

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6998-7032>

Faculdades de Dracena, Fundação Dracense de Educação e Cultura, Brasil

E-mail: ericks833@outlook.com

Nathan Colombo Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7081-8295>

Faculdades de Dracena, Fundação Dracense de Educação e Cultura, Brasil

E-mail: nathan0hit@gmail.com

Érico Torrieri

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5108-7826>

Faculdades de Dracena, Fundação Dracense de Educação e Cultura, Brasil

E-mail: erico.torrieri@docente.fundec.edu.br

Karen Cristina Froio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1449-1317>

Neuropediatria, Brasil

E-mail: kafroio.kf@gmail.com

Priscilla Aparecida Tartari Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6659-2163>

Faculdades de Dracena, Fundação Dracense de Educação e Cultura, Brasil

E-mail: priscilla.tartari@docente.fundec.edu.br

Resumo

Em crianças, as doenças da substância branca são divididas tradicionalmente em duas principais categorias: leucodistrofia e leucoencefalopatias. Sendo as primeiras, o resultado da deficiência enzimática hereditária que causa uma formação anormal, renovação da mielina ou destruição. Em contrapartida, as leucoencefalopatias envolvem a destruição da mielina intrinsecamente normal, tendo como mecanismo da desmielinização a divisão primariamente em lisossomal, e peroxissomal. Neste contexto, a Síndrome Pelizaeus-Merzbacher (PMD) é uma leucodistrofia ligada ao cromossomo X, caracterizada pelo atraso no desenvolvimento neuropsicomotor em crianças. Trata-se de uma doença rara, com predominância para sexo masculino comprometendo o desenvolvimento e/ou a manutenção da mielina no Sistema Nervoso Central (SNC). Logo, o presente estudo objetivou reunir artigos científicos através de uma revisão narrativa sobre a Doença Pelizaeus Merzbacher abordando sua classificação, fisiopatologia, sinais e sintomas e os desafios para se chegar em seu diagnóstico. Desta forma, este estudo traz novas atualizações sobre a doença e auxílio no direcionamento para um diagnóstico diferencial, assim como, buscar uma melhor intervenção para pacientes com Síndrome Pelizaeus-Merzbacher.

Palavras-chave: Criança; Doença neurodegenerativa; Leucodistrofias; Pelizaeus-Merzbacher.

Abstract

In children, white matter disorders are traditionally divided into two main categories: leukodystrophy and leucoencephalopathies. The former are the result of inherited enzyme deficiency that causes abnormal formation, renewal of myelin or destruction. In contrast, leucoencephalopathies involve the destruction of intrinsically normal myelin, with the demyelination mechanism being primarily divided into lysosomal and peroxisomal. In this context, Pelizaeus-Merzbacher Syndrome (PMD) is an X-linked leukodystrophy, characterized by delayed neuropsychomotor development in children. It is a rare disease, predominantly in males, compromising the development and/or maintenance of myelin in the Central Nervous System (CNS). Therefore, the present study aimed to gather scientific articles through a narrative review on Pelizaeus Merzbacher Disease, addressing its classification, pathophysiology, signs and symptoms and the challenges to reach its diagnosis. In this way, this study brings new updates on the disease and helps in directing a differential diagnosis, as well as seeking a better intervention for patients with Pelizaeus-Merzbacher Syndrome.

Keywords: Child; Neurodegenerative disease; Leukodystrophies; Pelizaeus-Merzbacher.

Resumen

En los niños, los trastornos de la sustancia blanca se dividen tradicionalmente en dos categorías principales: leucodistrofia y leucoencefalopatías. Los primeros son el resultado de una deficiencia enzimática hereditaria que provoca una formación anormal, renovación de mielina o destrucción. Por el contrario, las leucoencefalopatías implican la destrucción de la mielina intrínsecamente normal, y el mecanismo de desmielinización se divide principalmente en lisosomal y peroxisomal. En este contexto, el Síndrome de Pelizaeus-Merzbacher (PMD) es una leucodistrofia ligada al cromosoma X, caracterizada por un retraso en el desarrollo neuropsicomotor en niños. Es una enfermedad rara, predominantemente en varones, que compromete el desarrollo y/o mantenimiento de la mielina en el Sistema Nervioso Central (SNC). Por lo tanto, el presente estudio tuvo como objetivo recopilar artículos científicos a través de una revisión narrativa sobre la Enfermedad de Pelizaeus Merzbacher, abordando su clasificación, fisiopatología, signos y síntomas y los desafíos para llegar a su diagnóstico. De esta forma, este estudio aporta nuevas actualizaciones sobre la enfermedad y ayuda a orientar un diagnóstico diferencial, así como a buscar una mejor intervención para los pacientes con Síndrome de Pelizaeus-Merzbacher.

Palabras clave: Niño; enfermedad desmielinizante; leucodistrofia; Pelizaeus-Merzbacher.

1. Introdução

Doenças no sistema nervoso central (SNC), especificamente, da substância branca, mais conhecida como mielina, representam um verdadeiro desafio para a Neurologia. Tanto por sua complexidade, multiplicidade ou pela falta de especificidade clínica ou radiológica. Essa substância é conhecida por aumentar a velocidade de propagação das sinapses tanto no SNC como no sistema nervoso periférico (SNP). Neste sentido, ambos os sistemas podem sofrer deficiência na produção e na manutenção da mielina por causas genéticas, as quais condicionam um universo de patologias chamadas de leucodistrofias (Bonkowski, et al., 2010; Ashrafi, et al., 2020). As leucodistrofias são um grupo heterogêneo de distúrbios com características clínicas altamente variáveis e mecanismos patológicos diversos, sendo antigamente diagnosticadas com base nos achados iniciais de anormalidades da substância branca no SNC e mais atualmente, baseado em neuroimagem (Vanderver, et al., 2015).

Em outras épocas, havia dificuldade em diferenciar leucodistrofia em leucoencefalopatia, porém, chegou a um consenso onde as leucodistrofias foram definidas como “distúrbios hereditários que afetam a substância branca do sistema nervoso central com ou sem envolvimento do sistema nervoso periférico com células gliais comuns ou anormalidades da bainha de mielina”. Por outro lado, distúrbios com anormalidade significativa da substância branca que não atendessem aos critérios de inclusão para leucodistrofias seriam considerados leucoencefalopatias genéticas (Vanderver, et al., 2015).

Aprofundando um pouco mais nas leucodistrofias há um subgrupo denominado de leucodistrofias hipomielinizantes (HDLs), do qual a doença de Pelizaeus Merzbacher faz parte (Hurst et al., 2006; Hobson et al., 2012; Biancheri et al., 2014). Então, nesse sentido, é importante o estudo da Síndrome de Pelizeaus-Merzbacher (PMD), devido ao fato de haver pouco entendimento sobre essa doença na literatura, impossibilitando a precisão nos cuidados e diagnósticos.

Logo, um diagnóstico precoce ou alguma intervenção podem contribuir para a melhora na qualidade de vida desses pacientes. Tais fatos evidenciam os obstáculos, dos quais os portadores da PMD encontram para fechar seu diagnóstico clínico. Desta forma, a relevância desta pesquisa se justifica na carência existente do diagnóstico preciso das doenças neurodegenerativas e do seu alto potencial de revolução no universo médico, seja para uma abordagem mais completa na PMD ou qualquer outra doença acometida de lesões encefálicas irreversíveis.

2. Metodologia

Neste estudo o método adotado foi uma revisão narrativa que possui caráter amplo, sem métodos rígido, descrevendo o desenvolvimento de determinado assunto, sob o ponto de vista teórico ou contextual, mediante análises e interpretação da produção científica existente (Cordeiro, et al., 2007; Brum, et al., 2015). Mesmo assim, utilizando DECS/Mesh para descritores, dos quais foram selecionados “Demyelinating Diseases and Leukodystrophies”, foi acessada a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)

nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scielo (Scientific Electronic Library Online) e PubMed. Encontrados 3939 artigos, destes, foram selecionados artigos com texto completo e grátis, seguida da leitura dos resumos que respondessem à questão norteadora “ O que a literatura especializada contem sobre PMD trazendo seu histórico, epidemiologia, etiologia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento?”. A leitura dos artigos pelo resumo foi uma tarefa necessária, pois, apesar do uso dos descritores, foi obtido muito material que não condizia com o tema abordado, logo, foram escolhidos para leitura integral independente do idioma em português ou inglês, e com acesso livre.

3. Resultados e Discussão

Histórico

A PMD é uma leucodistrofia hipomielinizante (HDL) do SNC. A doença foi nomeada em homenagem a Friederich Pelizaeus, um médico alemão, e Ludwig Merzbacher, um patologista alemão. Pelizaeus descobriu a PMD em 1885, quando se deparou com uma família que tinha vários indivíduos do sexo masculino com nistagmo, paresia espástica, ataxia e atraso no desenvolvimento. Vinte e cinco anos depois, Merzbacher provou que o modo de herança da PMD era recessivo ligado ao cromossomo X. A PMD ocorre devido a vários tipos de mutações no gene da proteína proteolipídica 1 (PLP1), levando a quadros clínicos variados em termos de gravidade (Inoue, K, 2019). Primordialmente, o conhecimento sobre as leucodistrofias é essencial para um bom diagnóstico diferencial para PMD. Neste sentido, saber a história da descoberta das primeiras leucodistrofias favorece uma melhor compreensão das condições e ajuda no diagnóstico diferencial. Desta maneira, abordamos a leucodistrofia identificada no início do século XX, onde, Nissl e Alzheimer relataram coloração metacromática da substância branca de um paciente adulto diagnosticado com o que hoje chamamos de leucodistrofia metacromática (MLD) (Kevelam, et al., 2016), cuja fisiopatologia está associada com a deficiência da enzima lisossomal arilsulfatase A, que é a responsável pelo metabolismo normal dos sulfatos de cerebrosídeos, que são constituintes importantes da bainha de mielina. Logo, o acúmulo de sulfatos dentro das células gliais e neurônios causa a reação metacromática característica (Rosenberg, et al., 2016). Existem três tipos diferentes de MLD que são reconhecidas de acordo com a idade do paciente: infantil tardio, juvenil e adulto. (Wolpert, et al., 1992) O tipo mais comum é a leucodistrofia metacromática infantil tardia, que geralmente se manifesta em crianças entre 12 e 18 meses de idade e é caracterizada por sinais motores de neuropatia periférica seguidos de deterioração do intelecto, fala e coordenação. Dentro de 2 anos do início, distúrbios da marcha, tetraplegia, cegueira e postura descerebrada. A progressão da doença é inexorável e a morte ocorre de 6 meses a 4 anos após o início dos sintomas (Wolpert, et al., 1992).

Outro tipo de leucodistrofia foi descrita em 1916, a doença de Krabbe, também chamada de leucodistrofia de células globóides. É uma doença autossômica recessiva rara de armazenamento lisossômico, causada por uma deficiência da enzima galactocerebrosidase, onde leva a acumulação de galactocerebrosídeo resultando na destruição de células produtoras de mielina, levando à desmielinização e sintomas clínicos (Wenger, et al., 2021). As manifestações clínicas da doença de Krabbe clássica incluem irritabilidade, hipertonia, dificuldade de alimentação, má progressão estatura-ponderal e neurodegeneração rápida. A morte ocorre por infecção ou insuficiência respiratória. O diagnóstico é feito através da medição da atividade enzimática. Não há cura para a doença de Krabbe. O tratamento é de suporte. O transplante de células estaminais é uma opção para alguns bebês (Wenger, et al., 2021).

Outras leucodistrofias, como por exemplo a adrenoleucodistrofia, apresenta-se de forma rara, principalmente nos homens, com prevalência de 1:15.000–25.000, caracteriza-se por mutações nos genes codificadores de transportadores peroxissomais (ABCD1), localizados no cromossomo 28 (Xq28), incapacitando o transporte de ácidos graxos e potencializando o estresse oxidativo, acarretando na desmielinização dos axônios e insuficiência adrenal (Hartley, et al., 2017; Wiesinger, et al., 2015; Jiang, et al., 2015). Já a Doença de Canavan, se apresenta em 1:6.400-13.500 na população judia, poucos casos foram

relatados mundialmente, inferindo a predisposição étnica para o desenvolvimento da doença. Essa leucodistrofia é causada pela mutação do gene codificador da enzima Aspartoacilase (ASPA), a qual hidrolisa a segunda molécula mais abundante do encéfalo, o aceilaminosuccinato. Essa mutação é responsável por problemas como atraso no desenvolvimento, espasticidade muscular, aumento da circunferência craniana e desmielinização da substância branca (Gowda, et al., 2021).

A Doença de Alexander, por sua vez, descrita primeiramente em 1949, possui prevalência de 1:2.700.000 (Yoshida, et al., 2011) na população mundial e sua incidência entre as leucodistrofias permanece em 1,6%. A mutação ocorre no gene GFAP (glial fibrillary acidic protein) na região do cromossomo 17q21 (Brenner, et al., 2001), o qual codifica a proteína responsável por regular o funcionamento dos astrócitos e suas interações com os oligodendrócitos, substâncias significativamente responsáveis pelo desenvolvimento, maturação e manutenção da bainha de mielina. As complicações dessa mutação incluem apreensão, espasticidade, disfunção na mobilidade, escoliose, hidrocefalia obstrutiva, retenção urinária dentre outros sintomas autônomos (Meo, et al., 2021).

Até o início da década de 1990, as leucodistrofias conhecidas eram essas descritas acima, porém, atualmente, devido às modernas técnicas de neuroimagem, genética e histopatológicas, novas doenças foram classificadas (Quadro 1). Mesmo assim, o número de estudos financiados em leucodistrofias é atualmente pequeno, em parte devido à raridade percebida desses distúrbios. Segundo Bonkowsky e colaboradores (2010) sugerem em seu estudo que a incidência de leucodistrofias pode ser maior do que se pensava anteriormente, devido a falta de um protocolo mais preciso de classificação. Há, portanto, necessidade permanente de estudos sobre as distribuições das leucodistrofias, a fim de justificar o apoio à pesquisa desses distúrbios com base em sua relevância para a saúde pública.

O reconhecimento clínico das leucodistrofias se acelerou com a ampla adoção clínica da ressonância magnética (RM) nas décadas de 1980 e 1990 (Vanderver et al., 2015) e as recentes melhorias nas técnicas de diagnóstico genético levaram ao diagnóstico específico em mais da metade de todos os pacientes com leucodistrofia (Bonkowsky et al., 2010). Assim sendo temos, atualmente, novas doenças classificadas com as modernas de neuroimagem, genéticas e histopatológicas (quadro 1).

Quadro 1. As leucodistrofias conhecidas atualmente.

Leucodistrofia autossômica dominante desmielinizante do adulto.
Leucodistrofia metacromática.
Leucoencefalopatia com acometimento de tálamo e tronco encefálico e elevação de lactato.
Leucoencefalopatia com acometimento do tronco encefálico e medula espinhal e elevação de lactato.
Leucoencefalopatia com edema intramielínico relacionada a <i>C1C-2¹</i>
Leucoencefalopatia difusa hereditária com esferóides (HDLS).
Leucoencefalopatia megalencefálica com cistos subcorticais.
Leucoencefalopatia por deficiência de RNA se T2.
Síndrome 18q.
Síndrome 4H - Doença relacionada a Pol – III.
Síndrome de Aicardi-Goutières.
Síndrome de Sjögren-Larsson.
Xantomatose.
Cerebrorrandínea Adrenoleucodistrofia/adrenomieloneuropatia ligada ao X.
Displasia oculodentodigital.
Doença da substância branca evanescente.
Doença de Alexander.

Doença de Canavan.

Doença de Krabbe.

Doença de Pelizaeus-Merzbacher.

Doença de Pelizaeus-Merzbacher-like.

Doença por corpos de poliglicosanos.

Doença relacionada a *SOX10*².

Doença da biogênese peroxissomal.

Doenças do armazenamento de ácido siálico.

Fucosidose.

Hipomielinização com acometimento de tronco encefálico e medula espinhal e espasticidade em pernas.

Hipomielinização com catarata congênita.

Hipomielinização com atrofia de gânglios da base e cerebelo.

Abreviação: ¹ CIC-2 (Chloride Ion Channel 2); *SOX10* (SRY-Box Transcription Factor 10). Fonte: adaptado de Vanderver et al. (2015).

Doença de Pelizaeus Merzbacher

Epidemiologia

A HDL mais comum é a PMD, sua incidência é estimada de 1 a 2 por 100.000 homens nascidos vivos (Inoue, K, 2019). A incidência mundial varia entre 1 por 90.000 a 1 por 750.000 nascidos vivos. Nos Estados Unidos, a incidência é maior em 1,9 por 100.000 nascidos vivos do sexo masculino (Osório, et al., 2018). Para maior entendimento dessa doença, vale ressaltar, que a PMD é uma doença recessiva ligada ao X e, portanto, os homens são os mais afetados. As mulheres podem ou não apresentar manifestações clínicas e por ser uma doença com caráter recessivo as portadoras heterozigotas não apresentaram sintomas neurológicos. No entanto, em famílias onde os homens exibem o fenótipo mais leve de PMD, a paraplegia espástica tipo 2 (SPG2), algumas das mulheres heterozigotas tendem a ter alguns sintomas de PMD quando adultas. Vários pesquisadores observaram que em famílias com homens gravemente afetados, é improvável que as mulheres heterozigotas tenham manifestações clínicas de um distúrbio na proteína PLP1 (Keogh, et al., 2017; Hurst, et al., 2006; Woodward, et al., 2000). O risco para mulheres heterozigotas de desenvolver sinais neurológicos na vida adulta é maior em famílias em que os homens afetados têm uma síndrome PLP1 nula, seguido por aquelas em que os homens afetados têm uma síndrome SPG2 ou Hipomielinização de estruturas mielinizantes iniciais (HEMS) (Hurst, et al., 2006). Mulheres heterozigotas com duplicação de PLP1 são descritas por apresentarem uma inativação distorcida do X dominante de modo a favorecer a manifestação da doença (Woodward, et al., 2000). Portanto, neste sentido, novos estudos devem ser realizados para ampliar o conhecimento epidemiológico, através de dados estatísticos sobre a doença, e assim, contribuir para desenvolvimento de novos procedimentos teóricos e metodológicos.

Etiologia/Fisiopatologia

Como já mencionado, as leucodistrofias são caracterizadas pela perda da mielina no sistema nervoso central, geralmente associado à herança genética decorrente de mutações. Entre os distúrbios hereditários da substância branca, as HLDs, grupo ao qual a PMD pertence, são notáveis por apresentarem anormalidades no desenvolvimento da mielina em vez de sua destruição. Desta forma, a gravidade da doença é variável, dependendo do mecanismo molecular e patogênico subjacente (Hurst et al., 2006; Hobson et al., 2012; Biancheri et al., 2014).

A mutação mais prevalente na PMD é a duplicação total do gene responsável pelo enriquecimento/fortalecimento da bainha de mielina, o PLP1, sendo, então, responsável pela prevenção da mielinização no sistema nervoso central e morte dos

precursores da mielinização, as células precursoras de oligodendrócitos (Stellingwerff, et al., 2021).

A produção da mielina é algo complexo em que há ativação de células precursoras de oligodendrócitos decorrente da transcrição de alguns fatores de transcrição, tais como, Olig2, Sox10 e Nkx2.2 (NK2 homeobox 2). Estes fatores são importantes, também, para o desenvolvimento de proteínas de transcrição, incluindo o fator regulatório da mielina, integrinas e P13 kinase, as quais, mais tarde, irão diferenciar os oligodendrócitos, dando início na formação da mielina (Fancy, et al., 2011; Snaidero, et al., 2014). A próxima etapa corresponde a diferenciação de específicos lipídios e proteínas, incluindo a proteína PLP1, formando a bainha propriamente dita. Mutações no PLP1 causarão a Síndrome de Pelizaeus (Pouwels, et al., 2014). A duplicação totalitária do gene é a mutação mais comum na PMD, no entanto, diversos erros genéticos ocasionarão no desdobramento proteico e, por consequência, na morte dos oligodendrócitos, impedindo que ocorra a mielinização, sendo caracterizada como a forma conatal ou severa da doença (Dhaunchak, et al., 2011). A forma mais branda é decorrente de erros intermediários, tais como, deleções ou, até mesmo, nulos, estes causarão, respectivamente, a SPG2 e PLP1 síndrome nula (Singh, et al 2021). É um distúrbio ligado ao cromossomo X causado por mutações ou rearranjos no gene PLP1 que codifica duas isoformas de uma proteína proteolípídica de membrana integral (PLP/DM20), um componente principal do SNC e um componente menor do SNP (Lossos, et al., 2015). Quando os pacientes apresentam sintomas de PMD, mas não apresentam mutações de PLP1, sua doença é chamada de doença semelhante a Pelizaeus-Merzbacher (PMLD). Apenas 8% dos casos de PMLD são causada por mutações da proteína da junção comunicante, gama-2 gene (GJC2) (Hobson, et al., 2012), ou mutações no gene que codifica a proteína de junção comunicante a 12 (Conexina 46.6) (Uhlenberg, et al., 2004).

Logo, devido a complexidade na fisiopatologia das leucodistrofias, exames genéticos estão sendo cada vez mais pedidos na clínica, visando a assertividade do profissional da saúde para com o paciente.

Quadro clínico/sinais e achados clínicos

A PMD é um subtipo das HLDs que se apresenta classicamente na infância com nistagmo, movimentos espasmódicos da cabeça, hipotonia e atraso no desenvolvimento evoluindo para tetraplegia espástica com atrofia óptica e distúrbios de movimento variável, incluindo ataxia e distonia e atraso cognitivo leve (Hobson, et al., 2012). A forma clássica da PMD é a mais predominante, sendo o primeiro ano de vida quando geralmente os sintomas se manifestam e esses pacientes sobrevivem até a sexta década de vida. Já em relação a PMD conatal, que ocorre logo após o nascimento, os pacientes apresentam retardo intelectual e no desenvolvimento motor, não conseguem controlar a cabeça e morrem na infância ou na terceira década de vida. Sinais adicionais como convulsões, estridor e disfagia grave podem estar presentes (Scheffer, et al., 1991), mas as convulsões são raramente epiléticas (Woodward, et al., 2008).

Recentemente, Scala e colaboradores (2019) destacaram o papel relevante do PMD no diagnóstico diferencial das HDLs em mulheres, especialmente quando o fenótipo clínico-radiológico for sugestivo. Essa importância ocorre mesmo que as portadoras sintomáticas representam uma pequena porção de indivíduos afetados por PMD, pois uma doença genética precocemente diagnosticada apoiada por estudos na inativação do cromossomo X pode contribuir significativamente para melhorar o manejo clínico desses pacientes.

Diagnóstico

Atualmente, o diagnóstico para PMD é ainda muito complexo, pois necessita de características clínicas somadas a exames por imagem e, em alguns casos, testes genéticos.

Na PMD, o pesquisador Wolfgang Zeman, em 1964, propôs a correlação da doença com uma proteína proteolípídica. Anos mais tarde, em 1989, identificou-se mutações no gene codificador da proteína proteolípídica 1 (PLP1), sendo este

reconhecido, pela primeira vez, como causador responsável dessa doença. Sendo assim, as leucodistrofias com características clínicas altamente variáveis, manifestações e mecanismos patológicos podem ser heterogêneos dificultando o diagnóstico (Ashrafi, et al., 2020). Desta forma, a combinação de nistagmo nos primeiros dois anos de vida, hipotonia inicial e substância branca anormal, alterações na RM do cérebro (por exemplo, sinal anormal nos ramos posteriores da cápsula interna, o meio e pedúnculos cerebelares superiores e os lemniscos medial e lateral, todos os quais devem ser mielinizados em um recém-nascido) devem sugerir o diagnóstico de PMD, especialmente se a história familiar for consistente com uma doença ligada à deficiência no cromossomo X (Singh, et al., 2021).

Os exames de imagem são cruciais para apoiar o diagnóstico da doença de PMD. Sendo um distúrbio hipomielinizante, podem ser vistos com tomografia computadorizada (TC) e RM, sendo esta a mais precisa. Nesse sentido, atrofia progressiva semelhante das outras leucodistrofias e atenuação da substância branca são reveladas na TC. Na RM mostra hipomielinização significativa e pode distinguir entre as formas conatais e SPG2 de PMD (Singh, et al., 2021). Normalmente, aumenta a sinalização T1 da RM devido a maturação da mielina e uma diminuição na sinalização T2. No entanto, em pacientes com PMD, a maturação falha e hiperintensidades são observadas em T2. As hiperintensidades são vistas difusamente em pacientes com PMD congênita e de forma irregular em pacientes com SPG2 (Hudson, et al, 2003) em várias áreas do cérebro, incluindo o ramo posterior da cápsula interna, radiações ópticas e corona radiata (Singh, et al., 2021). O diagnóstico de um distúrbio gene PLP1 é estabelecido no sexo masculino pela identificação de um agente patogênico hemizigótico variante. O diagnóstico de um distúrbio do PLP1 geralmente é estabelecido em uma mulher com sinais neurológicos, uma história familiar de um distúrbio de PLP1 e uma variante patogênica heterozigótica, mas não é uma doença homozigótica em PLP1 identificada por teste genético (Wolf, et al., 2019). Em uma família consanguínea com PMLD, foi realizado uma varredura de ligação genômica usando o GeneChip Mapping EA 10K Array (Affymetrix), onde foi detectado um único locus de gene no cromossomo 1q41-q42, região que abriga o gene GJA12, que codifica a proteína de junção comunicante alfa 12 (ou conexina 46.6), e como GJA12 é altamente expresso em oligodendrócitos é portanto um excelente candidato para hipomielinização em PMLD e marcador genético (Uhlenberg, et al., 2004). Logo, estudos sobre famílias com PMLD ou PMD, são importantes para detectar mutações em diferentes partes dos genes (incluindo mutações missense, nonsense e frameshift) e auxiliar na epidemiologia, patogênese e diagnósticos destas doenças. Desta forma, a identificação do gene acometido na doença através do exoma permite o fechamento do diagnóstico com base nos possíveis diagnósticos diferenciais (Quadro 2).

Quadro 2. Genes de interesse no diagnóstico diferencial de Pelizaeus Merzbacher.

Gene (s)	Doenças	M. H	Características dos distúrbios de diagnóstico diferencial	
			Similar ao PMD	Distinto do PMD
<i>AIFM1</i>	Hipomielinização com displasia espondiloepifisária	LX	Hipomielinização	Displasia espondiloepifisária
<i>DARS1</i>	Hipomielinização com tronco cerebral e envolvimento da medula espinhal e grave espasticidade nas pernas (OMIM 615281)	AR	Espasticidade/ataxia; nistagmo; hipomielinização	Envolvimento característico do tronco cerebral e estruturas da medula espinhal na ressonância magnética
<i>EPRS1</i>	Hypomyelinating leukodystrophy 15 (OMIM 617951)	AR	Espasticidade/ataxia; nistagmo; hipomielinização	Colunas posteriores podem ser afetadas na ressonância magnética
<i>FAM126A</i>	Hipomielinização e Catarata Congênita	AR	Espasticidade/ataxia; nistagmo; desmielinização periférica neuropatia; hipomielinização.	Catarata congênita; áreas c/ambos T2-hiperintensidade ponderada e ponderada em T1 hipointensidade.
<i>GJA1</i>	Displasia Oculodental Digital (OMIM 164200)	AD	hipomielinização	Sintomas leves, às vezes apenas diagnóstico na idade adulta; sindactilia; ocular anormalidades; sinais dismórficos; bexiga espástica proeminente.
<i>GJC2</i>	Doença Pelizaeus-Merzbacher-like 1	AR	Espasticidade/ataxia; nistagmo; hipomielinização	A epilepsia é frequente. Mais pronunciado hipomielinização em branco subcortical matéria; envolvimento proeminente do tronco cerebral.
<i>HSPD1</i>	Leucodistrofia hipomielinizante 4 (OMIM 612233)	AR	Assemelha-se a PMD grave; hipomielinização	Microcefalia adquirida; epilepsia grave.
<i>NKX6-2</i>	Distúrbio NKX6-2	AR	Espasticidade/ataxia; nistagmo; hipomielinização	Distonia precoce grave, início precoce (transitória) insuficiência respiratória.
<i>POLR3</i> <i>POLR3</i> <i>POLR3</i> <i>POLRIC</i>	4H leucodistrofia (hipomielinização, hipodontia e hipogonadismo hipogonadotrófico)	AR	Ataxia; hipomielinização	Miopia (sem nistagmo); hipodontia; ipogonadismo hipogonadotrófico; cedo atrofia cerebelar; melhor mielinação de ramo posterior da cápsula interna, tálamo ventrolateral e radiação óptica.

<i>RARS1</i>	Leucodistrofia hipomielinizante 9 (OMIM 616140)	AR	Espasticidade/ataxia; nistagmo; hipomielinização	Sem características distintivas específicas; em casos graves, microcefalia e encefalopatia epiléptica.
<i>SLC16A2</i>	Síndrome de Allan-Hernon-Dudley (hormônio tireoidiano específico para MCT8 transportador de membrana celular deficiência)	LX	Hipotonia neonatal, nistagmo, DD grave	Alta concentração sérica de T3; soro baixo concentração reversa de T3; mostras de ressonância magnética (severamente) mielinização atrasada, mas não hipomielinização.
<i>SLC17A5</i>	Doença de Salla (Veja Ácido Siálico Livre Distúrbios de Armazenamento.)	AR	± hipotonia, nistagmo, DD; dentro crianças gravemente afetadas, mielinização difusamente anormal c/branco uniformemente hiperintenso matéria em imagens ponderadas em T2; em menos severamente afetados crianças, mielinização tardia, ocorrendo principalmente em regiões periventriculares.	As convulsões são mais comuns do que na PMD, mas as crianças com doença de Salla são mais suscetível de mostrar melhora; mostras de ressonância magnética corpo caloso fino no início.
<i>SOX10</i>	Síndrome PCWH (OMIM 609136)	AD	hipomielinização	Hipomielinização congênita periférica neuropatia; Waardenburg-Hirschsprung síndrome.
<i>TMEM106B</i>	Leucodistrofia hipomielinizante 16 (OMIM 617964)	AD	Nistagmo; hipomielinização	Apresentação clínica leve (ataxia leve, comprometimento cognitivo leve)
<i>TMEM63A</i>	Hipomielinização transitória	AD	Inicialmente indistinguível de PMD (nistagmo congênito, hipotonia, hipomielinização).	Evolução positiva com normalização de desenvolvimento e achados de ressonância magnética.
<i>TUBB4A</i>	Hipomielinização com atrofia de gânglios da base e cerebelo (ver Relacionado a TUBB4A Leucodistrofia.)	AD	Espasticidade, nistagmo (não invariável); hipomielinização	Geralmente atrofia dos gânglios da base e cerebelo

DA = autossômico dominante; AR = autossômico recessivo; DD = atraso no desenvolvimento; MH = modo de herança; PCWH = neuropatia periférica desmielinizante, dismielinização central, síndrome de Waardenburg e doença de Hirschsprung; LX = ligado ao X. Fonte: Adaptado de Wolf, et al. (2019).

Em decorrência dessa variedade genética e sintomatológica, é crucial reforçar que os achados clínicos e radiológicos não são suficientes, apenas, para confirmar o diagnóstico de uma leucodistrofia. Deve-se, em alguns casos, complementar com estudos genéticos para melhor esclarecer a patologia inicialmente. É importante, também, diferenciar as HDLs das patologias neuronais com hipomielinização secundária, tais como AGC1 (Wolf, et al., 2009; Wibom, et al., 2019), HSPD1 (Magen, et al., 2008) e transtornos relacionados ao gene AIMP1 (Pouwels, et al., 2014). Distúrbios neuronais com hipomielinização secundária apresentam, de maneira precoce, epilepsia e deficiência intelectual (Pouwels, et al., 2014). Geralmente, pacientes acometidos, apresentam microcefalia e ou atrofia cerebral grave. Também é importante diferenciar HLDs de mielinização tardia, por exemplo,

quando a falta de deposição de mielina é notada em uma RM de uma criança com menos de 2 anos, uma segunda RM deve ser realizada pelo menos 6 meses depois para avaliar a mielinização e dar o diagnóstico de mielinização tardia (em distinção, o aumento da mielinização não é observado nas HDLs) (Pouwels, et al., 2014). Portanto, os exames de imagens são imperecíveis ao lidar com pacientes acometidos neurologicamente e, em alguns casos mais delicados, é necessário a realização de um exoma para melhor precisão do diagnóstico.

Tratamento

Como a doença de Pelizaeus-Merzbacher é uma doença multifacetada, é necessário que seja elaborada uma abordagem de diferentes membros da equipe multiprofissional visando administrar o melhor cuidado aos pacientes com PMD. Isso envolveria um neurologista, pois o SNC é o principal sítio de comprometimento da PMD, um gastroenterologista devido à fraqueza da faringe levando a dificuldades de alimentação, um pneumologista devido ao estridor e dificuldades respiratórias que podem ocorrer em alguns pacientes de PMD, um geneticista para aconselhamento genético de famílias com portadores de PMD, fisioterapeuta para facilitar a respiração nos casos de contraturas e escoliose (da Costa Ansiães, et al., 2015; Hobson, et al., 2012; Wolf, et al., 2019).

As opções de tratamento para PMD permanecem sob investigação. Alguns estudos concluíram que a ingestão de células troncos em ratos laboratorialmente modificados pela mutação no gene PLP1 obtiveram êxito na restauração da mielina e proteção axonal (Gruenenfelder, et al., 2020; Wishnew, et al., 2014; Hobson, et al., 2012; Wolf, et al., 2019). Outros estudos apontaram, ao longo de 7 anos, que houve uma melhora da cognição e habilidades motoras em dois irmãos, previamente diagnosticados com PMD e submetidos a transplante de sangue do cordão umbilical (Wishnew, et al., 2014). De fato, o tratamento para PMD está diretamente relacionado com a apresentação dos sinais e sintomas e não com a alteração da mielina, porém conforme a medicina se atualiza, novas terapêuticas estão sendo estudadas e introduzidas a fim de possibilitar uma qualidade de vida melhor para o paciente.

4. Conclusão

O diagnóstico da Síndrome de Pelizaeus-Merzbacher permanece precisamente incerto dado a existência de diversas leucodistrofias encontradas na literatura. Portanto, apesar do avanço da medicina contemporânea, é necessário a investigação multifatorial das doenças neurodegenerativas, a fim de estabelecer um parâmetro específico para cada diagnóstico diferencial. Outro aspecto ainda obscuro é o tratamento preciso da doença, haja vista, que suas opções ainda se mantêm em investigação.

Desse modo, a similaridade com outras doenças neurodegenerativas, confirma-se a necessidade do seguimento de novos estudos e técnicas diagnósticas para uma melhor compreensão desta síndrome.

Referências

- Ashrafi, M. R., Amanat, M., Garshasbi, M., Kameli, R., Nilipour, Y., Heidari, M., ... & Tavasoli, A. R. (2020). An update on clinical, pathological, diagnostic, and therapeutic perspectives of childhood leukodystrophies. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 20(1), 65-84.
- Biancheri, R., Grossi, S., Regis, S., Rossi, A., Corsolini, F., Rossi, D. P., ... & Filocamo, M. (2014). Further genotype–phenotype correlation emerging from two families with PLP1 exon 4 skipping. *Clinical Genetics*, 85(3), 267-272.
- Bonkowsky, J. L., Nelson, C., Kingston, J. L., Filloux, F. M., Mundorff, M. B., & Srivastava, R. (2010). The burden of inherited leukodystrophies in children. *Neurology*, 75(8), 718-725.
- Brenner, M., Johnson, A. B., Boespflug-Tanguy, O., Rodriguez, D., Goldman, J. E., & Messing, A. (2001). Mutations in GFAP, encoding glial fibrillary acidic protein, are associated with Alexander disease. *Nature genetics*, 27(1), 117-120.
- Brum, C. D., Zuge, S. S., Rangel, R. F., Freitas, H. M. B., & Pieszak, G. M. (2015). Revisão narrativa da literatura: aspectos conceituais e metodológicos na construção do conhecimento da enfermagem. Metodologias da pesquisa para a enfermagem e saúde: da teoria à prática. Porto Alegre: Morá.

- Cordeiro, A. M., Oliveira, G. M. D., Rentería, J. M., & Guimarães, C. A. (2007). Revisão sistemática: uma revisão narrativa. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 34, 428-431.
- Costello, D. J., Eichler, A. F., & Eichler, F. S. (2009). Leukodystrophies: classification, diagnosis, and treatment. *The neurologist*, 15(6), 319-328.
- da Costa Anciães, J., de Lima, F. A., Borges, J. B. C., & de Faria, T. C. C. (2020). Síndrome de pelizaeus-merzbacher—relato de caso e classificação no modelo biopsicossocial proposto pela classificação internacional de funcionalidade, incapacidade e saúde (CIF). *Brazilian Journal of Development*, 6(7), 43501-43519.
- Dhaunchak, A. S., Colman, D. R., & Nave, K. A. (2011). Misalignment of PLP/DM20 transmembrane domains determines protein misfolding in Pelizaeus–Merzbacher disease. *Journal of Neuroscience*, 31(42), 14961-14971.
- Fancy, S. P., Chan, J. R., Baranzini, S. E., Franklin, R. J., & Rowitch, D. H. (2011). Myelin regeneration: a recapitulation of development?. *Annual review of neuroscience*, 34, 21-43.
- Gowda, V. K., Bharathi, N. K., Bettaiah, J., Bhat, M., & Shivappa, S. K. (2021). Canavan Disease: Clinical and laboratory profile from Southern part of India. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 24(3), 347.
- Gruenenfelder, F. I., McLaughlin, M., Griffiths, I. R., Garbern, J., Thomson, G., Kuzman, P., ... & Edgar, J. M. (2020). Neural stem cells restore myelin in a demyelinating model of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brain*, 143(5), 1383-1399.
- Hartley, M. D., Kirkemo, L. L., Banerji, T., & Scanlan, T. S. (2017). A thyroid hormone–based strategy for correcting the biochemical abnormality in X-linked adrenoleukodystrophy. *Endocrinology*, 158(5), 1328-1338.
- Hobson, G. M., & Garbern, J. Y. (2012, February). Pelizaeus-Merzbacher disease, Pelizaeus-Merzbacher-like disease 1, and related hypomyelinating disorders. In *Seminars in neurology* (Vol. 32, No. 01, pp. 062-067). Thieme Medical Publishers.
- Hudson, L. D. (2003). Pelizaeus-Merzbacher disease and spastic paraplegia type 2: two faces of myelin loss from mutations in the same gene. *Journal of child neurology*, 18(9), 616-624.
- Hurst, S., Garbern, J., Trepanier, A., & Gow, A. (2006). Quantifying the carrier female phenotype in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Genetics in Medicine*, 8(6), 371-378.
- Inoue, K. (2019). Pelizaeus-Merzbacher disease: Molecular and cellular pathologies and associated phenotypes. *Myelin*, 201-216.
- Jiang, M. Y., Cai, Y. N., Liang, C. L., Peng, M. Z., Sheng, H. Y., Fan, L. P., ... & Liu, L. (2015). Clinical, biochemical, neuroimaging and molecular findings of X-linked Adrenoleukodystrophy patients in South China. *Metabolic brain disease*, 30(6), 1439-1444.
- Keogh, M. J., Jaiser, S. R., Steele, H. E., Horvath, R., Chinnery, P. F., & Baker, M. R. (2017). PLP1 mutations and central demyelination: Evidence from electrophysiologic phenotyping in female manifesting carriers. *Neurology: Clinical Practice*, 7(5), 451-454.
- Kevelam, S. H., Steenweg, M. E., Srivastava, S., Helman, G., Naidu, S., Schiffmann, R., Blaser, S., Vanderver, A., Wolf, N. I., & van der Knaap, M. S. (2016). Update on Leukodystrophies: A Historical Perspective and Adapted Definition. *Neuropediatrics*, 47(6), 349–354.
- Lossos, A., Elazar, N., Lerer, I., Schueler-Furman, O., Fellig, Y., Glick, B., ... & Peles, E. (2015). Myelin-associated glycoprotein gene mutation causes Pelizaeus-Merzbacher disease-like disorder. *Brain*, 138(9), 2521-2536.
- Magen, D., Georgopoulos, C., Bross, P., Ang, D., Segev, Y., Goldsher, D., ... & Mandel, H. (2008). Mitochondrial hsp60 chaperonopathy causes an autosomal-recessive neurodegenerative disorder linked to brain hypomyelination and leukodystrophy. *The American Journal of Human Genetics*, 83(1), 30-42.
- Meo, S. A. (2021). *Environmental Pollution and the Brain*. CRC Press.
- Osório, M. J., & Goldman, S. A. (2018). Neurogenetics of Pelizaeus–Merzbacher disease. *Handbook of clinical neurology*, 148, 701-722.
- Pediatric demyelinating diseases: a review. *Child Neuropsychology*, 24(5), 575-597.
- Pouwels, P. J., Vanderver, A., Bernard, G., Wolf, N. I., Dreha-Kulczewski, S. F., Deoni, S. C., ... & Barkovich, A. J. (2014). Hypomyelinating leukodystrophies: translational research progress and prospects. *Annals of neurology*, 76(1), 5-19.
- Rosenberg, J. B., Kaminsky, S. M., Aubourg, P., Crystal, R. G., & Sondhi, D. (2016). Gene therapy for metachromatic leukodystrophy. *Journal of neuroscience research*, 94(11), 1169–1179.
- Scala, M., Traverso, M., Capra, V., Vari, M. S., Severino, M., Grossi, S., ... & Minetti, C. (2019). Pelizaeus–Merzbacher disease due to PLP1 frameshift mutation in a female with nonrandom skewed X-chromosome inactivation. *Neuropediatrics*, 50(04), 268-270.
- Scheffer, I. E., Baraitser, M., Wilson, J., Harding, B., Kendall, B., & Brett, E. M. (1991). Pelizaeus-Merzbacher disease: classical or connatal?. *Neuropediatrics*, 22(02), 71-78.
- Singh, R., & Samanta, D. (2021). Pelizaeus-Merzbacher Disease. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing.
- Snaidero, N., Möbius, W., Czopka, T., Hekking, L. H., Mathisen, C., Verkleij, D., ... & Simons, M. (2014). Myelin membrane wrapping of CNS axons by PI (3, 4, 5) P3-dependent polarized growth at the inner tongue. *Cell*, 156(1-2), 277-290.
- Stellingwerff, M. D., Al-Saady, M. L., Van de Brug, T., Barkhof, F., Pouwels, P. J., & Van der Knaap, M. S. (2021). MRI natural history of the leukodystrophy vanishing white matter. *Radiology*.

- Uhlenberg, B., Schuelke, M., Rüschemdorf, F., Ruf, N., Kaindl, A. M., Henneke, M., Thiele, H., Stoltenburg-Didinger, G., Aksu, F., Topaloglu, H., Nürnberg, P., Hübner, C., Weschke, B., & Gärtner, J. (2004). Mutations in the gene encoding gap junction protein alpha 12 (connexin 46.6) cause Pelizaeus-Merzbacher-like disease. *American journal of human genetics*, 75(2), 251–260.
- Vanderver, A., Prus M., Tonduti, D., Mochel, F., Hussey, H. M., Helman, G., ... & Glia Consortium. (2015). Case definition and classification of leukodystrophies and leukoencephalopathies. *Molecular genetics and metabolism*, 114(4), 494-500.
- Wenger, D. A., Luzi, P., & Rafi, M. A. (2021). Advances in the Diagnosis and Treatment of Krabbe Disease. *International Journal of Neonatal Screening*, 7(3), 57.
- Wibom, R., Lasorsa, F. M., Töhönen, V., Barbaro, M., Sterky, F. H., Kucinski, T., ... & Wedell, A. (2009). AGC1 deficiency associated with global cerebral hypomyelination. *New England Journal of Medicine*, 361(5), 489-495.
- Wiesinger, C., Eichler, F. S., & Berger, J. (2015). The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. *The application of clinical genetics*, 8, 109.
- Wishnew, J., Page, K., Wood, S., Galvin, L., Provenzale, J., Escolar, M., ... & Kurtzberg, J. (2014). Umbilical cord blood transplantation to treat Pelizaeus-Merzbacher Disease in 2 young boys. *Pediatrics*, 134(5), e1451-e1457.
- Wolf, N. I., & van der Knaap, M. S. (2009). AGC1 deficiency and cerebral hypomyelination. *New England Journal of Medicine*, 361(20), 1997-1998.
- Wolf, N. I., Van Spaendonk, R. M., Hobson, G. M., & Kamholz, J. (2019). Plp1 disorders.
- Wolpert, S. M., Anderson, M. L., & Kaye, E. M. (1992). *Metabolic and degenerative disorders. MRI in pediatric neuroradiology*. Mosby Year Book, St Louis.
- Woodward, K. J. (2008). The molecular and cellular defects underlying Pelizaeus–Merzbacher disease. *Expert reviews in molecular medicine*, 10.
- Woodward, K., Kirtland, K., Dlouhy, S., Raskind, W., Bird, T., Malcolm, S., & Abeliovich, D. (2000). X inactivation phenotype in carriers of Pelizaeus-Merzbacher disease: skewed in carriers of a duplication and random in carriers of point mutations. *European Journal of Human Genetics*, 8(6), 449-454.
- Yoshida, T., Sasaki, M., Yoshida, M., Namekawa, M., Okamoto, Y., Tsujino, S., ... & Nakagawa, M. (2011). Nationwide survey of Alexander disease in Japan and proposed new guidelines for diagnosis. *Journal of neurology*, 258(11), 1998-2008.