



MALATTIA DI PELIZAEUS-MERZBACHER (PMD) e ALTRI DISORDINI CORRELATI AL GENE *PLP1*

ALTRI NOMI DELLA MALATTIA

PMD, HEMS (acronimo per “ipomielinizzazione delle strutture che mielinizzano precocemente”), SPG2 (paraparesi spastica di tipo 2), Sindrome “PLP1-null”

GENI RESPONSABILI

PLP1

COME SI TRASMETTE?

Trasmissione X-linked, di solito sono colpiti i soggetti di sesso maschile

MECCANISMO DELLA MALATTIA IN PAROLE SEMPLICI

Il gene *PLP1* fornisce le istruzioni per la produzione della “proteina proteolipidica”, che è la proteina quantitativamente più rappresentata nella mielina. Non si sa ancora bene quale sia la funzione di questa proteina ma si è visto che quando il gene è mutato la mielina si sviluppa e si organizza in modo alterato

COME SI MANIFESTA?

La malattia di solito colpisce i maschi, anche se sono state descritte rare pazienti di sesso femminile con quadro classico. Le femmine portatrici possono in qualche caso sviluppare segni neurologici in età avanzata con debolezza e rigidità delle gambe, affaticabilità, disturbi neurocognitivi.

La malattia di Pelizaeus-Merzbacher si manifesta durante i primi mesi di vita con movimenti anomali degli occhi, a volte presenti solo per un certo periodo di tempo. Si associano ritardo psicomotorio ed ipotono che spesso evolvono in una rigidità degli arti di severità variabile, incoordinazione motoria, disturbo dell’equilibrio, difficoltà di articolazione delle parole, tremore in azione. Nei casi più gravi possono anche essere presenti movimenti involontari. È nota una variante ad esordio neonatale molto severa in cui in sintomi sono presenti da subito e in modo accentuato, si accompagnano stridore laringeo, difficoltà di alimentazione, difficoltà respiratorie.

il gene *PLP1* è stato identificato come responsabile non solo della PMD ma anche di quadri clinici diversi identificati con nomi specifici:

- **Ipomielinizzazione delle strutture che mielinizzano precocemente (HEMS):** si tratta di una condizione dovuta a mutazioni localizzate in un punto particolare del gene *PLP1*. Clinicamente assomiglia alle forme lievi di PMD mentre la risonanza magnetica ha delle caratteristiche particolari poiché sembrano essere interessate solo quelle strutture del cervello in cui normalmente il processo di mielinizzazione avviene nei primi mesi di vita. Da qui il nome della malattia.
- **Sindrome PLP1-null:** questa forma è correlata a mutazioni particolari di *PLP1* che causa una completa assenza della proteina PLP1. La presentazione clinica è più lieve rispetto a quella classica, i movimenti anomali degli occhi di solito non sono presenti, la rigidità interessa soprattutto le gambe, il disturbo dell’equilibrio è più



lieve. Di solito è presente anche una debolezza muscolare legata ad una sofferenza a carico dei nervi periferici.

- **Paraparesi spastica di tipo 2 (SPG2):** caratterizzata da un esordio in età variabile, di solito nei primi anni di vita ma talvolta anche in età adulta. Il quadro clinico è caratterizzato principalmente da un disturbo del cammino, rigidità delle gambe e difficoltà ad urinare. Di solito non si associa deficit cognitivo e le alterazioni alla RMN del cervello sono molto lievi

organi che possono essere colpiti

- Sistema nervoso centrale
- Sistema nervoso periferico

COME SI FA LA DIAGNOSI?

Analisi molecolare del gene *PLP1*

QUAL E' LA TERAPIA?

Il trattamento attuale è sintomatico e riabilitativo

RISORSE ONLINE

www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1182/

- ❖ Cailloux F, Gauthier-Barichard F, Mimault C, et al. Genotype-phenotype correlation in inherited brain myelination defects due to proteolipid protein gene mutations. *Clinical European Network on Brain Dismyelinating Disease. Eur J Hum Genet.* 2000;8(11):837-845.
- ❖ Sumida K, Inoue K, Takanashi J, et al. The magnetic resonance imaging spectrum of Pelizaeus-Merzbacher disease: A multicenter study of 19 patients. *Brain Dev.* 2016;38(6):571-580.
- ❖ Sarret C, Lemaire JJ, Tonduti D, et al. Time-course of myelination and atrophy on cerebral imaging in 35 patients with *PLP1*-related disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2016.
- ❖ Matsufuji M, Osaka H, Gotoh L, Shimbo H, Takashima S, Inoue K. Partial *PLP1* deletion causing X-linked dominant spastic paraplegia type 2. *Pediatr Neurol.* 2013;49(6):477-481.
- ❖ Cambi F, Tartaglino L, Lublin F, McCarren D. X-linked pure familial spastic paraparesis. Characterization of a large kindred with magnetic resonance imaging studies. *Arch Neurol.* 1995;52(7):665-669.
- ❖ Tonduti D, Pichiecchio A, Wolf NI, et al. Novel Hypomyelinating Leukoencephalopathy Affecting Early Myelinating Structures: Clinical Course in Two Brothers. *Neuropediatrics.* 2013.
- ❖ Steenweg ME, Wolf NI, Schieving JH, et al. Novel hypomyelinating leukoencephalopathy affecting early myelinating structures. *Arch Neurol.* 2012;69(1):125-128.
- ❖ Kevelam SH, Taube JR, van Spaendonk RM, et al. Altered *PLP1* splicing causes hypomyelination of early myelinating structures. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015;2(6):648-661.