

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Especialização em Fisioterapia

Luiza Pastrello Bragante

Maria Luiza de Azevedo Rezende Yazbek

**SÍNDROME DE PELIZAEUS MERZBACHER: UMA REVISÃO DE
LITERATURA INTEGRATIVA**

**(ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA, ORIENTADO
PELA PROFA. ME. BIANCA APARECIDA DE LUCA)**

São Paulo

2024

Luiza Pastrello Bragante
Maria Luiza de Azevedo Rezende Yazbek

**SÍNDROME DE PELIZAEUS MERZBACHER: UMA REVISÃO DE
LITERATURA INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Fisioterapia do Centro Universitário
São Camilo, orientado pela Profa. Me. Bianca
Aparecida de Luca, como requisito parcial para
a obtenção do título de Fisioterapeuta.

São Paulo

2024

RESUMO

A síndrome de Pelizaeus Merzbacher é uma leucodistrofia, causada por alterações no gene da proteína proteolipídica 1, que leva à hipomielinização, e afeta a substância branca do sistema nervoso central. É uma síndrome rara, recessiva, ligada ao cromossomo X. Os pacientes apresentam desenvolvimento atípico e características clínicas variáveis de acordo com o grau de mutação. O objetivo deste estudo é levantar dados, através de uma revisão bibliográfica integrativa, para promover uma atualização sobre epidemiologia, fisiopatologia, características clínicas, diagnóstico e reabilitação. Foi realizado um levantamento bibliográfico sobre o assunto "Patologia de Pelizaeus - Merzbacher", em língua espanhola, inglesa ou portuguesa, com abrangência dos últimos 20 anos, nas bases de dados Pubmed, Bireme e Periódico da Capes. Os descritores utilizados foram "pelizaeus-merzbacher disease" AND "child"; "pathology" AND "pelizaeus merzbacher" AND "pediatrics". Foram utilizados como critérios de inclusão o tipo de estudo, data de publicação, relevância temática e população do estudo. Sendo o período de busca entre abril de 2023 e junho de 2024. Foram encontrados 1602 artigos, dos quais 23 foram selecionados. Concluímos que a prevalência mundial é de 1:90.000 a 1:70.000 nascidos vivos. Ocorre por alteração no gene da proteína proteolipídica 1. As manifestações clínicas iniciais mais frequentes são neurológicas e começam de maneira sutil. O diagnóstico é complexo, pois as manifestações clínicas são variáveis e inespecíficas. Entretanto, com ressonância magnética e testes genéticos é possível um diagnóstico definitivo. Os estudos relacionados à reabilitação são muito carentes, baseando-se no gerenciamento dos sintomas e cuidados paliativos.

Palavras-chave: Doença de Pelizaeus-Merzbacher; Pediatria; Crianças

ABSTRACT

Pelizaeus-Merzbacher syndrome is a leukodystrophy caused by mutations in the proteolipid protein 1 (PLP1) gene, leading to hypomyelination and affecting the white matter of the central nervous system. It is a rare, X-linked recessive syndrome. Patients exhibit atypical development and variable clinical characteristics depending on the degree of mutation. The objective of this study is to gather data through an integrative literature review to provide an update on the epidemiology, pathophysiology, clinical features, diagnosis, and rehabilitation of the syndrome. A literature review was conducted on "Pelizaeus-Merzbacher pathology" in Spanish, English, or Portuguese, covering the last 20 years, using the PubMed, Bireme, and Capes Periodicals databases. The keywords used were "pelizaeus-merzbacher disease" AND "child"; "pathology" AND "pelizaeus merzbacher" AND "pediatrics." Inclusion criteria were the type of study, publication date, thematic relevance, and study population. The search period was from April 2023 to June 2024. A total of 1602 articles were found, of which 23 were selected. We concluded that the global prevalence is 1:90,000 to 1:70,000 live births. It is caused by mutations in the proteolipid protein 1 gene. The most common initial clinical manifestations are neurological and begin subtly. The diagnosis is complex due to the variable and nonspecific clinical manifestations. However, with magnetic resonance imaging and genetic testing, a definitive diagnosis is possible. Studies related to rehabilitation are scarce and are primarily based on symptom management and palliative care.

Keywords: Pelizaeus-Merzbacher disease; Pediatrics; Child

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Organograma dos Resultados de Busca	3
Figura 2 - Comparação de quatro tipos de ressonância magnética de acordo com a classificação da doença	7
Figura 3 - Medida da “inter-caudate ratio (IRC)”	8

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 - Síntese da classificação da doença	6
Tabela 2 - Síntese dos resultados encontrados	10

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. METODOLOGIA	2
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	2
4. CONCLUSÃO	10

1. INTRODUÇÃO

Segundo Borges e Nobuta a síndrome de Pelizaeus Merzbacher (PMD) se define por uma síndrome rara recessiva, ligada ao cromossomo X, com predominância no sexo masculino^{1,2}. É caracterizada como uma leucodistrofia - conjunto de distúrbios hereditários que afetam principalmente a substância branca do sistema nervoso central³. Causada por alterações no gene da proteína proteolipídica 1 (PLP1), que é responsável pela mielinização da substância branca, o que leva a uma falha na bainha de mielina - hipomielinização - e acomete diretamente o sistema nervoso central⁴. Segundo Stumpf o tipo de alteração mais comum é a duplicação do gene⁵.

Segundo Espinosa a PMD foi descrita em 1885 por Friedrich Pelizaeus com base em uma família com indivíduos do sexo masculino que apresentavam nistagmo, espasticidade, ataxia e atraso psicomotor⁶. Mais tarde, em 1910, Ludwig Merzbacher deu continuidade aos estudos, descobrindo a transmissão recessiva ligada ao cromossomo X e a perda de mielina na substância branca. Em 1957, Seitelberger descobriu uma forma clínica mais grave, que nomeou de Connatal. Renier e colaboradores, em 1981 classificaram a doença nas formas Connatal, transitória e clássica.

Os portadores apresentam um atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, apresentando características clínicas que variam de acordo com o grau da mutação da PLP1. Segundo Jang hipotonia, nistagmo, espasticidade, ataxia, dificuldade de deglutição são alguns dos sinais e sintomas observados⁷. A prevalência mundial de PMD é de 1:90.000 a 1:750.000 nascidos vivos¹. Por se tratar de uma doença rara e complexa, ainda é carente de estudos, principalmente daqueles com foco em reabilitação.

Dessa forma, a importância desse estudo é a disseminação de informações e dados para que cada vez mais se tenham estudos da patologia em questão, ajudando no seu entendimento e no desenvolvimento de intervenções visando a qualidade de vida do paciente.

O objetivo deste estudo é levantar dados, através de uma revisão bibliográfica integrativa, para promover uma atualização sobre epidemiologia, fisiopatologia, características clínicas, diagnóstico e reabilitação.

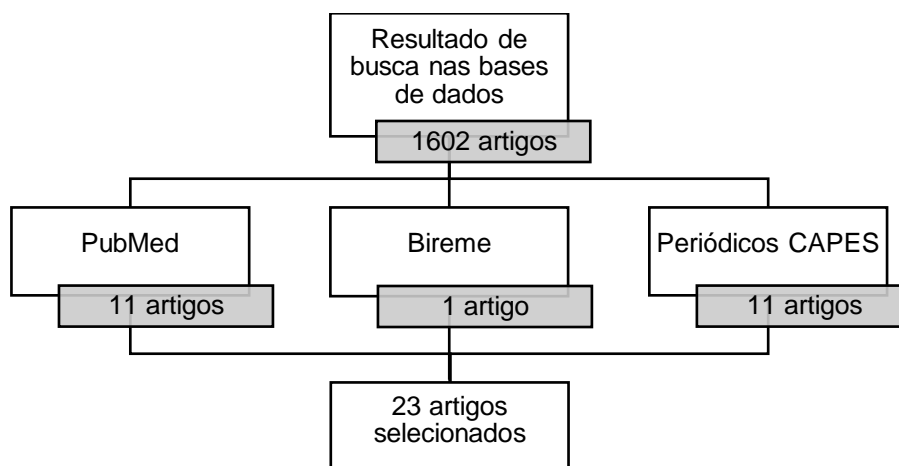
2. METODOLOGIA

Para essa revisão de literatura foi realizado um levantamento bibliográfico sobre o assunto “Patologia de Pelizaeus - Merzbacher”, em língua espanhola, inglesa ou portuguesa, com uma abrangência dos últimos 20 anos, nas bases de dados Pubmed, Bireme e Periódico da Capes. Os descritores utilizados foram “pelizaeus-merzbacher disease” AND “child”; “pathology” AND “pelizaeus-merzbacher disease” AND “pediatrics”. Foram utilizados como critérios de inclusão o tipo de estudo, data de publicação, relevância temática e população do estudo. Os critérios de exclusão utilizados foram data de publicação fora do intervalo de 20 anos, acesso restrito e duplicidade. Sendo o período de busca entre abril de 2023 e junho de 2024.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No total foram encontrados 1602 artigos, sendo 418 na Pubmed, 49 na Bireme e 1135 no Periódicos da Capes. Foram selecionados 23 artigos, sendo 11 artigos da Pubmed, 1 da Bireme e 11 do Periódicos da Capes, como demonstrado no organograma abaixo (figura 1).

Figura 1 – Organograma dos Resultados de Busca



Fonte: elaborada pelas autoras, 2024.

Segundo Ashrafi e Nevin as leucodistrofias compõem um grupo de distúrbios hereditários que afetam diretamente a substância branca do sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal), afetando também algumas estruturas relacionadas como neurônios, células da glia, sistema vascular, entre outros^{3,8}. Em geral, as leucodistrofias podem causar atrofia cerebral, hidrocefalia, atrofia do corpo caloso e nervo óptico. Microscopicamente elas apresentam perda da mielina, de maneira que os espaços perivasculares sejam eliminados, além de falta de oligodendrócitos.

A doença de Pelizaeus - Merzbacher está dentro desse amplo grupo de doenças, sendo considerada uma leucodistrofia congênita recessiva ligada ao cromossomo X². Essa condição afeta a formação da mielina, uma substância essencial, produzida pelos oligodendrócitos no sistema nervoso central. A mielina é responsável pela velocidade da condução dos impulsos nervosos ao longo dos axônios e pela sobrevivência dos neurônios. A PMD é causada por alterações no gene da proteína proteolipídica 1 (PLP1), que é predominantemente expressa nos oligodendrócitos. Essa proteína é fundamental para regular o processo de diferenciação e mielinização dos oligodendrócitos. Nos pacientes com PMD, as mutações geralmente resultam em hipomielinização, onde há uma produção

insuficiente de mielina, ou perda das suas células produtoras. Isso enfraquece a bainha de mielina, prejudicando a transmissão eficiente dos sinais nervosos e levando a sintomas neurológicos variados. Importante ressaltar que o motivo que as mutações do PLP1 causam a hipomielinização ainda não é compreendida e, portanto, não existe tratamento curativo.

De acordo com Torii, em média, os pacientes acometidos com a síndrome de pelizaeus merzbacher possuem, em geral, uma expectativa de vida de aproximadamente 30 anos, e o início dos sintomas pode ocorrer desde o nascimento até um ano de idade⁹. As manifestações clínicas iniciais mais frequentes são neurológicas e começam de maneira sutil em pacientes saudáveis. Elas incluem deficiência motora, em relação ao atraso em alcançar os marcos motores, além de espasticidade, limitação de deambulação e dor relacionada a distonia. Importante ressaltar que mesmo que a hipotonia seja uma manifestação nos estágios iniciais, ela é substituída pela espasticidade com o avanço da doença. Outras manifestações relatadas são a disautonomia - uma vez que as alterações no sistema nervoso podem afetar também o sistema cardiovascular, gastrointestinal, renal e a termorregulação, comprimento cognitivo, e nistagmos³. Segundo Elitt a morte desses pacientes ocorre por complicação do sistema respiratório associado aos déficits motores¹⁰.

Dessa maneira, segundo Torii e Ruiz a classificação para a PMD, é baseada em achados clínicos como a idade de início de sintomas, idade da morte, padrão genético e os achados neuroquímicos^{9,11}. Essa classificação de gravidade foi feita principalmente pelo tipo e posição de mutação do gene PLP1 (duplicação, triplicação, mutação missense e deleção). As especificações de cada classificação da doença estão detalhadas abaixo e descritas na Tabela 1.

A duplicação do gene PLP1, assim como a triplicação, ocorre, pois, a sua localização é propensa para uma instabilidade genômica, podendo gerar pares não homólogos. A mutação missense leva a um dobramento impreciso da proteína e consequente acúmulo de retículo endoplasmático, ocasionando alteração proteica e morte dos oligodendrócitos. Por sua vez as deleções do gene PLP1 estão relacionadas com a perda da função da proteína, correlacionando com o desenvolvimento de paraplegia espástica hereditária, mas não necessariamente

com a hipomielinização uma vez que nesses casos não ocorre acúmulo de proteínas alteradas, e conseqüentemente não ocorre toxicidade dos oligodendrócitos¹². Nesse último tipo de mutação pode ocorrer lesão axonal progressiva devido ao papel da proteína proteolipídica na manutenção do axônio e função neuronal¹³.

O tipo Connatal ocorre por mutação missense do gene PLP1¹⁴. Ela se apresenta precocemente, ainda no período neonatal, sendo considerado o mais grave, onde o desenvolvimento de habilidades motoras e intelectuais é baixo. Ele inclui problemas relacionados à alimentação, hipotonia extrema, sibilância ao respirar, insuficiência respiratória, espasticidade progressiva, que leva a deformidades articulares, disartria, ataxia, convulsões e epilepsia. Esses pacientes raramente conseguem deambular, se tornando dependente de cadeiras de rodas, ou desenvolver a fala e a maioria morre ainda na infância ou início da adolescência¹⁵.

A PMD clássica ocorre principalmente por duplicação do gene PLP1 ou por mutação missense. Ela se manifesta nos primeiros meses de vida e tem características clínicas como hipotonia, nistagmo e atraso nas habilidades motoras. Com a progressão da doença a espasticidade aparece, junto a ataxia e espasmos involuntários. A cognição e a linguagem, em geral, são preservadas. Além disso, apesar da limitação motora grave, muitas crianças afetadas conseguem adquirir habilidades para deambular com assistência. A progressão da doença desacelera no final da primeira década de vida, e a expectativa de vida dos pacientes varia desde a adolescência até a idade adulta jovem¹³.

A PMD transitória pode ocorrer por duplicação ou triplicação do gene PLP1, mutação missense e, em alguns casos, ocorre por deleção do gene PLP1. Ela apresenta uma combinação de características clínicas encontradas nas formas clássica e connatal¹⁶. Nesse tipo os sintomas se iniciam perto dos primeiros 10 anos de vida, embora em alguns casos a manifestação dos sintomas pode ser retardada. Os principais sinais clínicos são espasticidade progressiva de membros inferiores, paraplegia espástica, e sintomas relacionados ao cerebelo e disfunções cognitivas. Em média, a expectativa de vida é até a idade adulta.

Tabela 1: Síntese da classificação da doença.

Classificação	Tipo de mutação	Manifestação	Características clínicas	Expectativa de vida
Connatal	Mutação missense	Período neonatal	Atraso de habilidades motoras, problemas relacionados à alimentação, hipotonia extrema, sibilância, insuficiência respiratória, espasticidade progressiva, deformidades articulares, disartria, ataxia, convulsões e epilepsia.	Infância ou início da adolescência.
Clássica	Duplicação ou mutação missense.	Primeiros meses	Hipotonia, nistagmo, atraso nas habilidades motoras, espasticidade, ataxia e espasmos involuntários	Adolescência até a idade adulta jovem
Transitória	Duplicação ou triplicação, mutação missense e, deleção.	Primeira década	Espasticidade progressiva de membros inferiores, paraplegia espástica, e sintomas relacionados ao cerebelo e disfunções cognitivas	Idade adulta

Fonte: elaborada pelas autoras com base em Pubmed, Bireme e Periódicos da Capes, 2024.

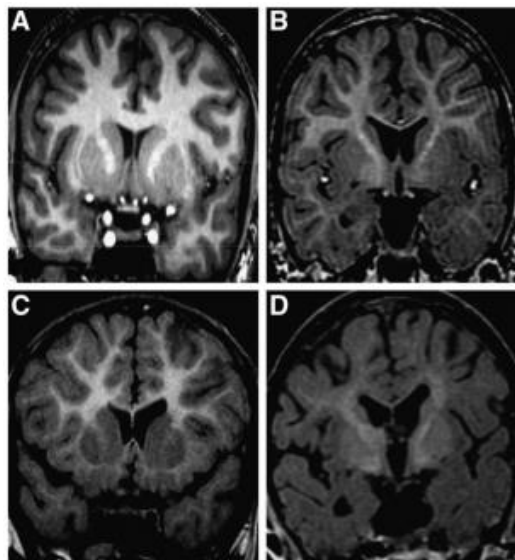
O diagnóstico da doença envolve muita discussão, uma vez que o quadro clínico e suas manifestações são variáveis e inespecíficas. Os estudos mostram que os padrões de ressonância magnética são características importantes para estabelecer o diagnóstico, junto com os testes genéticos. Entretanto Johari relata em seu estudo que a ressonância magnética pode não apresentar alterações em pacientes com suspeita de DPM até os dois anos de idade¹².

Em geral os padrões da ressonância magnética são: padrão difuso de hipomielinização, irregularidade nos ramos posteriores da cápsula interna, assim como nos centros e conexões superiores do cerebelo, e nos feixes nervosos conhecidos como lemniscos medial e lateral, aumento do corpo caloso, atrofia dos hemisférios cerebrais. Além disso, sabe-se que com o tempo, o volume da

substância branca diminui lentamente e a atrofia generalizada se desenvolve, especialmente do cerebelo^{1,17}.

O estudo de Laukka apresenta imagens de ressonância nuclear magnética que mostram um padrão de hipomielinização associado a cada tipo de doença¹⁸. Dessa maneira, a imagem abaixo (figura 2) demonstra em “A” a mielinização normal da substância branca. Em “B” mielinização em pacientes com a PMD tipo clássica, com diminuição progressiva da substância branca subcortical da cápsula interna. Em “C” a imagem mostra a hipomielinização em pacientes com PMD tipo transitória, na qual a substância branca subcortical é fina e o sinal é hipointenso no lobo temporal e na cápsula interna. Por fim, em “D” é possível observar pacientes com PMD do tipo connatal, apresentando redução da substância branca subcortical, cápsula interna e lobos temporais com aumento dos ventrículos laterais.

Figura 2 – Comparação de quatro tipos de ressonância magnética de acordo com a classificação da doença.

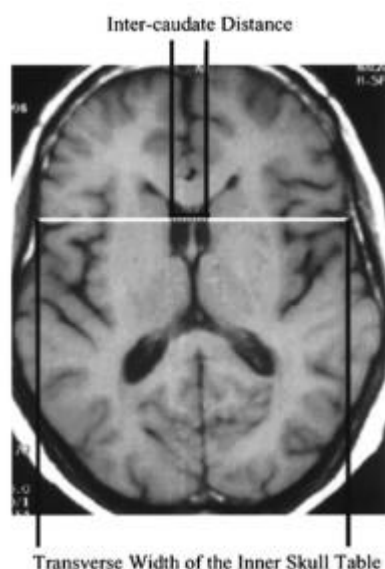


Fonte: Laukka, 2013

Após o diagnóstico é possível manter um acompanhamento da progressão da doença a partir do marcador de atrofia cerebral conhecido como “inter-caudate

ratio (IRC)”, como demonstrado na figura 3. Quanto maior o marcador maior a perda de substância branca e conseqüente progressão da doença¹⁸.

Figura 3 – Medida da “inter-caudate ratio (IRC)”



Fonte: Laukka, 2013

O estudo de Laukka mostra que quanto menor a quantidade de substância branca presente no cérebro maior é a incapacidade funcional, ou seja, a redução da substância branca é uma das principais causas de incapacidade clínica¹⁸.

Em relação aos testes genéticos, segundo Nahhas podem incluir uma combinação de testes direcionados a genes (painel multigênico ou teste de gene único) e testes genômicos, dependendo do fenótipo¹⁹. Essa análise é fundamental para o diagnóstico inicial, possibilitando a identificação precoce do tipo de mutação e permitindo, então, o início da reabilitação adequada o mais precocemente possível^{12,20}.

Laukka desenvolveram uma escala clínica funcional adaptada de uma escala utilizada para pacientes com esclerose lateral amiotrófica com o objetivo de medir a capacidade dos pacientes em realizar tarefas de vida diária – escore de incapacidade funcional (FDS)¹⁸. A pontuação da escala depende apenas das

respostas dos familiares ou cuidador e sua confiabilidade é superior a 95% de acordo com o sistema de pontuação avaliado por uma equipe de neurologistas da Wayne State University School of Medicine²¹.

As pontuações obtidas com essa escala mostram que a incapacidade funcional não se distribui uniformemente em todas as variações. Ela se divide em três categorias distintas: grave (0–10), moderada (10–20) e leve (20 ou mais). O estudo mostra que essas três categorias parecem corresponder a classificação da PMD: congênita, clássica e transitória.

Os estudos relacionados à reabilitação são muito carentes, baseando-se no gerenciamento dos sintomas e cuidados paliativos, uma vez que não há tratamento curativo⁴. Segundo Jang a reabilitação deve-se iniciar o mais cedo possível, uma vez que os 2 primeiros anos de vida são significativos para uma reabilitação mais eficaz⁷. A fisioterapia é uma aliada na manutenção das capacidades funcionais e alcance de novas habilidades a fim de melhorar a qualidade de vida, força muscular, coordenação motora e mobilidade dos pacientes^{22,23}. Os estudos de Nahhas relatam que a reabilitação consiste em melhorar habilidades motoras, funções cognitivas, capacidade funcional, treino de equilíbrio e adequação de tônus, além de citar a realização de fisioterapia respiratória, quando necessário (por exemplo em casos de pneumonia)¹⁹. Além disso, Usman relata a importância da orientação aos familiares e responsáveis do paciente a fim de garantir cuidados adequados no ambiente domiciliar a fim de prevenir complicações e otimizar o tratamento⁴.

A tabela 2 apresenta uma síntese dos resultados obtidos. Os dados incluem a prevalência da síndrome de Pelizaeus Merzbacher, sua classificação, os sintomas principais, o método de diagnóstico e formas de reabilitação. A tabela visa proporcionar uma visão integrada dos aspectos da doença, facilitando a compreensão dos principais achados.

Tabela 2 - Síntese dos resultados encontrados.

Prevalência	1:90.000 a 1:750.000 nascidos vivos
Classificação	Connatal, transicional e clássica
Sintomas	Atraso em alcançar os marcos motores, hipotonia, espasticidade, limitação de deambulação, dor relacionada a distonia, disautonomia, insuficiência respiratória, ataxia, nistagmo, entre outros.
Diagnóstico	Ressonância Nuclear Magnética e testes genéticos
Reabilitação	Deve-se iniciar o mais cedo possível e se baseia no manejo dos sintomas. A fisioterapia é uma aliada na manutenção das capacidades funcionais e alcance de novas habilidades a fim de melhorar a qualidade de vida, força muscular, coordenação motora e mobilidade dos pacientes.

Fonte: elaborada pelas autoras, 2024.

4. CONCLUSÃO

A PMD é uma condição rara, que afeta 1:90.000 a 1:750.000 pessoas no mundo, causada por diferentes tipos de mutações no gene PLP1, causando hipomielinização, principalmente na substância branca do SNC. A doença é subdividida em 3 tipos de acordo com o grau de mutação da proteína proteolipídica: connatal, transitória e clássica. Em geral as principais características clínicas são desenvolvimento atípico, alteração de tônus e limitação de deambulação (que varia de acordo com o grau e tipo de mutação). Seu diagnóstico definitivo só é possível com análise de padrões de ressonância nuclear magnética e testes genéticos, já que seu quadro clínico é inespecífico. A reabilitação se baseia no manejo dos sintomas e cuidados paliativos, mas sabe-se que é fundamental iniciá-la o mais precocemente possível. Ela envolve o aprimoramento das habilidades motoras, funções cognitivas, capacidade funcional, treino de equilíbrio e adequação de tônus muscular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Borges ED, Alves NC, Torrieri Érico, Froio KC, Pereira PAT. A challenging differential diagnosis for Pelizaeus-Merzbacher Syndrome: a literature review. RSD [Internet]. 2022Oct.6 [cited 2023 Aug.10]; 11(13):e256111335315. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/35315>
2. Nobuta H, Yang N, Ng YH, Marro SG, Sabeur K, Chavali M, Stockley JH, Killilea DW, Walter PB, Zhao C, Huie P Jr, Goldman SA, Kriegstein AR, Franklin RJM, Rowitch DH, Wernig M. Oligodendrocyte Death in Pelizaeus-Merzbacher Disease Is Rescued by Iron Chelation. Cell Stem Cell. 2019Oct.3 [cited 2023 Aug.10]; 25(4): 531–541.e6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1934590919303881>
3. Ashrafi MR, Amanat M, Garshasbi M, Kameli R, Nilipour Y, Heidari M, Rezaei Z, Tavasoli AR. An update on clinical, pathological, diagnostic, and therapeutic perspectives of childhood leukodystrophies. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2019Dec.12 [cited 2023 Aug.10]; 20(1):65-84. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737175.2020.1699060>
4. Usman M, Koch A, Stolzenberg L, Huang A, Nkie VE, Ibrahim M. A Patient With Pelizaeus-Merzbacher Disease Caused by a c.67G>A Mutation in the PLP1 Gene. *Cureus* [Internet]. 2023Jul.25 [cited 2023 Aug.28]; 15(7): e42458. Available from: <https://www.cureus.com/articles/170973-a-patient-with-pelizaeus-merzbacher-disease-caused-by-a-c67ga-mutation-in-the-plp1-gene>
5. Stumpf SK, Berghoff SA, Trevisiol A, Spieth L, Düking T, Schneider LV, Schlaphoff L, Dreha-Kulaczewski S, Bley A, Burfeind D, Kusch K, Mitkovski M, Ruhwedel T, Guder P, Röhse H, Denecke J, Gärtner J, Möbius W, Nave KA, Saher G. Correction to: Ketogenic diet ameliorates axonal defects and promotes myelination in Pelizaeus–Merzbacher disease. *Acta Neuropathol* [Internet].

2019Sep.3 [cited 2023 Aug.10]; 138(4):673-4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00401-019-02064-2>

6. Espinosa EG, Mera-Solarte PD, Cote-Orozco JE. Clínica y diagnóstico de la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher: descripción de cinco casos. *Rev Neurol* [Internet]. 2016May.1 [cited 2023 Aug.28]; 62(09):411. Available from: <https://www.neurologia.com/articulo/2015394>

7. Jang YC, Mun BR, Choi IS, Song MK. Rehabilitative management of an infant with Pelizaeus–Merzbacher disease. *Medicine* [Internet]. 2020May.29 [cited 2023 Aug.10]; 99(22):e20110. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000020110>

8. Nevin ZS, Factor DC, Karl RT, Douvaras P, Laukka J, Windrem MS, Goldman SA, Fossati V, Hobson GM, Tesar PJ. Modeling the Mutational and Phenotypic Landscapes of Pelizaeus-Merzbacher Disease with Human iPSC-Derived Oligodendrocytes. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2017Apr.6 [cited 2023 Aug.10]; 100(4):617-34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929717301088>

9. Torii T, Miyamoto Y, Yamauchi J, Tanoue A. Pelizaeus-Merzbacher disease: Cellular pathogenesis and pharmacologic therapy. *Pediatr Int* [Internet]. 2014Oct [cited 2023 Aug.10]; 56(5):659-66. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ped.12450>

10. Elitt MS, Tesar PJ. Pelizaeus–Merzbacher disease: on the cusp of myelin medicine. *Trends Mol Med* [Internet]. 2024May [cited 2024 Jun.28]; 30(5):459-70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471491424000601>

11. Ruiz M, Bégou M, Launay N, Ranea-Robles P, Bianchi P, López-Erauskin J, Morató L, Guilera C, Petit B, Vaurs-Barriere C, Guéret-Gonthier C, Bonnet-Dupeyron M, Fourcade S, Auwerx J, Boespflug-Tanguy O, Pujol A. Oxidative stress and mitochondrial dynamics malfunction are linked in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brain Pathol* [Internet]. 2018 Sep. [cited 2023 Aug.10]; 28(5):611-30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bpa.12571>

12. Johari A, Lan L, Kandpal H. A Rehabilitation Journey with Pelizaeus-Merzbacher Disease (PMD). *J Med Clin Res Amp Rev* [Internet]. 2023 Oct.31 [cited 2024 Jun.14]; 7(10): 1-4. Available from: <https://www.scivisionpub.com/pdfs/a-rehabilitation-journey-with-pelizaeusmerzbacher-disease-pmd-3001.pdf>

13. Osório MJ, Goldman SA. Neurogenetics of Pelizaeus–Merzbacher Disease. *Handbook of Clinical Neurology*, Elsevier [Internet]. 2018 [cited 2024 Jun.14]; 148: 701–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444640765000454>

14. Gawali SV, Marde VS, Kale NB, Dhokne MD, Kale MB, Wankhede NL, Taksande BG, Umekar MJ, Upaganlawar AB. Mitochondrial Dysfunction in Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review on Pathways and Mechanisms. *Curr Indian Sci* [Internet]. 2023 Mar.6 [cited 2024 Jun.14]; 1: e071122210702. Available from: <https://www.eurekaselect.com/210702/article>

15. Yamamoto T, Shimojima K. Pelizaeus-Merzbacher disease as a chromosomal disorder. *Congenit Anom* [Internet]. 2013 Mar [cited 2023 Aug.28]; 53(1):3-8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cga.12005>

16. Alba D, Araújo A, Geraldo AF, Rangel MA, Real MV, Santos F. Pelizaeus-Merzbacher Disease: A Rare Cause of Nystagmus and Developmental Delay.

Sinapse [Internet]. 2024Mar.23 [cited 2024 Jun.28]; 23(1):47-50. Available from: <https://sinapse.pt/index.php/journal/article/view/36>

17.Miyatake C, Koizumi S, Narazaki H, Asano T, Osaka H, Kurosawa K, Takanashi JI, Fujino O. Clinical Pictures in Pelizaeus-Merzbacher Disease: A Report of a Case. J Nippon Med Sch [Internet]. 2015May.8 [cited 2023 Aug.28]; 82(2):74-5. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnms/82/2/82_74/article

18.Laukka JJ, Stanley JA, Garbern JY, Trepanier A, Hobson G, Lafleur T, Gow A, Kamholz J. Neuroradiologic correlates of clinical disability and progression in the X-Linked leukodystrophy Pelizaeus–Merzbacher disease. J Neurol Sci [Internet]. 2013Dec.15 [cited 2024 Jun.14]; 335(1):75-81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X13028797>

19.Nahas N, Conant A, Orthmann-Murphy J, Vanderver A, Hobson G. Pelizaeus-Merzbacher-Like Disease 1. GeneReviews® [Internet]. 2017Dec.21 [cited 2024 Jun.14]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>

20.Macagnan AC, Carvalho ND, Jordão JA, Roldão SS, Nunes TG, Rodrigues AP, De Oliveira MN, Zaccariotti AJ, Maia VS, Silva MD, Cintra NM, Pereira NG, Rosina JN, De Oliveira FV, Ramos LC, Catelan LC. Doença de Pelizaeus-Merzbacher: uma abordagem diagnóstica, evolução clínica e revisão. Braz J Health Rev [Internet]. 2023Sep.18 [cited 2024 Jun.28]; 6(5):22134-41. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/63210>

21.Trepanier AM, Aguilar S, Kamholz J, Laukka JJ. The natural history of Pelizaeus–Merzbacher disease caused by PLP1 duplication: A multiyear case series. Clin Case Rep [Internet]. 2023Aug.25 [cited 2024 Jun.14]; 11(9): e7814. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ccr3.7814>

22. Moore KM, Wolf NI, Hobson G, Bowyer K, McSherry J, Hartin G, Wilde C, Shapiro S, Frank J, Manley D, Junge C. Pelizaeus-Merzbacher Disease: A Caregiver Assessment of Disease Impact. *J Child Neurol* [Internet]. 2023Feb.6 [cited 2024 Jun.14]; 38(1-2): 78-84. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/08830738231152658>

23. Da Silva AL, Miguel GC, Reisdorfer VC, Bogaski LR, De Castro VL, Arenzon BE, Nunes CC, Aoyagi AM, Da Silva IF, Martins AD, Ribeiro CD, Vieira YD, Cardoso LC, Domingues MM, Branco AL. Síndrome de Pelizaeus-Merzbacher: uma abordagem diagnóstica, evolução clínica e revisão. *Braz J Health Rev* [Internet]. 2023Sep.16 [cited 2024 Jun.28]; 6(5):21429-37. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/63094>