

11233²



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**ENFERMEDAD DE PELIZAEUS-MERZBACHER
REPORTE DE UN CASO**

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el Título de
Especialista en
NEUROLOGIA CLINICA
p r e s e n t a

DR. JOSE MARIA MARTINEZ DOMINGUEZ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

México, D. F.

Julio, 1993



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

- I. INTRODUCCION
- II. MANIFESTACIONES CLINICAS
- III. DIAGNOSTICO
- IV. REPORTE DEL CASO
- V. DISCUSION
- VI. CONCLUSION
- VII. ESTUDIO ELECTROENCEFALOGRAFICO
- VIII. ESTUDIO TOMOGRAFICO
- IX. ESTUDIO RESONANCIA MAGNETICA
- X. ESTUDIO HITOPATOLOGICO
- XI. BIBLIOGRAFIA

ENFERMEDAD DE PELIZAEUS-MERZBACHER

REPORTE DE UN CASO

I. INTRODUCCION

El concepto de dismielización fue introducido hace 25 años en el cual la mielina se encuentra originalmente mal estructurada y posteriormente es destruida. 10

Algunos sistemas enzimáticos que actúan en la mielino génesis no son idénticos en la fase temprana y tardía de la mig ma o aquellos sistemas que son necesarios en el mantenimiento - de mielina. (Poser C. 1957) 5

Alteraciones de las vías metabólicas normales pueden jugar un papel alternante o también sistemas degradativos y sin téticos desconocidos.

En 1885 Pelizaeus descubrió clínicamente cinco casos de una enfermedad hereditaria del SNC. 5

La definición de la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher (PM) fue basada en tres criterios; Enfermedad familiar con inicio en la infancia temprana, progresión lenta, persistencia patológica de mielina normal en una extensa, y difusa alteración de las cubiertas de mielina en tinciones; esclerosis de la mate-

ria blanca del cerebro y cerebelo.

Algunos casos que no llevan completamente los criterios son incluidos en subtipos de la enfermedad. (Lowerberg K., Hill T. 1933) 5

Norman sugirió que la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher puede ser dividida en 3 subgrupos:

1.- Tipo Pelizaeus-Merzbacher, manifestado en la vida temprana, ligada a X curso muy prolongado, alteración de la mielina en islotes.

2.- Tipo Seitelberger, tinción para mielina ausente, productos sudanofílicos son escasos.

3.- Tipo Lowenberg-Hill inicio del adulto, aspecto moteado en las preparaciones de Mielina, fagocitos microgliales abundantes que contienen material sudanofílico. 8

Seitelberg propuso la más reciente clasificación:

- 1.- Enfermedad Pelizaeus-Merzbacher Clásica.
- 2.- Tipo Seitelberger (congénito).
- 3.- Tipo transicional entre 1 y 2.
- 4.- Tipo Lowenberg-Hill (adulto).

5.- Tipo Desmelinización parcial (transicional entre Leucodistrofia ortocromática y síndrome Cokayne).

En la enfermedad clásica del Pelizaeus-Merzbacher las características histopatológicas incluyen una alteración extensa difusa, simétrica de la tinción de mielina asociada a gliosis de la totalidad de materia blanca de cerebro, cerebelo y junto a -- ello existen pequeñas áreas con fibras nerviosas y vainas de mielina intactas. Las fibras U subcorticales se encuentran dispersas con axones involucrados. 9

Existen pequeñas islas preservadas de mielina con poca cantidad de macrófagos que contienen material sudanofílico y la oligodendroglia está reducida. 11, 12

Nervios craneales, raíces nerviosas y nervios periféricos son completamente normales.

Algunos estudios neuroquímicos han sido reportados por Blackwood y Cumings 1974; donde se menciona una disminución de los lípidos cerebrales así como los esterios de colesterol se encontraron ausentes en la sustancia gris y blanca. 2, 6

II MANIFESTACIONES CLINICAS

La enfermedad de PM se manifiesta con uno o más de los siguientes síndromes clínicos 5:

- 1.- Datos cerebelosos.
- 2.- Extrapiramidalismos.
- 3.- Alteraciones demenciales.
- 4.- Lesiones piramidales.

III DIAGNOSTICO

El diagnóstico definitivo de enfermedad dismielinizante (PM) se puede establecer mediante: 5

- 1.- Antecedente epidemiológico familiar.
- 2.- Cuadro clínico.
- 3.- Mediante biopsia cerebral o estudio de necropsia.

En el diagnóstico de PM no existen alteraciones séricas, datos del LCR o en otros tejidos que nos orienten 1,5

La incidencia frecuente de características disgenéticas y la historia familiar positiva puede diferenciar esta condición de otras Leucodistrofias 5, 11.

El apoyo diagnóstico por neuroimagen para PM se basa en los estudios de tomografía axial computada de cráneo. (TACC) simple y contrastada, así como en Imagen por Resonancia Magnética de cráneo (RMI).

Los hallazgos tomográficos consisten en una amplia -- variedad de lesiones difusas con densidad disminuida en la materia blanca, atrofia y dilatación ventricular (Journel, 1987) 4 con el medio de contraste no se modifican mayormente.

La RMI tiene mayor sensibilidad que la TACC en demostrar lesiones tempranas (Barkovich 1909; Journel 1987) 7; mostrando áreas de hipointensidad en T1W1 e hiperintensidad en T2W1 periventriculares con mínima a moderada atrofia (Barkovich 1940)

Adicionalmente se ha encontrado que existe una disminución en la intensidad de la señal en caudado, putamen y tálamo - en secuencia TR/TE, pudiendo deberse a un aumento en el depósito de hierro como se aprecia en otras enfermedades degenerativas -- del cerebro (Drayer 1986) 3.

IV REPORTE DEL CASO

Un hombre de 47 años de edad fue admitido en el hospital en estado de estupor con 6 horas de evolución, quien contaba con los siguientes antecedentes de importancia:

Antecedente familiar de Diabetes Mellitus por ambas ramas paternas, padre muerto por cirrosis hepática; casado, Profesor de preparatoria y Locutor. Portador de Diabetes Mellitus no dependiente de insulina con 10 meses de tratamiento.

Cuarenta días antes del ingreso, venía presentando cefalea, alteración del lenguaje, marcha con lateropulsión a la derecha, mareos y estado nauseoso sin llegar al vómito, veinte días después aumenta la cefalea bifrontal a global, presentando EVC hemicorporal derecho, se agrega fiebre sin predominio de horario, deterioro de su estado de alerta con episodios de vigilia-somnolencia y posteriormente estado confusional con parafasias verbales y literales.

En admisión continua el paciente presentaba insuficiencia respiratoria, estupor (glasgow de 8), desviación de la comisura labial a la izquierda hemiparesia corporal izquierda - al estímulo doloroso.

Con los siguientes signos vitales:

Tensión arterial:	150/90 mm.Hg.
Frecuencia cardiaca:	140 X minuto.
Frecuencia respiratoria:	32 X minuto.
Temperatura:	38.5°C.

A su ingreso en admisión se inicia tratamiento con medidas de apoyo general, incluyendo manejo antiedema cerebral -- esteroides y apoyo ventilatorio para control de PCO_2 .

Realizándose así mismo estudios de laboratorio y gabinete obteniendo los siguientes resultados:

1) LABORATORIO

a) Biometría hemática:	Hb: 12 Leuc: 8,600 Diferencial normal.
b) Plaquetas:	300,000 (X 10^9 /L).
c) Tiempo de coagulación:	TP 11/11 TPT 30/30
d) Química Sanguínea:	Glucosa: 206 mg/dl. Urea: 33 mg/dl. Creatinina: 0.7mg/dl.
e) Electrolitos séricos:	Sodio: 140 mEq/L. Potasio: 2.6mEq/L. Cloro: 110mEq/L.
f) Gasometría arterial:	Acidosis respiratoria compensada.

g) Pruebas funcionales

Hepáticas:	Proteínas séricas:	6.5 gr/dl
	Albúmina:	3.1 gr/dl
	Globulina:	3.1 gr/dl
	AST:	43 U/L
	ALT;	57 U/L
	CPK;	281 U/ml.
	IDL:	105 U/ml.
	Fosfatasa alcalina:	41 U/ml.

- h) Hemocultivos: Pseudomonas aeruginosa y Streptococo (+)
- i) Urocultivos: Cándida sp y Pseudomonas aeruginosa (+)
- j) Pruebas especiales: ELISA p/HIV negativo.

2) GABINETE

- a) Tele de torax: Normal
- b) Electrocardiograma: Taquicardia sinusal de 135 X minuto.
- c) Electroencefalograma: Actividad de base desorganizada con presencia de actividad theta y delta difusas, - sin predominio hemisférico. (ver figura Ia y Ib)
- d) TACC: Simple y contrastada.

Descripción Tomográfica: en la fase simple con cortes axiales a nivel de los centros semioviales se evidencian lesiones hipodensas redondeadas periventriculares, así como corticosub--

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

corticales que miden (+ 18.0 UH) las cuales después de la aplicación del medio de contraste no reforzaban. Se aprecia discreto edema a nivel perilesional (ver figuras:)

2a. y 2b.

3a. y 3b.

4a. y 4b.

e) IRM: Simple y con gadolinio

Descripción resonancia magnética: en el estudio simple con cortes sagitales se aprecian lesiones periventriculares hipointensas en T1W1. En cortes axiales de la base hay lesiones corticosubcorticales en lóbulo temporal derecho, bien redondeadas sin efecto de masa en T1W1. Con las secuencias en T2W1 se aprecian estas lesiones hiperintensas con discreto edema perilesional.

A nivel de los centros semiovais se aprecian lesiones hipointensas periventriculares así como en el límite corticosubcorticales en T1W1, apreciándose hiperintensas en T2W1. (ver figuras:)

6a. y 6b.

7a. y 7b.

8a. y 8b.

9a. y 9b.

Con la administración de medio de contraste (gadolinio) no se modifica mayormente en las proyecciones coronales (ver - figuras 5a. y 5b.).

El paciente permanece en el servicio por espacio de -- setenta días con fluctuaciones de su estado de alerta, cursando con datos de sepsis (alteraciones de Bh, y de tiempos de coagulación) lo cual remitió con tratamiento en forma satisfactoria.

Durante su estancia se realizó Punción lumbar para estudio de LCR obteniéndose los siguientes resultados:

1) Citoquímico: Aspecto: agua de roca.
 Células: 1 X mm³.
 Proteínas: 24 mg/dl.
 Cloro: 133 mEq/litro.
 Glucosa: 102 mg/dl.

2) Pruebas especiales en LCR

a) Antígeno para hepatitis: (-)
b) Antígeno Core: (-)
c) ELISA cisticerco: (-)
d) ELISA P/HIV (-)
e) Panel viral: Citomegalovirus,
 hérpes simple,
 rubeola, saram-
 pión (-).
f) Cultivo (-)

3) Otras pruebas de Laboratorio:

- a) Antígeno carcinoembrionario: 14.0 ng/ml.
- b) Alfafoeto proteína: 5.2 ng/ml.
- c) B₂ microglobulina: 900 ng/ml.

Posteriormente ante la evolución tórpida del paciente y los resultados antes comentados, se decide por la toma de biopsia cerebral (lóbulo temporal derecho).

El reporte histopatológico oficial y definitivo es que se trata de una enfermedad desmielinizante, una variante del tipo de Pelizaeus-Merzbacher.

Descripción Histopatológica: lesiones de la biopsia tomada de un fragmento con medidas aproximadas de 1.5 X 2.0 cms. mediante las tinciones habituales muestran una desmielinización severa, conservándose únicamente pequeños islotes con mielina normal, con distribución perivascular. Se acompaña a esto una gliosis astrocítica severa que contrasta con una discreta reacción inflamatoria con macrófagos (ver figuras 10a. y 10b).

V DISCUSION

Paciente con Diabetes Mellitus no dependiente de insulina, quien presentó lesiones intracraneales dismielinizantes parenquimatosas, periventriculares y corticosubcorticales que - asociadas a su mal estado general le condicionaron estupor y coma posteriormente con afección de sus funciones intelectuales y del sistema piramidal y extrapiramidal, así como manifestaciones cerebelosas, con evolución tórpida en remisiones y exacerbaciones con deterioro gradual y progresivo.

El diagnóstico de enfermedad dismielinizante fue basado en los siguientes criterios:

1) Datos clínicos del paciente y evolución intermitente y tórpida.

2) Se descartó la presencia de trastorno paraneoplásico, infección hepática subyacente, neuroinfección asociada así como de síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

3) El diagnóstico de enfermedad dismielinizante fue sustentado con el estudio de TACC y posteriormente con IRM.

El diagnóstico definitivo de enfermedad de PM fue basado

do en:

- 1) El reporte histopatológico preliminar.
- 2) Microscopía electrónica realizada semanas después de haberse obtenido la biopsia.

VI CONCLUSION

Dentro de los padecimientos dismielinizantes es de mester importancia establecer mediante su tiempo de inicio y --- cuadro clínico un enfoque inicial del tipo de enfermedad, sobre todo para su tratamiento inmediato, así como para el manejo teru péutico definitivo y el consejo genético familiar.

Hay que considerar que la enfermedad de PM, poco frecuente en nuestro país debe de incluirse como diagnóstico diferencial en este tipo de padecimientos.

VII ESTUDIO ELECTROENCEFALOGRAFICO

VIII ESTUDIO TOMOGRAFICO

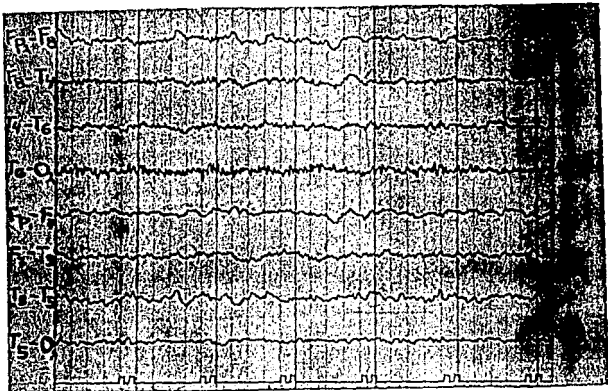


Fig. 1a

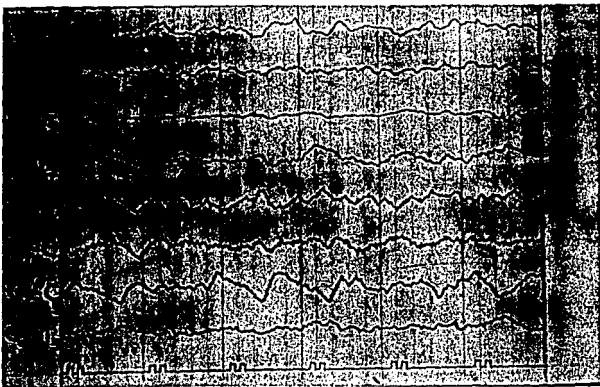


Fig. 1b

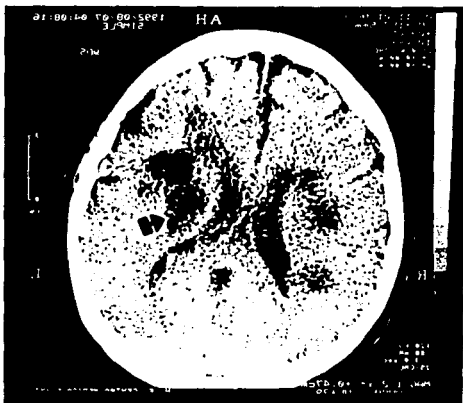


Fig. 2a

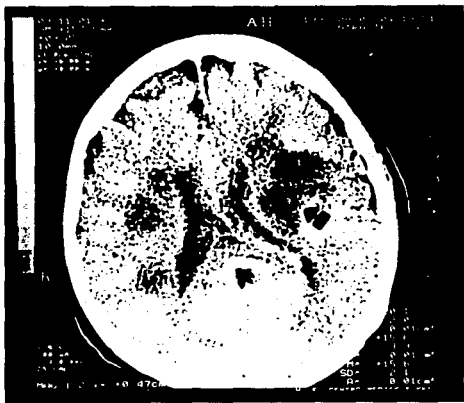


Fig. 2b

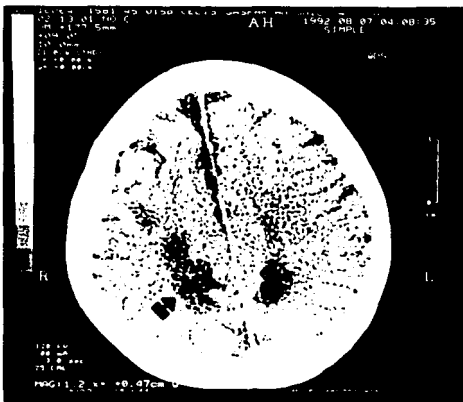


Fig. 3a



Fig. 3b

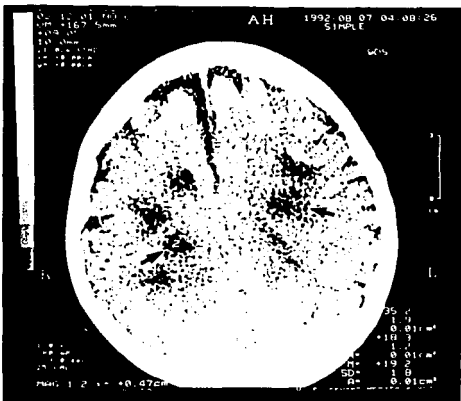


Fig. 4a



Fig. 4b

IX ESTUDIO RESONANCIA MAGNETICA

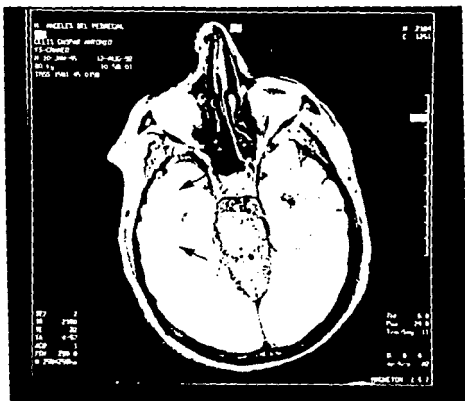


Fig. 6a

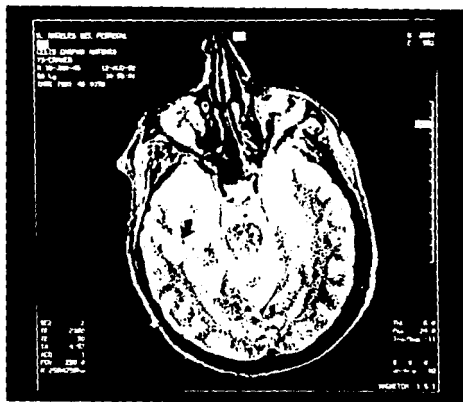


Fig. 6b

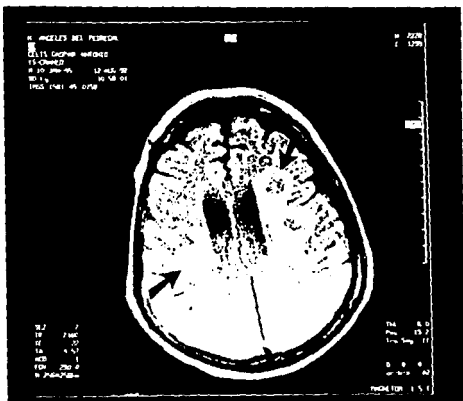


Fig. 8a

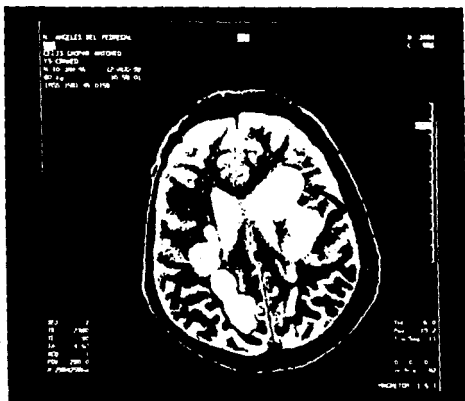


Fig. 8b

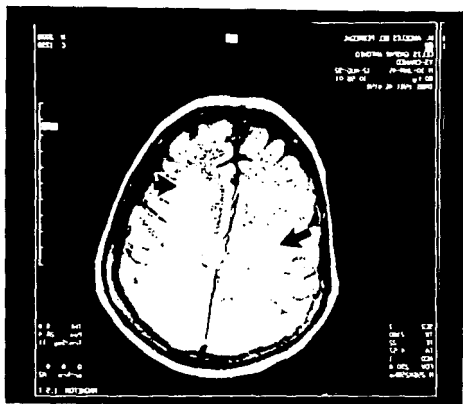


Fig. 9a

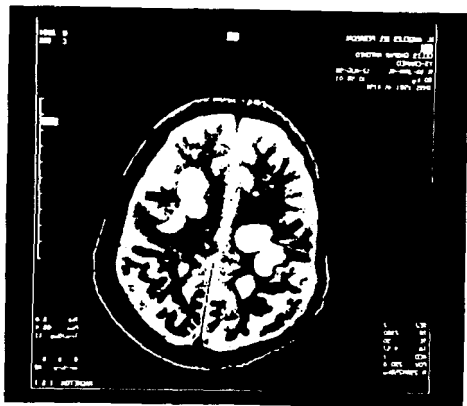


Fig. 9b

X ESTUDIO HISTOPATOLOGICO

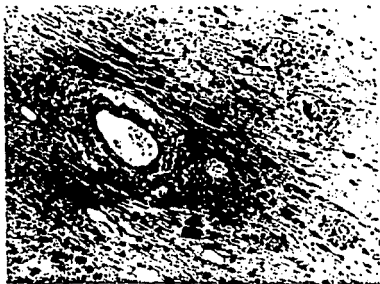


Fig. 10a

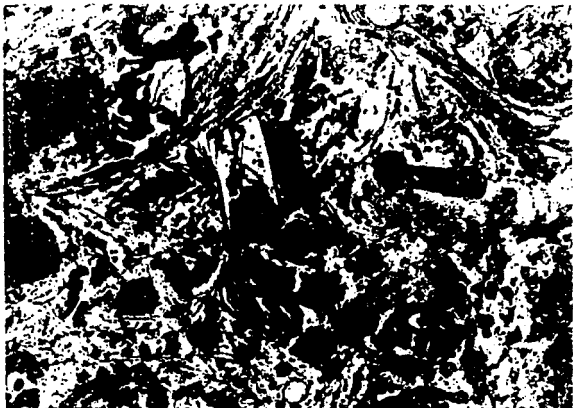


Fig. 10

XI BIBLIOGRAFIA

1. Allen V. Demyelinating diseases in Adams JH. Corsellis JAN Duchenne L.W. (eds) Greenfield's Neuropathology 4 - th ed. Newyork Wiley 1984, pp 338 - 384.
2. Blackwood W. Cuming J.A histological and clinical study of Pelizaeus-Merzbacher Study of three cases J Neurol Neurosurg and Psychiatry 17, 33: 1974.
3. Drayer B.P. Olanow W Burger. P. et al Parkinson plus -- syndrome Diagnosis using high field MRI imaging of bra- brain iron Radiology 159; 493-498, 1986.
4. Journal H.RousseY M Gandon Y et al. Magnetic resonance imaging of Pelizaeus-Merzbacher disease Neuroradiology 29; 403-405: 1987.
5. Joynt J.Robert Clinical Neurology, Vol 3 J B. Lippincot Company pags. 27-31: 1990.
6. Koepper A H. Roncalla. Greenfield E A. Hans MB Defecti- ve biosintesis of proteolipid protein in Pelizaeus-Merz bacher disease Ann Neurol 21; 159-160 1987.

7. Lee Howard, Rao Krishna, Zimmerman Cranial MRI and CT McGraw Hill Pag 710-711 1992.
8. Norman R. Lipid disease of the brain in William D ed. Modern Trends in Neurology p. 173 London Butterwort 1982.
9. Poirier J. Gray F. Escurole R. Manual of basic Neurophatology W.B. Saunders Company: 1990 pags. 134-135.
10. Poser C. Leucodystrophy as an example of dismyelinating disease Proceeding of the third International Congress on Neurophaty Brussels Excerpta Médica Found, Amsterdan pag. 106 1987.
11. Witter B. Debuch H. Klein H. Lipid investigation of central and periphral nervous system myelin in connatal Pelizaeus-Merzbacher disease J Neurochem 34: 957-962, 1980.
12. Zeman W. DeMyer W. Falls H. Pelizaeus-Merzbacher's Disease J Neurophatol Exp Neurol 23: 334 1984.