

## Evaluación neurocognitivo-emocional en la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher (PMD)

### *Neurocognitive-emotional evaluation in people affected with Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD)*

López-Sánchez, María

Asociación Española contra la Leucodistrofia – ELA España, (Madrid), España

Correspondencia: [maria.lopezsanchez@ymail.com](mailto:maria.lopezsanchez@ymail.com)

**Resumen:** Pelizaeus-Merzbacher (en adelante PMD) es una enfermedad crónica, minoritaria y neurodegenerativa que pertenece a las leucodistrofias hipomielinizantes. El objetivo de este estudio es proporcionar una base científica de los aspectos cognitivos, ya que en la actualidad se carece de bibliografía enfocada en esto, y así enfatizar en la necesidad de intervención desde la estimulación y la neuropsicología. Los resultados del estudio sugieren que un mayor número síntomas iniciales, fundamentalmente el bajo tono muscular y los problemas de motricidad, correlaciona con una mayor gravedad a nivel motriz en el momento presente. Además, el tiempo medio para llegar a un diagnóstico (4 años y 2 meses), correlaciona positivamente con el número de terapias que reciben los cuidadores, si bien es cierto que parece que este tiempo se está acortando en los últimos años. El estado emocional de los cuidadores muestra una leve sintomatología ansioso-depresiva, correlacionando positivamente la Ansiedad Estado con el número de manifestaciones iniciales y negativamente con las habilidades motrices de la persona con PMD. Entre las terapias de elección para personas con PMD destaca la fisioterapia y la logopedia, no encontrándose la rehabilitación neuropsicológica entre las terapias que reciben este colectivo. Por último, existe una correlación negativa entre la Salud física y las Habilidades del lenguaje.

**Palabras clave:** Pelizaeus-Merzbacher, PMD, Neuropsicología, Atención, Memoria, Funciones Ejecutivas, Leucodistrofia Hipomielinizante.

**Abstract:** Pelizaeus-Merzbacher disease is a chronic, minority and neurodegenerative disease that falls within the hypomyelination leukodystrophies. The aim of this study is to provide a scientific basis for the cognitive aspects, since currently there is a lack of literature focused on this, and thus emphasizes the need for intervention since stimulation and neuropsychology.

The results of this study suggest that a higher number of initial symptoms, mainly low muscle tone and motor problems, correlate with a greater severity at the motor level in the present moment. In addition, the average time to reach a diagnosis (4 years and 2 months) correlates positively with the number of therapies received by caregivers, although it is true that it seems that this time is shortening in recent years. The emotional state of the caregivers shows a mild anxiety-depressive symptomatology, positively correlating the State Anxiety with the number of initial manifestations and negatively with the motor skills. Physiotherapy and speech therapy stand out among the therapies of choice in people with PMD, not finding neuropsychological rehabilitation among the therapies that this group receives. Finally, there is a negative correlation between the Physical Health and the Language Skills.

**Keywords:** Pelizaeus-Merzbacher Disease, PMD, Neuropsychology, Attention, Memory, Executive Functions, Hypomyelinating Leukodystrophy.

## 1. Introducción

La enfermedad Pelizaeus-Merzbacher (1:400.000) fue descrita por primera vez por Pelizaeus en 1885 y, en 1910, Merzbacher identificó como antecedente común de varios afectados a una mujer, estableciendo las bases de su herencia ligada al cromosoma X [1-3]. Considerada una enfermedad cromosómica no fue hasta 1989 cuando Hudson et al. y Gencic et al. identificaron el nucleótido de la proteína proteolipídica (PLP1 en adelante) localizada en el gen PLP1 en Xq22.2, siendo esta la mayor proteína estructural del sistema nervioso central que compacta la mielina [4-8]. El PLP1 se sintetiza en el retículo endoplasmático rugoso de los oligodendrocitos y es transportado hasta la membrana celular, interviniendo en la formación de mielina [9].

La neuroimagen y los estudios histológicos han demostrado que el PMD es un trastorno hipomielinizante originado por alteraciones en el gen que codifica la PLP1 expresado en el 50% de los casos en la proteína de los oligodendrocitos [10, 11]. Las bases para el descenso en la mielina no están del todo claras, y no se sabe si es porque la formación de mielina está impedida (dismielinización), las vainas de mielina son muy finas (hipomielinización) o la mielina bien formada es degenerada (desmielinización) [8].

Debido a su patrón de herencia, los varones son quienes padecen la enfermedad, siendo las madres de éstos en muchas ocasiones portadoras asintomáticas. Sin embargo, cada vez hay más estudios que demuestran que un alto porcentaje de portadoras pueden llegar a desarrollar síntomas, aunque en ningún caso tan graves como en los varones [12]. Es importante pues, conocer la mutación con el objetivo de poder proporcionar a los progenitores un adecuado asesoramiento genético de cara a futura descendencia [4].

Las personas con PMD presentan gran variedad de sintomatología clínica entre las que destaca el nistagmus horizontal en la primera infancia, paraparesia espástica y discapacidad visual y cognitiva, además de un patrón de hipomielinización en T2 de gran contraste y, en ocasiones, ausencia de ondas después de la onda III [4, 13]. La patología de las fibras muestra una afectación preferencial de los tractos motores y sensoriales [14].

Ante la heterogeneidad de síntomas, de los que la atrofia en la sustancia blanca es la mayor causa de discapacidad, independientemente del tipo de mutación, edad o afectación de la sustancia gris, se han propuesto varias clasificaciones [13]. Ejemplo de ello es la de Renier et. al. que identifica 3 tipos de PMD: clásico o moderado, connatal o severo y transitorio o intermedio; o la de Cailloux et. al. quien propone cuatro fenotipos: connatal, transitorio, clásico y paraparesia espástica familiar tipo 2 (SPG2) [25]. En cambio, algunos prefieren hablar del espectro de los trastornos del PLP1 que incluiría un fenotipo severo (connatal), pasando a otro intermedio (clásico) y, por último, un fenotipo suave (SPG2) [16].

Se han descrito más de 100 mutaciones en el gen PLP1, aunque se han observado muchos pacientes sin alteraciones nucleótidas, como responsables de esta sintomatología clínica [8]. El 60-70% de los casos de PMD presentan duplicaciones del gen, lo que sugiere una sobreexpresión del gen como causa del trastorno [13]. En las duplicaciones se produce una perturbación en el transporte de proteínas lo que lleva a la acumulación de la PLP1 que produce apoptosis [4]. También se ha encontrado un aumento de los niveles de la N-Acetil-Aspartato (NAA en adelante) [18, 19]. En los casos de duplicación es común que muchos axones muestren desmielinización segmental longitudinal, mientras que otros axones muestran vainas anormalmente gruesas lo que sugiere que la mielinización continúa. La combinación de vainas de mielinas gruesas y finas se describen tanto en PMD nulo como en PMD por duplicación [8]. Este tipo de alteración genética da lugar a la forma clásica de PMD que se manifiesta en los primeros 5 años de vida con nistagmus, hipotonía, espasticidad, ataxia y discapacidad cognitiva [4, 8].

Las deleciones provocan que la proteína PLP1 no sea producida y se observa una degeneración axonal. Estos hallazgos reflejan la importancia estructural del PLP para la vaina de mielina intacta. Muchas de las vainas anormalmente gruesas en relación al diámetro axonal, sugieren que los oligodendrocitos son metabólicamente funcionales e intentan producir mielina. En la deleción del PLP1, las vainas de mielina son de menor calibre pero aparecen bien compactas alrededor de algunos axones, especialmente en los más pequeños, mientras que aquellas en diámetros más anchos se muestran quebradizas. Se pueden encontrar algunas fibras hinchadas, cambios de degeneración progresiva en los axones además de la disolución de la mielina [8]. Sus síntomas son espasticidad en los cuatro miembros, ataxia y discapacidad cognitiva en la

adolescencia. Exhiben un fenotipo suave y una esperanza de vida cercana a la normal. Algo único en esta forma es una ligera desmielinización periférica [20, 21]. Además, las deleciones que se dan en el PLP1 tienden a abarcar poco, lo que sugiere que deleciones más largas no son compatibles con la vida [4].

También se pueden encontrar translocaciones, aunque en casos puntuales, triplicaciones y duplicaciones parciales y mutaciones nulas o missense [4, 22-25]: En las mutaciones missense ocurre lo que se conoce como Respuesta a Proteínas Desplegadas, que conlleva estrés celular y la muerte del oligodendrocito, dando lugar a la forma más severa de PMD, denominada PMD connatal [4, 26]. Las triplicaciones tienen un fenotipo más grave que las duplicaciones del PLP1, aunque en el aumento en el número de copias hasta 5, no hay diferencias en la clínica, lo que sugiere un límite en la severidad del fenotipo [27]. En las mutaciones nulas o nonsense se produce una formación inmadura de la mielina y presentan fenotipos intermedios [4, 28, 29]. Las vainas de mielina más delgadas en PLP nulo que en las duplicaciones sugieren intentos de remielinización y se han encontrado niveles disminuidos de la NAA, debido a la degeneración axonal dependiente de longitud [30]. En 2012 se identificó el primer caso de una duplicación parcial del PLP1 en un paciente con PMD que manifiesta un patrón suave similar a la expresión nula [31]. Aunque en todos los casos coexisten la degeneración y supervivencia de los oligodendrocitos en pequeños territorios, parece que cada tipo de mutación sigue un proceso de mielinización diferente [8]. El PMD, como ocurre en todas las leucodistrofias, es una enfermedad sin tratamiento curativo, siendo únicamente posible aplicar tratamientos paliativos que permitan a la persona una mejor calidad de vida. Es por ello que la Neuropsicología, como disciplina encaminada a la mejora y/o recuperación de las capacidades cognitivas tiene un papel significativo.

## 2. Objetivo

Dada la inexistencia de meta-análisis o estudios rigurosos sobre la evaluación neuropsicológica en PMD, el presente estudio tiene el objetivo evaluar el estado cognitivo-emocional de personas con PMD y el estado emocional del cuidador principal.

## 3. Método

### 3.1. Participantes

La muestra inicial contemplada para este estudio estaba formada por un total de 15 familias del territorio nacional, con hijo varón con diagnóstico de PMD, en cualquiera de sus modalidades. Finalmente, han participado en el estudio seis familias, cinco de ellas en las que la persona afectada cuenta con diagnóstico de PMD clásico y una de ellas con diagnóstico de PMD nulo.

Las características de la muestra son las que se describen en la *Tabla 1*. En la propia muestra recogida encontramos un paciente con una duplicación nueva del gen PLP1, dos mutaciones puntuales, una mutación missense y una deleción. La descripción genética de uno de los participantes no ha sido aportada. Dada esta heterogeneidad de la muestra, algo habitual cuando hablamos del diagnóstico de PMD, no se han podido establecer grupos de comparación.

Tabla 1. *Características de la muestra: edad (año.meses) y mutaciones genéticas.*

Participante	Edad	Genética
1	6.04	Duplicación. ARR (HG19) Xq.22.2 (102, 731, 383-103, 250, 228)
2	4.02	c.104>A; p.Cy35Tyr
3	2.05	Missense c.524A>G
4	4.10	Delección 3-8
5	16.08	-
6	7.11	p.Thr42Ile
M	7.07	
DT	5.07	

Nota: M = Media, DT = Desviación típica.

### 3.2. Instrumentos

Los protocolos han sido diseñados específicamente para esta investigación en la que se ha querido cuidar el impacto emocional de los ítems en los cuidadores, eliminando así la vivencia del proceso de enfermedad como variable extraña que modifique las respuestas. Esta investigación tiene un fin descriptivo de la enfermedad, pero no por ello se ha querido menospreciar el estado emocional de los cuidadores.

#### *Protocolo neuropsicológico de evaluación cognitivo-emocional en PMD (versión para profesionales).*

Se ha desarrollado un protocolo *ad hoc* que incluye una parte cognitiva, basada en la Escala de Desarrollo Brunett-Lezine II (1980), y una parte emocional [32]. Además de la selección de los ítems de la Escala de Desarrollo Brunett-Lezine II se han añadido ítems que se ajustaran a las características de la muestra. El instrumento *ad hoc* incluía la evaluación de las habilidades motoras, lenguaje-social, cognitiva, estado emocional o psicológico y la salud física de la persona con PMD. Cada uno de los ítems ha sido tratado como una variable nominal binomial en el que 0 implicaba una respuesta negativa “no está presente” y 1 implicaba una respuesta afirmativa “sí está presente”. Para la variable Habilidades cognitivas, se ha añadido una opción de respuesta “No procede” para aquellos casos en los que no sea posible evaluar dicho ítem en la persona. Para las variables Síntomas psicológicos y Salud física, se ha reflejado el grado de severidad, leve, moderado o grave, de dicho síntoma como variable cualitativa, aunque no se haya tenido en cuenta para el análisis estadístico.

#### *Protocolo neuropsicológico de evaluación cognitivo-emocional en PMD (versión para cuidadores).*

Se ha querido conocer el estado emocional del cuidador principal a través de dos pruebas de evaluación de sintomatología ansioso-depresiva como son el *Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo* (STAI en adelante) y el *Inventario de Depresión de Beck-II* (BDI-II) [33, 34]. Además este protocolo incluía la recogida de aspectos educativos, evaluados mediante ítems de elección múltiple, y sanitarios relacionados con la historia clínica (edad, fecha de diagnóstico y de inicio de los síntomas, datos médicos y de neuroimagen, tipo de terapias que recibe tanto la persona con diagnóstico como el cuidador principal, etc.).

### 3.3. Procedimiento

Los participantes han sido familias de la Asociación Española contra la Leucodistrofia, ELA España, con las que se ha contactado a través del correo electrónico que aportan a la entidad. En dicho correo electrónico se facilitaba el consentimiento informado, tanto para los tutores legales como para los

profesionales que atienden a las personas afectadas con PMD, que contaba con una breve explicación del proyecto. A este e-mail respondieron seis familias que han sido la muestra total de participantes.

Los cuestionarios están divididos en dos versiones, con sus correspondientes *Consentimientos informados*. Existe un *Protocolo neuropsicológico de evaluación cognitivo-emocional en PMD en su versión para cuidadores* y otra *versión para profesionales*. Los cuestionarios podían responderse tanto en formato electrónico, al estar creados como PDF editables, como en papel, escaneándolo posteriormente. Esto facilita la participación de familias de distintas procedencias nacionales. En lo que respecta a la *versión para profesionales*, han sido las familias las encargadas de contactar con ellos y facilitarles los cuestionarios.

### 3.4 Análisis de datos

Para el análisis estadístico de medias, desviaciones típicas y porcentajes, se ha utilizado Microsoft Excell 2010 y RStudio para la matriz de correlaciones de Spearman [35]. A la hora de hacer la matriz de correlaciones se han establecido dos niveles en la variable edad de forma que se compara a personas en preescolar y los que acuden a la escolarización obligatoria.

## 4. Resultados

### Personas con PMD

#### Contexto educativo

Los resultados extraídos sugieren un mayor porcentaje de menores con PMD que asisten a colegios de Educación Especial (33%). El resto de contextos educativos (regular, combinada, atención temprana y no escolarización) obtienen el mismo porcentaje de representatividad (17% cada uno).

#### Diagnóstico médico

En todos los casos salvo en uno, que no aporta el dato, la edad de inicio de los síntomas es anterior al año de vida, de manera que se puede decir que los síntomas aparecen de forma prematura en el desarrollo de los menores. Se establece que la media de tiempo transcurrido desde el primer síntoma y el diagnóstico definitivo es 4 años y 2 meses.

En la *Tabla 2* se observa el tipo de alteración que reflejan los informes de neuroimagen y el diagnóstico de cada individuo. En base a los datos genéticos recogidos, habría que considerar a uno de los individuos con diagnóstico de PMD clásico como PMD missense.

Tabla 2. *Datos médicos*

Participante	Diagnóstico	Datos de neuroimagen
1	PMD	Hipomielinización generalizada del SNC
2	PMD	No se aportan datos

3	PMD	Leucodistrofia hipomielinizante
4	PMD nulo	Alteración de la sustancia blanca infra y supratentorial.
5	PMD	Completa ausencia de mielinización cerebral y marcada atrofia cerebral y cerebelosa con ventriculomegalia exvacuo.
6	PMD	No se aportan datos

### *Manifestaciones iniciales del desarrollo*

Según la información detallada por la familia en ninguno de los casos ha existido un desarrollo normal previo, siendo el bajo tono muscular (83.33%) y los problemas de motricidad (66.67%) los que mayor porcentaje de aparición tienen durante el primer año de vida, mientras que la detección de problemas de aprendizaje, lenguaje y espasticidad es menos frecuente (33.33% cada uno), aunque también puede darse.

Otros síntomas que se han dado en la muestra de forma precoz han sido: problemas visuales (nistagmus y ausencia de fijación de la mirada) y bajo peso.

### *Desarrollo de habilidades*

Tabla 3. *Puntuaciones en Habilidades motoras, Lenguaje-social y Cognitivas, Síntomas psicológicos y Salud física.*

	Manifestaciones iniciales	Habilidades Motoras	Habilidades Lenguaje	Habilidades Cognitivas	Síntomas psicológicos	Salud física
M	3.17	7.5	6.5	14	0.83	4
DT	1.6	6.09	4.51	5.51	1.33	0.63

Nota: M = Media, DT=Desviación típica.

### *Habilidades motoras*

En esta escala con una puntuación total de 32 puntos se observa un perfil bajo, aunque con gran heterogeneidad dentro de la muestra, pudiendo formarse dos grupos al establecer como punto de corte 10.

Según los resultados obtenidos, el 83.33% de la muestra presenta lateralidad adquirida y puede asir objetos, pudiendo llevárselo a la boca en la mayoría de los casos (63.67%). En la mitad de los casos se puede observar sostén cefálico, volteo, manipulación y exploración de objetos. Menos frecuente es la sedestación, coger objetos a su alcance y hacer garabatos (33.33%). Solo en el 16.67% se puede observar gateo, dar pasos con ayuda, la pinza y habilidades básicas del dibujo como hacer líneas con los lápices. No están presentes en ninguna persona la marcha independiente o la bipedestación. También queda reflejada la



marcada dificultad para el dibujo intencionado de formas geométricas y la identificación de dibujos en los garabatos.

### *Habilidades del Lenguaje*

Se han considerado como adecuados aquellos ítems logrados con el uso de tecnologías, dado que no se están evaluando habilidades motrices en este apartado. Formada por 20 ítems, esta escala muestra bajo perfil, nuevamente con variabilidad y se establece como punto de corte una puntuación de 8.

En todos los casos se emiten sonidos y reaccionan a su nombre. También con gran representatividad se observa que piden cosas y la emisión de vocalizaciones prolongadas y monosílabos (66.67%). El 33.33 % de la muestra repite sonidos, señala objetos y lee letras. Solo el 16.67% de la muestra pronuncia palabras de dos sílabas, más de 8 palabras o utiliza frases simples. También es poco frecuente que utilicen su nombre, escriban letras o lean y escriban palabras. En ningún caso utilizan frases complejas, y escriben o leen frases.

### *Habilidades Cognitivas*

En esta escala formada por 21 ítems se observa un perfil medio, con una variabilidad similar a la observada en las escalas anteriores y pudiendo establecerse dos grupos tomando como punto de corte 14.

La respuesta de orientación y el reflejo ante estímulos dolorosos son habilidades presentes en todos los casos. En el 83.33% se conserva la atención sostenida (2-5 minutos) y memoria inmediata, además de la respuesta a la voz, sonidos y a personas conocidas, cuando no existen problemas sensoriales. Sin embargo, es menos frecuente que respondan a objetos cuando no existen problemas de visión (66.67%) o que participen en juegos de turnos y anticipen eventos rutinarios. En la mitad de los casos se encuentra atención sostenida (15 minutos) y selectiva y una correcta inhibición de distractores. La memoria a largo plazo y conocimiento de conceptos también son observables. Menos frecuente es que dividan su atención en las tareas (33.33%). En una proporción pequeña siguen instrucciones y suman y restan (16.67%), mientras que no se encuentra a nadie que realice operaciones aritméticas más complejas.

### *Síntomas Psicológicos*

Las conductas repetitivas es la característica psicológica más destacable (33.33%), con severidad leve en un caso. También se pueden encontrar signos de ansiedad leve, problemas de conducta moderados y déficit de atención (16.67% cada uno), pero en ningún caso estos síntomas son clasificados como graves.

### *Salud Física*

Una característica común a todos los participantes es la presencia de espasticidad, con dificultad moderada en una persona, y la falta de ajuste en el uso del baño dada su edad.

Los profesionales encuestados señalan que en la mitad de los casos existen problemas de deglución leves-moderados, dolor moderado y problemas para dormir. Menos frecuente parece la presencia de problemas respiratorios (33.33%) leves-moderados o la presencia de crisis comiciales leves (16.67%).

Tabla 4. Clasificación de las capacidades presentes en personas con PMD según su frecuencia.

MÁS FRECUENTE			MENOS FRECUENTE		
			Sostén cefálico	Gateo	
			Manipula objetos sentado	Pasos con ayuda	Bisílabos
Lateralidad			Volteo	Pinza	Marcha independiente
Asir objetos		Visual	Pensión	Dibuja líneas	Utiliza su nombre
R.O.	Audición	Capacidad inhibitoria	Coordinación mano-mano	Repite sonidos	ID su nombre
Reflejos de dolor	At. Sostenida (5')	Anticipación	At. Sostenida (15')	Lee palabras aisladas	Frases simples
Emite sonidos	Memoria inmediata		At. Focalizada	At. Dividida	Escritura simple
Responde a su nombre			At. alternante	Series	Lectura simple
			MLP	Conceptos	Órdenes
			Discrimina conceptos		Suma y resta
					División
Problemas respiratorios			Problemas de deglución		Epilepsia
Espasticidad			Dolor	Estereotipias	Ansiedad
Dificultades para dormir					Problemas conducta
					Déficit atención
					Hiperactividad
					Bajo estado de ánimo
					Miedos injustificables
					Control de esfínteres

Nota: R.O = Respuesta de Orientación; At. = Atención; MLP = Memoria a largo plazo; ID. = Identificación.

### Terapias

Los datos reflejan que la fisioterapia (100%) y la logopedia (83.33%) son las terapias con mayor porcentaje de aparición. Entre los tipos de fisioterapia que se han especificado están las técnicas Le metayer, Votja y Bobath. También son frecuentes, aunque en menor medida, la hidroterapia, terapia asistida con animales (caballo y perro), estimulación cognitiva, terapia ocupacional o musicoterapia (50% cada una). La rehabilitación médica y la reflexología podal son otras terapias en las que participan.

De media, acuden a 5.17 terapias diferentes con una desviación típica de 2.14.

### Cuidador principal

#### Estado de ánimo

Los resultados obtenidos en el STAI muestran que 66.67% de las cuidadoras están por encima del percentil 50 en Ansiedad Estado, mientras que solo el 33.33% superan este centil en Ansiedad Rasgo.

Los resultados globales del STAI Estado y Rasgo indican un percentil medio de ansiedad. Los resultados totales de la BDI-II indican que las cuidadoras tienen índices globales de depresión leve. El 33.33% de las madres tenían depresión leve y el 66.67% no presentaba depresión. Del 50% de madres que no presentaban depresión una de estas presentaba una puntuación limítrofe con la depresión leve.



Tabla 5. Puntuaciones en STAI, BDI-II y N° de terapias

	STAI Estado		STAI Rasgo		BDI- II	N° de terapias en cuidadores
	Puntuación directa	Puntuación centil	Puntuación directa	Puntuación centil	Puntuación directa	
M	21	46	21.33	39	11.67	1.5
DT	9.7	-	9.35		4.79	.55

Nota: M = Media, DT = Desviación típica.

### Terapias

Según los resultados obtenidos, lo más frecuente es que el cuidador principal no reciba terapia o reciba terapias diferentes de las propuestas contempladas como conjunto (50% en cada caso). Si comparamos la terapia psicológica y la farmacológica, es más frecuente recibir atención psicológica (33.33%).

### Estudio correlacional

En la *Tabla 6* están representadas las correlaciones entre las variables. Tras su análisis se puede observar:

Cuanto mayor sea la puntuación en Ansiedad Estado respondido por las cuidadoras o cuanto menor sea el número de signos clínicos iniciales también identificados por las cuidadoras, menores habilidades motoras caben esperar en la persona afectada por PMD ( $r = -.89$ ;  $\alpha = .03$ ;  $r = -.81$ ;  $\alpha = .02$ , respectivamente). En cambio, las habilidades motoras correlacionan positivamente con el número de terapias que reciben las personas con PMD, ( $r = .70$ ;  $\alpha = .03$ ).

Por otro lado, se encuentra correlación entre el número de manifestaciones iniciales y la puntuación en el STAI Estado ( $r = .85$ ;  $\alpha = .01$ ), de manera que a más manifestaciones iniciales, mayor puntuaciones en la escala de Ansiedad Estado en los cuidadores.

Cuanto más tiempo transcurre hasta conseguir el diagnóstico de PMD, Tiempo hasta el diagnóstico, más probable es que el cuidador principal reciba mayor número de terapias, Terapias del cuidador ( $r = .89$ ;  $\alpha = .00$ ).

Existe una correlación positiva entre la edad de la persona afectada con PMD y el tiempo hasta el diagnóstico ( $r = .89$ ;  $\alpha = .00$ ) y con terapias del cuidador ( $r = 1$ ;  $\alpha = .00$ ), con lo que a mayor edad del afectado, más probable es que se haya tardado más tiempo en conseguir el diagnóstico y más terapias recibirá el cuidador principal.

Por último, se encuentra una correlación negativa entre la salud física y las habilidades del lenguaje ( $r = -.84$ ;  $\alpha = .03$ ), de manera que aquellas personas con PMD que presentan menores habilidades comunicativas, contarían con mejor salud física en los parámetros que evalúa el protocolo.

Tabla 6. Matriz de correlación de Spearman

	Edad	Dx	Tiempo hasta Dx	Manifestación inicial	Terapias PMD	Terapias del cuidador	STAIe	STAIr	BDI	HM	HL	HC	PS	SF
Edad	1	-.71	.89**	-.11	-.26	1**	.37	.12	.00	-.45	.53	.40	-.14	.00
Dx		1	-.79	.40	.30	-.71	.10	.12	.25	.13	-.34	-.35	.39	.00
Tiempo hasta Dx			1	-.51	-.04	.89**	-.08	-.04	-.32	-.08	.49	.27	.06	.00
Manifestación inicial				1	-.54	-.11	.85**	.17	.40	-.81*	-.43	.00	-.55	.39
Terapias PMD					1	-.26	-.54	.55	-.24	.70*	.24	.34	.58	-.44
Terapias del cuidador						1	.37	.12	.00	-.45	.53	.40	-.14	.00
STAIe							1	.30	.57	-.89*	.04	.25	-.45	.14
STAIr								1	.12	-.12	.25	.88	-.14	-.31
BDI									1	-.19	.52	.07	.10	-.61
HM										1	.24	-.17	.68	-.52
HL											1	.41	.42	-.84*
HC												1	-.35	-.34
PS													1	-.48
SF														1

\*p&lt; .05; \*\*p&lt; .01

Nota: Dx = Diagnóstico; STAIe = Ansiedad Estado; STAIr = Ansiedad Rasgo; BDI-II = Depresión; HM = Habilidades Motrices; HL = Habilidades Lenguaje; HC = Habilidades Cognitivas; PS = Síntomas Psicológicos; SF = Salud Física.

## 5. Discusión

El objetivo de este estudio era proporcionar una base científica de los aspectos neurocognitivos en PMD, ya que en la actualidad se carece de artículos encaminados a explorar esta dimensión. El PMD, como ocurre en todas las leucodistrofias, se encuentra entre esas enfermedades que a día de hoy carece de tratamiento curativo, siendo imprescindibles los tratamientos paliativos de los síntomas para que la persona cuente con una mejor calidad de vida. Es por ello que la Neuropsicología, como disciplina encaminada a la mejora/recuperación de las capacidades cognitivas de aquellos pacientes con daño cerebral, tiene un papel

significativo con este colectivo. Sin embargo, previo a la rehabilitación es necesario contar con instrumentos adecuados que evalúen las capacidades cognitivas.

A partir de los resultados obtenidos en el protocolo desarrollado específicamente para esta investigación, podemos extraer las siguientes conclusiones: Las manifestaciones iniciales aparecen de forma prematura en el desarrollo de los menores, por lo que no se puede considerar que exista un desarrollo normal previo, siendo los síntomas más frecuentes el bajo tono muscular y los problemas de motricidad. Estos síntomas son comunes a otras patologías, por lo que solo podrían establecerse como indicadores de problemas neurológicos del desarrollo.

El tiempo medio que se tarda en hacer un diagnóstico de PMD es de cuatro años y dos meses, observándose una tendencia descendente, lo que querría decir que la comunidad médica va conociendo la enfermedad y está en condiciones de llegar a un diagnóstico temprano. Esto permite el tratamiento de los síntomas de forma precoz y permitirá que puedan aplicarse tratamientos curativos cuando se desarrollen, reduciéndose el daño a nivel cerebral. A su vez, parece que podría tener relevancia en el propio cuidador, reduciendo el número de terapias en las que participa y, por tanto, reduciendo el coste emocional y económico que soporta la familia.

En el 80% de la muestra se observa una desmielinización global del SNC que estaría detrás del perfil neuropsicológico de la muestra. Se observa un perfil bajo en habilidades motrices, aunque es posible apreciar lateralidad y la capacidad de agarrar objetos en el 83.33%, pudiendo llevárselo a la boca en la mayoría de los casos (63.67%) con las consiguientes posibilidades de exploración y conocimiento del mundo a través del sentido del gusto, lo que a su vez requiere de la coordinación mano-ojo y conocimiento del propio cuerpo.

En cuanto a las habilidades del lenguaje también obtienen un perfil bajo. Destaca la reacción a su nombre, por lo que vemos como la respuesta condicionada persiste, y la emisión de sonidos, los cuales, aunque sean inteligibles, podrían intentar condicionarse para entrenar patrones de comunicación. También con gran representatividad se observa que piden cosas y la emisión de vocalizaciones prolongadas y monosílabos (66.67%).

Tal y como se preveía, se observa un perfil medio en las habilidades cognitivas y, por tanto, superior al de otras habilidades. Destaca la respuesta de orientación (RO) y el reflejo ante estímulos dolorosos, lo que indicaría que estas vías tardan más en deteriorarse. También está presente en la mayoría de los casos, la memoria inmediata y la atención sostenida hasta periodos de 5 minutos. Parece frecuente la capacidad de inhibición manifestada en el respeto de turnos y la anticipación de eventos rutinarios. Estas habilidades son básicas en las relaciones sociales, lo que nos indica el potencial de estimulación cognitivo-social que presentan. La adaptación del entorno será necesaria para que puedan poner en práctica sus capacidades. La vía auditiva, tanto en la identificación como en la discriminación, parece mejor conservada que la visual, lo que da pistas sobre las regiones cerebrales que estarían más afectadas (lóbulo occipital y sus conexiones con los receptores visuales a través de las vías ópticas).

Son pocos los síntomas psicológicos que presentan, destacándose las conductas repetitivas sobre las demás. En cuanto a los problemas de salud la gran espasticidad que pueden llegar a presentar estas personas condiciona en gran medida las habilidades motrices que pueden expresar, siendo además una vía de comunicación con el entorno (señalar, gestos, desplazamiento, etc.). Por esta razón, un adecuado tratamiento de la rigidez muscular es muy importante de cara a que no queden encubiertas habilidades de la persona. También hay que tener en cuenta que los problemas motores y las terapias puedan influir en la sintomatología.

Las personas con PMD acuden a fisioterapia y logopedia principalmente. Conviene destacar que la rehabilitación neuropsicológica no es una terapia de elección por estas familias, quizás por su desconocimiento como terapia destinada a este colectivo, el elevado coste que suponen las terapias para las familias, quienes se ven deben priorizar unas frente a otras, etc. En este sentido, sería importante que desde la neuropsicología se hiciera un acercamiento progresivo a la población general para dar a conocer los beneficios de esta terapia frente a otras, en los colectivos en los que existe daño cerebral, como bien se hace en otras patologías como el ictus cerebral o las demencias.

El 100% de los cuidadores que responden al protocolo son las madres de los afectados. Los índices globales de las pruebas que evalúan el estado emocional del cuidador, indican una sintomatología ansioso-depresiva de tipo leve si tenemos en cuenta los resultados en conjunto. Esto podría relacionarse con la necesidad de atención psicológica que requieren los familiares, y no solamente el cuidador principal, en el abordaje de enfermedades neurodegenerativas como son las leucodistrofias. Por su parte, lo más común es que el cuidador principal no reciba ningún tipo de terapia o utilice tratamientos alternativos a los contemplados. Conviene destacar que es más frecuente la atención psicológica en el abordaje de esta enfermedad que la terapia farmacológica. Este dato puede indicar la preferencia o necesidad de las familias de compartir su malestar psicológico y realizar un abordaje más global de la problemática, más que calmar el síntoma, aunque de forma individualizada los profesionales decidirán qué técnica es más adecuada.

De los resultados del estudio correlacional podemos extraer las siguientes conclusiones:

Las madres que muestran niveles superiores en Ansiedad Estado tienen hijos con menores habilidades motoras y éstos han presentado mayor número de manifestaciones iniciales. Las manifestaciones motoras, al ser observables, permiten una mayor toma de conciencia de la enfermedad y, por tanto, la progresión de la misma. Además, la Ansiedad Estado, es mayor cuando existen mayor número de manifestaciones iniciales. Parece lógico pensar que el cuidador principal esté preocupado por la salud de sus hijos.

La relación que se encuentra entre el aumento de manifestaciones iniciales con menores habilidades motrices parece señalar cómo el comienzo precoz de los síntomas supone una mayor gravedad de la enfermedad, al menos a nivel motor, en etapas posteriores. Podría tratarse, por tanto, de un indicador para esta parcela del desarrollo, no pudiendo extrapolar los datos a otras habilidades (del lenguaje o cognitivas) al no haberse encontrado significación.

Las capacidades motrices, al ser una conducta observable, parece que actúan como señales para acudir a terapias, encontrándose una relación positiva entre ambas variables. Esto supone dos caras, la más positiva es que los menores con más sintomatología motora recibirán mayor estimulación, sin embargo, esta estimulación irá enfocada a las habilidades motrices en detrimento de otras áreas, como las cognitivas, neurocognitivas y emocionales, igualmente importantes en el proceso de cualquier enfermedad. Una adecuada evaluación en la que se recojan estas áreas ayudará a que los menores reciban terapias más ajustadas y ayudará a los familiares en su priorización.

La dilatación en el tiempo en la búsqueda de diagnóstico, mantiene emociones de incertidumbre y frustración que pueden originar trastornos emocionales que requieran tratamiento, o bien la percepción subjetiva por parte del cuidador principal de esa necesidad, lo que podría explicar la correlación positiva entre estas dos variables.

Un resultado de difícil explicación es la correlación negativa existente entre la salud física y las habilidades del lenguaje. Sin embargo, debido a que los resultados han sido obtenidos a partir de una muestra pequeña de participantes, sería necesario incorporar nuevos casos que pudieran afianzar estos hallazgos o incluso refutarlos.

También se hace patente la necesidad de pruebas de evaluación específicas para personas con discapacidad física, ya que las que existen, en muchos casos requieren de una respuesta verbal o motora no presente en muchas enfermedades, por lo que un campo interesante y útil sería el de la creación o adaptación de pruebas de evaluación para personas con distintos tipos de discapacidad.

Futuros estudios deberán estudiar si 1) los distintos subtipos de PMD presentan un perfil neuropsicológico diferente; 2) existen marcadores de progresión neuropsicológicos que puedan servir de pronóstico de la enfermedad; 3) el estado emocional de los cuidadores principales mejora a medida que la familia consigue un manejo adecuado de la enfermedad; y 4) un mayor número de terapias durante más tiempo, implican una mejor calidad de vida y más habilidades.

En conclusión, a pesar de la gran discapacidad que implica PMD, cuando analizamos los componentes cognitivos descubrimos muchas capacidades que pueden estar encubiertas. Es por ello que habría que trabajar en su mantenimiento y potenciación a nivel neuropsicológico de cara a que pudieran tener una mejor calidad de vida.

## 6. Referencias

1. Orphanet. Pelizaeus-Merzbacher. Consultado el 16 de septiembre de 2017 de [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=ES&data\\_id=656&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=pelizaeus-merzbacher&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Enfermedade\(s\)/grupo%20de%20enfermedades=](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=656&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=pelizaeus-merzbacher&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedade(s)/grupo%20de%20enfermedades=)

[Enfermedad-de-Pelizaeus-Merzbacher&title=Enfermedad-de-Pelizaeus-Merzbacher&search=Disease Search Simple](#)

2. Pelizaeus F. Ueber eine eigentümliche Form spatischer Lahmung mit Cerebralerscheinungen auf hereditärer Grunlage (multiple Sklerose). Arch Psychiat Nervenkr 1885; 16: 698-710.
3. Merzbacher L. Eine eigenartige familiär-hereditäre Erkrankungsform (Aplasia axials extra-corticalis congenita). Zeitschrift für gesamte. Neurologie und Psychiatrie 1910; 3: 1-138.
4. Yamamoto T, and Shimojima K. Pelizaeus-Merzbacher disease as chromosomal disorder. Congenital Anomalies 2013; 53: 3-8.
5. Garbern JY, Pelizaeus-Merzbacher disease: genetic and cellular pathogenesis. Cell Mol Life Sci 2007; 64: 50-65.
6. Woodward KJ. The molecular and cellular defects underlying Pelizaeus-Merzbacher disease. Expert Rev Mol Med 2008; 10:e14.
7. Laukka JJ. Pelizaeus-Merzbacher Disease: The value of natural history studies in understanding neurogenetic disorders. Int J Neurol Neurother 2014; 1: 002e.
8. Laukka JJ, Kamholz J, Bessert D, Skoff RP. Novel pathologic findings in patients with Pelizaeus-Merzbacher disease. Neurosci Lett 2016; 627: 222-232.
9. Garbern JY. Pelizaeus-Merzbacher disease: genetic and cellular pathogenesis. Cell Mol Life Sci 2007; 64: 50-65
10. Steenweg ME, Vanderver A, Blaser S, Bizzi A, de Koning TJ, Mancini GM, et. al. Magnetic resonance imaging pattern recognition in hypomyelinating disorders, Brain: J. Neurol 2016; 133: 2971-2982.
11. Greer JM, Lees MB. Myelin proteolipid protein-the first 50 years. Int J Biochem Cell Biol 2002; 34: 211-215.
12. Mayer JA, Griffiths IR, Goldman JE, Smith CM, Cooksey E, Radcliff AB, et al. Modeling the natural history of Pelizaeus-Merzbacher disease. Neurobiol Dis 2016; 75: 115-130
13. Laukka JJ, Stanley JA, Garbern JY, Trepainer A, Hobson G, Lafleur T, et. al. Neuroradiologic correlates of clinical disability and progression in the X-linked leukodystrophy Pelizaeus-Merzbacher disease. J NeurolSci 2013; 335: 75-81.
14. Garbern JY, Yool DA, Moore GJ, Wilds IB, Faulk MW, Klugmann M, et al. Patients lacking the major CNS myelin protein proteolipid protein 1, develop length-dependent axonal degeneration in the absence of demyelination and inflammation, Brain: J. Neurol. 2012; 125: 551-561.
15. 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 Dysmyelinating Disease. Eur J Hum Genet 2000; 8: 837-845.



16. Vanderver A, Wolf NI. IN: Genetic and metabolic disorders of the White matter. Pediatric Neurology Principles and Practice. 5th ed. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editors. Philadelphia, PA: MOSBY Elsevier; 2012; 1: 1020-51.
17. Saini L, Chakrabarty B, Kumar A and Gulati S. A genetically proven case of Pelizaeus-Merzbacher disease: clinicoradiological clues. *Ann Indian Acad Neurol* 2016; 19 (4): 533-535. doi 10.4103/0972-2327.194470.
18. Eun Lee, Mi-Sun, Hae-Won Choi, Han-Wook Yoo, Su Jeong You, Eun-Hye Lee, Tae-Sung Ko. Magnetic resonance imaging and spectroscopic analysis in 5 cases of Pelizaeus-Merzbacher disease: metabolic abnormalities and diagnostic tools. *Korean J Pediatr.* 2012; 55 (10): 397-402.
19. Takanashi J, Inoue K, Tomita M, Kurihara A, Morita F, Ikehira H, et al. Brain N-acetylaspartate is elevated in Pelizaeus-Merzbacher disease with PLP1 duplication. *Neurology* 2002; 58: 237-241.
20. Patzig J, Kusch K, Fledrich R, Eichel MA, Lüders, KA, Möbius W et al. Proteolipid protein modulates preservation of peripheral axons and premature death when myelin protein zero is lacking. *Glia.* 2016; 64 (1): 155-174.
21. Torusi H, Iwaki A, Takeshita K, Hiwatashi A, Sanfuji M, Fukumaki Y, et al. Clinical and genetic characterization of a 2-year-old boy with complete PLP1 deletion. *Brain Dev.* 2012; 34: 852-856.
22. Hodes ME, Woodward K, Spinner NB et al. Additional copies of the proteolipid protein gene causing Pelizaeus-Merzbacher disease arise by separate integration into the X chromosome. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 14-22.
23. Ida T, Miharuru N, Hayashitani M et al. Functional disomy for Xq22-q23 in a girl with complex rearrangements of chromosomes 3 and X. *Am J Med Genet A* 2003; 120A: 557-561.
24. Woodward K, Cundall M, Palmer R et al. Complex Chromosomal rearrangement and associated counseling issues in a family with Pelizaeus-Merzbacher disease. *Am J Med Genet A* 2003; 118A: 15-24.
25. Fonseca AC, Bonaldi A, Costa SS et al. PLP1 Duplication at the breakpoint regions of an apparently balanced t (X;22) translocation causes Pelizaeus-Merzbacher disease in a girl. *Clin Genet* 2012; doi: 10.1111/j1399-004.2012.01854.x.
26. Inoue K. PLP1-related inherited dysmyelinating disorders: Pelizaeus-Merzbacher disease and spastic paraplegia type 2. *Neurogenetics* 2005; 6:1-16.
27. Wolf NI, Sistermans EA, Cundall M et al. Three or more copies of the proteolipid protein gene PLP1 cause severe Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brain* 2005; 128: 743-751.
28. Grossi S, Regis S, Biancher R et al. Molecular genetic analysis of the PLP1 in 38 families with PLP1-related disorders: identification and functional characterization of 11 novel PLP1 mutations. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 40.
29. Hubner CA, Orth U, Senning A et al. Seventeen novel PLP1 mutations in patients with Pelizaeus-Merzbacher disease. *Hum Mutat* 2005; 25: 321-322.

30. Gerbern JY, Yool DA, Moore GJ, Wilds IB, Faulk MW, Klugmann M, et al. Patients lacking the major CNS myelin protein, proteolipid protein 1, develop length-dependent axonal degeneration in the absence of demyelination and inflammation. *Brain* 2002; 125: 551-561.
31. Shimojima K, Inoue T, Imai Y et al. Reduced PLP1 expression in induced pluripotent stem cells derived from a Pelizaeus-Merzbacher disease patient with a partial PLP1 duplication. *J Hum Gent* 2012; 57: 580-586.
32. Brunet O, y Lezine I. El desarrollo psicológico de la primera infancia. Pablo del Río-Editor, S.A (1980).
33. Sieplberger CD, Gorsuch RL y Lushene RE. STAI Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Self Evaluation Questionnaire) (2011).
34. Beck AT, Steer RA y Brown GK. Inventario de Depresión de Beck-II. Pearson (2011).
35. R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>