

Wrodzona postać choroby Pelizaeusa-Merzbachera jako wynik submikroskopowej duplikacji Xq21-22 obejmującej gen *PLP1* – opis przypadku

Connatal Pelizaeus-Merzbacher disease caused by Xq21-22 submicroscopic duplication including the *PLP1* gene – case report

Dorota Hoffman-Zacharska¹, Hanna Mierzewska², Tomasz Mazurczak², Katarzyna Derwińska¹, Paulina Górka¹, Joanna Kłyszajko², Sylwia Szkudlińska-Pawlak³, Elżbieta Szczepaniak²

¹Zakład Genetyki Medycznej, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

²Klinika Neurologii Dzieci i Młodzieży, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

³Zakład Diagnostyki Obrazowej, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

STRESZCZENIE

Choroba Pelizaeusa-Merzbachera jest rzadką, genetycznie uwarunkowaną leukodystrofią z hipomielinizacją. Dziedziczona jest jako cecha recesywna, sprzężona z chromosomem X, powodowana mutacjami genu *PLP1*. Choroba charakteryzuje się zmiennym fenotypem, a jej wyróżniane postaci kliniczne – wrodzona, przejściowa i klasyczna – wiązane są z różnymi typami mutacji genu *PLP1*. Duplikacje identyfikowane w rejonie Xq22.2 obejmujące gen *PLP1* stanowią zazwyczaj podłoże klasycznej postaci choroby, natomiast mutacje punktowe w obrębie genu – jej postaci wrodzonej. Autorzy przedstawiają przykład pacjenta z wrodzoną postacią choroby Pelizaeusa-Merzbachera spowodowaną dziedziczną, submikroskopową tandemową duplikacją Xq21.33-Xq22.3.

Słowa kluczowe: Choroba Pelizaeusa-Merzbachera, submikroskopowa duplikacja Xq21-22, gen *PLP1*

ABSTRACT

Pelizaeus-Merzbacher disease is a rare X-linked recessive hypomyelinating leukodystrophy caused by mutations in the *PLP1* gene. The disorder presents varied clinical phenotypes and is classified as connatal, intermediate and classical, which correlates with the different type of *PLP1* mutations. Duplications of the Xq22.2 region covering the *PLP1* gene are usually causative for the classical form, while point mutations for the connatal form of disorder. Authors report the case of the patient with connatal form of Pelizaeus-Merzbacher disease due to submicroscopic tandem duplication in region Xq21.33-Xq22.3.

Key words: Pelizaeus-Merzbacher disease, Xq 21-22 submicroscopic duplication, *PLP1* gene

WSTĘP

Choroba Pelizaeusa-Merzbachera (ang. *Pelizaeus-Merzbacher disease* – PMD; MIM 312080) jest rzadką leukodystrofią z hipomielinizacją (ang. *Hypomyelinating leukodystrophy 1* – HLD1), dziedziczną jako cecha recesywna, sprzężona z chromosomem X [1–3]. PMD uwarunkowana jest mutacjami położonego w *locus* Xq22.2 genu *PLP1* (MIM 300401), kodującego główny składnik mieliny w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), białko proteolipidu 1 (ang. *proteolipid protein 1* – PLP1). Choroba charakteryzuje się zmiennym obrazem klinicznym, a jej wyróżniane postaci – wrodzona (ang. *connatal* – cnPMD), przejściowa (ang. *intermediat*, *transitional*) i klasyczna (ang. *classic* – cl PMD), wiązane są z różnymi rodzajami mutacji genu *PLP1*, częściowo korelującymi z fenotypem [1–3]. Wrodzona PMD jest najcięższą postacią choroby, ujawniającą się już w momencie urodzenia. Charakteryzuje się znaczną hipotonią, różnego stopnia niewydolnością

oddechową, oczopląsem, świstem krtaniowym, opóźnieniem rozwoju psychoruchowego. Z czasem u pacjentów dochodzi do spastycznego porażenia czterokończynowego. Postać klasyczna PMD ujawnia się w pierwszym półroczu życia. Jednymi z pierwszych objawów są oczopląs i hipotonia, przechodząca po kilku latach w spastyczność. U chorych obserwuje się również dyskinezy, ataksję oraz różnego stopnia opóźnienie rozwoju ruchowego i najczęściej niepełnosprawność intelektualną. Forma przejściowa PMD (niewyróżniana przez wszystkich) łączy w sobie cechy cnPMD i clPMD [4]. Chorobą alleliczną, również powodowaną mutacjami genu *PLP1*, jest spastyczna paraplegia typu 2 (ang. *spastic paraplegia 2* – SPG2; MIM 312920) o znacznie łagodniejszym przebiegu, charakteryzująca się paraplegią spastyczną z zajęciem lub nie OUN. Objawy neuropatii obwodowej i powikłanego porażenia spastycznego typu SPG2, wraz z łagodnym opóźnieniem rozwoju psychoruchowego (początek w wieku 2–3 lat), ataksja i/lub

niepełnosprawność intelektualna w stopniu umiarkowanym obserwuje się w łagodnej postaci PMD oraz w tzw. *PLP1 null syndrome* [5].

Rozpoznanie PMD opiera się na stwierdzeniu typowych objawów klinicznych, jak również wynikach badań elektrofizjologicznych i neuroobrazowych. Pomocny jest tu też wywiad rodzinny wskazujący na dziedziczenie sprzężone z płcią. Potwierdzeniem rozpoznania klinicznego PMD jest test genetyczny wykazujący obecność mutacji w genie *PLP1*. Mutacje identyfikowane są u około 80% pacjentów z klinicznym rozpoznaniem PMD, najczęściej są to duplikacje genu (50% pacjentów, głównie z rozpoznaniem cPMD), ale także mutacje punktowe (30%, wszystkie formy PMD w zależności od lokalizacji mutacji) [3]. U 20% pacjentów z klinicznym obrazem odpowiadającym PMD nie znajduje się mutacji w genie *PLP1*. Może to być spowodowane np. położeniem mutacji poza rutynowo analizowanymi fragmentami (np. w obszarach regulatorowych lub intronach), ale także faktem wystąpienia innej choroby o podobnym do PMD obrazie klinicznym. Diagnostyka różnicowa PMD obejmuje choroby z grupy leukodystrofii z hipomielinizacją [6]. Szczególnie zwraca się tu uwagę, na chorobę przypominającą PMD (and. *Pelizaeus Merzbacher-like disease* – PMLD), określaną obecnie jako leukodystrofia z hipomielinizacją typ 2 (HLD2; MIM 608804) powodowaną mutacjami w genie *GJC2* (MIM 608803) [7]. Mutacje w tym genie identyfikuje się u około 8% pacjentów z rozpoznaniem PMD bez mutacji w genie *PLP1* [8].

W pracy opisujemy przypadek półtorarocznego chłopca z najrzadszą – wrodzoną postacią PMD, w tym przypadku spowodowaną duplikacją 7.73 Mb regionu Xq21.33- Xq22.3 obejmującego gen *PLP1*. Mutacja zidentyfikowana u probanta została odziedziczona od matki, bezobjawowej nosicielki.

OPIS PRZYPADKU

Charakterystyka fenotypu

Chłopiec urodzony z ciąży I, powikłanej cukrzycą insulinozależną, rozwiązanej w 40. hbd. cięciem cesarskim ze względu na brak postępu porodu, wiek (40 l.) oraz chorobę matki; wywiad rodzinny nie był obciążony. Ruchy płodu były słabe. Po porodzie oceniony na 8 pkt wg Apgar (słaba reakcja na cewnik, hipotonia); ponadto stwierdzono małą masę ciała (2120 g) i długość urodzeniową (29 cm), obwód głowy 33 cm (mikrosomia). Od urodzenia u dziecka obserwowano małą aktywność ruchową, uogólnioną wiotkość, trudności z karmieniem (brak odruchu ssania) oraz niezadowalające przyrosty masy ciała. Rozwój psychomotoryczny przebiegał ze znacznym opóźnieniem.

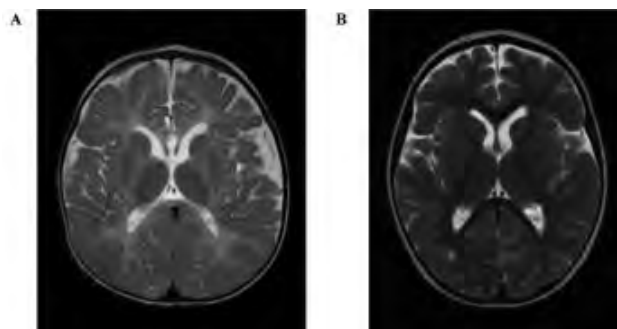
W wieku 15 miesięcy został skierowany do Kliniki Neurologii Dzieci i Młodzieży IMiD z podejrzeniem rdzeniowego zaniku mięśni. Przyjęty w stanie ogólnym dobrym. Z odchyień od stanu prawidłowego stwierdzono mikrosomiczną budowę ciała [wzrost 70 cm (–4,4 SD) masa ciała 6 kg (–4,4 SD) – odpowiednia do wzrostu, obwód głowy 44,5 cm (–2,9 SD)]. Zwracała uwagę bardzo uboga spontaniczna aktywność ruchowa, znaczne uogólnione obniżenie

napięcia mięśniowego, małe zainteresowanie otoczeniem. Narządy wewnętrzne w badaniu przedmiotowym nie wykazywały odchyżeń od stanu prawidłowego.

W badaniu neurologicznym oprócz wspomnianej znacznej wiotkości osiowej i kończyn (objaw „szmacianej lalki”) stwierdzono również niewielki oczopląs poziomo-obrotowy, okresowo zez zbieżny naprzemienny. W spoczynku widoczne były niewielkie ruchy mimowolne płasawiczko-atetotyczne w obrębie dłoni i stóp. W niepokoju chłopiec nie płakał, a jedynie tylko cicho kwilił. Na podkreślenie zasługuje fakt, że odruchy głębokie były obecne. Chłopiec zwracał uwagę na źródło światła, wodził za przedmiotem, ale prezentował słabe ruchy odwodzenia. Tarcze nerwów wzrokowych były szarawe o wyraźnych granicach i nieco asymetrycznej średnicy OP > OL. Siatkówka była dość cienka, przezierna z widocznymi naczyniami naczyniówki.

Badania dodatkowe

Rezonans magnetyczny (MRI) mózgowia wykazał hipomielinizację (mielinizacja na poziomie okresu noworodkowego) (ryc. 1). Ciało modzelowate było wąskie, niezmielinizowane. Mózg i mózdzek bez zmian ogniskowych, bez wyraźnych cech zaniku. Układ komorowy symetryczny, nieposzerzony, nieprzemieszczony. Sploty naczyniówkowe symetryczne. Przymózgowe przestrzenie płynowe nieposzerzone.



Ryc. 1. Obraz MRI mózgu pacjenta (A), w wieku 15 miesięcy w sekwencji T2, wykazujący brak mielinizacji istoty białej (jak w okresie noworodkowym), w porównaniu z obrazem prawidłowej mielinizacji (B) dla jego wieku. *Fig. 1. T2-weighted MRI image of the patient's brain (A), at the age of 15 months indicating lack of myelinisation of the white matter (resembling the image in neonatal period), in comparison to normal myelinisation (B) for his age.*

Badania potencjałów wywołanych pniowych słuchowych wykazały zapis nieprawidłowy, sugerujący obustronne zaburzenie mielinizacji na poziomie pnia mózgu. Potencjały wzrokowe wykazały zapis nieprawidłowy obustronnie z asymetrią amplitudy na niekorzyść oka lewego, natomiast parametry przewodzenia w zakresie badania nerwów obwodowych były w granicach normy.

Badanie psychologiczne wykazało znaczne, obejmujące wszystkie sfery, opóźnienie rozwoju psychoruchowego. Rozwój nie przekraczał 6. miesiąca życia (m.ż.) i był nieharmonijny – największe opóźnienie dotyczyło sfery motoryki dużej gdzie wiek rozwoju oceniono na poziomie około 2. m.ż.

W pozostałych obszarach, tj. motoryki małej, mowy oraz kontaktów społecznych rozwój nie przekraczał 4.–5. m.ż. Zwracał uwagę relatywnie lepszy potencjał umysłowy chłopca niż rozwój w sferze ruchowej.

Charakterystyka molekularna

Rozpoznanie kliniczne zweryfikowano u pacjenta badaniem molekularnym, identyfikując duplikację genu *PLP1*. Zastosowano metodę multipleksowej amplifikacji sond zależnej od ligacji (ang. *multiplex ligation probe amplification* – MPLA) wykorzystywanej w rutynowej diagnostyce PMD. Użyto komercyjnie dostępnego zestawu P022 PLP1-B1 (MRC-Holland b.v.) zawierającego sondy wiążące się do wszystkich eksonów genu *PLP1* oraz 20 dodatkowych *loci* w rejonie Xq22.2. Badanie wykazało duplikację wszystkich eksonów genu *PLP1* oraz regionów chromosomowych położonych w *locus* Xq22.2 po obu stronach genu (ryc. 2A). Obecność duplikacji zweryfikowano i określono jej zakres metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (ang. *array comparative genomic hybridization* – aCGH,) przy zastosowaniu platformy NimbleGen i płytek mikromacierzowych dla chromosomu X w formie 385K o średnim rozmieszczeniu sond co 340 bp (HG18 CHR X FT Chromosome X TilingArray; Roche NimbleGen Inc). Badanie to wykazało obecność submikroskopowej złożonej duplikacji w *locus* Xq21.33-Xq22.3 obejmującej fragment DNA o wielkości 7,73 Mb (chrX:97,522,138-105,250,566 wg NCBI36/hg18). Duplikacja miała charakter nieciągły (ryc. 2B). Punkty złamań pomiędzy poszczególnymi segmentami zlokalizowane były poza regionami kodującymi genów objętych duplikacją i w rejonach częstych wariantów liczby kopii (ang. *copy number variation* – CNV), z jednym wyjątkiem, gdy rekombinacja zaszła na obszarze genu *NXF3* (MIM 300316), który obecnie nie ma żadnych powiązań klinicznych [2].

W celu ustalenia lokalizacji duplikacji przeprowadzono hybrydyzację techniką fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (ang. *fluorescent in situ hybridization* – FISH) z zastosowaniem sondy CTD-2210J10, specyficznej dla regionu Xq22.2 obejmującej cały gen *PLP1*. Analiza jąder interfazowych i metafazowych wykazała obecność duplikacji badanego regionu u probanta w obrębie chromosomu X (ryc. 2.C).

W celu sprawdzenia czy mutacja u pacjenta ma charakter dziedziczny, czy powstała *de novo*, przeprowadzono analizę DNA matki, która wykazała nosicielstwo zidentyfikowanej u probanta duplikacji.

OMÓWIENIE

Choroba Pelizaeusa-Merzbachera jest rzadką leukodystrofią z hipomielinizacją o nieustalonej dokładnie częstości występowania. W USA szacuje się, że jest to od 1:200 000 do 1:500 000 osób, w Europie 1–9:1 000 000 [2,9]. W Czechach występowanie mutacji w genie *PLP1* zaobserwowano z częstością 1 na 90 000–10 000 urodzeń [2]. O ile jednak może to odzwierciedlać sytuację specyficzną dla tego rejonu, to sugeruje niedoszacowanie częstości występowania PMD. Wskazują na to między innymi badania Bonkowskiego i wsp. [10], w których wykazano, że PMD wydaje się być

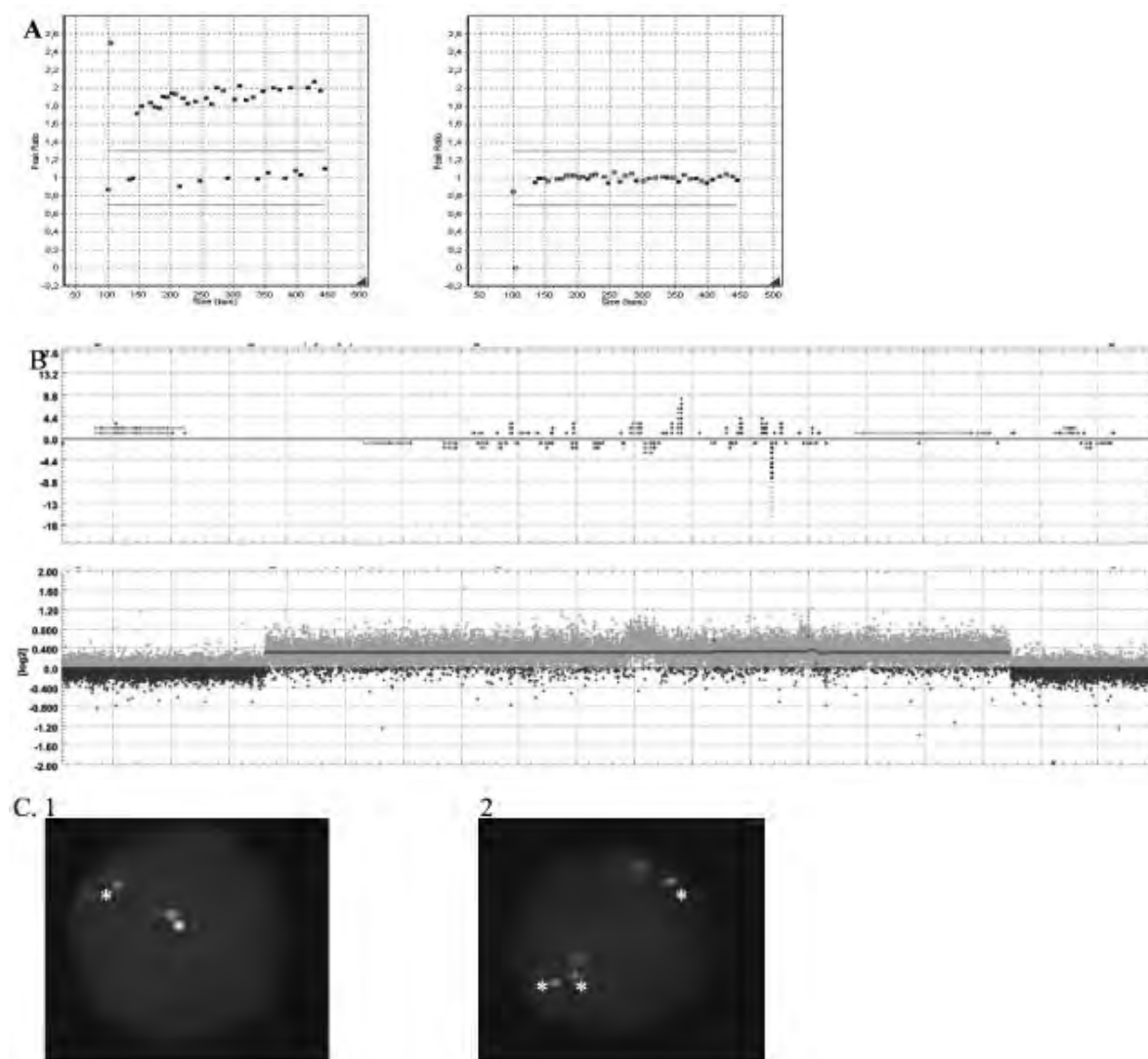
jedną z najczęstszych postaci dziedzicznych chorób istoty białej u dzieci diagnozowanych metodą neuroobrazowania. Badania przeprowadzono dla grupy pacjentów głównie rasy kaukaskiej (98%). Częstość występowania PMD określono tu na 7,4%, zaraz po leukodystrofii metachromatycznej (8,4%). Przy uwzględnieniu płci pacjentów, rozpoznanie PMD było najczęstsze i dotyczyło 13% badanych chłopców.

PMD jako najczęstsza z leukodystrofii z hipomielinizacją jest teoretycznie znana, jednak ze względu na nieswoistość objawów początkowych rzadko bywa brana pod uwagę, niekiedy nawet z wieloletnim opóźnieniem. Z analizy obserwowanej przez nas od 2007 r. grupy chorych z PMD potwierdzoną molekularnie wynika, że prawie we wszystkich przypadkach u probantów początkowo podejrzewano inne, częstsze choroby, zwłaszcza mózgowo porażenie dziecięce (dane niepublikowane).

Postać cnPMD jest najrzadsza (10–15% przypadków PMD, [9]), cechuje się oprócz wiotkości, oczopląsu, także mikrosomią płodu, a następnie dziecka (ang. *pre- i postnatal growth deficiency*) [2,3]. Według naszej oceny jest najtrudniejszą do rozpoznania formą choroby, ponieważ lista przyczyn zespołu wiotkiego dziecka jest bardzo długa. W dodatku na czele tej listy jest wiele innych, znacznie częstszych chorób [11]. U prezentowanego chorego wysunięto pierwotnie podejrzenie rdzeniowego zaniku mięśni.

Niemowlęta dotknięte PMD, ze względu na znaczną uogólnioną wiotkość, małą aktywność ruchową i związane z tym zaleganie wydzieliny w drogach oddechowych, łatwo zapadają na nawracające zapalenia płuc o ciężkim przebiegu. Mogą zginąć wskutek niewydolności oddechowej, przed przeprowadzeniem pełnej diagnostyki różnicowej, która wymaga wykonania MRI mózgu pacjenta. Obraz uogólnionej wiotkości przy zachowanych odruchach głębokich u chorego z oczopląsem, stridorem lub słabym płaczem, wsparty badaniem MRI wykazującym upośledzoną mielinizację mózgowia i ewentualnie nieprawidłowe potencjały wywołane z pnia sugerują cnPMD. Oczywiście, o ile nie jest to pierwszy przypadek w rodzinie, należy brać pod uwagę wywiad rodzinny wskazujący na sposób dziedziczenia, dla PMD recesywny sprzężony z chromosomem X. Ponieważ do dziś opisano szereg leukodystrofii z hipomielinizacją [2,3,6] jedynie identyfikacja mutacji genu *PLP1* jest badaniem rozstrzygającym.

W opisanym przypadku PMD u pacjenta spowodowana została duplikacją genu *PLP1*. Duplikacje tego genu zazwyczaj prowadzą do wystąpienia cIPMD, natomiast cnPMD w większości przypadków powodowana jest mutacjami punktowymi (najczęściej typu *missens*) [1,3]. Duplikacje obejmujące *PLP1* należą do tzw. rearanżacji niepowtarzających się (ang. *nonrecurrent*), charakteryzujących się różną wielkością i unikalnymi punktami złamań dla każdej mutacji. Pomimo to, w przypadkach cIPMD brak jest korelacji między fenotypem a zakresem duplikacji [12]. Wydaje się jednak, że duplikacje związane z cnPMD mają znacznie większy zakres, a także bardziej skomplikowaną strukturę [13]. Wielkość duplikacji może mieć również wpływ na poziom ekspresji fenotypu u kobiet nosicielek [14]. Zgodnie z danymi literaturowymi w przypadku duplikacji o wielkości poniżej 8Mb kobiety



Ryc. 2. Wyniki badania chorego z wrodzoną postacią choroby Pelizaeusa-Merzbachera pod kątem obecności duplikacji genu *PLP1* (A), jej zakresu (B) i lokalizacji na chromosomie (C).

A. Identyfikacja mutacji z zastosowaniem metody MLPA (zestaw P022-B1 *PLP1*); wykres normalizacji danych dla pacjenta. Wykazano obecność duplikacji wszystkich eksonów genu *PLP1*, oraz sond dla *locus* Xq22.2. O duplikacji fragmentów świadczy położenie reprezentujących je sond powyżej wartości progowej prawidłowej liczby kopii ($PeakRatio = 1,3$). Analizę wyników reakcji prowadzono z zastosowaniem programu GeneMarker (SoftGenetics LLC).

B. Wynik mikromacierzowej analizy chromosomu X. Wykazano duplikację obejmującą gen *PLP1* o wielkości 7.73 Mb. Oś [\log_2] reprezentuje stosunek sygnału DNA testowy/badany, podwyższenie sygnału świadczy o obecności duplikacji w materiale badanym. Analizę wyników prowadzono z zastosowaniem programu Deva v.1.0.2 (Roche NimbleGen Inc).

C. Wyniki analizy FISH z wykorzystaniem jako sondy genu *PLP1*, potwierdzający zajęcie duplikacji w obrębie chromosomu X. Typowa tandemowa duplikacja badanego obszaru widoczna w jądrach interfazowych jako „podwojony sygnał” (C1 – probant, hemizygota; C2 – matka, jeden chromosom prawidłowy drugi z duplikacją badanego regionu). Sygnały hybrydyzacyjne specyficzne dla chromosomu X oraz sonda specyficzna dla genu *PLP1*(*).

Fig. 2. The results of the analysis performed for the patient diagnosed with congenital form of PMD (cnPMD). Identification of the *PLP1* duplication (A) and characterization of its range (B) and chromosomal localization (C).

A. The results of the MLPA analysis. Identification of the duplication of all exons of the *PLP1* gene and regions in the Xq22.2 locus covered by probes in the SALSA P022-0B1 kit. Localisation of the probe points above the normal copy threshold value ($PeakRatio = 1,3$) confirms the duplication of the fragment. Analysis was performed using the GeneMarker software (SoftGenetics LLC).

B. The result of the arrayCGH for the X chromosome. Identification of the 7.73 Mb duplication covering the whole *PLP1* gene. The \log_2 scale represents the DNA patient/control signal ratio, increased signal indicate the duplication in the analysed sample. Analysis was performed using the Deva v.1.0.2 software (Roche NimbleGen Inc).

C. The FISH analysis results. Hybridization with the probe covering the whole *PLP1* gene confirms the localization of the duplication within the X chromosome. Tandem duplication is visible in the interphase nuclei as “doubled signal” (C1 – probant, hemizygous; C2 – patient’s mother). Probes specific for X chromosome and *PLP1* gene (*).

były nosicielkami bezobjawowymi, objawy stwierdzano u nosicielek duplikacji większych, ~11 Mb [13] i > 20 Mb [16]. Wysoki stopień penetracji rozległych duplikacji obejmujących gen *PLP1* u kobiet nosicielek może być wynikiem zaburzenia inaktywacji chromosomu X i/lub zmianą poziomu ekspresji genu *PLP1*. Oczywiście nie można tu wykluczać również wpływu zaburzenia ekspresji innych genów znajdujących się w obrębie zduplikowanych rejonów, aczkolwiek obecnie brak jest dowodów potwierdzających jednoznacznie taką tezę.

Fenotyp naszego pacjenta może być związany właśnie z zakresem mutacji – submikroskopową, tandemową duplikacją w regionie Xq21.33-Xq22.3 o wielkości 7.73 Mb, obejmującą nie tylko gen *PLP1*, ale także wiele innych potencjalnie chorobotwórczych genów związanych z wystąpieniem m.in. niepełnosprawności intelektualnej – *SRPX2* (MIM 300642) czy *RAB40AL* (MIM300405), a także padaczki – *PCDH19* (MIM 300460) i *SRPX2*, której dotychczas u chorego dziecka nie obserwowaliśmy, a zapis EEG był prawidłowy.

Identyfikacja duplikacji genu *PLP1* pozwoliła na jednoznaczne ustalenie rozpoznania klinicznego, a co za tym

idzie objęcie pacjenta odpowiednim leczeniem oraz właściwym postępowaniem rehabilitacyjnym. Od momentu postawienia rozpoznania klinicznego do jego potwierdzenia badaniem molekularnym stan neurologiczny pacjenta nie uległ istotnej zmianie. Chorego skierowano do poradni neurologicznej i ośrodka rehabilitacyjnego. Ustalenie, że mutacja nie miała charakteru *de novo*, lecz została odziedziczona od matki, wskazuje na konieczność objęcia poradnictwem genetycznym nie tylko jej, ale i innych spokrewnionych z nią kobiet, którym można będzie zaproponować wykonanie badania nosicielstwa mutacji, a także diagnostykę prenatalną czy preimplantacyjną (zalecono konsultację w poradni genetycznej).

Obecnie nie ma specyficznej terapii dla pacjentów z PMD. Przy braku terapii dla rodzin, w których wystąpiła choroba istotna jest możliwość wykonania badań genetycznych weryfikujących rozpoznanie kliniczne. Rodziny, dla których zostanie scharakteryzowana mutacja patogenna mogą zostać objęte poradnictwem genetycznym.

Projekt finansowany z funduszy Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, projekt NN 401130436

PIŚMIENNICTWO

- [1] Inoue K.: PLP1-related inherited dysmyelinating disorders: Pelizaeus-Merzbacher disease and spastic paraplegia type 2. *Neurogenetics* 2005; 6: 1–16.
- [2] Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), {2.07.2013}. World Wide Web URL: <http://omim.org/>.
- [3] Hobson G.M., Kamholz J.: PLP1-Related Disorders. 1999 Jun 15 [Updated 2013 Feb 28]. [w:] Pagon R.A., Adam M.P., Bird T.D., et al., (ed.): GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1182/>.
- [4] Scheffer I.E., Baraitser M., Wilson J., et al.: Pelizaeus-Merzbacher disease: classical or connatal? *Neuropediatrics* 1991; 22: 71–88.
- [5] Hudson L.D.: Pelizaeus-Merzbacher disease and spastic paraplegia type 2: two faces of myelin loss from mutations in the same gene. *J Child Neurol*. 2003; 18: 616–624.
- [6] Hobson G.M., Garbern J.Y.: Pelizaeus-Merzbacher disease, Pelizaeus-Merzbacher-like disease 1, and related hypomyelinating disorders. *Semin Neurol*. 2012; 32: 62–67.
- [7] Orthmann-Murphy J., Salsano E., Abrams C., et al.: Hereditary spastic paraplegia is a novel phenotype for GJA12/GJC2 mutations. *Brain* 2009; 132: 426–438.
- [8] Henneke M., Gegner S., Hahn A., et al.: Clinical neurophysiology in GJA12-related hypomyelination vs Pelizaeus-Merzbacher disease. *Neurology* 2010; 74: 1785–1789.
- [9] Garbern J.: Pelizaeus-Merzbacher disease. 2011 Oct, Orphanet, <http://www.orpha.net>.
- [10] Bonkowsky J.L., Nelson C., Kingston J.L., et al.: The burden of inherited leukodystrophies in children. *Neurology* 2010; 75: 718–25.
- [11] Jędrzejowska M.: Wiotkie dziecko. [w:] Hausmanowa-Petrusewicz I. (red.): Choroby nerwowo-mięśniowe. Wyd. II, Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o., Lublin 2013.
- [12] 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.
- [13] Carvalho C.M., Bartnik M., Pehlivan D., et al.: Evidence for disease penetrance relating to CNV size: Pelizaeus-Merzbacher disease in manifesting carriers with a familial 11 Mb duplication at Xq22. *Clin Genet*. 2012; 81: 532–541.
- [14] Hurst S., Garbern J., Trepanier A., et al.: Quantifying the carrier female phenotype in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Genet Med*. 2006: 371–378.
- [15] Carrozzo R., Arrigo G., Rossi E., et al.: Multiple congenital anomalies, brain hypomyelination, and ocular albinism in a female with dup(X) (pter->q24::q21.32->qter) and random X inactivation. *Am J Med Genet*. 1997; 72: 329–334.

Adres do korespondencji:

Dorota Hoffman-Zacharska, Zakład Genetyki Medycznej, Instytut Matki i Dziecka, ul. Kasprzaka 17A, 01–211 Warszawa, e-mail: dhoffman@wp.pl