

Pelizaeus-Merzbacher 병

- 임상 양상과 뇌 자기공명영상에 의해 진단된 2례 -

한림대학교 의과대학 신경과학교실 · 상애병원 신경과*

김성민 · 이병철 · 권기한 · 김상윤 · 유경호 · 정 산 · 정재우*

—Abstract—

Pelizaeus-Merzbacher Disease

:Two Cases in a Family Diagnosed by the Clinical Features and
Magnetic Resonance Imaging

Sung-Min Kim, M.D., Byung-Chul Lee, M.D., Ki-Han Kwon, M.D.
Sang-Yun Kim, M.D., Kyung-Ho Yoo, M.D., San Jung, M.D.
Jae-Woo Jung, M.D.*

Department of Neurology, Hallym University College of Medicine

*Department of Neurology, Sung-Ae Hospital**

Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD) is very rare x-linked recessive leukodystrophy, rather dysmyelinating disease due to defect of biosynthesis of proteolipid protein, a component of myelin. Its usual clinical features are stridor, pendular nystagmus, extrapyramidal sign, pyramidal sign, developmental delay and cognition deterioration. Until now PMD has not been published in our country.

A 4-year 3 month-old boy developed abnormal eye movement at 3 months of age. His psychomotor development was delayed. On our examination, definite horizontal pendular nystagmus was noted. He showed severe dysarthria, quadriparesis with generalized hyperreflexia, bilateral extensor plantar signs. All laboratory findings including cerebrospinal fluid study were normal. Brain magnetic resonance image (MRI) revealed diffuse and symmetrical white matter changes in cerebrum and cerebellum. His 23-year-old younger maternal uncle also showed similar clinical history and brain MRI findings. Although the diagnosis of PMD depended on histopathologic investigation, recently MRI can make an important contribution to the diagnosis of PMD with characteristic clinical features. So we could diagnose him and his uncle as PMD.

서 론

Pelizaeus-Merzbacher disease(PMD)는 선천적으로 중추신경계 백질의 수초 형성 부전 (dysmyelination)으로 인하여 여러 신경학적 증상을 동반하는 매우 희귀한 수단친화성 백질 이영양증(sudanophilic leukodystrophy)이다(Kolodny EH, 1993).

Pelizaeus(1885)와 Merzbacher(1910)가 X 염색체 의존으로 유전되는 이 질환을 처음 기술한 이후 1970년 Seitelberger와 Norman등은 발증 시기 및 임상 양상에 따라 전형적 형태 (classical type), 선천성 형태(connatal Seitelberger type), 이행성 형태(transitional form) 그리고 성인형(adult Lowenberg-Hill type)등의 몇몇 아형으로 분류하였다. PMD의 진단에 있어서는 이형성(metachromatic) 백질 이영양증, 부신 백질 이영양증(adrenoleukodystrophy), Krabbe병(구상세포 백질 이영양증), Cockayne 증후군 등, 유사 백질 이영양증들과의 감별이 필요한데 PMD에서는 병리학적으로 백질의 전반적인 수초 소실과 혈관을 중심으로 정상적인 수초가 불규칙하게 나타나는 "호반성(tigroid)모양"의 말수초 소전을 특징으로 한다(Allen과 Kirk, 1992). 그런데 최근에는 신경 영상 진단 기술의 발달로 침습적인 병리조직학적 검사없이 임상 소견과 뇌 자기공명영상상의 특징적인 소견만으로도 PMD를 진단할 수 있게 되었다(Journal 등, 1987; Andre 등, 1990; Scheffer 등, 1991; Trobe 등, 1991).

본 저자 등은 4세 남아와 외삼촌에서 발병하여 X 염색체 열성으로 유전되고(Fig. 1) 임상적으로 정신, 발육 지체 및 뚜렷한 진자양 안전이 있으면서 뇌 자기공명영상에서 백질의 괴질적 U 섬유까지 침범하는 광범위한 말수초 병변이 관찰되어 PMD로 진단할 수 있었던 2례를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증례 1

만 4년 3개월된 남자 환자가 출생 후부터 지속되어 온 발육 지체를 주소로 한림의대부속 한강성심병원 신경과를 내원하였다. 환아는 첫 아이로 만삭, 제왕절개 수술로 출생하였으며 출생시 체중은 3.85 Kg로 건강

하였다고 한다. 출생 후 3개월 때 수행 안구진탕이 처음으로 관찰되었으며, 환아는 목을 가늘다든지 앞치 는 행동이 다른 정상 아이들보다 대개 2개월정도 더디게 나타났고 생후 1년이 지나도록 말을 못하고 전혀 서지도 못하는 등의 발육 지체를 보였다. 당시 모 대학병원 재활의학과를 방문하여 뇌전산화 단층 촬영 및 뇌파를 시행하였으나 특이한 이상 소견 없었다 하며 뇌성 마비 진단하에 단지 물리치료만 계속 받아왔다고 하였다. 이 후 환아는 생후 3년이 지나서 소 대 변을 가렸고 생후 4년이 지나도록 혼자 앉지도 못하고 가까스로 걸 정도이며 부모와만 간단한 언어로 부분적인 의사소통만 될 뿐 부모 아닌 타인과는 거의 불가능하였다.

내원 당시 환아의 의식은 명료하였으며 두위는 49 cm(25 percentile), 흉위는 54 cm (75 percentile), 키는 100 cm(25-50 percentile), 체중은 54.5 cm(25 percentile) 이었다. 피부의 긴장감(turgor)은 정상이었고 색조 변화나 각 사지의 형태학적 기형도 없었다. 신경학적 검사상 환아의 발음이 불분명하여 무슨 소리를 하는지 알아듣기 힘들 정도였으나 연하곤란은 없었다. 양안에서 특징적 진자양 안전이 뚜렷이 관찰되었고 안저 검사상 시신경 위축이 관찰되었으나 망막 병변은 없었고 그의 다른 뇌신경 장애는 없었다. 환아는 전반적으로 근긴장 이상(dystonia)의 자세를 취하고 있었으며 근력은 상지에서 Grade IV, 하지에서는 Grade I 정도였다. 운동조정곤란(dysmetria), 기도진전(intention tremor)등의 징후는 운동 마비 자체때문에 정확히 평가됨이 안되나 몸통운동실조(trunkal ataxia)는 뚜렷하지 않았다. 전반적 심부 건반사의 항진과 Babinski징후가 양측에서 관찰되었다. 검사실 소견상 혈청 cortisol 치, 24 시간 노 17-ketosteroid 및 17-hydroxycorticosteroid 치, 혈청 very long chain fatty acid 치는 정상 범위였고 뇨에서 이형성 과립(metachromic granule)은 발견되지 않았다. 복부 초음파 시행하였으나 정상이었고 뇌 척수액 검사 역시 정상이었다. 전기생리학적 검사에서 상하지의 모든 운동 및 감각전도속도는 정상이었으나 창각 뇌간 유발전위 검사에서 양측 모두 wave I을 제외한 다른 wave의 형성이 없었고 정중신경 및 후경골 신경 감각유발전위 검사에서도 cortical wave의 형성이 관찰되지 않았다(Fig. 2). 뇌 자기공명 T1 강조 영상에서는 신호의 변화가 뚜렷하지 않았으나 T2 강

조 영상상 대뇌와 소뇌에서 피질하 U 섬유까지 포함한 모든 백질의 현저한 신호증가가 관찰되었다(Fig. 3, 4).

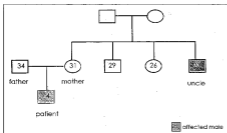


Fig. 1. Family pedigree

증례 2

환아의 두 외삼촌 중에서 둘째로 출생 당시부터 걸음치 못하였고 발육성장이 느리고 보행 장애 등의 증상이 있었다 한다. 모 대학병원 신경외과에서 역시 뇌성마비 진단하여 후색 신경근 절단술(posterior column rhizotomy)까지 받았으나 특별한 증상의 호전없이 임상 생활 상태로 지내왔으며 지능저하로 정상적 학교 교육을 전혀 받지 못했다. 현재 23세 임에도 불구하고 키는 140 cm, 체중은 30 Kg로 약액질(cach-exic) 모양이었다. 신경학적 검사 상 수평 전자양 안전을 명확히 관찰할 수 있었으나 발증시기는 확실히 알 수 없었다. 구음장애 및 연하 곤란이 심하였으며 간단한 단어로 극히 일부분만 의사 소통이 될 뿐이었다.

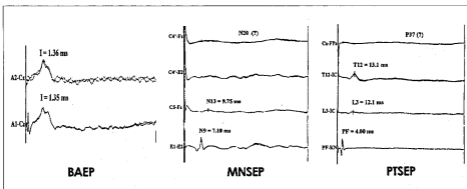


Fig. 2. Normal absolute latencies of wave I, but no wave II and V on bilateral BAEP pathways to 100 dB rarefaction monoaural click stimuli. No cortical waves on bilateral median nerve SEP and posterior tibial nerve SEP pathways, right side.

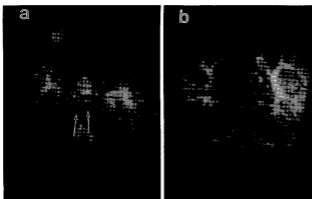


Fig. 3. Brain MRI findings of the 4-year old patient. T2-weighted (TR 2500 ms, TE 90 ms) axial (a) and coronal (b) image shows diffuse high intensity signal from white matter of the cerebral and cerebellar hemisphere (arrow head) and corticospinal tract (arrow).

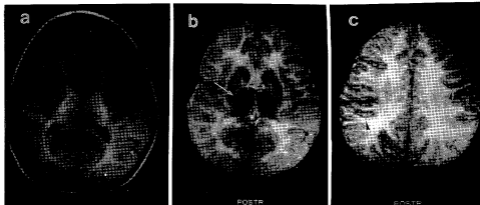


Fig. 4. Brain MRI findings of the 4-year old patient. T1-weighted (TR 600 ms, TE 25 ms) axial (a) image shows no abnormal findings, but extensively diffuse high intensity signal from the white matter of cerebral hemispheres with involvement of posterior limb of the internal capsule (arrow) (b) and subcortical u fibers (arrow head) (c).

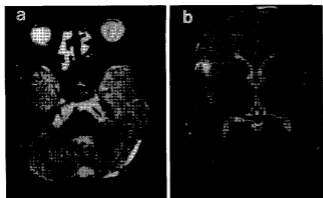


Fig. 5. Brain MRI findings of the 23-year old younger maternal uncle. Marked low intensity signal from bilateral basal ganglia and diffuse high intensity signal from white matter of bilateral cerebral hemisphere on T2-weighted axial image (a, b).

전신은 경직된 상태로 근긴장 이상 자세를 보였으며 심부 건반사의 전반적 증가 및 extensor plantar reflex가 관찰되었다. 뇌 자기공명 T1 강조 영상에서 경한 전반적 뇌위축과 T2 강조 영상 상 대뇌 반구의 백질에 신호가 증가된 부위가 관찰되었다 (Fig. 5).

고 찰

PMD는 중추 신경계의 백질에서 수초의 구성 성분 중의 하나인 proteolipid 또는 그 자체의 apoprotein 인 proteolipid protein (PLP) 합성 장애에 의한 수초 형성 부전으로 초래되는 백질 이상증이다. 이는 PLP

유전자의 결실 (deletion) 또는 치환 (substitution) 등의 돌연변이에 의한 것으로 알려져 있는데 (Koeppen 등, 1987 ; Raskind 등, 1991 ; Pratt 등, 1991 ; Doll 등, 1992 ; Strautnieks 등, 1992) X염색체에 이 유전자가 존재하기 때문에 X염색체 의존성으로 유전된다. 따라서 남자에서 발생하며 부모중 모계 집안 쪽의 남자에서 역시 같은 질환을 갖는 가족력이 있는 것이 특징이다. 그러나 아형에 따라 선천성 PMD에서는 상염색체 열성 그리고 성인형 PMD에서 상염색체 우성으로 유전되는 경우도 있어 PMD의 유전양상을 단지 X염색체 의존으로 단정짓기 어렵다. PMD의 임상 증상은 수초 결핍 정도, 즉 PLP 형성 정도에 따라

Table 1.

	Krabbe	Metachromatic leukodystrophy	spongy degeneration	PMD	ALD
Onset	3-6months	1-2years	0-4months	6-24months	4-8Years
Progression	Rapid	Slow	Rapid	Slow	Rapid
Genetic	AR	AR	AR	X-linked R	X-linked R
Seizures	Tonic spasm	Rare	Uncommon	Late	Rare, late
Eye	Optic atrophy	Optic atrophy	Optic atrophy blindness	Slow optic atrophy	Cortical blindness
Neurologics signs	Spastic paresis Head retraction Bulbar palsy Dementia	Ataxia Upper and Lower motor neuron signs	Hypotonia Spastic diplegia Decerebrate rigidity	Pendular nystagmus Titubation Spastic diplegia Dementia	Spastic paralysis Dementia Pseudobulbar palsy
Blood	Normal	Normal	Normal	Normal	Cortisol ↓
Urine	Normal	Metachromatic bodies	Normal	Normal	Normal
CSF	Protein ↑	Normal or Protein ↓	Pressure ↑ Normal or	Normal Protein ↓	Normal Normal or
Biopsy	Brain	Sural nerve	Brain		Brain Adrenal gland
X-ray		Nonfilling of gall bladder	Suture separation		

PMD : Pelizaeus-Merzhaeher disease, ALD : Adrenoleukodystrophy, AR : Autosomal Recessive.

임상 양상이 결정되는 것으로 추측되는데, PLP가 전혀 형성이 안되면 신경학적 증상이 보다 초기에 발생되고 중한 경과를 취하는 반면 PLP가 어느 정도 형성되면 증상도 늦게 나타나고 만성적 경과를 취하게 된다. 이때문에 선천성 형태, 전형적 형태로 크게 대별할 수 있는데(Seitelberger F, 1970 ; Van der Knaap과 Valk, 1989 ; Scheffer 등, 1990) 선천성 형태는 신생아기 또는 초기 유아기에 발생하여 진행이 빨라 10세 전에 사망하며 전형적 형태의 경우는 대략 생후 2개월에서 24개월 사이에 주로 발병하여 완만한 진행 경과를 한다.

임상 증상으로는 천명(stridor), 진자양 안진, 발육장애 또는 퇴행, 단철적 언어(scanning speech), 운동실조, 기도진전동의 소어 및 주체로 징후 그리고 무정위 운동(athetosis), 티크(tic)와 같은 연속(twitching) 등의 불수의 운동이 나타나며 대개 20세 전후에 사망한다.

PMD의 임상 증상 중 가장 초기에 발견되는 증상은 천명으로 생 후 6주 이내 부터 나타 나는데(Feldman 등, 1990) 이는 고위 운동 신경원(upper motor ne-

uron) 또는 상부뇌간(upper brainstem)의 결손 때문인 것으로 여겨진다(Feldman 등, 1990). 심한 경우에는 흉골 상부 또는 흉골 하부의 결속(retraction)이 발생하여 외과적 처치가 요구될 때도 있으나 본 증례와 같이 나타나지는 않는 경우도 있다. 그러나 무엇보다도 PMD의 가장 큰 임상적 특징은 안구진탕 특히 진자양 안진인데 다른 백질 이영양증에서는 거의 나타나지 않으므로 감별진단에 매우 중요한 소견이라 할 수 있다(Trobe 등, 1991). 간혹 Cockayne 증후군에서도 진자양 안진이 나타날 수 있는데 임상적으로 Cockayne 증후군에서는 다발성 신체 이형증(dysmorphism)과 뇌의 기저핵에 석회화 소견이 관찰 된다는 점에서 PMD와 감별이 가능하다. 안진은 대개 수직 또는 수평 진자양 안진(elliptical pendular 또는 upbeat nystagmus) 양상으로 생후 6개월에서 4세 사이에 나타나는데 때로 육안으로 확인하기 힘들 정도로 미세한 경우 Magnetic search-coil oculography가 이용되기도 한다(Trobe 등, 1991). 안진의 발생은 뇌간-소뇌의 연결 또는 복측 피개 경로(ventral tegmental pathway)의 차단에 의해 발생

하는 것으로 추측된다 (Trobe 등, 1991). 또한 PMD가 산재성으로 발생하는 경우 선천성 안진 (congenital nystagmus) 또는 침두 연축 (spasmus nutans)으로 오인할 수 있는데, 선천성 안진은 양안성 진자양안진 또는 격동 안진 (jerky nystagmus)의 양상을 보이며 순수한 수직 안진은 드물다. 또한 다른 동반된 신경학적 증상이 없다는 것이 다르며 침두연축인 경우에는 진자양안진(대개는 수평), 침두 (head nodding), 사경 (torticollis)의 삼징후를 보이므로 이 역시 커다란 차이가 있다.

한편 PMD의 진단에 있어서는 이와 유사한 백질 이영양증과의 감별 진단이 쉽지 않은데 종래에는 고식적으로 생화학적 검사소견과 병리적 소견에 의존해 왔다. 백질 이영양증은 어느 한 질병의 항목이라기 보다는 뇌의 백질에 전반적인 말초 초 현상을 보이는 병변을 총칭하는 용어로 원인이 다양하며 임상적, 병리학적, 유전학적, 그리고 생화학적 항목에 따라 다양하게 분류될 수 있다. 이러한 범주에 속하는 질환으로는 부신 백질 이영양증 (ALD), Krabbe 병 (구상세포 백질이영양증, GLD), Pelizaeus-Merzbacher 병, Cockayne 증후군, 이영성 백질 이영양증 (MLD), 해면성 변성 (spongy degeneration) 등이 있다. 이 중 GLD, MLD는 상염색체 열성으로 유전되는 리소솜 축적 질환 (lysosomal storage disease)에 속하며 각각 galactocerebroside beta cerebrosidease, aryl sulfatase A의 결핍으로 인한 galactocerebroside, cerebroside sulphate의 대사 장애로 중추 또는 말초 신경세포에 축적되어 수초 소실을 초래하게 된다. 병리학적 소견상 각막 구상 세포 (globoid cell)의 출현, 산성 pH에서 cresyl violet 염색시 이영성 축적물의 확인으로 진단이 가능하다. 해면성 변성 역시 상염색체 열성으로 유전되고 정확한 원인은 아직 밝혀져 있지 않으나 비정상적인 물질의 축적에 의한 것으로 추측되고 있으며 병리학적 검사상 중추신경조직에서 공포형성이 관찰된다. PMD 외에 X염색체 의존으로 유전되는 백질 이영양증으로는 ALD가 있는데 이는 aryl CoA synthetase의 결손으로 백질에 saturated unbranched very long chain fatty acid, 특히 hexacosanoate가 축적되며 부신 기능 부전 증상 및 검사실 소견, 그리고 부신 생검상 부신피질에서 특징적인 결정 모양의 붕괴체 (crystalloid inclusion) 확인 등으로 감별이 된다. PMD는 Cockayne 증후군과

함께 병리 검사상 미량의 수초 변성 산물이 sudan에 친화성을 보여 수단 친화성 백질 이영양증 (sudanophilic leukodystrophy)이라고 하는데 PMD 뿐만 아니라 Cockayne 증후군에서도 "호반성" 모양의 말초 수초와 현상이 관찰되기 때문에 병리 소견만으로는 감별하기 어려울 때가 있다. 그러나 Cockayne 증후군은 상염색체 열성으로 유전되는 것으로 추측되며 임상 증상도 PMD와는 전혀 다르다.

뇌간 청각 유발전위검사등의 전기생리학적 검사에 진단에 도움이 된다는 보고 (Garg 등, 1983; Markand 등, 1982)도 있으나 각 질환에 대한 특이 소견이 없어 감별 진단에는 큰 도움은 되지 못한다. 그러나 최근 뇌 자기공명영상의 출현으로 침습적인 병리조직학적 검사없이도 감별 진단에 중요한 정보를 제공하기 때문에 임상 소견으로도 진단이 가능하게 되었다 (Journel 등, 1989; Trobe 등, 1991). 이는 뇌 자기공명영상이 병변의 병리적 소견을 잘 반영하기 때문인데 ADL에서는 시각 및 청각회로를 잘 침범하기 때문에 T2 강조 영상상 주로 두정-후두엽에 신호 증가가 관찰되고, 한편 MLD에서는 T2 강조 영상상 비정상적 신호 증가가 뇌실 주위와 피질하 백질 전반에서 나타나며 내포 (internal capsule) 및 피질 척수로에서도 관찰되나 초기에는 피질하 U 섬유는 보존된다. GLD에서도 역시 T2 강조 영상상 뇌실 주위 및 centrum semiovale에 신호 증가가 보이나 피질하 U 섬유 및 소뇌 반구는 정상이다. 반면 PMD에서는 신호 증가가 대뇌 및 소뇌의 모든 백질에서 나타나며 피질하 U 섬유까지 침범된다 (Penner 등, 1987; Andre 등, 1990; Demaerel 등, 1991). 특히 선천성 형태에서 뚜렷한 소견이지만 조직병리 검사상 모든 백질에서 수초 형성의 부전과 뇌 자기공명 T2 강조 영상상 모든 백질에서의 신호증강을 연관시킬때 뇌 자기공명영상이 PMD의 병리조직학적 소견을 잘 반영해 주고 있음을 알 수 있다 (Van der Fnaap과 Valk, 1989; Caro와 Marks, 1990). 때로는 뇌 자기공명 T2 강조 영상에서 고신호증강의 백질내에 정상 신호의 구역이 섬모양으로 여기저기서 나타나는, 마치 "호반성" 모양과 유사한 소견을 보일 때도 있다 (Caro와 Marks, 1990). 그런데 한가지 주의해야 할 사실은 소아, 특히 18개월 이전에서는 백질의 수초화가 신속하게 진행하기 때문에 정상적인 뇌 자기공명영상 소견이 시기별로 차이가 난다는 것이다. 특히 미성숙 백질

이나 병적인 백질 모두 T1 강조 영상에서는 저신호, T2 강조 영상에서는 고신호로 나타나기 때문에 이를 감별하기 위해서는 각 시기별로 수초화 되는 부위를 잘 염두에 두어야한다. 수초화는 태생 5 개월 때부터 시작해서 출생시기에는 상소뇌각(superior cerebellar peduncle), 내측종속(medial longitudinal fasciculus), 내측용대(medial lemniscus), 담창구(globus pallidus), 시상(thalamus)의 복측핵(ventral nucleus), 내포후지(posterior limb of the internal capsule), 생 후 3 개월 때에는 중소뇌각, 외측용대(lateral lemniscus), 시상-후두 시방선(optic radiation), 렌즈핵의 섬유(fibers of the lenticular nucleus) 그리고 생 후 5 개월 때에는 내포전지(anterior limb of the internal capsule), 반구간 연합섬유(interhemispheric association fiber) 등이 수초화 된다. 이러한 순서때문에 병이 어느 시기에 시작하느냐에 따라 나타나는 신경학적 증상에도 차이가 나는 것으로 추측된다(Andre 등, 1990). 이와같이 뇌 자기공명영상 상 백질 이영양증끼리 어느정도 구별되는 소견이 있지만 특이 소견은 아니기 때문에 뇌 자기공명영상 소견만으로 진단 또는 감별 진단하기는 힘들며 임상 소견과 종합하므로써 올바른 진단이 가능하다. 본 중례의 경우 X 염색체 열성으로 유전되는 가족력이 있고, 임상 소견 상 특이적인 진차양양진이 관찰되며, 검사실 소견 상 특별한 생화학적 이상 소견이 없고, 뇌 자기공명 영상에서 모든 백질을 넓게 침범한 소견등을 종합할 때 PMD로 진단하는데 별 어려움이 없다. 아직까지는 이에 대한 특별한 치료가 없으며 예후는 이미 언급했듯이 선천성 형태인 경우 10세 이전에, 전형적 형태인 경우 20-30대에 사망한다. PMD는 대부분 X염색체 열성으로 유전되기 때문에 딸들에게서 보유자가 될 확률은 50%이고 아들은 정상일 가능성이 50%, PMD일 가능성이 50%이다(Feldman 등, 1990). 따라서 유전 상담이 중요한데 최근에는 분자생물학적 방법을 이용하여 개체로부터 PLP유전자 이상을 찾아내어 진단 뿐아니라 보유자 색출 및 출생전 진단에 이용하려는 노력이 시도되고 있다(Strautnieks 등, 1992).

REFERENCES

Andre M, Monin P, Moret C, Braun M, Picard L

- (1990) : *Pelizaeus-Merzbacher disease : contribution of magnetic resonance imaging to an early diagnosis*. *J Neuroradiol* 17:216-21
- Apkarian P, Koetsveld-Baart JC, Barth PG (1993) : *Visual potential characteristics and early diagnosis of Pelizaeus-Merzbacher disease*. *Arch Neurol* 50:981-5
- Allen IV, Kirk J (1992) : *Demyelinating disease In Adams JH, Duchen LW Eds, Greenfield's neuropathology, 5th edition, London, Edward Arnold Co, pp 501-502*
- Caro PA, Marks HG (1990) : *Magnetic resonance imaging and computed tomography in Pelizaeus-Merzbacher disease*. *MRI* 8:791-6
- Demaerel P, Faubert C, Wilms G, Casser P, Piepgras U, Baert AL (1991) : *MR findings in leukodystrophy*. *Neuroradiology* 33:368-71
- Doll R, Natowicz MR, Schiffmann R, Smith FI (1992) : *Molecular diagnostics for myelin proteolipid protein gene mutations in Pelizaeus-Merzbacher disease*. *Am J Hum Genet* 51:161-9
- Feldman JL, Kearns DB, Seid AB, Pransky SM, Jones MC (1990) : *The otolaryngologic manifestations of Pelizaeus-Merzbacher disease*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116:613-6
- Garg BP, Markand ON, DeMyer WE (1983) : *Usefulness of BAER studies in the early diagnosis of Pelizaeus-Merzbacher disease*. *Neurology* 33:955-6
- Journel H, Roussey M, Gandon Y, Allaire C, Carsin M, le Marec B (1987) : *Magnetic resonance imaging in Pelizaeus-Merzbacher disease*. *Neuroradiology* 29:403-5
- Koepfen AH, Ronca NA, Greenfield EA, Hans MB (1987) : *Defective biosynthesis of proteolipid protein in Pelizaeus-Merzbacher disease*. *Ann Neurol* 21:159-70
- Kolodny EH (1993) : *Dysmyelinating and demyelinating conditions in infancy*. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 6:379-86
- Markand ON, Garg BP, DeMyer WE, Warren C, Worth RM (1982) : *Brainstem auditory, visual and somatosensory evoked potentials in leukodystrophies*. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 54:39-48
- Penner MW, Li KC, Gebarski SS, Allen RJ (1987) :

- MR imaging of Pelizaeus-Merzbacher disease. J Comput Assist Tomogr 11(4):591-3*
- Pratt VM, Ttofatter JA, Schinzel A, Dlouhy SR, Conneally PM, Hodes ME (1991) : A new mutation in the proteolipid protein (PLP) gene in a german family with Pelizaeus-Merzbacher disease. *Am J Med Genet 38:136-9*
- Raskind WH, Williams CA, Hudson LD, Bird TD (1991) : Complete deletion of the proteolipid protein gene(PLP) in a family with X-linked Pelizaeus-Merzbacher disease. *Am J Hum Genet 49:1355-60*
- Scheffer IE, Baraitser M, Wilson J, Harding B, Kendall B, Brett EM (1991) : Pelizaeus-Merzbacher disease : classical or connatal ? *Neuropediatrics 22:71-8*
- Seitelberger F (1970) : Pelizaeus-Merzbacher disease. In Vinken PJ, Bruyn GW Eds. *Handbook of clinical neurology. Vol 10 (Leucodystrophies and poliodystrophies)*. North Holland Co. PP 150-202
- Strautnieks S, Rutland P, Winter RM, Baraitser M, Malcolm S (1992) : Pelizaeus-Merzbacher disease : detection of mutations Thr181DPro and Leu223DPro in the proteolipid protein gene, and prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet 51:871-8*
- Trobe JD, Sharpe JA, Hirsch DK, Gebarski SS (1991) : Nystagmus of Pelizaeus-Merzbacher disease, a magnetic search-coil study. *Arch Neurol 48:87-91*
- Van der Knaap MS, Valk J (1989) : The reflection of histology in MR imaging of Pelizaeus-Merzbacher disease. *AJNR 10:99-103*