

University of Texas Rio Grande Valley

ScholarWorks @ UTRGV

---

Psychological Science Faculty Publications and Presentations

College of Liberal Arts

---

2004

## Caracterización de la ceroidolipofuscinosis en niños venezolanos [Characterization of neuronal ceroid lipofuscinosis in Venezuelan children]

Joaquín A. Peña

Cecilia Montiel-Nava

*The University of Texas Rio Grande Valley*, [cecilia.montielnava@utrgv.edu](mailto:cecilia.montielnava@utrgv.edu)

W. Delgado

M. L. Hernández

J. J. Cardozo

*See next page for additional authors*

Follow this and additional works at: [https://scholarworks.utrgv.edu/psy\\_fac](https://scholarworks.utrgv.edu/psy_fac)



Part of the [Child Psychology Commons](#)

---

### Recommended Citation

Peña, J. A., Montiel-Nava, C., Delgado, W., Hernández, M. L., Cardozo, J. J., Mora, E., & Soto-Faneite, L. (2004). Caracterización de la ceroidolipofuscinosis en niños venezolanos [Characterization of neuronal ceroid lipofuscinosis in Venezuelan children]. *Revista de neurologia*, 38(1), 42–48, <https://doi.org/10.33588/rn.3801.2003300>.

This Article is brought to you for free and open access by the College of Liberal Arts at ScholarWorks @ UTRGV. It has been accepted for inclusion in Psychological Science Faculty Publications and Presentations by an authorized administrator of ScholarWorks @ UTRGV. For more information, please contact [justin.white@utrgv.edu](mailto:justin.white@utrgv.edu), [william.flores01@utrgv.edu](mailto:william.flores01@utrgv.edu).

---

**Authors**

Joaquín A. Peña, Cecilia Montiel-Nava, W. Delgado, M. L. Hernández, J. J. Cardozo, E. Mora, and L. Soto-Faneite

# Caracterización de la ceroidlipofuscinosis en niños venezolanos

J.A. Peña<sup>a</sup>, C. Montiel-Nava<sup>a</sup>, W. Delgado<sup>b</sup>, M.L. Hernández<sup>b</sup>,  
J.J. Cardozo<sup>a</sup>, E. Mora<sup>c</sup>, L. Soto-Faneite<sup>c</sup>

## CHARACTERIZATION OF NEURONAL CEROID-LIPOFUSCINOSIS IN VENEZUELAN CHILDREN

**Summary.** Introduction. Neuronal ceroid-lipofuscinosis (NCL), represents a group of inherited neurodegenerative disorders. Based on the age of the patient at onset, clinical course and ultrastructural morphology it has been identified three clinical types for the pediatric group: 1) Infantile NCL (INCL); 2) Late infantile NCL (LINCL); and 3) Juvenile NCL (JNCL). Other variants or atypical forms represent around 20% of the NCL in different populations. Genetic advances have made possible a better characterization, diagnostic and classification of these disorders. Case reports. We present the clinical, neurophysiological, neuroradiological, and morphological data from 6 patients with NCL, who were assessed at the pediatric neurology department of the Hospital Universitario de Maracaibo during a ten years period (1993-2003). All 6 cases corresponded with the late infantile form. Age of onset ranged from 2 to 5 years. For most of the patients initial symptoms included seizures, psychomotor delay, accompanied by macular degeneration and optic atrophy. The EEG was characterized by high voltage spikes elicited by low frequency photic stimulation, in 5 cases. Neuroimaging findings were characteristic of the late infantile form of the NCL. In three patients a decreased intensity of signal was seen in the thalami and putamine on T<sub>2</sub>-weighted images. The ultrastructural examination of the samples obtained thru a biopsy showed curvilinear bodies in all patients. Conclusion. There is not epidemiological data of the NCL in Venezuela; it is presumed the presence of clinical forms and variants in the pediatric group. This first study could contribute to the knowledge and a better research of this group of disorders in our population. [REV NEUROL 2004; 38: 42-8]

**Key words.** Batten disease. Neurodegenerative disorders. Neuronal ceroid-lipofuscinosis.

## INTRODUCCIÓN

La ceroidlipofuscinosis neuronal (CLN) representa un grupo de trastornos hereditarios, progresivos en niños y adultos, caracterizados morfológicamente por dos procesos: sobrecarga de lipopigmentos autofluorescentes en varios tipos celulares y pérdida de células, especialmente en la corteza cerebral [1]. Las características clínicas de estos trastornos comprenden la aparición de convulsiones, la regresión psicomotora y la pérdida visual, con edades y comienzo diferente para cada tipo de CLN. El tratamiento disponible actualmente consiste en el manejo de los síntomas, y los pacientes progresan hacia el estado vegetativo y el fallecimiento [2]. Si bien no existen datos epidemiológicos mundiales, se ha observado una alta incidencia de CLN en los países norteamericanos [3]. Para todas las formas infantiles, se ha informado de una frecuencia de 1,2 por 100.000 nacidos vivos, pero formas clínicamente diferentes pueden darse con frecuencias diferentes en regiones diversas.

Con el microscopio de luz, todas las CLN presentan lipopigmentos con tinción característica similar al ceroid, que aparece en condiciones tales como la cirrosis hepática, y lipofuscina, un pigmento que normalmente se acumula a una edad avanzada. Desde el punto de vista ultraestructural, estos lipopigmentos se presentan como depósitos granulares osmiófilos, como cuerpos curvilíneos o como estructuras en huella dactilar, objetivados en los linfocitos circulantes y en las biopsias de piel o músculo.

En función de la edad de comienzo, el curso clínico y la morfología ultraestructural, las CLN se han clasificado en cuatro tipos principales:

1. *CLN infantil* (INCL, enfermedad de Haltia-Santavuori, CLN1), hallada predominantemente en Finlandia.
2. *CLN infantil tardía* (LINCL, enfermedad de Jansky-Bielschowsky, CLN2).
3. *CLN juvenil* (JNCL, enfermedad de Batten, enfermedad de Spielmeyer-Vogt-Sjorgen, CLN3).
4. *CLN del adulto* (ANCL, enfermedad de Kufs) [1,3-7].

Esta clasificación tradicional y sencilla se ha confundido con la descripción de las variantes o formas atípicas, que exhiben síntomas clínicos o rasgos patológicos diferentes y representan alrededor de un 20% de las CLN en diferentes poblaciones, generalmente distribuidas entre los grupos infantil tardío y juvenil. Se han descrito dos variantes de la forma infantil tardía (vLINCL): la variante finlandesa (CLN5) [5,7] y la variante CLN6 [8,9]. Hay otra variante conocida como CLN8, epilepsia noruega o epilepsia progresiva con retardo mental (EPMR) [10]. Los casos de la variante turca infantil tardía pueden representar variantes de la EPMR.

El estudio de la CLN puede orientarse tomando como referencias para su identificación sus manifestaciones clínicas, su neurofisiología, la neuroimagen o su caracterización genética. A continuación, se describe cada uno de estos componentes.

### Manifestaciones clínicas

Los rasgos clínicos de la CLN comprenden varios tipos de convulsiones, mioclonías, ataxia, síntomas mentales y degeneración retiniana. En la forma infantil, estos síntomas pueden aparecer desde los 8 a los 18 meses, tras un período de desarrollo temprano normal. Todas las adquisiciones se pierden rápidamente con hipotonía, ataxia y pérdida visual. Antes de los 2 años, suelen aparecer las mioclonías y, poco tiempo después, los pacientes entran en estado de decorticación y fallecen pasados algunos años. Los síntomas iniciales de la forma infantil tardía de CLN aparecen entre los 2 y

Recibido: 10.06.03. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 10.11.03.

<sup>a</sup> Posgrado de Neurología Pediátrica. <sup>b</sup> Unidad de Genética Médica. <sup>c</sup> Posgrado de Radiología. Hospital Universitario de Maracaibo. Facultad de Medicina-La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

Correspondencia: Dr. Joaquín A. Peña. Posgrado de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario de Maracaibo. Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela. Fax: + 5 861 492 186. E-mail: jokar1@telcel.net.ve

Los resultados de este trabajo se presentaron parcialmente en las Jornadas 'Lipofuscinosis Neuronal Ceroida y otras Enfermedades Genéticas de Ate-soramiento Lisosomal', celebradas en Córdoba (Argentina) del 18 al 20 de septiembre de 2003.

© 2004, REVISTA DE NEUROLOGÍA

**Tabla I.** Aspectos genéticos de la lipofuscinosis.

	Epónimo	Nombre del gen	Producto genético	Cromosoma
Infantil	Santavuouri-Haltia-Hagberg	<i>CLN-1</i>	Tioesterasa proteínopalmitoil-1	1p32
Infantil tardía clásica	Jansky-Bielschowsky	<i>CLN-2</i>	Tripeptidil-peptidasa	11p15
Variante infantil tardía finlandesa		<i>CLN-5</i>	Proteína de la membrana lisosómica	13q22
Variante infantil tardía		<i>CLN-6</i>	Proteína de la membrana lisosómica	15q21-q23
Variante infantil tardía turca		<i>CLN-7</i>		
Juvenil	Batten-Vogt-Spielmeyer	<i>CLN-3</i>	Proteína de la membrana lisosómica	16p12
Adulto		<i>CLN-4</i>		Desconocido
Epilepsia del norte (EPRMR)		<i>CLN-8</i>	Proteína transmembrana	8p22-ter

los 4 años de edad tras un desarrollo psicomotor inicialmente normal. La primera manifestación del trastorno la constituyen, habitualmente, las convulsiones, que se tornan rápidamente frecuentes y tienden a ser incontrolables. Se expresan como crisis generalizadas tonicoclónicas, mioclónicas, atónicas o ausencias atípicas. En poco tiempo se acompañan de sacudidas mioclónicas, y las mioclonías se inducen frecuentemente o se refuerzan por estímulos sensoriales, movimientos voluntarios o la emoción. Posteriormente, se instauran torpeza progresiva, temblor y disartria, seguidos de la pérdida de la habilidad para hablar o caminar. A los 4 años, los niños presentan pérdida visual progresiva, espasticidad generalizada y contracturas en flexión de los miembros. El siguiente estadio del trastorno se marca por regresión mental grave, falta de respuesta a los estímulos visuales e incremento de la espasticidad hasta alcanzar una tetraparesia espástica [1,11].

Los subtipos variantes de la forma infantil tardía se caracterizan por una edad de comienzo más demorado; además, en los pacientes con la forma clásica, el fallecimiento acaece al final de la primera década o en el inicio de la segunda, mientras que los niños con la forma variante fallecen en la mitad de la segunda década.

### Neurofisiología

Los hallazgos electrofisiológicos son de gran importancia diagnóstica en la CLN. El electroencefalograma (EEG), habitualmente desorganizado, muestra descargas de punta-onda y polipuntas difusas. Aparte de estas alteraciones epileptiformes que testimonian el trastorno convulsivo, es característica la respuesta a la fotoestimulación a bajas frecuencias (1-4 por segundo): cada destello evoca en las derivaciones occipitales un complejo amplio de 200-500 mV, al que le sigue una onda lenta que representa los componentes tempranos del potencial evocado visual (PEV). Asimismo, el electroretinograma (ERG) y los PEV suelen mostrar respuestas anormales dentro del primer año posterior al inicio de los síntomas, y finalmente se abolen, debido a la pérdida de conos y bastones [12-14].

### Genética

La CLN representa el grupo más común de trastornos neurodegenerativos autosómicos recesivos progresivos en la infancia y, por

ello, se han dirigido grandes esfuerzos en la búsqueda de los defectos genéticos de sus diversas formas clínicas. Los avances en la genética molecular han permitido la identificación del gen y de su producto genético en algunas formas clínicas y variantes, lo cual demuestra la heterogeneidad de estos trastornos, que comparten rasgos clínicos y neuropatológicos. Hasta ahora, están involucrados ocho genes y, mediante las técnicas de clonación posicional, se han identificado seis *loci* (Tabla I).

Dos genes codifican enzimas lisosómicas solubles:

1. El gen *CLN1*. Codifica la tioesterasa proteínopalmitoil-1, una hidrolasa que escinde los ácidos grasos de cadena larga de las cadenas laterales de las proteínas [1,17].
2. El gen *CLN2*. Codifica la peptidasa tripeptidil-1, que escinde los tripéptidos del extremo N-terminal de las proteínas

pequeñas antes de su degradación por otras proteasas lisosómicas [18].

Los genes *CLN3*, *CLN6* y *CLN5* codifican proteínas que residen en la membrana lisosómica [7,20,21].

El análisis molecular de grupos familiares de la India [22] y Costa Rica, ambos con una variante infantil tardía, reveló su ligazón a un gen, *CLN6*, localizado en 15q21-q23 [4]. En estas formas clínicas, la edad de comienzo del trastorno suele ser un poco más tardía que en la forma clásica, habitualmente entre los 5 y 7 años. El curso clínico es lento y progresivo, con fallecimiento en la mitad de la segunda década o más tarde [1,23]. Recientemente, Gao et al clonaron el gen *CLN6* [8]. Se estudió este gen en sujetos pertenecientes a familias de Costa Rica y de Venezuela con características clínicas e histopatológicas compatibles con esta variante infantil tardía. En todos los pacientes de Costa Rica se detectó una transversión en el exón 5 del gen, que introduce un codón de terminación. Éste no afecta a la expresión, pero sí genera una proteína truncada estable pero no funcional. En la familia venezolana se detectó una mutación diferente, la delección de un codón en el exón 5, que elimina un residuo de tirosina en la posición 171 de la proteína (de la unión transmembrana); dicho sitio es crítico para la actividad de la proteína [8]. Los haplotipos ligados a las mutaciones diferentes de las familias de Costa Rica y Venezuela no están relacionados, lo que sugiere que hay dos orígenes independientes, es decir, un efecto mutacional fundador de esta variante tardía de lipofuscinosis infantil [8].

La caracterización de algunas de las CLN como enfermedades lisosómicas ha sido posible gracias al descubrimiento de las enzimas involucradas. En la práctica, para propósitos diagnósticos, estas enzimas deberían analizarse en todos los casos en los que se sospecha CLN. No obstante, en muchos países, incluida Venezuela, el diagnóstico depende de la demostración de los patrones ultraestructurales típicos de estos trastornos.

### Neuroimagen

Mientras los hallazgos neurofisiológicos que aparecen durante las etapas tempranas son esenciales para el diagnóstico de la LINCL, los estudios de resonancia magnética (RM) son muy

**Tabla II.** Características clínicas, neurofisiológicas, neurorradiológicas y morfológicas de la serie de seis niños.

Paciente	Historia familiar	Sexo	Edad de inicio	Sintomas de presentación	Sintomas neurológicos al examen	EEG alteraciones	Edad al realizar EEG (años)	Neuroimagen RMC	Microscopia electrónica
1	No	F	3 años	Regresión psicomotora Convulsiones	Convulsiones, mioclonías Irritabilidad Ataxia Espasticidad Degeneración macular y retiniana	Desorganizac. ritmo basal Resp. anormal fotoestimul.	4	Atrofia cerebral Atrofia cerebelosa Hiperseñal perivent. Hipointens talámica	Cuerpos curvilíneos
2	Sí	M	2 años y 6 meses	Regresión psicomotora Convulsiones	Convulsiones Mioclonías Ataxia Degeneración macular y retiniana	Desorganizac. ritmo basal Resp. anormal fotoestimul.	4	Atrofia cerebral Atrofia cerebelosa Hiperseñal perivent.	Cuerpos curvilíneos
3	Sí	F	3 años	Trastorno de lenguaje	Convulsiones Degeneración macular y retiniana Regresión cognitiva Ataxia	Desorganizac. ritmo basal Resp. anormal fotoestimul.	4	Atrofia cerebral Atrofia cerebelosa Hiperseñal perivent.	Cuerpos curvilíneos
4	No	M	5 años	Regresión psicomotora Convulsiones	Convulsiones Mioclonías Ataxia Espasticidad Degeneración macular y retiniana	Desorganizac. ritmo basal Resp. anormal fotoestimul.	5	Atrofia cerebral Atrofia cerebelosa Hiperseñal perivent. Hipointensidad gang. b.	Cuerpos curvilíneos
5	No	M	2 años	Convulsiones Regresión psicomotora	Convulsiones Mioclonías Ataxia Degeneración macular y retiniana Regresión cognitiva	Desorganizac. ritmo basal Resp. anormal fotoestimul.	4	Atrofia cerebral Atrofia cerebelosa Hiperseñal perivent.	Cuerpos curvilíneos
6	No	F	2 años	Convulsiones Regresión psicomotora	Convulsiones Mioclonías Ataxia Degeneración macular y retiniana Regresión cognitiva	Desorganizac. ritmo basal Resp. anormal fotoestimul.	4	Atrofia cerebral Atrofia cerebelosa Hipointens. gang. b. Hiperseñal perivent.	Cuerpos curvilíneos

útiles tanto en la diferenciación de las diversas formas clínicas, así como por su capacidad para seguir la evolución [24-26].

Los cambios más significativos en los estudios de neuroimagen (RM), en todos los tipos de CLN están representados por atrofia cerebral progresiva. En el tipo clásico de la LINCL, sin embargo, la atrofia es más pronunciada en las estructuras infratentoriales, particularmente en el cerebelo [26,27]. En los subtipos variantes de la LINCL, los hallazgos de RM, especialmente en las etapas tempranas de la enfermedad, pueden variar desde la normalidad hasta áreas discernibles de densidad aumentada en la sustancia blanca periventricular, alrededor de los ventrículos laterales, intensidad disminuida en el tálamo y el putamen, y atrofia cerebelosa [24,25,28].

Se han descrito anomalías en el tálamo y los ganglios basales, tanto para las variantes de LINCL como para la CLN infantil [26,29,30]. También se han comunicado señales anormales hiperintensas en la sustancia blanca, tanto para la CLN clásica infantil tardía como para la juvenil [15,31]. En la fase tardía de las variantes de la LINCL, la atrofia cerebral difusa y las áreas de hipointensidad que incluyen los ganglios basales, dominan las imágenes de la RM [26,30].

Los estudios de RM con espectroscopia han revelado cambios progresivos, con reducción del ácido N-acetil aspártico, incremento de mioinositol y de la porción glutamato-glutamina, en relación con la pérdida neuroaxonal generalizada. Más recientemente, se ha enfatizado el valor de los estudios seriados con RM

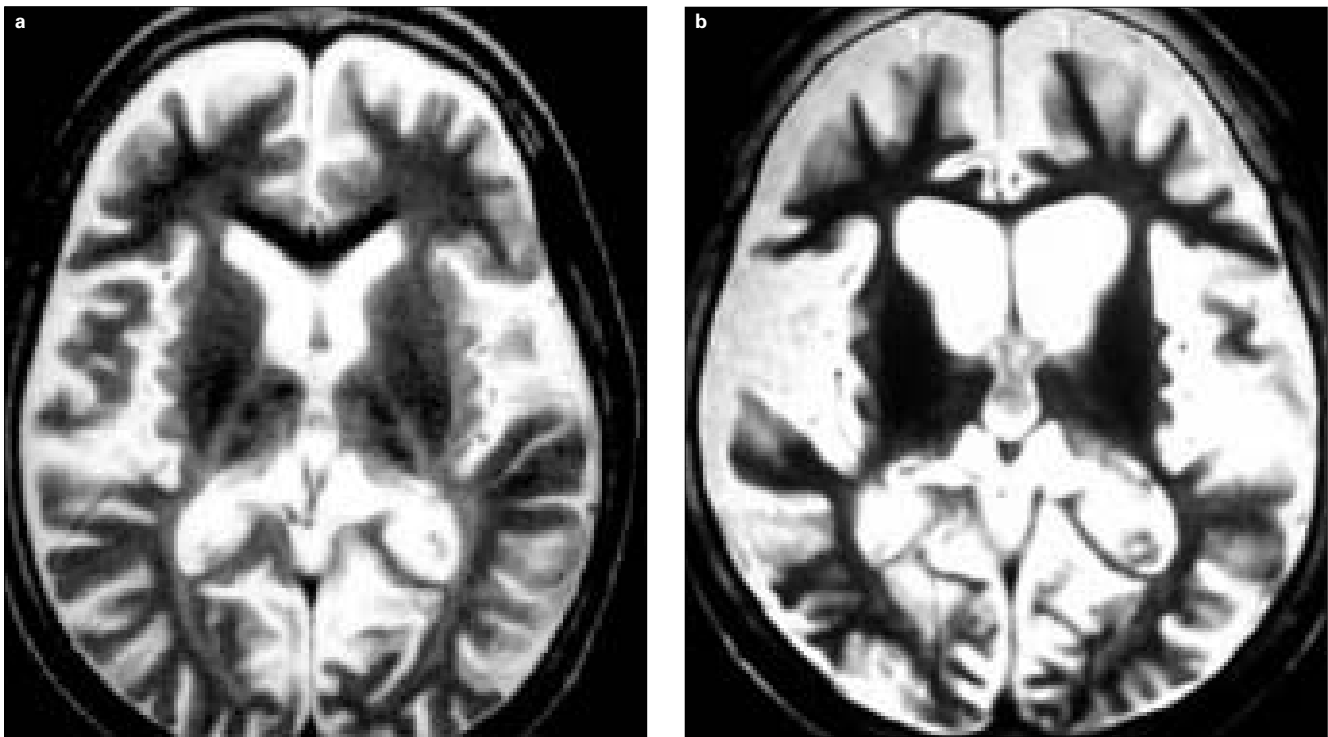


**Figura 1.** Respuesta anormal a la fotoestimulación con bajas frecuencias.

convencional y espectroscópica, que revelan la pérdida progresiva del volumen cerebral lo cual testimonia la degeneración neural.

**CASOS CLÍNICOS**

La selección de la muestra fue de tipo intencional, y se tomaron todos los



**Figura 2.** Imágenes de resonancia magnética, cortes axiales en  $T_2$ , que muestran atrofia cerebral e hipointensidad en los ganglios basales. Se advierte la marcada atrofia cerebral a los 13 años de edad; a) 5 años; b) 13 años.

pacientes con diagnóstico de ceroidlipofuscinosis que acudieron al Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital Universitario de Maracaibo desde febrero de 1993 hasta febrero de 2003.

La muestra para este estudio la constituyeron seis niños, con edades comprendidas entre 4 y 10 años, con una media de edad en el momento del diagnóstico de 2 años y 9 meses. Había tres niños y tres niñas (50%).

Un neuropediatra valoró a cada uno de los niños del estudio, para confirmar el diagnóstico. La valoración neurológica incluyó la historia clínica, con antecedentes personales y familiares, forma de presentación clínica, presencia y tipo de convulsiones, objetivación de la regresión psicomotora y exploración de la agudeza visual. En todos los pacientes, se valoraron el estado mental y los pares craneales, incluyendo fundoscopia, tono y fuerza muscular, coordinación, reflejos y marcha.

A todos los pacientes se les practicó un EEG de sueño o vigilia, con fotoestimulación a baja frecuencia; se utilizaron equipos de 16 canales con electrodos aplicados en el cuero cabelludo, de acuerdo con el sistema internacional 10-20.

Como parte del proceso diagnóstico, se realizó una evaluación oftalmológica y una RM, con imágenes ponderadas en  $T_1$  y  $T_2$ , y proyecciones sagital, coronal y axial, de acuerdo con la técnica convencional para este tipo de estudio, con el fin de identificar y describir los signos de atrofia cerebral y cerebelosa, así como otras anomalías propias de esta enfermedad. En dos pacientes, se realizó una RM con espectroscopia.

Posteriormente, se realizó una biopsia de piel o músculo para su estudio ultraestructural, con el fin de detectar la sobrecarga lisosómica característica del trastorno. El tejido se fijó en glutaraldehído, se posfijó con tetraóxido de osmio para su procesamiento y se incluyó en Epon-Araldita. Los cortes 'gruesos' (de 1  $\mu\text{m}$ ) se tiñeron con azul de toluidina; los cortes finos se contrastaron con citrato de plomo y acetato de uranio y luego se examinaron en un microscopio electrónico Hitachi 1000.

Los casos clínicos se clasificaron según las manifestaciones clínicas, la edad de comienzo, el patrón EEG y los hallazgos ultraestructurales.

El objetivo de este estudio es describir la caracterización clínica de la ceroidlipofuscinosis en seis pacientes venezolanos en edad pediátrica. Se describen a continuación los hallazgos clínicos, neurofisiológicos, neurorradiológicos y morfológicos en los pacientes estudiados. Posteriormente, se presentan los antecedentes familiares y el seguimiento clínico de la muestra estudiada. La tabla II resume la descripción detallada de los resultados.

#### **Hallazgos clínicos**

La edad de comienzo en este grupo osciló entre los 2 y 5 años ( $X = 2$  años, 9 meses). En cuanto a los síntomas de presentación inicial, el 85% ( $n = 5$ ) inició con convulsiones y regresión psicomotora, y el 17% ( $n = 1$ ) presentó trastorno del lenguaje. El examen neurológico indicó que el 100% ( $n = 6$ ) mostraba degeneración macular y retiniana, convulsiones y ataxia; el 83% ( $n = 5$ ) presentó mioclonías; en el 50% ( $n = 3$ ) de la muestra se objetivó regresión cognitiva, y en el 33% ( $n = 2$ ) hubo espasticidad.

#### **Hallazgos neurofisiológicos**

En todos los casos, el EEG mostró una marcada desorganización de la actividad basal, con actividad convulsiva asociada. En cinco niños (83%) se objetivó, en las regiones posteriores, una respuesta a la fotoestimulación con bajas frecuencias a las edades de 4-6 años (Fig. 1).

#### **Hallazgos neurorradiológicos**

En todos los pacientes ( $n = 6$ ) se observó atrofia cerebral y cerebelosa en distinto grado, así como hiperintensidad periventricular. En tres de ellos (50%) se objetivaron también lesiones hipointensas talámicas bilaterales y de los ganglios basales (Figs. 2 y 3).

#### **Hallazgos morfológicos**

De la muestra total, a cuatro pacientes (67%) se les practicó biopsia de piel o músculo. Los resultados de este procedimiento revelaron cuerpos curvilíneos en el estudio ultraestructural.

#### **Antecedentes familiares**

En tres pacientes (50%) se comprobó consanguinidad paterna (pacientes 1, 2 y 3). El paciente 2 tenía una hermana afectada (no explorada) con similar condición clínica y en estado terminal. Dos primas de la paciente 3 presentan un cuadro clínico aparentemente parecido.

#### **Evolución**

El paciente 1, con inicio del trastorno a la edad de 3 años (en la actualidad tiene 13), presenta tetraparesia espástica (Figs. 2 y 3). El paciente 4 falleció a la edad de 11 años. El resto de los pacientes manifiestan todavía convulsiones de diversa expresión clínica, mioclonías y alteraciones motoras, cognitivas y de lenguaje.

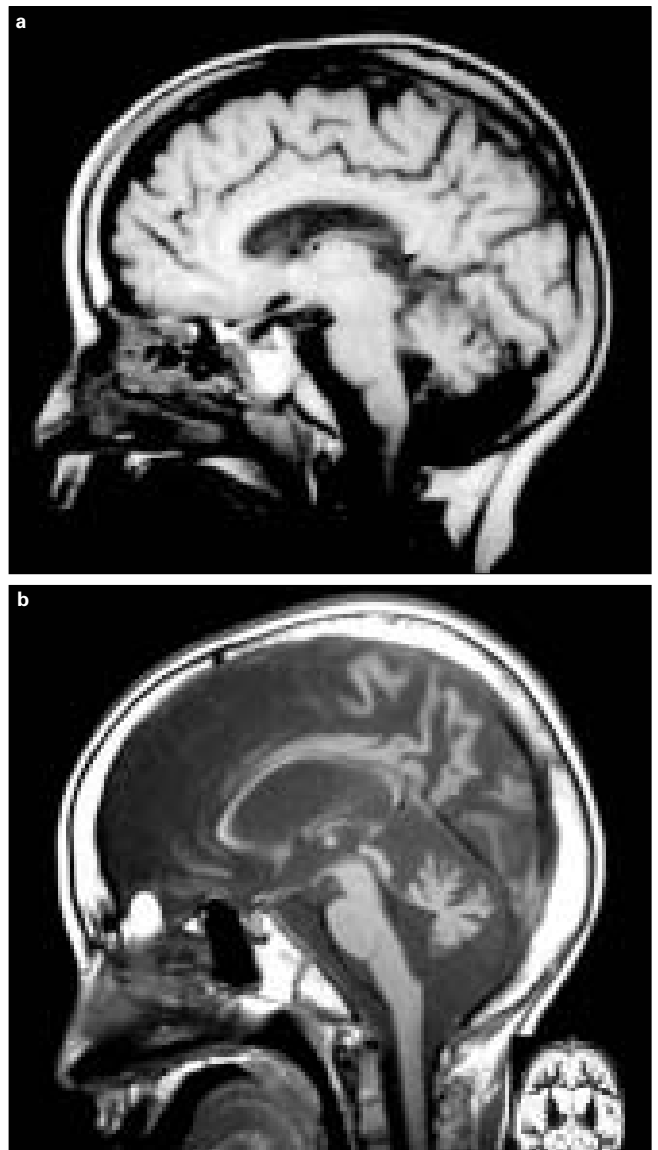
## DISCUSIÓN

La primera descripción detallada de este trastorno se le acredita a Stengel, un médico danés, quien identificó en una familia a cuatro niños con pérdida visual progresiva desde los 6 años de edad, deterioro intelectual y pérdida del habla. A los 10 años, estos niños presentaron convulsiones, y fallecieron en la segunda década, después de varios años en estado vegetativo. En 1903, Batten fue el primero en describir claramente la degeneración cerebrotretiniana, la cual, por su similitud con la enfermedad de Tay-Sachs, consideró como la expresión juvenil de la idiocia familiar amaurotica. Posteriormente, esta relación se descartó debido a las marcadas diferencias encontradas, tanto en la evolución clínica como en la patología y los hallazgos bioquímicos. En los siguientes años, se documentan los elementos patológicos, caracterizados por la pérdida de las neuronas corticales y las células de Purkinje, y su asociación con la sobrecarga de lipopigmentos autofluorescentes que permiten su diferenciación de otros síndromes. Los rasgos clínicos de la forma juvenil del trastorno los delinear detalladamente Spielmeyer en 1908 y Sjögren en 1931. Santavuori y Haltia reconocieron la forma infantil de la CLN en 1973, y comunicaron una serie de casos en Finlandia. En 1969, Zeman y Dyken introdujeron el término ceroidolipofuscinosis, y propusieron clasificarla en los tipos crónico, agudo y transicional. En 1990, el Comité de la Base de Datos del Genoma Humano acordó denominar a los supuesto genes determinantes de la forma clínica como *CLN1* (en inglés, *NCL1*) para el gen de la forma infantil, *CLN2* para la forma infantil tardía, *CLN3* para la forma juvenil y *CLN4* para la forma del adulto. El nombre de enfermedad de Batten, particularmente asociado con la forma juvenil del trastorno, se usa indistintamente en la actualidad para unificar el espectro de las condiciones clínicas y patológicas representadas por las diversas formas clínicas con sus respectivos epónimos [28].

Nuestro estudio representa el primer informe de una serie de casos en Venezuela. Se necesita un registro de los pacientes, ya que no existen datos epidemiológicos sobre su prevalencia. Para lograr esto, hay que ser consciente de los elementos clínicos que facilitan su diagnóstico aun en las etapas tempranas de la enfermedad. En esta serie, cinco pacientes (83%) comenzaron el trastorno antes de los 3 años de edad, y en un paciente los primeros síntomas se iniciaron a los 5 años. Este grupo de niños sufren la forma infantil tardía, con algunas variaciones en la forma y edad de comienzo de la enfermedad, así como en su evolución clínica; representa en conjunto una entidad con características muy particulares, que hace suponer una heterogeneidad bioquímica y metabólica.

Varias publicaciones han señalado una mayor proporción de casos de la forma juvenil y pocos pacientes con la forma infantil *NCL1*, la cual predomina en Finlandia; no obstante, es temerario afirmar el predominio de las formas juveniles en el resto del mundo, a juzgar por el creciente número de publicaciones con descripciones detalladas de pacientes en los que predomina la forma infantil tardía [32]. Se han señalado agrupaciones de casos de la forma infantil tardía en Newfoundland (Canadá) y Costa Rica, y algunas familias comparten ancestros comunes o muestran consanguinidad [1,8].

A pesar del escaso número de pacientes de nuestra serie, es válido preguntarse si representa la realidad del país. Es posible que haya un sesgo debido a la dificultad que todavía afronta el clínico para establecer un diagnóstico de CLN. No debe soslayarse la necesidad de evaluar la familia de los pacientes afectados del trastorno. Es posible que haya una menor conciencia familiar para buscar una evaluación clínica o asesoramiento genético cuando aparezcan los signos del trastorno en un segundo niño, y debe insistirse en la necesidad de comprobar la presencia familiar de



**Figura 3.** Imágenes de resonancia magnética, cortes sagitales en T<sub>1</sub>, en las que se aprecia atrofia cerebral y cerebelosa; a) 5 años; b) 13 años.

este trastorno, cuya naturaleza genética es incuestionable. En la mitad de nuestros pacientes hubo consanguinidad paterna y otros posibles miembros familiares afectados.

El cuadro clínico de nuestros pacientes es consistente con la descripción establecida para la forma infantil tardía o *CLN2*. Los niños presentaron un trastorno convulsivo de expresión clínica variable, seguido de regresión del desarrollo, aparición de sacudidas mioclónicas, ataxia, pérdida visual progresiva y regresión cognitiva. La evolución clínica ha variado en los pacientes de nuestra serie: el curso natural del trastorno estuvo marcado por la pérdida de habilidades motoras en forma progresiva. A los 4 años, los niños mostraron evidencias clínicas de pérdida visual y se instauró un cuadro de espasticidad con hiperreflexia y clono; las mioclonías se evidenciaron habitualmente en la cara y los labios; más tarde apareció un deterioro cognitivo, con pérdida del lenguaje. En dos pacientes que comenzaron el cuadro clínico a las edades de 3 y 5 años, respectivamente, el curso clínico ha sido más lento; uno falleció a la edad de 10 años; la otra, a la edad de

13 años, presenta una tetraparesia espástica, es incapaz de seguir los objetos visualmente y tiene ausencia de reflejos pupilares, con ambos discos ópticos pálidos y atróficos.

En el presente trabajo los estudios neurofisiológicos, especialmente el EEG, resultaron alterados significativamente en todos los casos. Casi todos los registros se efectuaron durante el sueño, con el fin de lograr una mayor colaboración por parte del paciente. Los hallazgos más importantes consistieron en una desorganización de la actividad basal, abundante actividad epileptiforme y escasa actividad de husos de sueño. Pampiglioni y Harden en 1977 [13] y Aicardi et al 1978 [12], describieron estos elementos y enfatizaron el papel del EEG en el diagnóstico de la forma infantil tardía de la CLN. El rasgo típico descrito por estos autores y observado en nuestros pacientes es la respuesta en forma de un potencial de elevada amplitud en las regiones posteriores ante la fotoestimulación a baja frecuencia, que se hace presente desde los primeros estadios de la enfermedad. Más recientemente, se han descrito varios patrones electroencefalográficos en los trazados de vigilia que permiten, de alguna forma, establecer un diagnóstico temprano del trastorno y seguir su curso clínico [14]. A medida que el trastorno progresa, es factible observar una mayor desorganización del registro. De este modo, el EEG puede contribuir al diagnóstico y el seguimiento clínico de los pacientes con CLN.

Los hallazgos principales en los estudios de neuroimagen mediante RM fueron la atrofia cerebral y cerebelosa, con surcos prominentes y dilatación ventricular en grado variable. Todos los pacientes mostraron una señal hiperintensa en la sustancia blanca periventricular, especialmente en las primeras etapas del trastorno y, en tres casos, estos hallazgos se asociaron con lesiones hipointensas en los ganglios basales y el tálamo. Se ha señalado que la observación de lesiones hipointensas en el tálamo o en los ganglios basales es propia de las variantes, como se ha objetivado en la variante finlandesa de la forma infantil tardía (CLN5) y en la variante turca (CLN7) [23,26,30,32]. No obstante, este hallazgo también se ha observado en la forma infantil (CLN1) y en el subtipo juvenil (CLN3) después de los 10 años de edad. Se necesitan investigaciones con un mayor número de pacientes, con estudios enzimáticos y genéticos comprobados, a fin de establecer si las lesiones hipointensas añaden algún tipo de especificidad o forman parte de la evolución del trastorno. En cuatro de nuestros pacientes, los estudios seriados mediante RM permitieron comprobar la pérdida progresiva del volumen cerebral, testimonio de la evolución rápida de la degeneración neural. Asimismo, en los tres casos a los que se les practicó RM espectroscópica se pudo evidenciar una reducción del ácido N-acetilaspártico y un incremento del mioinositol, indicadores de la pérdida neuroaxonal generalizada. En ninguno de estos tres pacientes se detectó ácido láctico, por lo que, como han señalado otros autores [25], la RM espectroscópica puede facilitar el diagnóstico de CLN y ayuda a diferenciarla de otros trastornos neurometabólicos, como las encefalopatías mitocondriales y peroxisomales.

Los cuerpos curvilíneos, hallazgo clásico en el estudio ultraestructural de los pacientes con la forma infantil tardía, se observaron

en los cuatro pacientes estudiados de nuestra serie. Se ha mencionado que esta sobrecarga lisosómica es de gran especificidad, ya que a menudo hay una clara correlación entre la forma clínica y el tipo de inclusiones citosomales, lo que convierte este estudio en una ayuda diagnóstica. Más recientemente, algunos expertos señalan que debe evitarse el error de delinear un subtipo basado en la sola observación de cuerpos curvilíneos o estructuras en huella dactilar, ya que se ha observado variabilidad en los hallazgos ultraestructurales de las diversas formas clínicas. Como quiera que la forma infantil tardía es un grupo bastante heterogéneo, es posible que los estudios clínicos comunicados, que carecen de un estudio genético molecular, ubiquen bajo la misma entidad pacientes con etiología genética diferente. Así, si bien algunos casos, desde el punto de vista clínico, neurofisiológico y estructural, puedan considerarse CLN3, no puede descartarse que correspondan a variantes de CLN2. Por ello, sólo la investigación genética molecular permite la clasificación correcta de estos pacientes.

Los elementos clínicos más importantes para el diagnóstico de la CLN son el trastorno motor, especialmente la ataxia, las convulsiones, los cambios visuales y la regresión del desarrollo. Si bien los estudios bioquímicos o moleculares son necesarios para confirmar el subtipo del trastorno, la combinación de hallazgos clínicos, neurofisiológicos y de neuroimagen facilitan la sospecha diagnóstica de CLN. En los países en desarrollo, el análisis estructural es todavía una herramienta fundamental en la investigación de los casos sospechosos de CLN. Una vez identificada la sobrecarga lisosómica, los estudios moleculares pueden garantizar una clasificación más real de esta entidad. Asimismo, pueden realizarse estudios de portadores y diagnóstico prenatal, lo cual permite ofrecer un asesoramiento genético.

El valor potencial de los estudios moleculares y genéticos y su correlación con los hallazgos clínicos, neurofisiológicos y de neuroimagen se ha demostrado en uno de nuestros pacientes (caso 1). Esta niña, cuyo comienzo del trastorno acaeció a los 3 años, ha presentado una evolución lenta, y exhibe síntomas neurológicos graves a la edad de 13 años. El estudio de neuroimagen reveló atrofia cerebral y cerebelosa, imágenes hiperintensas periventriculares y lesiones hipointensas en las regiones talámicas, lo cual permitió la sospecha clínica de una variante infantil tardía. La biopsia de piel puso en evidencia los cuerpos curvilíneos, y el estudio genético demostró ligamiento al gen *CLN6*, localizado en el cromosoma 15. Inicialmente se consideró una variante infantil tardía con una mutación similar a la observada en el grupo de pacientes de la variante de Costa Rica; pero, tras la clonación del gen, ha resultado una mutación diferente, que afecta a la actividad de la proteína, de origen independiente. De este modo, se demuestra cómo diferentes mutaciones en un sólo gen dan lugar a diferentes fenotipos, incluidas una edad de comienzo y evolución clínica diferentes.

Por todas estas razones, se deben continuar las investigaciones sobre la CLN en Venezuela, para confirmar y caracterizar este trastorno en nuestra población.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Boustany RM. Batten disease or neuronal ceroid lipofuscinosis. In Moser H, ed. Handbook of clinical neurology: neurodystrophies and neurolipidoses. Amsterdam: Elsevier Science; 1996. p. 671-700.
2. Santavuori P, Haltia M, Rapola J. Infantile type of so-called neuronal ceroid-lipofuscinoses. Dev Med Child Neurol 1974; 16: 644-53.
3. Mole S, Gardiner M. Molecular genetics of the neuronal ceroid lipofuscinoses. Epilepsia 1999; 40 (Suppl 3): 29-32.
4. Haines JL, Boustany RM, Alroy J, Auger KJ, Shook KS, Terwedow H, et al. Chromosomal localization of two genes underlying late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Neurogenetics 1998; 1: 217-22.
5. Haltia M. The neuronal ceroid-lipofuscinoses. J Neuropathol Exp Neurol 2003; 62: 1-13.
6. Santavuori P, Haltia M, Rapola J. Infantile type of so-called neuronal ceroid-lipofuscinoses. Dev Med Child Neurol 1974; 16: 644-53.
7. Savukoski M, Klockars T, Holmberg V, Santavuori P, Lander ES, Peltonen L. *CLN5*, A novel gene encoding a putative transmembrane pro-



- tein mutated in Finnish variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Nat Genet* 1998; 19: 286-8.
8. Gao H, Boustany RM, Espinola JA, Cotman SL, Srinidhi L, Antonellis KA, et al. Mutations in a novel Cln6-encoded transmembrane protein cause variant neuronal ceroid lipofuscinosis in man and mouse. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 324-35.
  9. Teixeira C, Espinola J, Huo L, Kohlschutter J, Persaud-Sawin DA, Minnassian B, et al. Novel mutations in the Cln6 gene causing a variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Human Mutation* 2003; 21: 502-8.
  10. Lonka L, Kytälä A, Ranta S, Jalanko A, Lehesjoki AE. The neuronal ceroid lipofuscinosis Cln8 membrane protein is a resident of the endoplasmic reticulum. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1691-7.
  11. Santavuori P, Rapola J, Nuutila A, Raininko R, Lappi M, Launes J, et al. The spectrum of Jansky-Bielschowski disease. *Neuropediatrics* 1991; 22: 92-6.
  12. Aicardi J, Plouin P, Goutières F. Ceroid-lipofuscinosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978; 8: 149-59.
  13. Pampiglione G, Harden A. So-called neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurophysiological studies in 60 children. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40: 323-30.
  14. Veneselli E, Biancheri R, Buoni S, Fois A. Clinical and EEG findings in 18 cases of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Brain Dev* 2001; 23: 306-11.
  15. Hellsten E, Vesa J, Olkkonen VM, Jalanko A, Peltonen L. Human palmitoyl protein thioesterase: evidence for lysosomal targeting of the enzyme and disturbed cellular routing in infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *EMBO J* 1996; 15: 5240-5.
  16. Vesa J, Hellsten E, Verkruyse LA, Camp LA, Rapola J, Santavuori P, et al. Mutations in the palmitoyl protein thioesterase gene causing infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Nature* 1995; 376: 584-7.
  17. Verkruyse LA, Hofmann SL. Lysosomal targeting of palmitoyl-protein thioesterase. *J Biol Chem* 1996; 271: 15831-6.
  18. Sleat DE, Donnelly RJ, Lackland H, Liu CG, Sohar I, Pullarkat RK, et al. Association of mutations in a lysosomal protein with classical late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Science* 1997; 277: 1802-5.
  19. Isosomppi J, Vesa J, Jalanko A, Peltonen L. Lysosomal localization of the neuronal ceroid lipofuscinosis Cln5 protein. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 885-91.
  20. Jarvela I, Sainio M, Rantamaki T, Olkkonen VM, Carpen O, Peltonen L, et al. Biosynthesis and intracellular targeting of the Cln3 protein defective in Batten disease. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 85-90.
  21. Wheeler RB, Schlie M, Kominami E, Gerhard L, Goebel HH. Neuronal ceroid lipofuscinosis: late infantile or Jansky Bielschowsky type –re-revisited. *Acta Neuropathol (Berl)* 2001; 102: 485-8.
  22. Sharp JD, Wheeler RB, Lake BD, Savukoski M, Jarvela IE, Peltonen L, et al. Loci for classical and a variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinoses map to chromosomes 11p15 and 15q21-23. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 591-5.
  23. Peña J, Cardozo J, Montiel C, Molina O, Boustany RM. Serial MRI findings in the Costa Rican variant of neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Pediatr Neurol* 2001; 25: 78-80.
  24. Autti T, Raininko R, Launes J, Nuutila A, Santavuori P. Jansky-Bielschowski variant disease: CT, MRI, and SPECT findings. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 121-6.
  25. Holmberg V, Lauronen L, Autti T, Santavuori P, Savukoski M, Uvebrant P, et al. Phenotype-genotype correlation in eight patients with Finnish variant late infantile NCL (CLN5). *Neurology* 2000; 55: 579-81.
  26. Pettersen B, Handwerker M, Huppertz H. Neuroradiological findings in classical late infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Pediatr Neurol* 1996; 15: 344-7.
  27. Machen BC, Williams JP, Lum GB, Dyken P, Joslyn JN, Harpen MD. Magnetic resonance imaging in neuronal ceroid-lipofuscinosis. *J Comput Tomogr* 1987; 2: 160-6.
  28. Peña JA, Cardozo J, González S, Luna D. Aspectos neurológicos de la ceroidolipofuscinosis. *Rev Neurol* 2000; 31: 283-7.
  29. Santavuori P, Vanhanen SL, Autti T. Clinical and neuroradiological diagnostic aspects of neuronal ceroid lipofuscinoses disorders. *Eur J Paediatr Neurol* 2001; 5 (Suppl): 157-61.
  30. Vanhanen SL, Raininko R, Santavuori P. Early differential diagnosis of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, Rett-syndrome and Krabbe disease by CT. *Am J Neuroradiol* 1994; 15: 1443-53.
  31. Boustany RM, Kolodny EH. Neurological progress: the neuronal ceroid lipofuscinoses: a review. *Rev Neurol (Paris)* 1989; 145: 105-10.
  32. Puga AC, Jardim LB, Chimelli L, De Souza CF, Clivati M. Neuronal ceroid lipofuscinoses: a clinical and morphological study of 17 patients from southern Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58: 597-606.

#### CARACTERIZACIÓN DE LA CEROIDOLIPOFUSCINOSIS EN NIÑOS VENEZOLANOS

**Resumen.** Introducción. La ceroidolipofuscinosis neuronal (CLN) representa un grupo de trastornos neurodegenerativos de origen genético. En función de la edad de comienzo, el curso clínico y la morfología ultraestructural, se reconocen tres formas clínicas en la edad pediátrica: 1) CLN infantil (INCL); 2) CLN infantil tardía (LINCL), y 3) CLN juvenil (JNCL). Otras variantes o formas atípicas representan alrededor de un 20% de las CLN en diferentes poblaciones. Los avances en genética han permitido una mejor caracterización, diagnóstico y clasificación de estos trastornos. Casos clínicos. Se presentan los datos clínicos, neurofisiológicos, neurorradiológicos y morfológicos de seis pacientes con CLN evaluados en el Servicio de Neuropediatría del Hospital Universitario de Maracaibo, durante 10 años (1993-2003). Todos los casos correspondieron a la forma infantil tardía. La edad de comienzo varió entre los 2 y los 5 años. En la mayoría de los pacientes los síntomas iniciales fueron convulsiones y retardo psicomotor, acompañados de degeneración macular y atrofia óptica. El EEG practicado con fotoestimulación en frecuencias bajas evidenció, en cinco casos, puntas occipitales de amplitud elevada. Los hallazgos en la neuroimagen fueron característicos de la forma LINCL. En tres pacientes se objetivaron lesiones hipointensas en regiones talámicas en las imágenes ponderadas en T<sub>2</sub>. El examen ultraestructural del material obtenido mediante biopsia mostró cuerpos curvilíneos en todos los pacientes estudiados. Conclusión. No existen datos epidemiológicos de CLN en Venezuela. Se presume la existencia de formas clínicas y variantes en edad pediátrica. Este primer estudio puede contribuir al conocimiento y mejor investigación de este grupo de trastornos en nuestra población. [REV NEUROL 2004; 38: 42-8]

**Palabras clave.** Ceroidolipofuscinosis. Enfermedad de Batten. Trastornos neurodegenerativos.

#### CARACTERIZAÇÃO DA CEROIDOLIPOFUSCINOSE NAS CRIANÇAS VENEZUELANAS

**Resumo.** Introdução. A ceroidolipofuscinose neuronal (CLN) representa um grupo de doenças neurodegenerativas de origem genética. Com base na idade de início, o curso clínico e a morfologia ultra-estrutural, reconhecem-se três formas clínicas em idade pediátrica: 1) CLN infantil (INCL); CLN infantil tardia (LINCL); e 3) CLN juvenil (JNCL). Outras variantes ou formas atípicas representam cerca de 20% das CLN em diferentes populações. Os avanços em genética permitiram a melhor caracterização, diagnóstico e classificação destas doenças. Casos clínicos. Apresentam-se os dados clínicos, neurofisiológicos e morfológicos de seis doentes com CLN avaliados no serviço de Neuropediatria do Hospital Universitário de Maracaibo, durante 10 anos (1993-2003). Todos os casos corresponderam à forma infantil tardia. A idade de início variou entre os 2 e os 5 anos. Na maioria dos doentes, os sintomas iniciais foram convulsões e atraso psicomotor, acompanhados de neurodegeneração macular e atrofia óptica. O EEG realizado com foto-estimulação de frequências baixas evidenciou, em cinco casos, pontas occipitais de amplitude elevada. Os achados na neuroimagem foram da forma LINCL. Em três doentes objetivaram-se lesões hipointensas em regiões talâmicas nas imagens ponderadas em T<sub>2</sub>. O exame ultra-estrutural do material obtido mediante biopsia mostrou corpos curvilíneos em todos os doentes estudados. Conclusão. Não existem dados epidemiológicos de CLN na Venezuela. Presume-se a existência de formas clínicas e variantes em idade pediátrica. Este primeiro estudo pode contribuir para o conhecimento e melhor investigação deste grupo de perturbações na nossa população. [REV NEUROL 2004; 38: 42-8]

**Palavras chave.** Ceroidolipofuscinose. Doença de Batten. Doenças neurodegenerativas.