



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**LIPOFUSCINOSIS CEROIDE
NEURONAL: REPORTE DE UN
CASO CLÍNICO**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA - OFTALMOLOGÍA

PRESENTA
ARMANDO CASTILLEJOS CHÉVEZ

TUTOR
DR. ABELARDO A. RODRÍGUEZ REYES

CIUDAD UNIVERSITARIA, MÉXICO D.F., NOVIEMBRE 2011

Facultad de Medicina



Asociación para Evitar
la Ceguera en México I.A.P.
HOSPITAL "DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES"



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. ABELARDO A. RODRÍGUEZ REYES

TUTOR

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA

ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO IAP

DR. DANIEL OCHOA CONTRERAS

JEFE DE ENSEÑANZA

ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO IAP

Índice

1. Introducción	4
2. Caso clínico	5
3. Discusión del caso clínico	7
4. Antecedentes históricos	9
5. Clasificación molecular y genética	13
6. Cuadro clínico y clasificación clínica	15
7. Hallazgos histopatológicos a nivel ocular	20
8. Hipótesis patogénicas	22
9. Pruebas diagnósticas	25
10. Diagnóstico	27
11. Tratamiento	28
12. Bibliografía	29
13. Anexos (tablas y figuras)	32

I. Introducción

Las lipofuscinosis ceroideas neuronales (LCN) [1] son un grupo de enfermedades hereditarias y neurodegenerativas, causadas por alteraciones a nivel del almacenamiento lisosomal. Se caracterizan por un deterioro progresivo tanto intelectual como motor, asociado a crisis convulsivas, que suele presentarse a edad temprana y que desencadena invariablemente en una muerte prematura. La pérdida visual, con características clínicas similares a las de una retinitis pigmentosa, es una peculiaridad que comparten la mayoría de estas entidades [2-4]. Aún cuando la LCN es la enfermedad neurodegenerativa autosómica recesiva más frecuente en la población pediátrica, con una incidencia a nivel mundial estimada de 1:30 000 [5], se le considera aún una enfermedad rara y pocas veces diagnosticada correctamente. Debido al desenlace invariablemente letal de la enfermedad, la capacidad del oftalmólogo para realizar tanto el diagnóstico diferencial como el definitivo juega un papel central en el manejo adecuado de estos pacientes [6]. En el presente trabajo se expone el caso clínico de un paciente pediátrico con lipofuscinosis ceroidea neuronal de la variante juvenil y posteriormente se realiza una discusión de la enfermedad, así como una revisión general de la LCN y sus variantes.

2. Caso clínico

El caso trata de un masculino de 9 años de edad. El motivo de consulta es disminución progresiva y severa de la agudeza visual en ambos ojos de año y medio de evolución. El paciente proviene de una población aislada de aproximadamente 1300 habitantes localizada en el estado de Veracruz y se presenta acompañado por ambos padres. Al interrogatorio la madre menciona déficit progresivo e importante en la capacidad cognitiva del paciente en contraste con niños de la misma edad desde hace 2 años, así como dificultad severa y notoria para realizar tareas que requieren de una buena agudeza visual. También menciona incapacidad por parte del paciente para realizar contacto visual.

Diecisiete meses previos a su consulta, el paciente presentó crisis generalizadas tónico-clónicas de repetición, con una frecuencia de un episodio cada segundo día. Por tal motivo acudió a hospital particular donde fue valorado por el servicio de neurología. Se le realizó electroencefalograma (EEG), donde se describe un foco irritativo en lóbulo temporal derecho. Se inició tratamiento con valproato de magnesio 30 ml dos veces por día, con resultados exiguos, ya que continuó presentando crisis de ausencia cada tercer mes aproximadamente. Por tal razón se le realizó estudio de imagen por resonancia magnética (IRM) de encéfalo cuatro meses previos a su consulta, donde se observa disminución moderada del volúmen cortical y subcortical. Los padres mencionan que se

integra el diagnóstico presuncional de leucoencefalitis de etiología viral no especificada por parte del médico neurólogo a cargo.

Al interrogatorio dirigido, los padres mencionan que el paciente es producto de la segunda gestación, el padre de 39 años y la madre de 36 años, sanos, sin datos sugerentes de consanguinidad. Niegan antecedentes de cuadros semejantes en el pedigree familiar. El embarazo cursó sin eventualidades, de término, eutócico, peso al nacer de 3, 500 grs, con respiración espontánea al nacimiento y sin alteraciones perinatales. Se menciona que el paciente cursó con un desarrollo psicomotor sin eventualidades, alcanzando los hitos del desarrollo dentro de los tiempos esperados. Sin embargo, a los 6 años de edad se observa involución en el uso del lenguaje y desarrollo psicomotor.

A la exploración física, se observa al paciente inquieto, con dificultad para mantener la atención por periodos prolongados, con lenguaje elemental para su edad. Con movimientos corporales toscos, fuerza muscular conservada, reflejos osteotendinosos normales, Romberg negativo dudoso, resto de exploración neurológica poco valorable por falta de cooperación del paciente. En la exploración oftalmológica se nota agudeza visual en movimiento de manos en ambos ojos que no mejora, presión intraocular dentro de rango normales por palpación de ambos globos oculares. Reflejos pupilares disminuidos, pupila en midriasis media, posición primaria de la mirada en ortoposición, movimientos oculares normales. Segmento anterior sin alteraciones. Se observa pigmento en cavidad vítrea en ambos ojos, papila con una excavación fisiológica, coloración blanco amarillenta con aspecto ceroso. Vasos retinianos adelgazados, mácula con disminución de la coloración en ambos ojos, con

pliegues perimaculares en ambos ojos (Fig. 1). Ambas retinas aplicadas, de aspecto pálido, con cambios hipopigmentarios puntiformes difusos del epitelio pigmentado de retina (EPR).

Se solicitó biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, angiografía de retina (Fig. 2) y pruebas de electrofisiología (Fig. 3). No se observan alteraciones en los estudios de laboratorio. En la angiografía se observa atrofia del EPR, con defecto en ventana, con conservación residual a nivel macular, electroretinograma no registrable en ninguna de las fases estudiadas en ambos ojos, electro-oculograma no valorable por incapacidad del paciente para fijar estímulo visual. Se realizó biopsia de piel de axila así como de conjuntiva y se realizó el análisis ultraestructural por medio de microscopía electrónica de transmisión (Fig. 4). El diagnóstico definitivo de lipofuscinosis ceroide neuronal de la variante juvenil se confirmó cuando se hallaron cuerpos de inclusión lisosomales en fibroblastos de ambas piezas histopatológicas.

3. Discusión del caso clínico

La aparición de retinosis pigmentaria a edad temprana, junto con un cuadro de deterioro de funciones cognitivas y del lenguaje, así como la presencia de crisis convulsivas mixtas, implica necesariamente descartar la presencia de una enfermedad neurodegenerativa [7]. Entre los posibles diagnósticos se encuentran el síndrome de Bessman-Baldwin, la asociación de neuropatía, ataxia y retinosis pigmentaria (NARP) y lipofuscinosis ceroide neuronal subtipo juvenil (LCNJ; enfermedad de Spielmeyer-Vogt-Batten) [8].

En el síndrome de Bessman-Baldwin se describe una degeneración cerebromacular asociada a grandes cantidades de carnosina y anserina excretadas en orina. El defecto urinario sigue un patrón dominante, mientras que el cerebromacular uno recesivo. Nuestro paciente no cumple con los criterios de diagnóstico, ya que la retina presenta atrofia y alteraciones del EPR en toda su extensión y no solamente a nivel de mácula.

En la asociación NARP, se observa una neuropatía periférica (tanto sensorial como motora) asociada a ataxia y retinosis pigmentosa. Los síntomas suelen comenzar en edades tempranas o incluso en edad adulta. La enfermedad está causada con mutaciones en el ADN mitocondrial, específicamente en el gen MT-ATP6, cuya transcripción permite un funcionamiento adecuado del ATP sintasa. En este caso, el paciente no

presentaba datos de neuropatía periférica, ni se observa el patrón de herencia materna característica de las enfermedades mitocondriales.

Retinosis pigmentaria rápidamente progresiva, torpeza motora y cambios en los patrones de lenguaje, así como un declive cognitivo lento y crisis convulsivas son los datos clásicos de las LCN. El cuadro suele progresar lentamente con una degeneración neurológica indolente, hasta desenlazar en una muerte temprana, que se presenta en promedio 10 años posterior al diagnóstico. Hasta el momento no existe una terapia efectiva para detener o desacelerar el cuadro clínico. Neurológicamente, se describen síntomas cerebelares moderados, así como atrofia cerebral y cerebelar con folia y sulci prominentes en IRM. Un hallazgo neuropatológico prominente es la muerte prematura de neuronas debido a apoptosis acelerada. Neuronas, linfoblastos y fibroblastos con la proteína mutante exhiben crecimiento lento debido a apoptosis.

La prueba diagnóstica definitiva es el análisis molecular en búsqueda de defectos en las proteínas involucradas. Sin embargo, otros procedimientos diagnósticos de gran ayuda incluyen el análisis ultraestructural de una biopsia de piel de axila y/o conjuntiva, donde típicamente se observan inclusiones descritas como en huella digital, delimitadas por una membrana [9]. Por lo general los grupos celulares afectados son neuronas, células endoteliales, pericitos, células de Schwann y células del epitelio de glándulas écrinas. El electroretinograma suele ser anormal antes de observarse cambios clínicos a nivel de retina. La IRM es de utilidad, aunque suele ser difícil observar cambios significativos en etapas tempranas de la enfermedad [10].

4. Antecedentes históricos

La primera descripción clínica de cualquiera de las formas de las LCN se le atribuye al Dr. Otto Christian Stengel, médico de la Compañía Minera de Cobre de Røros, un pequeño poblado noruego. Su “Descripción de una enfermedad única en cuatro hermanos en las vecindades de Røraas” se publicó en el primer volumen de la revista médica noruega en 1826. Los cuatro niños, dos varones y dos mujeres, hijos de padres aparentemente sanos, no mostraron datos de enfermedad hasta la edad de 6 años, cuando su vista comenzó a deteriorarse. Con el paso de los años, la enfermedad se desarrolló hasta llegar a una ceguera total, deterioro mental progresivo y pérdida del habla, con crisis convulsivas y finalmente una muerte prematura (al tiempo de la publicación los dos hermanos mayores habían fallecido a la edad de 20 y 21 años). No se realizó ninguna autopsia. El reporte de Stengel, escrito en noruego, pasó desapercibido hasta que sus compatriotas lo redescubrieron casi un siglo después [9].

El concepto de “retraso familiar amaurotótico” [11] fue acuñado por el neurólogo americano Sachs, basado en sus observaciones en un par de hermanos que presentaron pérdida visual rápidamente progresiva, asociada a retraso mental severo cuyo inicio tuvo lugar durante etapas tempranas de la infancia. Morfológicamente la enfermedad se caracterizaba por la acumulación intracelular de material de naturaleza lipídica, con un abultamiento notorio dentro de neuronas del sistema nervioso central. Entre los años de 1903 y 1914 se describió un número adicional de pacientes, todos parte de la misma familia, con pérdida progresiva de la

visión y retraso psicomotor, pero con un inicio de los síntomas mucho más tardío. Con el paso de los años, casos de pacientes con un comienzo de los síntomas en etapas tanto infantil tardías como juveniles fueron descritos por Batten [12, 13] y Vogt [14, 15]; pacientes con un comienzo en etapas juveniles por Spielmeyer [16, 17] y pacientes con un inicio en etapas infantiles tardías por Janský [18] y Bielschowsky [19]. Durante la descripción neuropatológica de las autopsias, se mencionan acúmulos de un material granular dentro de las células nerviosas, con cualidades de tinción similares a la de los lípidos. Debido a las similitudes clínicas de los casos (la ocurrencia de origen familiar, pérdida progresiva de la visión y el retraso mental) y el concepto patológico en voga de las “thesaurismosis” o “enfermedades por almacenamiento”, estos casos familiares fueron gradualmente agrupados dentro de una misma entidad y se consideraban variantes de los llamados “retrasos familiares amauróticos”, ya fuera de la variante de inicio infantil (Tay-Sachs), infantil tardía (Janský– Bielschowsky) o juvenil (Spielmeyer-Sjörge). En 1925 Kufs publicó el primer reporte de un caso familiar con datos de deterioro intelectual progresivo con inicio de los síntomas en etapas adultas, con características neuropatológicas similares pero sin las alteraciones visuales.

Los estudios bioquímicos de Klenk en 1939 y de Svennerholm más tarde en 1962 demostraron que los depósitos acumulados en la enfermedad de Tay-Sachs eran gangliósidos, específicamente el gangliósido GM2, a diferencia del material depositado en el resto de las variantes, cuya naturaleza aún se desconocía. Sin embargo, ambos investigadores llegaron a la conclusión de que el grupo de “retrasos familiares amauróticos” constituían un conjunto de enfermedades con características bioquímicamente heterogéneas [20]. No fue sino hasta el

inicio de la década de 1960 que se observó la diferencia clara entre los citosomas de almacenamiento intraneuronal en un caso de “retraso familiar amaurotótico” de la variante juvenil (Spielmeyer–Sjögren) con respecto a los cuerpos membranosos citoplasmáticos observados en un caso de enfermedad de Tay-Sachs, esto gracias al uso de estudios histoquímicos comparativos y a la microscopía electrónica. A diferencia del material intracelular almacenado en la enfermedad de Tay-Sachs, los citosomas de almacenamiento de los casos tanto infantil tardíos como juveniles eran altamente resistente a la acción de solventes lipídicos y demostraban un patrón arquitectónico característico curvilíneo (infantil tardío) o en huella digital (juvenil). Además, la naturaleza del material de inclusión compartía características con los lipopigmentos autofluorescentes lipofuscina y los lípidos ceroides. Debido a estos hallazgos histoquímicos y ultraestructurales y en un intento para diferenciar las formas infantil tardía y juvenil de los “retrasos familiares amaurotóticos” de la enfermedad de Tay-Sachs, Zeman y Dyken proponen el nuevo término de lipofuscinosis ceroidea neuronal, nombre que sigue vigente hasta hoy en día.

5. Clasificación molecular y genética.

Hoy en día se sabe que el componente principal responsable de los depósitos citosomales de las LCN se trata de la subunidad c de la ATP sintasa mitocondrial [21, 22]. Sin embargo, la variante infantil de la LCN demuestra depósitos de saposinas A y D como el componente principal de los depósitos [23]. Por lo tanto, las LCN se pueden clasificar en dos según el material intracelular depositado, aquellas cuyo componente principal es la subunidad c de la ATP sintasa y aquellas que depositan proteínas A y D (tabla 1). El compuesto principal almacenado también determina la arquitectura ultraestructural de los citosomas de almacenamiento. El almacenamiento de saposinas se relaciona invariablemente con depósitos granulares osmofílicos, mientras que el almacenamiento de la subunidad c se asocia con formas más variables de cuerpos de inclusión (curvilíneos, rectilíneos o en huella digital).

Sin embargo, la clasificación más utilizada hoy en día se basa en estudios genéticos de las variantes de la LCN. El primer gen de la LCN, responsable de la variante infantil, se identificó en el año de 1995 [24]. Este gen codifica la proteína palmitoil tioesterasa 1 (PPT1), una enzima lisosomal soluble. En el mismo año, una colaboración de 5 grupos de investigación logró la isolación del gen responsable de la variante juvenil de la LCN, una molécula novedosa aparentemente situada a nivel de membranas [25]. A partir de entonces, un número cada vez mayor de mutaciones responsables de las variantes de la LCN ha sido identificado.

Como consecuencia, las LCN se clasifican hoy en 8 variantes genéticas (LCN 1-8) basado en el gen supuestamente afectado (Tabla 1). Algunas variantes poco frecuentes de la LCN, incluyendo la congénita y la enfermedad de Parry, aún permanecen sin asignación genética adecuada.

Es importante mantener en mente que distintas mutaciones en un mismo gen pueden dar lugar a distintos fenotipos clínicos, incluyendo diferentes edades de inicio, dependiendo del sitio exacto y tipo de mutación. Las mutaciones más comunes que predominan en las variantes de las LCN se asocian usualmente a los cuadros clínicos “clásicos”, mientras que mutaciones menos frecuentes dan lugar a fenotipos atípicos. Por ejemplo, en la LCN1 el comienzo del cuadro clínico se ha descrito desde etapas infantiles hasta infantil tardías, juveniles o incluso adultas. Mutaciones asociadas con el fenotipo infantil “clásico” se encuentran cerca del sitio activo (Ser 155) del producto del gen PPT1 y alteran profundamente la estructura y función catalítica de la enzima. En contraste, mutaciones que resultan en formas más tardías de la LCN1 se encuentran lejos de la triada catalítica, dando lugar a cambios discretos en la estructura final de la proteína.

6. Cuadro clínico y clasificación clínica.

Todos los pacientes con LCN presentan un deterioro progresivo, con disminución paulatina de funciones tanto cognitivas como motoras, asociado a crisis convulsivas. Con la excepción de la variante adulta de la LCN, todos los fenotipos se asocian usualmente con pérdida gradual de la agudeza visual [5].

Una correlación entre el gen mutado y el fenotipo clínico no siempre puede realizarse; por ejemplo, individuos con mutaciones del gen PPT1 pueden presentar cuatro fenotipos distintos (infantil, infantil tardío, juvenil y del adulto). Sin embargo, la descripción de las LCN por fenotipo es útil para el diagnóstico y el pronóstico [26].

LCN Infantil (LCNI, Santavuori-Haltia)

La LCNI clásica se presenta de forma aguda entre los 6 y 24 meses de edad, sin embargo la presentación fuera de estos rangos de edad también sucede. Los signos iniciales incluyen: retraso en el desarrollo, movimientos mioclónicos y/o crisis convulsivas. En una serie de 21 niños afectados, los signos iniciales de la LCNI fueron desaceleración del crecimiento cefálico y cambios específicos observados en EEG. En un estudio de 8 nuevos casos diagnosticados de LCNI (edades de 15 a 27 meses), un deterioro leve a moderado en las habilidades intelectuales fue observado en todos los pacientes. Los pacientes presentaban problemas de lenguaje y abolición del interés en juguetes y juegos; sin embargo mantuvieron un interés en su entorno. Todos presentaban disfunción motora moderada. Para la edad de 2 años, la ceguera retiniana y las crisis

convulsivas eran evidentes. Para los 4 años, el ERG ya no es registrable en ninguna de sus fases. Las habilidades psicomotoras se deterioran rápidamente, los niños son incapaces de prosperar y desarrollan microencefalia. La expectativa de vida varía de dos a nueve años. Los hallazgos en la IRM son: atrofia cerebral variable, hipointensidad talámica en la materia blanca y ganglios basales, señales hiperintensas y delgadas de la materia blanca periventricular. La atrofia progresiva y difusa observada en la IRM se estabiliza hacia los 4 años de vida.

LCN infantil tardía (LCNIT, Janský-Bielschowsky)

Los primeros síntomas de la LCNIT aparecen entre los 2 y 4 años de vida, presentándose usualmente con crisis convulsivas, las cuales pueden ser tónico-clónicas generalizadas, de ausencia o parciales. Después de la aparición de las crisis convulsivas, habilidades motoras, de lenguaje y cognitivas previamente adquiridas se pierden. La disfunción visual aparece entre los 4 y 6 años de edad y progresa rápidamente a la ceguera. Los pacientes usualmente pierden capacidades deambulatorias hacia los 6 años de edad, con necesidad de cuidados especializados pocos años después. La expectativa de vida es entre 6 años y la adolescencia, aunque puede ser mayor. El EEG muestra espículas en la región occipital en respuesta a estimulación fotópica de 1 a 2 Hz. El ERG suele ser anormal al momento de la presentación y se vuelve no registrable al poco tiempo. Los potenciales visuales evocados (PVE) suelen mantenerse registrables por un tiempo prolongado, aunque disminuyen severamente en las etapas finales de la enfermedad. La IRM muestra atrofia cerebral y cerebelar progresiva con ganglios basales y tálamos normales.

Variantes de la LCNIT

Varias variantes descritas son causadas por mutaciones en genes específicos, algunas se asocian a ciertos orígenes étnicos. Las características clínicas de las variantes de la LCNIT pueden ser únicas, pero suelen traslaparse en general.

- Finlandesa, LCNITf, CLN5. El inicio de la enfermedad suele ser entre los 4.5 y los 7 años de vida, la expectativa de vida es entre 13 y 35 años.
- Hindú LCNITv, CLN6. La pérdida visual y crisis convulsivas se presentan de manera inicial. En niños en los que el cuadro comienza después de los 4 años de vida, los signos iniciales son epilepsia, ataxia y mioclonus.
- Gitana LCNITv, CLN7. Comparte las mismas características que la variante Hindú.
- Turca LCNITt, CLN8. El inicio es más temprano, entre los 2 y 6 años de vida.

LCN Juvenil (Enfermedad de Batten, Spielmeyer-Vogt)

El inicio suele ser entre los 4 y 8 años de edad (promedio 5 años), con una pérdida de agudeza visual rápidamente progresiva como primer signo de la enfermedad, también usualmente el único signo durante 2 a 5 años. Los pacientes presentan ceguera total de 2 a 4 años posteriores a la pérdida de agudeza visual. El examen oftalmológico inicial puede demostrar solamente cambios maculares; gradualmente, datos típicos de degeneración panretiniana aparecen, tales como cambios pigmentarios en

la periferia retiniana, atenuación de la vasculatura y palidez del nervio óptico. El ERG demuestra pérdida temprana de la función de los fotorreceptores. Epilepsia con crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, localizadas o mioclónicas suele aparecer entre las edades de 9 a 18 años. El EEG muestra desorganización generalizada y complejos de espículas y ondas lentas.

Se observa poca variación en el cuadro clínico en cuanto a la pérdida visual y las crisis convulsivas, sin embargo puede observarse en cuanto a la progresión del deterioro motor e intelectual. Alteraciones del lenguaje (tartamudez festinante) y un declive cognitivo lento suele ocurrir alrededor del inicio de las crisis convulsivas. Perturbaciones de la conducta, signos extrapiramidales y alteraciones del sueño ocurren en la segunda década. Incluso algunos pacientes con LCNJ experimentan múltiples problemas psiquiátricos tales como pensamientos alterados, problemas de atención, somatización y comportamiento agresivo. Los cuadros depresivos son infrecuentes. La mayoría de los pacientes con LCNJ suelen vivir hasta la adolescencia o inicio de la tercera década, algunos pueden llegar a vivir hasta la cuarta década. La RMI y la tomografía computarizada muestran atrofia cerebral y en menor grado cerebelar en etapas avanzadas de la enfermedad.

LCN del adulto (LCNA, enfermedad de Kuf)

Los signos y síntomas iniciales suelen aparecer alrededor de los 30 años de edad, con la muerte del paciente ocurriendo alrededor de 10 años después. Los síntomas pueden aparecer tan temprano como los 11 años de edad. Los hallazgos oftalmológicos son normales. Los dos fenotipos principales son:

- Tipo A, caracterizado por epilepsia mioclónica progresiva asociada a demencia, ataxia y signos piramidales y extrapiramidales de aparición tardía. Las crisis convulsivas suelen ser incontrolables.
- Tipo B, caracterizado por alteraciones del comportamiento y demencia, que se puede asociar con disfunción motora, ataxia, signos extrapiramidales y suprabulbares.

7. Hallazgos histopatológicos a nivel ocular

Los cambios histopatológicos a nivel de retina en pacientes con LCN se asemejan a aquellos observados en retinas con pacientes con retinitis pigmentosa (RP) avanzada, aunque de manera más severa [7]. Algunos pacientes demuestran maculopatía en ojo de buey en las etapas más tempranas. A nivel del epitelio pigmentado de retina (EPR), las células de personas sanas suele presentar gránulos autofluorescentes prominentes, que se cree provienen de segmentos externos de fotorreceptores ingeridos. Sin embargo, en pacientes con LCN, se observa una disminución importante de estos pigmentos, probablemente secundario a un menor número de fotorreceptores, lo cual implica un menor número de segmentos ingeridos por las células del EPR [6]. Al igual que en la RP, las retinas de pacientes con LCN muestran depósitos de pigmento con un patrón de espículas óseas, más prominentes en periferia media y región paramacular. Estos cambios se correlacionan microscópicamente con translocación de células del EPR rodeando vasos sanguíneos y adyacentes a la membrana limitante interna.

Otros grupos celulares también muestran alteraciones, tales como las células ganglionares y algunas células de la capa nuclear interna, que demuestran un almacenamiento excesivo de gránulos de lipopigmentos autofluorescentes. No queda claro si estos pigmentos son resultado de un proceso celular degenerativo o si son tóxicos para las células. Aún más, ninguno de estos pigmentos se observa en los fotorreceptores degenerados, sugiriendo que no todas las neuronas que se degeneran en las LCN acumulan estos gránulos. Estos hallazgos sugieren una relación independiente entre dos procesos: la acumulación de lipopigmentos y la

degeneración celular. Es posible que la acumulación de lipopigmentos en otras subpoblaciones de células retinianas causan tal daño a estas que terminan liberando sustancias tóxicas para los fotorreceptores o que pierdan funciones esenciales para la supervivencia de éstos.

Es importante resaltar que debido a que la mayoría de los pacientes con LCN se presentan con alteraciones visuales a una edad temprana, estos suelen ser diagnosticados erróneamente como distrofia de conos. No es sino hasta etapas más avanzadas de la enfermedad, en la que los síntomas neurológicos se vuelven marcados, en que el diagnóstico correcto se realiza. Por lo tanto, todo paciente pediátrico que presenta pérdida progresiva de la visión central y maculopatía en ojo de buey, es importante descartar el diagnóstico de LCN.

8. Hipótesis patogénicas

Durante años, las variantes de la LCN se consideraban lipidosis, en las cuales se incluía la enfermedad de Tay-Sachs. Se creía que el análisis del material de almacenamiento proporcionaría respuestas sobre la etiopatogenia exacta. Sin embargo, a diferencia de la enfermedad de Tay-Sachs, nunca se pudo demostrar acumulación de gangliósidos en tejidos cerebrales, por lo que las LCN tuvieron que finalmente ser clasificadas aparte. Las similitudes histopatológicas del material observado en los citosomas de almacenamiento de las LCN con los “lipopigmentos” ceroides y la lipofuscina dieron pie a la siguiente hipótesis. Se propuso que el defecto residía en la formación de “lipopigmentos” patológicos, posiblemente secundario a un aumento en la peroxidación de los ácidos grasos polinsaturados. Sin embargo, a pesar de extensos experimentos y estudios clínicos, entre los que se incluyeron el tratamiento de pacientes con antioxidantes, no pudo presentarse evidencia conclusiva ni convincente apoyando esta hipótesis. La hipótesis fue desechada finalmente cuando se demostró que el material de almacenamiento era de naturaleza protéica, ya fuera por la subunidad c de la ATP sintasa mitocondrial o por las saposinas A y D, y no por lipopigmentos [21-23].

A través de estudios de enlaces genéticos y moleculares, basados en familias de pacientes con LCN, quienes fueron cuidadosamente diagnosticados por métodos clínicos y neuropatológicos, permitió finalmente la identificación de siete genes y más de 150 mutaciones distintas responsables de las variantes de la LCN. Además de la catepsina D, responsable de la enfermedad en modelos ovinos y de la variante congénita de la LCN en humanos, todos los genes hasta ahora aislados en animales

son homólogos de genes humanos previamente establecidos. Los productos de los genes CLN1 y CLN2, la proteína PPT1 y la peptidasa tripeptidil 1 (TPP1), son enzimas lisosomales solubles como la catepsina D, una proteinasa aspartil, mientras que los productos de CLN3, CLN6, CLN8 y posiblemente CLN5, son proteínas transmembranales cuyas funciones aún se desconocen.

La heterogeneidad genética de las LCN contrasta claramente con su fenotipo morfológico notablemente uniforme, el principio fundamental en el concepto de las LCN. ¿Cómo es posible que alteraciones en estos siete genes aparentemente sin relación alguna den lugar a un mismo resultado: la acumulación intraneuronal de ciertas proteínas hidrofóbicas, aunado a una degeneración neuronal altamente selectiva y llevar eventualmente a la muerte del paciente? Hasta el momento, los mecanismos en que la acumulación de la subunidad c de la ATP sintasa mitocondrial y de las saposinas y su relación, si es que existe alguna, llevan a una reducción de la población neuronal se mantiene un misterio [9]. De igual manera, aunque tanto mecanismos apoptóticos como excitotóxicos han sido propuestos, las vías metabólicas alteradas que llevan a la degeneración neuronal y muerte en las LCN quedan por ser elucidadas. Las características neuropatológicas semejantes de las LCN sugieren la existencia de una vía metabólica común compartida. Recientes observaciones experimentales de interacciones físicas entre los productos protéicos de CLN5 con los de CLN2 y CLN3 proveen cierta evidencia en favor de esta idea [5]. La existencia de variantes congénitas de la LCN tanto en humanos como modelos animales, así como datos experimentales recientes muestran que los cambios patogénicos pueden comenzar en una etapa temprana del desarrollo fetal.

En conclusión, múltiples estudios de las formas humanas y animales de las LCN han identificado hasta el momento 7 genes principales, cuyas alteraciones dan lugar a una degeneración selectiva y a pérdida de neuronas del sistema nervioso central. Es evidente que las vías metabólicas involucradas son de vital importancia para la supervivencia de las neuronas y que la identificación de estas vías profundizará nuestro entendimiento sobre el envejecimiento neuronal, la neurodegeneración y enfermedades neurodegenerativas en general.

9. Pruebas diagnósticas

Pruebas electrofisiológicas

Los hallazgos por EEG característicos incluyen complejos de ondas de amplitud grande y lentas intercalado con espigas. En el ERG se observa una pérdida profunda de la amplitud de las ondas en etapas tempranas, especialmente en condiciones escotópicas. La pérdida de la amplitud de la onda b es mayor que la de la onda a, dando lugar a un patrón electronegativo. En casos en los que la agudeza visual aún es normal, el ERG puede demostrar un patrón anormal de la onda a y reducción de la onda b; sin embargo, en pruebas subsecuentes se observa una pérdida progresiva, indolente y rápida en la amplitud de la onda b. El patrón casi normal observado de la onda a habla de un daño a nivel de las capas internas de la retina, lo cual es consistente con la localización de los productos del gen CLN3 a esta nivel en modelos animales [6].

Pruebas de laboratorio

Se observan linfocitos vacuolados en muestras de sangre periférica en todos los pacientes con LCNJ. También se observa material ceroide autofluorescente depositado en distintos tejidos celulares. A nivel ultraestructural, se puede observar mediante microscopía electrónica patrones característicos de estos depósitos. La apariencia ultraestructural de los depósitos puede variar dependiendo de la variante de la LCN. Cuatro patrones básicos pueden describirse [9]:

A) depósitos granulares osmiofílicos, característicos de la variante infantil y en casos donde se encuentra mutado CLN1,

- B) cuerpos curvilíneos, típicos de la LCNIT (CLN2),
- C) patrón en huella digital, predominante en la LCNJ (CLN3), y
- D) inclusiones con una morfología rectilínea, observada en las variantes tardías de las LCN.

Otras pruebas diagnósticas

La angiografía con fluoresceína puede demostrar alteraciones pigmentarias de una manera más clara. Niveles muy bajos de autofluorescencia *in vivo* se han descrito [6]. Aunque no es una prueba realmente diagnóstica, atrofia tanto cerebral como cerebelar puede llegar a observarse, típicamente en etapas más avanzadas de la enfermedad. El tálamo puede mostrar una señal hipointensa y la materia blanca periventricular una señal hiperintensa en secuencia T2 en IRM. También puede llegar a observarse atrofia del nervio y tracto óptico discreta sin alteraciones corticales.

10. Diagnóstico

Avances en el entendimiento de las LCN a nivel genético y bioquímico han permitido métodos diagnósticos menos invasivos y más eficientes. Antes de que los alelos de las distintas variantes fueran identificados, el diagnóstico se basaba en los hallazgos clínicos aunado a las pruebas histopatológicas de sangre periférica y tejido biopsiado ya fuera de conjuntiva o piel axilar.

Pruebas de ADN para identificar los alelos más frecuentes permiten realizar diagnósticos más robustos, logrando identificar tanto pacientes como portadores de la enfermedad. La identificación de marcadores específicos de microsatélites intragénicos mediante reacción en cadena con polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) permiten el diagnóstico definitivo de la enfermedad. Sin embargo, cuando no se cuenta con esta tecnología se puede utilizar una combinación de cualquiera de las pruebas diagnósticas mencionadas en la sección anterior para realizar el diagnóstico cuando se tiene la sospecha clínica de una LCN.

11. Tratamiento

Actualmente el tratamiento de las LCN es solamente paliativo. Los síntomas psicóticos, afectivos y esquizofreniformes se tratan con citalopram, risperidona, olanzapina o quietapina. Reportes de una disminución en la densidad de transportadores dopaminérgicos D1 en las LCN observados en imágenes por PET, sugieren que estos pacientes sufren una alteración a nivel del sistema dopaminérgico, lo cual apoya el uso de esta familia de medicamentos en las LCN [8].

Las convulsiones se tratan con anticonvulsivos, incluyendo, pero no exclusivamente, al ácido valproico, la carbamazepina, lamotrigina y el clonazepam. Sin importar el tipo de medicamento utilizado, los pacientes con LCN suelen responder satisfactoriamente al tratamiento [4].

Experimentación en modelos animales ha dado lugar a nuevas terapias prometedoras. Por ejemplo, en modelos murinos se ha observado que el tratamiento con inhibidores del receptor AMPA (α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole-propionato) mejoran los déficits de coordinación motora, y tienen el potencial de disminuir la velocidad de progresión en pacientes humanos [27].

12. Bibliografía

1. Zeman, W. and P. Dyken, *Neuronal ceroid-lipofuscinosis (Batten's disease): relationship to amaurotic family idiocy?* . Pediatrics, 1969. **44**: p. 570–583.
2. Goebel, H., S. Mole, and B. Lake, *The neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten disease)*1999, Amsterdam: IOS Press.
3. Wisniewski, K. and N. Zhong, *Batten Disease: Diagnosis, Treatment and Research*2001, San Diego: Academic Press.
4. Haltia, M., *The neuronal ceroid-lipofuscinoses*. J Neuropathol Exp Neurol, 2003. **62**: p. 1-13.
5. Rider, J. and D. Rider, *Batten disease: past, present, and future*. Am J Med Genet, 1988. **Suppl. 5**: p. 21–26.
6. Bozorg, S., et al., *Juvenile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (JNCL) and the Eye*. Survey of Ophthalmology, 2009. **54**(4): p. 463-471.
7. Bensaoula, T., et al., *Histopathologic and immunocytochemical analysis of the retina and ocular tissues in Batten disease*. Ophthalmology, 2000. **107**(9): p. 1746-1753.
8. Boustany, R.M., et al., *A 23-year-old man with seizures and visual deficit*. Neurology, 2008. **70**(1): p. 73-78.
9. Haltia, M., *The neuronal ceroid-lipofuscinoses: From past to present*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 2006. **1762**(10): p. 850-856.
10. Gordon, N.S., H.B. Marsden, and M.J. Noronha, *Neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten's disease)*. Archives of disease in childhood, 1972. **47**(252): p. 285-291.
11. Sachs, B., *A family form of idiocy, generally fatal and associated with early blindness (amaurotic family idiocy)*. N Y Med J, 1896. **63**: p. 697–703.
12. Batten, F., *Cerebral degeneration with symmetrical changes in the maculae in two members of a family*. Trans Ophthalmol Soc U K, 1903. **23**: p. 386–390.

13. Batten, F., *Family cerebral degeneration with macular change (so-called juvenile form of family amaurotic idiocy)*. QJ Med, 1914. **7**: p. 444–454.
14. Vogt, H., *Ueber familiäre amaurotische Idiotie und verwandte Krankheitsbilder*. Mschr Psychiatr Neurol, 1905. **19**: p. 161–171.
15. Vogt, H., *Familiäre amaurotische Idiotie. Histologische und histopathologische Studien*. Arch Kinderheilkd, 1909. **51**: p. 1–35.
16. Spielmeyer, W., *Ueber familiäre amaurotische Idiotien*. Neurol Cbl, 1905. **24**: p. 620–621.
17. Spielmeyer, W., *Klinische und anatomische Untersuchungen ueber eine besondere Form von familiärer amaurotischer Idiotie*. Histol Histopathol, 1908. **2**: p. 193–251.
18. Jansky, J., *Sur un cas jusqu'à présente non décrit de l'idiotie amaurotique familiale compliquée par une hypoplasie du cervelet*. Sborna lék, 1908. **13**: p. 165–196.
19. Bielschowsky, M., *Ueber spätinfantile amaurotische Idiotie mit Kleinhirnsymptomen*. Dtsch Z Nervenheilkd, 1913. **50**: p. 7-29.
20. Zeman, W. and S. Donahue, *Fine structure of the lipid bodies in juvenile amaurotic idiocy*. Acta Neuropathol (Berl), 1963. **3**: p. 144-149.
21. Fearnley, I., et al., *The sequence of the major protein stored in ovine ceroid lipofuscinosis is identical with that of the dicyclohexylcarbodiimide-reactive proteolipid of mitochondrial ATP synthase*. Biochem J, 1990. **268**: p. 751–758.
22. Palmer, D., et al., *Mitochondrial ATP synthase subunit c storage in the ceroid-lipofuscinoses (Batten disease)*. Am J Med Genet, 1992. **42**: p. 561–567.
23. Palmer, D., et al., *Accumulation of sphingolipid activator proteins (SAPs) A and D in granular osmiophilic deposits in miniature Schnauzer dogs with ceroid-lipofuscinosis*. J Inherited Metab Dis, 1997. **20**: p. 74–84.
24. Vesa, J., et al., *Mutations in the palmitoyl protein thioesterase gene causing infantile neuronal ceroid lipofuscinosis*. Nature, 1995. **376**: p. 584-587.

25. *Isolation of a novel gene underlying Batten disease, CLN3. The International Batten Disease Consortium.* Cell, 1995. **82**: p. 949–957.
26. Adams, H.R., et al., *Genotype does not predict severity of behavioural phenotype in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease).* Developmental medicine and child neurology, 2010. **52**(7): p. 637-643.
27. Lu, J.-Y., J. Hu, and S.L. Hofmann, *Human recombinant palmitoyl-protein thioesterase-1 (PPT1) for preclinical evaluation of enzyme replacement therapy for infantile neuronal ceroid lipofuscinosis.* Molecular Genetics and Metabolism, 2010. **99**(4): p. 374-378.

13. Anexos

Enfermedad	Gen	Cromosoma	Proteína	Presentación clínica
LCN congénita	CTSD	11p15.5	Catepsina D	Presentación congénita
LCN infantil	CLN1	1p32	Palmitil tioestearasa I	Disminución del crecimiento cefálico, retraso psicomotor, convulsiones, hipotonía muscular; ataxia, déficit visual, atrofia cerebral severa
LCN infantil tardía	CLN2	11p15	Tripeptidil peptidasa I	Convulsiones, ataxia, mioclonus, retraso del desarrollo y mental, déficit visual, alteración del lenguaje
LCN juvenil	CLN3	16p12	Battenina	Déficit visual progresivo, ceguera, convulsiones, deterioro psicomotor
LCN del adulto	¿CLN4?	Desconocido	Desconocido	Demencia, epilepsia mioclónica progresiva, ataxia, alteraciones piramidales y extra- piramidales, cambios conductuales, alteraciones motoras
Variante finlandesa	CLN5	13q31-32	Desconocido	Similar a otras variantes infantiles tardías
Variante Costa Ricana	CLN6	15q21-23	Desconocido	Similar a otras variantes infantiles tardías
Variante Turka	CLN8	8p23	Desconocido	Epilepsia con retraso mental progresivo, convulsiones, alteraciones conductuales y motoras
LCN infantil tardía (variante)	CLN7	Desconocido	Desconocido	Convulsiones, deterioro psicomotor, mioclonus, ceguera

Tabla 1. Variantes de las lipofuscinosis ceroides neuronales.

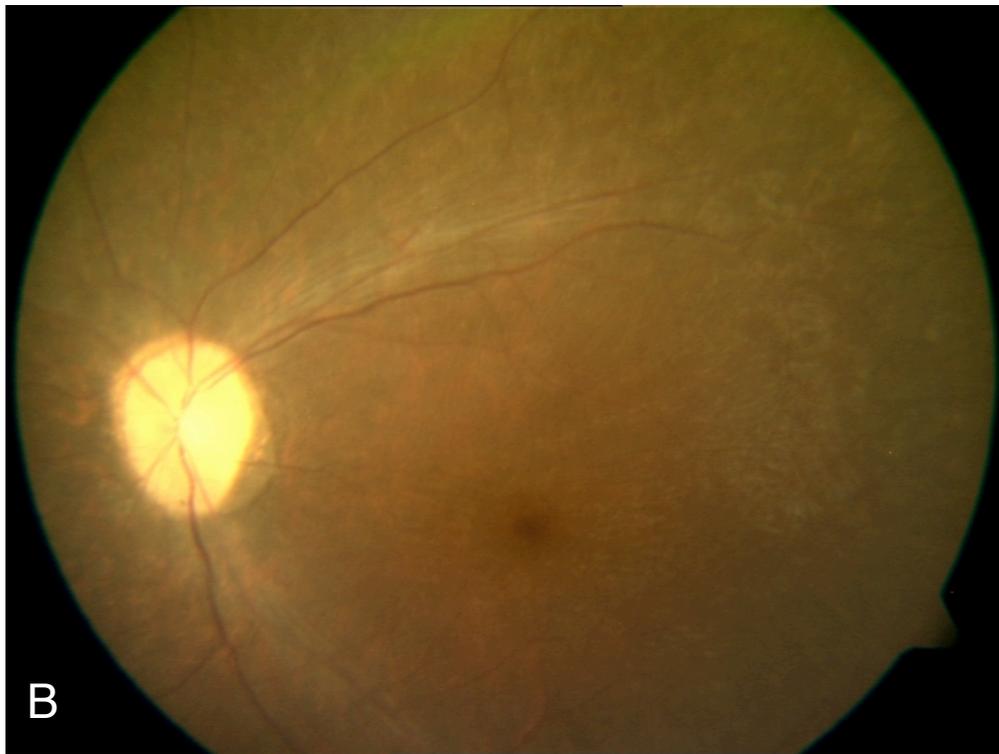
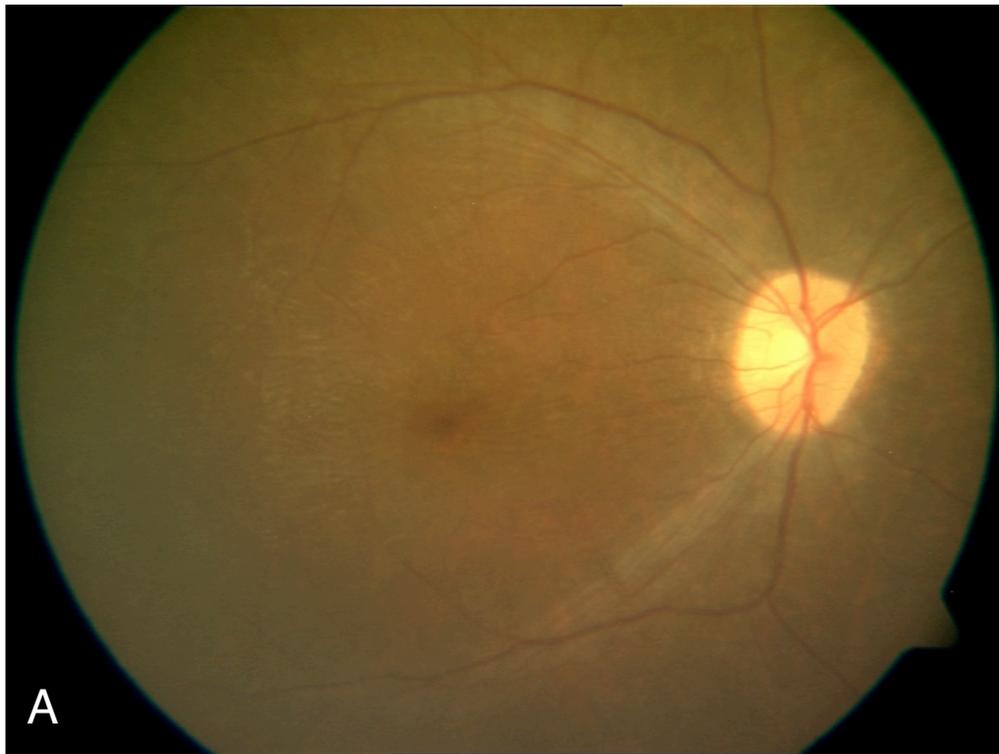


Figura 1. Fotografía de polo posterior ojo derecho (A) e izquierdo (B).

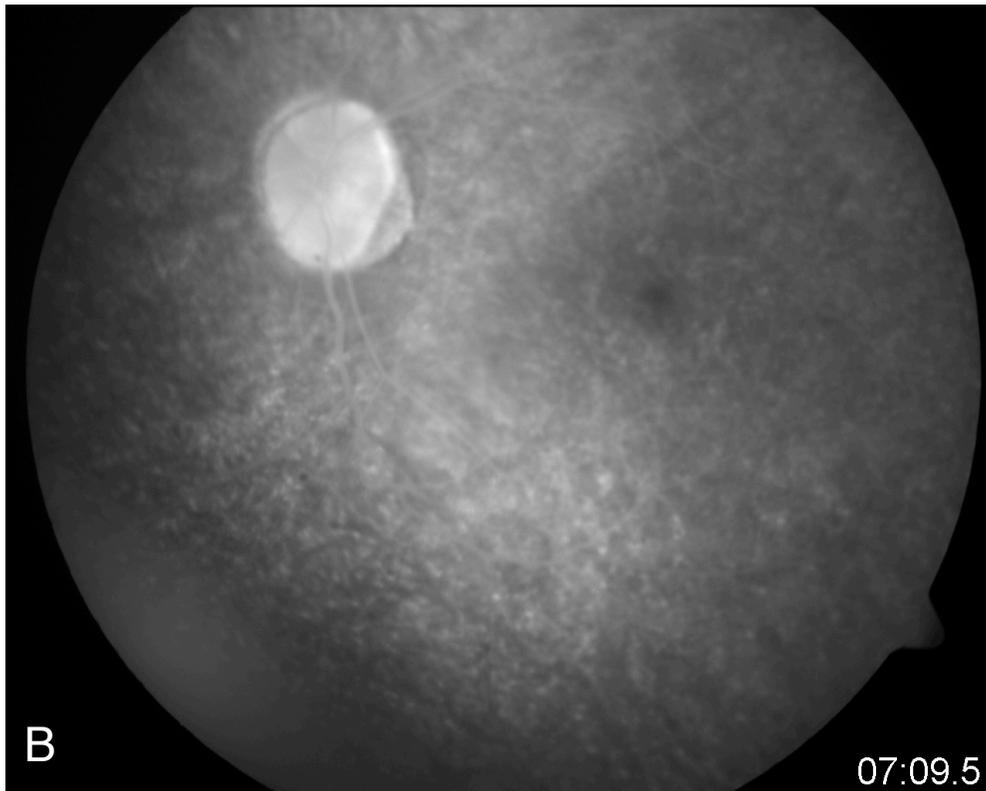
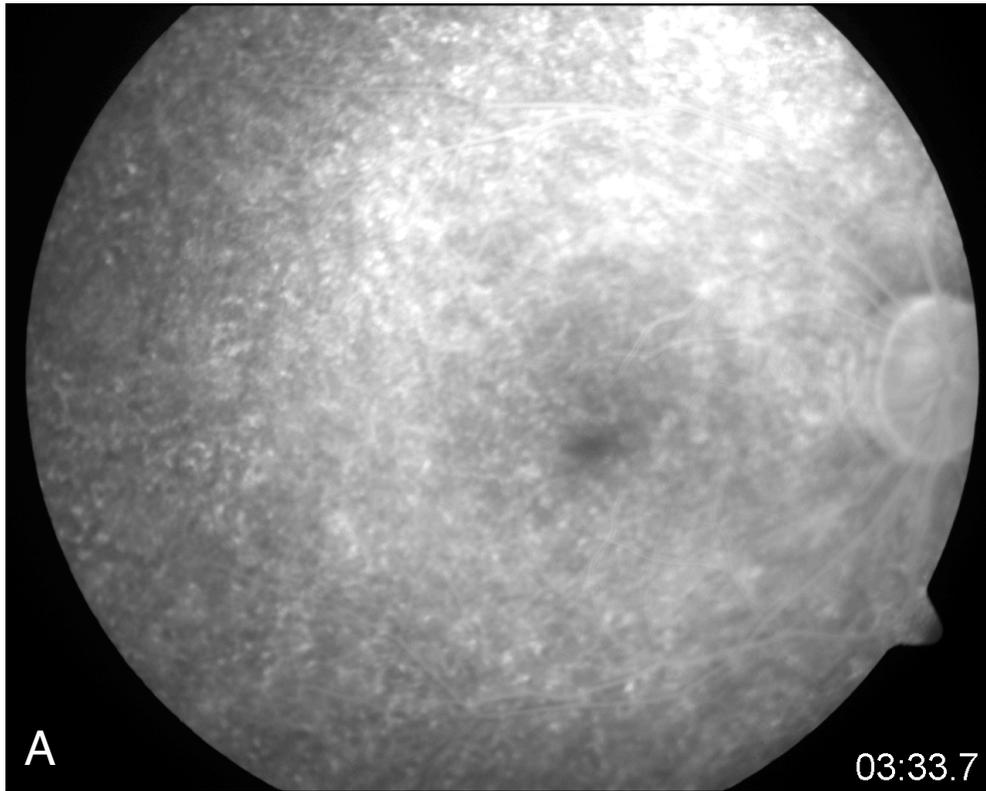


Figura 2. Angiografía con fluoresceína de retina ojo derecho (A) e izquierdo (B).

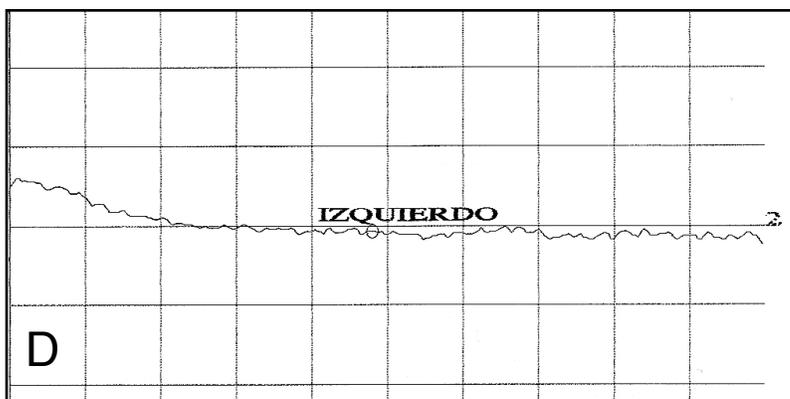
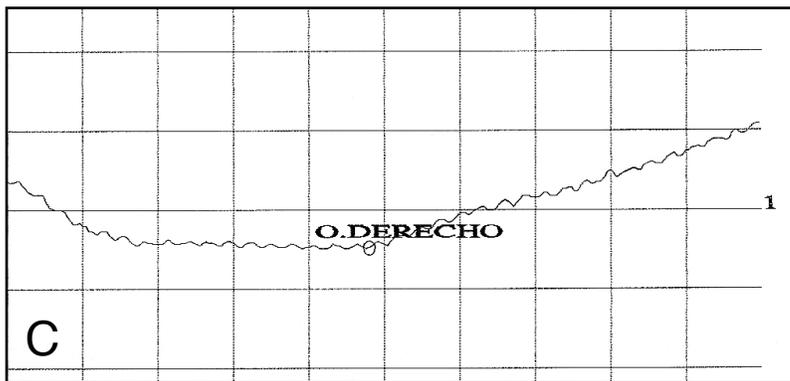
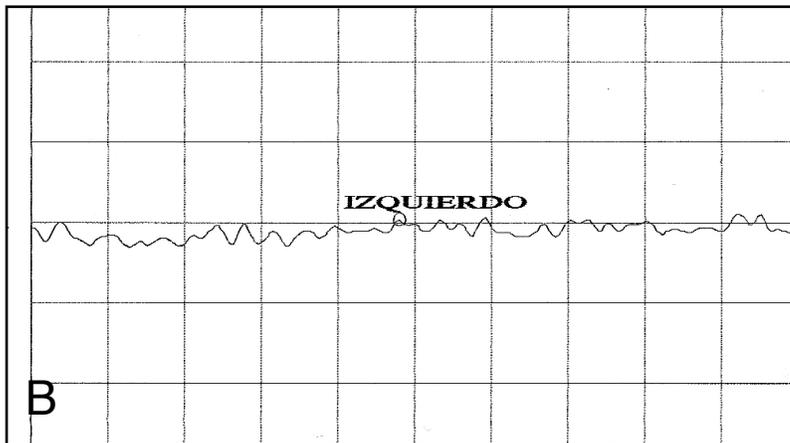
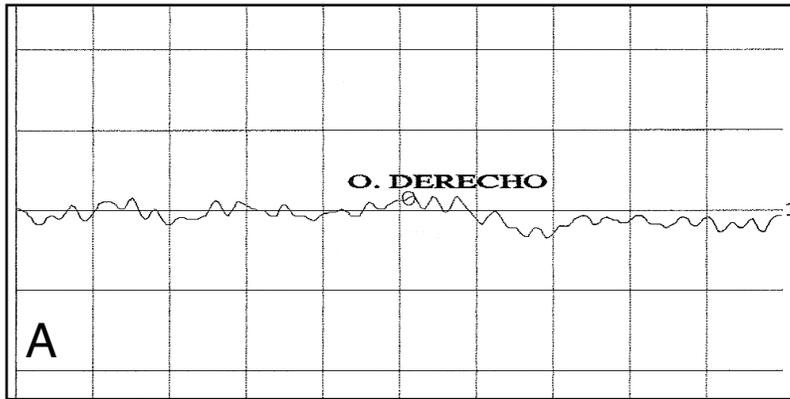


Figura 3. Electroretinograma fase fotópica (A y B) y mesópica (C y D).

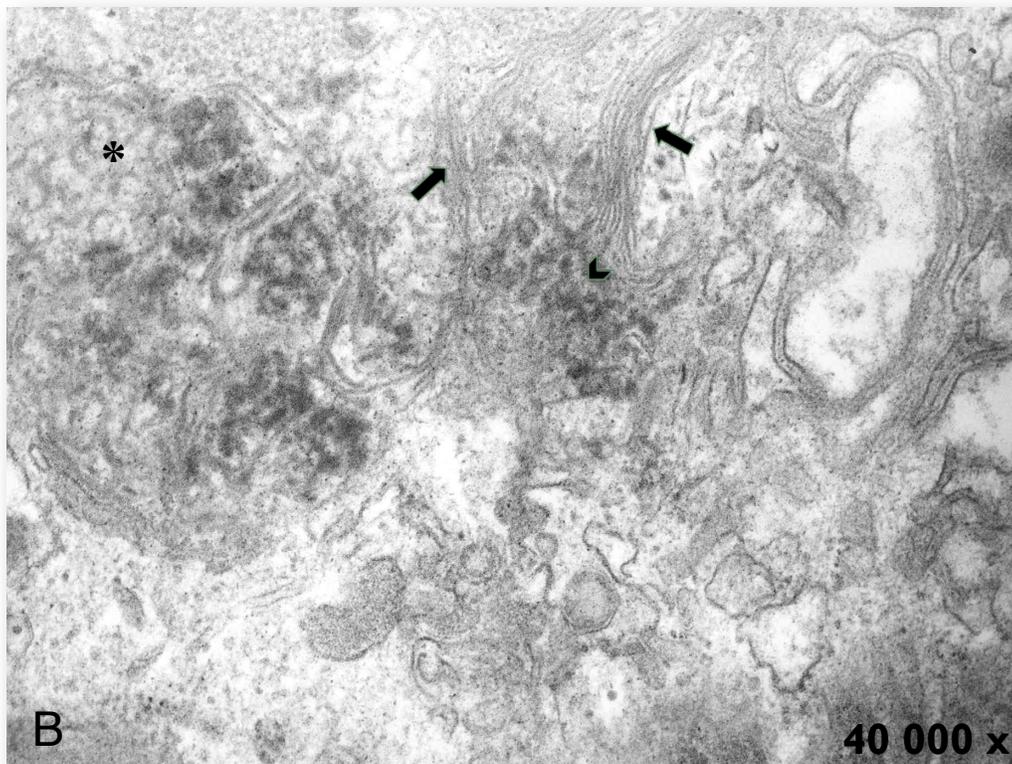
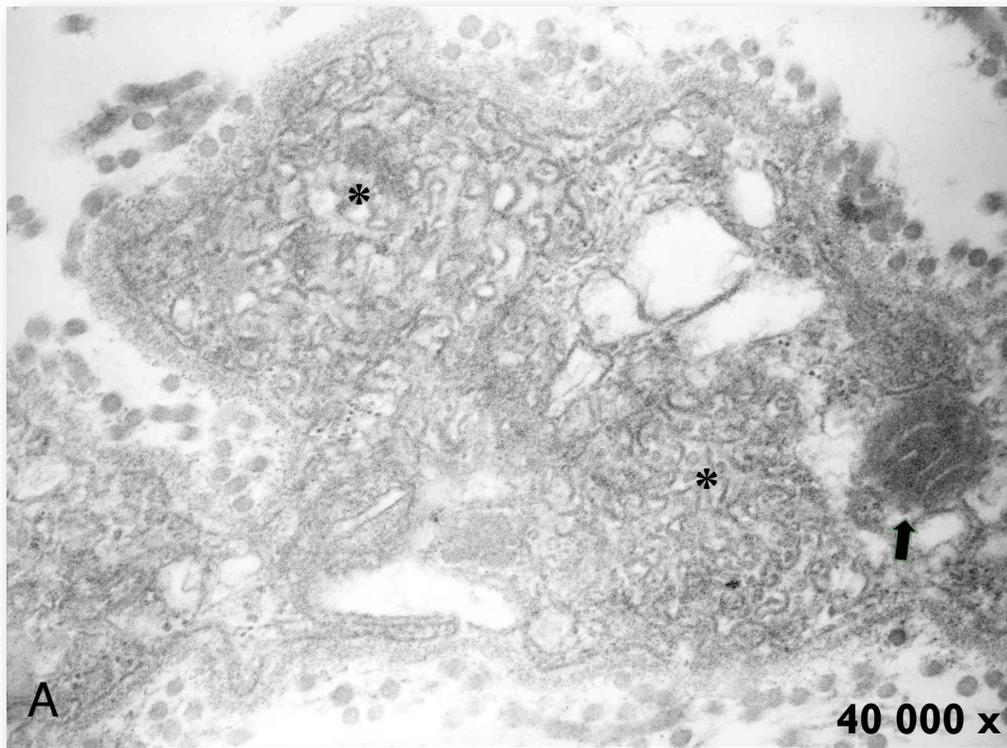


Figura 4. Microscopía electrónica de transmisión, biopsia de conjuntiva (A) y piel de axila (B).