



**ISSN: 1561-3194**

***Rev. Ciencias Médicas. dic. 2002; 6(2): 108-114***

**ARTÍCULO ORIGINAL**

**Lipofuscinosis ceroide neuronal tipo juvenil.  
Enfermedad Spielmeyer - vogt - sjögren - batten.  
Presentación de una familia**

**Jesús Juan Rodríguez<sup>1</sup>, Felipe Acosta Rodríguez<sup>2</sup>, María H. Simón Cabrera<sup>3</sup>,  
José Carlos Moreno Domínguez<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Especialista de II Grado en Pediatría y Genética Clínica. Profesor de Pediatría. Hospital Pediátrico Provincial "Pepe Portilla". Pinar del Río.

<sup>2</sup>Especialista de I Grado en Oftalmología. Jefe del Servicio Provincial de Retinosis Pigmentaria. Pinar del Río.

<sup>3</sup>Especialista de I Grado en Imagenología.

<sup>4</sup>Especialista de I Grado en Oftalmología. Instructor.

---

## RESUMEN

Se describen por primera vez en Pinar del Río (Cuba), 2 pacientes (varón y hembra), provenientes de una familia sin aparente consanguinidad, que presentaron una enfermedad degenerativa del Sistema Nervioso Central del tipo de la Lipofuscinosis Ceroide Neuronal, forma juvenil, o Enfermedad de Spielmeyer - Vogt - Sjögren - Batten. El modo de aparición en dos hermanos de diferente sexo con padres normales, lo hace compatible con una herencia autosómica recesiva. El diagnóstico se basó en los hallazgos clínicos, electrofisiológicos y ultraestructurales. Se hace énfasis en el estudio morfológico ultraestructural, como criterio confirmatorio y para la clasificación de estas entidades.

**Palabras clave:** LIPOFUSCINOSIS CEROIDE NEURONAL/ diagnóstico - genética - ultraestructura, INFORME DE CASO, PINAR DEL RÍO.

---

## ABSTRACT

For the first time it's described in Pinar del Río (Cuba) two patients (male and female), hailing from a family without apparent consanguinity, they presented a degenerative disease of the Central Nervous System type Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, juvenile or Spielmeyer - Vogt - Sjögren - Batten Disease. The onset of the identity in two siblings of different sex with normal parents is compatible with a recessive autosomal inheritance. Diagnosis was based on clinical, electrophysiological and ultrastructural findings. It is emphasized that ultrastructural morphologic study is a confirmative criterium and for the classification of these entities.

**Key words:** NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSIS/diagnosis, genetic, ultrastructure, CASE REPORT, PINAR DEL RÍO.

---

## INTRODUCCIÓN

La Ceroidlipofuscinosis Neuronal constituye un grupo de enfermedades genéticamente determinadas, que muestran ciertas características clínicas e histológicas comunes, y cuya fisiopatología permanece desconocida.<sup>1-3</sup>

En 1969, Zoman y Dyken reclasificaron la llamada "Idiocia Amaurótica Familiar" en dos grupos:

A) Gangliosidosis

B) Lipofuscinosis Ceroide Neuronal, en las cuales no había obvia anormalidad del metabolismo de los gangliosidos y el diagnóstico se basaba en la excesiva acumulación de un lipopigmento autofluorescente en células del Sistema Nervioso y ciertas células viscerales.<sup>1</sup>

El cuadro clínico se caracteriza por pérdida progresiva de la visión, ataques epilépticos y deterioro gradual de las funciones intelectuales y motrices.<sup>1-6</sup>

La Lipofuscinosis Ceroides Neuronal pueden ser divididas en varios subtipos basados en criterios clínicos,<sup>1</sup> reconociéndose los siguientes:

Tipos clínicos		Patrones de Herencia	Local Gen.
(I)	Tipo infantil (Enf. Santauori)	Autosómica recesiva	1 P 32
(II)	Tipo infantil tardío (Enf. Jansky - Bielschowsky)	Autosómica recesiva	
(III)	Tipo juvenil (Enf. Spielmeyer - Vogt - Sjögren - Batten)	Autosómica recesiva	16P121
(IV)	Tipo adulto (Enf. Kufs)	Autosómica dominante y autosómica recesiva	

El diagnóstico requiere de la demostración mediante microscopía electrónica de inclusiones de un pigmento característico ("cuerpos curvilíneos"); estas inclusiones lisosomales pueden observarse en cerebro, apéndice, mucosa rectal, células secretoras exocrinas, usualmente en el músculo esquelético<sup>3, 6 - 9</sup> e incluso, en el sedimento de orina.<sup>10</sup>

En esta trabajo se comentan los hallazgos clínicos, genéticos, electrofisiológicos y ultraestructurales en dos casos pertenecientes a una familia, estudiados por nosotros en Pinar del Río (Cuba), en lo que constituye el primer reporte de esta enfermedad en este territorio.

## PRESENTACIÓN DE CASOS (RESUMEN)

### Caso No. 1 (V - 3):

Paciente varón de 20 años de edad, con antecedentes de buena salud hasta los 18 años, en que comienza con déficit visual progresivo. Posteriormente, le comprueban trastornos del lenguaje y dificultar para correr y caminar. Fue enfocado inicialmente como Degeneración Tapeto Retiniana grave, con un síndrome hipertónico - hipokinético. Desarrolla una ataxia cerebelosa progresiva con deterioro intelectual y de la conducta; lenguaje incoherente, reflejos osteotendinosos exaltados, amaurosis bilateral. El examen de fondo de ojo mostró: palidez marcada de papilas, vasos muy finos, retina granulosa, zonas degenerativas con pigmentos, en forma de osteoblastos, mácula degenerada sin brillo. Fallece a los 20 años. Ver tabla 1.

### Caso No. 2. (V - 5): Propósito

Paciente femenina de 14 años, con antecedentes de buena salud hasta los ocho y medio años, en que se detecta déficit visual progresivo. Sufrió la primera crisis convulsiva a los 10 años de edad, diagnosticándosele como epilepsia y se indica tratamiento. Posteriormente se agrava el deterioro de la visión y el intelecto, deteriorándose el lenguaje y las funciones mentales. Antecedentes familiares: hermano afectado por un cuadro similar al de la paciente. En el examen físico se verificó: Talla 156 cm; Peso 58 Kg; cc: 53 cm. Amaurosis bilateral. Disminución marcada del intelecto. Lenguaje incoherente, farfullante. Hiperreflexia osteotendinosa. Examen de fondo de ojo: papilas pálidas, vasos muy finos, retina granulosa con abundante pigmento en forma de osteoblastos; zona macular degenerativa; esclerosis coroidea. El análisis citogenético en linfocitos en sangre periférica, usando técnicas de bandas (GTG), fue normal. Otros estudios de laboratorio incluyeron recuento de células sanguíneas, química sanguínea y de orina, urianálisis, screening para defectos metabólicos en plasma y orina, que

incluyeron cromatografía para azúcares y aminoácidos, fueron todos con resultados normales o negativos. Electrocardiograma normal. Electroencefalograma muy patológico, que mostró trastornos organizativos de la actividad de base, ausencia bilateral de los ritmos fundamentales, trastorno global de la electrogénesis y signos de irritación cortical focal intercristica. El electroretinograma mostró ausencia de respuesta al estímulo eléctrico (ERG plano). Electrocardiograma: normal. Audiometría: normal. Biopsia de músculo (*microscopía electrónica*): fue característica la presencia en localización paranuclear y en menor cuantía, central, la presencia de lisosomas llenos de estructuras laminares curvilíneas características, el aspecto ultraestructural se corresponde con afectación de músculo - estriado por una Lipofuscinosis Ceroides. Ver tabla 1.

**Tabla 1.** Caracterización fenotípica de los casos.

	<b>V - 3</b>	<b>V - 5 (propósito)</b>	<b>Literatura científica (1 - 9)</b>
Edad	20 años	14 años	
Sexo	M	F	M/F
Oftalmoplegía externa	+	+	+
Degeneración retiniana progresiva y severa	+	+	+
ERG sin respuesta al estímulo eléctrico	+	+	+
Cardiomiopatía	-	-	-
Debilidad muscular	+	+	+/-
Sordera	+	-	-
Baja talla	-	-	-
EEG anormal	+	+	+
Hiperproteinorraquia	-	-	-
Retraso mental / Demencia	+	+	+
Lenguaje farfullante y repetitivo	+	+	+
Ataxia cerebelosa	+	+	+
Atrofia cerebro / cerebelo	+	-	+/-
Hiperreflexia osteotendinosa	+	+	+
Calcificaciones gangliobasales	-	-	-
Convulsiones microscopía electrónica	+ No realizadas	+ Lisosomas de estructuras laminares curvilíneas	+ Lisosomas con "cuerpos cruvilíneos" típicos.
Edad de debut	8 años	8 - 9 años	5 - 10 años
Síntomas al comienzo	Déficit visual / Sínd. Hipertónico - hipokinético progresivo	Déficit visual. Convulsiones	Déficit visual. Convulsiones. Sínd. Hipertónico - hipokinético progresivo. Demencia progresiva.
Consanguinidad	No	No	Puede faltar
Estado actual	Fallecido	Viva	Enf. Progresiva letal

## COMENTARIOS

En añadidura a los criterios clínicos mencionados para la clasificación de la enfermedad, se han sugerido las siguientes diferencias en la microscopía electrónica: la forma infantil tardía tiene inclusiones membranosas curvilíneas de aspecto tubular, mientras que el grupo infantil tiene depósitos osmofílicos granulares (raramente, en forma adulta también). En la forma juvenil, inclusiones granulares o granulovesiculares osmofílicas son vistas, algunas de las cuales cristalinas, algunas de las cuales cristalinas recuerdan las huellas digitales humanas.<sup>3, 6 - 10</sup> Uno de los casos (V - 5), tuvo confirmación por ME en tejido de músculo estriado. En ambos pacientes, la pérdida visual se produjo por retinosis pigmentaria y los estudios electrofisiológicos corroboraron la afectación visual por lesión severa de la retina.<sup>1 - 2</sup> La tabla 1 y Pedigree resumen datos clínicos de interés. Por los hallazgos clínicos, genéticos, electrofisiológicos y ultraestructurales, concluimos que los pacientes presentaron una Lipofuscinosis Ceroides Neuronal tipo juvenil o Enfermedad de Spielmeyer - Vogt - Sjögren - Batten, siendo la primera vez en Pinar del Río (Cuba) se presenta un estudio completo sobre pacientes con esta entidad.

En la forma juvenil, el debut es típicamente entre los 5 - 10 años, pérdida visual, deterioro intelectual, una degeneración pigmentaria de la retina, signos extrapiramidales y espasticidad se desarrollan. Las convulsiones ocurren se forma tardía y el niño puede sobrevivir unos 10 años más y después de los primeros síntomas.<sup>1 - 3, 10</sup> En contraste con la forma infantil tardía, la demencia y problemas visuales son hallazgos tempranos. En una serie de 13 pacientes, reportado por Else et al (1978), el síntoma inicial fue visual en todos los pacientes y el estado neurológico fue caracterizado por un síndrome hipertónico - hiperkético. Los signos piramidales no son destacados, pero todos desarrollan ataxia cerebelar, cuando los niños fueron vistos por un oftalmólogo, 7 diagnosticaron degeneración macular y 4, retinosis pigmentaria; la velocidad de conducción motora estaba reducida en la tercera parte de los pacientes; la serie contenía un par de hermanos.<sup>1</sup> El diagnóstico prenatal en esta enfermedad fue descrito por vez primera por McLeod et al en 1985<sup>5 - 6</sup> en la forma infantil tardía y en nuestro país no ha sido establecido aún.

Las referencias cubanas publicadas sobre la entidad son limitadas a I. Menéndez et al en 1993,<sup>2</sup> presentando los resultados de un estudio de 4 pacientes del sexo femenino, provenientes de 3 familias de Holguín, no emparentadas entre si, y más recientemente a JF Pérez et al, en 1997, quien presentó, de Camagüey, 2 casos (varón y hembra), no emparentados entre si, en el Congreso "Pediatría 97" de la Habana (Cuba).<sup>11</sup> Con los casos presentados aquí, resultarían 8 pacientes (6 hembras / 2 varones), en 6 familias conocidas de la República de Cuba hasta 1998.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baraitser M. The genetics of neurological disorders. Second Edition. PP Oxford Monographs on Medical Genetics. 1990; 18
2. Menéndez I, et al. Ceroides - Lipofuscinosis Neuronal: Presentación de 4 pacientes. Rev Cub Ped. Sept - Dic. 1993; 65(3): 205-211.

3. Finkel RS, et al. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: A diagnostic approach. *Ann Neurol* 1993; 14: 366.
4. Dunn DW. CT in Ceroid Lipofuscinosis. *Neurology*. 1987; 37: 1025-6.
5. McLeod PM, et al. Prenatal diagnosis of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *Am J Med Genet* 1985; 22: 781-9.
6. McLeod OM, et al. Ultrastructural studies as a method of prenatal diagnosis of Neuronal Lipofuscinosis. *Am J Med Genet* 1988; 5: 93-7.
7. Dolman CL. Diagnosis of neurometabolic disorders by examination of skin biopsies and lymphocytes. *Sem Diagn Pathol* 1984; 1(2): 82-97.
8. Vogler C. Electron microscopy in the diagnosis of lysosomal storage disease. *Am J Med Genet* 1987; 3: 243.
9. Guizar Vázquez JJ. *Genética Clínica*. 2ª Edición. Ed. Manuel Moderno, México 1994; p 548.
10. De Baecque C. Diagnosis of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis by electron microscopy of urinary sediment. *N Engl J Med* 1975; 282: 1408.
11. Pérez JF, et al. Lipofuscinosis Ceroid Neuronal. Presentación de dos casos. Libro: Resúmenes. Tomo II. Congreso Pediatría 97 Habana. Octubre 1997; p 213-214.

Recibido: 2 de enero del 2002  
Aprobado: 22 de diciembre del 2002.

Dr. Jesús Juan Rodríguez. Especialista de II Grado en Pediatría y Genética Clínica. Profesor de Pediatría Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Ché Guevara de la Serna". Km 89 Carretera Central. Pinar del Río. Cuba.