

Lipofuscinosis neuronal ceroidea infantil tardía. Reporte de un caso

A Andrade-Bañuelos,* G Jean-Tron,** F Ortega-Ponce,** Susan T Arnold,* Said Rana R,* D Islas-García**

RESUMEN

Englobadas dentro de las epilepsias mioclónicas progresivas, las lipofuscinosis neuronales ceroideas son un padecimiento comúnmente pediátrico y poco frecuente de desórdenes hereditarios que conducen a regresión en el neurodesarrollo, ataxia y muerte temprana. Existen ocho tipos conocidos de mutaciones genéticas que causan esta patología, el diagnóstico es clínico en primera instancia y se corrobora mediante estudios de imagen como la tomografía computarizada y la resonancia magnética, así como hallazgos en el electroencefalograma. Las tinciones de biopsia de tejidos y la microscopía electrónica proporcionan una excelente herramienta auxiliar. En este artículo presentamos el caso de un niño de cuatro años de edad al que mediante las manifestaciones clínicas: semiología de las crisis epilépticas y aparición cronológica de las mismas, regresión en el neurodesarrollo, hallazgos en neuroimagen, neurofisiológicos y de patología, se logró confirmar el diagnóstico de lipofuscinosis neuronal ceroidea del tipo infantil tardío.

Palabras clave: Lipofuscinosis neuronal ceroidea, enfermedad de Jansky-Bielschowsky, epilepsia mioclónica progresiva, regresión del neurodesarrollo, enfermedad de depósito lisosomal.

Nivel de evidencia: IV.

*Late infantile neuronal ceroid lipofuscinoses.
A case report*

ABSTRACT

Among the progressive myoclonic epilepsies, neuronal ceroid lipofuscinosis are rare hereditary conditions that usually affect the pediatric population, these lead to neuro-developmental regression, severe progressive myoclonic epilepsy, ataxia and early death. There are 8 known types of genetic mutations that cause this condition. The diagnosis remains to be clinical, with the corroboration by imaging studies such as computed tomography and magnetic resonance imaging, and electrographic findings (EEG). The staining of tissue biopsy and electron microscopy provide excellent ancillary tool. In this article we present a 4 year old boy whose clinical manifestations including seizure semiology and age of presentation, neuro-developmental regression, neuro-imaging, neurophysiologic and neuro-pathology data, helped to confirm the diagnosis of late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis.

Key words: Neuronal ceroid lipofuscinosis, Jansky-Bielschowsky disease, progressive myoclonic epilepsy, neurodevelopmental regression, lysosomal storage disorders.

Level of evidence: IV.

INTRODUCCIÓN

Las lipofuscinosis neuronales ceroideas (LNCs) son padecimientos raros que se engloban dentro de las epilepsias mioclónicas progresivas, éstas incluyen

características tales como: crisis mioclónicas, crisis tónico-clónico generalizadas, acompañado de grados variables de disfunción neurológica, en especial ataxia y regresión del neurodesarrollo.¹ Gracias a los nuevos estudios de genética molecular ha sido posible elucidar diferentes tipos de epilepsias mioclónicas progresivas, con las cuales es necesario realizar diagnóstico diferencial, entre estas se encuentran: enfermedad de Lafora, enfermedad de Unverricht-Lundborg, epilepsia mioclónica de fibras rojas rasgadas, sialidosis tipo 1, galactosidosis tipo 2, enfermedad de Gaucher tipo III y atrofia dentatorrubral palidoliusona (DRPLA).²

Las LNCs son un grupo de trastornos con herencia autosómica recesiva, de carácter neurodegenerativo, relacionado desde un punto de vista patológico con almacenamiento lisosomal de lipofuscina en neuronas y otros tejidos, caracterizadas por deterioro mo-

* Departamento de Neurología Pediátrica de la Universidad de Texas Southwestern Medical Center Dallas, Tx. Children's Medical Center.

** Centro Neurológico del Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 18/05/12. Aceptado: 04/07/12.

Correspondencia: Andrea Andrade-Bañuelos

Neuróloga Pediatra, Epileptóloga. 800 Richmond Street, apt 609. Toronto Ontario Canada Zip Code: M6J3N8.

E-mail: dra.andand@gmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

tor e intelectual, convulsiones y muerte temprana.³⁻⁵ La pérdida visual es parte de la mayoría de los tipos.⁶

En la actualidad se han descrito ocho formas genéticas de las LNCs con progresión clínica variable.⁷

En el presente trabajo se describe un caso de Lipofuscinosis neuronal ceroida del tipo Infantil tardío, conocida también como la enfermedad de Jansky-Bielschowsky, que se presenta en paciente pediátrico, en quién se diagnóstica mediante el análisis clínico y estudios de imagen aunado a la toma y análisis de biopsia, así mismo se detalla una breve descripción de la literatura relacionada.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón preescolar, afroamericano, atendido en el *Children's Medical Center Dallas*, de cuatro años de edad, sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Proveniente de un embarazo controlado y no complicado, nacido a término, con peso de 3.8 kg, obtenido por medio de parto eutócico. Desarrollo neurológico con sedestación a los seis a los ocho meses, bipedestación a los 14 meses, retraso del lenguaje, primeras palabras (bisílabos no referenciales) a la edad de dos años, a los cuatro años de edad con un vocabulario de 10 a 15 palabras, no fue capaz de integrar frases cortas, lograba alimentarse por sí solo, sin embargo no se vestía o desvestía por sí mismo. Inició con crisis epilépticas a la edad de cuatro años, recibiendo atención en otra institución, dos meses previos a su ingreso al *Children's Medical Center Dallas* el día 22 de febrero de 2007, se le realizó tomografía axial computada simple de cráneo y se reportaron crisis de tres tipos del hospital de procedencia, las cuales se detallan con la descripción siguiente:

1. «Sacudidas generalizadas, supravversión ocular y llanto», no asociadas a fiebre, la duración era de uno a 10 segundos, con una frecuencia de presentación de cuatro a cinco veces al día, no se describe periodo posictal.
2. Episodios de ausencias, descritos como «alteraciones del estado de alerta inespecíficas, transitorias y asociadas con parpadeo rápido» con duración de algunos segundos, posterior a los cuales, regresaba a la normalidad, su presentación era mayor a 10 veces por día.
3. «Episodios de claudicación», descrita como una incapacidad a la marcha, autolimitada y con una frecuencia de una vez por semana.

Datos clínicos a su ingreso: peso, 18.3 kg; perímetro cefálico, 49.5 cm; regresión del desarrollo, múl-

tiples tipos de crisis (tónico-clónico generalizadas, mioclonías, ausencias típicas, pérdida progresiva de la visión, tremor y espasticidad). En la exploración neurológica inicial (exploración del lenguaje) se observó fluidez, comprensión y repetición apropiadas para la edad. Examen del fondo de ojo sin anomalías. Marcha adecuada para la edad. El resto de la exploración general, sin alteraciones. Se le realizaron los siguientes estudios: electroencefalograma, que muestra actividad de polipunta generalizada, y crisis mioclónicas inducidas con la estimulación fótica (*Figura 1*), tomografía computarizada de cráneo que muestra atrofia cortical generalizada (*Figura 2*) y resonancia magnética craneal en la evolución, a los nueve meses de su primera revisión (*Figura 3*), en la que se observó espaciamiento en los surcos corticales, así como atrofia cerebelosa. Así mismo, se efectuó biopsia de músculo esquelético con la que se comprobó mediante el método de ácido peryódico de Schiff, la tinción de lipofuscina y con microscopía electrónica la observación de gránulos de lipofuscina en lisosomas (*Figura 4*) y los perfiles curvilíneos clásicos del tipo infantil tardío de esta enfermedad (*Figura 5*). Los estudios de laboratorio para síndrome de X frágil, análisis de líquido cefalorraquídeo, perfil acyl-carnitina, análisis cromosómico, aminoácidos séricos, ácidos orgánicos en orina, piruvato sérico y en LCR, neurotransmisores en líquido cefaloespinal, análisis de aminoácidos, mucopolidosis, ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA) y panel para epilepsias mioclónicas progresivas (Epilepsia mioclónica progresiva tipo 1, enfermedad de Lafora, epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas) se encontraron todos dentro de los parámetros normales. Lactato en 3.1 (valores normales 0.7-2.5 mmol/L).

Se realizó diagnóstico diferencial con epilepsia mioclónica astática, epilepsia mioclónica severa de la infancia y todo el grupo de epilepsias mioclónicas progresivas, a través de los estudios antes mencionados y tomando en cuenta las características clínicas, se estableció, entonces, el diagnóstico de Lipofuscinosis neuronal ceroida infantil tardía.

Se instaló un tratamiento antiepiléptico con Levitiracetam, posteriormente se agregaron otros fármacos, entre ellos etosuximida sin éxito terapéutico, ácido valpróico que ayudó en el control de las crisis tónico-clónico generalizadas, lamotrigina, la cual fue suspendida debido a que le condicionó incremento en el temblor a pesar de mantener niveles séricos adecuados.

Durante el seguimiento a dos años, el paciente presentó regresión significativa en su desarrollo, que

dio inicio con temblor generalizado e inestabilidad, seguido de disartria y dismetría, así como imposibilidad a la marcha. Actualmente el paciente está confinado a silla de ruedas, presenta pobre seguimiento visual, dificultad a la deglución, que requirió colocación de sonda de gastrostomía. Desde su primera consulta no presentó de nuevo crisis tónico-clónico generalizadas, sin embargo continuó presentando crisis mioclónicas, el levetiracetam se suspendió temporalmente, ya que coincidió con la pérdida de deambulacion, reiniciándose poco tiempo después, lo cual ha ayudado a la disminución en la intensidad de las

crisis mioclónicas. Se agregó clonazepam por las noches para mejorar el patrón de sueño.

DISCUSIÓN

Las epilepsias mioclónicas progresivas (EMP) se engloban dentro de los síndromes electroclínicos en la clasificación de la ILAE 2010,^{8,9} se caracterizan por la asociación de crisis epilépticas, mioclonías predominantemente fragmentarias, focales o erráticas y síntomas tales como ataxia y regresión del neurodesarrollo. Las EMP tienen a su vez dos cate-

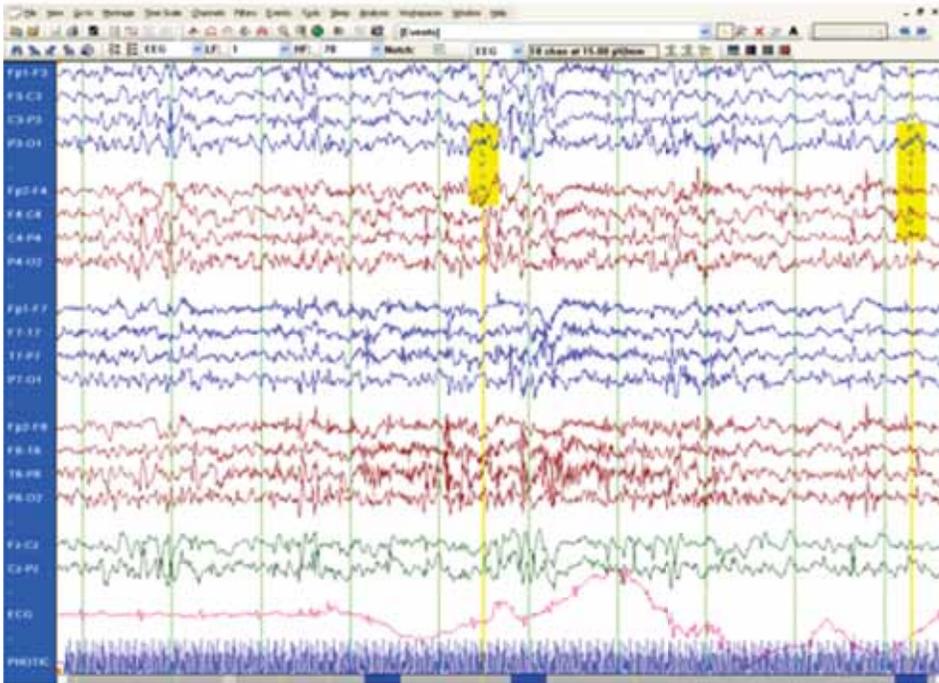


Figura 1. EEG durante la fotoestimulación que muestra actividad epileptiforme generalizada, asociada a crisis mioclónicas inducidas por el estímulo fótico.

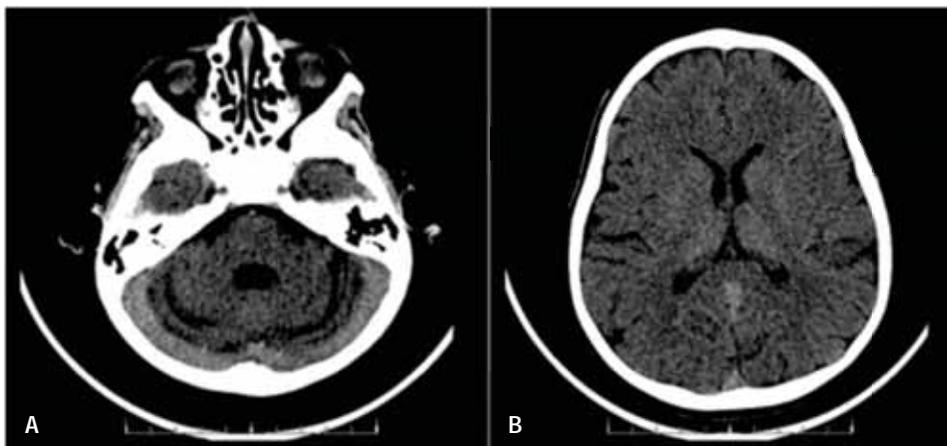


Figura 2. Tomografía axial computarizada simple de cráneo. Se observa (A) atrofia cerebral y (B) atrofia cortical generalizada.

gorías: enfermedades de depósito, en las que material anómalo se acumula en las células neuronales y gliales que conducen a la sintomatología (enfermedad de Lafora, lipofuscinosis neuronal ceroida), y en enfermedades «degenerativas», en las que el déficit bioquímico lleva a la muerte celular selectiva sin depósito (enfermedad de Unverricht-Lundborg, MERRF) (Cuadro I).

El diagnóstico diferencial en pacientes pediátricos con crisis convulsivas y/o mioclonías, en los que se han descartado infecciones, neoplasias o malformaciones, conduce a la investigación de los diferentes tipos de epilepsias mioclónicas progresivas, dentro de las cuales se encuentran las lipofuscinosis neuronales ceroidas, que son el grupo más común de padecimiento neurodegenerativo de depósito lisosomal en la infancia.¹⁰⁻¹³

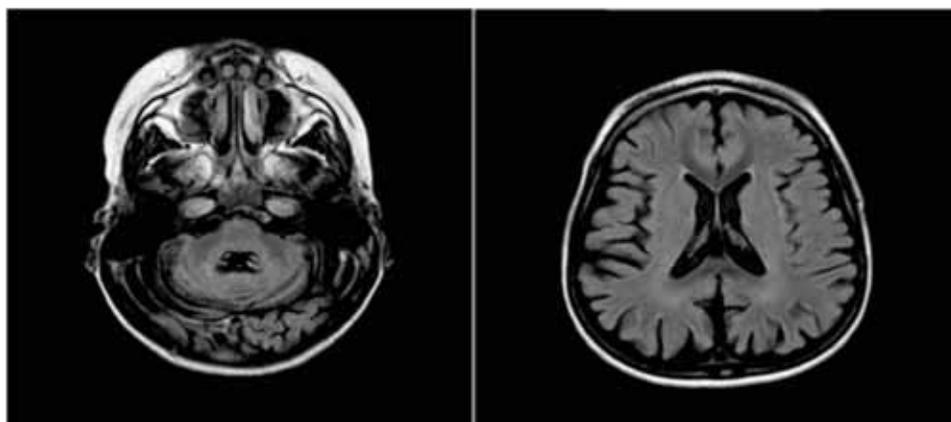


Figura 3. Imagen por resonancia magnética de cráneo. Corte axial en secuencia FLAIR que revela atrofia difusa córtico y subcortical, así como aumento del espacio subaracnoideo y atrofia cerebelosa.

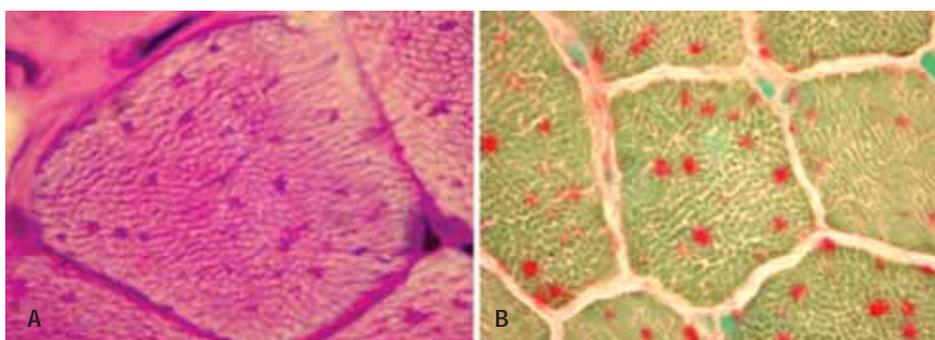


Figura 4. Biopsia de músculo esquelético. (A) Reacción de PAS donde el pigmento (lipofuscina) y el glucógeno se tiñen de color magenta. (B) Reacción de fosfatasa ácida, que muestra los cuerpos curvilíneos teñidos en naranja (depósitos lisosomales).

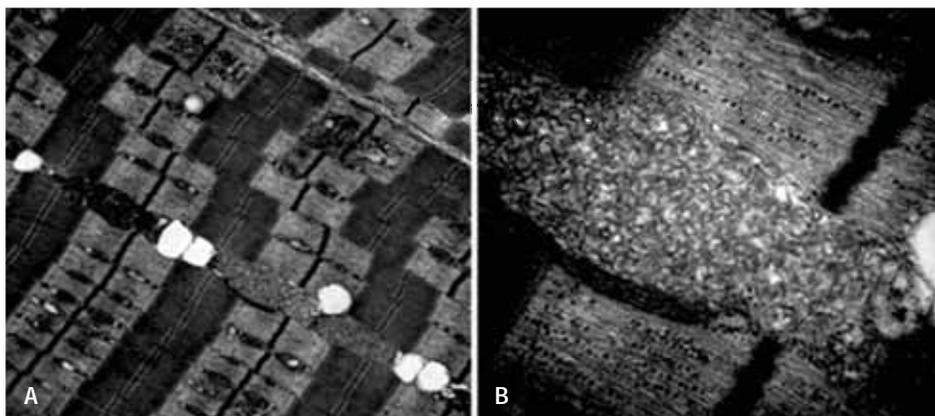


Figura 5. Microscopia electrónica de biopsia de musculoesquelético. Se observan (A) pigmentos en los lisosomas, con gránulos fuertemente electrodensos de localización perinuclear. (B) Acercamiento de la primer imagen en la que se observan los perfiles curvilíneos «huellas dactilares».

Cuadro I. Tipo y edad de presentación de las diferentes epilepsias mioclónicas progresivas.

Epilepsias mioclónicas progresivas	
Tipo	Edad de presentación (años)
Unverricht Lundborg	7-16
Enfermedad de Lafora	6-19
Lipofuscinosis neuronal ceroida	
Infantil	6 meses a 2 años
Infantil tardía	1-4
Juvenil	4-14
Adulto	15-50
Merrf	3-65
Sialidosis tipo I	8-15
Galactosidosis tipo II	Variable
Drplatrofia dentatorubral	Variable
Enfermedad de Gaucher tipo III	Variable

Se ha estimado una incidencia de 1:56,000 a 1:67,000 casos en los estados unidos.¹⁴

Cuatro principales formas clínicas de NCL han sido descritas: infantil (NCLI), infantil tardía (NCLIT), juvenil (NCLJ) y del adulto (NCLA). También se han comunicado casos atípicos, llevando a un total de ocho formas conocidas.¹⁵

La forma infantil tardía fue descrita por primera vez por Jansky en el año 1908¹⁶ y por Bielschowsky en 1913,¹⁷ es el segundo tipo más común de este grupo de ocho genotipos,¹⁸ antecedida en frecuencia solamente por la forma juvenil.¹⁹ Es causada por mutaciones en el gen CLN2 ubicado en el 11q15 que codifica para la enzima lisosomal Tripeptidil Peptidasa 1 (TPP1).²⁰

En el caso presentado, las manifestaciones clínicas se hacen evidentes a la edad de cuatro años, con crisis tónico-clónico generalizadas y ausencias, así como mioclonías, lo cual concuerda con la presentación típica de la enfermedad: Inicio habitual en la etapa preescolar; entre los dos y cuatro años, con crisis tónico-clónico generalizadas, ausencias o crisis parciales secundariamente generalizadas, las mioclonías son la manifestación más frecuente. La regresión del desarrollo se vuelve muy evidente posterior a las manifestaciones mencionadas, seguido por demencia, ataxia y signos piramidales así como extrapiramidales. La pérdida visual aparece de los cuatro a seis años de edad.²¹

Rapola y colaboradores (1993), mediante un estudio a pacientes gestantes en el primer trimestre a través de biopsia de vellosidades coriónicas, sugieren la posibilidad de un diagnóstico prenatal.²² El diagnóstico prenatal en nuestro paciente nunca fue rea-

lizado ya que no existía evidencia de antecedentes familiares, razón por la cual no se incluyó entre los estudios de rutina.

En el estudio electroencefalográfico del caso presentado, se encontraron paroxismos de polipunta generalizadas y mioclonías asociadas a estímulo fótico, mismos que concuerdan con los hallazgos descritos en la literatura. La fotosensibilidad positiva a baja frecuencia se considera un hallazgo electroencefalográfico característico de la LNCIT.²³ También se puede mostrar amplitud alta, actividad irregular theta-delta y descargas en punta o polipunta generalizadas. Sin embargo, la posibilidad de diferenciar los desórdenes neurometabólicos por medio de estudios neurofisiológicos es discutible.²⁴ En estos casos la microscopía electrónica puede ser particularmente útil, en primer lugar para establecer si se trata de un desorden de almacenamiento lisosomal y en segundo para establecer un diagnóstico de certeza o sugerir el diagnóstico diferencial.²⁵

Al paciente de estudio se le realiza biopsia de músculo esquelético, por medio de la cual se logra identificar mediante microscopía electrónica los gránulos de lipofuscina y perfiles curvilíneos característicos de lipofuscinosis neuronal ceroida. Según la literatura, algunas de las formas observadas son: depósitos granulares osmofílicos, perfiles curvilíneos, «huellas dactilares» y complejos rectilíneos.²⁶ La microscopía electrónica de piel es la herramienta diagnóstica de tamizaje más eficiente y costo-efectiva para las enfermedades de depósito lisosomal, con una sensibilidad mayor al 90%.²⁷

Se han intentado varias líneas de tratamiento, ejemplo de esto es el trasplante células madre, que en la actualidad no es recomendado;²⁸ el trasplante de médula ósea del cual se ha reportado una progresión más lenta de la enfermedad,²⁹ y las enzimas de reemplazo,^{30,31} ninguna de ellas con mejoría comprobada.

El tratamiento sintomático/paliativo es, sin duda, la parte clave, con elección de un anticonvulsivo adecuado. Inicialmente al paciente estudiado se le instala tratamiento anticonvulsivo a base de levetiracetam, etosuximida, ácido valproico y lamotrigina en diferentes tiempos, con poco éxito terapéutico, actualmente se mantiene con Levetiracetam y clonazepam, ya que se ha comprobado que las benzodiazepinas pueden ayudar al control de las crisis convulsivas, la ansiedad, espasticidad y trastornos del sueño, así mismo se deben evitar la carbamazepina y fenitoína debido a que producen incremento en la actividad epiléptica mmioclónica, lo que resulta en deterioro clínico, la lamotrigina en menor grado, pero puede exacerbar las mioclonías especialmente en el tipo infantil tardío.³²

CONCLUSIONES

Al analizar este caso, podemos concluir que ante la presencia de un paciente en un intervalo de edad de 2 a 4 años con deterioro neurológico progresivo que inicia con crisis convulsivas y mioclonías, deben realizarse estudios de imagen, biopsia de tejidos y EEG para descartar el diagnóstico de LNC infantil tardía, ya que las LNCs son el grupo más común de padecimiento neurodegenerativo de depósito lisosomal en la infancia. Una vez realizado el diagnóstico mediante el estudio clínico, molecular y de imagen, es muy importante la instauración de un programa de tratamiento sintomático y paliativo, consejería genética y rehabilitación; aunque, en general, existe un avance considerable en las últimas décadas en las técnicas diagnósticas para los trastornos neurodegenerativos, así como el reconocimiento de su transmisión genética, y se cuenta con estudios prenatales auxiliares en el diagnóstico, no siempre se realizan como parte del seguimiento de un embarazo, a menos que se cuente con información de antecedentes en la familia.

BIBLIOGRAFÍA

- Wisniewski KE, Kida E, Connell F, Zhong N. Neuronal ceroid lipofuscinoses: research update. *Neurol Sci* 2000; 21 (Suppl 3): S49-56.
- Berkovic SF, Cochius J, Andermann E, Andermann F. Progressive myoclonus epilepsies: clinical and genetic aspects. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl 3): S19-30.
- Zeman W, Dyken P. Neural Ceroid Lipofuscinosis: Relationship to amaurotic family idiocy? *Pediatrics* 1969; 44: 570-583.
- Goebel HH. The neuronal ceroid-lipofuscinoses. *J Child Neurol* 1995; 10 (6): 424-437.
- Williams R, Vesa J, Järvelä I, McKay T, Mitchison H, Hellsten E, Thompson A, Callen D, Sutherland G, Luna-Battadano D et al. Genetic heterogeneity in neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL): evidence that the late-infantile subtype (Jansky-Bielschowsky disease; CLN2) is not an allelic form of the juvenile or infantile subtypes. *Am J Hum Genet* 1993; 53 (4): 931-935.
- Wilkinson ME. Ceroid lipofuscinosis, neuronal 3, Juvenile-Batten disease: case report and literature review. *Optometry* 2001; 72 (11): 724-728.
- Schulz A, Dhar S, Rylova S, Dbaibo G, Alroy J, Hagel C, Artacho I, Kohlschütter A, Lin S, Boustany RM. Impaired cell adhesion and apoptosis in a novel CLN9 Batten disease variant. *Ann Neurol* 2004; 56: 342-350.
- Shinnar S. The new ILAE classification. *Epilepsia* 2010; 51 (4): 715-717.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2010; 51: 676-685.
- Zeman W, Donahue S, Dyken P, Green J. The neuronal ceroid-lipofuscinoses (Batten-Vogt syndrome). *Handbook of Clinical Neurology*. In: Vinken PJ, Bruyn GW. North Holland Publishing Co., Amsterdam; 1970; 10: 588-679.
- Aberg L. Juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. Brain-Related symptoms and their treatment. Academic Dissertation, Faculty of Medicine of the University of Helsinki 2001. Accessed at: <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/laa/kliin/vk/aberg/iuvenile.pdf>
- Järvelä I, Schleutker J, Haataja L, Santavuori P et al. Infantile form of neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN1) maps to the short arm of chromosome 1. *Genomics*. 1991; 9 (1): 170-173.
- Santavuori P. Neural ceroid lipofuscinoses in childhood. *Brain Dev* 1988; 10: 80-83.
- Williams RE. NCL incidence and prevalence: what do we know? Presented at the 12th International Congress on Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Hamburg, Germany; 2009, June 3-6. Accessed at: http://www.ncl2009hamburg.de/docs/NCL_Abstract_Book_final_o.pdf
- Wisniewski KE, Zhong N, Philippart M. Pheno/genotypic correlations of neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurology* 2001; 57: 576-581.
- Jansky J. Dosud nepopsany pripad familiarni amauroticke idiotie komplilovane s hypoplasii mozeckovou. *Sbom Lek* 1908; 13: 165-196.
- Bielschowsky M. Über spat-infantile familiäre amaurotische Idiotie mit Kleinhirnsymptomen. *Dtsch Z Nervenheilk* 1913; 50: 7-29.
- Goebel HH, Wisniewski KE. Current state of clinical and morphological features in human NCL. *Brain Pathol* 2004; 14: 61-69.
- Boustany RM. Neurology of the neuronal ceroidlipofuscinoses: late infantile and juvenile types. *Am J Med Genet* 1992; 42: 533-535.
- Sleat DE, Gin RM, Sohar I et al. Mutational analysis of the defective protease in classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, a neurodegenerative lysosomal storage disorder. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1511-1523.
- Ramachandran N, Girard JM, Turnbull J, and Minassian BA. The autosomal recessively inherited progressive myoclonus epilepsies and their genes. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl. 5): 29-36.
- Rapola J, Salonen R, Ammala P et al. Prenatal diagnosis of the infantile type of neuronal ceroid lipofuscinosis by electron microscopic investigation of human chorionic villi. *Prenat Diagn* 1993; 10: 553-559.
- Pampiglione G, Harden A. Neurophysiological identification of a late infantile form of neuronal lipidosi. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 36: 323-330.
- Tackmann W, Kuhlendahl D. Evoked potentials in neuronal ceroid lipofuscinosis. *Eur Neurol* 1979; 18 (4): 234-242.
- Mrak RE. The big eye in the 21st Century: The role of electron microscopy in modern diagnostic neuropathology. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2002; 61 (12): 1027-1039.
- Wisniewski KE, Zhong N, Philippart M. Pheno/genotypic correlations of neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurology* 2001; 57: 576-581.
- Alroy J, Ucci AA, Pfannl R. Why skin biopsy is useful for the diagnosis of lysosomal storage diseases? *Current Medical Literature: Lysosomal Storage Disease* 2006; 5: 70-76.
- Lo'nnqvist T, Vanhanen SL, Vettenranta K et al. Hematopoietic stem cell transplantation in infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology* 2001; 57: 1411-1416.
- Lake BD, Steward CG, Oakhill A et al. Bone marrow transplantation in late infantile batten disease and juvenile batten disease. *Neuropediatrics* 1997; 28: 80-81.
- Mitchison HM, Mole SE. Neurodegenerative disease: the neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten disease). *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 795-803.
- Wong AM, Rahim AA, Waddington SN, Cooper JD. Current therapies for the soluble lysosomal forms of neuronal ceroid lipofuscinosis. *Biochem Soc Trans* 2010; 38 (6): 1484-1488.
- Mole S, Williams R. Neuronal ceroid-lipofuscinoses. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *Gene Reviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle: 1993-2001; 2001 [updated 2010 Mar 2]. Accessed at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1428>