

Lipofuscinosis neuronal ceroidea infantil tardía: Reporte de un caso

Andrade-Bañuelos Andrea,* Jean-Tron Guadalupe,** Ortega-Ponce Fabiola,**
Arnold Susan,* Rana Said,* Islas-García David**

* Departamento de Neurología Pediátrica de la Universidad de Texas Southwestern Medical Center Dallas, Tx. Children's Medical Center. Texas, USA. ** Centro Neurológico del Centro Médico ABC. México, D.F.

Revista Mexicana de Neurociencia

Enero-Febrero, 2013; 14(1): 44-49

INTRODUCCIÓN

Las lipofuscinosis neuronales ceroideas (LNC) 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 éstas se encuentran: enfermedad de Lafora, enfermedad de Unverricht-Lundborg, epilep-

sia mioclónica de fibras rojas rasgadas, sialidosis tipo 1, galactosidosis tipo 2, enfermedad de Gaucher tipo III y atrofia dentatorrubral palidoliusona (DRPLA).²

Las LNC 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 motor 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 ceroidea del tipo infantil tar-

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: Enfermedad de depósito lisosomal, enfermedad de Jansky-Bielschowsky, epilepsia mioclónica progresiva, lipofuscinosis neuronal ceroidea, regresión del neurodesarrollo.

*Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis:
A case report*

ABSTRACT

Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: A case report
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 mainly on clinical grounds, 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, neurodevelopmental regression, neuroimaging, neurophysiologic and neuropathology data, helped to confirm the diagnosis of late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis.

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

dío, conocida también como la enfermedad de Jansky-Bielschowsky, que se presenta en un paciente pediátrico, en quien se diagnostica mediante el análisis clínico y estudios de imagen aunado a la toma y análisis de biopsia, asimismo, se detalla una breve descripción de la literatura relacionada.

REPORTE DE CASO

Varón preescolar, afroamericano, de cuatro años de edad, sin antecedentes heredofamiliares de importancia, atendido en el Children's Medical Center Dallas. Proveniente de un embarazo controlado y no complicado, nacido a término, con peso de 3.8 kg, obtenido por medio de parto eutóxico. Desarrollo neurológico con sedestación a los 6-8 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. Inicia con crisis epilépticas a los cuatro años, recibiendo atención en otra institución, dos meses previos a su ingreso al Children's Medical Center Dallas, el 22 de febrero del 2007, se le realizó tomografía axial computada simple de cráneo y se reportaron crisis de tres tipos del hospital de procedencia, las cuales se detallaron con la descripción siguiente:

1. "...Sacudidas generalizadas, supraversión ocular y llanto...", no asociadas a fiebre, la duración era de 1 a 10 segundos, con una frecuencia de presentación de cuatro a cinco veces al día, no se describió 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, perímetrocefálico 49.5 cm, regresión del desarrollo, múltiples tipos de crisis (tónico-clónico generalizadas, mioclonías, ausencias típicas, pérdida progresiva de la visión, tremor y espasticidad). A la exploración neurológica inicial, en la exploración del lenguaje se observa fluidez, comprensión y repetición apropiadas para la edad. Examen del fondo de ojo sin anormalidades. Marcha

adecuada para la edad. El resto de la exploración general, sin alteraciones.

Se le realizan los siguientes estudios: Electroencefalograma, que muestra actividad de polipunta generalizada y crisis mioclonicas 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 observa espaciamiento en los surcos corticales, así como atrofia cerebelosa. Asimismo, se efectúa biopsia de músculo esquelético con la que se comprueba mediante el método de ácido peryódico de Schiff la tinción de lipofuscinas y con microscopía electrónica la observación de gránulos de lipofuscinas 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, mucolipidosis, ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA) y panel para epilepsias mioclonicas progresivas (epilepsia mioclónica progresiva tipo 1, enfermedad de Lafora, epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas) se encontraron todos dentro de los parámetros normales. Lactato de 3.1 mmol/L (valores normales 0.7-2.5 mmol/L).

Se realizó diagnóstico diferencial con epilepsia mioclónica astática, epilepsia mioclónica severa de la

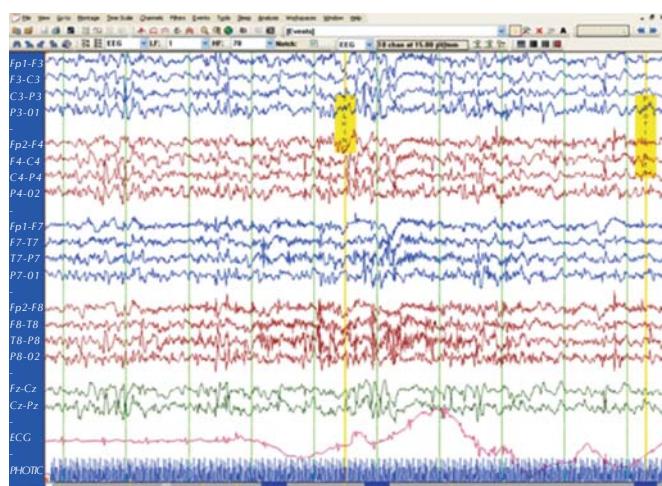


Figura 1. EEG durante la fotoestimulación que muestra actividad epileptiforme generalizada, asociada a crisis mioclonicas inducidas por el estímulo fótico.

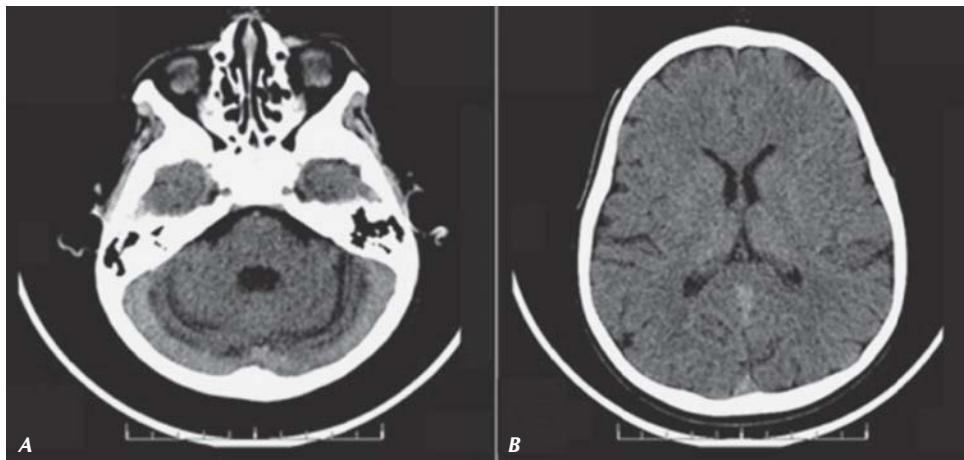


Figura 2. Tomografía axial computarizada simple de cráneo. Se observa (A) atrofia cerebral y (B) atrofia cortical generalizada.

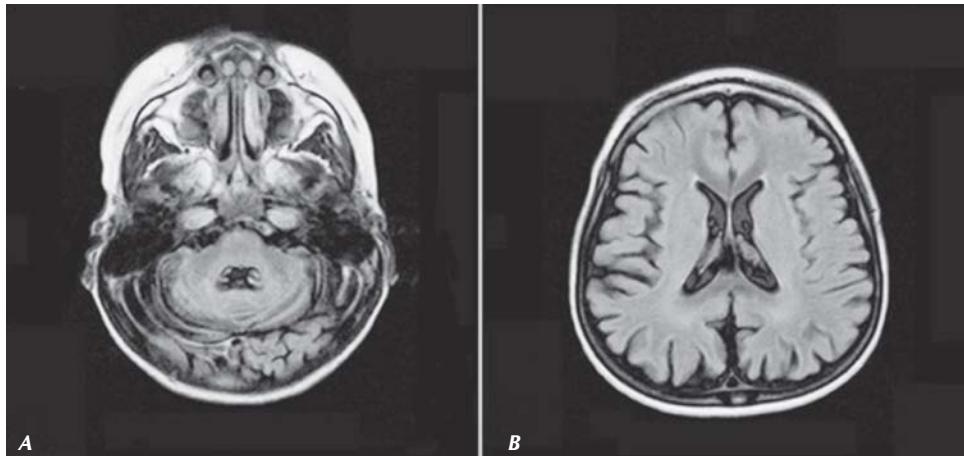


Figura 3. Imagen por resonancia magnética de cráneo. Corte axial en secuencia FLAIR que revela atrofia difusa córtico y subcortical, así como aumento del espacio subaracnoido y atrofia cerebelosa.

infancia y todo el grupo de epilepsias mioclónicas progresivas, a través de los estudios antes mencionados y tomando en cuenta las características clínicas, estableciéndose entonces el diagnóstico de lipofuscinosis neuronal ceroidea infantil tardía.

Se instaló tratamiento antiepileptico con levetiracetam, posteriormente se agregaron otros fármacos, entre ellos etosuximida sin éxito terapéutico, ácido valproico 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 deambulación, reiniciándose poco tiempo después, lo cual ayudó 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, mioclónias predominantemente fragmentarias, focales o erráticas y síntomas tales como ataxia y regresión del neurodesarrollo. Las EMP tienen a su vez dos categorías: enfermedades

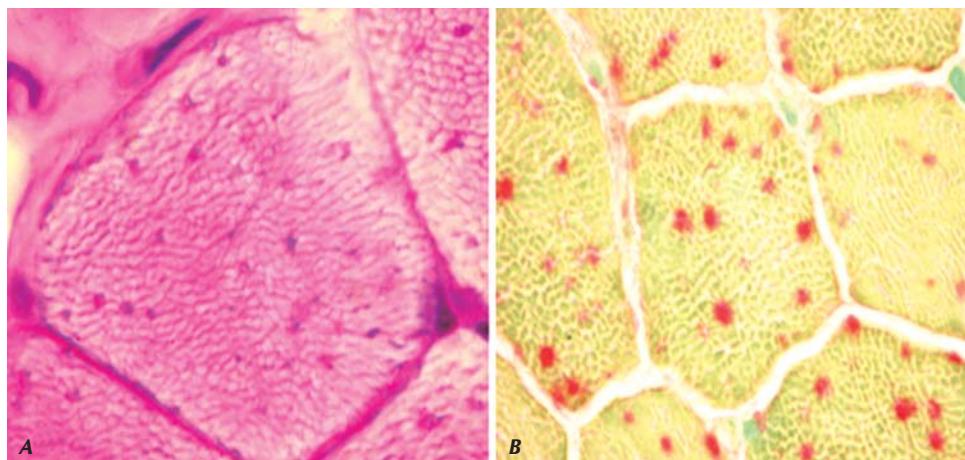


Figura 4. Biopsia de músculo esquelético. **A)** Reacción de PAS donde el pigmento (lipofuscina) y el glucógeno se tiñen de color magenta. **B)** Reacción de fosfatasa ácida, que muestra los cuerpos curvilíneos teñidos en naranja (depósitos lisosomales).

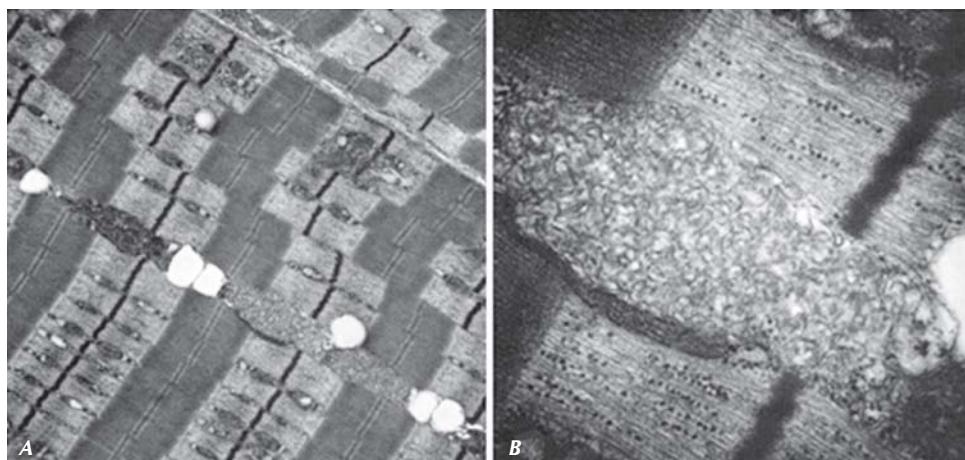


Figura 5. Microscopía electrónica de biopsia de músculo esquelético. Se observa **(A)** pigmentos en los lisosomas, con gránulos fuertemente electrodensos de localización perinuclear y **(B)** acercamiento de la primera imagen en la que se observan los perfiles curvilíneos "huellas dactilares".

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 ceroidea) y en enfermedades "degenerativas", en las que el déficit bioquímico lleva a la muerte celular selectiva sin depósito (enfermedad de Unverricht-Lundborg, MERRF) (Tabla 1).

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 mioclonicas progresivas, dentro de las cuales se encuentran las lipofuscinosis neuronales ceroideas, que son el grupo más común de padecimiento neurodegenerativo de depósito lisosomal en la infancia.¹⁰⁻¹³

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

Cuatro principales formas clínicas de LNC han sido descritas:

Tabla 1
Tipo de edad de presentación de las diferentes epilepsias mioclonicas progresivas

Tipo	Edad de presentación (años)
<i>Unverricht Lundborg</i>	7-16
<i>Enfermedad de Lafora</i>	6-19
<i>Lipofuscinosis neuronal ceroidea</i>	
<i>infantil</i>	Seis meses a dos años
<i>Infantil tardía</i>	1-4
<i>Juvenil</i>	4-14
<i>Adulto</i>	15-50
<i>MERRF</i>	3-65
<i>Sialidosis tipo I</i>	8-15
<i>Galactosidosis tipo 2</i>	Variable
<i>DRPL atrofia dentatorrubral</i>	Variable
<i>Enfermedad de Gaucher tipo III</i>	Variable

- Infantil (LNCI).
- Infantil tardía (LNCIT).
- Juvenil (LNCJ).
- Adulto (LNCA).

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 1908;¹⁶ 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, et al. (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 realizado, 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 realizó biopsia de músculo esquelético, por medio de la cual se logra iden-

tificar mediante microscopía electrónica los gránulos de lipofuscina y perfiles curvilíneos característicos de lipofuscinosis neuronal ceroidea. Según la literatura, éstas son algunas de las formas observadas: 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 a 90%.²⁷

Se han intentado varias líneas de tratamiento, ejemplo de esto es el trasplante de 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 enfermedad²⁹ 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, ethosuximida, 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 benzodiacepinas pueden ayudar al control de las crisis convulsivas, la ansiedad, espasticidad y trastornos del sueño, asimismo, se deben evitar la carbamazepina y fenitoína debido a que producen incremento en la actividad epiléptica mioclónica, 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 dos a cuatro 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, siendo 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 segui-

miento de un embarazo, a menos que se cuente con información de antecedentes en la familia.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Ninguno.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores han declarado que no existen potenciales conflictos de interés competentes a este informe científico.

REFERENCIAS

1. Wisniewski KE, Kida E, Connell F, Zhong N. Neuronal ceroid lipofuscinoses: research update. *Neurol Sci* 2000; 21(3 Suppl.): S49-56.
2. Berkovic SF, Cochius J, Andermann E, Andermann F. Progressive myoclonus epilepsies: clinical and genetic aspects. *Epilepsia* 1993; 34(Suppl. 3): S19-30.
3. Zeman W, Dyken P. Neural Ceroid Lipofuscinoses: Relationship to amaurotic family idiocy? *Pediatrics* 1969; 44: 570-83.
4. Goebel HH. The neuronal ceroid-lipofuscinoses. *J Child Neurol* 1995; 10: 424-37.
5. 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 lipofuscinoses (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: 931-5.
6. Wilkinson ME. Ceroid lipofuscinoses, neuronal 3, Juvenile-Batten disease: case report and literature review. *Optometry* 2001; 72: 724-8.
7. Schulz A, Dhar S, Rylova S, Dbaibo G, Alroy J, Hagel C, Artacho I, Kohlschutter A, Lin S, Boustany RM. (2004) Impaired cell adhesion and apoptosis in a novel CLN9 Batten disease variant. *Ann Neurol* 56: 342-50.
8. Shinmar S. The new ILAE classification. *Epilepsia* 2010; 51: 715-7.
9. 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: 676-85.
10. Zeman W, Donahue S, Dyken P, Green J. The neuronal ceroid-lipofuscinoses. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds.). *Handbook of clinical Neurology*. Vol. 10. Amsterdam: North Holland; 1970, p. 588-679.
11. Aberg L. Juvenile Neural ceroid lipofuscinosis; Brain-Related symptoms and their treatment. Academic Dissertation, Faculty of Medicine of the University of Helsinki 2001.
12. Järvelä I, Schleutker J, Haataja L, Santavuori P, et al. Infantile form of neuronal ceroid lipofuscinoses (CLN1) maps to the short arm of chromosome 1. *Genomics* 1991; 9(1): 170-3.
13. Santavuori P. Neural ceroid lipofuscinoses in Childhood. *Brain Dev* 1988; 10: 80-3.
14. Williams RE. NCL incidence and prevalence: what do we know? Presented at the 12th International Congress on Neuronal Ceroid Lipofuscinoses; June 3-6, 2009; Hamburg, Germany.
15. Wisniewski KE, Zhong N, Philippart M. Pheno/genotypic correlations of neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurology* 2001; 57: 576-81.
16. Jansky J. Dosud nepopsan p Image ipad familiární amaurotické idiotic komplikované s hypoplasií moze Image kovou. *Sborn Lék* 1908; 13: 165-96.
17. Bielschowsky M. Über spat-infantile familiäre amaurotische Idiotie mit Kleinhirnsymptomen. *Dtsch Z Nervenheilk* 1913; 50: 7-29.
18. Goebel HH, Wisniewski KE. Current state of clinical and morphological features in human NCL. *Brain Pathol* 2004; 14: 61-9.
19. Boustany RM. Neurology of the neuronal ceroidlipofuscinoses: late infantile and juvenile types. *Am J Med Genet* 1992; 42: 533-5.
20. 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: 1511-23.
21. 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.
22. 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 vili. *Prenat Diagn* 1993; 10: 553-9.
23. Pampiglione G, Harden A. Neurophysiological identification of a late infantile form of neuronal lipidosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 36: 323-30.
24. Tackmann W, Kuhlendahl D. Evoked potentials in neuronal ceroid lipofuscinosis. *Eur Neurol* 1979; 18: 234-42.
25. Mrak RE. The Big Eye in the 21st Century: The Role of Electron Microscopy in Modern Diagnostic Neuropathology. *J Neuropathol Experiment Neurol* 2002; 61(12): 1027-39.
26. Wisniewski KE, Zhong N, Philippart M. Pheno/genotypic correlations of neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurology* 2001; 57: 576-81.
27. 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: 70-6.
28. Lönnqvist T, Vanhanen SL, Vettenranta K, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology* 2001; 57: 1411-16.
29. Lake BD, Steward CG, Oakhill A, et al. Bone marrow transplantation in late infantile Batten disease and juvenile Batten disease. *Neuropediatrics* 1997; 28: 80-1.
30. Hannah M. Mitchison and Sara E. Mole. Neurodegenerative disease: the neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten disease) *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 795-803.
31. Wong AM, Rahim AA, Waddington SN, Cooper JD. Current therapies for the soluble lysosomal forms of neuronal ceroid lipofuscinosis. *Biochem Soc Trans* 2010; 38: 1484-8.
32. Mole SE, Williams RE. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K (eds.). *Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses*. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2001 Oct 10 [updated 2010 Mar 02].



Correspondencia: Dra. Andrea Andrade-Bañuelos.

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

Correo electrónico: dra.andand@gmail.com

Dra. Guadalupe Jean-Tron.

Centro Neurológico Centro Médico ABC IAP. Av. Carlos Graef No. 154.

Sta Fe. Deleg. Cuajimalpa. México, D.F.

Correo electrónico: jeanlupita@yahoo.com

Artículo recibido: Julio 10, 2012.

Artículo aceptado: Octubre 5, 2012.