

LIPOFUSCINOSE CERÓIDE NEURONAL

Achados clínicos e neurorradiológicos

Rômulo Lopes Gama¹, Mauro Nakayama¹, Daniel Gurgel Fernandes Távora¹,
Thereza Christina de Lara Alvim¹, Cleto Dantas Nogueira², Dalton Portugal³

RESUMO - Lipofuscinose ceróide neuronal (LCN) constitui um grupo de doenças neurodegenerativas caracterizadas pelo depósito anormal de uma substância autofluorescente de lipopigmentos, que lembra ceróide e lipofuscina, dentro dos lisossomos dos neurônios e outros tipos de células. Os principais subtipos fenotípicos, baseando-se na idade de início, curso clínico e morfologia ultraestrutural, são classificados em formas infantil, infantil tardia, juvenil e adulta. Seis genes associados a lipofuscinose ceróide foram identificados e aproximadamente 150 mutações também são descritas. Relatamos sete pacientes com LCN baseados na história clínica, achados neurorradiológicos e patológicos avaliados na Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação - Fortaleza - Ceará - Brasil. Cinco casos foram confirmados com biópsia de pele, sendo dois casos irmãos de pacientes confirmados. O diagnóstico precoce de LCN, uma doença com herança autossômica recessiva, é mandatório para aconselhamento genético e prevenção de outros casos na família. Os achados de imagem podem contribuir no diagnóstico diferencial.

PALAVRAS-CHAVE: lipofuscinose ceróide neuronal, doença lisossômica de depósito, achados neurorradiológicos.

Neuronal ceroid lipofuscinosis: clinical and neuroradiological findings

ABSTRACT - The neuronal ceroid lipofuscinoses (NCL) are a group of neurodegenerative disorders, characterized by abnormal storage of an autofluorescent substance of lipopigments, resembling ceroid and lipofuscin, within lysosomes of neurons and other types of cells. The main phenotypic subtypes have been established on the basis of age of onset, clinical course, and ultra structural morphology, and classified as infantile, late infantile, juvenile and adult forms. Six genes have been associated with human NCL and approximately 150 mutations have been described. The aim of this study is to report the clinical, neuroradiological, and morphological characteristics of seven patients evaluated at Sarah Network of Hospitals for Rehabilitation - Fortaleza - Ceará - Brazil. Five cases were histopathologically confirmed with skin biopsy and two were siblings of confirmed patients. An early diagnosis of NCL, an autosomal recessive disease, is mandatory for genetic counseling and to avoid further cases in the family. Imaging findings can contribute to the differential diagnosis.

KEY WORDS: neuronal ceroid lipofuscinosis, lysosomal storage disease, neuroradiological findings.

Lipofuscinose ceróide neuronal (LCN) constitui um grupo de doenças neurodegenerativas caracterizadas pelo acúmulo de pigmento lipídico dentro dos lisossomos dos neurônios e outros tecidos. Elas são herdadas de forma autossômica recessiva. A forma rara do adulto (doença de Kufs) pode ter herança autossômica dominante. A doença usualmente inicia-se na infância, manifestando-se precocemente nos primeiros meses de vida ou tardiamente na idade adulta. A classificação clínica é baseada na idade do paciente no início do quadro clínico, nas manifestações clínicas

durante a evolução da doença e na presença de armazenamento de material lipídico dentro dos lisossomos, demonstrado pela morfologia ultraestrutural vista à microscopia eletrônica, com caracterização de depósitos granulares osmiofílicos semelhantes à lipofuscina. A classificação tradicional da LCN inclui 4 formas: infantil, infantil tardia, juvenil e adulta¹⁻⁸.

A atual classificação genética da LCN distingue oito subtipos que apresentam heterogeneidade clínica com fenótipos mais acentuados ou mais leves, determinadas pelo defeito genético, afetando a função

Setor de Diagnóstico por Imagem, Neurologia e Patologia da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, Fortaleza, Ceará, Brasil: ¹Médico Radiologista; ²Médico Patologista; ³Médico Neurologista.

Recebido 31 Julho 2006, recebido na forma final 23 Novembro 2006. Aceito 23 Janeiro 2007.

Dr. Rômulo Lopes Gama - Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação - Avenida Presidente Juscelino Kubitschek 4500 - 60861-630 Fortaleza CE - Brasil. E-mail: romulogama@sarah.br

da proteína codificada (CLN1, CLN2, CLN3, CLN5, CLN6, CLN8). O locus da forma adulta não foi ainda identificado (CLN4). O gene CLN7, responsável pela variante turca da forma infantil tardia, já foi mapeado porém não identificado^{6,8,9}.

A importância deste estudo, refere-se à dificuldade do diagnóstico de LCN baseado no exame clínico, laboratorial e exames de imagem. Os exames neuroradiológicos, como tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e espectroscopia de prótons por RM (¹H-RM) contribuem no diagnóstico diferencial com outras patologias e no seguimento durante a evolução da doença. Os achados de imagem mais significativos estão relacionados à atrofia cerebral e cerebelar progressiva^{1,10-12}. Excluídas outras etiologias, poderá ser proposto o estudo anatomopatológico com biópsia de pele para elucidação diagnóstica^{4-6,8,12}.

MÉTODO

Analisamos de forma retrospectiva todos os pacientes com diagnóstico de LCN da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação - Fortaleza - Ceará - Brasil no período de fevereiro de 2002 a junho de 2005.

A amostra compreendeu sete pacientes, sendo quatro do sexo masculino e três do sexo feminino, dos quais dois pares de pacientes eram irmãos, com idade de início da doença entre 5 e 13 anos (Tabela).

Os pacientes realizaram avaliação clínica com médico neurologista, e exames laboratoriais para exclusão de doenças metabólicas, doenças lisossômicas de depósito, e erros inatos do metabolismo e ataxias espinocerebelares. Cinco pacientes realizaram biópsia de pele com coleta de glândulas sudoríparas da região axilar para estudo morfológico celular e avaliação ultraestrutural com microscopia eletrônica. Os outros dois pacientes possuem irmãos com LCN confirmados pela biópsia de pele. Os pacientes não realizaram estudo molecular para analisar o tipo de mutação.

Todos realizaram avaliação com exames de imagem utilizando TC e/ou RM do encéfalo. Somente um paciente realizou TC e RM. Os outros seis realizaram somente RM. Dois pacientes realizaram ¹H-RM. Os exames de TC foram realizados em aparelho helicoidal dual-slice (HiSpeed, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) utilizando cortes de 2 mm de espessura com intervalos de 2 mm, sem uso de contraste endovenoso. Os exames de RM foram realizados em aparelho de 1,5 T (Signa Horizon, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA), utilizando bobina de encéfalo com as seqüências: sagital T1 spin eco (SE), com parâmetros de 530/9 ms (TR/TE), axial FLAIR T2 Fast spin eco (FSE) com 9000/120/2200 ms (TR/TE/TI), axial e coronal T2 FSE com parâmetros de 4100/80 ms (TR/TE). A espessura de corte foi 5 mm com 1 mm de intervalo, exceto na seqüência axial T2 FSE, que utilizou cortes de 3 mm de espessura com intervalo de 0,3 mm. Foram realizados exames de ¹H-RM "single voxel" com técnica "point resolved proton spectroscopy sequence" (PRESS) com os seguintes parâmetros 1500/35 ms (TR/TE). O voxel localizado na topografia do hemisfério

Tabela. Lipofuscinose ceróide neuronal.

| Paciente | História familiar | Sexo | Idade de início (anos) | Sintomas | Sintomas subsequentes durante 5 anos | TC - RM |
|----------|-------------------|------|------------------------|--|---|------------------------------|
| 1 | Sim | F | 5 | Alteração do comportamento e agressividade | Mioclonia Epilepsia Hipofonia | Atrofia cerebral e cerebelar |
| 2 | Não | M | 7 | Convulsões | Regressão psicomotora Tetraplegia espástica | Atrofia cerebral e cerebelar |
| 3 | Sim | M | 11 | Tremores finos nas mãos | Epilepsia mioclônica Falência visual Hipofonia | Atrofia cerebelar |
| 4 | Sim | F | 7 | Mioclonia e reflexos hiperativos | Falência visual Diminuição da motricidade | Atrofia cerebelar |
| 5 | Não | F | 12 | Convulsões | Regressão psicomotora Diminuição da motricidade Hipofonia | Atrofia cerebral e cerebelar |
| 6 | Não | M | 13 | Diminuição da motricidade | Demência progressiva Deterioração motora | Atrofia cerebral e cerebelar |
| 7 | Sim | M | 13 | Regressão psicomotora | Perda das habilidades motoras | Atrofia cerebral e cerebelar |

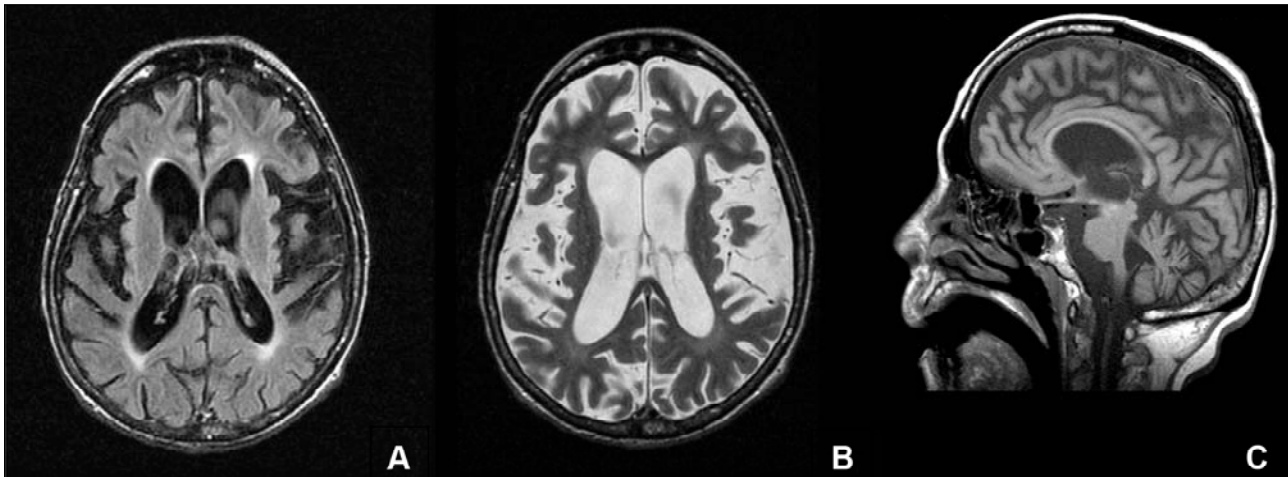


Fig 1. Paciente 1. (A) (axial FLAIR) e (B) (axial T2) demonstram discreto aumento do sinal da substância branca periventricular e atrofia cerebral difusa. (C) (sagital T1) demonstra sinais de atrofia cerebral e cerebelar.

cerébelar direito, comparando-o com o resultado de média de valores do grupo controle de 12 pacientes do nosso serviço. Foram realizadas distribuições de frequência com o objetivo de descrever o universo pesquisado, além de medidas de posição (média e mediana) e dispersão (desvio padrão e erro padrão). O resultado do caso foi tomado como valor médio. Para as inferências foi realizado o teste t-Student para uma amostra ao nível de significância de 5%. As análises foram realizadas utilizando-se o SPSS V13. O metabólito N-acetilaspártato (NAA) foi considerado a 2.02 partes por milhão (ppm), colina (Cho) a 3.2 ppm e creatina (Cr) a 3.03 ppm. As relações NAA/Cr e Cho/Cr foram medidas utilizando-se o programa disponibilizado pelo fabricante.

Este estudo está de acordo com as normas internacionais para pesquisas com seres humanos e obteve aprovação do comitê de ética em pesquisa da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, sendo obtido também consentimento verbal dos responsáveis legais pelos pacientes.

Casos

Paciente 1 – Feminina, 39 anos de idade, com diagnóstico clínico e fenotípico baseado na história familiar. Tem um irmão (paciente 7) com quadro clínico semelhante. Filha de pais consanguíneos, sem antecedentes gestacionais e neonatais de risco. Apresentou desenvolvimento neuropsicomotor normal até os cinco anos de idade, quando foi notada leve alteração de marcha. Aos 7 anos, quando iniciou as atividades escolares, foi evidenciada dificuldade no aprendizado. Aos 17 anos passou a apresentar alteração de comportamento com episódios de agressividade, alucinações e delírios persecutórios. O quadro mental e a marcha foram piorando progressivamente, surgindo tetraparesia. Logo após, começou a apresentar movimentos bruscos e involuntários descritos pela mãe, sugerindo balismos. Perdeu a marcha aos 32 anos de idade, ficando dependente para as atividades de vida diária e restrita ao leito. Aos 37 anos iniciou crises convulsivas parciais e tônico-clônicas generalizadas de difícil controle com mioclonias e miofasciculações em região oromandibular e tetra-hiperreflexia. O exame

de RM realizado mostrou importante atrofia do cérebro e cerebelo, associada a alteração discreta do sinal periventricular com hipersinal nas seqüências FLAIR e T2 (Fig 1).

Paciente 2 – Masculino, 11 anos de idade, filho de pais não consanguíneos, sem antecedentes gestacionais e neonatais de risco. O desenvolvimento neuropsicomotor foi adequado até a idade de 7 anos, quando passou a apresentar crises convulsivas generalizadas de repetição e alterações

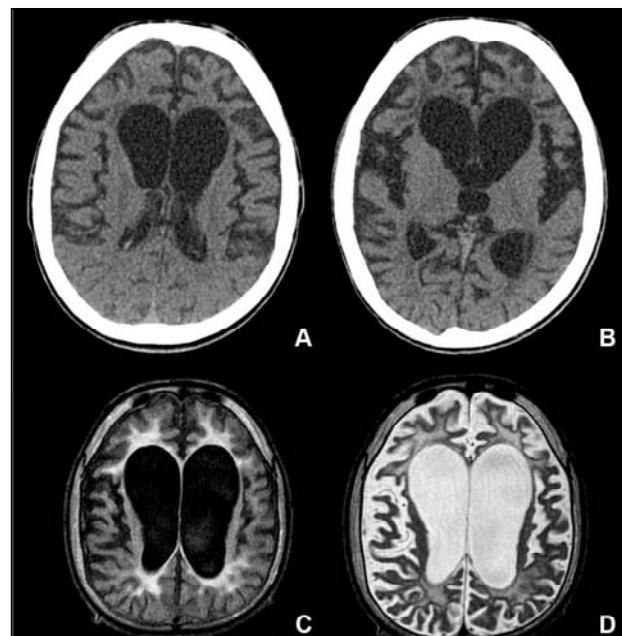


Fig 2. Paciente 2. (A) (TC em 03/2002) e (B) (TC em 12/2002) demonstram acentuação da atrofia cerebral e alteração da substância branca periventricular. (C) (axial FLAIR) e (D) (axial T2) realizadas em 07/2004 demonstram acentuação da atrofia cerebral difusa e aumento de sinal da substância branca periventricular.

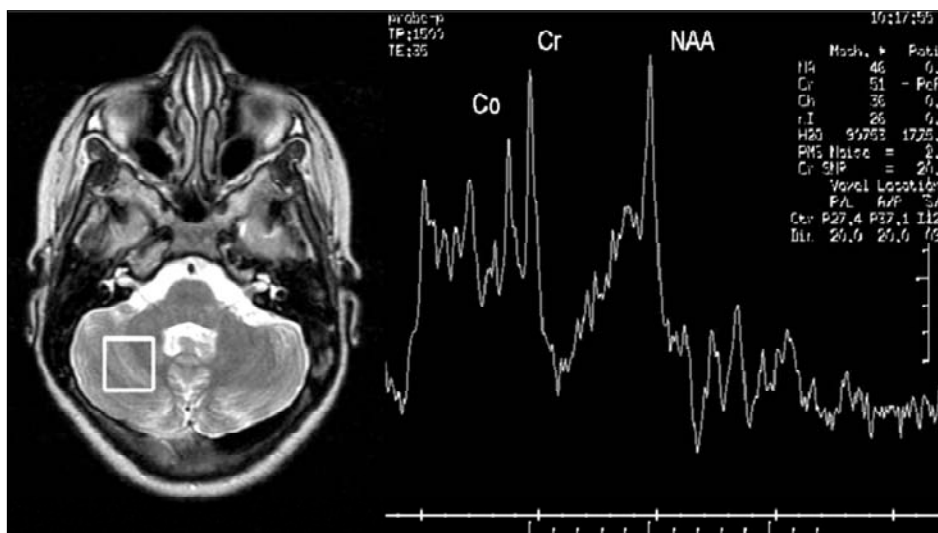


Fig 3. Paciente 4 - Espectroscopia de prótons demonstra redução na relação NAA/Cr com valor de 0,89.

do comportamento. Ao exame apresentava importante comprometimento cognitivo e motor, afasia, hiperreflexia dos quatro membros e espasticidade distal mínima com clônus à direita, sendo dependente para as atividades de vida diária. O paciente foi reavaliado aos 13 anos, apresentando quadro clínico de tetraplegia espástica grave. Os exames de TC e RM realizados aos 11 anos demonstraram atrofia do cérebro e cerebelo, com piora gradativa nos exames subseqüentes, associada a hipersinal da substância branca periventricular nas seqüências FLAIR e T2 (Fig 2). Realizou biópsia de pele que demonstrou glândulas sudoríparas apresentando numerosos grânulos de lipofuscina e inclusões do tipo "fingerprint".

Paciente 3 – Masculino, 17 anos de idade, irmão do paciente 4, sem antecedentes gestacionais e neonatais de risco. O desenvolvimento neuropsicomotor foi normal até 11 anos, quando passou a apresentar quadro de tremor nas mãos, com piora gradativa. Aos 13 anos, iniciou quadro convulsivo tipo mioclonia generalizada, com tremor de membros superiores e inferiores. Aos 15 anos, apresentou dificuldade de deambulação, fala lenta, escandida, e disfagia para sólidos e líquidos. Ao exame físico apresentava ataxia axial e apendicular, com mioclônias de difícil controle, comprometendo inclusive a fala. O vídeo-eletroencefalograma realizado mostrou sinais de comprometimento cortico-subcortical difuso e anormalidade paroxística de caráter epileptogênico de projeção generalizada. A RM demonstrou discreta atrofia cerebelar. A biópsia de pele identificou glândulas sudoríparas com numerosos grânulos de lipofuscina, por vezes associados a inclusões do tipo "fingerprint".

Paciente 4 – Feminino, 11 anos de idade, sem antecedentes gestacionais e neonatais de risco. Tem um irmão (paciente 3) com quadro clínico semelhante. Apresentou desenvolvimento neuropsicomotor normal até 7 anos, quando iniciou quadro de tremor em membros superiores

e movimentos mioclônicos. Aos 9 anos apresentou tremor apendicular, ataxia, mioclônias, reflexos exacerbados e oftalmoparesia com limitação da movimentação ocular extrínseca horizontal e vertical e diminuição da acuidade visual. Aos 10 anos de idade apresentou reflexos hipoativos globalmente e com 11 anos dificuldade para marcha, utilizando cadeira de rodas, ficando dependente para as atividades de vida diária. A RM de encéfalo, realizada aos 9 e 11 anos de idade, demonstrou discreta atrofia cerebelar, sem alterações de intensidade de sinal. A espectroscopia de prótons com análise do hemisfério cerebelar direito mostrou redução da relação NAA/Cr com valor de 0,89 (Fig 3) em comparação com o grupo controle que apresentou média de 1,272 e mediana de 1,275. O diagnóstico foi clínico, baseado no fenótipo semelhante ao irmão, cujo diagnóstico foi confirmado por biópsia de pele.

Paciente 5 – Feminino, 22 anos de idade, sem antecedentes gestacionais e neonatais de risco. Apresentou desenvolvimento neuropsicomotor normal até 12 anos, quando iniciou quadro de crise convulsiva focal no membro superior direito e dificuldade na marcha. Aos 15 anos apresentou disartria, tornando-se afásica aos 16 anos, progredindo com regressão psicomotora, crises convulsivas e perda da marcha aos 17 anos. Aos 18 anos apresentou hiperreflexia nos quatro membros e clônus fugaz. Tem disfagia para sólidos e líquidos e incontinência vesicointestinal, estando atualmente dependente para as atividades de vida diária. O exame de RM demonstrou atrofia cerebral acentuada com hipersinal em T2 e FLAIR da substância branca periventricular e atrofia cerebelar discreta. Realizou biópsia de pele que revelou a presença de elementos não usuais tanto em células do epitélio quanto do ducto glandular, com grânulos de lipofuscina e numerosas estruturas do tipo "fingerprint".

Paciente 6 – Masculino, 24 anos de idade, sem antecedentes gestacionais e neonatais de risco. Apresentou desen-

volvimento neuropsicomotor normal até 13 anos, quando iniciou quadro de regressão cognitiva e dificuldade de deambulação. Evoluiu com incontinência urinária e disfagia para sólidos e líquidos. Aos 17 anos apresentou bradicinesia e alteração cognitiva e aos 20 anos marcha parapariética espástica. Aos 22 anos o paciente ficou totalmente dependente para atividades de vida diária e restrito à cadeira de rodas. O exame de RM demonstrou discreta atrofia cerebral e cerebelar, sem alteração de sinal da substância branca periventricular. A biópsia de pele mostrou alterações ultraestruturais caracterizadas por numerosos grânulos de lipofuscina com conteúdo granular fino, estruturas membranosas envelhadas e gotas lipídicas, associados a estruturas do tipo "fingerprint". Os grânulos de lipofuscina também foram observados nas células endoteliais e fibroblastos.

Paciente 7 – Masculino, 35 anos de idade, irmão da paciente 1, sem antecedentes gestacionais e neonatais de risco. Apresentou desenvolvimento neuropsicomotor normal até 13 anos, quando iniciou quadro de dificuldade de marcha, com piora progressiva. Aos 24 anos apresentou disfagia para sólidos e líquidos, disфонia e alteração motora progressiva. No exame físico apresentava tetraparesia, bradicinesia, hipomímia facial e hipotonia. O exame de RM revelou atrofia cerebral e cerebelar. A biópsia de pele axilar demonstrou grânulos de lipofuscina, depósitos granulares osmiofílicos e numerosos lisossomos angulados volumosos contendo perfis microtubulares, por vezes associados a depósitos eletrondensos.

DISCUSSÃO

LCN é caracterizada como um grupo de doenças n e u rodegenerativas com classificação clínica e patológica em quatro principais tipos clínicos, de acordo com a idade de início dos sintomas neurológicos, achados neuro radiológicos e patológicos^{1,6,13}. No entanto, a distinção final baseia-se na classificação genética^{6,8}. Os principais diagnósticos diferenciais relacionam-se as doenças neurodegenerativas ou doenças metabólicas, por exemplo, nas doenças mitocondriais, sendo importante a exclusão com a utilização dos exames de imagens tais como a RM e ¹H-RM¹.

O locus genético responsável pela LCN infantil ou doença de Haltia-Santavuori está localizado no braço curto do cromossomo 1 (1p33-p35). As principais características desta forma incluem deterioração intelectual, aparente entre 6 e 24 meses de idade, ataxia, convulsões mioclônicas e perda visual progressiva, com pigmentação marrom da retina e atrofia do nervo óptico ao exame de fundoscopia^{2,13-15}. Hipotonia e ataxia do tronco e membros progridem rapidamente. Os exames de TC e RM demonstram graus variados de atrofia cerebral e/ou cerebelar entre 8 a 10 meses do início da doença. A partir de 11 meses aos 3 anos de idade observa-se atrofia cerebral, e frequente-

mente decréscimo da intensidade de sinal do tálamo e aumento de sinal da substância branca periventricular nas imagens de RM ponderadas em T2¹⁰. A ¹H-RM é uma técnica não invasiva para investigação do metabolismo cerebral "in vivo". Anormalidades nos metabólitos em pacientes com LCN infantil são detectadas desde a idade de 17 meses nos lobos parietais, substância branca e tálamos. O espectro é caracterizado pelo decréscimo de NAA e da relação NAA/Cr, enquanto Cho, Cho/Cr, mio-Inositol (ml) e ml/Cr permanecem elevadas¹⁶. Nenhuma alteração na Cr é observada em pacientes antes de 2 anos. Somente a forma infantil da LCN demonstra alterações na RM que precedem os sintomas clínicos¹. O exame de microscopia eletrônica do material depositado na pele ou biópsia de conjuntiva demonstra depósitos granulares osmiofílicos.

A variante infantil tardia ou doença de Jansky-Bielschowsky inicia-se geralmente entre 2 e 4 anos de idade e tem manifestações clínicas semelhantes às daquelas do tipo infantil apresentando uma rápida progressão^{14,15}. Os achados usuais são mioclonia ou convulsões e ataxia, podendo estar associadas à degeneração progressiva da retina. A acuidade visual poderá estar diminuída com degeneração da mácula e das áreas perimaculares. Em alguns casos, há um leve desajeitamento no andar ou perda progressiva da pronúncia de palavras^{13,17}. Esta forma pode ser encontrada em crianças com idade pré-escolar e episódios constantes de quedas, refratários a tratamento com anticonvulsivantes e dietas cetogênicas¹⁴. Na forma infantil tardia e juvenil, os sintomas clínicos precedem os achados dos exames de RM em cerca de um ano¹⁰. A atrofia generalizada do encéfalo com envolvimento cerebelar e hipersinal da substância branca visibilizada nas imagens ponderadas em T2 são típicas da LCN forma infantil tardia. Na sua forma clássica, o tálamo e os gânglios da base aparecem com intensidade de sinal habitual, podendo haver subformas em que o tálamo apresenta-se com hiposinal nas seqüências ponderadas em T2¹. O grau de dano neuronal sugerido pela ¹H-RM com redução da relação NAA/Cr concorda com a duração da forma infantil tardia pela evolução e tempo da doença. O dano neuronal pode ser devido a episódios de convulsões repetidas ou excesso de depósito de lipopigmentos nos lisossomos. O aumento no número de células gliais pode resultar em acréscimo dos níveis de ml^{1,13}. O exame de microscopia eletrônica do material depositado na pele ou biópsia de conjuntiva tipicamente demonstra corpos curvilíneos. O material autofluorescente é encontrado nos neurônios, fibroblastos

e células secretoras. O exame anatomo-patológico do encéfalo acometido revela intumescência neuronal de amplitude menor que na doença de Tay-Sachs. O material intraneuronal descolora com a utilização do ácido periódico de Schiff ou material autofluorescente. No exame ultra-estrutural, este material consiste de depósito granular osmiofílico, que se assemelha a lipofuscina¹³.

A forma juvenil da LCN ou doença de Batten é caracterizada pela perda visual progressiva e diminuição da capacidade intelectual iniciando-se entre 5 e 10 anos de idade^{15,18}. Convulsões mioclônicas e ataxia não são tão proeminentes quanto na forma infantil tardia, e usualmente uma postura distônica é marcante durante os estágios tardios da doença^{13,15}. Demência, convulsões e alterações motoras geralmente não se manifestam até a adolescência e podem variar em intensidade¹⁴. Essas crianças falam muito rapidamente, com repetições silábicas e voz pouco regulada. O exame de fundoscopia revela pigmentação anormal de porções periféricas da retina e atrofia óptica precoce. Em geral, os achados da RM correlacionam-se com o quadro clínico. O decréscimo dos níveis de inteligência, fonação e função motora correlacionam-se com a redução volumétrica encefálica. Os distúrbios da fala e da função motora estão relacionados significativamente com a redução nos diâmetros da ponte e bulbo. A atrofia cerebelar é encontrada mais tardiamente que a atrofia cerebral, diferente da forma infantil tardia, cuja atrofia cerebelar é o fator mais proeminente^{11,13}. A microscopia óptica revela moderada balonização dos neurônios corticais, muitas vezes com aparente depósito no segmento inicial do axônio. A microscopia eletrônica demonstra inclusões consistindo em proeminentes formações de impressões digitais, chamadas "fingerprint" encontradas no interior de glândulas exócrinas sudoríparas e alguns linfócitos.

A forma adulta, também conhecida como doença de Kufs, apresenta quadro clínico de convulsões, mioclonias, ataxia cerebelar e demência progressiva. A doença de Kufs não apresenta degeneração da retina e geralmente inicia-se entre 15 e 50 anos de idade¹⁴.

Dentre os nossos pacientes, quatro relataram o início dos sintomas após 10 anos de idade, devendo-se considerar a possibilidade de não detecção do início do quadro clínico na idade correspondente. Dessa forma, houve dificuldade na classificação baseada em características clínicas e radiológicas, alguns apresentando alterações da fonação e da motricidade, outros com alterações visuais. Caracterizamos

nossos pacientes em forma juvenil, de acordo com a predominância dos achados clínicos e a idade do início do quadro. O principal achado clínico foi a regressão psicomotora, seguido da falência visual e alterações da fonação. As mioclonias manifestaram-se na maioria dos pacientes na adolescência, em acordo com a literatura. Um achado patológico interessante em relação ao paciente 7 refere-se à idade de início dos sintomas e os achados patológicos evidenciados à microscopia eletrônica, como os depósitos granulares osmiofílicos, geralmente evidenciados na LCN infantil. No entanto, é descrito na literatura, um subtipo de LCN juvenil, que apresenta característica patológica da LCN infantil: depósitos granulares osmiofílicos, caracterizando uma mutação⁹. Os achados de RM demonstraram atrofia cérebro-cerebelar na maioria dos pacientes e somente em dois revelaram atrofia exclusivamente cerebelar. O exame de espectroscopia de prótons demonstrou redução do NAA, caracterizando desintegração neuronal^{7,10}. O nosso grupo controle é composto por 12 pessoas com idades entre 6 e 58 anos, média de 29,5 e mediana de 31,5 anos, cuja análise estatística da relação NAA/Cr avaliada na espectroscopia de prótons realizada no hemisfério cerebelar direito apresentou média de 1,272. Assim, pode-se almejar a realização de futuros estudos utilizando espectroscopia para análise concisa e informativa dos achados em pacientes com lipofuscinose cerói-de neuronal^{1,14}.

Em conclusão, o diagnóstico de lipofuscinose cerói-de neuronal deve ser considerado em pacientes com quadro clínico de doença neurodegenerativa com regressão psicomotora, perda visual progressiva ou convulsões, cujos exames neurorradiológicos demonstram somente atrofia cerebral ou cerebelar. A investigação ultraestrutural através da biópsia de pele para excluir ou confirmar esta importante possibilidade diagnóstica, faz-se necessária. Se disponível, a análise da mutação molecular genética deve ser realizada para melhor elucidar o prognóstico da doença para o paciente e familiares.

REFERÊNCIAS

- Seitz D, Grood D, Schwab A, et al. MR imaging and localized proton MR spectroscopy in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *AJNR* 1988;19:1373-1377.
- Diamant A, Ajpel S. *Neurologia infantil*. São Paulo: Atheneu, 1996:464-466.
- Peña J, Montiel-Nava C, Delgado W. Caracterización de la ceroidolipofuscinosis en niños venezolanos. *Rev Neurol* 2004;38:42-48.
- Carlén B, Englund E. Diagnostic value of electron microscopy in a case of juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Ultrastruc Pathol* 2001;25:285-288.
- Peña JA, Cardozo J, González J, et al. Aspectos neurológicos de la ceroidolipofuscinosis. *Rev Neurol* 2000;31:283-287.

6. Goebel HH, Wisniewski KE. Current state of clinical and morphological feature in human NCL. *Brain Pathol* 2004;14:61-69.
7. Barkhof F, Gieselmann V, Nijeholt GJ, et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis. In Knaap MS, Valk J (Eds). *Magnetic resonance of myelination and myelin disorders*. 3.Ed. New York: Springer 2005:137-146.
8. Mole S. The genetic spectrum of human neuronal ceroid-lipofuscinoses. *Brain Pathol* 2004;14:70-76.
9. Mole S, Gardiner M. Molecular genetics of the neuronal ceroid lipofuscinosis. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 3):S29-S32.
10. Puga A, Jardim L, Chimelli L. Neuronal ceroid lipofuscinosis: a clinical and morphological study of 17 patients from Southern Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:597-606.
11. Autti T, Raininko R, Santavuori P. MRI of neuronal ceroid lipofuscinosis: cranial MRI of 30 patients with juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neuroradiology* 1996;38:476-482.
12. Topçu M, Tan H, Yalnizoglu D et al. Evaluation of 36 patients from Turkey with neuronal ceroid lipofuscinosis: clinical, neurophysiological, neuroradiological and histopatologic studies. *Turkish J Pediatrics* 2004;46:1-10.
13. Menkes J, Sarnat H. Metabolic diseases of the nervous system. In Menkes J (Ed). *Textbook of child neurology*. 6.Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000:111-116.
14. Rudolph A, Hoffman J, Rudolph C. *Rudolph's pediatrics*. 20.Ed. New York: Appleton & Lange 1996:2027-2028.
15. Nelson W, Behrman R. *Nelson textbook of pediatrics*. 17.Ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1996:2032-2033.
16. Vanhanen S, Puranen J, Autti T, et al. Neuroradiological findings (MRS, MRI, SPECT) in infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis (Infantile CLN1) at different stages of the disease. *Neuropediatrics* 2004;35:27-35.
17. Vasques C, Valerio R, Reed U, et al. Dificuldade no diagnóstico clínico e eletroencefalográfico de lipofuscinose ceróide neuronal. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:93-96.
18. Sainio K. Neurophysiological findings in neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neuropediatrics* 1997;17:70.