



Universidade da Beira Interior

Faculdade de Ciências da Saúde



LIPOFUSCINOSE CERÓIDE NEURONAL JUVENIL

**Da teoria à prática clínica:
Estudo de dois casos clínicos**

Por

Andreia Filipa Moreira Rodrigues Matas

Orientada por

Dr. João José Santiago Alves Correia

Maio

2009



Universidade da Beira Interior

Faculdade de Ciências da Saúde



LIPOFUSCINOSE CERÓIDE NEURONAL JUVENIL

Da teoria à prática clínica:

Estudo de dois casos clínicos

Dissertação para obtenção do grau de mestre em Medicina

Mestrado Integrado em Medicina

Elaborado por: Andreia Matas

Sob Orientação de: Dr. João Santiago Correia

Maio

2009

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizada sob a orientação científica do Dr. João José Santiago Alves Correia, Especialista em Medicina Interna na Unidade Local de Saúde da Guarda e Professor Associado Convidado da Faculdade de Ciências da Saúde.

AGRADECIMENTOS

Quero expressar aqui os meus sinceros agradecimentos a todos aqueles que, directa ou indirectamente, contribuíram para a concretização desta Dissertação de Mestrado.

Ao Doutor João Correia, meu professor, médico e orientador da dissertação, agradeço a amizade, o apoio, os conselhos, todas as oportunidades que me tem proporcionado e toda a disponibilidade e paciência que sempre me dedicou. Acima de tudo, bem-haja por me acompanhar nesta jornada e por estimular o meu interesse e gosto pelo exercício da Medicina.

Agradeço ao meu irmão e aos meus pais pelo seu apoio incondicional, por acreditarem sempre nas minhas potencialidades e por todas as oportunidades que me proporcionaram.

Ao David pelo seu Amor, pela sua infindável paciência, pela sua dedicação, pelo apoio constante, bem-haja. À Bela pela amizade e por toda a ajuda prestada.

Os meus sinceros agradecimentos à Dra. Manuela Silva, sem a qual a realização desta dissertação não seria possível. Bem-haja pela disponibilidade, por toda a ajuda prestada, pelo encorajamento e motivação e pela mensagem de esperança que me transmitiu.

À Paula Mendes, pelo seu inestimável contributo para a realização deste trabalho, o meu sentido agradecimento.

Gostaria ainda de agradecer à Faculdade de Ciências da Saúde da Beira Interior pela formação que me foi proporcionada ao longo destes 6 anos, assim como a oportunidade de realizar esta dissertação que me foi bastante enriquecedora.

RESUMO

As Lipofuscinoses Ceróides Neurais, também designadas colectivamente por Doença de Batten, constituem um grupo de doenças neurodegenerativas, clínica e geneticamente heterogéneas, caracterizadas pela deposição de lipopigmento autofluorescente nos neurónios e noutros tipos de células.

Estima-se que a sua incidência a nível mundial varie entre 0,71/100 000 e 8/100 000, sendo a maior prevalência registada nas populações do Norte da Europa. Em Portugal, a prevalência global na população é de cerca de 1.55 em cada 100 000 nados vivos; a forma juvenil de Lipofuscinese Ceróide Neuronal é a mais frequente, representando 42,3% dos doentes portugueses que sofrem de Lipofuscinese Ceróide Neuronal.

A Lipofuscinese Ceróide Neuronal Juvenil é uma doença neurodegenerativa clinicamente caracterizada por perda de visão, epilepsia, deterioração motora e cognitiva e distúrbios psiquiátricos e comportamentais.

O diagnóstico de Lipofuscinese Ceróide Neuronal Juvenil é difícil devido à multiplicidade de sintomas que lhe estão associados e à raridade da doença, sendo este raramente feito precocemente.

O tratamento constitui um verdadeiro desafio e exige conhecimento acerca das várias vertentes da doença e perícia por parte do clínico. Na ausência do conhecimento exacto da fisiopatologia da doença, muitos fármacos têm sido experimentados com resultados variáveis, não existindo, até ao momento, uma cura.

Apesar de actualmente as investigações se centrarem fundamentalmente na procura de uma potencial cura para e no alívio sintomático destes doentes, é importante não esquecer as implicações sócio-económicas associadas.

Esta dissertação parte da investigação alargada da literatura científica acerca da Lipofuscinose Ceróide Neuronal Juvenil e da investigação dois casos clínicos exemplificativos do curso clínico da doença, das dificuldades diagnósticas e terapêuticas associadas a esta patologia, assim como o seu impacto social e familiar, para traçar orientações na forma de algoritmos diagnósticos e terapêuticos que possam úteis na prática clínica.

Palavras-Chave: *Lipofuscinose Ceróide Neuronal Juvenil, Doença de Batten, Algoritmo Diagnóstico, Tratamento, Evolução Clínica.*

ABSTRACT

The Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, also known, collectively, as Batten Disease, constitute a group of neurodegenerative diseases, clinically and genetically heterogeneous, characterized by the deposition of autofluorescent material on the neurons and other types of cells.

It is estimated that its incidence worldwide varies between 0,71/100 000 and 8/100 000, being the highest rate registered in the populations of the North of Europe. As far as the Portuguese population is concerned, in global terms, the number is approximately 1,55 in every 100 000 born children; on the other hand, the juvenile form of the Neuronal Ceroid Lipofuscinosis is the most frequent one, representing 42,3 % of the total of people who suffer from this disease.

The Juvenile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis is a neurodegenerative disease clinically characterized by loss of sight, epilepsy, cognitive and motor deterioration and psychiatric and behavioral disorders. Its diagnosis is very complex due to the multiplicity of symptoms and to the rarity of the disease, which is not well known yet. Consequently, rarely is the diagnosis made precociously.

The treatment is a real challenge and implies a profound knowledge of the various forms of the disease, as well as the expertise of the clinical professional. Given that there is not an exact knowledge about the physiopathology of the disease yet, many drugs have been tested and used with variable results. However, no one has found a cure yet.

Although, presently, investigations focus mainly on the search for a potential cure and on the symptomatic relief of the patients, it is important not to forget the social and economic implications associated to this disease.

The present thesis is based on a profound investigation of the scientific literature about the Juvenile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis and on two clinical cases that illustrate the clinical evolution of the disease, the difficulties of diagnosis and treatment associated to this pathology, as well as its social and familiar impact. It aims at tracing orientations under the form of diagnostic and therapeutic algorithms that can be useful in the clinical practice.

Key-Words: *Juvenile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Batten Disease, Diagnostic Algorithm, Treatment, Clinical Evolution.*

LISTA DE SIGLAS

ANCL – forma adulta da Lipofuscinose Ceróide Neuronal

ATP – adenosina trifosfato

CE – crânio-encefálica

CL – inclusões curvilíneas

EEG – electroencefalograma

ERG – electrorretinograma

FDG – 2-deoxy-2 [¹⁸F]fluoro -D-glucose

FP – inclusões digitiformes

GAD – descarboxilase do ácido glutâmico

GRODs – depósitos osmofílicos granulares

IAF – Idiotia Amaurótica Familiar

IV – intra-venoso

INCL – forma infantil da Lipofuscinose Ceróide Neuronal

JNCL – forma juvenil da Lipofuscinose Ceróide Neuronal

LINCL – forma infantil tardia da Lipofuscinose Ceróide Neuronal

NCL – Lipofuscinose Ceróide Neuronal

NREM – movimento não rápido dos olhos

PAS – ácido periódico-Schiff

PCR – reacção em cadeia pela polimerase

PEG – gastrostomia endoscópica percutânea

PES – potenciais evocados somatossensoriais

PET – tomografia por emissão de positrões

PEV – potenciais evocados visuais

PPT1 – enzima lisossômica solúvel palmitoil tioesterase

QI – quociente de inteligência

REM – movimento rápido dos olhos

RL – inclusões rectilíneas

RM – ressonância magnética

SAPs – proteínas activadoras dos esfingolípídeos

SCMAS – subunidade c da Adenosina Trifosfato sintase mitocondrial

SNP – sistema nervoso periférico

SPECT – tomografia computada por emissão de fotão único

TC – tomografia computarizada

TTP1 – enzima lisossômica tipeptidil-peptidase

VLDL – lipoproteína de muito baixa densidade

vLINCL – variante infantil tardia da Lipofuscínose Ceróide Neuronal

ÍNDICE GERAL

	Página
AGRADECIMENTOS	I
RESUMO	II
<i>ABSTRACT</i>	IV
LISTA DE SIGLAS	VI
ÍNDICE GERAL	VIII
ÍNDICE DE TABELAS	XII
ÍNDICE DE FIGURAS	XIII
INTRODUÇÃO	1
1. OBJECTIVOS.....	3
2. METODOLOGIA.....	4
3. CAPÍTULO I - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	5
3.1 Perspectiva História Da Lipofuscinose Ceróide Neuronal	5
3.2 Epidemiologia.....	7
3.3 Classificação e Diferentes Subtipos de Lipofuscinose	
Ceróide Neuronal	8

3.4. Hipóteses Fisiopatológicas	12
3.5 Modo de Transmissão	14
3.6 Manifestações Clínicas na JNCL	15
3.6.1 Perda de visão.....	15
3.6.2 Epilepsia	16
3.6.3 Distúrbios psiquiátricos	16
3.6.4 Deterioração cognitiva	17
3.6.5 Alterações do sono	19
3.6.6 Alterações hormonais	19
3.6.7 Sintomas extra-piramidais	20
3.6.8 Manifestações cardíacas	21
3.6.9 Alterações do metabolismo lipídico.....	21
3.7 Diagnóstico	22
3.7.1 Exame oftalmológico.....	23
3.7.2 Exames imagiológicos	24
3.7.3 Achados neurofisiológicos	28
3.7.4 Estudos anatomopatológicos	30
3.7.5 Testes genéticos.....	33

3.8 Aspectos Familiares e Educacionais	33
3.8.1 Impacto familiar.....	33
3.8.2 Impacto no processo de aprendizagem	35
3.9 Tratamento.....	39
3.9.1 Tratamento anti-epiléptico	39
3.9.2 Tratamento dos sintomas psiquiátricos.....	41
3.9.3 Tratamento dos sintomas extra-piramidais	42
3.9.4 Nutrição	42
3.9.5 Procedimentos anestésicos	43
3.9.6 Outras modalidades de tratamento.....	48
3.10 Prevenção	48
4. CAPÍTULO II – APRESENTAÇÃO DOS CASOS CLÍNICOS	50
4.1 Caso Clínico 1	50
4.2 Caso Clínico 2	56
4.3 Avaliação da evolução funcional com base no Índice de Barthel	64
5. DISCUSSÃO	70
5.1 Discussão das manifestações clínicas	70

5.2 Discussão dos exames complementares de diagnóstico utilizados na investigação diagnóstica.....	71
5.3 Discussão do tratamento	72
5.4 Discussão das implicações socioeconómicas da doença	74
6. CONCLUSÕES	78
7. PERSPECTIVAS FUTURAS	84
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
 ANEXOS	
Anexo I – Escala de Barthel	104

ÍNDICE DE TABELAS

	Página
Tabela 1- As várias formas clínicas das Lipofuscinoses Ceróides Neuronais associadas às respectivas idades de início e principais sintomas	9
Tabela 2- As Lipofuscinoses Ceróides Neuronais: Classificação genética molecular	11
Tabela 3- Características morfológicas em diferentes tipos genéticos de NCL	31
Tabela 4 - Quadro representativo das pontuações obtidas no Índice de Barthel por ambas as doentes, nas idades em que o índice foi aplicado	65

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1: Imagens de RM CE (T2) axial (A) e coronal (B). Observam-se alterações do sinal da substância branca cerebral de forma difusa, preferencialmente periventricular e moderado aumento dos ventrículos em relação com discreta atrofia sub-cortical	52
Figura 2: Imagens de RM CE (T2) axial (A) e coronal (B). Observa-se aumento marcado da intensidade do sinal na substância branca periventricular e no centro semi-oval e, em alguma extensão, em toda a substância branca	58
Figura 3: EEG da doente apresentada no segundo caso clínico, aos 16 anos de idade.....	61
Figura 4: Gráfico representativo das pontuações totais obtidas no Índice de Barthel por ambas as doentes	66
Figura 5: Gráfico representativo das pontuações obtidas no Índice de Barthel por ambas as doentes aos 5 anos nos parâmetros avaliados.	67
Figura 6: Gráfico representativo das pontuações obtidas no Índice de Barthel por ambas as doentes aos 10 anos nos parâmetros avaliados.	68

Figura 7: Gráfico representativo das pontuações obtidas no Índice de Barthel por ambas as doentes aos 15 anos nos parâmetros avaliados..... 69

INTRODUÇÃO

As Lipofuscinoses Ceróides Neurais (NCLs), também designadas colectivamente por Doença de Batten, constituem um grupo de doenças neurodegenerativas, clínica e geneticamente heterogéneas, caracterizadas pela deposição de lipopigmento autofluorescente nos neurónios e noutros tipos de células. As NCL são actualmente classificadas em oito formas genéticas principais (NCL 1-8), com base no número de *loci* genéticos conhecidos até ao momento.

Apesar das NCLs serem relativamente incomuns, as variantes da infância, particularmente a JNCL, constituem os distúrbios neurodegenerativos mais comuns da infância. Em Portugal, a frequência relativa da NCL é de aproximadamente 1.55 em cada 100.000 nados vivos, sendo a JNCL a forma mais frequente.

A JNCL é uma doença de transmissão autossómica recessiva que ocorre devido a uma mutação no gene CNL3; este gene codifica uma proteína cuja função permanece desconhecida até ao momento.

A perda de visão constitui quase invariavelmente a primeira manifestação da JNCL, sendo notada entre os 4 e os 7 anos de idade. A doença é lentamente progressiva e envolve outros sintomas, tais como crises convulsivas, distúrbios psiquiátricos e alterações comportamentais, alterações das funções motoras e demência, culminando na morte na segunda ou terceira décadas de vida. À medida que a doença progride, as crianças com JNCL tornam-se incapazes de levar a cabo as tarefas quotidianas, levando a uma sobrecarga substancial do(s) cuidador(es). Não existem, contudo, estudos no sentido de compreender a forma como as dificuldades psiquiátricas, comportamentais e funcionais destes doentes estão associados com aspectos específicos da progressão da doença e de como estes sintomas se relacionam com a sobrecarga do cuidador.

O Diagnóstico da JNCL é difícil devido à multiplicidade de sintomas que lhe estão associados e à raridade da doença, sendo este raramente feito quando surgem as primeiras manifestações. Neste sentido, a suspeição da doença é crucial no correcto diagnóstico da condição subjacente.

O tratamento do indivíduo com JNCL constitui um verdadeiro desafio e exige conhecimento acerca das várias vertentes da doença e perícia por parte do clínico. Na ausência do conhecimento exacto da fisiopatologia da doença, muitos fármacos têm sido experimentados com resultados variáveis, não existindo até ao momento uma cura para a doença.

1. OBJECTIVOS

A presente dissertação pretende constituir uma pesquisa alargada da literatura científica acerca da Lipofuscinose Ceróide Neuronal Juvenil, de forma a avaliar o “estado-da-arte” relativamente a este tema.

Pretende-se realizar um levantamento dos aspectos históricos relacionados com a Lipofuscinose Ceróide Neuronal, abordando-se a sua classificação.

Particularizando, em relação à forma juvenil da NCL pretendem-se abordar os aspectos epidemiológicos, os aspectos clínicos e os exames complementares relevantes à investigação diagnóstica desta patologia. A pesquisa realizada tem ainda por objectivo investigar as hipóteses fisiopatológicas possivelmente subjacentes à JNCL, as opções terapêuticas actualmente disponíveis para o tratamento e as perspectivas futuras de investigação nesta área. Tem-se também por objectivo criar um espaço próprio para a discussão dos aspectos relacionados com o processo de aprendizagem das crianças com JNCL e com o impacto familiar desta doença.

Partindo da investigação alargada da literatura científica acerca da Lipofuscinose Ceróide Neuronal Juvenil e da investigação dois casos clínicos exemplificativos do curso clínico da doença, das dificuldades diagnósticas e terapêuticas associadas a esta patologia, pretendem-se traçar orientações na forma de algoritmos diagnósticos e terapêuticos que possam ser úteis à prática clínica.

2. METODOLOGIA

Como metodologia para este trabalho de investigação bibliográfica, foi utilizado o motor de busca “PubMed” (disponível em www.pubmed.gov) pela sua credibilidade e impacto na comunidade científica médica.

A pesquisa foi efectuada utilizando as seguintes palavras-chave: “*Batten Disease*”, “*Juvenile Batten Disease*”, “*Neuronal Ceroid Lipofuscinosis*” e “*Juvenile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis*”.

Dada a relativa escassez de entradas, não foram utilizadas quaisquer limitações na pesquisa. Procedeu-se, posteriormente, a uma selecção dos artigos mais relevantes para cada uma das vertentes do tema do trabalho, tendo-se utilizado ainda artigos referenciados pelos artigos originalmente escolhidos.

Recorreu-se ainda a literatura cinzenta pertinente e a livros publicados no âmbito da temática abordada.

Por último, fez-se a recolha de duas histórias clínicas, que foram analisadas e discutidas à luz da investigação bibliográfica anteriormente realizada. Para avaliação do potencial funcional das doentes estudadas, aplicou-se retrospectivamente o Índice de Barthel, com o objectivo de quantificar e monitorizar a (in)dependência das doentes para a realização das actividades básicas de vida diária ao longo do tempo. O índice foi aplicado aos dois principais cuidadores das crianças, nas idades de 5, 10, 15, 20 e 25 anos no primeiro caso e aos 5, 10, 15 e 19 anos de idade do segundo caso. Em caso de discordância entre as pontuações atribuídas pelos dois cuidadores, optou-se pela pontuação atribuída pelo cuidador que maior tempo dedicava à prestação de cuidados às doentes.

3. CAPÍTULO I - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Perspectiva História Da Lipofuscinose Ceróide Neuronal

A primeira descrição de NCL encontrada na literatura corresponde provavelmente à descrição feita por Otto Christian Stengel, em 1826. Este médico norueguês relatou o caso de quatro elementos afectados da mesma família, oriundos de uma comunidade mineira norueguesa que apresentaram perda de visão, deterioração mental progressiva e convulsões epilépticas após os 6 anos de idade (1).

Já em 1896, Sachs introduziu o termo “Idiotia Amaurótica Familiar” (IAF) para se referir a um grupo de doenças com início na infância, caracterizado por cegueira, deterioração psicomotora e morte prematura (2).

Observações mais concretas foram relatadas por Batten, que descreveu uma forma familiar de “degeneração cerebral com alterações maculares” de início mais tardio, separando clinicamente estes doentes daqueles com a forma de início infantil (3,4). Em 1905, esta distinção foi confirmada por Spielmeyer, que descreveu detalhadamente estudos de três elementos da mesma família que sofriam de “uma forma especial de IAF” (5) e por Voght, que descreveu doentes que apresentavam “IAF juvenil” (6).

Apesar dos estudos empreendidos por Batten e Spielmeyer apontarem para o facto das condições por eles descritas serem claramente diferentes da Doença de Tay-Sachs (3-5), os estudos patogénéticos de Schaffer fizeram com que estes autores fizessem uma revisão das suas próprias observações, reclassificando-as como variantes da doença de Tay-Sachs, o que gerou bastante confusão durante cerca de 50 anos (7).

Em 1913, Bielschowsky delineou a forma infantil tardia de IAF, separando-a da forma juvenil (8). Contudo, pensava-se ainda que todas as formas pertenciam ao grupo da IAF, cujo protótipo era a Doença de Tay-Sachs.

Foi Torben Sjögren quem em 1931, com base em 115 casos, estabeleceu a separação clara entre o tipo juvenil de IAF e o tipo infantil (9). Estudos bioquímicos realizados por Klenk em 1939 demonstraram um aumento na concentração de gangliosídeo de cerebral na forma infantil de IAF actualmente conhecida como Doença de Tay-Sachs (10). Já em 1962, Svennerholm identificou o gangliosídeo GM2 com sendo a principal substância acumulada na forma infantil de IAF e verificou a sua ausência na forma juvenil (11).

Em 1963 Zeman e Alpert procuraram documentar a natureza pigmentar dos depósitos neuronais, relatando a existência de lipopigmentos autofluorescentes nos doentes com IAF de início tardio (12,13), o que finalmente possibilitou a distinção dos doentes com IAF de doentes com outros distúrbios de depósito, incluindo Doença de Tay-Sachs.

De forma a distinguir de forma clara as formas infantil tardia e juvenil da IAF e a Doença de Kuf, histoquimicamente semelhante mas de início na idade adulta, da Doença de Tay-Sachs e de outras gangliosidoses, Zeman e Dyken propuseram o novo termo “Lipofuscinose Ceróide Neuronal” (NCL), com base nas características histoquímicas e de microscopia electrónica do material acumulado (13).

Após a descrição de um novo tipo infantil de NCL descrito por Haltia et al e Santavuori et al, caracterizado por depósitos osmofílicos granulares (GRODs), foi proposta uma nova classificação de NCL, baseada essencialmente na idade de início e em características ultraestruturais (14-16). As formas humanas de NCL incluíam os tipos infantil (Haltia-Santavuori), infantil tardio (Jansky-Bielschowsky),

juvenil (Spielmeyer-Sjögren) e adulto (doença de Kufs). Vários casos “atípicos” ou “variantes” foram relatados desde então, expandindo o espectro das NCLs humanas.

3.2 Epidemiologia

A forma juvenil da Lipofuscinose Ceróide Neuronal é a variante da infância mais comum. De acordo com os vários estudos publicados, estima-se que a sua incidência a nível mundial varie entre 0,71/100 000 e 8/100 000 (17,18), sendo a maior prevalência registada nas populações do Norte da Europa. Na Finlândia, JCNL atinge uma incidência de 1 em cada 21 000 nados vivos, sendo a frequência de portadores de 1/70 (19). Esta doença faz parte de um conjunto de várias condições autossómicas recessivas enriquecidas na população finlandesa e que estão ausentes ou são raras noutras populações (20,21). Vários estudos sugerem que este facto se deve ao “efeito do fundador”, que é um fenómeno de evolução em que um pequeno grupo se isola de uma população maior, formando uma nova população; por haver poucos fundadores, existe uma quebra acentuada na variabilidade genética da nova população em relação à população originária, resultando numa nova população que pode ser substancialmente diferente, quer no genótipo, quer no fenótipo, da população original (22,23). Existe também uma elevada probabilidade de ocorrência de endogamia, originando um nível anormal de defeitos, relacionados com a expressão de genes recessivos.

Apesar de se assumir que a doença ocorre a nível mundial, a sua existência ainda não foi documentada nos países em desenvolvimento.

Um estudo empreendido por Teixeira et al em Portugal no período compreendido entre 1963 e 1999 revela uma relativa frequência das formas clássicas de NCL da infância, estimando uma prevalência global da NCL na

população portuguesa neste período de tempo de 1.55 em cada 100 000 nados vivos. Neste estudo, a INCL foi a forma encontrada com menos frequência (3,8%); a JNCL foi a forma mais frequente, representando 42,3% dos doentes com NCL em Portugal (24).

3.3 Classificação e Diferentes Subtipos de Lipofuscinose Ceróide

Neuronal

A nomenclatura e classificação da NCL têm gerado muita confusão, e vários epónimos e rótulos neuropatológicos têm sido usados para se referir às diferentes formas desta doença. O uso de termos como “lipofuscinose ceróide neuronal” e o seu epónimo “Doença de Batten” dão a noção de uma única entidade nosológica, mas esta apresenta várias formas e diversos sub-tipos.

A maioria das NCLs da infância caracteriza-se clinicamente por perda de visão progressiva, deterioração mental e motora, crises epilépticas e morte prematura, ao passo que o quadro clínico das raras formas adultas é dominado por demência. Apesar de apresentarem traços clínicos distintos, todas as formas de NCLs partilham características morfológicas ultra-estruturais semelhantes; grânulos PAS e Sudão negro B positivos, resistentes aos solventes lípidos, acumulam-se no citoplasma da maioria das células nervosas e, em menor extensão, em muitos outros tipos celulares, resultando em degeneração e perda neuronal selectiva (25).

Durante muito tempo, as NCLs foram agrupadas sob a designação de “Idiotia Amaurótica Familiar” e integradas nas lipidoses. Contudo, no final do séc. XX, demonstrou-se que o material acumulado no interior das células consistia maioritariamente de duas proteínas hidrofóbicas: subunidade c da ATP sintetase mitocondrial (26) ou proteínas activadoras dos esfingolípido (saposinas) A e D (27).

A ultra-estrutura do material acumulado varia com as diferentes formas de NCL (28). Durante muito tempo, estas diferenças ultra-estruturais, juntamente com a idade de início das manifestações clínicas, serviram de base para a classificação das NCLs em várias formas (quadro 1).

Tabela 1 - As várias formas clínicas das Lipofuscinoses Ceróides Neuronalis associadas às respectivas idades de início e principais sintomas.

Doença	Forma Clínica	Idade de Início	Principais Sintomas	Esperança Média de Vida
CNL1	INCL	6-24 meses (16)	Hipotonia muscular, atraso motor, microcefalia progressiva, perda de visão, epilepsia (16, 29)	8-11 Anos (29)
CNL2	LINCL Clássica	2-4 anos (30,8)	Epilepsia, perda de visão, demência, ataxia, mioclonia (30,8)	6-15 anos (30,8)
CNL3	JNCL	4-7 anos(31)	Perda de visão, deterioração cognitiva e motora, epilepsia, distúrbios psiquiátricos e comportamentais (31, 32)	20-30 anos(31)
CNL4	Doença de Kuf (Tipo A)	3ª década de vida (33)	Epilepsia mioclónica progressiva, demência, ataxia, ausência de sintomas visuais (33)	Variável, mas geralmente reduzida
	Doença de Parry (Tipo B)		Demência, sintomas cerebelares e/ou extrapiramidais, ausência de sintomas visuais, alterações comportamentais e psiquiátricas (33,34)	
CNL5	Variante finlandesa da LINCL	4-7 anos (35,36)	Atraso mental, ataxia, epilepsia mioclónica, perda de visão (35,36)	13-30 anos (35,36)
CNL6	Variante da LINCL	18 meses-8anos (37)	Perda de visão, atraso motor, ataxia, regressão, disartria, epilepsia, mioclonia (38)	5-12 anos (37)

(Continuação da tabela 1)

CNL7	Variante Turquesa da LINCL	2-7 anos (39)	Convulsões, deterioração motora e cognitiva, perda de visão, distúrbios da personalidade (39)	
CNL8	<i>Northern epilepsy</i>	5-10 anos (40,41)	Convulsões, problemas de aprendizagem, deterioração, perda de visão (40,41)	50-60 anos (41)
NCL Congénita	NCL Congénita	Neonatal (42)	Convulsões neonatais generalizadas severas, microcefalia (42,43)	< 7 semanas (42)

Desde 1995, foram encontradas várias mutações subjacentes às formas humanas de NCLs em pelo menos sete genes diferentes (quadro 2). Dois destes genes, CNL1 e CNL2, codificam enzimas lisossomais, PPT1 e TTP1, respectivamente. CNL3, CNL6 e CNL8 codificam proteínas presumivelmente de topologia transmembranar, mas a sua função ainda não é conhecida. CNL5 é presumivelmente uma proteína lisossomal solúvel. Os genes associados com vLINCL Turquesa e ANCL são actualmente desconhecidos (44).

As NCL são actualmente classificadas em oito formas genéticas principais (NCL 1-8), com base no número de *loci* genéticos conhecidos até ao momento; em relação à NCL congénita e à Doença de Parry, desconhece-se ainda a sua base genética. Reconhece-se actualmente que diferentes mutações num único gene possam originar fenótipos clínicos diferentes, incluindo diferentes idades de início das manifestações, dependendo do local exacto e do tipo de mutação; as mutações comuns que predominam numa determinada forma de NCL estão associados a um quadro clínico clássico, ao passo que mutações raras podem resultar num fenótipo desviante (25).

Tabela 2 - As Lipofuscinoses Ceróides Neurais: Classificação Genética Molecular

Doença	Epónimo	Fenótipo Clínico	Fenótipo Ultra-estrutural	Gene	Cromossoma	Produto	Proteína Armazenada
CNL1	Haltia-Santavuori	INCL (LINCL, JNCL, ANCL)	GROD	CNL1	1p32	PPT1	SAPs
CNL2	Janský-Bielschowsky	LINCL	CL	CNL2	11p15	TPP1	SCMAS
CNL3	Spielmeier-Sjögren	JNCL	FP (CI, RL)	CNL3	16p12	CNL3	SCMAS
CNL4	Kufs	ANCL	FP, granular	?	?	?	SCMAS
CNL5	vLINCL Finlandesa	vLINCL	RL, CL, FP	CNL5	13q22	CNL5	SCMAS
CNL6	Lake-Cavanagh	vLINCL (juvenil precoce)	RL, CL, FP	CNL6	15q21-23	CNL6	SCMAS
CNL7	vLINCL Turquesa	vLINCL	RL, FP	?	?	?	SCMAS
CNL8	<i>Northern Epilepsy</i>	EPMR, vLINCL	Semelhantes a CL, granular	CNL8	8p32	CNL8	SCMAS
NCL Congénita	-	NCL Congénita	GROD	CTSD	11p15.5	Catepepsina D	SAPs
Doença de Parry	-	ANCL (autossómica dominante)	GROD	?	?	?	SAPs

Siglas: INCL = forma infantil de NCL; LINCL = forma infantil tardia de NCL; vLINCL = variante infantil tardia de NCL; JCNL = forma juvenil de NCL; ANCL = forma adulta de NCL; EPMR = epilepsia com atraso mental progressivo; GROD = depósitos osmofílicos granulares; CL = inclusões curvilíneas; FP = inclusões digitiformes; RL = inclusões rectilíneas; PPT1 = enzima lisossómica solúvel palmitoil tioesterase 1; TPP1 = enzima lisossómica tipeptidil-peptidase 1; SCMAS = subunidade c da ATP sintase mitocondrial; SAPs = proteínas activadoras dos esfingolípidos; ? = desconhecido

Fonte: Haltia M (25).

3.4. Hipóteses Fisiopatológicas

Durante muito tempo, as diferentes formas de NCL foram consideradas lipídoses, juntamente com a doença de Tay-Sachs, o protótipo das IAFs. O facto de não se observar acumulação de gangliosídeos nos tecidos cerebrais de doentes com NCL levou à exclusão das NCLs do grupo das gaggliosidoses (13). A semelhança histoquímica do material acumulado na NCL com ceróide e fuscina levou à formulação de uma nova hipótese, segundo a qual o principal defeito da NCL seria a formação de “lipopigmentos” patológicos possivelmente devido ao aumento da peroxidação de ácidos gordos poliinsaturados (45); porém não foi apresentada qualquer evidência conclusiva que corroborasse esta hipótese. A demonstração de proteínas – subunidade c da ATP sintase mitocondrial ou proteínas activadoras dos esfingolípido A e D - como os componentes principais do material acumulado nos tecidos de doentes com NCL veio reforçar a ideia de que as NCLs não se incluíam nos grupos das lipídoses (27,46).

Apesar de vários estudos genéticos e moleculares terem conduzido à identificação de 7 genes e cerca de 150 diferentes mutações subjacentes às várias formas de NCLs humanas (25), não se sabe ainda como defeitos genéticos tão díspares conduzem ao mesmo resultado final, ou seja, à acumulação intraneuronal de certas proteínas hidrofóbicas, com resultante degeneração e morte neuronal altamente selectivas. Os mecanismos de acumulação da subunidade c da ATP sintase mitocondrial ou proteínas activadoras dos esfingolípidos A e D e a sua relação, se esta existir, com a depleção neuronal permanecem ainda por determinar.

Apesar de mecanismos de apoptose e excitotoxicidade terem sido propostos (47), as vias metabólicas que levam à degeneração e à morte neuronal permanecem por elucidar. A uniformidade dos achados neuropatológicos nas NCLs sugere a

existência de uma via patogénica final comum (25), sendo possível que estes mecanismos compreendam um espectro de eventos relacionados com a morte celular dependentes do contexto específico de cada população neuronal (48).

No que se refere às hipóteses formuladas em relação à JNCL em particular, ainda muito há por descobrir.

O gene CNL3, isolado em 1995, codifica uma proteína de 438 aminoácidos sem homologia com qualquer proteína de função conhecida. A mutação mais comum no gene CNL3 é uma deleção genómica 1.02 kb que está presente em aproximadamente 81% dos cromossomas afectados. (49). A maioria das mutações subjacentes à JNCL resulta na morfologia e no fenótipo clássicos, mas algumas mutações associam-se a doença de instalação mais tardia, menos severa ou prolongada (*protracted*) ou de curso atípico (50).

Presume-se que a proteína codificada pelo gene CNL3 seja uma proteína lisossomal transmembranar, relacionada com diferentes vias celulares, tais como o transporte de arginina para o lisossoma, a actividade lisossomal da ATPase-H⁺ de tipo vacuolar, regulação do pH vacuolar e apoptose (51).

Descobertas recentes centram-se no papel que o sistema imunitário desempenha na JNCL. As células gliais tornam-se activadas muito tempo antes de existir uma depleção significativa de células cerebrais. Apesar da microglia e dos astrócitos serem activados precocemente no curso da doença (52), não parecem ser capazes de dar uma resposta adequada, sugerindo que a doença também pode ter efeitos sobre estas células; este aspecto é de extrema importância, uma vez que os astrócitos desempenham um papel fundamental na manutenção do ambiente no interior da barreira hemato-encefálica e a microglia actua de várias formas no sistema imunitário cerebral. Estudos recentes demonstraram que os doentes com

JNCL apresentam uniformemente anticorpos contra a descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), uma importante enzima cerebral (53).

Vários estudos estão a ser empreendidos no sentido de esclarecer a fisiopatologia subjacente à JNCL.

3.5 Modo de Transmissão

As NCLs da infância são condições autossômicas recessivas. O traço herdado localiza-se em autossomas (cromossomas não sexuais, pares numerados de 1 a 22), pelo que estas condições se designam *autossômicas*. São *recessivas* porque só se tornam fenotipicamente aparentes quando os dois alelos equivalentes de um gene estão presentes, ou seja, o indivíduo tem de ser homozigótico para que esse traço se manifeste. Deste modo, as NCL ocorrem quando a criança herda duas cópias do gene defectivo, um de cada um dos progenitores; isto significa que ambos os progenitores são portadores e que apesar de não desenvolverem a doença, podem transmiti-la aos seus descendentes. Como ambos os progenitores são heterozigóticos para o distúrbio, estatisticamente cada filho tem uma probabilidade de 25% de desenvolver NCL (1:4). A probabilidade do filho herdar apenas uma cópia do gene defectivo é de 1:2, ou seja, há uma probabilidade de 50% de cada filho ser portador do alelo afectado, podendo então transmitir a doença à sua descendência.

As formas adultas de NCL podem ser autossômicas recessivas (Doença de Kufs) ou, menos frequentemente, autossômicas dominantes (Doença de Parry); no último caso, todos os indivíduos que herdaram a cópia de um único gene defectivo desenvolvem a doença.

3.6 Manifestações Clínicas na JNCL

3.6.1 Perda de visão

A perda de visão constitui quase invariavelmente a primeira manifestação da JNCL, sendo notada entre os 4 e os 7 anos de idade (31). A deterioração da visão parece assumir várias formas e progredir a uma velocidade variável; porém, mesmo apesar de existir alguma variabilidade individual, tende a evoluir rapidamente, culminando em cegueira 2 a 6 anos após a manifestação inicial. A percepção luminosa pode permanecer conservada por vários anos e, apesar da degeneração retiniana existente nos doentes cegos, a luz consegue penetrar no seu sistema visual alcançando o hipotálamo e glândula pineal, de modo a regular a função neuroendócrina (54). Os doentes cegos podem também experienciar alucinações visuais (55).

Presume-se que o declínio visual se deva à degeneração da retina, do córtex e do nervo óptico; a perda de fotorreceptores na retina progride gradualmente desde a retina periférica até à mácula. Contudo, estudos recentes efectuados em modelos animais sugerem que a perda de visão é consequência da morte de células talâmicas e não da degeneração da retina, o que parece estar relacionado com a reorganização das sinapses que as células cerebrais usam para comunicarem entre si (56).

Os achados típicos que podem ser encontrados ao exame oftalmológico incluem maculopatia em alvo, degeneração pigmentar difusa, estreitamento arteriolar e atrofia óptica (57).

A deterioração e a perda de visão na JNCL ocorrem frequentemente próximo da idade escolar, o que suscita várias questões relacionadas com o processo de aprendizagem da criança. Inicialmente, a criança pode servir-se da sua visão

residual e da memória do meio que a rodeia para minimizar este défice, mas à medida que a visão se vai deteriorando, a deambulação autónoma e as tarefas quotidianas tornam-se progressivamente mais difíceis.

3.6.2 Epilepsia

Na JNCL, é comum a ocorrência de convulsões tónico-clónicas, parciais complexas ou mioclónicas, que surgem tipicamente entre os 5 e os 18 anos de idade (58), sendo as convulsões tónicos-clónicas as mais comuns (59).

Apesar de existir uma grande variabilidade individual, as convulsões tendem a ser mais frequentes e mais severas com o avançar da idade, sendo especialmente frequentes na puberdade. O factor que mais contribui para o agravamento das crises durante a puberdade parece ser a progressão das lesões cerebrais, mas possivelmente as influências hormonais que se fazem neste período poderão desempenhar também um papel importante (60).

Exacerbações agudas das crises convulsivas podem ocorrer ocasionalmente devido a infecção, febre, obstipação prolongada ou síndrome pré-menstrual no caso das doentes do sexo feminino (60).

Parece existir uma correlação entre as crises epilépticas e a deterioração cognitiva, sendo esta mais acentuada nas crianças que apresentam uma história pessoal de crises epilépticas (61).

3.6.3 Distúrbios psiquiátricos

O quadro clínico da JNCL inclui diversos e complexos sintomas psiquiátricos de difícil tratamento. Ansiedade, depressão, sintomas psicóticos e agressividade são sintomas comumente relatados (62). Apesar dos problemas comportamentais e

Universidade da Beira Interior

dos sintomas depressivos predominarem no início da doença, os estádios finais parecem ser dominados por sintomas psicóticos.

Comparativamente com as crianças intelectualmente intactas, as crianças com atraso mental apresentam 3 a 4 vezes mais problemas comportamentais e sofrem mais frequentemente de distúrbios psiquiátricos (63).

A depressão é comum nestes doentes, mas não se observa em todos os casos. Na maioria dos casos, a depressão corresponde ao sentimento de tristeza atribuível ao facto do doente ter *insight* do processo de deterioração característico da doença; contudo, num sub-grupo de doentes com JNCL, a depressão assume uma conotação bastante mais séria, manifestando-se por raiva, violência física, insónia e perda de apetite (60).

Há também relatos de alucinações visuais e auditivas com delírios paranóides nos doentes com JNCL (60,64). Aparentemente, alguns medos obsessivos observados nos doentes com JNCL são provocados por estas alucinações visuais, já que os doentes com disfunção cognitiva podem ser incapazes de distinguir alucinações assustadoras e eventos reais, o que os leva eventualmente a ruminar acerca destas percepções assustadoras (62).

A relação entre problemas psiquiátricos e comportamentais e o sexo dos doentes permanece ainda controversa. Alguns estudos referem que estes problemas são mais frequentes no sexo feminino (32), ao passo que outros não encontram nenhuma diferença entre ambos os sexos (62).

3.6.4 Deterioração cognitiva

A memória a curto prazo e a memória numérica, parecem ser as primeiras faculdades a deteriorar-se, estando então já afectadas nos estádios precoces da

doença. A orientação temporal decai mais que a orientação espacial. A orientação visuo-espacial deteriora-se progressivamente e as tarefas quotidianas que exigem coordenação e dextralidade tornam-se cada vez mais difíceis de realizar (60). Um estudo realizado por Lammiranta et al sugere que a orientação espacial parece estar significativamente deteriorada apenas nos doentes homozigóticos para a mutação 1.02Kb (65).

Verifica-se também uma diminuição significativa nos domínios da atenção auditiva, memória, repetição, fluência verbal e função intelectual verbal estimada. Apesar de todas as dificuldades apresentadas por estes doentes, algumas ilhas de memória podem permanecer bem preservadas (60).

Um estudo realizado por Adams et al, revelou que a deterioração neuropsicológica se correlaciona significativamente com a duração da doença e com a função motora, sendo esta deterioração mais acentuada nas crianças que apresentavam uma história pessoal de crises epilépticas. Este estudo demonstrou a existência de um declínio progressivo na função cognitiva nos doentes com JNCL, particularmente na capacidade da memória de trabalho. Não se encontraram, contudo, diferenças entre ambos os sexos no que diz respeito ao desempenho nos testes neuropsicológicos (61).

Na JNCL, a demência surge após a perda de visão, tem uma progressão lenta e torna-se profunda nos estádios tardios da doença. Geralmente está associada a uma síndrome psico-orgânica caracterizada por sentimentos de frustração, depressão e comportamento agressivo (66).

O declínio cognitivo representa um importante parâmetro na monitorização da progressão da doença. As capacidades motoras e cognitivas indispensáveis à realização das tarefas quotidianas (higiene pessoal, socialização e outras tarefas próprias da idade) deterioram-se progressivamente à medida que a doença evolui;

por conseguinte, a progressão da doença acompanha-se de uma redução global da capacidade funcional, tendo um impacto negativo na qualidade de vida do doente e da sua família (60).

3.6.5 Alterações do sono

Os distúrbios do sono são comuns nos doentes com JNCL. Os problemas incluem despertares frequentes, dificuldades em conciliar o sono, pesadelos e terrores nocturnos (67).

Na maioria dos doentes, o tempo de sono total, a eficiência do sono, a percentagem de sono REM e de sono NREM no estágio 2 estão significativamente reduzidos; já a percentagem de sono NREM no estágio 1, o sono de ondas lentas e o número de despertares nocturnos aumentam com a idade e com a progressão da doença. Actividade paroxística epileptiforme nos estádios 1-2 do sono NREM e actividade de ondas delta de grande amplitude são registos característicos (67).

Um estudo efectuado por Heikkilä et al demonstrou que apesar de se verificar um distúrbio no ritmo hormonal diurno e um distúrbio da temperatura corporal em cerca de metade dos doentes com JNCL, a falha geral no sistema regulador circadiano não explica os frequentes distúrbios do ciclo sono-vigília nos indivíduos com JNCL (68).

3.6.6 Alterações hormonais

Acne e hirsutismo são achados comuns na JNCL. Um estudo levado a cabo por Åberg et al, demonstrou que a frequência de hiperandrogenismo - caracterizado por acne, hirsutismo e/ou hiperandrogenemia - era manifestamente superior nas

doentes com JNCL comparativamente com o grupo controlo; contudo, este estudo não encontrou diferenças significativas entre ambos os grupos no que diz respeito aos parâmetros laboratoriais. As doentes com JNCL apresentavam também ovários policísticos com uma frequência superior em relação aos indivíduos do grupo controlo (69).

Nas doentes que sofrem de JNCL observa-se também menarca precoce e sinais de anovulação. Ciclos irregulares são comuns e, nas doentes com ciclos regulares, a duração dos ciclos é mais curta que o normal (70).

Os factores subjacentes a estas alterações hormonais parecem complexas e incluem possivelmente um processo neurodegenerativo, a obesidade associada à JNCL e os fármacos usados no tratamento sintomático destes doentes. De entre os fármacos utilizados destaca-se o valproato, que apesar de efectivo no tratamento das crises epilépticas associadas à JNCL, pode induzir ovários policísticos e obesidade, particularmente quando a medicação é iniciada antes dos 20 anos de idade (71); grande maioria das doentes que manifestam hiperandrogenismo apresenta história presente ou pregressa de medicação com valproato. As doentes medicadas com Risperidona poderão também apresentar níveis aumentados de prolactinémia (70).

3.6.7 Sintomas extra-piramidais

Cerca de metade das crianças com JNCL manifestam sintomas parkinsónicos entre os 12 e os 14 anos de idade (72). Os sintomas parkinsónicos mais comumente relatados nestes doentes são a rigidez, a hipocinésia, a marcha festinante e o comprometimento do balanceio (59). Tremor intencional e tremor de repouso são também frequentemente relatados (60).

A manifestação de sintomas de rigidez, distonia e lentificação motora por parte destes doentes sugere envolvimento do sistema extra-piramidal. Estes sintomas podem sofrer agravamento pela utilização de vários fármacos utilizados no tratamento de outros sintomas da doença (60).

Um estudo SPECT em indivíduos com JNCL e sintomas extrapiramidais demonstrou uma redução significativa na densidade do transportador estriatal dopaminérgico, mais proeminente no putamen do que no caudado; este estudo indica que os sintomas parkinsónicos encontrados nestes doentes se correlacionam com disfunção nigroestriatal, estriatal e talâmica (73).

3.6.8 Manifestações cardíacas

Apesar do quadro clínico da JNCL ser dominado pelos sintomas neurológicos, problemas cardíacos têm sido também relatados. Estes problemas incluem hipertrofia ventricular com distúrbios da repolarização, bradicardia severa com períodos de paragem sinusal e taquicardias supraventriculares (74).

Estudos post-mortem revelam acumulação de lipopigmentos no miocárdio e nas válvulas cardíacas; o depósito destes lipopigmentos parece estar associada a hipertrofia e dilatação de ambos os ventrículos, alterações degenerativas do miocárdio, fibrose intersticial e substituição das fibras musculares por gordura (74).

3.6.9 Alterações do metabolismo lipídico

Vários estudos realizados em doentes com JNCL relataram níveis reduzidos ou mesmo inexistentes de VLDL e redução marcada dos fosfolípidos da membrana de eritócitos e plaquetas, possivelmente relacionados com uma perturbação no

metabolismo lipídico (75,76). Estes estudos sugerem que a deficiência de VLDL poderá resultar do déficit de processamento hepático de VLDL ou do aumento do metabolismo desta molécula na circulação.

Estudos posteriores realizados em fibroblastos da pele em doentes com JNCL, demonstraram quantidades normais de proteínas e fosfolípidos nas VLDL, mas quantidades reduzidas de triglicéridos nas VLDL e diminuição do colesterol total (77). Nos doentes estudados, os níveis de apolipoproteína CIII (inibidora dose-dependente da lipoproteína lipase, a enzima envolvida na deslipidação das VLDL) estavam também reduzidos, sugerindo que na JNCL o processo de deslipidação é normal, mas há uma inibição da subsequente transferência de fosfolípidos para as membranas celulares (77).

3.7 Diagnóstico

O Diagnóstico da Doença de Batten é difícil devido à multiplicidade de sintomas que lhe estão associados e à raridade da doença, sendo este raramente feito quando surgem as primeiras manifestações. O primeiro sintoma da JNCL é a perda de visão que surge entre os 4 e os 7 anos de idade, que habitualmente conduz à realização de um exame oftalmológico. Porém, como achados oftalmológicos semelhantes podem ser encontrados em muitas outras doença do foro oftalmológico, o exame oftalmológico pode levantar suspeitas mas é insuficiente para realizar o diagnóstico desta condição.

Os exames imagiológicos, tais como TC CE, RM CE, PET, SPECT e espectroscopia, embora não sejam diagnósticos, são úteis na exclusão de outras patologias e poderão ser úteis na monitorização da evolução da doença.

Os exames neurofisiológicos, apesar de inespecíficos, revelam anomalias que podem preceder as manifestações clínicas, podendo assumir particular importância no diagnóstico diferencial dos distúrbios neurológicos progressivos.

Excluídas outras etiologias, poderá ser proposto a biópsia de pele ou da mucosa rectal com estudo anatomopatológico com para elucidação diagnóstica. Se disponíveis, testes genéticos poderão confirmar o diagnóstico.

3.7.1 Exame oftalmológico

Apesar da doença de Batten ser uma doença rara, pode ser uma causa significativa de cegueira entre os 5 e os 15 anos de idade (78). Outras doenças, tais como Doença de Stargardt, retinite pigmentosa, lesões maculares, degeneração tapetoretinal e outras doenças da retina, devem ser incluídas no diagnóstico diferencial da JNCL.

A deterioração da visão costuma manifestar-se no início da doença e habitualmente precede os restantes sintomas característicos, pelo que geralmente é o Oftalmologista quem avalia inicialmente estes doentes. Apesar dos achados oftalmológicos encontrados não serem por si só diagnósticos, a suspeição da doença é crucial no correcto diagnóstico da condição subjacente.

A fundoscopia pode revelar degeneração macular, atrofia óptica e estreitamento dos vasos; a retina periférica que varia desde uma aparência até atrofia pigmentar epitelial ou pigmentação periférica, sendo as alterações mais marcadas à medida que a doença progride (78).

Alguns doentes mantêm os seus olhos numa posição elevada, aparentemente olhando para um ponto acima do alvo (“overlooking”). Isto parece dever-se ao aumento da fotossensibilidade da retina, com deterioração preferencial da retina

inferior, pelo que as crianças tendem a compensar a degeneração da retina inferior olhando para o objecto de modo a que este seja projectado na retina superior que se encontra menos afectada (78).

Na ausência de outro membro da família afectado, o diagnóstico não é habitualmente feito até que surjam as crises epiléticas. O oftalmologista deve fazer uma história clínica cuidadosa e efectuar um estudo mais detalhado do doente, se houver qualquer sugestão de deterioração mental.

Um estudo realizado por Collins et al (79) sugere que a JNCL deve ser considerada em crianças de com idade igual ou inferior a 10 anos, com perda de visão e aspecto fundoscópico normal ou com alterações pigmentares, atróficas ou maculopatia em alvo.

3.7.2 Exames imagiológicos

Apesar de por si só não serem diagnósticos, os exames neuroimagiológicos permitem um estudo rápido e não invasivo do cérebro, podendo tornar-se extremamente úteis se analisados à luz do quadro clínico apresentado. Os exames neuroimagiológicos poderão ser úteis na avaliação da progressão da doença e na monitorização dos efeitos secundários de novas terapias.

Tomografia Computadorizada Crânio-Encefálica

A TC CE é uma técnica de útil na avaliação de doentes com suspeita de doença cerebral metabólica. A substância branca na NCL está habitualmente preservada e não demonstra alterações leucodistróficas, geralmente observadas nas gangliosidoses. A ausência de alterações na substância branca observáveis na TC CE reduz consideravelmente o espectro diagnóstico e ajuda a excluir várias doenças

metabólicas cerebrais associadas primariamente a alterações da substância branca. A atrofia dos hemisférios cerebelares associados é frequentemente observada na NCL, mas não é uma característica constante, podendo mesmo estar ausentes em alguns dos casos (80).

Valavanis et al descreveram o caso de um doente com JNCL, cujas imagens de TC CE revelavam alargamento difuso do sulco cortical, das fissuras interhemisférica e silviana, cisternas basais e dilatação simétrica do sistema ventricular. Este autor sugere que crises convulsivas características do quadro de JNCL possam ter contribuído para o desenvolvimento da atrofia cortical esclerosante observada na TC CE deste doente. Não foram observadas, neste caso, alterações a nível da substância branca. A diferença nos valores de atenuação entre as substâncias cinzenta e branca e os valores de atenuação da substância branca medida em múltiplas localizações estiveram dentro dos valores normais (81).

Não existem, contudo, estudos descritos na literatura que estabeleçam a especificidade e a sensibilidade da TC CE no diagnóstico e na monitorização dos doentes com JNCL.

Ressonância Magnética Crânio-Encefálica

Nas NCL, a RM CE tipicamente demonstra atrofia cerebral e cerebelar, hiperintensidade da substância branca lobar em T2 e adelgaçamento do córtex cerebral. A associação destes achados, embora não específicos, pode ser observada em todas as formas de NCL, reduzindo o espectro do diagnóstico diferencial das encefalopatias progressivas infantis, e podendo sugerir o diagnóstico (82). Nas formas de início precoce, como a INCL, a mielinização encontra-se severamente atrasada, pelo que na RM CE a substância branca surge como

severamente anormal. Nas variantes tardias de NCL, incluindo a JNCL, estas anomalias da substância branca geralmente não são tão pronunciadas (44).

Na JNCL, a RM CE é habitualmente normal nos estádios precoces da doença, existindo uma correlação significativa entre os achados encontrados na RM CE e a deterioração da inteligência, perturbações da fala e problemas motores (83). Para além da atrofia progressiva, mais severa no cerebelo, a RM CE pode também revelar um aumento moderado da intensidade do sinal na substância branca periventricular e Joelho posterior da cápsula interna (44).

Estudos efectuados post-mortem demonstraram que o aumento da intensidade do sinal na substância branca periventricular em relação à substância branca periférica se correlacionava com a severa perda de mielina e a gliose observadas histologicamente. A intensidade do sinal era habitualmente menor no tálamo do que no putamen; em alguns doentes, a intensidade do tálamo era igual ou mesmo menor que o da substância branca. Porém, a perda de mielina, a gliose, o processo de depósito ou a perda neuronal no tálamo não se correlacionaram com os achados encontrados na RM CE (84).

A análise morfométrica do volume da estrutura cerebral feita através da RM em doentes com JNCL revela diminuição de volume do núcleo caudado e do núcleo lenticular - que se correlaciona com a rigidez e a distonia observadas nos doentes que sofrem desta condição, assim como perda de tecido cerebelar - que explica a existência de tremor nestes doentes (60).

De acordo com Autti et al, os achados encontrados na RM podem ser utilizados na avaliação da severidade e do prognóstico, particularmente nos doentes mais jovens (83).

SPECT

Em todas as formas de NCL, a hipoperfusão cerebral pode anteceder as anomalias estruturais observadas na RM CE e na TC CE, embora estas anomalias nem sempre estejam associadas a hipoperfusão significativa. (85).

Na JNCL é habitual observar-se pelo menos uma área perfundida, sendo de 5 o número médio de áreas hipoperfundidas observadas por doente. A hipoperfusão observada nos lobos parietais, occipitais e cerebelo é habitualmente ligeira, mas a hipoperfusão do lobo temporal é mais severa. A hipoperfusão parietal direita parece correlacionar-se com disfunção neurológica (86).

Com a doença é herdada de forma autossómica recessiva, supõem-se que os pais e os irmãos saudáveis não exibam quaisquer lesões cerebrais demonstráveis, mas o SPECT de perfusão e a RM revelam claramente múltiplas lesões em alguns pais e alguns dos irmãos saudáveis destes doentes (87).

PET

Nos doentes com JNCL, verifica-se uma redução da captação de [¹⁸F]fluorodopa no putamen e, em menor grau, no núcleo caudado. Este facto indica provavelmente hipofunção das projecções nigroestriatais dopaminérgicas. A degeneração estriatal e de outras áreas cerebrais e as suas conexões também parece contribuir para os sintomas extrapiramidais observadas nestes doentes, o que pode explicar a resposta variável à levodopa (88).

Um estudo realizado através de PET usando FDG como marcador detectou uma redução do metabolismo na área calcarina, córtex cingulado e tálamo; neste estudo, a captação dos gânglios basais e do troco cerebral permaneceu normal, indicando aparente preservação destas regiões (89).

Espectroscopia

Nos doentes que sofrem de JNCL, a espectroscopia pode ser normal nos estádios iniciais da doença, mas posteriormente esta revela redução do N-acetilaspártato e da creatina na substância cinzenta (90).

3.7.3 Achados neurofisiológicos

Embora outrora utilizados para confirmar o diagnóstico de NCL, actualmente os vários exames neurofisiológicos são úteis no diagnóstico de alguns casos atípicos e na correlação genótipo-fenótipo.

Electroencefalograma

As NCL no geral caracterizam-se por lentificação progressiva do EEG; actividade paroxística focal ou generalizada podem também ser registadas (91).

Os registos electroencefalográficos, em conjunto com os dados obtidos a partir de PEV e ERG, desempenham um papel importante, podendo sugerir a doença numa fase sintomática relativamente precoce (92).

Na JNCL, os achados electroencefalográficos são progressivamente anormais, mas não específicos. As primeiras anomalias electroencefalográficas surgem cerca dos 10 anos de idade, em simultâneo ao aparecimento das primeiras anomalias neurorradiológicas. Neste momento, a actividade paroxística registada no EEG é fundamentalmente focal, mas após os 12 anos de idade torna-se generalizada (93). Os doentes com epilepsia apresentam com maior frequência actividade paroxística, mas não parece existir correlação entre a severidade da epilepsia e o traçado do EEG. (93).

As alterações registadas pelo EEG parecem correlacionar-se com a progressão da doença. A lentificação progressiva registada nos traçados do EEG parece correlacionar-se também com a diminuição dos quocientes de inteligência (QI) observada doentes com JNCL. Ainda não se estabeleceram, contudo, uma correlação entre as anomalias electroencefalográficas e as alterações estruturais associadas à doença (93).

Electrorretinograma

O ERG assume uma importância considerável no diagnóstico diferencial dos distúrbios neurológicos progressivos. Na JNCL, o ERG é anormal nos estádios precoces da doença e antecede clinicamente a perda de visão (94).

Os registos de ERG obtidos de pacientes com JNCL demonstram invariavelmente anomalias severas a profundas que se relacionam com a degeneração da retina severa, rápida e disseminada que se ocorre nos estádios precoces da doença (95). Verifica-se ausência de resposta dos bastonetes e apenas uma pequena resposta residual dos cones, com perda marcada da amplitude da *onda a* com perda ainda mais acentuada das amplitudes da *onda b*; o registo pode eventualmente tornar-se plano (96).

Potenciais Evocados Visuais

Nas crianças com JNCL, os sintomas visuais e a diminuição da amplitude dos potenciais dos PEV são um achado precoce. (94). Geralmente há uma atenuação progressiva dos potenciais dos PEV e prolongamento progressivo do período de latência; este aumento da latência pode estar relacionado com uma redução da velocidade de condução nas vias visuais destes doentes (94).

Potenciais Evocados Somatossensoriais

A informação relativa aos PES nos doentes com JNCL é limitada e controversa. Há relatos de doentes com JNCL com PES diminuídos (97), normais (98) e aumentados (99,100). No entanto, parece que uma resposta somatossensorial de amplitude anormal não é tão específica como os dados obtidos a partir dos PEV (94).

Um estudo realizado por Lauronen et al sugere que as alterações nos PES podem ser detectadas mesmo antes do aparecimento de alterações atróficas marcadas nas imagens de RM CE, o que poderá ser útil na monitorização dos doentes com JNCL (101).

3.7.4 Estudos anatomopatológicos

As NCLs caracterizam-se por uma acumulação massiva de lipopigmentos fluorescentes no sistema nervoso central e em vários tecidos não neuronais. O seu diagnóstico faz-se através do estudo anatomopatológico realizado a partir da biópsia de amostras da pele, da conjuntiva ou da mucosa rectal (102). Alguns autores advogam a realização de uma biópsia do recto, com recolha da mucosa rectal e de células ganglionares localizadas na submucosas, para fazer o diagnóstico (103). Outros autores preferem a biópsia de pele com células das glândulas sudoríparas incluídas, para confirmar o diagnóstico (104).

As células mais facilmente acessíveis para observação microscópica são os linfócitos do sangue periférico. A pesquisa de vacuolização nos linfócitos pode ser utilizada como método de rastreio para a JNCL, uma vez que não é observada noutros tipos de NCL (70). O exame ao microscópio electrónico permite a pesquisa de inclusões nos linfócitos, mas estas inclusões só estão presentes numa minoria

dos linfócitos, o que torna necessária a confirmação do diagnóstico mediante a observação ao microscópio electrónico de amostras da pele ou da mucosa (70).

Em todas as formas de NCL há uma acumulação intra-lisossomal uniforme de lipopigmentos autofluorescentes, que consiste maioritariamente de duas proteínas hidrofóbicas: subunidade c da ATP sintetase mitocondrial – SCMAS - (26) ou proteínas activadoras dos esfingolípidos (saposinas) A e D (27). As saposinas encontram-se preferencialmente na NCL Congénita e na INCL, ao passo que a SCMAS se encontra sobretudo nas restantes formas de NCL.

Ultra-estruturalmente, este material acumulado organiza-se em padrões granulares, curvilíneos, rectilíneos ou digitiformes (37). Embora as características ultra-estruturais variem consoante as diferentes formas de NCL, sendo específicas para cada uma delas, pode observa-se uma sobreposição dos diferentes padrões na mesma forma de NCL (quadro 3).

Tabela 3 - Características morfológicas em diferentes tipos genéticos de NCL

CNL1	GRODs presentes em todos os tipos de células afectadas
CNL2	CL são uniformes em todos os tipos celulares afectados
CNL3, CNL5 e CNL6	São encontrados vários padrões. FP em neurónios do sistema nervoso periférico, complexos RL, complexos mistos FP/CL/RL e CL são encontrados em outros tipos de células. Alterações vacuolares são particularmente comuns na JNCL clássica, apesar de nem sempre serem constantes

GRODs = depósitos osmofílicos granulares, CL = inclusões curvilíneas, FP = inclusões digitiformes, RL = inclusões rectilíneas.

Fonte: Goebel H (37).

Apesar de não completamente caracterizado, o material acumulado na JNCL é constituído pelas saposinas A e D, vários lípidos e outras proteínas. Na JNCL, há também acumulação de quantidades variáveis de péptido β -amilóide, componentes *dolichyl* e oligossacarídeos.

3.7.5 Testes genéticos

As diferentes formas de NCL são distinguidas com base na idade de início das manifestações clínicas, no curso clínico da doença, na morfologia ultra-estrutural dos lipopigmentos acumulados e, mais recentemente, na análise genética das mutações subjacentes à condição. Os recentes avanços nos campos da genética e da bioquímica têm permitido a identificação dos genes afectados, das mutações subjacentes à condição e das correspondentes proteínas afectadas (105).

O gene CNL3, isolado em 1995, localiza-se no cromossoma 16p12.1 codifica uma proteína de 438 aminoácidos e que não tem homologia com qualquer proteína de função conhecida. A mutação mais comum no gene CNL3 é uma deleção genómica 1.02 kb que está presente em aproximadamente 81% dos cromossomas. (49). Outras mutações *missense* e *nonsense* foram também descritas. A maioria das mutações resulta na morfologia e no fenótipo clássicos, mas algumas mutações associam-se a doença de instalação mais tardia, menos severa, prolongada (*protracted*) ou de curso atípico (50). Assim sendo, podem distinguir-se pelo menos três fenótipos na JNCL: *classical*, *classical delay* e *protracted*. Um estudo efectuado por Lauronen et al demonstrou que os heterozigóticos compostos para a mutação 1.02 kb manifestam as formas *classical delay* ou *protracted* de JNCL (106). Contudo, é possível que esta variabilidade fenotípica se deva não só a diferenças nas mutações do gene CNL3, como também a influências ambientais (107).

Jarvela e tal apresentaram um teste diagnóstico rápido que permitiu a detecção da deleção 1.02 kb no gene CLN3, a mutação mais comumente associada à JNCL (108). Este teste tornou possível a confirmação genética do diagnóstico de JNCL nos indivíduos homocigóticos e heterocigóticos para a mutação, assim como a identificação dos indivíduos portadores desta mutação. Partindo destes dados, Munroe et al utilizaram a PCR para identificar o marcador micro-satélite intragénico D16S298 e, deste modo, fazer o diagnóstico pré-natal para a JNCL a partir de uma amostra das vilosidades coriônicas; este método parece ser uma opção promissora no diagnóstico pré-natal de crianças com história familiar de JNCL (31).

Dada a grande variabilidade observada no fenótipo manifestado pelos doentes que sofrem de JNCL, os testes genéticos desempenham actualmente um papel extremamente importante na confirmação do diagnóstico de JNCL, principalmente nos casos em que a doença surge um curso atípico, e na identificação dos portadores desta doença. Estima-se que a sensibilidade dos exames genéticos na JNCL seja de cerca de 75% (109).

3.8 Aspectos Familiares e Educacionais

3.8.1 Impacto familiar

Para a família, a doença de uma criança pode desmoronar os sonhos e expectativas que tinham para com ela. Ao receberem a notícia da doença de um filho, os membros da família podem sentir aflição, negação, revolta, culpa, ansiedade, tristeza e depressão. Estas reacções podem surgir em qualquer momento durante o desenvolvimento da criança e cada progenitor pode reagir de forma diferente.

A maioria das famílias apresenta mecanismos de adaptação face à vida quotidiana; contudo, a situação de doença é, um acontecimento potencialmente gerador de crise para a família (110), e pode causar stress e ansiedade a todos os membros da família (111). Os membros da família poderão ficar preocupados com a gravidade da doença, a sua possível evolução e o sofrimento que lhe está associado. No seio de uma família, a doença poderá ser sentida por todos os seus membros, podendo causar um impacto negativo em toda a família. Assim, o início da doença constitui uma situação de mudança do sistema familiar, pois implica um processo de reajustamento da estrutura familiar, de papéis, de padrões de comunicação e das relações afectivas dos membros da família (111).

Ao longo do processo de doença de um dos membros, a família pode adoptar atitudes de negação, conspiração e silêncio, superprotecção, excesso de realismo, isolamento social, incerteza e sentimento de culpa (110).

Face à existência de uma doença crónica num dos seus filhos, os pais desenvolvem estratégias que lhes permitam lidar com a doença e ultrapassar as dificuldades e os obstáculos associados à doença. A criança portadora da doença necessita de constantes cuidados ao nível das suas necessidades, de tal forma que os pais muitas vezes não têm tempo suficiente para dedicar a outros filhos. Poderá acrescer-se ainda a este problema o aumento dos gastos dos recursos familiares, um sistema complexo de cuidados, o isolamento social, bem como a falta de apoio do sistema de saúde e social.

As crianças que sofrem de JNCL necessitam da prestação de cuidados continuados durante um período de tempo indeterminado, o que leva a uma grande sobrecarga dos membros familiares prestadores de cuidados. Por outro lado, o facto de a JNCL ser uma doença com um prognóstico de vida muito variável leva a que os

membros da família vivam numa incerteza constante, limitando o planeamento do seu futuro.

É ainda necessário ter em conta o facto de que o impacto do diagnóstico de uma doença crónica constitui uma experiência única e singular, influenciada por um conjunto de factores relacionados com a própria doença, com o indivíduo, a família e o contexto socioculturais em que se inserem (111). Há aspectos comuns a todas as crianças que sofram de doença crónica, independentemente de qual seja, tais como a interferência no seu desenvolvimento (físico, emocional ou social), dor e/ou desconforto causados pela doença ou pelos tratamentos e uma certa incapacidade para participar nas actividades próprias da idade. Contudo, o desenvolvimento da doença é determinado não só pela doença, mas também pelas reacções e apoio oferecido pela família, os quais são influenciados pela maneira como a criança se adapta à doença e ao seu tratamento (112).

3.8.2 Impacto no processo de aprendizagem

A criança com Doença de Batten vê-se envolvida numa complexa inter-relação com o contexto envolvente, no qual a escola, local onde ocorre grande parte do processo de educação/aprendizagem, adquire um peso bastante significativo.

O curso natural da doença influencia de forma determinante todo o processo de aprendizagem.

A rápida perda de visão, que tem início por volta dos 4-6 anos de idade (31), resultando em cegueira completa 2 a 6 anos mais tarde, torna necessário o desenvolvimento de estratégias específicas de aprendizagem. Mais tarde, surgem os restantes sintomas que caracterizam a JCNL. Podem ocorrer sintomas neuropsiquiátricos manifestados durante os primeiros anos escolares, sob a forma

de ansiedade, pesadelos e défices de atenção; algumas crianças são mais propensas ao desenvolvimento de sintomas obsessivo-compulsivos. Nesta fase da doença, o desafio adicional na educação é integrar no processo de aprendizagem estratégias de abordagem a crianças com distúrbios neuropsiquiátricos com estratégias dirigidas a crianças com défices visuais (113). Por outro lado, os problemas comportamentais frequentemente exibidos por estas crianças influenciam negativamente não só a sua experiência escolar, como também a experiência escolar dos seus colegas. Vários autores consideram que melhorias relativamente pequenas nos problemas comportamentais apresentados por estas crianças poderão acarretar um aumento acentuado da sua qualidade de vida, bem como uma melhoria no processo de aprendizagem da criança e dos restantes colegas no ambiente escolar (114).

Na puberdade, podem observar-se distúrbios psiquiátricos sob a forma de alucinações, agressividade e psicoses. A depressão é comum e pode ser resultado de uma reacção à doença ou possivelmente pode resultar do próprio processo neurodegenerativo (distúrbios do sistema serotoninérgico). As consequências destes sintomas psiquiátricos severos a nível da educação são óbvias; para lidar com esta situação, os educadores/professores necessitam de desenvolver um trabalho de cooperação com os médicos, tendo em vista o equilíbrio entre a vertente educacional e pedagógica, o apoio psico-social e o tratamento médico. Isto é também verdadeiro no que se refere à epilepsia, desenvolvida por estas crianças entre os 5 e os 18 anos de idade (58). As convulsões epilépticas repetidas e, por vezes, os efeitos secundários dos fármacos anti-epilépticos podem prejudicar o processo de aprendizagem. Com a progressão da doença, o discurso começa a deteriorar-se e a fala torna-se mesmo incompreensível. A perda da comunicação verbal tem um impacto muito nefasto na educação da criança. Este constitui também

um enorme desafio em termos de aprendizagem; várias formas de comunicação assistida ou amplificada podem ser usadas para compensar a perda da comunicação verbal (113).

O declínio cognitivo ocorre invariavelmente no decurso da doença (115). As crianças apresentam funções cognitivas normais no início da doença (QI > 85), mas com a progressão da doença desenvolvem défices de memória a curto prazo e, posteriormente, perda das capacidades adquiridas, o que causa sérias dificuldades na aprendizagem. A situação de uma criança com JNCL é bastante diferente da situação de uma criança que apresenta dificuldades na aprendizagem presentes desde o nascimento e que mantém a mesmo nível de função cognitiva durante toda a vida adulta. Os primeiros anos de funcionamento cognitivo normal nestas crianças, as dificuldades progressivas de aprendizagem de novos conteúdos e a perda de capacidades adquiridas têm um impacto profundo nas estratégias educacionais e nos objectivos e metas traçadas desta doença (113).

Em torno dos 12-14 anos de idade, e com grande variabilidade, surge a deterioração motora sob a forma de rigidez parkinsónica e de bradicinésia (72); estes sintomas associam-se frequentemente a problemas do equilíbrio, que podem dever-se quer a distúrbios do sistema dopaminérgico extra-piramidal, quer a distúrbios da percepção espacial. O tremor e a fraqueza podem confinar os doentes por cadeira de rodas. Nesta fase, a situação educacional tem de ser adaptado à nova condição da criança, sendo necessário incorporar no processo de aprendizagem as experiências tidas com jovens com incapacidades motoras (113).

Tendo em conta todas estas dificuldades manifestadas pelos alunos com doença de Batten, são necessárias adaptações ao nível do ambiente que os rodeia e a organização da escola (116). De facto, o ambiente físico e psico-social deve estar preparado para ir de encontro as necessidades crescentes do aluno, o que

pressupõe adaptação do meio físico, ajudas educacionais e competências de educação especial que incluam conhecimentos acerca das características específicas desta doença. De forma semelhante, exige-se uma reestruturação organizacional do estabelecimento de ensino no sentido de mobilizar recursos educacionais especiais, no estabelecimento de classes ou sub-grupos especiais e de estabelecer um programa de ensino flexível e adequado às necessidades destes alunos especiais (114). De extrema importância é também a relação que se estabelece entre a família e a escola. Se por um lado há professores/educadores que se esforçam no sentido de procurar informação acerca da Doença de Batten e das necessidades especiais da criança portadora desta doença no sentido que adequar o processo de aprendizagem; outros professores e/ou estabelecimentos de ensino não sabem lidar com a situação e exercem pressão para que os pais retirem a criança da escola, o que pode agravar ainda mais os problemas comportamentais da criança e influenciar negativamente o seu processo de aprendizagem (117). Quando professores/educadores, estabelecimentos de ensino e pais cooperam no sentido de ajudar a criança e integrá-la o melhor possível no ambiente escolar, a atmosfera de antagonismo dissipa-se, o que se reflecte positivamente na qualidade de vida e no bem-estar não só da criança, com também da sua família e da comunidade em que a criança está inserida.

Por conseguinte, a JNCL constitui um desafio aos educadores/professores, devido às alterações fisiológicas, psicológicas e sociais que a progressão da doença acarreta. Apesar das medidas para o alívio sintomático da doença serem muitíssimo importantes na vida destas crianças, a antecipação e planeamento constante da etapa seguinte da doença é também extremamente importante e não deve ser esquecida.

3.9 Tratamento

O tratamento do indivíduo com JNCL constitui um verdadeiro desafio e exige conhecimento acerca das várias vertentes da doença e perícia por parte do clínico. Na ausência do conhecimento exacto da fisiopatologia da doença, muitos fármacos têm sido experimentados com resultados variáveis, não existindo até ao momento uma cura.

Alguns dos pontos cruciais no tratamento médico destes doentes envolvem o tratamento anti-convulsivo, dos sintomas psiquiátricos e dos problemas extra-piramidais com os fármacos mais adequados ao perfil destes doentes. Devem ter-se sempre presentes as potenciais interacções medicamentosas e uma eventual susceptibilidade aumentada por parte destes indivíduos para o desenvolvimento de reacções adversas. Há também que ter em conta as particularidades dos doentes com JNCL perante procedimentos cirúrgicos que envolvam anestesia geral. Nas fases mais avançadas da doença, há ainda a considerar as dificuldades na deglutição apresentadas por estes doentes, o que dificulta a nutrição e pressupõem cuidados especiais, e a assistência de cuidados paliativos adequados.

3.9.1 Tratamento anti-epiléptico

A combinação de crises convulsivas parciais e generalizadas com um componente mioclónico observada nos doentes com JNCL faz com que a terapia com fármacos antiepilepticos nestes doentes seja particularmente problemática (118). Os fármacos anti-epilépticos desempenham um papel extremamente importante no controlo das convulsões epilépticas dos doentes com JNCL, devendo ser escolhidos mediante as características individuais do doente, o tipo de convulsões e os seus efeitos secundários (60).

A carbamazepina e a fenitoína estão contra-indicadas nas crises epiléticas mioclónicas; o último fármaco é desaconselhado nos doentes com JNCL, devido aos problemas comportamentais (incluindo agressão e depressão) frequentemente encontrados nestes doentes (118).

O Valproato é um antiepiléptico eficaz no controlo das convulsões primárias e secundariamente generalizadas, mas pode associar-se raramente a efeitos adversos idiossincráticos graves, tais como hepatotoxicidade e pancreatite. Talwar descreveu o caso de uma doente de 11 anos de idade com JNCL que desenvolveu pancreatite aguda secundária ao tratamento com ácido valpróico. Apesar de actualmente não existir qualquer evidência de que as crianças com NCL sejam mais susceptíveis à pancreatite aguda em relação à população geral, é possível que a uma criança com NCL exposta ao valproato seja mais susceptível ao desenvolvimento de pancreatite aguda, quer pelo compromisso pancreático possivelmente causado pela acumulação de material anormal no pâncreas, quer pela possível interacção metabólica entre a NCL e o próprio valproato (119). Relativamente ao uso de valproato, há ainda a considerar o facto de que os seus efeitos secundários hormonais possam ser particularmente problemáticos em doentes do sexo feminino com JNCL.

A lamotrigina demonstrou-se efectiva nas crises parciais e generalizadas (118), mas os resultados relativos às crises mioclónicas são contraditórios; este fármaco tem sido bem tolerado em crianças com anomalias severa do desenvolvimento, podendo resultar em melhorias na concentração, aprendizagem e comportamento, independentemente do controlo das crises epiléticas (70).

A Acetalozamida pode ter alguma utilidade nas doentes do sexo feminino que sofrem de crises convulsivas secundárias à síndrome pré-mentrual. Medicação anti-inflamatória potente e diuréticos podem ser benéficos em algumas doentes e, em

alguns casos seleccionados, pode tentar-se a medicação anti-contraceptiva estrogénica em baixas doses (115).

3.9.2 Tratamento dos sintomas psiquiátricos

Os doentes com JNCL manifestam frequentemente sintomas psiquiátricos severos, que podem incluir ansiedade e distúrbios afectivos e/ou psicóticos (62). Os antidepressivos e os antipsicóticos mais antigos não parecem ser eficazes, causando frequentemente inúmeros efeitos adversos. A tendência actual é para o uso de antipsicóticos atípicos e inibidores selectivos da recaptação de serotonina (70), que são mais eficazes, são melhor tolerados e têm um perfil de segurança mais favorável que os antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoaminoxidase (120).

Um estudo realizado por Bäckman et al avaliou a resposta de um grupo de 14 doentes com JNCL ao Citalopram, Risperidona, Olanzapina e Quetiapina, como monoterapia ou em combinações. O Citalopram e a Risperidona, como monoterapia ou em combinação, demonstraram-se eficazes no alívio dos sintomas psiquiátricos sem efeitos adversos sérios a curto ou a longo prazo e com um bom grau de tolerância por parte dos doentes. Neste estudo a Quetiapina foi administrada a apenas um doente, mas teve um efeito notável. Em contrapartida, a Olanzapina esteve associada à exacerbação dos sintomas. Os sintomas adversos mais comumente relatados nos doentes submetidos a este estudo foram a fadiga, o ganho ponderal e o agravamento dos sintomas extra-piramidais (120).

Há registo de pelo menos um caso de desenvolvimento de síndrome neuroléptico maligno num doente com JNCL que recebia tratamento com baixas doses de risperidona. É possível que a perda de neurónios dopaminérgicos e, por conseguinte, a existência de um sistema dopaminérgico vulnerável predisponha os

doentes com JNCL à ocorrência de efeitos extra-piramidais, incluindo síndrome neuroléptico maligno (121). Desta forma, há que ter em conta uma maior susceptibilidade nos doentes com JNCL medicados com Risperidona para o desenvolvimento de efeitos colaterais sérios, mesmo quando são administradas baixas doses deste fármaco.

Contudo, não existem ainda protocolos definidos para o tratamento de sintomas psiquiátricos nos pacientes que sofrem de JNCL. Recomenda-se que os doentes avaliados individualmente e que sejam tratados com os fármacos que apresentem um perfil de maior segurança, nas doses mais baixas possíveis (120).

3.9.3 Tratamento dos sintomas extra-piramidais

No que se refere ao tratamento dos sintomas extra-piramidais na JNCL, há escassos estudos controlados que avaliem a eficácia da medicação anti-parkinsoniana nos doentes com esta condição. Num estudo levado a cabo por Åberg, a levodopa demonstrou ter um efeito benéfico, revelando resultados encorajadores, ao passo que a selegelina não se demonstrou útil no contexto da JNCL (70).

3.9.4 Nutrição

Nas fases iniciais da doença, em que a deglutição está preservada, é importante que a dieta de um doente com JNCL deve ser rica em fibra, de modo a evitar a obstipação (37). Porém, em estádios mais avançados, os doentes com JNCL desenvolvem invariavelmente dificuldades na deglutição. Nestes estádios avançados da doença, a realização de uma PEG poderá contribuir decisivamente

não só para a nutrição e hidratação adequadas destes doentes, assim como para o seu bem-estar e para a redução da sobrecarga do cuidador (37).

Apesar da PEG parecer vantajosa nos doentes com JNCL, permitindo a manutenção da hidratação e do aporte adequado de nutrientes e calorias, a administração de medicação e a prevenção da aspiração, não existem estudos realizados no sentido de estabelecer as possíveis vantagens e potenciais riscos e complicações da PEG nesta população (122).

3.9.5 Procedimentos anestésicos

Durante a progressão da NCL, os doentes que sofrem desta doença poderão necessitar de submeter a procedimentos cirúrgicos por várias razões. No entanto, vários problemas podem surgir nestes doentes devido a procedimentos anestésicos. Existem vários casos descritos na literatura de doentes com NCL submetidos a procedimentos anestésicos.

Defalque descreveu o caso de um doente de 38 anos de idade com a forma adulta da doença (Doença de Kuff) que necessitou de laparotomia sob anestesia geral, utilizaram-se isoflurano e relaxantes musculares (d-tubocurarina, suxametónio e vecurónico) para entubação traqueal e para optimização das condições cirúrgicas; a única complicação neste caso foi uma recuperação mais lenta da anestesia geral (123).

O caso de uma doente de 14 anos de idade com a forma infantil da doença que foi submetida a ressecção de um tumor gengival sob anestesia geral foi descrito por Yamada et al. Esta doente recebeu tiamilal, sevoflurano/N₂O e atropina, não tendo sido registada nenhuma complicação (124).

Gopalakrishan et al descreveram o caso de uma doente de 17 anos de idade com JNCL que se submeteu a electrorretinograma e biópsia conjuntival sob anestesia geral, tendo-lhe sido administrado propofol, sevoflurano/N₂O e glicopirrolato; não foram registadas quaisquer intercorrências (125).

Em Portugal, há relatos de dois casos de doentes com CNL submetidos a realização de PEG sob anestesia geral. O primeiro caso refere-se a um doente com a forma infantil tardia da doença que recebeu 1mg de midazolam IV 5 minutos antes da indução anestésica; a indução e manutenção anestésica foram feitas com sevoflurano 1-8% + O₂/N₂O (34-66%) após a administração de 0,5 mg de atropina IV. Para analgesia peri-operatória, o doente recebeu 17mg/kg de paracetamol IV. A anestesia e a cirurgia decorreram sem complicações. O segundo caso relata o caso de uma doente com a forma juvenil da doença que recebeu a medicação pré-anestésica e anestésica semelhante ao caso referido anteriormente. Houve dificuldade na entubação endotraqueal devido a anomalias anatómicas e às mioclonias própria da doença. A doente recebeu 19 mg/kg de paracetamol para analgesia peri-operatória e infiltração da ferida com 5ml de ropivacaína 0,2%. Verificou-se hipotermia ligeira durante o período pós-operatório, que foi rapidamente revertida (126).

Não há relatos de estudos efectuados na área da anestesiologia, no que se refere aos doentes com NCL. No entanto, parece prudente a evicção de fármacos relaxantes nos doentes que apresentam alterações musculares, assim com de fármacos que apresentem um potencial epiléptico (fentanil, quetamina, etomidato) (125). A anestesia inalatória sem fármacos relaxantes parece satisfatória em procedimentos cirúrgicos de curta duração em doentes com NCL. A administração de baixas doses de sevoflurano a estes doentes poderá ser vantajosa devido às suas propriedades efeitos anti-convulsivos. Como estes doentes podem apresentar

problemas respiratórios decorrentes da doença, poderão também beneficiar de fisioterapia respiratória pré-operatória e da administração de atropina, na tentativa de reduzir e remover as secreções traqueo-brônquicas em excesso (126).

3.9.6 Outras modalidades de tratamento

Na ausência do conhecimento exacto da fisiopatologia da doença, vários tratamentos têm sido experimentados com resultados variáveis. Relativamente a estes tratamentos experimentais, há que pesar os potenciais efeitos nocivos dos mesmos e o potencial impacto positivo na qualidade de vida de uma criança que apresenta, à partida, uma esperança média de vida diminuída.

Ácidos Gordos Poliinsaturados

Estudos levados a cabo em modelos animais demonstraram ineficácia dos Ácidos Gordos Poliinsaturados na reversão da acumulação de material anormal em linfoblastos cultivados na JNCL (127). Por este motivo, não foram efectuados ensaios clínicos no sentido de estabelecer a eficácia dos ácidos Gordos Poliinsaturados em doentes com JNCL ou com qualquer outra forma de NCL.

Suplementos Anti-Oxidantes

Com base na teoria que sugere que as NCLs se devem a um defeito na peroxidação dos lípidos, Santavuori investigou a eficácia do tratamento anti-oxidante nos doentes com JNCL. Contudo, as vitaminas E e C, a metionina e o selénio não se revelaram benéficos na prevenção da deterioração visual, nem surtiram quaisquer efeitos no declínio neurológico e cognitivo (128). Em estudos levados a cabo em

modelos animais, os suplementos de vitamina E também não se demonstraram benéficos (129). Contudo, com base no efeito favorável do tratamento anti-oxidante no defeito secundário de peroxidação e apoptose, muitos dos doentes com JNCL recebem actualmente este tipo de tratamento (130).

Suplementos Alimentares de Carnitina

Existem evidências experimentais que sugerem que a acumulação de material anormal observada na JNCL e na INCL pode estar relacionada com uma alteração na biossíntese de carnitina. Com base nesta observação, foi levado a cabo um estudo no sentido de determinar o efeito dos suplementos alimentares de carnitina na progressão da doença. Os resultados obtidos sugeriram que a suplementação com carnitina poderá ser benéfica no abrandamento da progressão da doença em humanos (131).

Clenbuteral

O Clenbuteral é um β_2 -agonista que, em modelos animais, parece aumentar e manter a sobrevivência de neurónios motores e aumentar a regeneração axonal dos neurónios motores danificados na CNL. O mecanismo que explica este efeito deste fármaco ainda não está elucidado (132). Estudos mais recentes apoiam os efeitos neuroprotectores do S⁺-etaniómero mas não do R⁻-Clenbuterol em células cultivadas (133).

Cystagon

O Cystagon (Cysteamine) actua preferencialmente ao nível do lisossoma, podendo impedir a re-acumulação de material de depósito e atrasar a morte celular em linfoblastos de doentes com INCL (134). Apesar do uso isolado deste fármaco ser pouco benéfico (135), estão a ser levados a cabo estudos no sentido de avaliar a eficácia do Cystagon quando utilizado em combinação com outros fármacos (136).

Transplante de Medula Óssea/Células Estaminais Derivadas da Medula Óssea

O transplante de células pode incluir várias abordagens, envolvendo vários tipos celulares e vários tipos de métodos de transplante. As células dadoras, como por exemplo as células estaminais, podem ser transplantadas de modo a substituir células perdidas ou danificadas, a ser utilizadas como fonte de um produto em falta no receptor ou a fornecer factores tróficos que promovem a sobrevivência de células receptoras defectivas (136).

Os transplantes de medula óssea ou de células estaminais derivadas da medula óssea são actualmente alvo de vários estudos, dado o seu potencial terapêutico nas NCLs. Alguns estudos sugerem que um número limitado de células estaminais derivadas da medula óssea podem atravessar a barreira hematoencefálica, integrar-se no cérebro e diferenciar-se em células neuronais (137-139); permanece ainda por determinar se, de facto, ocorre uma verdadeira diferenciação celular das células estaminais em células neuronais (140). Na literatura estão descritos dois casos de transplantes de medula óssea, um num doente com LINCL e o outro num doente com JNCL (141). O valor terapêutico destes transplantes não foi aparente até ao momento da publicação dos casos e

Universidade da Beira Interior

ainda não foram publicadas actualizações acerca dos casos descritos. Há também a ter em conta o facto de que a eficácia destes transplantes pode ser obscurecida no início dos ensaios clínicos, uma vez que os doentes seleccionados se apresentam em estados avançados da doença (136).

Terapia Genética

As terapias futuras nas NCL poderão incluir a administração de cópias funcionais do gene defectivo através de transferência de genes, a administração da enzima em défice ou o uso de células estaminais para proporcionar produtos genéticos em falta ou para substituir as células cerebrais mortas ou degeneradas. Contudo, estas opções não parecem ser válidas para todas as formas de NCL. Na JNCL, a transferência génica não parece uma abordagem promissora, uma vez que o gene mutado codifica uma proteína transmembranar, e assim sendo, as células manipuladas geneticamente com o objectivo de tornar a CNL3 funcional não a podem libertar para as células cerebrais adjacentes. O mesmo problema ocorre em relação às células estaminais que não podem ser libertadas no cérebro, nem a sua capacidade de substituição das células cerebrais mortas foi ainda provada em qualquer doença. Em relação à substituição enzimática, esta também não é viável, uma vez que a proteína CNL3 não é uma enzima, desconhecendo-se ainda a sua função.

3.10 Prevenção

Tal como em qualquer outra doença, a prevenção é sempre melhor que o tratamento. No caso específico das NCLs, como ainda não há até ao momento um tratamento que seja curativo, a prevenção assume especial destaque. Assim, nos

Universidade da Beira Interior

casos em que se verifique história familiar de NCL, recomenda-se que os futuros pais sejam testados para as respectivas formas da doença. De um modo semelhante, os recém-nascidos com história familiar positiva devem ser testados, uma vez que deste modo se poderá instituir um tratamento curativo que entretanto se torne disponível, antes que se desenvolvam lesões cerebrais irreversíveis (142).

4. CAPÍTULO II – APRESENTAÇÃO DOS CASOS CLÍNICOS

4.1 Caso Clínico 1

D.M.S.R., criança do sexo feminino nascida a 1 de Dezembro de 1983 por cesariana programada após uma gravidez vigiada de termo sem complicações. Pais não consanguíneos. Os períodos gestacional, peri- e pós-natal cursaram sem quaisquer intercorrências. A criança apresentou um desenvolvimento estaturo-ponderal psicomotor normal, sorriu com 1 mês de idade, segurou a cabeça com 3 meses, começou a andar cerca dos 13 meses. Aos 18 meses tinha um vocabulário extenso e aos 24 meses tinha controlo dos esfíncteres.

Aos 6 anos de idade, na altura da entrada para a escola, a família apercebeu-se de dificuldades de visão. A doente foi avaliada por um oftalmologista. Perante os achados de “*degeneração pigmentar difusa*” na ausência de quaisquer outros sintomas acompanhantes, foi colocada a hipótese diagnóstica de **Doença de Stargardt**.

Apesar das dificuldades originadas pela perda de visão, a criança manteve a capacidade de realização das tarefas quotidianas de uma forma autónoma. Teve uma boa adaptação à escola, à professora e aos colegas, mantendo a capacidade de leitura com o auxílio de um aparelho de amplificação electrónica. Concluiu o primeiro ciclo do ensino básico com um bom aproveitamento escolar e sem a necessidade de aulas de apoio educativo.

Aos 10 anos de idade, a criança iniciou o segundo ciclo do ensino básico. Para além de frequentar as aulas normais, começou a ter aulas de apoio especial e aulas Braille. Apesar da progressiva deterioração da visão, manteve-se autónoma nas actividades quotidianas e manteve uma boa capacidade de aprendizagem. A

criança manteve também um bom relacionamento com pares e com professores, sem prejuízo das relações interpessoais.

Contudo, cerca dos 10 anos e 6 meses de idade, desenvolveu uma crise convulsiva generalizada, durante o sono. Duas semanas depois fez outra crise com breve perda de consciência e estado pós-crítico. Apresentou várias outras crises subsequentes, tendo sido medicada com Valproato de Sódio.

Realizou-se TAC crânio-encefálica que revelou *“discreta atrofia sub-cortical condicionando alargamento dos espaços cisternais e das dimensões dos ventrículos laterais; a substância cinzenta e a substância branca possuíam características aparentemente normais e o estudo tomodensitométrico realizado não revelou a existência de lesões expansivas intra ou extra-axiais, supra ou infra-tentoriais com tradução tomodensitométrica”*. O EEG realizado demonstrou um *“traçado moderada a marcadamente anormal para a idade devido à presença de pontas e pontas lentas sobre a região temporal anterior direita com propagação para as regiões vizinhas que, por vezes, generalizavam sob a forma de complexos ponta-onda rudimentares a 3 ciclos/segundo”*.

Aos 11 anos de idade, foi submetida à realização de uma RM crânio-encefálica (Figura 1). Esta revelou *“alterações do sinal da substância branca cerebral e cerebelosa, de forma difusa, preferencialmente periventricular, com extensão aos centros semi-ovais, sugerindo alterações da mielina condicionada por processo metabólico/neurodegenerativo de base”*. Observou-se ainda *“atrofia cortical e cerebelosa mais significativa na região occipital interna parasagital e moderado aumento dos ventrículos em relação com discreta atrofia sub-cortical”*.

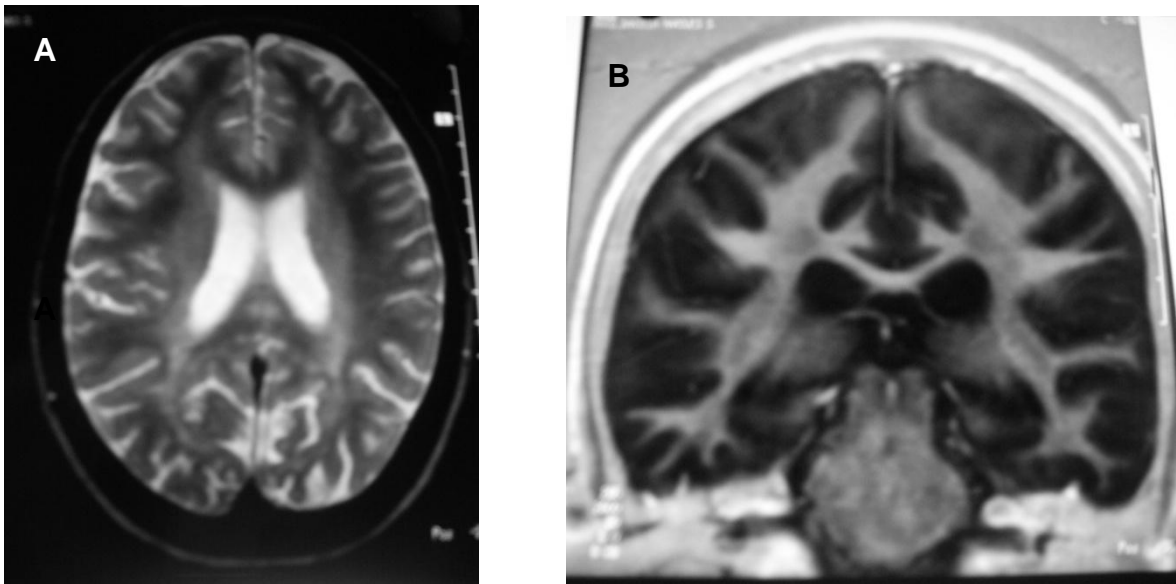


Figura 1: Imagens de RM CE (T2) axial (A) e coronal (B). Observam-se alterações do sinal da substância branca cerebral de forma difusa, preferencialmente periventricular e moderado aumento dos ventrículos em relação com discreta atrofia sub-cortical

Com a mesma idade, a doente foi submetida à realização de uma biópsia de pele da região dorsal. Ao exame histológico dos cortes do fragmento da pele incluído em parafina “*não se verificaram quaisquer alterações, mas o estudo em microscopia electrónica de glândulas sudoríparas e de fascículos nervosos cutâneos demonstrou inúmeras inclusões peri-nucleares rodeadas por unidades de membrana com estrutura interna lamela*”. Era também observável “*lipofuscina de aspecto normal*”. Não se identificaram, contudo, inclusões nos filetes nervosos observados. Apesar dos exames complementares de diagnóstico realizados não terem sido conclusivos, a sua interpretação à luz do quadro clínico apresentado pela doente suscitaram a hipótese diagnóstica de **Lipofuscinose Ceróide Neuronal**.

Aos 12 anos de idade, a biopsia de pele anteriormente realizada foi enviada para um laboratório na Finlândia, tendo-se demonstrado a “*existência de inclusões curvilíneas e digitiformes*”. Estes achados levaram à suspeita diagnóstica de **JNCL**. Procedeu-se então à realização de teste genéticos, tendo-se pesquisado a mutação mais frequente do gene CNL3, isto é, da deleção 1.02 kb, não se tendo porém encontrado essa mutação. Por conseguinte, não se pôde estabelecer definitivamente o diagnóstico de JNCL.

Nesse momento, a doente iniciou tratamento anti-oxidante à base de vitamina E, selênio e vitamina B₆, que manteve durante 2 anos.

Aos 14 anos de idade, a doente começou a manifestar alterações da marcha, apresentando uma marcha caracteristicamente parkinsónica, monótona, lenta, com passos pequenos e sem os movimentos deambulatórios dos braços, com a adopção de uma postura flectida nos membros superiores, tronco e membros inferiores.

Aos 13 anos de idade, foi realizada pesquisa de linfócitos vacuolados no sangue periférico, tendo sido o resultado positivo. Estes achados foram sugestivos de **JNCL**.

Nesta altura, as crises epilépticas tornaram-se mais frequentes, o que levou a um aumento da dose de Valproato de Sódio numa tentativa de controlar adequadamente as crises. O aumento da frequência e da intensidade das crises epilépticas, com algumas destas ocorrendo na sala de aulas, levou também à decisão de a colocar a criança em aulas especiais, separadamente dos restantes colegas de turma até ao 9º ano de escolaridade, altura em que deixou de estudar. Este isolamento e afastamento dos colegas de turma originaram uma redução na

rede de amigos e de contactos sociais, com uma conseqüente deterioração das relações interpessoais.

Após alguns meses, a doente iniciou um quadro clínico caracterizado por alterações cognitivas e episódios de sonolência e apatia, sendo este sugestivo de encefalopatia hiperamonémica, em possível relação com o aumento da dose de Valproato de Sódio. Exames laboratoriais realizados para investigar este quadro confirmaram a existência de hiperamonémia, tendo-se descontinuado a administração de Valproato de Sódio com resolução do quadro do quadro clínico. Numa tentativa de controlar as crises epiléticas, a doente iniciou então tratamento Fenobarbital; contudo, este fármaco não conseguiu um controlo eficaz das crises, tendo sido administrado apenas por um curto período de tempo. Aos 17 anos de idade, a doente foi medicada com Lamotrigina. A tolerabilidade a este fármaco foi boa e, apesar das crises epiléticas não terem desaparecido por completo, assistiu-se a uma diminuição da sua frequência.

Aos 18 anos de idade, iniciou tratamento com Levodopa para os sintomas extra-parkisónicos, tratamento este que manteve durante cerca de 2 anos.

Aos 19 anos de idade, o estado da doente agravou-se acentuadamente. Observou-se involução psíquica abrupta, com deterioração marcada das funções cognitivas, perda da marcha, dificuldades progressivas na fala que culminaram na perda da mesma, e dificuldades da deglutição. Estas dificuldades da deglutição, levaram a que aos 20 anos de idade a doente se submetesse à realização de PEG, de forma a garantir um aporte nutricional adequado.

Aos 22 anos de idade, ainda sem um diagnóstico definitivo, procedeu-se à determinação de actividades enzimáticas com extractos celulares. Este estudo permitiu excluir Gangliosidose GM1 e Mucopolissacaridose tipo IVB pela

determinação da actividade enzimática de beta-galactosidase, utilizada como enzima de referência. Os diagnósticos de CNL1 e a CNL2 foram também excluídos pela determinação da actividade da PPT1 e da TPP1, respectivamente.

Aos 23 anos de idade, assistiu-se a um agravamento do quadro clínico, com o aparecimento de episódios de psicose, alucinações e ansiedade marcada. As crises epiléticas também aumentaram em frequência, tendo-se associado Clonazepam à Lamotrigina para o controlo das mesmas, com um bom grau de tolerabilidade por parte da doente.

Aos 24 anos de idade, realizou-se novo estudo genético que detectou a “*delecção familiar em homozigotia dos exões 9-15 do gene CNL3*”. Finalmente, confirmou-se o diagnóstico de **Lipofuscinose ceróide Neuronal Juvenil**.

Ao exame neurológico realizado aos 25 anos de idade, a doente revelou-se consciente, não colaborante e incapaz de obedecer a comandos simples. Era capaz de balbuciar algumas palavras simples e sons incompreensíveis, mas apresentava disfunção motora com incapacidade na marcha.

Não apresentava reacção face a estímulos visuais (cores, sombras ou luzes), mas reagia aos estímulos auditivos. Mantinha os olhos em posição elevada (*overlooking*) e apresentava abolição bilateral dos reflexos pupilares directos e consensuais. Não se observava *nistagmus*. Havia uma aparente diminuição da sensibilidade da face e abolição do reflexo corneano. Não se observaram alterações da mímica facial, mas havia uma considerável diminuição da capacidade de deglutição. A doente apresentava reflexos da tosse e do vômito aparentemente conservados.

A avaliação dos membros inferiores revelava contracção muscular visível, mas sem movimento observável (força muscular de grau um) (143) acompanhada de

hipotonia e atrofia muscular. Relativamente à avaliação dos membros superiores, apresentava movimentos contra a gravidade possível (força muscular grau três) (143), acompanhada de hipotonia e ligeira atrofia muscular. Observava-se ainda tremor de repouso, mais acentuado ao nível dos membros superiores distais. A avaliação da coordenação motora não foi possível, devido à falta de colaboração da doente.

À avaliação dos reflexos osteo-tendinosos profundos, apresentava reflexos bicipitais, tricipitais, radiais, rotulianos e alquilianos mantidos e simétricos. Os reflexos cutâneos abdominais encontravam-se também mantidos e simétricos, e os reflexos cutâneo-plantares eram simétricos, em flexão.

As sensibilidades superficiais (dolorosa, térmica e tátil) encontravam-se aparentemente diminuídas. As sensibilidades profundas não foram avaliadas por falta de colaboração da doente.

Actualmente, e apesar de todas as tentativas terapêutica, a doente tem 25 anos está confinada ao leito, sob alimentação entérica através de PEG e totalmente dependente para as actividades de vida diária. Aparenta um bom estado geral e não apresenta escaras. Encontra-se medicada com Rivotril® (Clonazepam) e Lamictal® (Lamotrigina), mas mantém crises convulsivas frequentes.

4.2 Caso Clínico 2

D.M.S.R., criança do sexo feminino, irmã mais nova da doente apresentada no primeiro caso clínico, nascida a 12 de Agosto de 1989 por parto eutócico após uma gravidez vigiada de termo sem complicações. Pais não consanguíneos. Os períodos gestacional, peri- e pós-natal cursaram sem quaisquer intercorrências. A criança apresentou um desenvolvimento estatura-ponderal psicomotor normal, sorriu

com 1 mês de idade, segurou a cabeça com 3 meses, começou a andar cerca dos 11 meses. Aos 18 meses tinha um vocabulário extenso e aos 24 meses tinha controlo dos esfíncteres.

Aos 4 anos de idade, foi-lhe detectada **Miopia** numa consulta de rotina de oftalmologia. Foram-lhe então prescritas lentes divergentes para a correcção da miopia, tendo a acuidade visual permanecido inalterada até aos 6 anos de idade. Nesta idade, a doente sofreu uma perda de acuidade visual bastante significativa no decurso de um período de cerca de 6 meses, dificilmente explicada pela miopia por si só, o que levou à suspeita da presença de outro processo patológico que explicasse melhor esta diminuição repentina da acuidade visual.

Perante a semelhança da sintomatologia apresentada pela doente com aquela manifestada pela sua irmã mais velha, optou-se pela realização de uma RM crânio-encefálica e de uma biopsia de pele da região dorsal. A RM crânio-encefálica revelou um *“aumento marcado da intensidade do sinal na substância branca periventricular e no centro semi-oval e, em alguma extensão, a toda a substância branca”*.

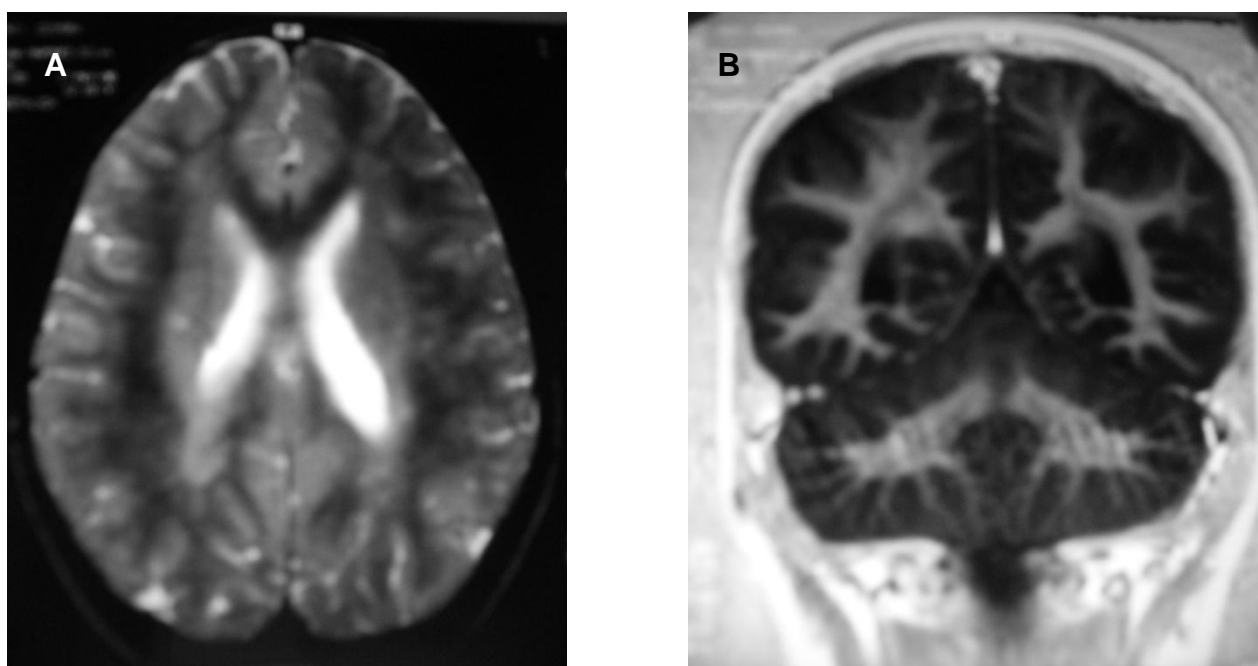


Figura 2: Imagens de RM CE (T2) axial (A) e coronal (B). Observa-se aumento marcado da intensidade do sinal na substância branca periventricular e no centro semi-oval e, em alguma extensão, em toda a substância branca.

O exame histológico dos cortes do fragmento da pele incluído em parafina revelou uma *“estrutura normal, mas o estudo em microscopia electrónica de glândulas sudoríparas e de fascículos nervosos cutâneos revelou inclusões anormais digitiformes nas células de Schwann, nas células do músculo liso erector dos pêlos e nas células das glândulas sudoríparas”*. Perante estes achados, foi colocada a hipótese diagnóstica de **Lipofuscinose Ceróide Neuronal**.

No seu primeiro ano de escolaridade, a criança apresentou algumas dificuldades de adaptação à escola, à professora e aos colegas, necessitando de acompanhamento na realização das actividades, assim como na realização das actividades quotidianas. Apresentou ainda dificuldades de adaptação à utilização dos aparelhos de amplificação electrónica, razão pela qual iniciou aprendizagem do Braille ainda no primeiro ciclo do ensino básico.

Aos 7 anos de idade, a biopsia anteriormente realizada foi analisada num laboratório Finlandês, tendo-se confirmado os resultados obtidos anteriormente.

Aos 7 anos e 6 meses de idade, procede-se à pesquisa da mutação mais frequente do gene CNL3 (delecção de 1.02 kb), não tendo sido detectada esta mutação. Nesta idade, a doente iniciou tratamento anti-oxidante à base de vitamina E, selénio e vitamina B₆, que manteve durante 2 anos.

Aos 9 anos de idade, foi realizado o estudo ao microscópio electrónico dos linfócitos do sangue periférico da doente, que revelou “*vacuolização*” dos mesmos. Estes achados conduziram à suspeita do diagnóstico de **JNCL**.

Aos 10 anos de idade, iniciou o segundo ciclo do ensino básico. Nesta etapa da vida escolar, a criança manifestou dificuldades progressivas de relacionamento com os pares e com os professores, assim como alterações comportamentais. Isto levou a uma deterioração progressiva das relações inter-pessoais. O seu grau de autonomia também sofreu um declínio progressivo, necessitando de auxílio nas tarefas quotidianas mais básicas, tais como ir à casa de banho e caminhar.

Aos 11 anos de idade a criança iniciou crises epiléticas semelhantes às apresentadas pela sua irmã mais velha. Nessa altura, iniciou tratamento anti-convulsivo com Valproato de Sódio, com o qual se conseguiu diminuir a frequência das crises epiléticas, mas não extingui-las por completo.

Aos 13 anos e 6 meses de idade, com o aparecimento da menarca, a doente iniciou um quadro de alucinações, psicose e episódios de completa recusa alimentar. Perante o quadro apresentado, foi-lhe administrado haloperidol. Pela presença de rabdomiólise em decorrência da administração de Haloperidol, optou-se por não voltar a administrar este fármaco à doente.

Nesse momento, a capacidade de aprendizagem da doente foi-se deteriorando progressivamente, sendo as suas necessidades de apoio educativo crescentes até à conclusão do 9ºano, altura em que terminou a sua escolaridade.

Aos 15 anos de idade, foi realizado um EEG que demonstrou um *“ritmo de base fracamente reactivo com actividade paroxística parietal esquerda e actividade paroxística occipital direita”*. Aos 16 anos de idade realizou novo EEG que revelou um *“traçado com actividade de base caracterizada por actividade rápida (banda beta), estando esta em possível relação com a toma de fármacos sedativos, assim como a presença de actividade lenta em derivações temporais pouco abundante, indicativa de disfunção cerebral bilateral”* (Figura 3).



Figura 3 – EEG da doente apresentada no segundo casos, aos 16 anos de idade.

Aos 15 anos e 6 meses de idade, o estado da doente agravou-se acentuadamente, com involução psíquica abrupta, deterioração marcada das funções cognitivas, perda da marcha, dificuldades progressivas na fala e ligeiras dificuldades da deglutição. Nesta altura, as crises epiléticas tornaram-se progressivamente refractárias ao tratamento com Valproato de Sódio, pelo que se optou por um aumento da dose deste fármaco. Contudo, após um período de aparente melhoria clínica das crises epiléticas, a doente desenvolveu um quadro de alterações cognitivas, sonolência episódica e apatia, compatível encefalopatia hiperamonémica, em possível relação com o aumento da dose de Valproato de Sódio. A hiperamonémia foi confirmada através da realização de exames laboratoriais. Foi então tomada a decisão de descontinuar o Valproato de Sódio e

iniciar tratamento anti-epiléptico com Lamotrigina. Alguns meses após o início do tratamento com Lamotrigina, iniciou um quadro de insónias e agitação psico-motora. Perante esta sintomatologia, optou-se por reduzir a dose inicialmente prescrita de Lamotrigina para uma toma diária única pela manhã, com aparente resolução dos sintomas e com boa tolerabilidade.

Aos 16 anos de idade, procedeu-se à determinação de actividades enzimáticas com extractos celulares da doente. Este estudo permitiu excluir Gangliosidose GM1 e Mucopolissacaridose tipo IVB pela determinação da actividade enzimática de beta-galactosidase, utilizada como enzima de referência. Os diagnósticos de CNL1 e a CNL2 foram também excluídos pela determinação da actividade da PPT1 e da TPP1, respectivamente.

Nesta idade, as crises epilépticas tornaram-se progressivamente refractárias ao tratamento com Lamotrigina, pelo que se adicionou ao esquema terapêutico Levetiracetam e Clonazepam. Com esta associação terapêutica, a doente apresentou uma aparente melhoria no controlo das crises epilépticas, apesar de não apresentar uma extinção completa das mesmas.

Aos 18 anos de idade, foi realizado novo estudo genético que detectou a *“delecção familiar em homozigotia dos exões 9-15 do gene CNL3”*. Finalmente confirmou-se o diagnóstico de **JNCL**.

Ao exame neurológico realizado aos 19 anos de idade, a doente revelou-se consciente, pouco colaborante e capaz de obedecer a apenas alguns comandos simples. Era capaz de balbuciar algumas palavras simples e sons incompreensíveis, mas apresentava disfunção motora com incapacidade na marcha.

Não apresentava reacção face a estímulos visuais (cores, sombras ou luzes), mas reagia aos estímulos auditivos. Mantinha os olhos em posição elevada

(*overlooking*) e apresentava abolição bilateral dos reflexos pupilares directos e consensuais. Observava-se *nistagmus* horizontal. Havia uma aparente conservação da sensibilidade da face, mas o reflexo corneano encontrava-se diminuído. Não se observaram alterações da mímica facial, mas havia uma considerável diminuição da capacidade de deglutição. A doente apresentava reflexos da tosse e do vômito aparentemente conservados.

Relativamente à avaliação dos membros inferiores, apresentava movimentos a favor da gravidade (força muscular de grau dois) (143); observa-se hipotonia de ambos os membros inferiores, mas sem atrofia muscular aparente. Relativamente à avaliação dos membros superiores, a doente apresentava força contra a resistência simétrica (força muscular grau cinco) (143), sem alteração do tónus os do trofismo muscular. Não se observou tremor. A avaliação da coordenação motora não foi possível, devido à falta de colaboração da doente.

À avaliação dos reflexos osteo-tendinosos profundos, apresentava reflexos bicipitais, tricipitais, radiais, rotulianos e alquilianos mantidos e simétricos. Os reflexos cutâneos abdominais encontravam-se também mantidos e simétricos, e os reflexos cutâneo-plantares eram simétricos, em flexão.

As sensibilidades superficiais (dolorosa, térmica e táctil) encontravam-se aparentemente mantidas. As sensibilidades profundas não foram avaliadas por falta de colaboração da doente.

Actualmente, aos 19 anos de idade, e apesar de todas as tentativas terapêuticas, a doente encontra-se confinada ao leito e esta em total dependência de terceiros para a realização das actividades quotidianas. Aparenta contudo um bem estado geral e não apresenta escaras. Mantém crises convulsivas frequentes,

apesar de estar medicada com Rivotril® (Clonazepam), Lamictal® (Lamotrigina) e Keppra® (Levetiracetam).

4.3 Avaliação da evolução funcional com base no Índice de Barthel

O Índice de Barthel (Anexo I) permite avaliar o potencial funcional do indivíduo, medindo o grau de assistência exigido para a realização de dez actividades, ou seja, o nível de independência nas actividades de auto cuidado, como: alimentação, banho, higiene pessoal, vestir-se, controle vesical, controlo anal, utilização da sanita, transferência da cadeira para cama, mobilidade e subir/descer escadas (144).

Para quantificar e monitorizar a (in)dependência das doentes para a realização das actividades básicas de vida diária ao longo do tempo, aplicou-se retrospectivamente este índice aos dois principais cuidadores. No caso da doente apresentada no primeiro caso clínico, o índice foi aplicado aos 5, 10, 15, 20 e 25 anos; no caso da doente apresentada no segundo caso clínico, aplicou-se o índice aos 5, 10, 15 e 19 anos de idade (Quadro 4).

Tabela 4 - Quadro representativo das pontuações obtidas no Índice de Barthel por ambas as doentes, nas idades em que o índice foi aplicado

Idades	Doente do Caso Clínico 1						Doente do Caso Clínico 2				
	5	10	15	20	25	Total	5	10	15	19	Total
Alimentação	10	5	0	0	0	15	10	5	0	0	15
Banho	5	0	0	0	0	5	5	0	0	0	5
Higiene Pessoal	5	0	0	0	0	5	5	0	0	0	5
Vestir	10	5	0	0	0	15	10	5	0	0	15
Controlo Anal	10	5	5	0	0	20	10	10	5	0	25
Controlo Vesical	10	5	5	0	0	20	10	10	5	0	25
Utilização da Sanita	10	5	5	0	0	20	10	5	5	0	20
Transferência	15	10	5	0	0	30	15	10	5	0	30
Mobilidade	15	15	10	0	0	40	15	10	10	0	35
Subir/Descer Escadas	10	10	5	0	0	25	10	5	5	0	20
TOTAL	100	60	35	0	0		100	60	35	0	

Nos raros casos em que se observou discordância entre as pontuações atribuídas pelos dois cuidadores, optou-se pela pontuação atribuída pelo cuidador que maior tempo dedicava à prestação de cuidados às doentes.

A pontuação global obtida para ambas as doentes em idades semelhantes foi sobreponível, sugerindo uma evolução similar em ambos os casos (Tabela 4). Contudo, analisando cada parâmetro isoladamente, verificou-se que a evolução foi um pouco distinta em cada um dos casos.

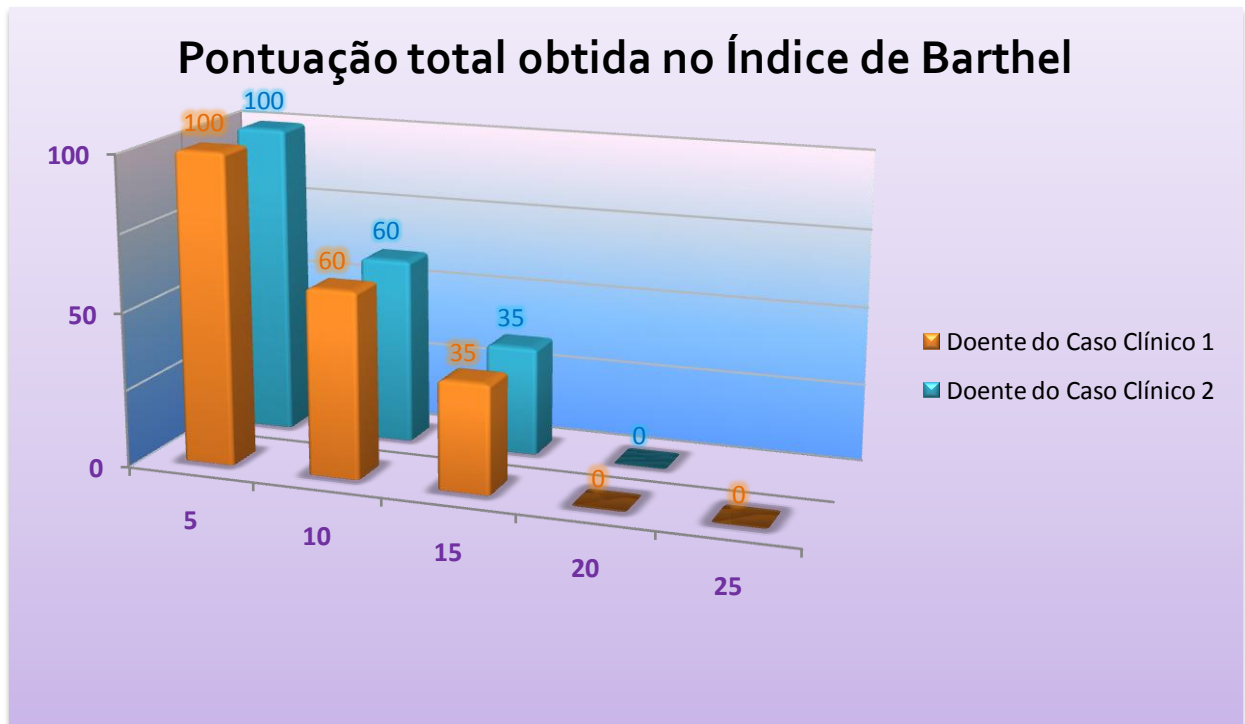


Figura 4: Gráfico representativo das pontuações totais obtidas no Índice de Barthel por ambas as doentes

Aos 5 anos de idade, ambas as doentes obtiveram uma pontuação global de 100 pontos no Índice de Barthel, o que corresponde ao grau máximo de independência em relação às actividades básicas de vida diárias (Figura 4, Figura 5).

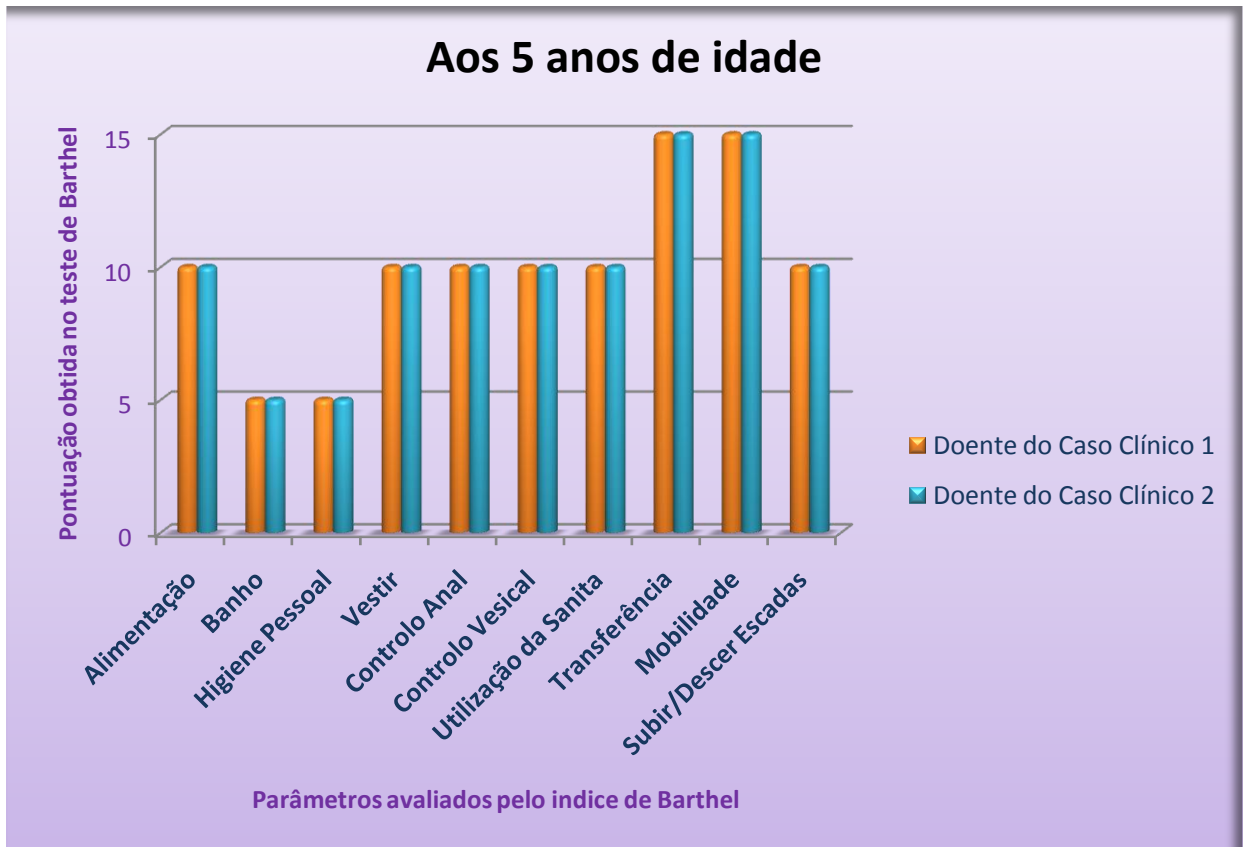


Figura 5: Gráfico representativo das pontuações obtidas no Índice de Barthel por ambas as doentes aos 5 anos nos parâmetros avaliados.

Já aos 10 anos de idade, a pontuação total é de 60 pontos em ambos os casos, implicando um grau de dependência moderado para a realização das actividades básicas de vida diárias (Tabela 4). Constataram-se diferenças entre ambas as doentes essencialmente no que diz respeito ao controlo anal e vesical (mais prejudicados no primeiro caso), da mobilidade e da capacidade de descer/subir escadas (mais prejudicadas no segundo caso) (Figura 6).

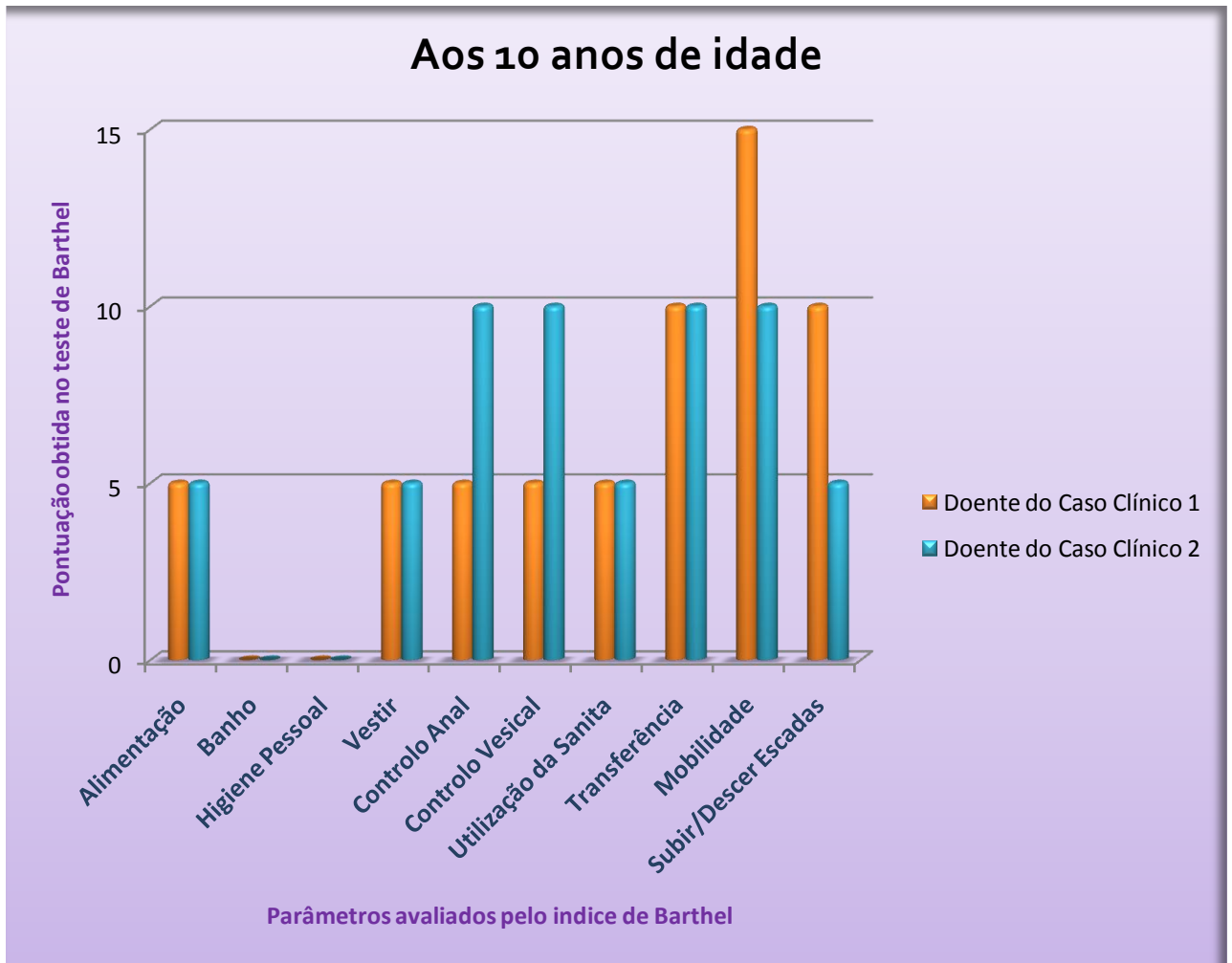


Figura 6: Gráfico representativo das pontuações obtidas no Índice de Barthel por ambas as doentes aos 10 anos nos parâmetros avaliados.

Aos 15 anos de idade, ambas as doentes apresentaram-se severamente dependentes para a realização das actividades básicas de vida diárias, com uma pontuação total de 30 (Tabela 4). Nesta idade, as pontuações parciais para cada um dos parâmetros avaliados pelo Índice de Barthel são novamente sobreponíveis (Figura 7).

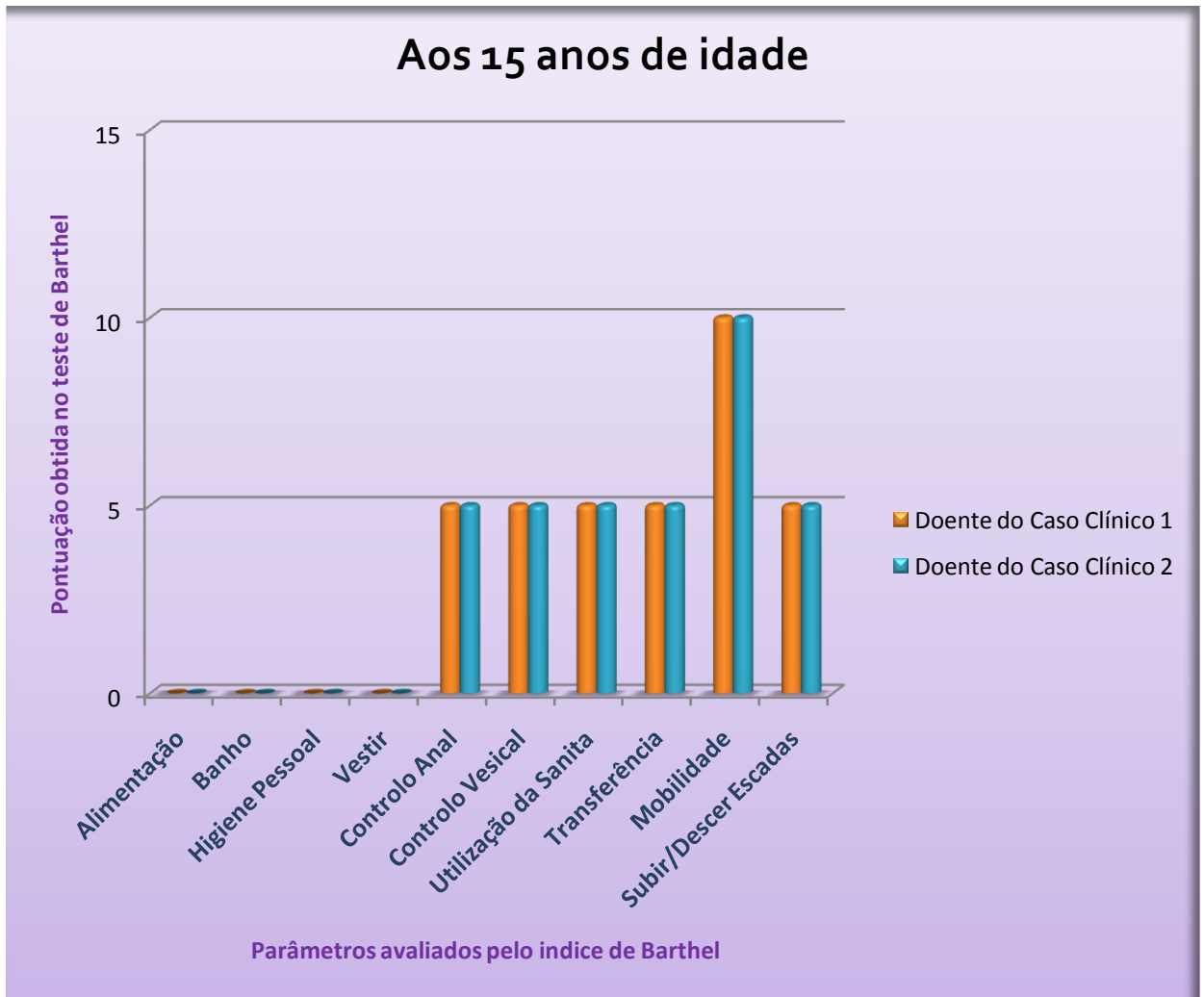


Figura 7: Gráfico representativo das pontuações obtidas no Índice de Barthel por ambas as doentes aos 15 anos nos parâmetros avaliados.

A partir desta idade, a pontuação total do índice de Barthel foi de 0 para ambas as doentes (Tabela 4, Figura 4), indicando uma dependência completa para a realização das actividades básicas de vida diárias. Esta pontuação, e por conseguinte, o grau de completa dependência mantém-se até à data, tal como seria de esperar, tendo em conta a história natural da doença.

5. DISCUSSÃO

5.1 Discussão das manifestações clínicas

Em ambos os casos, o primeiro sintoma manifestado foi a perda de visão em torno dos 6 anos de idade. Apesar de a sintomatologia ser compatível com JNCL, cuja primeira manifestação é precisamente a perda de visão em torno dos 4-7anos de idade (31), a perda de visão bilateral nesta idade é também compatível com inúmeros outros diagnósticos, entre os quais Degeneração Tapetoretinal, Retinite Pigmentosa, Doença de Stargardt, Atrofia Óptica de Leber ou Distrofia Macular.

O aparecimento das crises epiléticas em torno dos 10-11 anos de idade associadas a uma perda visual bilateral e progressiva favorece uma origem neurológica para os sintomas manifestados por estas crianças, mas não implica que ambos os sintomas estejam inter-relacionados, nem garante com segurança a origem neurológica de ambos.

Apesar da perda de visão e as crises epiléticas se terem instalado em idades semelhantes em ambos os casos, os restantes sintomas tiveram idades de instalação e intensidades distintas. Assim, no primeiro caso apresentado, os sintomas extra-piramidais, principalmente a marcha parkinsoniana foram proeminentes e a involução psíquica com deterioração das funções cognitivas, bem como as alterações psiquiátricas ocorreram numa fase mais tardia na doença (aos 19 anos de idade). Em contrapartida, no segundo caso apresentado não se observaram sintomas extra-piramidais, mas os sintomas psiquiátricos (aos 13 anos e 6 meses de idade) e as alterações da função cognitiva (aos 15anos e 6 meses) tiveram um aparecimento mais precoce no decurso da doença.

Mesmo apesar das diferenças encontradas entre ambos os casos, quer a constelação de manifestações clínicas, quer a cronologia de instalação das mesmas,

são perfeitamente concordantes com o diagnóstico de JNCL e, por conseguinte, sugestivas deste diagnóstico.

5.2 Discussão dos exames complementares de diagnóstico utilizados na investigação diagnóstica

No caso clínico 1, os achados encontrados na TC crânio-encefálica apesar de aparentemente concordantes com o diagnóstico de JNCL, foram inespecíficos, não permitindo afirmar com certeza o diagnóstico de NCL nem excluir várias outras patologias que se possam apresentar com achados semelhantes na TC.

Os achados encontrados na RM CE foram sobreponíveis em ambos os casos apresentados. A presença de alterações do sinal da substância branca cerebral e cerebelosa, de forma difusa, preferencialmente periventricular era compatível com NCL. Contudo, as alterações observadas na mielina em ambos os casos revelaram-se incomparáveis da forma juvenil da NCL, sendo mais frequentes na forma infantil.

Os traçados de EEG obtidos em ambos os casos revelaram anomalias inespecíficas que, apesar de indicativas de disfunção cerebral, não apontaram para nenhuma patologia em concreto. Contudo, no contexto clínico destas doentes e valorizados face aos restantes exames complementares de diagnóstico realizados, os resultados foram compatíveis com o diagnóstico de NCL, embora não apontassem para nenhuma forma em particular.

Em relação aos estudos anatomo-patológicos realizados, estes revelaram no caso clínico 1 inclusões curvilíneas e digitiformes, ao passo que no caso clínico 2 foram apenas encontradas inclusões digitiformes. Estes resultados permitiram fazer o diagnóstico de NCL, mas não permitiram identificar a forma clínica, já que estes

achados são comuns à JNCL, Variante finlandesa da LINCL e Variante da LINCL. Contudo, a presença de linfócitos vacuolados no sangue periférico de ambas as doentes, tornaram o diagnóstico de JNCL mais provável, uma vez que este achado é encontrado apenas nesta forma da doença.

O estudo bioquímico lisossomal permitiu excluir em ambos os casos Gangliosidose GM1 e Mucopolissacaridose tipo IVB, assim como as formas infantil e infantil tardia da NCL.

O diagnóstico definitivo de JNCL foi possível através da realização de testes genéticos, que apesar de serem negativos para a mutação mais frequente do gene CNL3 (delecção de 1.02kb), detectaram a delecção familiar em homozigotia dos exões 9-15 do gene CNL3 em ambas as irmãs.

5.3 Discussão do tratamento

Dado que as crises epiléticas foram um dos primeiros sintomas a surgir em ambos os casos e não existindo ainda conhecimento de um diagnóstico, houve a necessidade de medicar sintomaticamente ambas as doentes com um fármaco anti-epilético seguro e que conseguisse o controlo eficaz das crises. O fármaco escolhido para este efeito foi o Valproato de Sódio. Com este fármaco conseguiu um controlo adequado das crises apresentadas pelas doentes, aparentemente com um bom grau de tolerabilidade. Contudo, a doente apresentada no primeiro clínico desenvolveu um quadro de encefalopatia hiperamonémica secundariamente ao tratamento com este fármaco, motivo pelo qual se optou pela suspensão do mesmo. Optou-se então por medicar a doente com Fenobarbital; porém, este fármaco foi utilizado apenas por um curto período de tempo e não se revelou eficaz no controlo

das crises. A doente foi então medicada com Lamotrigina, com o qual se conseguiram controlar as crises epilépticas com um bom grau de tolerabilidade.

No caso da segunda doente, à semelhança do que tinha sucedido com a sua irmã mais velha, esta também desenvolveu um quadro de encefalopatia hiperamonémica que levou à suspensão do Valproato de Sódio. Neste caso, e dado o sucesso do tratamento anti-epiléptico da Lamotrigina no controlo das crises manifestadas pela sua irmã mais velha, foi tomada a decisão de medicar a doente com Lamotrigina. Este fármaco conseguiu um controlo adequado das crises, mas originou um quadro de insónias e agitação psicomotora; perante isto, optou-se por uma redução da dose do fármaco, tendo-se assim conseguido um bom controlo das crises com uma boa tolerabilidade por parte do doente.

Contudo, com a evolução da doença, as crises tornaram-se progressivamente refractárias ao tratamento com Lamotrigina, tendo havido a necessidade de se associarem outros fármacos para um eficaz controlo das crises. No primeiro caso, tal foi conseguido com a associação de Clonazepam à Lamotrigina, ao passo que no segundo caso tal só se conseguiu com a associação de Clonazepam e Levetiracetam à Lamotrigina, é de referir ainda que estas associações de fármacos conseguiram uma redução na frequência das crises, não se tendo conseguido em nenhum dos casos a supressão total das mesmas.

Ambas as doentes foram submetidas a um tratamento anti-oxidante à base de à base de vitamina E, selénio e vitamina B₆ durante um período de 2 anos. Contudo, este tratamento não pareceu ter qualquer impacto na progressão da doença, tendo-se optado pela sua suspensão.

No primeiro caso apresentado, em virtude das alterações extra-piramidais manifestadas pela doente, optou-se por medicar a doente com Levodopa. Apesar de

a doente ter mantido esta terapêutica por um período por 2 anos, não se observaram melhorias significativas na condição da doente, o que levou à decisão de suspender este fármaco. No segundo caso apresentado, dado a ausência de sintomatologia extra-piramidal, não foi administrada Levodopa à doente.

A doente apresentada no segundo caso clínico apresentou precocemente sintomas psiquiátricos proeminentes. A existência de alucinações e sintomas psicóticos justificaram a administração de haloperidol. Contudo, em consequência desta terapêutica a doente desenvolveu um quadro de rabdomiólise. Tendo em conta esta reacção ao Haloperidol, optou-se por evitar a sua administração quer nesta doente, quer na sua irmã mais velha quando esta começou a manifestar sintomas semelhantes numa fase mais avançada da sua doença.

Perante as dificuldades de deglutição manifestadas pela doente apresentada no primeiro caso clínico, foi tomada a decisão de realizar uma PEG, de modo a proporcionar o aporte hídrico e nutricional adequado. Até ao momento, a doente apresentada no segundo caso ainda não foi submetida à realização de PEG, uma vez que ainda mantém uma capacidade de deglutição suficiente.

5.4 Discussão das implicações socioeconómicas da doença

A JNCL é uma patologia que acarreta um grande impacto na vida não só do doente que dela sofre, como também de todos os membros da família a vários níveis.

É inquestionável o impacto da progressão da doença ao nível do processo de aprendizagem em ambos os casos apresentados. A perda de visão no início da idade escolar acarreta dificuldades óbvias em termos de aprendizagem. A utilização de aparelhos de aparelho de amplificação electrónica poderão ajudar a colmatar a

perda de visão. A aprendizagem de Braille, especialmente se instituída numa idade precoce, poderá assegurar a médio prazo o processo de aprendizagem e possivelmente permitir a manutenção da capacidade de realização das tarefas quotidianas de uma forma autónoma. Contudo, os casos apresentados obvia a variabilidade individual que poderá existir na adaptação aos aparelhos de amplificação de visão electrónica e ao sistema de leitura Braille. A doente apresentada no primeiro caso clínico demonstrou uma boa adaptação aos aparelhos de amplificação electrónica, que lhe permitiram um bom grau de autonomia e a manutenção de uma capacidade de aprendizagem aparentemente normal. No segundo caso clínico, a aprendizagem de Braille ter sido instituída numa fase mais precoce, mas a adaptação aos aparelhos de amplificação electrónica foi mais difícil e não se revelou tão benéfica em termos de manutenção de autonomia comparativamente à doente primeiramente apresentada. Parece contudo razoável a utilização destes aparelhos para maximizar a visão residual da criança com JNCL e instituição precoce da aprendizagem de Braille, de forma a permitir um bom grau de autonomia quando a criança perder a visão por completo.

Com a progressão da doença e o aparecimento das crises convulsivas, que poderão ocorrer inclusivamente na sala de aula, obvia-se a necessidade de reestruturar e reorganizar o estabelecimento de ensino no sentido de responder adequadamente às necessidades específicas das crianças com JNCL, sem as privar do contacto com as restantes crianças. O primeiro caso apresentado ilustra esta situação. Estando a criança bem adaptada ao estabelecimento de ensino, aos professores e aos colegas, o desenvolvimento de crises convulsivas na sala de aulas levou à decisão de separar a criança da turma normal em que se inseria até esse momento; isto teve como consequência uma diminuição da rede social da

criança e um isolamento social que poderão ter tido um impacto negativo na evolução da doença. No segundo caso apresentado, a doença teve um impacto nefasto mais precocemente a nível das relações interpessoais, o que levou a uma dificuldade na criação de laços quer com pares, quer com professores. Estas dificuldades de socialização manifestadas pela criança, com potenciais efeitos prejudiciais no desenvolvimento psico-social da criança e possivelmente na evolução da doença, não foram alvo de nenhuma intervenção específica por parte dos professores e/ou do estabelecimento de ensino, agravando este problema e encerrando assim um ciclo vicioso.

A nível familiar a doença tem também um impacto profundo, obrigando a uma reorganização da dinâmica familiar. Salienta-se o facto das duas doentes apresentadas serem irmãs, as duas filhas únicas de um casal jovem. O facto de a JNCL ser uma doença crónica e degenerativa, com um prognóstico sombrio, levou a uma inevitável privação de planeamento do futuro. O apoio e as reacções dos membros da família poderão ter influenciado a maneira como as crianças se adaptaram à doença e ao próprio tratamento. O facto da filha mais nova do casal ter tido uma pior reacção ao desenvolvimento da doença, com deterioração funcional mais precoce e maior dificuldade no estabelecimento de relações sociais poder-se-á dever-se, pelo menos em parte, ao facto da irmã mais velha ter já a doença estabelecida e, de certa forma, antever a sua possível deterioração na sua irmã.

Outro aspecto fundamental a considerar prende-se com os aspectos económicos decorrentes da doença e da sua progressão. Há considerar os custos associados à realização de exames complementares de diagnóstico. A este respeito, há a referir que muitos destes exames não estão disponíveis em Portugal, obrigando à deslocação das doentes, ou pelo menos ao envio de amostras biológicas, para

outros países, entre os quais Finlândia, Reino Unido e Estados Unidos da América com todos os custos inerentes de deslocação e estadia, as quais se acrescem os custos da realização técnica dos exames complementares de diagnóstico em si. Por conseguinte, a realização de exames para a obtenção do diagnóstico definitivo foi condicionada pela disponibilidade do orçamento familiar, que contempla para além das despesas relacionadas com a alimentação, vestuário e material escolar que uma criança saudável necessitaria, como também todos os fármacos e todos os aspectos relacionados com os aspectos educativos especiais necessários a estas crianças e todas as necessidades especiais associadas à evolução da doença (aparelhos de hipovisão, fraldas, cadeiras de rodas, colchões especiais, fórmulas nutricionais adequadas, entre outros) para ambas as crianças.

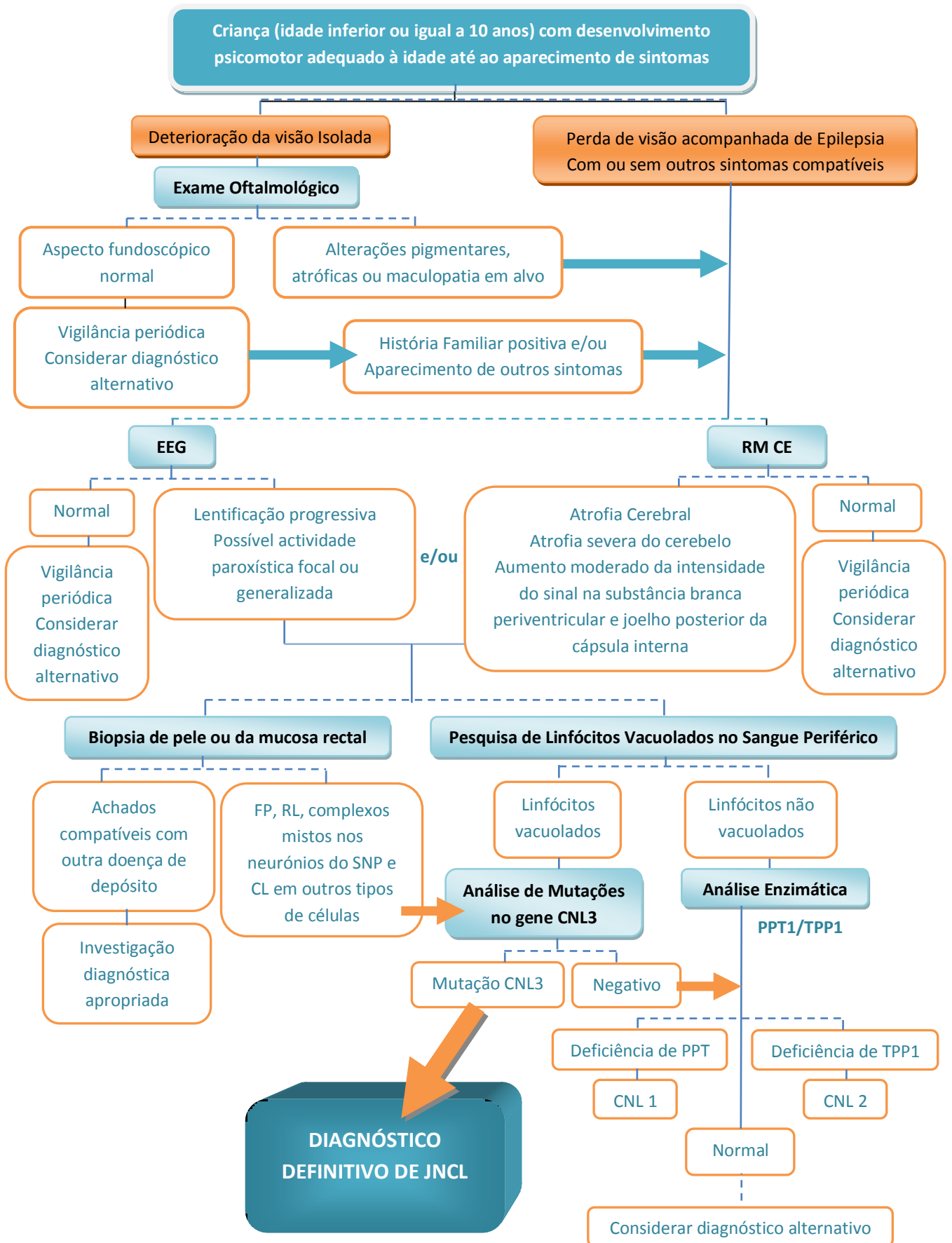
6. CONCLUSÕES

Os dois casos apresentados realçam as dificuldades no diagnóstico e na terapêutica dos doentes com JNCL e demonstram as implicações a nível familiar, educacional, social e económico da doença.

O diagnóstico de JNCL deve ser considerado em crianças com idade igual ou inferior a 10 anos (79) que apresentem um quadro clínico de perda de visão acompanhado ou não de outros sintomas compatíveis e cujos achados de exames neurorradiológicos sejam compatíveis com os de doença neurodegenerativa. Neste contexto, a investigação ultraestrutural através da biópsia de pele ou da mucosa rectal para excluir ou confirmar esta importante possibilidade diagnóstica faz-se necessária. Porém, os testes genéticos assumem especial importância, uma vez que só eles permitem o estabelecimento de um diagnóstico definitivo. Aqui importa salientar que apesar da mutação mais frequentemente associada à JNCL ser a deleção genómica 1.02 kb no gene CNL3, outras mutações neste gene poderão estar também associadas à JNCL, pelo que deverão ser pesquisadas na ausência da mutação típica.

Com base na pesquisa bibliográfica efectuada e à luz dos casos clínicos estudados, sugere-se o seguinte algoritmo na investigação diagnóstica de uma criança que manifeste sintomas compatíveis com os de JNCL (Figura 8):

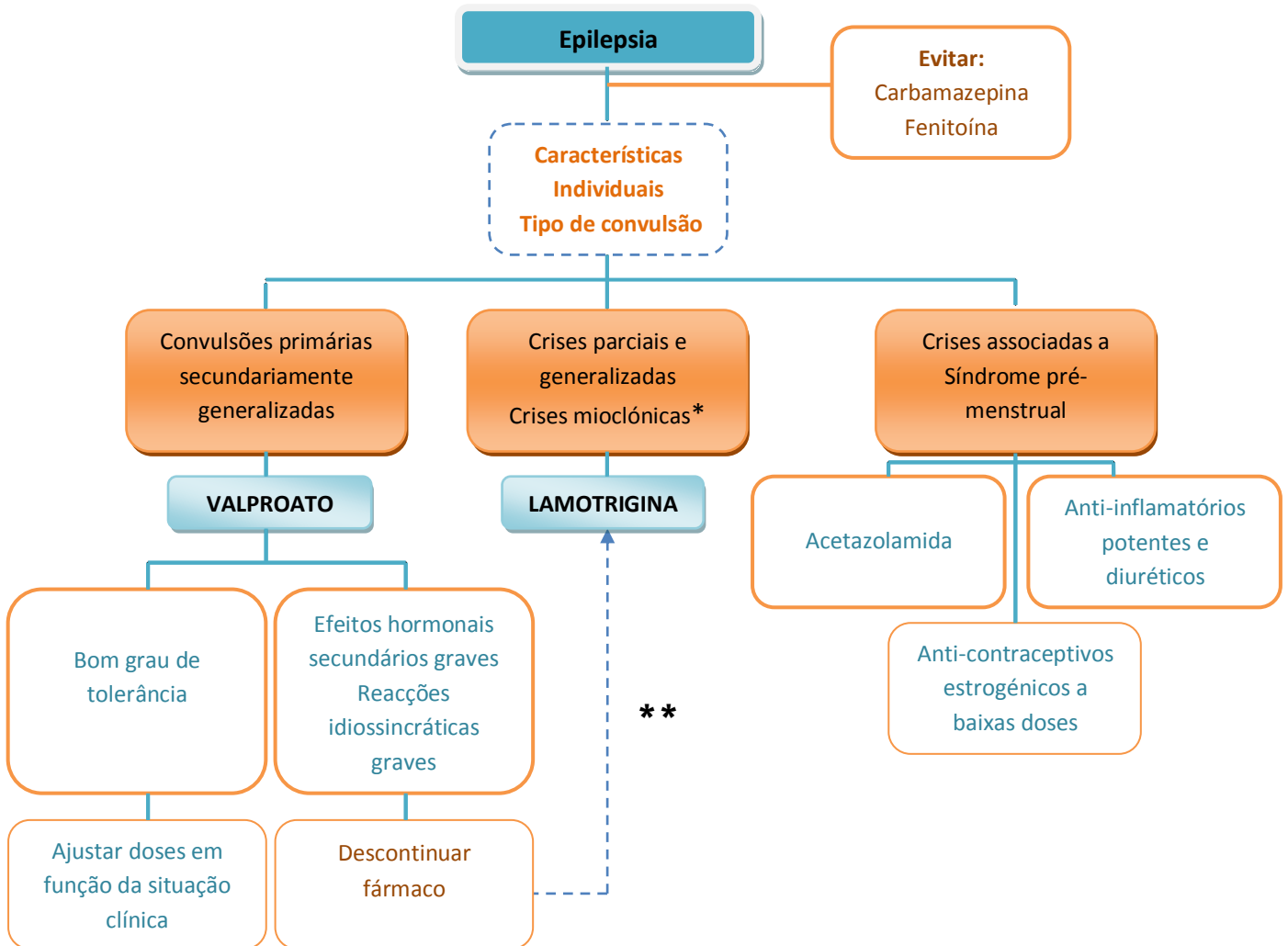
Figura 8 : Algoritmo proposto para o diagnóstico da Lipofuscinose Ceróide Neuronal Juvenil.



Apesar de não existir até ao momento uma terapia curativa para a JNCL, é extremamente importante fazer o diagnóstico definitivo precocemente. Para além das implicações prognósticas, o estabelecimento do correcto diagnóstico permite adequar o tratamento sintomático às particularidades desta doença, possibilitando a escolha de fármacos com benefícios documentados e a evicção daqueles potencialmente nocivos para estes doentes. Assim, é crucial adequar a medicação prescrita às características individuais de cada doente, pesando sempre os possíveis efeitos benéficos face aos potenciais efeitos secundários decorrentes da sua administração. Outro aspecto importante a considerar no tratamento farmacológico dos doentes com JNCL é a possibilidade de interacções medicamentosas decorrentes da polimedicação necessária ao controlo sintomático destes doentes.

O tratamento sintomático dos doentes com JNCL ainda não reúne consenso. Contudo, partindo da pesquisa bibliográfica realizada, e à luz dos casos estudados, apresentam-se as terapêuticas farmacológicas potencialmente benéficas aos pacientes com JNCL, no que se refere ao tratamento das crises epilépticas e dos sintomas psiquiátricos (Figura 9; Figura 10). O tratamento dos restantes sintomas comumente associados à JNCL é ainda alvo de controvérsia, sendo necessários mais estudos no sentido de estabelecer uma conduta terapêutica adequada a essas situações.

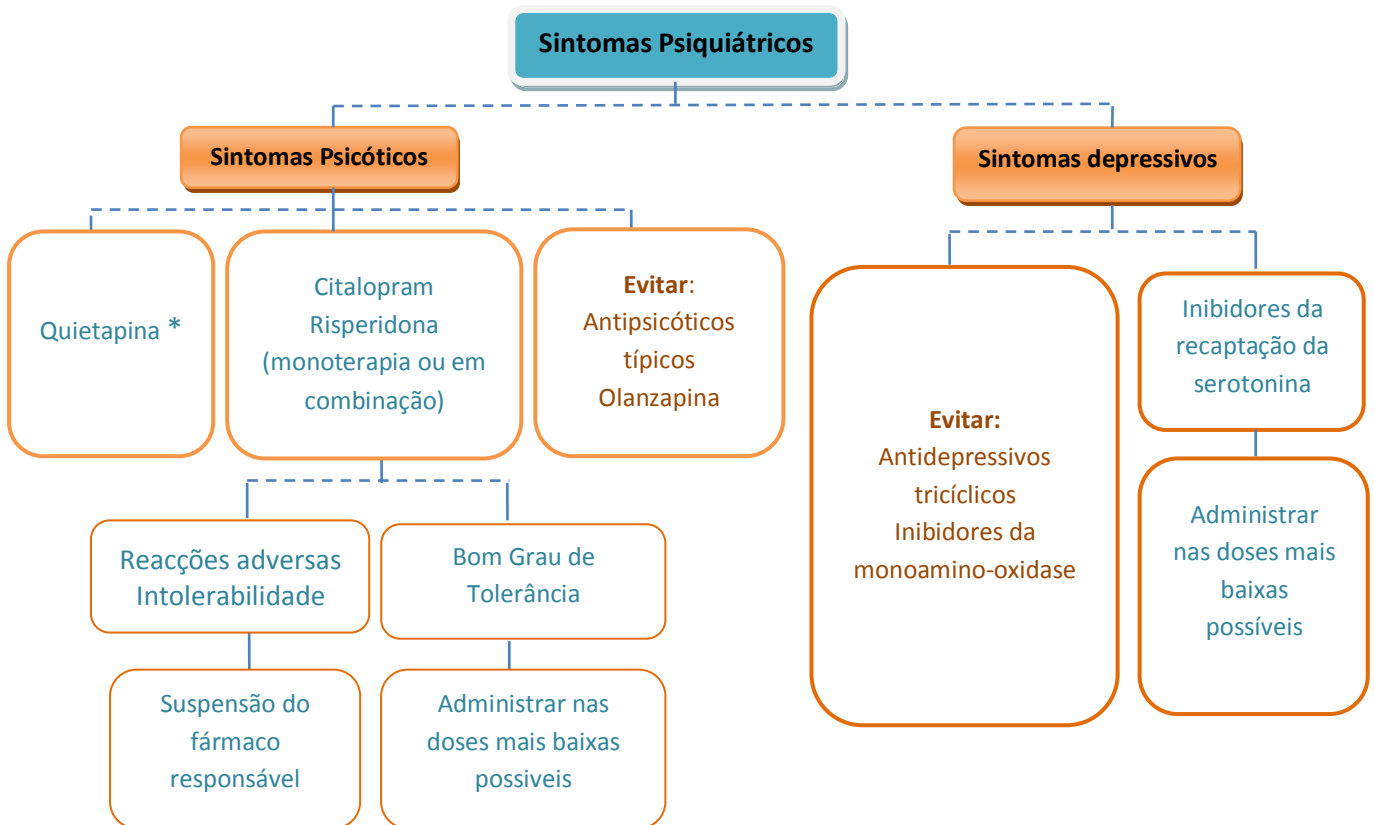
Figura 9 : Algoritmo proposto para o tratamento da epilepsia nos doentes com Lipofuscinose Ceróide Neuronal Juvenil.



* Os resultados da Lamotrigina em relação as crises mioclónicas são contraditórios (118)

** Apesar de não existirem evidências na literatura que sugiram um potencial benéfico na substituição do Valproato de Sódio por Lamotrigina, os dois casos apresentados sugerem que esta pode ser uma alternativa viável.

Figura 10 : Algoritmo proposto para o tratamento dos sintomas psiquiátricos nos doentes com Lipofuscinose Ceróide Neuronal Juvenil.



* São necessários mais estudos no sentido de estabelecer a eficácia da quetiapina no tratamento dos sintomas antipsicóticos, sugerida em estudos realizados por Backman et al (120)

** Vercammen sugere uma maior susceptibilidade de desenvolvimento de efeitos adversos graves nos doentes com JNCL medicados com Risperidona, mesmo que em doses baixas (121).

Apesar das medidas para o alívio sintomático da doença serem muitíssimo importantes na vida destas crianças, e dada a evolução da JNCL, a antecipação e planeamento constante da etapa seguinte da doença é também extremamente importante e não deve ser esquecida.

Ao nível do processo de aprendizagem, há a considerar as necessidades crescentes das crianças com JNCL, que pressupõem uma adequação do meio físico, das ajudas educacionais e das competências de educação especial que incluam conhecimentos acerca das características específicas desta doença. Importa também existir uma reestruturação a nível organizacional do estabelecimento de ensino, no sentido de proporcionar à criança com JNCL um programa de ensino flexível e adequado às suas necessidades, sem porém a isolar e privar de contacto social com outras crianças.

Tendo em conta a evolução clínica e as necessidades crescentes expressas, os indivíduos com JNCL requerem a prestação cuidados continuados durante um período de tempo indeterminado, com reorganização e novas adaptações da dinâmica familiar. O impacto ao nível familiar é ainda mais dramático quando mais do que um membro da família é afectado pela doença.

A doença acarreta ainda custos directos e indirectos, que no seu conjunto representam um importante fardo económico e têm também implicações a nível familiar e social.

7. PERSPECTIVAS FUTURAS

Sendo a JNCL uma doença cuja fisiopatologia não é ainda totalmente compreendida e sem cura até ao momento, as investigações em curso centram-se na compreensão das bases fisiopatológicas da doença e na descoberta de um tratamento definitivo que cure a doença e, se possível, reverta o processo neurodegenerativo.

Entretanto, a curto prazo, é também importante empreender estudos no sentido de conseguir um alívio sintomático adequado destes doentes, de modo a melhorar a sua qualidade de vida. Para tal é indispensável clarificar as dúvidas e dissipar as controvérsias relativas a alguns dos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos actualmente empregues. São necessários mais estudos no sentido de estabelecer os fármacos com maior perfil de segurança nestes doentes, os seus potenciais efeitos adversos e as suas potenciais interações farmacológicas, assim como de conhecer os fármacos potencialmente nocivos aos doentes com JNCL, que poderão estar associados a um impacto negativo na progressão da doença.

Não existem até ao momento estudos no sentido de compreender a forma como as dificuldades psiquiátricas, comportamentais e funcionais destes doentes estão associados com aspectos específicos da progressão da doença e de como estes sintomas se relacionam com a sobrecarga do cuidador. Importa também explorar e estudar o contexto social, económico e familiar dos doentes com JNCL, de modo a estabelecer a sua possível influência na progressão da doença.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Goebel H. The neuronal ceroid-lipofuscinoses. *J Child Neurol* 1995; 10:424-37.
- (2) Sachs B. A family form of idiocy, generally fatal and associated with early blindness. *NY Med J* 1896;63:697-703.
- (3) Batten F. Cerebral degeneration with symmetrical changes in the macule in two members of a family. *Trans. Ophthal. Soc. U.K* 1903;23:386-390.
- (4) Batten F. Family cerebral degeneration with macular changes (so-called juvenile form of family amaurotic idiocy). *Quart. J. Med* 1914;7:444-453.
- (5) Spielmeyer W. Über familiären amaurotische idiotie. *Neurol Cbl* 1905;24:620-621.
- (6) Voght H. Über familiären amaurotische idiotie und verwandte krankheitsbilder. *M Schr Psychiat Neurol* 1905;18:161-171,310-357.
- (7) Schaffer K. Zur pathogenese der Tay-Sachsschen amaurotischen idiotie. *Neurol Cbl* 1905;24:386-392,437-448.
- (8) Bielschowsky M. Über spät-infantile familiäre amaurotische idiotie mit kleinhirnsymtomen. *Dtsch Z Nervenheilk* 1913;50:7-29.
- (9) Sjögren T. Die juvenile amaurotische Idiotie. Klinische und erblichkeitsmedizinsche Untersuchungen. *Hereditas, Lund* 1931;14:197-426.

- (10) Klenk E. Beiträge zur chemie der lipoidosen, Niemann-Picksche krankheit und amaurotische idiotie. Hoppe-Seylers Z Physiol Chem 1939;262:128-143.
- (11) Svennerholm L. The chemical structure of normal human brain and Tay-Sachs gangliosides. Biochem Biophys. Res Commun 1962;9:436-441.
- (12) Zeman W, Alpert M. On the nature of the "stored" lipid substances in juvenile amaurotic idiocy (Batten-Spielmeyer-Vogt). Ann Histochem 1963;8:255-257.
- (13) Zeman W, Dyken P. Neuronal ceroid-lipofuscinosis (Batten Disease). Relationship to amaurotica familial idiocy? Pediatrics 1969;44:570-583.
- (14) Haltia M, Rapola J, Santavuori P, Keränen A. Infantile type of so-called neuronal ceroid-lipofuscinosis: 2 .Morphological and biochemical studies. J. Neurol. Sci 1973;18:269-285.
- (15) Haltia M, Rapola J, Santavuori P. Infantile type of so-called neuronal ceroid-lipofuscinosis: Histological and electron microscopic studies. Acta Neuropathol 1973;26:157-170.
- (16) Santavuori P, Haltia M, Rapola J. Infantile type of so-called neuronal ceroid-lipofuscinosis. Dev Med Child Neurol 1974;16 (5):644–653.
- (17) Claussen M, Heim P, Knispel J, Goebel HH, Kohlschutter A. Incidence of Neuronal ceroid-lipofuscinoses in west-Germany:variation of a methods studying autosomal recessive disorders. Am J Med Genet 1992;42:536-538.
- (18) Santavuori P, Lauronen, L, Kirveskari E, Åberg L, Sainio, K, Autti T. Neuronal ceroid lipofuscinoses in childhood. Neurol Sci 2000;21:35-41.

-
- (19) Mitchison H, O' Rawe A, Taschener P, Sandkuijl L, Santavuori P, Vos N et al. Batten disease gene, CNL3: linkage disequilibrium mapping in the Finnish population, and analysis of European haplotypes. *Am. J. Hum. Genet* 1995;56:654-662.
- (20) Norio R, Nevanlinna H, Perheentupa J. Hereditary diseases in Finland: rare flora in rare soil. *Ann Clin Res* 1973;5:109-141.
- (21) Norio R. The diseases of Finland and Scandinavia. In: Rotchschild H, editor. *Biocultural aspects of the disease*. New York: Academic Press; 1981. p. 359-415.
- (22) Mitchison H, Thompson A, Mulley J, Kozman H, Richards R, Callen D et al. Fine genetic mapping of the Batten disease locus (CNL3) by haplotype analysis and demonstration of the allelic association with chromosome 16p microsatellite loci. *Genomics* 1993;16:455-460.
- (23) Lerner T, Bounstany R, MacCormack K, Gleitsman J, Schlumpf K, Breakefield XO et al. Linkage disequilibrium between the juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis gene and marker loci on chromosome 16p12.1. *Am. J. Hum. Genet* 1994;54:88-94.
- (24) Teixeira C, Guimarães A, Bessa C, Ferreira M, Lopes L, Pinto E et al. Clinicopathological and molecular characterization of neuronal ceroid lipofuscinosis in the Portuguese population. *J. Neurol* 2003;250(6):661-667.
- (25) Haltia M. The neuronal ceroid-lipofuscinoses: From past to present. *Biochimica et Biophysica Acta* 2006;1762:850-856.

-
- (26) Palmer D, Fearnley I, Walker J, Hall N, Lake B, Wolfe L et al. Mitochondrial ATP synthase subunit c storage in the ceroid-lipofuscinoses (Batten Disease). *Am. J. Med. Genet* 1992;42:561-567.
- (27) Tyynelä J, Palmer D, Baumann M, Haltia M. Storage of saposins A and D in infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis. *FEBS Lett* 1993;330:8-12.
- (28) M Ellender B Lake, H Goebel, J Rapola, M Haltia, S Carpenter. Definitions of the ultrastructural patterns found in NCL. In: H. H. Goebel S Mole, B.D. Lake, editor. *The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (Batten Disease)*. Amsterdam: IOS Press; 1999. p. 5-15.
- (29) Santavuori P, Haltia M, Rapola J, Raitta C. Infantile type of so-called neuronal ceroid-lipofuscinosis. I. A clinical study of 15 cases. *J Neurol Sci* 1973;18:257-267.
- (30) Jansky J. Dosud nepopsaný prípad familiarni amaurotické idiotie komplikované s hypoplasii mozeckovou. *Sb Lek* 1908;13:165-196.
- (31) Munroe P, Mitchinson H, O'Rawe A, Anderson J, Boustany R, Lerner T et al. Spectrum of mutations in the Batten disease gene, CNL3. *Am J Hum Genet* 1997;61:310-316.
- (32) Bäckman M, Santavuori P, Åberg L, Aronen E. Psychiatric symptoms of children and adolescents with juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Intellect Disabil Res* 2005;49(1):25-325.
- (33) Berkovic S, Carpenter S, Andermann F, Andermann E, Wolfe L. Kufs' disease: a critical reappraisal. *Brain* 1988;111:27-62.

-
- (34) Goebel H, Braak H. Adult neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Clin. Neuropath* 1989;8:109-119.
- (35) Santavuori P, Rapola J, Sainio K, Raitta C. A variant of Jansky-Bielschowsky disease. *Neuropediatrics* 1982;13:135-141.
- (36) Santavuori P, Rapola J, Nuutila A, Raininko R, Lappi M, Launes J, Herva R et al. The spectrum of Jansky-Bielschowsky disease. *Neuropediatrics* 1991;22:92-96.
- (37) Goebel H, Mole S, Lake B. The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (Batten Disease). IOS Press 1999; 4:58-60.
- (38) Lake B, Cavanagh N. Early juvenile Batten's disease - a recognizable subgroup distinct from other forms of Batten disease. *J Neurol Sci* 1978;36:265-271.
- (39) Topcu M, Tan H, Yalnizoglu D, Usubutun A, Saatci I, Aynaci M et al. Evaluation of 36 patients from Turkey with neuronal ceroid lipofuscinosis: clinical, neurophysiological, neuroradiological and histopathologic studies. *Turk. J. Pediat* 2004;46:1-10.
- (40) Hirvasniemi A, Herrala P, Leisti J. Northern epilepsy syndrome: Clinical course and the effect of medication on seizures. *Epilepsia* 1995;36:792-797.
- (41) Herva R, Tyynelä J, Hirvasniemi A, Syrjäkallio-Ylitalo M, Haltia M. Northern Epilepsy: A novel form of neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Brain Pathol* 2000;10:215-222.

- (42) Norman R, Wood N. Congenital form of amaurotic family idiocy. *J Neurol Psychiat* 1941;4:175-190.
- (43) Kohlschutter A, Lake B. NCL variants without genetic assignment. In: Goebel H, Mole S, Lake B, editor. *The neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease)*. Amsterdam: IOS Press; 1999. p.125-126.
- (44) Barkhof F, Gieselmann V, Nijeholt G. Neuronal ceroid lipofuscinosis. In Knaap M, Valk J, editor. *Magnetic resonance of myelination and myelin disorders*. 3 ed. New York: Springer; 2005. p.137-146.
- (45) Zeman W. *The Dissection of a Degenerative Disease*. American Elsevier Publishing Co 1975:1-12.
- (46) Palmer D, Martinus R, Cooper S, Midwinter G, Reid J, Jolly R. The Major lipopigment protein and the lipid binding subunit of mitochondrial ATP synthase have the same NH₂-terminal sequence. *J. Biol. Chem* 1989;264:5736-5740.
- (47) Walkley S, March P, Schroeder C, Wurzelmann S, Jolly R. Pathogenesis of brain dysfunction in Batten disease. *Am J Med Genet* 1995;57(2):196-203.
- (48) Mitchison H, Lim M, Cooper J. Selectivity and types of cell death in the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Brain Pathol* 2004;14(1):86-96.
- (49) The International Batten Disease Consortium. Isolation of a novel gene underlying Batten disease, CNL3. *Cell* 1995;82:949-957.
- (50) Mole S. The genetic spectrum of human neuronal ceroid-lipofuscinoses. *Brain Pathol* 2004;14(1):70-76.

- (51) Ramirez D, Rothberg P, Pearce D. Another disorder finds its gene. *Brain* 2006;129(6):1353-1356.
- (52) Pontikis C, Cella C, Parihar N, Lim M, Chakrabarti S, Mitchison H et al. Late onset neurodegeneration in the CLN3 - mouse model of juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis is preceded by low level glial activation. *Brain Research* 2004:231-242.
- (53) Ramirez D, Chattopadhyay S, Curran T, Wasserfall C, Pritchard L, Schatz D et al. Autoimmunity to glutamic acid decarboxylase in the neurodegenerative disorder Batten Disease. *Neurology* 2005;64(4):743-745.
- (54) Hätönen T, Laakso M, Heiskala H, Alila-Johansson A, Sainio K, Santavuori P. Bright light suppresses melatonin in blind patients with neuronal ceroid-lipofuscinoses. *Neurology* 1998;50(5):1445-1450.
- (55) Boustany R. Neurology of the neuronal ceroid-lipofuscinosis: Late infantile and juvenile types. *Am J Med Genet* 1992;42:533-535.
- (56) Weimer J, Custer A, Benedict J, Alexander N, Kingsley E, Federoff H et al. Visual deficits in a mouse model of Batten disease are the result of optic nerve degeneration and loss of dorsal lateral geniculate thalamic neurons. *Neurobiology of Disease* 2006;22(2):284-293.
- (57) Wilkinson M. Ceroid Lipofuscinosis, neuronal 3, Juvenile-Batten disease: case report and literature review. *Optometry* 2001;72(11):722-728.

-
- (58) Samuel F. Progressive Myoclonus Epilepsies. *Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy* 2000(17):233-242.
- (59) Hoffman I, Kohlscautter A, Santavuori P, Gottlob, Goebel H, Lake B et al. CNL3, Juvenil NCL. In: Goebel H, Mole S, Lake B, editor. *The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (Batten Disease)*. Amsterdam: IOS Press; 1999. p.139.
- (60) Boustany R, Filipek P. Depression and dementia in teenagers with batten disease. *J Inherit Metab Dis* 1993(16):252-255.
- (61) Adams H, Kwon J, Marshall F, Blicek E, Pearce D, Mink J et al. Neuropsychological Symptoms of Juvenile-Onset Batten Disease: Experiences From 2 Studies. *J Child Neurol* 2007;22(5):621-627.
- (62) Adams H, Blicek E, Mink J, Marshall F, Kwon J, Dure L et al. Standardized assessment of behavior and adaptive living skills in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Dev Med Child Neurol* 2006;48(4):259-264.
- (63) Lovel R, Reiss A. Dual diagnosis: psychiatric disorders in developmental disabilities. *Pediatr Clin N Am* 1993;40:579-592.
- (64) Boustany R. Neurology of the neuronal ceroid-lipofuscinosis: Late infantile and juvenile types. *Am J Med Genet* 1992;42:533-535.
- (65) Lamminranta S, Åberg L, Autti T, Moren R, Laine T, Kaukoranta J et al. Neuropsychological test battery in the follow-up of patients with juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Intellect Disabil Res* 2001;45(1):8-17.

- (66) Goebel H, Kohischütter. A. Dementia in the neuronal ceroid-lipofuscinoses. In: Tolnay M, Alphonse Probst, editor. Neuropathology and genetics of dementia. *Advances in Experimental Medicine and Biology*; 2001. p.212-213.
- (67) Kirveskari E, Partinen M, Salmi T, Sainio K, Telakivi T, Hämäläinen M et al. Sleep alterations in juvenile neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Pediatr Neurol* 2000;22(5):347-354.
- (68) Heikkilä E, Hätönen T, Telakivi T, Laakso M, Heiskala H, Salmi T et al. Circadian rhythm studies in neuronal ceroid-lipofuscinosis (NCL). *Am J Med Genet* 1995;57(2):229-234.
- (69) Åberg L, Tiitinen A, Autti T, Kivisaari L, Santavuori P. Hyperandrogenism in girls with juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2002;6(4):199-205.
- (70) Åberg L. Juvenile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis; brain-related symptoms and their treatment; 2001.
- (71) Vainiopää L, Rättyä J, Knip M, Tapanainen J, Pakarinen A, Lanning P et al. valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurology* 1999;45:444-450.
- (72) Järvella I, Autti T, Lamminranta S, Åberg L, Raininko R, Santavuoti P. Clinical and magnetic resonance imaging findings in Batten Disease: analysis of the major mutation (1.02kb deletion). *Ann Neurol* 1997;42:799-802.
- (73) Åberg L, Liewendahl K, Nikkinen P, Autti T, Rinne J, Santavuori P. Decreased striatal dopamine transporter density in JNCL patients with parkinsonian symptoms. *Neurology* 2000;54:1069-1074.

- (74) Hofman I, Van A, Dingemans K, Becker A. Cardiac pathology in neuronal ceroid lipofuscinoses - a clinicopathologic correlation in three patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2001;5:213-217.
- (75) Gillis W, Bennett M, Galloway J. Lipid abnormalities in Batten's disease. *J Inher Metab Dis* 1987;10:329-332.
- (76) Bennett M, Galloway J, Cartwright I, Gillis W, Hosking G. Decreased erythrocyte and platelet phospholipids and fatty acids in juvenile neuronal ceroid-lipofuscinosis (Batten's disease). *Neuropediatrics* 1990;21:202-205.
- (77) Bennet M, Poirier S, Chern L, Gayton A, Hosking G, Le N et al. Juvenile Neuronal Ceroid-Lipofuscinosis: Characterization of the Dyslipoproteinaemia and Demonstration of Membrane Phospholipid and Phospholipid-Dependent Signal Transduction Abnormalities in Cultured Skin Fibroblasts. *J. Inher. Metab. Dis* 1993;16:308-311.
- (78) Spalton, D; Taylor, D; Sanders M. Juvenile Batten's Disease: an ophthalmological assessment of 26 patients. *Brit. J. Ophthal* 1980;64:726-732.
- (79) Collins J; Holder G; Herbert H; Adams G. Batten disease: features to facilitate the early diagnosis. *British journal of ophthalmology* 2006;90(9):1119-1124.
- (80) Friede RL. In: *Developmental neuropathology*. New York: Springer-Verlag; 1975. p. 408-423.
- (81) Valavanis A, Friede R, Schubiger O, Hayek J. Computed Tomography in Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *Neuroradiology* 1980;19:35-38.

- (82) D'Incerti L. MRI in neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurol. Sci* 2000;21(3):71-73.
- (83) Autti T, Raininko R, Vanhanen S, Santavuori P. MRI of neuronal ceroid lipofuscinosis. I. Cranial MRI of 30 patients with juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neuroradiology* 1996;38:476-482.
- (84) Autti T, Raininko R, Santavuori P, Vanhanen S, Poutanen V, Haltia M. MRI of neuronal ceroid lipofuscinosis. II. Post-mortem MRI and histopathological study of the brain in 16 cases of neuronal ceroid lipofuscinosis of juvenile or late infantile type. *Neuroradiology* 1997;39:371-377.
- (85) Liewendahl K, Vanhanen S, Heiskala H, Raininko R, Nikkinen P, Launes J et al. Brain perfusion SPECT abnormalities in neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neuropediatrics* 1997;28(1):71-73.
- (86) Launes J, Heiskala H, Nikken P, Sanatavuori P. Brain perfusion SPECT in juvenile neuronal ceroid neuronal lipofuscinosis. *Neuropediatrics* 1996;27:84-87.
- (87) Sayit E, Yorulmaz I, Bekis R, Kaya G, Gumuser F, Dirik E et al. Comparison of brain perfusion SPECT and MRI findings in children with neuronal ceroid-lipofuscinosis and in their families. *Ann Nucl Med* 2002;16(3):201-206.
- (88) Ruottinen H, Rinne J, Haaparanta M, Solin O, Bergman J, Oikonen V et al. [18F]fluorodopa PET shows striatal dopaminergic dysfunction in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62(6):622-625.

-
- (89) Philippart M, Messa C, Chugani H. Distinctive patterns of cerebral glucose utilization. *Brain* 1994;117(5):1085-1092.
- (90) Brockman K, Pouwels P, Christen H, Frahm J, Hanefeld F. Localised proton magnetic resonance spectroscopy of cerebral metabolic disturbances in children with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neuropediatrics* 1996;27: 242-248.
- (91) Sainio K. Neurophysiological findings in neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neuropediatrics* 1997;28:70.
- (92) Pampiglione G, Messa C, Chugani H. So-called neuronal ceroid lipofuscinosis. Neurophysiological studies in 60 children. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:323-333.
- (93) Larsen A, Sainio K, Åberg L, Santavuori P. Electroencephalography in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis: visual and quantitative analysis. *Eur J Paed Neurol* 2001;5:179-183.
- (94) Harden A, Pampiglione G, Picton-Robinson N. Electroretinogram and visual evoked response in a form of "neuronal" lipidosis" with EEG features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973;36:61-67.
- (95) Eksandh L, Ponjavic V, Munroe P, Eiberg H, Uvebrant P, Ehinger B et al. Full-field ERG in patients with Batten/Spielmeyer-Vogt disease caused by mutations in the CLN3 gene. *Ophthalmic Genet* 2000;21(2):69-77.
- (96) Weleber R. The dystrophic retina in multisystem disorders: the electroretinogram in neuronal ceroid lipofuscinoses. *Eye* 1998;12(3b):580-590.

-
- (97) Kohlschütter A, Gardiner RM, Goebel HH. Human forms of neuronal ceróide-lipofuscinosis (Batten Disease): Consensus on diagnostic criteria. *J Inherited Metab Dis* 1993;16: 241-244.
- (98) Schmitt B, Thun H, Molinari L, Superti F, Boltshauser E. Somatosensory evoked potentials with high cortical amplitudes: Clinical data in 31 children. *Neuropediatrics* 1994;25:78-84.
- (99) Harden A, Pampiglione G. Neurophysiological studies (EEG/ERG/VEP/SEP) in 88 children with so-called neuronal ceroid lipofuscinosis. In: Armstrong D, Koppang N, Rider JA editor. *Ceroid-lipofuscinosis (Batten Disease)*. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press; 1982. p. 61-68.
- (100) Halliday A. The electrophysiological study of myoclonus in man. *Brain* 1967;90: 241-284.
- (101) Lauronen L, Erika H, Autti T, Sainio K, Huttunen J, Aronen H et al. Somatosensory Evoked Magnetic Fields From Primary Sensorimotor Cortex in Juvenile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *J Child Neurol* 1997;12:355-360.
- (102) Rapola J, Salonen P, Santavuori P. Prenatal Diagnosis of Infantile Neuronal Ceroid-lipofuscinosis, INCL: Morphological Aspects. *J. Inher. Metab. Dis* 1993;16:349-352.
- (103) Rapola J, Santavuori P, Savilahti E. Suction biopsy of rectal mucosa in the diagnosis of infantile and juvenile types of neuronal ceroid lipofuscinosis. *Hum Pathol* 1984;15:352-360.

- (104) Carpenter S, Karpati G, Andermann F, Jacob J, Andreman E. The ultrastructural characteristics of the abnormal cytosomes in Batten's disease. *Brain* 1977;100:137-156.
- (105) Goebel H, Sharp J. The Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses. *Recent Advances. Brain Pathol* 1998;8(1):151-162.
- (106) Lauronen L, Munroe P, Järvelä I, Autti T, Mitchison H, O'Rawe A et al. Delayed classic and protracted phenotypes of compound heterozygous juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology* 1999;52:360-365.
- (107) Kwon J, Rothberg P, Lemanc A, Weimerd J, Minka J, Pearce D. Novel CLN3 mutation predicted to cause complete loss of protein function does not modify the classical JNCL phenotype. *Neurosci Lett* 2005;387(2):111-114.
- (108) Järvelä I, Mitchison H, Munroe P, O'Rawe A, Mole S, Syvanen A. Rapid diagnostic test for the major mutation underlying Batten Disease. *J. Med. Genet* 1996;33:1041-1042.
- (109) Zhong N, Wisniewski K, Ju W, Moroziewicz D, McLendon A, Jenkins E, Brown W. *Genetic Testing* 2000;4(3):243-248.
- (110) Nogueira M. *Necessidades da família no cuidar: papel do enfermeiro*. Porto: Universidade do Porto; 2003.
- (111) Moreira I. *O doente terminal em contexto familiar: uma análise da experiência de cuidar vivenciada pela família*. Porto: Universidade do Porto; 2002.

- (112) Figueiredo M. Necessidade e cuidados de enfermagem das famílias de crianças com doença cardíaca congénita: uma abordagem sistemática da família. Porto: Universidade do Porto; 2002.
- (113) Uvebrant P. The interaction between neurology and education in juvenile Batten disease. In: Department of neurology, neuropsychiatry, child psychiatry and rehabilitation, Queen Silvia Children's hospital, Sahlgrenska University Hospital, SE-41685 Gothenburg, Sweden, editor. First International Education Conference on Batten Disease; 2006 May 3-6; Örebro, Sweden.
- (114) Bills W, Calvert E. The effects of comprehensive behavioral support strategies on behavior problems associated with Batten disease. First International Education Conference on Batten Disease; 2006 May 3-6; Örebro, Sweden.
- (115) Boustany R, Filipek P. Depression and dementia in teenagers with batten disease. *J Inherit Metab Dis* 1993;16:252-255.
- (116) Jakobsson I. Perspectives on education for individuals with Batten disease. First International Education Conference on Batten Disease; 2006 May 3-6; Örebro, Sweden.
- (117) Johnston L. Batten Parent perspectives on the education of individuals with Batten disease Disease Support and Research Association, USA. First International Education Conference on Batten Disease; 2006 May 3-6; Örebro, Sweden.

- (118) Åberg L, Kirveskari E, Santavuori P. Lamotrigine therapy in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Epilepsia* 1999;40(6):796-799.
- (119) Talwar D. Valproate-Associated Acute Pancreatitis in a Child with Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *J Child Neurol* 1994;9:36-37.
- (120) Bäckman M, Åberg L, Aronen E, Santavuori P. New antidepressive and antipsychotic drugs in juvenile neuronal ceroid lipofuscinoses – a pilot study. *European Journal of Paediatric Neurology* 2001;5(A):163-166.
- (121) Vercammen L, Buyse G, Proost J, Van H. Case Report – Neuroleptic malignant syndrome in juvenile neuronal ceróide lipofuscinosis associated with low-dose risperidone therapy. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:611-612.
- (122) Carney N. Gastrointestinal System. In: *Batten Disease Support and Research Association*; 2002. p. 100-135.
- (123) Defalque R. Anesthesia for a patient with Kufs' disease. *Anesthesiology* 1990;73:1041–1042.
- (124) Yamada Y, Katsushi D, Shinichi S et al. Anesthetic management for a patient with Jansky-Bielschowsky disease. *Can J Anaesth* 2002;49:81-83.
- (125) Gopalakrishnan S, Sidduiqui S, Mayhew J. Anesthesia in a child with Batten disease. *Pediatr Anaesth* 2004;14:889-892.
- (126) Pereira D, Pereira M, Caldas F. Anesthesia management in neuronal ceroid lipofuscinoses. *Pediatric Anesthesia* 2006;16(3):356-368.

- (127) Bennett M, Gayton A, Rittey C, Hosking G. Juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis: developmental progress after supplementation with polyunsaturated fatty acids. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:630-638.
- (128) Santavuori P, Heiskala H, Westermarck T, Sainio K, Moren R. Experience over 17 years with antioxidant treatment in Spielmeyer-Sjögren disease. *Am J Med Genet* 1988;5:265-274.
- (129) Griffin J, Muller D, Woograsingh R, Jowatt V, Hindmarsh A, Nicholson K et al. Vitamin E deficiency and metabolic deficits in neuronal ceroid lipofuscinosis described by bioinformatics. *Physiol Genomics* 2002;11:195-203.
- (130) Kieseier B, Wisniewski K, Park E, Schuller G, Mehta P, Goebel H. Leukocytes in neuronal ceroid lipofuscinosis. *Brain Dev* 1997;19:317-322.
- (131) Katz M, Rice L, Gao C. Dietary carnitine supplements slow disease progression in a putative mouse model for hereditary ceróide-lipofuscinosis. *J. Neurosci. Res* 1997;50:123-132.
- (132) Zeman R, Peng H, Etlinger J. Clenbuterol retards loss of motor function in motor neuron degeneration mice. *Exp Neurol* 2004; 187:460-467.
- (133) Culmsee C, Junker V, Thal S, Kremers W, Maier S, Schneider H et al. Enantio-selective effects of clenbuterol in cultured neurons and astrocytes, and in a mouse model of cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol* 2007;575:57–65.
- (134) Zhang Z, Butler J, Levin S, Wisniewski K, Brooks S, Mukherjee A. Lysosomal ceroid depletion by drugs: therapeutic implications for a hereditary neurodegenerative disease of childhood. *Nat Med* 2001;7:478-484.

- (135) Hobert J, Dawson G. Neuronal ceroid lipofuscinoses therapeutic strategies: past, present and future. *Biochim Biophys Acta* 2006;1762:945-953.
- (136) Pierret C, Morrison J, Kirk M. Treatment of lysosomal storage disorders: Focus on the neuronal ceróide-lipofuscinoses. *Acta Neurobiol* 2008;68:429-442.
- (137) Tanaka R, Komine-Kobayashi M, Mochizuki H, Yamada M, Furuya T, Migita M et al. Migration of enhanced green fluorescent protein expressing bone marrow-derived microglia/macrophage into the mouse brain following permanent focal ischemia. *Neuroscience* 2003;117:531-539.
- (138) Bae J, Han H, Youn D, Carter J, Modo M, Schuchman E et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote neuronal networks with functional synaptic transmission after transplantation into mice with neurodegeneration. *Stem Cells* 2007;25:1307-1316.
- (139) Sostak P, Theil D, Stepp H, Roeber S, Kretzschmar H, Straube A. Detection of bone marrow-derived cells expressing a neural phenotype in the human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66:110-116.
- (140) Pierret C, Spears K, Maruniak J, Kirk M. Neural crest as the source of adult stem cells. *Stem Cells* 2006;15:286-291.
- (141) Lake B, Steward C, Oakhill A, Wilson J, Perham T. Bone marrow transplantation in late infantile Batten disease and juvenile Batten disease. *Neuropediatrics* 1997;28:80-81.

- (142) Rider J, Rider D. Batten Disease Research- where we were – where we are – where we are going. *European Journal of Paediatric Neurology* 2001; 5(A):3-5.
- (143) Bickley L. In: *Bate's Guide Physical examination and history taking*. 8 ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 574.
- (144) Mahoney F, Barthel D. "Functional evaluation: the Barthel Index." *Maryland State Medical Journal* 1965;14:56-61.

ANEXOS

THE BARTHEL INDEX

Patient Name: _____

Rater Name: _____

Date: _____

<u>Activity</u>	<u>Score</u>
-----------------	--------------

FEEDING

0 = unable

5 = needs help cutting, spreading butter, etc., or requires modified diet

10 = independent _____

BATHING

0 = dependent

5 = independent (or in shower) _____

GROOMING

0 = needs to help with personal care

5 = independent face/hair/teeth/shaving (implements provided) _____

DRESSING

0 = dependent

5 = needs help but can do about half unaided

10 = independent (including buttons, zips, laces, etc.) _____

BOWELS

0 = incontinent (or needs to be given enemas)

5 = occasional accident

10 = continent

BLADDER

0 = incontinent, or catheterized and unable to manage alone

5 = occasional accident

10 = continent

TOILET USE

0 = dependent

5 = needs some help, but can do something alone

10 = independent (on and off, dressing, wiping)

TRANSFERS (BED TO CHAIR AND BACK)

0 = unable, no sitting balance

5 = major help (one or two people, physical), can sit

10 = minor help (verbal or physical)

15 = independent

MOBILITY (ON LEVEL SURFACES)

0 = immobile or < 50 yards

5 = wheelchair independent, including corners, > 50 yards

10 = walks with help of one person (verbal or physical) > 50 yards

15 = independent (but may use any aid; for example, stick) > 50 yards

STAIRS

0 = unable

5 = needs help (verbal, physical, carrying aid)

10 = independent

TOTAL (0–100):

Source

Mahoney FI, Barthel D. “Functional evaluation: the Barthel Index.” Maryland State Medical Journal 1965; 14:56-61.