



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPIRITU
SANTO**

**FACULTAD “ENRIQUE ORTEGA MOREIRA” DE CIENCIAS
MÉDICAS**

TEMA DE TESIS:

**CARACTERIZACIÓN DE LA LIPOFUSCINOSIS NEURONAL
CEROIDEA JUVENIL O ENFERMEDAD DE SPIELMEYER-
VOGT-SJOGREN-BATTEN EN LA COMUNIDAD SAN
VICENTE, PROVINCIA DE SANTA ELENA, ECUADOR**

NOMBRE DEL EGRESADO

JUAN PABLO MURILLO ZAMBRANO

NOMBRE DEL TUTOR

DR. JAIME SORIA VITERI

GUAYAQUIL - ECUADOR

2019

INDICE GENERAL

DEDICATORIA.....	2
RECONOCIMIENTO.....	3
1. INTRODUCCION.....	4
1.1. ANTECEDENTES	5
1.2. DESCRIPCION DEL PROBLEMA:	6
1.3. JUSTIFICACIÓN.....	8
1.4. OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS	10
1.4.1. OBJETIVO GENERAL.....	10
1.5. FORMULACIÓN DE PREGUNTA DE INVESTIGACION	10
2. MARCO TEÓRICO O CONCEPTUAL.....	12
CAPITULO III.....	25
3. METODOLOGIA	25
3.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACION.....	25
3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN	25
3.1.2. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	25
3.1.3. DISCUSION.....	25
3.1.4. LUGAR DE INVESTIGACION	25
3.1.5. PERIODO DE INVESTIGACIÓN	25
3.1.6. RECURSOS HUMANOS Y FÍSICOS.....	25
3.2. CONSIDERACIONES BIOÉTICAS.....	26
2.2. MARCO LEGAL.....	57
4. ANEXOS.....	74
5. BIBLIOGRAFÍA	78

DEDICATORIA

Primeramente, a Dios.

Al Dr. Jorge Murillo Acuña, gran guía, padre y ahora colega, fundador del centro oftalmológico Murillo-Visión, por haber sido una inspiración y ejemplo de profesional y por siempre haberme dado su apoyo a lo largo de mi formación y además de la ayuda en la idealización de este proyecto.

A Mayra Zambrano, mi madre la persona más importante en mi vida, quien siempre guio mis pasos y fue mi luz para poder lograr mis objetivos.

A mis hermanos Jorge y Maria Paula por el apoyo incondicional

A la Dra. Pia Simone, mejor amiga, novia y futura colega. Por guiarme en la elaboración de este trabajo, por sacar mi mejor versión y siempre guiarme con su ejemplo, junto a su madre la Dra. Yenny Zambrano.

A mis abuelitos Delcito Zambrano y Yolanda de Zambrano, por siempre estar a mi lado en cada momento especial, por la unión de esta familia y por el apoyo incondicional durante estos años.

**Egresado de Medicina
Juan Pablo Murillo Zambrano**

RECONOCIMIENTO

A la Universidad de Especialidades Espíritu Santo por haberme ofrecido los medios necesarios para mi formación como médico.

Al Dr. Jaime Soria Viteri por haber sido mi tutor durante este proyecto, al igual que por su gran labor y dedicación en este arduo trabajo.

A la Dra. Pryscilla Diaz por toda su gentileza y ayuda prestada durante mis años de formación.

Al Dr. Marc Safran, oftalmólogo del Clay Eye Center de New York, gran amigo, y futuro colega quien me guio y por siempre depositar mi confianza en mí.

Al Dr. Ramiro S. Maldonado jefe del Servicio de Genética oftalmológica de la Universidad de Kentucky.

Al Dr. Nelson Matamoros y al Instituto Oftalmológico Matamoros

A mis profesores de oftalmología Dr. Ortega Maldonado y Dr. Robin Ríos

**Egresado de Medicina
Juan Pablo Murillo Zambrano**

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCION

La Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea (CLN) forma parte de los trastornos de almacenamiento lisosómico de origen hereditario. Esta patología también conocida como Enfermedad de Batten en honor al neurólogo y neuropatólogo británico Frederick Batten (1865-1918) quien fue pionero en la identificación de dos de los catorce tipos de Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea (CLN) que se conocen hasta la actualidad. La Lipofuscinosis neuronal Ceroidea clásica juvenil con mutación genética del CLN3 afecta una proteína lisosomal transmembrana de función desconocida, a edad de inicio de la enfermedad varía entre los 4 y 7 años de edad. Esta patología debuta con pérdida de la agudeza visual insidiosa rápidamente progresiva. Lo cual puede llevar a un paciente con una agudeza visual de 20/20 (agudeza visual sin alteraciones) a una ceguera sensorial. Sin embargo, los pacientes pueden llegar a permanecer con una agudeza visual de movimiento de manos o percepciones luminosas por varios años antes de perder completamente la visión.

1.1. ANTECEDENTES

La comunidad rural de San Vicente está localizada en la provincia de Santa Elena, Ecuador. Conformada por aproximadamente 1200 habitantes y aproximadamente 300 familias. Esta pequeña comunidad rural comercializa productos agrícolas como formas de ingresos financieros. (1)

Las enfermedades de carácter genético aún son poco estudiadas en nuestro medio y entre ellas podemos citar a la enfermedad de Battens o Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea, una rara enfermedad en la cual hay un almacenamiento lisosomal de etiología genética, tiene una incidencia que varía entre el 1 a 7 por cada 100.000 nacidos vivos.(2)

En la última década fueron descritos diferentes mutaciones genéticas que causan la enfermedad, siendo estas CLN1, CLN2, CLN3, CLN5, CLN6 y CLN8, la CLN3 es la más común.(3)

La mutación de CLN3 es la más común y se presenta entre los 4 a 7 años , inicia con pérdida de la agudeza visual debido a una degeneración retinal, seguido por una disminución motora, convulsiones, demencia y muerte prematura.(4)

A nivel mundial, según datos del laboratorio de biología molecular de la Universidad de Londres hasta el año 2015 se reportaron 1436 pacientes con la enfermedad de Batten.(5)

Las enfermedades raras más comunes en el Ecuador por provincias son Ictiosis en Manabí, Microcefalia en Guayas, Síndrome de Laron en Loja, Sordera Congénita en la Amazonia y Mucopolisacáridos en Imbabura.(6)

La paraparesia espástica hereditaria, severa degeneración neuromuscular de brazos y piernas tiene una de las mayores concentraciones mundiales en Zaruma, Portovelo y Piñas.(7)

Según datos de la Alianza por el Derecho y la Protección de la Salud en el Ecuador (Aldesa) en el país se registran aproximadamente 300.000 casos de pacientes con enfermedades raras (ER) cuya incidencia es equilibrada en hombres y mujeres. Uno de cada 1.000 ecuatorianos padecen de alguna enfermedad rara o catastrófica, siendo 80 de cada 100 personas, niños.(8)

En los estudios analizados, hasta el momento en el Ecuador no se encontró casos reportados de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea ni de ningún subtipo. Por lo cual no se reporta prevalencia de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea ni de sus subtipos.

1.2. DESCRIPCION DEL PROBLEMA:

Las enfermedades hereditarias son las más prevalentes durante la infancia, la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea (Enfermedad de Batten) conforman un grupo heterogéneo dentro de las enfermedades hereditarias. Son caracterizadas por presentar almacenamiento lisosómico. La mutación CNL3 la más común.(9)

La edad de presentación de esta enfermedad es a los 6.1 años +/- 1.6 años, la duración de la enfermedad es de 9.0 años +/-4.4. Su diagnóstico es complejo y de difícil acceso en nuestro medio ya que requiere pruebas genéticas las cuales representan altos costos.(10)

Según un estudio realizado en el año 2011 por la agencia internacional para la prevención de ceguera en latino américa, la Universidad de Sao Paulo y Johns Hopkins Carey Business School entre

otras instituciones se concluyó que en aquel año a nivel mundial el gasto con la ceguera alcanzó costos de hasta 7,8 billones de dólares en ciertos países como los Estados Unidos que representan cifras elevadas de dinero por lo cual esto caracteriza a la ceguera como un problema a nivel mundial y el cual es un problema que requiere una atención especial.(11)

El Ecuador tiene datos relevantes sobre enfermedades raras, Quito ha sido citada como la “capital mundial de la microtia” (grave malformación de la oreja), las estadísticas demuestran que este error congénito es seis veces más frecuente en el Ecuador que en el resto de América.(8)

El Ministerio de Salud Pública (MSP) reconoce apenas 106 enfermedades raras (ER), sin embargo fundaciones y estudios registran aproximadamente 400, es decir, no hay un registro oficial completo de estas patologías, lo que conlleva a que muchos pacientes queden sin tratamiento y muchas veces sin diagnóstico formal.(12)

La Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea del subtipo Juvenil es una enfermedad rara y catastrófica de origen congénito, que progresa rápidamente a la ceguera y conlleva a diversas otras complicaciones.(9)

Desde el año 2011 la lista de enfermedades consideradas raras o huérfanas no se ha actualizado en nuestro país. Estudiosos recomiendan una actualización mínima a cada 2 años.(8)

En el Ecuador no hay estudios realizados sobre la enfermedad de Battens, sus estadísticas son del 0% esto está justificado por el gran desconocimiento médico, social y psicológico sobre la enfermedad. Es de gran importancia establecer sus características clínicas, formas de presentación, manejo, soporte y posible tratamiento paliativo; en especial

porque también causa ceguera produciendo una carga económica y social en esta comunidad.

Se estima que 50% de las enfermedades raras sean diagnosticadas tardíamente y en su mayoría son crónicas, progresivas, degenerativas y sin una cura eficaz existente. Alteran directamente la calidad de vida de las personas, que como desenlace terminan por perder la autonomía en realizar actividades cotidianas sencillas.(8)

A nivel mundial existen cerca de 6 a 8 mil tipos de enfermedades raras aproximadamente. El 30% de las personas afectadas mueren antes de los 5 años de edad y el 80% tienen un origen genético según la Organización Mundial de la Salud (OMS).(13)

1.3. JUSTIFICACIÓN

Hay necesidad en nuestro país de conocer la prevalencia y las características de patologías no tan comunes pero existentes en nuestro medio, conocidas como patologías catastróficas.

Este síndrome a pesar de ser raro, tiene una prevalencia relevante en la población de San Vicente, Santa Elena lo cual está influenciado por una elevada tasa de consanguinidad, la cual está relacionada con este síndrome. Al tener un conocimiento más detallado de este tipo de enfermedades podemos mejorar la calidad de vida de estos pacientes en su entorno familiar, social e incentivar a los médicos a interesarse por el estudio de patologías catastróficas de difícil diagnóstico.(14)

Según Eurordis (Rare Disease Europe), las enfermedades raras son clasificadas siguiendo 4 factores principales: incidencia, rareza, gravedad e diversidad.(8)

El concepto de Enfermedad Rara (ER), según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es aquella que afecta hasta 65 en cada 100 mil individuos lo que corresponde respectivamente a 1,3 para cada 2 mil personas.(13)

Según la OMS las enfermedades raras están caracterizadas por una amplia diversidad de señales e síntomas y varían no solo de enfermedad para enfermedad sino de paciente para paciente acometido por la misma condición.(13)

El Ministerio de Salud Pública del Ecuador, estableció una lista de prioridades a investigar subdivididas por diversas áreas. En las cuales están incluidas las enfermedades congénitas, raras, genéticas y cromosómicas, siendo la Lipofuscinosis Neuronal Ceroida juvenil (Enfermedad de Batten) parte del grupo de síndromes cromosómicos y a la línea de discapacidad intelectual genética por lo tanto es de gran importancia para nuestro medio.(12)

Finalmente los temas científicos y de investigación deben estar enfocadas al Plan del Buen Vivir estipuladas en las reformas de educación superior, el cual su enfoque es mejorar la calidad de vida de la población.(12)

1.4. OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS

1.4.1. OBJETIVO GENERAL

1. Caracterizar clínicamente la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Juvenil o Enfermedad de Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten en pacientes de la comunidad San Vicente.
2. Determinar características neurológicas de los pacientes con Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Juvenil de la comunidad de San Vicente.
3. Determinar cambios retinianos de los pacientes con Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Juvenil de la comunidad de San Vicente.
4. Identificar el gen asociado a esta patología en los pacientes con Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Juvenil de la comunidad de San Vicente.
5. Identificar dificultades y obstáculos presentados durante la patología.

1.5. FORMULACIÓN DE PREGUNTA DE INVESTIGACION

1. ¿Cuáles son las características clínicas y demográficas de los pacientes con Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Juvenil de la comunidad de San Vicente?
2. ¿Cuáles son las características neurológicas de los pacientes con Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Juvenil de la comunidad de San Vicente?
3. ¿Qué cambios retinianos estuvieron presentes en los retinogramas de los pacientes con Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Juvenil de la comunidad de San Vicente?

4. ¿Cuál es el gen asociado a esta patología presente en los pacientes con Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Juvenil de la comunidad de San Vicente?
5. ¿Qué dificultades presentaron los pacientes durante su patología?

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO O CONCEPTUAL

2.1. LA LIPOFUCINOSIS NEURONAL CEROIDEA EN EL CAMPO DE LA SALUD

La Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea (CLN) forma parte de los trastornos de almacenamiento lisosómico de origen hereditario. Esta patología también conocida como Enfermedad de Batten en honor al neurólogo y neuropatólogo británico Frederick Batten (1865-1918) quien fue pionero en la identificación de dos de los catorce tipos de Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea (CLN) que se conocen hasta la actualidad. La prevalencia a nivel mundial de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea son de 1:67 000 en Italia y Alemania y de 1:14000 en Islandia respectivamente.(15)

Gran cantidad de las Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea (CLN) son de herencia autosómica recesiva. El gen mutado será el gen recesivo y el otro gen corresponde al normal que es el dominante, por ende, la salud rara vez se ve afectada en estos pacientes. Las Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea (CLN) se pueden presentar en distintas edades desde congénitas, infantil, tardía infantil, juvenil, adulta o incluso tardía.(16)

La primera descripción de la Enfermedad de Batten fue realizada en el año 1826 sin embargo después de un siglo fueron realizadas publicaciones en las que se la llamaba de “idiotez familiar amaurotica”. En 1969 Zeman y Dyken realizaron una introducción más detallada y específica sobre la patología.(17)

Luego de lo realizado por Zeman y Dyken quienes utilizaron por primera vez el nombre de “Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea” (CLN) se concluyó que esta enfermedad puede

presentar heterogeneidad genética lo cual significa que si la mutación ocurre en otro gen, se obtienen como resultado fenotipos de la enfermedad con una clínica muy similar, heterogeneidad alélica comprenden mutaciones distintas en el mismo gen, resultando en una enfermedad con clínica muy diferente y puede llegar a ser fenotípicamente heterogénea lo que significa que la mutación en el mismo gen de la enfermedad , da como resultado diferentes síntomas y progresión de la enfermedad.(18)

Por ende, obtenemos las diferentes mutaciones conocidas hasta la actualidad, son catorce desde CLN1 hasta la CLN14. Destacándose por su mayor importancia las CLN1 hasta CLN8 y CLN10.(19)

2.2. CLN1

La Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea subtipo 1 (CLN1) se caracteriza por tener su mutación en el gen CLN1, esta mutación desencadena una Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Clásica, su inicio se presenta en la infancia. Ocurre la afectación de la proteína palmitoil-tioesteraza1, esta mutación produce cambios en etapas tempranas. En los primeros 6 a 24 meses de edad debutando con un rápido deterioro psicomotor, acompañado de ataxia, mioclonía, convulsiones y falla de la agudeza visual.(20)

En etapas avanzadas los pacientes pueden llegar a estados vegetativos. La pérdida de la agudeza visual ocurre en etapas tempranas, más común a los 2 años edad, cuando ocurren cambios retinianos que se caracterizados por atrofia óptica, en ausencia de agregación pigmentaria. La pérdida de la agudeza visual va acompañada de atrofia cerebral generalizada.(21)

Otras mutaciones del mismo gen (CLN1) puede originar la enfermedad en edades más avanzadas aproximadamente a los 40

años y en estos casos la patología tiene un mejor pronóstico cuanto a expectativa de vida y gravedad de presentación de síntomas. En estudios anteriores han sido reportados casos de CLN1 que iniciaron después de los 18 años con deterioro cognitivo, depresión, parkinsonismo y pérdida de la agudeza visual.(22)

2.3. CLN2

Esta clase de Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea se caracteriza por ser la forma tardía de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea clásica de inicio infantil que corresponde a la Lipofuscinosis neuronal Ceroidea tipo 1, el gen alterado en este caso corresponde al CLN2 y la proteína afectada es la tripeptidil-peptidasa 1. Más homogénea que la CLN1. Su inicio fluctúa entre el primer al cuarto año de vida, incluso se han reportado casos de inicio a los 6 años de edad.(23)

Se caracteriza por un regresión psicomotriz que se presenta al segundo año de edad, acompañado por epilepsias refractarias al tratamiento que se presentan entre los 2 a 4 años de edad.(24)

Existe una disminución de la agudeza visual progresiva alcanzando la ceguera, su deterioro a nivel ocular es más específico en la mácula. Sin embargo, es menos llamativo debido a que existe un gran deterioro cognitivo simultáneo.(25)

El electro-retinograma y los potenciales evocados visuales son anormales. Cuando la patología se presenta a los cuatro años o posterior a edad, posee un curso más leve y sus epilepsias son menos prominentes.(26)

2.4. CLN4

Es una mutación del Gen DNAJC5, este es encargado de codificar una proteína de la cadena de cisteína, también conocida

como enfermedad de Parry, su nombre es en honor a la familia donde fue descubierta por primera vez.(27)

La CLN4 es la única enfermedad autosómica dominante. Los inicios de los síntomas son a partir de los 30 años de edad y debutan con ataxia, demencia progresiva, convulsiones y mioclonía. En la CLN4 no se han reportado casos de pérdida de agudeza visual.(28)

2.5. CLN5

Es una mutación en la proteína CLN5, una glicoproteína lisosomal cuya función aún es desconocida. Esta enfermedad corresponde a una aparición tardía de la Lipofuscinosis neuronal Ceroidea infantil (CLN1) también conocida como “variante finlandesa” debido a que la descripción fue realizada en Finlandia.(29) (30)

Tiene un inicio entre los 4 a 17 años de edad con una media de inicio entre los 5 y 6 años de edad.(31) La enfermedad debuta con una es disminución de la agudeza visual que progresa a ceguera, regresión psicomotriz, epilepsia y ataxia.(32)

2.6. CLN6

La proteína CLN6 es una proteína transmembrana de función aún desconocida, esta mutación es la responsable de la enfermedad de Kufs y CLN6, La edad de aparición de esta enfermedad fluctúa entre los 1.6 hasta los 8 años de edad.(33) Debuta con convulsiones, seguido de pérdida de agudeza visual hasta la ceguera, retraso del desarrollo motor y ataxia.(34)

Se han descrito que en más del 60% de los pacientes, las convulsiones se inician antes de los 5 años de edad y que la pérdida

de visión ocurre tempranamente en la mitad de los pacientes con la variante de CLN6. (35) (36)

El deterioro de estos pacientes es rápidamente progresivo y el óbito ocurre a temprana edad, entre los 6 a 12 años de edad.(37) La enfermedad de Kufs anteriormente era atribuida a la mutación CLN4 y luego se rectificó y se concluyó que las alteraciones pertenecían al gen CLN6.(38)

2.7. CLN7

Producido por la mutación del gen MFSD8, el mismo altera una proteína de membrana lisosomal parte de la familia de las proteínas transportadoras.(39) Es una variante de la Lipofuscinosis neuronal Ceroida infantil tardía (CLN2).(40)

La enfermedad debuta entre los 2 a 7 años de edad, generalmente hay pérdida de la agudeza visual que progresa a ceguera. La clínica se basa en convulsiones, deterioro motor y demencia.(41, 42)

2.8. CLN8

La mutación de este gen afecta a una proteína transmembrana del retículo endoplasmático celular, su función aún es desconocida.(43)

Esta mutación genética da origen a dos subtipos de enfermedad, la variante de la latente infantil con inicio entre 5 a 10 años de edad en el cual se presentan disminución de agudeza visual con progresión a ceguera, convulsiones y progresivo deterioro motor y cognitivo.(44, 45)

La otra variante es conocida como “epilepsia del norte”, caracterizada por convulsiones, deterioro cognitivo y motor, con ausencia de pérdida de agudeza visual.(46)

2.9. CLN10

Representa la forma más letal de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea, se caracteriza por una alteración en el gen catepsina d de la proteasa aspártica lisosómica. Es de aparición neonatal. Caracterizada por microcefalia debido a una atrofia cerebral, ausencia de reflejos neonatales e insuficiencia respiratoria. La sobrevida de estos pacientes es de pocos días.(47, 48)

2.10. CLN3 O LIPOFUSCINOSIS NEURONAL CEROIDEA JUVENIL

La Lipofuscinosis neuronal Ceroidea clásica juvenil con mutación genética del CLN3 afecta una proteína lisosomal transmembrana de función desconocida, a edad de inicio de la enfermedad varía entre los 4 y 7 años de edad. Esta patología debuta con pérdida de la agudeza visual insidiosa rápidamente progresiva. Lo cual puede llevar a un paciente con una agudeza visual de 20/20 (agudeza visual sin alteraciones) a una ceguera sensorial. Sin embargo, los pacientes pueden llegar a permanecer con una agudeza visual de movimiento de manos o percepciones luminosas por varios años antes de perder completamente la visión.(49)

La primeras alteraciones en el examen oftalmológico están caracterizadas por cambios maculares y en el transcurso de la patología aparecen degeneraciones pan retíneas, tales como pigmentación en la periferia de la retina, atenuación vascular y palidez del nervio óptico.(50)

Posterior a la pérdida de agudeza visual se inicia una etapa de problemas en la conducta entre los 8 y 10 años de edad, seguido por convulsiones entre los 10 y 12 años. En esta mutación genética (CLN3) los pacientes de sexo femenino presentan una pérdida de agudeza visual tardía, sin embargo, su progresión es más rápida en comparación los de sexo masculino.(51)

Se han reportado casos en pacientes con más de 10 años de edad con disartria severa, parálisis de músculos de la boca, lengua, laringe y cuerdas vocales.(52, 53)

2.10.1. CAUSAS DE LA LIPOFUSCINOSIS NEURONAL CEROIDEA JUVENIL

Esta enfermedad surge por una interrupción o una mutación en su gen, localizado en el cromosoma 16, más específico a nivel del brazo corto. La función de la proteína afectada aún es desconocida. La alteración exacta del cromosoma 16 es la 16p12.1 con alteración en la banda 12.1 del brazo corto correspondiente del cromosoma 16.(54)

Se sospecha que las alteraciones en este cromosoma producen una alteración a nivel celular, lo que lleva como consecuencia la inhibición de la degradación de grasas y azúcares de manera correcta. El acumulo de estos productos predispone a las formaciones de los lipopigmentos en diferentes tejidos como nervios y principalmente el tejido cerebral.(55)

La adquisición de esta enfermedad ocurre de forma hereditaria autosómica recesiva, esto quiere decir que el individuo con la enfermedad heredo dos copias del gen anormal, heredados uno de cada padre.(56)

Cuando hay consanguinidad entre los padres, aumenta el riesgo de que ambos padres tengan el gen alterado y lo vayan a dar como herencia a sus hijos. Teniendo un hijo con trastorno genético recesivo.(57)

2.10.2. DIAGNOSTICO DE LA LIPOFUSCINOSIS NEURONAL CEROIDEA

El diagnóstico de la CLN3 juvenil se basa en una evaluación clínica completa, historia clínica detallada, identificación de las características clínicas y pruebas que incluyen microscopía, exámenes histoquímicos con biopsia, electro-retinograma y estudios genéticos.(58)

Se realiza biopsia de piel donde se detectan acumulaciones anormales de depósitos específicamente de lipopigmentos, los mismos están presentes en otros tejidos. Sin embargo se da preferencia a la biopsia de piel por ser el medio menos invasivo.(59)

Cuanto, a exámenes de imágenes, la resonancia magnética como medio de diagnóstico inicial no es tan exacta siendo normal dentro de los primeros 10 años. A los 14 años de edad se pueden encontrar por este método diagnóstico atrofas cerebrales y cerebelosas.(60)

La electrorretinografía es un examen que medirá la respuesta eléctrica de la retina al estar en contacto con percepciones luminosas. La retina al recibir un potencial visual evocado no realizará ningún estímulo, por ende esta retina está sufriendo una degeneración pigmentaria progresiva o una anomalía a nivel del nervio óptico.(61)

2.10.3. DIAGNOSTICO OFTALMOLOGICO

Esta mutación genética debuta con una pérdida de agudeza visual la cual se presenta entre los 4 y 7 años, tiene una progresión de pocos años hasta alcanzar la ceguera. Los síntomas iniciales a nivel de retina son sutiles, al electro-retinograma se observa un retinograma disminuido.(5)

2.10.4. GENETICA

Luego de la sospecha por medio de las características clínicas y evolución característica, por medio de exámenes genéticos sanguíneos pueden demostrar la confirmación de la mutación CLN3. La mayoría de estos pacientes van a ser homocigotos, mientras el resto serán heterocigotos.(62, 63)

2.10.5. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

En la Lipofuscinosis Neuronal Ceroida juvenil se inicia con pérdida de agudeza visual rápidamente progresiva a nivel central lo que culmina en una ceguera total dentro de 2 a 4 años, se puede considerar una retinitis pigmentosa, pero a diferencia de la CLN juvenil, la retinitis pigmentosa se caracteriza por pérdida de agudeza visual periférica y esta pérdida de la agudeza visual es lentamente progresiva durante décadas.(5)

2.10.6. TRATAMIENTO

El tratamiento se enfoca sobre la sintomatología que presenta cada paciente, los tratamientos deben ser manejados por un grupo de especialistas distintos con el objetivo de complementarse mutuamente. El tratamiento debe estar encabezado por un oftalmólogo y un neurólogo para que trabajen de forma sistemática en el tratamiento correcto para el paciente afectado.(64)

La terapia es sintomática y de soporte, se basa en tratar los síntomas que comienzan aparecer en los pacientes. El objetivo del tratamiento es prevenir, reducir y controlar los síntomas relacionados con la enfermedad para de esta forma mejorar la calidad de vida de los pacientes.(65)

Una intervención a tiempo de los síntomas es de gran importancia para el desarrollo de la vida del paciente, de esta forma podremos hacer que estos alcancen su potencial, recibiendo ayuda especializada, apoyo social especial y direccionado a este tipo de patología. Además de ofrecer un mejor soporte en el ambiente familiar, social y psicológico.(66, 67)

2.11. ELECTRORETINOGRAMA

Un electro-retinograma se encarga de valorar el funcionamiento de la retina ante situaciones de mucha luz y de poca luz. El mismo que es representado de forma gráfica donde se establece la respuesta de la retina ante un estímulo. La respuesta de la retina depende mucho del tipo de estímulo que sea aplicado, dependiendo de cuál sea el estímulo se obtendrá información de la retina total o de algún sector específico.(68)

Para realizar la prueba serán colocados dos electrodos debajo de los ojos y otros dos electrodos en la porción del vértice del ojo en piel. Se coloca al paciente frente a la fuente de luz del equipo con el cual va a realizar fotografías con estímulos de luz. Existen 3 tipos de Electro-retinograma, dentro de los cuales el más importante y de mayor utilidad es el electro-retinograma flash o Ganzfeld. El mismo que realiza estímulos de una fuente de luz que varían en la intensidad, las cuales activaran la retina de manera global o parcial, para así poder estudiar la retina sus conos y bastones de forma

independiente o de forma conjunta. El electro-retinograma flash se puede realizar en condiciones escotópicas o fototrópicas.(68)

En condiciones escotópicas se prepara al paciente adaptándolo a la oscuridad por al menos 20 min para luego con los impulsos nerviosos los cuales varían de 0,01 a 3 cds.m² evaluar la respuesta de solo bastones o de bastones-conos. Este es útil en la valoración de distrofias con afectación en los bastones, nictalopías, retinitis pigmentaria, ceguera nocturna estacional entre otras patologías que se caracterizan por dificultad para adaptarse a la oscuridad. En otras condiciones escotópicas brindaran información de la retina y sus capas medias, las cuales son de utilidad en alteraciones vasculares.(68)

El electro-retinograma flash en condiciones fototrópicas se realiza luego de la adaptación a la luz durante 10 minutos. El mismo que nos va a dar información acerca del funcionamiento de los conos y células bipolares de la retina, bloqueando la respuesta de los bastones. Su uso es de gran importancia para el análisis de distrofias exclusivas de conos o distrofias de conos-bastones o bastones-conos. Para la correcta exploración del electro-retinograma flash ya sea en condiciones fototrópicas o escotópicas debe estar con una correcta y máxima dilatación pupilar.(68)

2.12. RETINA

La retina proviene del latín "*rete*" el cual significa red, debido al Dr. Herofilo de Caledonia quien fue el primero en describirla con un aspecto característico a una pequeña red. La retina la cual es la capa más interna del globo ocular se encarga de transformar el impulso luminoso que llega en impulso nervioso el cual llega hacia el cerebro por medio del nervio óptico. La luz debe atravesar

estructuras como la córnea, pupila y el cristalino para al final llegar a la retina, si uno de estos medios esta opaco, dificultara el impulso luminoso.(69)

Macroscópicamente la retina se encuentra formada por células nerviosas las cuales viajan hacia el cerebro por medio del nervio óptico. Debido a esto su distribución anatómica de fondo de ojo está conformada por papila óptica, arteria y vena de la retina, macula, fóvea, retina periférica y vítreo. La papila óptica es la parte principal del nervio óptico en la cual se agrupan las neuronas para transportar el impulso hacia el cerebro. Las arterias y venas retinianas son las encargadas de mantener irrigada y de la nutrición de las capas más internas de la retina. La macula se encarga de la visión central y de la visión fina, la cual la utilizamos al trabajar con detalles.(69)

La fóvea es el área donde se enfocan los rayos luminosos que llegan a la retina una vez que atraviesan los demás tejidos transparentes. La retina periférica se encarga de la visión periférica, nos permite identificar objetos en los extremos de los campos visuales. El vítreo es un gel transparente adherido a la retina el cual ocupa la cavidad ocular.(69)

Microscópicamente la retina está formada por 10 capas bien diferenciadas, las mismas que se encuentran conectadas entre ellas para permitir el paso del impulso nerviosos. Se conforman en tres grupos, el primero están formadas por epitelio pigmentario y fotorreceptores de los cuales hay 2 tipos: conos y bastones. Otro grupo formado por células bipolares y el ultimo formado por células ganglionares.(69)

Las capas que conforman la retina son 10, las cuales desde afuera hacia dentro encontramos la membrana limitante interna la cual delimita el vítreo con la retina. Seguida por la capa de fibras del nervio óptico y la capa de células ganglionares las cuales conectan por medio de axones al resto de la retina. A continuación, la capa plexiforme interna donde conectan células bipolares con amacrinas para luego seguir con la capa nuclear interna.(69)

Luego se continua con la capa plexiforme externa en la cual ocurre una sinapsis entre las células bipolares con los fotorreceptores en la cual están involucradas la capa nuclear externa y la membrana limitante externa y en ella a su vez descansan los fotorreceptores, las terminaciones de estos fotorreceptores formaran la capa de conos y bastones. Terminando con el epitelio pigmentario de la retina como ultima capa la cual se caracteriza por ser una monocapa de células pigmentadas las cuales se encargan de dar el color a la retina y formando junto con la coroides la barrera hematoretiniana.(69)

CAPITULO III

3. METODOLOGIA

3.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACION

3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Investigación tipo Cualitativa, Reporte de casos, No Experimental.

3.1.2. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Estudio Longitudinal.

3.1.3. DISCUSION

El universo de pacientes corresponde a todos los pacientes con Lipofuscinosis neuronal Ceroidea.

3.1.4. LUGAR DE INVESTIGACION

Comunidad San Vicente de la Provincia de Santa Elena en Ecuador.

3.1.5. PERIODO DE INVESTIGACIÓN

El periodo de investigación corresponde a datos recogidos desde el año 2018 hasta el 2019.

3.1.6. RECURSOS HUMANOS Y FÍSICOS

3.1.6.1. RECURSOS HUMANOS

Investigador

Tutor

Cotutor y personal de trabajo

3.1.6.2. RECURSOS FÍSICOS

Historias Clínicas
Lampara de Hendidura
Lente 20 D Volk
Viáticos
Copias
MacBook
Internet
Materiales de oficina
Impresora

3.2. CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

El trabajo de investigación no expondrá ningún tipo de información personal de los pacientes, además contamos con los asentamientos informados de los pacientes.

3.3. METODO

Los pacientes incluidos en este estudio pertenecen a la comunidad San Vicente de la provincia de Santa Elena, Ecuador. La comuna se encuentra en el km 98 de la vía Guayaquil-Salinas, a 5km de la comunidad de Atahualpa y está conformada por aproximadamente 200 familias.

En la actualidad la comuna de San Vicente es una zona dedicada a la albañilería y en menor proporción a la agricultura y ganadería.

Los pacientes que conforman este estudio fueron analizados por medio de exámenes físicos durante 6 meses consecutivos con el objetivo

de ver la evolución de los cuadros clínicos de manera individual en centro oftalmológico de la ciudad de Guayaquil, Ecuador durante el periodo de septiembre del 2018 a enero del 2019.

Durante este periodo fueron realizadas historias clínicas y analizadas de manera detallada, acompañados de exámenes de fondo de ojo, resonancias magnéticas y exámenes genéticos. Las consultas ocurrían mensualmente. Siempre con el objetivo de identificar cambios físicos y comportamentales en los pacientes. Además de establecer un contacto directo con las familias envueltas.

4. CASOS CLINICOS

4.1. CASO 1: PACIENTE TJP1

4.1.1. CARACTERISTICAS CLINICAS Y FACTOR DE RIESGO

Paciente TJP1 de la localidad de San Vicente, Santa Elena de 11 años 5 meses de edad el cual acude por presentar disminución de la agudeza visual de origen desconocido, se desconoce el inicio del cuadro clínico. A los 7 años 5 meses de edad acudió a su primera consulta oftalmológica debido a una disminución de la agudeza visual, el cual se presentó con una agudeza visual de 20/200 en ojo derecho y 20/400 en ojo izquierdo. La misma rápidamente progreso en un periodo de 1 año 7 meses a percepción luminosa en ojo derecho y no percepción luminosa en ojo izquierdo, la cual se ha mantenido hasta la actualidad.

No refiere antecedentes patológicos personales, su hermana (TJP2) presento los mismos síntomas a edades similares, así mismo no refiere alergias.

Los platos de Ishihara, los cuales son útiles para realizar el diagnóstico y clasificación de las discromatopsias no fueron posibles realizar debido a su agudeza visual. El examen de confrontación de campo visual ni la perimetria automatizada fueron posibles de realizar a consecuencia de la dificultad para fijar la mirada debido a la disminución de la agudeza visual. Los movimientos oculares tales como dextrosupra versión, supraversion, levosupraversion, dextroversion, posición primaria, levoversion, dextroinfraversion, infraversion y levoinfraversion se mantenían conservados.

Las pupilas fueron examinadas encontrándolas isocóricas, con un tamaño dentro de los parámetros normales, las cuales presentaban buena contracción (miosis) a estímulos luminosos. Se utilizó un tonómetro de aplanación tipo Goldmann para medir la presión intraocular (PIO) del paciente, la cual se encontraban dentro de los parámetros normales en ambos ojos, 14mm/Hg el ojo derecho y en 15mm/Hg en ojo izquierdo. Se procedió a la exploración de los párpados, encontrando sus bordes libres y sin edema, luego se realizó la eversión de párpado superior e inferior sin encontrar alguna alteración.

Al analizar las corneas del paciente, estas se encontraban transparentes, con diámetros dentro de los rangos normales, y un tiempo de ruptura lagrimal normal, así mismo no se evidencio ninguna desepitelización. Su cámara anterior se encontraba normal, sin evidencia de algún estrechamiento. Su cristalino se encuentra en su posición correcta, transparente y sin evidencias de luxación o de opacidades.

Se realiza fondo de ojo del paciente en ambos ojos en los cuales se evidencia los medios transparentes por lo cual no hay opacidad que impida la realización del mismo. Su nervio óptico se encuentra levemente pálido, de bordes bien definidos y una relación copa/disco normal. En la relación arteriovenosa se evidencian alteraciones vasculares sin embargo no hay evidencia de tortuosidad vascular las mismas que pueden ser confirmadas con el Grafico 2 y 3.

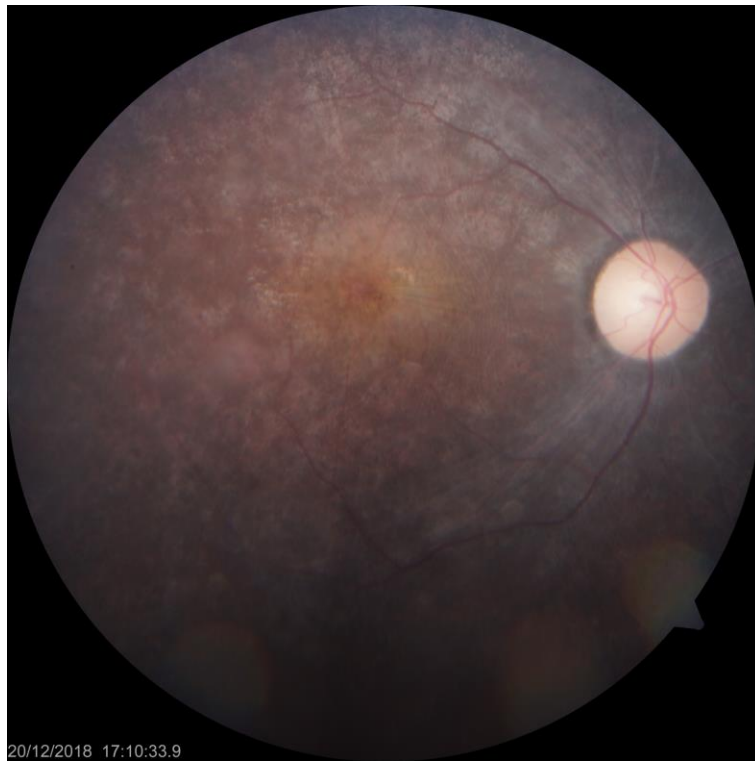


Gráfico 2: Retinograma ojo derecho del Paciente TJP1



Gráfico 3: Retinograma ojo izquierdo del Paciente TJP1

Así mismo podemos observar a nivel de la macula cambios pigmentarios, donde se evidencia zonas de hipo pigmentación e hiper pigmentación con una emigración del epitelio pigmentario de la retina. A nivel de retina periférica observamos un fondo en patrón de sal y pimienta las cuales inclusive llegan a formar espículas óseas como podemos analizar en los gráficos 4 y 5.

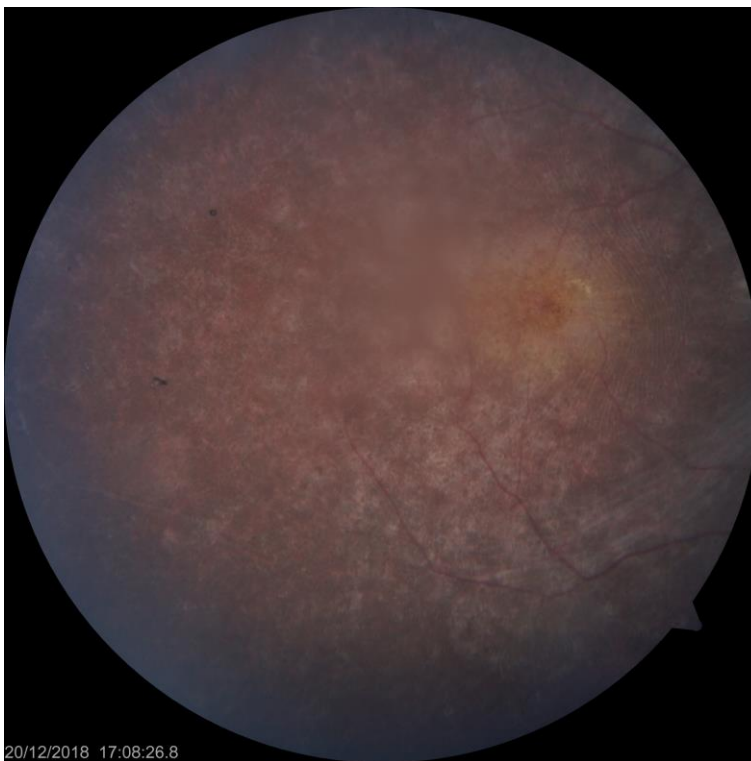


Gráfico 4: Retinograma ojo derecho del Paciente TJP1



Gráfico 5: Retinograma ojo izquierdo del Paciente TJP1

A su vez dentro de la historia clínica cuenta con un examen de auto fluorescencia del 2014. La cual se puede apreciar una macula que conserva su epitelio pigmentario de la retina, sin embargo, a nivel periférico se observan lesiones hipoauto fluorescente característicos de un patrón en sal y pimienta debido a la alteración del epitelio pigmentario de la retina. Lo antes descrito puede ser confirmado con los gráficos 6 y 7.



Gráfico 6: Auto fluorescencia ojo derecho del paciente TJP1

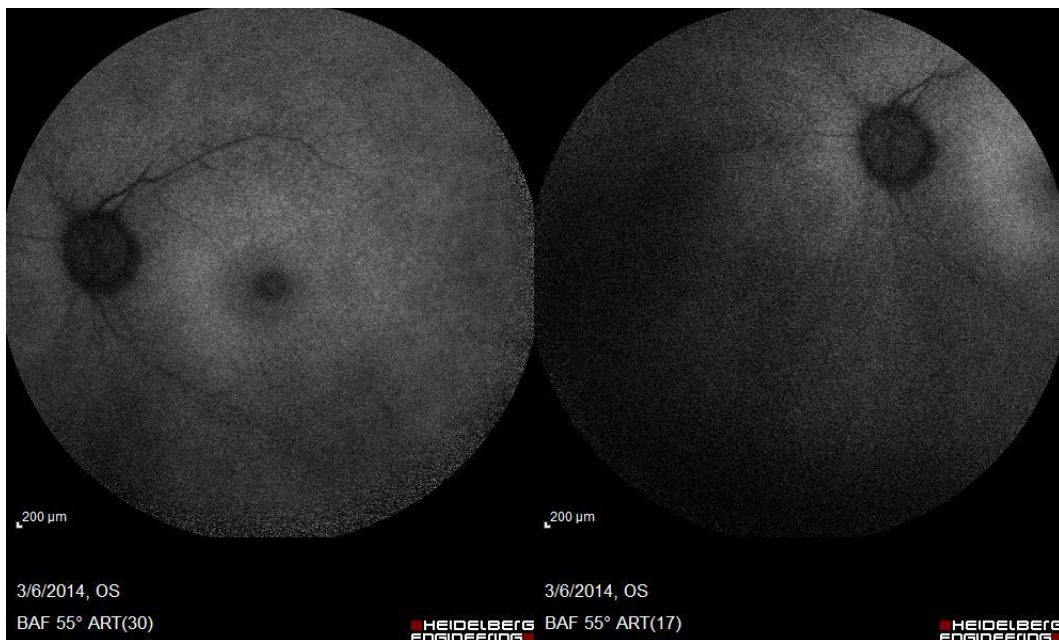


Gráfico 7: Auto fluorescencia ojo izquierdo del paciente TJP1

Finalmente se realizó un electro-retinograma con acostumbramiento a la oscuridad, en donde fueron estimuladas de forma independiente tanto el ojo derecho como el ojo izquierdo con flash a dos ciclos por segundo.

Bilateralmente el potencial está mal definido, las ondas de los fotorreceptores, de células ganglionares y de las células del epitelio pigmentario son de muy baja amplitud y de una latencia prolongada. Concluyendo como un electro-retinograma anormal en ambos ojos con signos electrofisiológicos de grave retinopatía a predominio del ojo izquierdo como se puede observar en los gráficos 8 y 9

ID #:

LABORATORIO DE ELECTRODIAGNOSTICO
Dra. María De Los Angeles Vallejo

Name: [REDACTED]
 Address: [REDACTED]

Referring Physician: [REDACTED]
 Examining Physician: [REDACTED]

Patient ID: 9509631
 Date of Birth: [REDACTED]
 Gender: [REDACTED]
 Date of Exam: [REDACTED]

Visual Evoked Potentials:

RETINA IZQUIERDA

Lat	PP Amp	Lat	Lat	PP Amp	Lat
ms	µV	ms	ms	µV	ms
44.0	2.77	21.6	17.8	1.375	21.6
		92.0	10.3		279

RETINA DERECHA

Lat	PP Amp	Lat	Lat	PP Amp	Lat
ms	µV	ms	ms	µV	ms
40.8	4.72	21.6	21.6	2.195	21.6
		73.6	8.95		245

Gráfico 8: Potenciales evocados de retina derecho e izquierda.

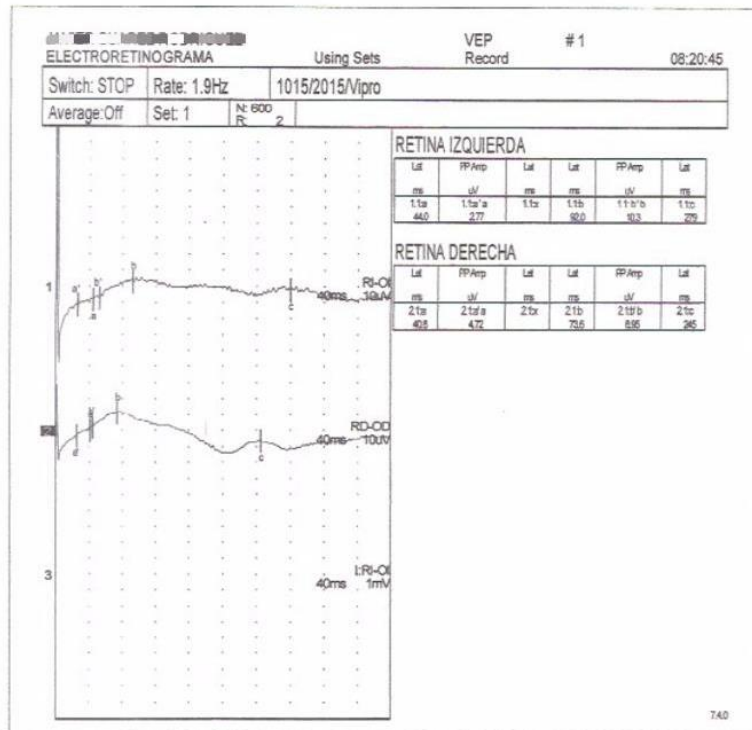


Gráfico 9: Electro-retinograma donde se evidencia las alteraciones.

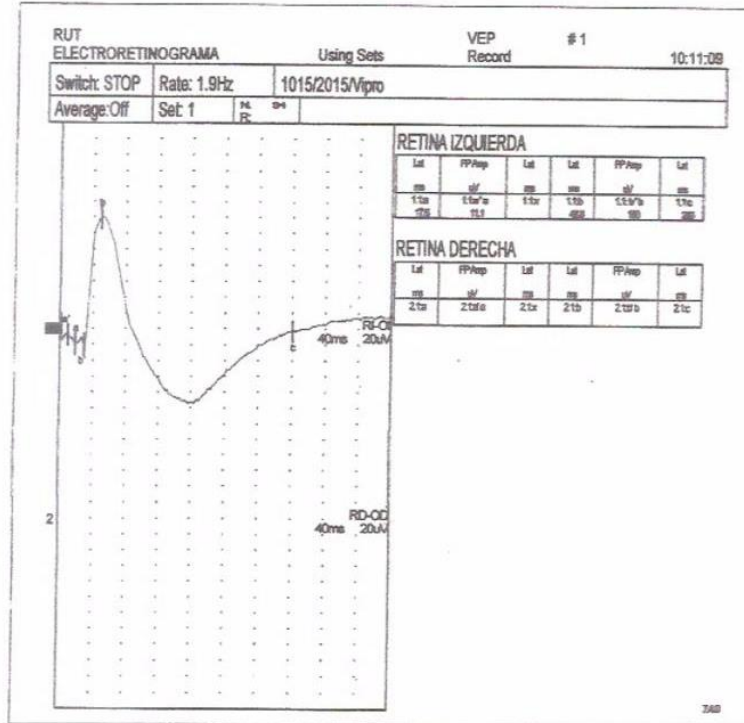
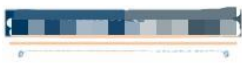


Gráfico 10: Electro-retinograma de paciente sano para realizar la comparación.

Se realizó un test genético para el paciente TJP1 en un laboratorio genético de la ciudad de Wisconsin, Estados Unidos. Este estudio dio un resultado positivo para la alteración homocigota de un gen de CLN3 para la variante c. 1001G>A p. Arg334His.



_____, M.D., Ph.D.
Clinical Laboratory Director

<u>Patient</u>	<u>Sample Information</u>	<u>Ordering Provider(s)</u>
MRN: RX000853 Account #: RX00000860 Specimen #: 1421002603 DOB: July 10, 2005 Sex: Male	Type: DNA Collected: January 19, 2017 Received: February 23, 2017 PG ID: 2017-054-128	_____ MD _____ MS, LCGC Children's Hospital of Philadelphia

MOLECULAR GENETICS REPORT:
Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (Batten Disease) Sequencing Panel

SUMMARY OF RESULTS: POSITIVE

RESULTS AND INTERPRETATIONS: This patient is apparently homozygous in the *CLN3* gene for a sequence variant designated c.1001G>A, which is predicted to result in the amino acid substitution p.Arg334His. This variant, in combination with a large pathogenic deletion on the opposite chromosome (*in trans*), was documented to be causative for neuronal ceroid lipofuscinosis in four unrelated patients with NCL (Munroe et al. Am J Hum Genet. 1997;61(2):310-6). Results obtained from *in-vitro* function studies supported the pathogenicity of this variant (Haines et al. Dis Model Mech. 2009;2(1-2):84-92 and Haskell et al. Hum Mol Genet.2000 ;9(5):735-44).

These results should be interpreted in context of clinical findings, family history and other laboratory data.

ALL genetic tests have limitations. Please see notes and limitations for this particular test on pages 3-5.

NOTES: (1) Targeted testing for the c.1001G>A variant in the *CLN3* gene is available for biological relatives of this patient. Such testing will rule out the possibility that only one of the patient's alleles was amplified. It will also identify heterozygous carriers. (2) Genetic counseling is recommended.

Electronically signed on March 14, 2017 by: _____, PhD Human Molecular Geneticist	Electronically signed and reported on March 15, 2017 by: _____, PhD Human Molecular Geneticist
---	--

Page 1 of 5

Gráfico 11: Test genético del paciente TJP1

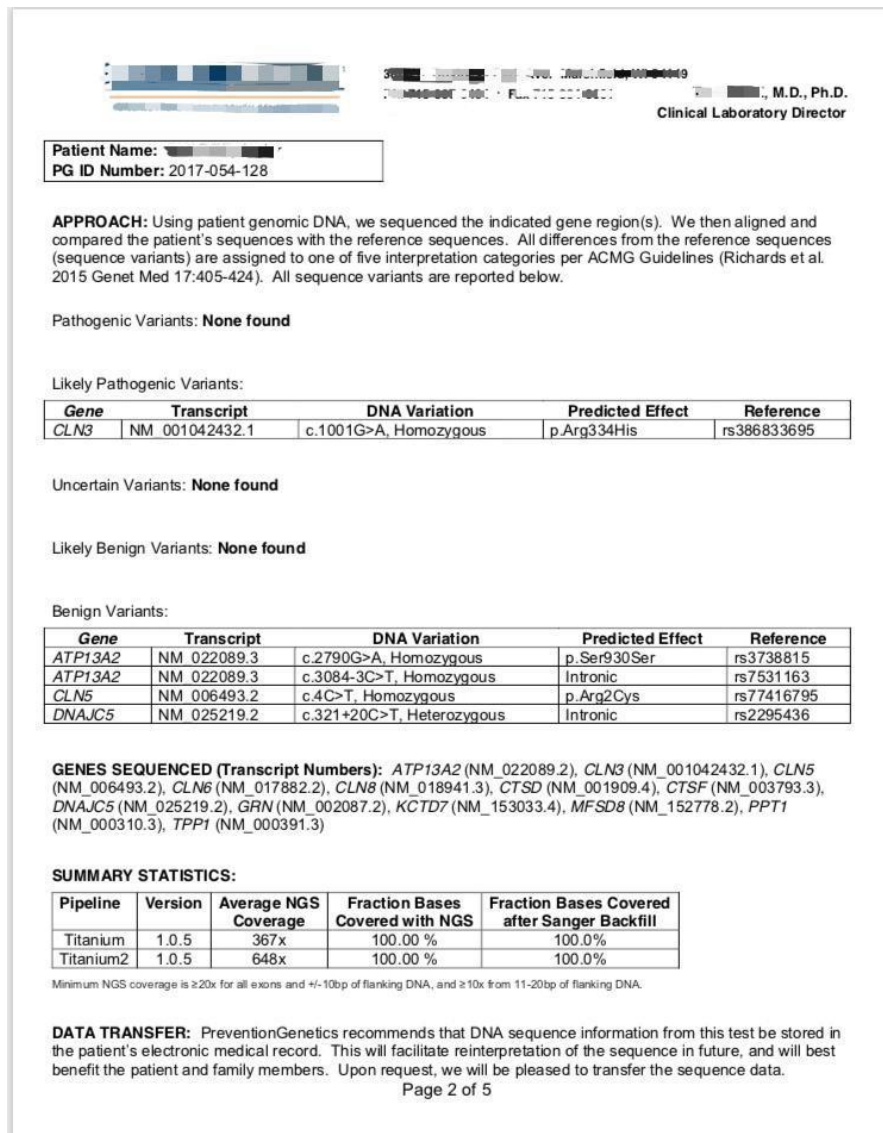


Gráfico 12: Anexo del test genético del paciente TJP1

La impresión diagnóstica a la cual se concluyó luego de toda esta sintomatología, los signos presentados y sus alteraciones retinianas fue un diagnóstico presuntivo de Lipofuscinosis Neuronal Ceroida Clásica Juvenil. El mismo que fue confirmado por medio del estudio genético, el cual arrojó un resultado positivo para la mutación p. Arg334His.

El plan terapéutico fue el manejo por baja visión o visión subnormal del paciente TJP1. De igual manera observación a largo plazo para identificar nuevos cambios o alteraciones en el estado de la salud.

4.1.2. ENTREVISTA FAMILIARES SOBRE DIFICULTADES Y OBSTACULOS

Durante la entrevista con el representante de TJP1 pudimos notar que se padeció entre 46 a 48 meses sin recibir un diagnóstico, aun acudiendo a varios hospitales y médicos, nunca recibieron el diagnóstico, un total de 12 diferentes médicos fueron los que atendieron a TJP1, durante este tiempo la agudeza visual seguía disminuyendo, muchos informes daban como diagnóstico desconocido o ceguera de origen desconocido.

Tuvo una derivación a neurología para confirmar si la afectación se encontraba a nivel de dicho sistema, fueron realizadas unas resonancias magnéticas multicorte, con estas imágenes fue posible descartar alguna tumoración la cual se sospechaba que fuera la causa.

Luego de recibir el diagnóstico por parte del oftalmólogo Jorge E. Murillo Acuña en conjunto con el equipo de médicos del Cley Clinic a cargo del Dr. Marc Safran, la madre refiere sentir una tranquilidad profunda al tener un diagnóstico, sin embargo hubo una mezcla de sentimientos al entender mejor la patología, un poco de depresión existió ya que luego de 4 años intentando encontrar un diagnóstico y con esperanzas de poder solucionarlo, encontrarse con una patología la cual no tiene cura es bastante dura, por otro lado al recibir un diagnóstico pudo entender que se trata de patologías genéticas en la cual no fue un descuido de la madre.

Un aproximado de mis gastos en ese tiempo de chequeos, fueron entre 200 a 250 mensuales, en los cuales incluyen los traslados, consultas y exámenes realizados.

En su ambiente familiar recibieron mucho apoyo entre familiares y vecinos, sin embargo existió un tiempo en la cual los padres al estar bajo presión, intentaron encontrarle una causa a esto, señalándose como el responsable de estas patologías con sus compañeros siempre tuvo una excelente relación, tuvo el apoyo de todos sus compañeros, sin embargo recibía burlas o chiste de otros compañeros que no pertenecían a su grado, por lo cual tjp1 tuvo una época de tristeza y humillación por lo cual se resistía ir a la escuela, con ayuda de sus padres esto mejoro y pudo ser superado por tjp1.

En la parte académica siempre fue destacado como el mejor alumno, siempre se destacaba entre sus compañeros, cuando comenzó con problemas en la visión, todo fue muy diferente, todo fracaso y sus notas fueron bajas, nunca pudo tener las mismas notas que solía tener.

Incluso hubo un poco de temor entre los maestros y demás padres de familia, las cuales tildaban como algo contagioso, por lo cual hubo una sensación de temor entre padres de familia los cuales sugerían que tjp1 sea retirado de la escuela, todo cambio con su diagnóstico, se pudo confirmar con el test genético que era una patología genética la cual no era contagiosa y pudo seguir sin ningún problema en la escuela.

4.1.3. ENTREVISTA A PROFESIONALES DE LA SALUD

Pudimos conversar con el Dr. Nelson Matamoros, oftalmólogo y retinologo de Guayaquil, el cual nos detalló luego de analizar las fotos,

podemos describir una ligera palidez del nervio óptico con un aumento del reflejo de las fibras con una alteración en el epitelio pigmentario, al igual que un aumento del reflejo de la macula, sin embargo su macula se encuentra preservada (maculopatía en celofán: adhesión anormal del vítreo con la retina) hay presencia de ligeros pliegues, su patrón arterial está alterado al igual que un adelgazamiento de arterias y venas. Hay lesiones en forma de parches.

Hay un aumento del brillo de la limitante interna, lesiones blancas y grises, un patrón en sal y pimienta muy parecidas a lo encontrado en rubeola. Hay una alteración del epitelio pigmentario de la retina secundario a la patología. Hay arterias con patrón en hilo de plata y presencia de cruces arteria venosos. No hay presencia de espículas características de retinosis pigmentaria.

4.2. CASO 2: PACIENTE TJP2

4.2.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTOR DE RIESGO

Paciente TJP2 de la localidad de San Vicente, Santa Elena de 9 años 5 meses de edad, el cual acude a la consulta por presentar disminución de la agudeza visual de origen desconocido, se desconoce el inicio del cuadro clínico. A los 7 años 2 meses de edad acudió a su primera consulta oftalmológica debido a una queja de disminución de la agudeza visual, la cual presentó una agudeza visual de 20/400 en ambos ojos. La misma que rápidamente progresó en un periodo de 1 año 4 meses a movimiento de manos en ambos ojos, la cual se ha mantenido hasta la actualidad.

No refiere antecedentes patológicos personales, sin embargo, su hermano (TJP1) presento mismos síntomas en edades similares. No refiere alergias.

Los platos de Ishihara no fueron posibles realizar debido a su agudeza visual. El examen de confrontación de campo visual ni la perimetria automatizada fueron posibles de realizar a consecuencia de la dificultad para fijar su mirada. Los movimientos oculares tales como dextro-supraversion, supraversion, levosupraversion, dextroversion, posición primaria, levoversion, dextroinfraversion, infraversion y levoinfraversion se mantenían conservados.

Las pupilas fueron analizadas, las cuales se encontraban isocóricas, de tamaño dentro de los parámetros normales y con buena contracción a estímulos luminosos. Se utilizo un tonómetro de aplanación tipo Goldman para medir la PIO del paciente, la misma que se encontraba en 15 mm/Hg y 13mm/Hg en ojo derecho e izquierdo respectivamente. Se exploró parpados inferiores y superiores, los mismo que se encontraban con bordes regulares, sin edema y sin ninguna alteración.

Al analizar las corneas del paciente por medio de la lámpara de hendidura, estas se encontraron transparentes, de diámetros dentro de rangos normales, no se observó ninguna des epitelización y el tiempo de ruptura lagrimal no se encontraba alterado. No se evidencio estrechamiento en cámara anterior, por lo cual su cámara anterior esta amplia. El cristalino se encuentra en posición correcta, esta transparente y sin evidencia de luxación o de opacidades.

Los medios se encuentran transparentes por lo cual es posible realizar el fondo de ojo sin ningún problema. En el mismo podemos identificar un nervio óptico pálido, con sus bordes definidos y la relación

compa / disco conservada. A nivel arterio venosa se puede evidenciar alteraciones vasculares, arterias en filo de plata, sin tortuosidad vascular. A nivel de macula se observan cambios pigmentarios, donde se evidencia zonas de hipopigmentación e hiperpigmentación con una emigración del epitelio pigmentario de la retina. A nivel de retina periférica observamos un fondo en patrón de sal y pimienta las cuales inclusive llegan a formar espículas óseas, los mismos que pueden ser confirmados con el grafico 13 y 14.



Gráfico 13: Retinograma de ojo derecho del paciente TJP2



Gráfico 14: Retinograma de ojo izquierdo del paciente TJP2.

Debido a su antecedente patológico familiar, fueron realizados pruebas de laboratorio para ciertas patologías infecciosas como toxoplasma, citomegalovirus, herpes simple tipo I, herpes simple tipo II. Al obtener los resultados permitió descartar que la causa de la disminución de agudeza visual de origen desconocido sea cualquier patología de origen infeccioso (Gráfico 15).

LABAO		LABORATORIOS BAQUERIZO S.A.		Av. 24 de Septiembre Chimborazo 3308 y 24 Telf: 2443225 - 2443226 Fax: 2443883 - Cel: 0993555555 WWW.LABAO.COM	
PACIENTE:	[REDACTED]	FECHA:	30/11/2016	HABNO:	
MÉDICO:	DR.	HORA:	14:53:21	ANÁLISIS:	11300059
EXAMEN	RESULTADO	UNIDADES	RANGO REFERENCIA		
INMUNOQUIMICA					
Validación: LETICIA BORADILLA 06/12/2016 13:25:14					
Ac. Anti-Toxoplasma IgM	0.12	IU / ml			
Positivo: >= 1.10					
Negativo: < 0.90					
Indeterminado: 0.90 - 1.10					
Ac. Anti-Toxoplasma IgG	5.00	IU / ml			
No Reactivo: < a 6.5 IU/ml					
Reactivo: >= a 8.0 IU/ml					
Indeterminado: 6.5 - 8.0 IU/ml					
Histoplasma	NEGATIVO				
Ac. Citomegalovirus IgM	0.25	u/ml			
Negativo: < a 0.9 u/ml					
Positivo: >= a 1.0 u/ml					
Ac. Citomegalovirus IgG	3.34	u/ml			
Negativo: < a 0.9 u/ml					
Positivo: >= a 1.1 u/ml					
Ac. Anti-Herpes 1 IgM	3.96	NTU			
Negativo: < 9					
Positivo: > 11					
Ac. Anti-Herpes 1 IgG	12.54	NTU			
Negativo: < 9					
Positivo: > 11					
Ac. Anti-Herpes 2 IgM	4.83	NTU			
Negativo: < 9					
Positivo: > 11					
Ac. Anti-Herpes 2 IgG	3.24	NTU			
Negativo: < 9					
Positivo: > 11					
Inmunoglobulina E	30.69	IU / ml			
Edad					
Neonatos					
Bebés en 1° año de vida					
	U/ml				
	1.5				
	15				
Este servicio ha sido realizado bajo los controles establecidos por un SGC aprobado por Bureau Veritas Certification conforme con ISO 9001:2008					

Gráfico 15: Resultado de las pruebas de laboratorio

La impresión diagnóstica del paciente TJP2 a la cual se concluyó luego de la sintomatología, las alteraciones retinianas y el antecedente patológico familiar de su hermano (TJP1) que presentó sintomatología similar a edades parecidas fue un diagnóstico presuntivo de Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Clásica Juvenil. Por el cual se mantiene

el plan terapéutico del anterior paciente en el cual se maneja su visión subnormal y observación a largo plazo.

4.3. CASO 3: PACIENTE TJP3

4.3.1. CARACTERISTICAS CLINICAS Y FACTOR DE RIESGO

Paciente TJP3 de la localidad de San Vicente, Santa Elena de 12 años 3 meses de edad, el cual acude a la consulta por presentar disminución de la agudeza visual de origen desconocido, se desconoce el inicio del cuadro clínico. A los 6 años 11 meses de edad acudió a su primera consulta oftalmológica debido a una queja de disminución de la agudeza visual, en la misma presento una agudeza visual de 20/600 en ojo derecho y 20/200 en ojo izquierdo. La misma que rápidamente progreso en un periodo de 1 año 3 meses a percepción luminosa (PL) en ojo derecho y movimiento de manos en ojo izquierdo, la misma que se ha mantenido hasta la actualidad.

No refiere antecedentes patológicos personales, tampoco familiares. Así mismo no refiere alergias.

Los platos de Ishihara, útiles en el diagnóstico de las discromatopsias no fueron posibles de realizar debido a su baja agudeza visual. El examen de confrontación de campo visual ni la perimetria automatizada fueron posibles de realizar a consecuencia de la dificultad para fijar la mirada. Los movimientos oculares tales como dextro-supraversion, supraversion, levosupraversion, dextroversion, levoversion, dextroinfraversion, infraversion y levoinfraversion se mantenían conservados, sin embargo, en posición primaria se observa un leve nistagmos en ambos ojos.

Las pupilas se encontraron isocóricas, de tamaño regulares, dentro de los parámetros normales, a estímulos luminosos presentaban una correcta miosis. Con el tonómetro de aplanación tipo Goldman sus presiones intraoculares fueron de 17mm/Hg en ojo derecho y 15 mm/Hg en ojo izquierdo, las cuales están dentro de los parámetros normales. Se realizo una exploración de párpados, los cuales se encontraban con sus bordes libres, sin presencia de edema y no presentaron ninguna alteración al analizar la conjuntiva por medio de la eversión de párpado superior e inferior.

Las corneas del paciente se encontraban transparentes, con diámetros dentro de lo rangos normales, un tiempo de ruptura lagrimal normal, al igual que no presenta ninguna des epitelización. La cámara anterior se encuentra normal, sin evidencia de algún estrechamiento. El cristalino se observa transparente, en posición correcta, sin evidencias de luxación u opacidades.

Se examina el fondo del ojo en ambos ojos del paciente, los cuales se evidencian los medios transparentes. Su nervio óptico se encuentra pálido, sin embargo, presenta bordes regulares y relación copa /disco dentro de los parámetros normales. A nivel arteriovenosa hay presencia de alteraciones vasculares sin tortuosidad vascular. (Grafico 16 y 17)

A nivel de macula se observan cambios pigmentarios, donde se evidencia zonas de hipo pigmentación e hiperpigmentación con una emigración del epitelio pigmentario de la retina. A nivel de la retina periférica observamos un fondo en patrón de sal y pimienta, las cuales llegan a formar espículas óseas, los mismos que pueden ser confirmadas con el grafico 18 y 19.



Gráfico 16: Retinograma de ojo derecho del paciente TJP3

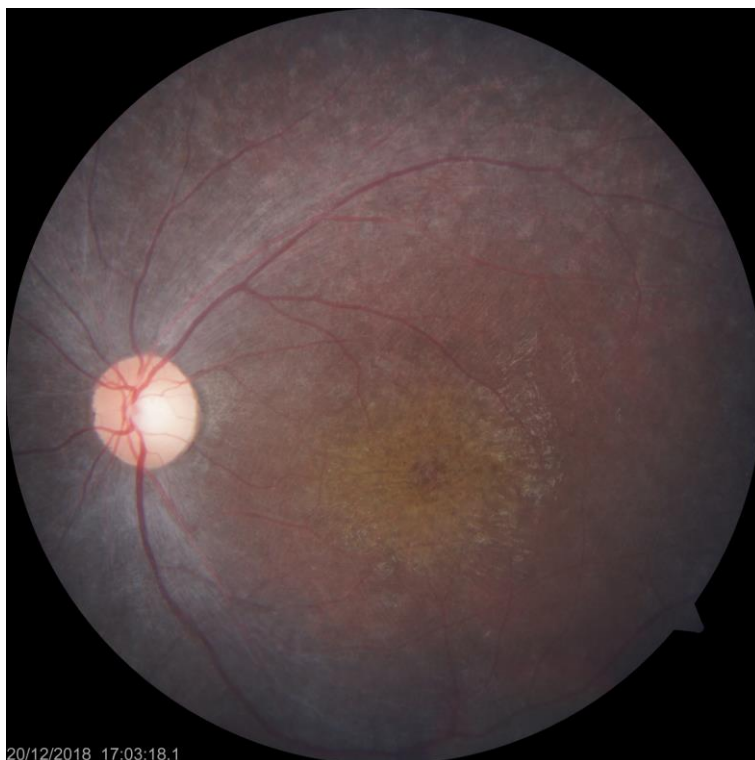


Gráfico 17: Retinograma de ojo izquierdo del paciente TJP3

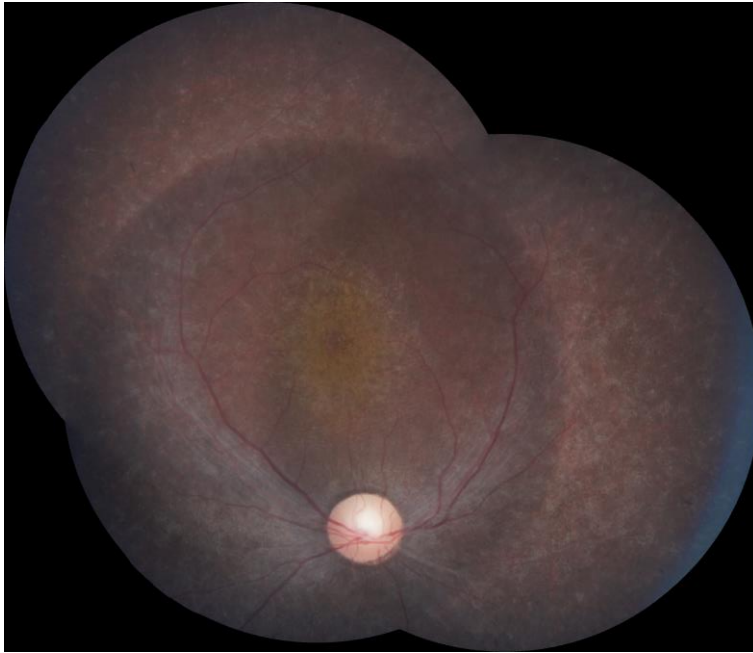


Gráfico 18: Retinograma de ojo derecho del paciente TJP3



Gráfico 19: Retinograma de ojo izquierdo del paciente TJP3

Dentro de la historia clínica hay una angiografía del 2014 en la cual se observa buen llenado vascular tanto en vena como en arteria. Llama la atención áreas hiperfluorescentes tipo punteado en macula y en retina periférica, posiblemente compatible con efecto de ventana sugestivo de

alteración del epitelio pigmentario de la retina o por emigración del epitelio pigmentario de la retina (Gráfico 20 y 21).



Gráfico 20: Angiografía de ojo derecho del paciente TJP3

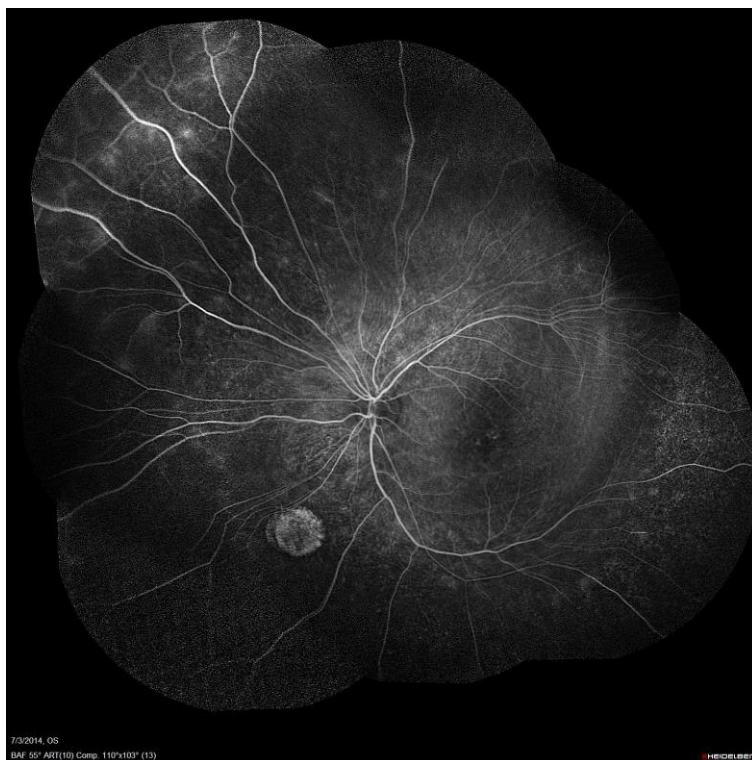


Gráfico 21: Angiografía de ojo izquierdo del paciente TJP3.

Se aprecia una lesión en hora 7 del ojo izquierdo, la cual se caracteriza por ser una lesión hiperfluorescentes debido a una gran pérdida de epitelio pigmentario de la retina. La misma que puede ser observada en la angiografía del gráfico 22 y confirmar la presencia de la lesión en el retinograma del grafico 23.



Gráfico 22: Angiografía de ojo izquierdo del paciente TJP3 donde se aprecia le lesión en hora 7.



Gráfico 23: Retinografía de ojo izquierdo del paciente TJP3 donde se confirma la lesión en hora 7.

**LABORATORIO DE
ELECTRODIAGNÓSTICO
DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES VALLEJO**

Name:
Address:

Patient ID:
Date of Birth: 10
Gender: Female
Date of Exam: 05 Aug 16 10:46

Referring Physician: DR. i
Examining Physician: DRA.

ELECTRORETINOGRAMA

RETINA IZQUIERDA

Lat	PP Amp	Lat	Lat	PP Amp	Lat
ms	uV	ms	ms	uV	ms
11s	11.2	17s	11.8	11.8	11.2
47.2	0.81		68.8	0.49	264

RETINA DERECHA

Lat	PP Amp	Lat	Lat	PP Amp	Lat
ms	uV	ms	ms	uV	ms
27s	21.4	27s	27s	27s	27s
33.2	1.30		33.2	2.93	256

Interpretacion

Con acostumbramiento a la oscuridad se estimuló en forma independiente ojo derecho e izquierdo con flash a dos ciclos por segundo

Bilateralmente las ondas a (fotoreceptores), b (células bipolares) y c (epitelio pigmentario) son de muy baja amplitud y latencias prolongadas

Conclusiones

Electroretinogra anormal en ojo derecho e izquierdo con signos de grave a severa retinopatía

Adjunto un registro de un paciente normal

Gráfico 24: Electro-retinograma del paciente TJP3

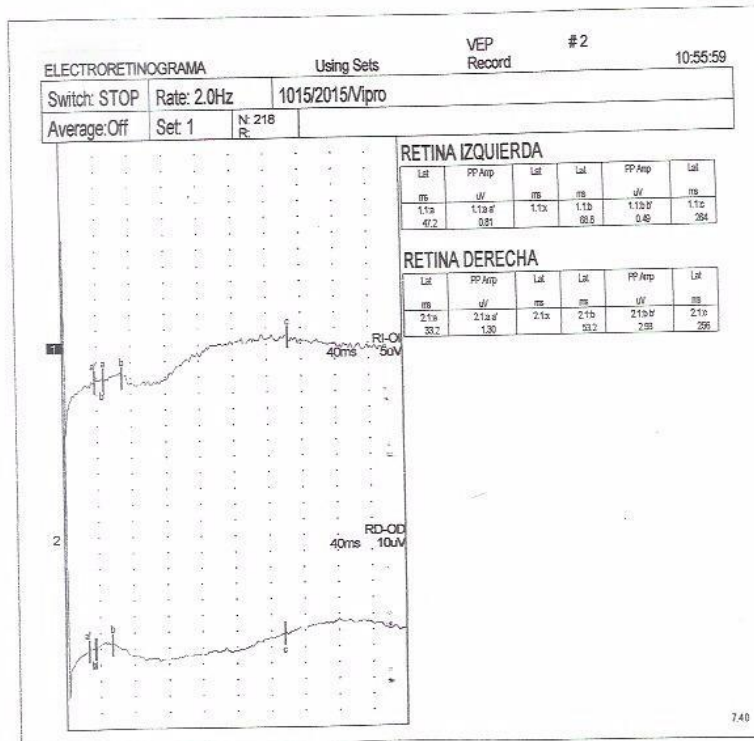


Gráfico 25: Electro-retinograma del paciente TJP3

4.3.2. ENTREVISTA FAMILIARES SOBRE DIFICULTADES Y OBSTACULOS

Durante la entrevista con el representante de TJP3 pudimos notar que se padeció entre 46 a 48 meses sin recibir un diagnóstico, aun acudiendo a varios hospitales y médicos, nunca recibieron el diagnostico, un total de 12 diferentes médicos fueron los que atendieron a TJP3, durante este tiempo la agudeza visual seguía disminuyendo, muchos

informes daban como diagnostico desconocido o ceguera de origen desconocido.

Tuvo una derivación a neurología para confirmar si la afectación se encontraba a nivel de dicho sistema, fueron realizadas unas resonancias magnéticas multicorte, con estas imágenes fue posible descartar alguna tumoración la cual se sospechaba que fuera la causa.

Luego de recibir el diagnostico por parte del oftalmólogo Jorge E. Murillo Acuña en conjunto con el equipo de médicos del Cley Clinic a cargo del Dr. Marc Safran, la madre refiere sentir una tranquilidad profunda al tener un diagnóstico, sin embargo hubo una mezcla de sentimientos al entender mejor la patología, un poco de depresión existió ya que luego de 4 años intentando encontrar un diagnóstico y con esperanzas de poder solucionarlo, encontrarse con una patología la cual no tiene cura es bastante dura, por otro lado al recibir un diagnostico pudo entender que se trata de patologías genéticas en la cual no fue un descuido de la madre.

4.3.3. ENTREVISTA A PROFESIONALES DE LA SALUD

Pudimos conversar con el Dr. Nelson Matamoros, oftalmólogo y retinologo de Guayaquil, el cual nos detalló luego de analizar las fotos, podemos describir una ligera palidez del nervio óptico con un aumento del reflejo de las fibras con una alteración en el epitelio pigmentario, al igual que un aumento del reflejo de la macula, sin embargo su macula se encuentra preservada (maculopatía en celofán: adhesión anormal del vítreo con la retina) hay presencia de ligeros pliegues, su patrón arterial esta alterado al igual que un adelgazamiento de arterias y venas. Hay lesiones en forma de parches.

Hay un aumento del brillo de la limitante interna, lesiones blancas y grises, un patrón en sal y pimienta muy parecidas a lo encontrado en rubeola. Hay una alteración del epitelio pigmentario de la retina

secundario a la patología. Hay arterias con patrón en hilo de plata y presencia de cruces arteria venosos. No hay presencia de espículas características de retinosis pigmentaria.

5. MARCO LEGAL

5.1.1. Pacientes con Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea y sus derechos en salud en Ecuador.

En la Constitución de la República del Ecuador (2008), (pp), se dispone en el **Título II - Capítulo Segundo - Sección Séptima, Art. 32.-** que: La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir. Derechos a los cuales deben estar disponibles para la población ecuatoriana, incluyendo para aquellas personas que son víctimas de alguna enfermedad genética y que afecta su calidad de visión como lo es en la Lipofuscinosis neuronal Ceroidea, lo que afecta no solo al individuo, sino que también a la familia y sociedad.

El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional.

En el **Título VII - Capítulo Primero - Sección Primera, en el Art. 350**, se establece que: El sistema de educación superior tiene como finalidad la formación académica y profesional con visión científica y humanista; la investigación científica y tecnológica; la innovación, promoción, desarrollo y difusión de los saberes y las culturas; la construcción de soluciones para los problemas del país, en relación con los objetivos del régimen de desarrollo. Es de gran importancia la

realización de estudios observacional, retrospectivo y descriptivo sobre las características de la Lipofuscinosis neuronal Ceroidea en el Ecuador debido a la complejidad diagnóstica, para de esta manera formular protocolos de atención más eficientes frente a este tipo de pacientes. Es importante la realización de prevención frente a este problema de impacto tanto social cuanto económico.

Es importante, considerar el **Título VII - Capítulo Primero - Sección Segunda**, que establece el **Art. 362**.- La atención de salud como servicio público se prestará a través de las entidades estatales, privadas, autónomas, comunitarias y aquellas que ejerzan las medicinas ancestrales alternativas y complementarias. Los servicios de salud serán seguros, de calidad y calidez, y garantizarán el consentimiento informado, el acceso a la información y la confidencialidad de la información de los pacientes. Los servicios públicos estatales de salud serán universales y gratuitos en todos los niveles de atención y comprenderán los procedimientos de diagnóstico, tratamiento, medicamentos y rehabilitación necesarios.

Dado que los reglamentos de salud deben ser puesto en conocimiento de la población, pues muchas veces esta, no sabe dónde pedir la ayuda, perdiéndose valioso tiempo en brindar atención inmediata a pacientes de esta naturaleza.

6. DISCUSIÓN

En el presente estudio fueron analizadas 3 historias clínicas de pacientes con rangos de edad entre 9 y 14 años. Se logro identificar en estos pacientes por medio de la evolución de cuadro clínico, signos y prueba genética la hipótesis diagnóstica de Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Clásica Juvenil.

6.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA LIPOFUSCINOSIS NEURONAL CEROIDEA JUVENIL.

La Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea es una patología con distintas subclasificaciones, con clínica similar entre ellas sin embargo con edades de debut diferentes. La Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Clásica Juvenil debuta a la edad de 7.1 años más, menos 2,5.(70)

A nivel de América Latina, un estudio realizado en el 2015, en Argentina por la Universidad Nacional de Córdoba con colaboración del departamento de Neurología del Centro de Investigación de Genética del Hospital General de Massachussets ubicado en Boston, Estados Unidos. Analizó 216 pacientes con diagnóstico de Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea de 8 distintos países, entre los cuales se encontraban Argentina, Brasil, Paraguay, Costa Rica, Venezuela, Chile, México y Perú se concluyó que el subtipo Clásico Juvenil de las Lipofuscinosis Neuronal Coroideas resultó ser el segundo más frecuente por debajo de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Tardía Infantil (CLN2) en toda Latino América.(71)

En el estudio de la Universidad de Córdoba se caracterizaron los diferentes subtipos de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroideas. Los casos del subtipo Clásico Juvenil o también llamado CLN3 específicamente se caracterizaron por debutar con disminución de la agudeza visual entre los

4 y 7 años de edad, presentaron un deterioro rápidamente progresivo de su agudeza visual, acompañados de un declive intelectual marcado. En la evolución de este subtipo surgieron convulsiones tonico-clónicas, anomalías en el electro-retinograma y atrofia del cerebelo en resonancia magnética.(71)

Al comparar los datos encontrados en este estudio con los pacientes reportados en el presente estudio se encuentra una gran similitud cuanto, a la edad de debut del cuadro clínico, signos, sintomatología y evolución clínica de los pacientes. Sin embargo, los casos encontrados de los pacientes de San Vicente del presente estudio hasta la actualidad no han presentado convulsiones. Alteración muy común y presente en todos los pacientes del subtipo Juvenil estudiados en el trabajo de la Universidad Nacional de Córdoba. Lo que abriría la posibilidad de que los pacientes encontrados pertenezcan a un fenotipo, subtipo o variedad distinta de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Juvenil presente en dicha comunidad.

En 2011 en Brasil, un estudio investigó a una familia con sospecha de Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea de una zona rural de la provincia de Minas Gerais. El primer síntoma identificado en el 90% de los casos fue la falla en la agudeza visual, 54% presentaron un cuadro de demencia, 15.4% cambios en el temperamento y 8% de ellos (IV-17) presentaron actitudes características del espectro autista e inicios de Síndrome de Parkinson este último definido como la mutación más grave.(72)

Un estudio realizado en el año 1997 por la Universidad College London, Inglaterra en conjunto con la Universidad de Harvard, Universidad de Duke y la Universidad de Leiden, Estados Unidos. En 188 pacientes analizados se identificó una variante que corresponde L204Pa, un paciente de sexo masculino de 15 años de edad que debutó con falla en la agudeza visual a los 6 años. Su examen oftalmológico reportó una

distrofia retinal severa y cambios mínimos maculares. Hasta la fecha de la publicación del estudio, el paciente no presentó convulsiones de ningún tipo.(73)

Uno de los pacientes reportados en el presente estudio de 14 años, sexo masculino (TJP1), debutó de manera similar al paciente anterior(L204PA). Presentó falla de la agudeza visual a los 7.2 años, un retinograma alterado y hasta la actualidad no ha presentado convulsiones por lo que se sospecha que se trata de la misma alteración genética con la misma mutación.

6.2. CARACTERISTICAS NEUROLOGICAS

Un estudio realizado por el Instituto Nacional de Neurociencias y Salud Mental en Bangalore, India con 68 pacientes en el año 2014 fueron realizadas resonancias magnéticas cerebrales a 43 de los 68 pacientes con distintos subtipos de Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea; 100% de los pacientes presentaron atrofia cerebral. Dentro pacientes con el subtipo Clásica Juvenil además de la atrofia cerebral, 55% de ellos presentaron atrofia cerebelar, 45% cambios periventriculares y 36% cambios a nivel talámico. Dichos cambios se encuentran también descritos en la literatura y son característicos de ese subtipo en particular.(74)

Estudio realizado por parte del Instituto Nacional de Neurociencia y Salud Mental de Bangalore, India usaron resonancias magnéticas de 43 pacientes con diagnóstico de Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea. En el cual se confirmó que la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Clásica Juvenil fue la más común. El 100% de los pacientes presento atrofia, en este estudio predomina la atrofia cerebelar en el 55% de los pacientes, en contraste con otros estudios donde reportan que esta atrofia es más común en la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Infantil Tardía (CLN2). Se

encontraron cambios a periventriculares y talámicos en un 45% y 36% respectivamente. Un paciente el cual presenta deterioro cognitivo marcado presento alteraciones en el limbo posterior, una característica poco común.(75)

Al comparar las resonancias magnéticas realizadas en los pacientes del presente estudio fueron encontradas alteraciones similares. El 100% presento una atrofia cerebral el cual se destaca un aumento del espacio subaracnoideo, así mismo en T2 hay un aumento de los surcos lo cual es compatible con atrofia cerebral leve. Se evidencia un alo hipointenso alrededor del área talámica característico de una atrofia talámica leve a nivel del corte sagital en T1. El cerebelo se encuentra conservado, no hay evidencia de atrofia cerebelar ni cambios periventriculares.

6.3. CAMBIOS RETINIANO

El estudio realizado por el Instituto Nacional de Neurociencias y Salud Mental en Bangalore, India con 68 pacientes en el año 2014 describe las características oftalmológicas de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Clásica Juvenil. Los principales hallazgos oftalmológicos fueron anomalías retinianas, atrofia del nervio óptico en 61% de los casos, degeneración macular en 30% y finalmente la retinosis pigmentaria en 33%.(74)

Dichos hallazgos coinciden con las alteraciones de los retinogramas de los pacientes del presente estudio descritas por el Retinologo del Instituto Oftalmológico Matamoros (IOM) el cual describió un nervio óptico levemente pálido, de bordes bien definidos y una relación copa/disco normal, alteración vascular en la relación arteriovenosa sin

tortuosidad de vasos. En macula se observan cambios pigmentarios, en las cuales hay zonas de hipo pigmentación e hiperpigmentación con una emigración del epitelio pigmentario de la retina. Finalmente, a nivel de retina periférica observamos un fondo en patrón de sal y pimienta las cuales inclusive llegan a formar espículas óseas.

6.4. GENES ASOCIADOS

En los estudios genéticos realizados a este grupo de pacientes por la Universidad Nacional de Córdoba y el Centro de Investigación de Genética del Hospital General de Massachussets en el 2015 identificó que las mutaciones genéticas en el 50% de los casos fueron de delección en estado homocigoto Gly154Alafs*29, Val155_Gly264del o 966bp, el 33.4% presentaron la mutación por delección en estado heterocigoto en combinación con 2 extrañas variantes argentinas de CLN3 en el axón 6-p.Cys134Arg y axón 13-p.Arg334Cys. Finalmente, el 16.7% presentaron una única rara variante, mutación en el axón 14-pGlu399*.(71)

Un estudio realizado en el año 1997 por la Universidad College London, Inglaterra en conjunto con la Universidad de Harvard, Universidad de Duke y la Universidad de Leiden, Estados Unidos tenía como objetivo investigar la mutación genética más común de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea del subtipo Clásica Juvenil. En 188 pacientes analizados se identificó que el 74% de ellos tenían la mutación por delección 1.02-k-b en estado homocigoto que es la más común, mientras que el 26% restante presentaron mutaciones heterocigotas, de las cuales se identificaron 19 nuevas mutaciones. Estas nuevas mutaciones presentaban todas las características clínicas de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Clásica Juvenil excepto por las convulsiones. (73)

Lo más relevante de los estudios anteriores fue descartar las 19 nuevas variantes encontradas y a L204Pa, un paciente de sexo masculino de 15 años de edad que debutó con falla en la agudeza visual a los 6 años. Su examen oftalmológico reportó una distrofia retinal severa y cambios mínimos maculares. Hasta la fecha de la publicación del estudio, el paciente no presentó convulsiones de ningún tipo. La mutación genética encontrada fue una nueva variante para aquella época, c.1001G>A Arg334His del Axón 13, descrita por primera vez, por el Dr. Pirkko Santavuorilo y lo clasificó como un fenotipo atípico de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Clásica Juvenil, sin embargo no fue posible determinar su evolución a largo plazo.(73)

Uno de los pacientes reportados en el presente estudio de 14 años, sexo masculino (TJP1), debutó de manera similar al paciente anterior(L204PA). Presentó falla de la agudeza visual a los 7.2 años, un retinograma alterado y hasta la actualidad no ha presentado convulsiones.

El examen realizado para este paciente (TJP1) por los Genetistas Moleculares de un reconocido laboratorio genético en Wisconsin, Estados Unidos en el año 2017, presentó la secuencia del panel de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Clásica Juvenil con una mutación homocigota a nivel de c.1001G>A p. Arg334His. Ambos pacientes presentaron el mismo gen afectado por lo se concluye que se trata del mismo genotipo atípico de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Clásica Juvenil. (Grafico 11 y 12)

Los pacientes TJP2 y TJP3 ambos de sexo femenino con 9 y 12 años respectivamente reportados por el presente estudio, han manifestado la misma sintomatología antes descrita, sin embargo, por el

momento no se dispone del estudio genético correspondiente para confirmar a que genotipo de Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Clásica Juvenil pertenecen.

En 2011 en Brasil, un estudio investigó a una familia con sospecha de Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea de una zona rural de la provincia de Minas Gerais compuesta por dos parejas con consanguinidad y sus 32 hijos. De estas 2 familias 13 miembros fueron estudiados, de los cuales 3 eran progenitores y 10 hijos (4 sintomáticos y 6 asintomáticos) La mutación la cual fue detectada como la más leve, fue en el paciente IV-19 presente en una Paciente de 7 años edad, sexo femenino con falla de la agudeza visual de 1 año de evolución en ausencia de convulsiones hasta la fecha del estudio y con tono muscular dentro de los parámetros normales.(72)

Las mutaciones descritas en este estudio realizado en Brasil es un importante factor de riesgo descrito en la literatura para el surgimiento de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea. Estas mutaciones afectan la proteína CLN3 produciendo un almacenamiento incorrecto de material auto fluorescente.(72)

En los pacientes encontrados en San Vicente se sospecha que dicha mutación también está presente, estas familias pertenecen al igual que las estudiadas en Brasil a una zona rural. Sin embargo, ninguno de los pacientes reportados por medio de este trabajo presentó demencia, cambios en temperamento, actitudes del espectro autista o Síndrome de Parkinson por lo cual nuestros pacientes podrían presentar la misma leve mutación que la del paciente IV-19.

Un estudio realizado por el Instituto Nacional de Neurociencias y Salud Mental en Bangalore, India con 68 pacientes en el año 2014

describe las características clínicas de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea y presenta una forma sencilla y económica de realizar su diagnóstico con el objetivo de detectar esta patología en áreas o países de menores recursos con ausencia de centros genéticos. Nombra los distintos genotipos hasta ahora descritos y se ha propuesto a realizar estudios para lograr un diagnóstico prenatal de la enfermedad usando el ADN polimerasa, lo que representaría un gran avance para tener un mejor manejo de la patología. (74)

En el estudio fueron realizadas 56 biopsias de piel, de las cuales 14 eran del subtipo Clásico Juvenil, el 100% de estas presentaron a nivel del citoplasma linfocitocitario almacenamientos lisosomales mezclados ("Curvilinear" y "Fingerprint"), el 93% células endoteliales, 79%epitelio granular, 50%fibroblastos y el 14% células de Schwann, el mismo examen será realizado en los pacientes encontrados por este estudio en el Ecuador para corroborar esta hipótesis diagnóstica.(74)

Dicho estudio concluyó en el 2014 que el diagnóstico de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea y sus subtipos se da por medio del Test Genético, por el cual se obtiene de manera específica el subtipo de la patología. Sin embargo, en países de bajos recursos y zonas rurales donde los medios diagnósticos son limitados, se sugiere un segundo método diagnostico basado en la realización de biopsia de tejido cutáneo axilar.

En la literatura se encuentran descritos la mayor parte de los subtipos de las Lipofuscinosis Neuronales Ceroideas, sin embargo, el subtipo Clásico Juvenil y sus mutaciones genéticas han sido muy poco estudiadas a largo plazo en especial la Arg334His.

6.5. DIFICULTADES Y OBSTACULOS

Los pacientes habitantes de San Vicente, comunidad rural de Santa Elena en la cual la atención médica es de difícil acceso, sus limitaciones socio económicas juegan un papel importante para la realización del diagnóstico. Por ende, se puede apreciar que todos los pacientes padecieron entre 30 a 48 meses para poder encontrar un diagnóstico, aun acudiendo a varios médicos generales, oftalmólogos, neurólogos. Sus familiares que aun con limitaciones económicas realizaron esfuerzos en su desesperada búsqueda de un diagnóstico, llegaron a tener gastos entre 200 a 250 dólares mensuales.

A nivel familiar ocurrieron muchas disputas intrafamiliares debido a su desesperación por encontrar una causa de la patología, los padres presentaron fases de depresión, angustia y dificultades para consolidar el sueño. A nivel escolar TJP1 recibió burlas de uno de sus compañeros lo cual llevo a un estrés y a que TJP1 se niegue a asistir a su escuela, una vez superado dicho problema, debuta con el mismo cuadro TJP2 quien es hermana de TJP1, por lo cual directivos de la escuela junto con padres de familia sospechan que la patología es trasmisible y solicitan un informe médico o el retiro de los 2 pacientes de la escuela.

Por otra parte, TJP3, al presentar la misma patología perteneciente a la misma comunidad, su madre en busca desesperada de un diagnóstico visitando diferentes centros oftalmológicos, tras varios meses sin encontrar un diagnóstico certero, decide trasladar a su hija a una escuela de la ciudad de Guayaquil para personas no videntes, quienes viajan todos los días a la ciudad de Guayaquil.

Al momento los pacientes TJP1 y TJP2 presentaron sus debidos informes médicos a la escuela, por lo cual se encuentran asistiendo con normalidad acompañado de su madre, quien todos los días los acompaña para que se mantengan activos. Por otra parte, TJP3, realiza junto a su

madre viajes a diario a Guayaquil para poder asistir a una escuela para personas no videntes en la cual se encuentra aprendiendo el sistema braille y realizando otras actividades.

7. CONCLUSIÓN

Las características clínicas de los pacientes con Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea clásica Juvenil de la comunidad de San Vicente debutaron con disminución de la agudeza visual a los 7 años 2 meses más menos 3 meses, las cuales progresaron rápidamente a movimiento y percepción luminosa, en uno de ellos llegó hasta no percepción luminosa en uno de sus ojos. Hasta la fecha del estudio los pacientes no han presentado declive intelectual ni convulsiones. Por lo cual se sospecha que sea una nueva variante, la cual debe ser estudiada a largo plazo con el fin de identificar su desenlace y etapas finales de la misma.

Las alteraciones neurológicas presentadas hasta la fecha del estudio fueron atrofia cerebral caracterizada por un aumento del espacio subaracnoideo y aumento de surcos. Uno de los pacientes presentó un alo hipointenso alrededor de área talámica característico de atrofia talámica. Hasta el momento del estudio los pacientes mantienen el cerebelo conservado, sin evidencia de atrofia cerebelar ni cambios periventriculares.

Las alteraciones retinianas presentadas fueron un nervio óptico pálido, de bordes regulares, una alteración vascular con una relación arterio venosa sin tortuosidad de vasos. Una macula con evidencia de cambios pigmentarios con la presencia de zonas hipopigmentadas e hiperpigmentadas debido a una emigración del epitelio pigmentario de la retina. En retina periférica se observa un patrón en sal y pimienta las cuales, inclusive llegando a espículas óseas, hasta el momento del estudio ningún paciente llegó a la ceguera total.

Los genes alterados de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Clásica Juvenil es el gen CLN3 encargada de una proteína bateniana, del

cromosoma 16p11, existen 23 diferentes mutaciones, de las cuales una de las mutaciones corresponde a la mutación p. Arg334His, la misma que esta alterada en nuestro paciente TJP1, el cual es un fenotipo atípico dentro de las Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Clásica Juvenil, el cual hasta el momento no ha sido estudiada a largo plazo. Los pacientes TJP2 y TJP3 presentaron el mismo cuadro del paciente TJP1, sin embargo, por el momento no hay test genético confirmatorio del cuadro clínico.

Las dificultades y obstáculos presentados que afectaron significativamente a los pacientes y su entorno, fue el cambio abrupto de su estilo de vida. Por otra parte, presentaron dificultades tanto económicas como sociales, específicamente a nivel escolar.

Al término del presente trabajo investigativo se puede decir que como interpretación de la información se ha dado la pauta para establecer la siguiente conclusión:

1. Por medio de este trabajo se consiguió caracterizar de forma correcta las características clínicas de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Juvenil y establecer su edad de presentación, junto con sus manifestaciones clínicas más frecuente al igual que su manifestación clínica inicial.
2. Se levantó la hipótesis diagnóstica de Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea del subtipo Juvenil en 3 distintos pacientes provenientes de San Vicente, Santa Elena analizados por 2 años consecutivos 2017-2018. Dos de ellos del sexo femenino con 9 e 12 años y un paciente del sexo masculino de 14 años de edad. Dos de ellos siendo hermanos

3. Por medio del análisis de historia clínica basada en síntomas, signos, evolución del cuadro, examen genético y oftalmológico se llegó al diagnóstico definitivo del paciente TJP1, sexo masculino de 14 años procedente de la zona rural de San Vicente, provincia de Santa Elena. En el cual se determinó como diagnóstico definitivo la presencia de Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea de Subtipo Juvenil con mutación genética p. Arg334His. Esto lo torna el primer paciente a ser diagnosticado con esta patología en el Ecuador.

4. En cuanto a los pacientes TJP2, TJP3 ambos de sexo femenino con 9 e 12 años de edad respectivamente se determinó como principal hipótesis diagnóstica para ambas la presencia de Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea de Subtipo Juvenil debido a alteraciones específicas en el retinograma asociadas a esta patología. Presencia de atrofia de nervio óptico, degeneración macular y cambios del epitelio de retina, además de la evolución clínica característica. Alteraciones encontradas de igual manera en el paciente ya diagnosticado TJP1.

5. Se determinó la importancia del acompañamiento a largo plazo de estos pacientes con el objetivo de obtener la mayor cantidad de información sobre la evolución y desenlace posterior de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea del subtipo Juvenil.

6. Por medio de este trabajo fue reportado por primera vez en el Ecuador el diagnóstico definitivo de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea de Subtipo Juvenil.

7. De manera adicional se identificó la ausencia de información, base de datos sobre enfermedades raras en el Ecuador. Lo que dificulta de manera general el manejo de pacientes que padecen de este tipo de patologías llevando a un grado alto de vulnerabilidad social, psicológico y económico.

8. RECOMENDACIONES

1. Dada la falta de base de datos de enfermedades raras en nuestro medio se recomienda la actualización a cada 2 años de la lista de este tipo de patologías por parte del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP). Para proporcionar un manejo adecuado de estas patologías, dado el gran impacto económico, psicológico, social y familiar que estas ocasionan.
2. Fomentar la investigación científica en Centros Universitarios, Hospitales Docentes con el objetivo de obtener un conocimiento de alta complejidad y poder proporcionar una mejor atención médica a la población.
3. Dar a conocer el riesgo de alteraciones genéticas en relacionamientos consanguíneos, principalmente en zonas rurales del Ecuador en las cuales este es comportamiento es comúnmente encontrado.
4. Se recomienda el acompañamiento a largo plazo de los 3 pacientes reportados en el presente trabajo con el objetivo de conocer el desenlace final de esta patología y todas las alteraciones que puedan surgir con el pasar del tiempo y lograr determinar los grados de discapacidad que puedan desarrollar estos pacientes.

5. Se recomienda la inclusión de códigos en el Sistema de identificación de patologías del Ministerio de Salud Pública (CID10) para tener una mejor contabilización de patologías raras en nuestro país dado que hasta la actualidad apenas existen identificadas 106 enfermedades de las 400 ya estudiadas en el Ecuador.
6. Reportar de manera inmediata al Ministerio de Salud Pública del Ecuador diagnósticos de enfermedades raras.
7. Se recomienda la realización de proyecto para desenvolvimiento de Centro Genético en el Ecuador para diagnóstico de patologías raras. Dado que el Ecuador es el único país de latino América a no tener este tipo de institución.
8. Se recomienda la preparación y estructuración de Centros educativos con el objetivo de incluir a pacientes portadores de enfermedades raras que producen una discapacidad a la sociedad y lograr así desenvolver sus habilidades individuales de la mejor manera.
9. Dado el gran índice de consanguinidad presente en la zona rural de San Vicente, Santa Elena Ecuador, se recomienda la realización de estudios genéticos en esta población y poder detectar posibles nuevas alteraciones o mutaciones genéticas en sus habitantes.
10. Dada la falta de conocimiento y el mal manejo de pacientes con enfermedades raras en el Ecuador se recomienda el trabajo

conjunto entre el Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social y otros componentes de la salud con el objetivo de desarrollar protocolos de atención inicial a pacientes con sospecha de enfermedades raras.

11. Se recomienda que el Ministerio de Salud Pública ecuatoriano ofrezca soporte psicológico y económico a familias y pacientes con diagnóstico de enfermedades raras.

9. ANEXOS

ANEXO #1

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Abr 2018	May 2018	Jun 2018	Jul 2018	Ago 2018	Sept 2018	Oct 2018	Nov 2018	Dic 2018
Búsqueda bibliografía									
Desarrollo del anteproyecto									
Recolección de datos									
Análisis de los datos									
Escritura tesis									
Presentación final									

HISTORIA CLINICA

Nombre:

Fecha:

Edad:

Dirección:

Fono:

APP:

APF:

Problemas en el embarazo:

Manifestaciones Clínicas:

- Perdida de la AV:
- Alteración de la comunicación:
- Deterioro cognitivo (Def. atención.)
- Epilepsia:
- Agresivo:
- Parkinsonismo
- Alteración del sueño
- Corazón:
- Comunicación verbal:
- Caminata y rigidez de espalda

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Tanaka Y, Abella J, Aguirre-Fernandez G, Gregori M, Fordyce RE. A new tropical Oligocene dolphin from Montanita/Olon, Santa Elena, Ecuador. *PLoS One*. 2017;12(12):e0188380.
2. Burkovetskaya M, Bosch ME, Karpuk N, Fallet R, Kielian T. Caspase-1 activity influences juvenile Batten disease (CLN3) pathogenesis. *J Neurochem*. 2018.
3. Nita DA, Mole SE, Minassian BA. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Epileptic Disord*. 2016;18(S2):73-88.
4. Kuper WFE, van Alfen C, Rigterink RH, Fuchs SA, van Genderen MM, van Hasselt PM. Timing of cognitive decline in CLN3 disease. *J Inher Metab Dis*. 2018;41(2):257-61.
5. Schultz ML, Tecedor L, Lysenko E, Ramachandran S, Stein CS, Davidson BL. Modulating membrane fluidity corrects Batten disease phenotypes in vitro and in vivo. *Neurobiol Dis*. 2018;115:182-93.
6. Janecka A, Kolodziej-Rzepa M, Biesaga B. Clinical and Molecular Features of Laron Syndrome, A Genetic Disorder Protecting from Cancer. *In Vivo*. 2016;30(4):375-81.
7. Leon SF, Alarcon TA. HAM/TSP in Ecuador. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1995;89(3):342.
8. ALDESA. La Alianza por el Derecho y la Protección de la Salud 2018 [La Alianza por el Derecho y la Protección de la Salud. Available from: <https://aliber.org/web/tag/aldesa/>.
9. Augustine EF, Mink JW. Juvenile NCL (CLN3 Disease): Emerging Disease-Modifying Therapeutic Strategies. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2016;13 Suppl 1:655-62.
10. Kleine Holthaus SM, Smith AJ, Mole SE, Ali RR. Gene Therapy Approaches to Treat the Neurodegeneration and Visual

Failure in Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1074:91-9.

11. Eckert KA, Carter MJ, Lansingh VC, Wilson DA, Furtado JM, Frick KD, et al. A Simple Method for Estimating the Economic Cost of Productivity Loss Due to Blindness and Moderate to Severe Visual Impairment. *Ophthalmic epidemiology.* 2015;22(5):349-55.

12. MSP. Ministerio de Salud Publica 2018 [Ministerio de Salud Publica]. Available from: <https://www.salud.gob.ec/>.

13. WHO. 2018 [updated 2018. Available from: <https://www.who.int/es>.

14. Ueda T, Narushima E, Ishida E, Akiguchi I. Neuronal ceroid lipofuscinosis with early-onset dementia and periventricular leukoencephalopathy in which a skin biopsy was diagnostically useful. *Intern Med.* 2013;52(19):2271-4.

15. Lojewski X, Staropoli JF, Biswas-Legrand S, Simas AM, Haliw L, Selig MK, et al. Human iPSC models of neuronal ceroid lipofuscinosis capture distinct effects of TPP1 and CLN3 mutations on the endocytic pathway. *Hum Mol Genet.* 2014;23(8):2005-22.

16. Hirz M, Drogemuller M, Schanzer A, Jagannathan V, Dietschi E, Goebel HH, et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL) is caused by the entire deletion of CLN8 in the Alpenlandische Dachsbracke dog. *Mol Genet Metab.* 2017;120(3):269-77.

17. Beltran L, Valenzuela GR, Loos M, Vargas R, Lizama R, Spinsanti P, et al. Late-onset childhood neuronal ceroid lipofuscinosis: Early clinical and electroencephalographic markers. *Epilepsy Res.* 2018;144:49-52.

18. Bosch ME, Kielian T. Astrocytes in Juvenile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (CLN3) display metabolic and calcium signaling abnormalities. *J Neurochem.* 2018.

19. Khanji MY, Rusinova R, Shaukat M, Sekhri N. Neuronal ceroid lipofuscinosis with severe biventricular impairment: a rare genetic disorder with associated myopathy? *Eur Heart J.* 2018;39(1):74.

20. Ozono T, Kinoshita M, Narita A, Hirakiyama A, Kosuga M, Okuyama T, et al. Juvenile-onset neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN1) disease with a novel deletion and duplication in the PPT1 gene. *J Neurol Sci.* 2018;388:4-6.
21. Shyng C, Nelvagal HR, Dearborn JT, Tynnela J, Schmidt RE, Sands MS, et al. Synergistic effects of treating the spinal cord and brain in CLN1 disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(29):E5920-E9.
22. Quilis I, Igual JC. A comparative study of the degradation of yeast cyclins Cln1 and Cln2. *FEBS Open Bio.* 2017;7(1):74-87.
23. Williams RE, Adams HR, Blohm M, Cohen-Pfeffer JL, de Los Reyes E, Denecke J, et al. Management Strategies for CLN2 Disease. *Pediatr Neurol.* 2017;69:102-12.
24. Kohlschutter A, Schulz A. CLN2 Disease (Classic Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis). *Pediatr Endocrinol Rev.* 2016;13 Suppl 1:682-8.
25. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, et al. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1898-907.
26. Katz ML, Coates JR, Sibigroth CM, Taylor JD, Carpentier M, Young WM, et al. Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in a canine model of late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN2 disease). *J Neurosci Res.* 2014;92(11):1591-8.
27. Wagler J, Brendler E, Heine T, Zhechkov L. Disilicon complexes with two hexacoordinate Si atoms: paddlewheel-shaped isomers with (CIN4)Si-Si(S4 Cl) and (CIN2 S2)Si-Si(S2 N2 Cl) skeletons. *Chemistry.* 2013;19(42):14296-303.
28. Duchesne M, Danigo A, Richard L, Vallat JM, Attarian S, Gonnaud PM, et al. Skin Biopsy Findings in Patients With CMT1A: Baseline Data From the CLN-PXT3003-01 Study Provide New Insights Into the Pathophysiology of the Disorder. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2018;77(4):274-81.

29. Savchenko E, Singh Y, Konttinen H, Lejavova K, Mediavilla Santos L, Grubman A, et al. Loss of Cln5 causes altered neurogenesis in a mouse model of a childhood neurodegenerative disorder. *Dis Model Mech.* 2017;10(9):1089-100.
30. Haddad SE, Khoury M, Daoud M, Kantar R, Harati H, Mousallem T, et al. CLN5 and CLN8 protein association with ceramide synthase: biochemical and proteomic approaches. *Electrophoresis.* 2012;33(24):3798-809.
31. Leinonen H, Keksa-Goldsteine V, Ragauskas S, Kohlmann P, Singh Y, Savchenko E, et al. Retinal Degeneration In A Mouse Model Of CLN5 Disease Is Associated With Compromised Autophagy. *Sci Rep.* 2017;7(1):1597.
32. Jules F, Sauvageau E, Dumaresq-Doiron K, Mazzaferri J, Haug-Kroper M, Fluhrer R, et al. CLN5 is cleaved by members of the SPP/SPPL family to produce a mature soluble protein. *Exp Cell Res.* 2017;357(1):40-50.
33. Sawiak SJ, Perumal SR, Rudiger SR, Matthews L, Mitchell NL, McLaughlan CJ, et al. Rapid and Progressive Regional Brain Atrophy in CLN6 Batten Disease Affected Sheep Measured with Longitudinal Magnetic Resonance Imaging. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132331.
34. Yamashita A, Hiraki Y, Yamazaki T. Identification of CLN6 as a molecular entity of endoplasmic reticulum-driven anti-aggregate activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;487(4):917-22.
35. Benedict JW, Getty AL, Wishart TM, Gillingwater TH, Pearce DA. Protein product of CLN6 gene responsible for variant late-onset infantile neuronal ceroid lipofuscinosis interacts with CRMP-2. *J Neurosci Res.* 2009;87(9):2157-66.
36. Andrade DM, Paton T, Turnbull J, Marshall CR, Scherer SW, Minassian BA. Mutation of the CLN6 gene in teenage-onset progressive myoclonus epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2012;47(3):205-8.
37. Best HL, Neverman NJ, Wicky HE, Mitchell NL, Leitch B, Hughes SM. Characterisation of early changes in ovine CLN5 and

CLN6 Batten disease neural cultures for the rapid screening of therapeutics. *Neurobiol Dis.* 2017;100:62-74.

38. Guerreiro R, Bras JT, Vieira M, Warriar V, Agrawal S, Stewart H, et al. CLN6 disease caused by the same mutation originating in Pakistan has varying pathology. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013;17(6):657-60.

39. Jankowiak W, Brandenstein L, Dulz S, Hagel C, Storch S, Bartsch U. Retinal Degeneration in Mice Deficient in the Lysosomal Membrane Protein CLN7. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(11):4989-98.

40. Danyukova T, Ariunbat K, Thelen M, Brocke-Ahmadinejad N, Mole SE, Storch S. Loss of CLN7 results in depletion of soluble lysosomal proteins and impaired mTOR reactivation. *Hum Mol Genet.* 2018;27(10):1711-22.

41. Kousi M, Siintola E, Dvorakova L, Vlaskova H, Turnbull J, Topcu M, et al. Mutations in CLN7/MFSD8 are a common cause of variant late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Brain.* 2009;132(Pt 3):810-9.

42. Aiello C, Terracciano A, Simonati A, Discepoli G, Cannelli N, Claps D, et al. Mutations in MFSD8/CLN7 are a frequent cause of variant-late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Hum Mutat.* 2009;30(3):E530-40.

43. Beesley C, Guerreiro RJ, Bras JT, Williams RE, Taratuto AL, Eltze C, et al. CLN8 disease caused by large genomic deletions. *Mol Genet Genomic Med.* 2017;5(1):85-91.

44. Gao Z, Xie H, Jiang Q, Wu N, Chen X, Chen Q. Identification of two novel null variants in CLN8 by targeted next-generation sequencing: first report of a Chinese patient with neuronal ceroid lipofuscinosis due to CLN8 variants. *BMC Med Genet.* 2018;19(1):21.

45. Passantino R, Cascio C, Deidda I, Galizzi G, Russo D, Spedale G, et al. Identifying protein partners of CLN8, an ER-resident protein involved in neuronal ceroid lipofuscinosis. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1833(3):529-40.

46. Guo J, Johnson GS, Brown HA, Provencher ML, da Costa RC, Mhlanga-Mutangadura T, et al. A CLN8 nonsense mutation in the whole genome sequence of a mixed breed dog with neuronal ceroid lipofuscinosis and Australian Shepherd ancestry. *Mol Genet Metab.* 2014;112(4):302-9.
47. Doccini S, Sartori S, Maeser S, Pezzini F, Rossato S, Moro F, et al. Early infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN10 disease) associated with a novel mutation in CTSD. *J Neurol.* 2016;263(5):1029-32.
48. Fritchie K, Siintola E, Armao D, Lehesjoki AE, Marino T, Powell C, et al. Novel mutation and the first prenatal screening of cathepsin D deficiency (CLN10). *Acta Neuropathol.* 2009;117(2):201-8.
49. Selden NR, Al-Uzri A, Huhn SL, Koch TK, Sikora DM, Nguyen-Driver MD, et al. Central nervous system stem cell transplantation for children with neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Neurosurg Pediatr.* 2013;11(6):643-52.
50. Donsante A, Boulis NM. Progress in gene and cell therapies for the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(7):755-64.
51. Ozkara C, Gunduz A, Coskun T, Alpaslan BG, Zeydan B, Delil S, et al. Long-term follow-up of two siblings with adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis, Kufs type A. *Epileptic Disord.* 2017;19(2):147-51.
52. Meyer S, Yilmaz U, Kim YJ, Steinfeld R, Meyberg-Solomayer G, Oehl-Jaschkowitz B, et al. Congenital CLN disease in two siblings. *Wien Med Wochenschr.* 2015;165(9-10):210-3.
53. Wu D, Liu J, Wu B, Tu B, Zhu W, Luo J. The Batten disease gene CLN3 confers resistance to endoplasmic reticulum stress induced by tunicamycin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;447(1):115-20.
54. Adams HR, Mink JW, University of Rochester Batten Center Study G. Neurobehavioral features and natural history of juvenile

neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease). *J Child Neurol.* 2013;28(9):1128-36.

55. Kang S, Seo JH, Heo TH, Kim SJ. Batten disease is linked to altered expression of mitochondria-related metabolic molecules. *Neurochem Int.* 2013;62(7):931-5.

56. Maria BL. Batten disease: current understanding and future directions. *J Child Neurol.* 2013;28(9):1072-3.

57. Dolisca SB, Mehta M, Pearce DA, Mink JW, Maria BL. Batten disease: clinical aspects, molecular mechanisms, translational science, and future directions. *J Child Neurol.* 2013;28(9):1074-100.

58. Berkovic SF, Staropoli JF, Carpenter S, Oliver KL, Kmoch S, Anderson GW, et al. Diagnosis and misdiagnosis of adult neuronal ceroid lipofuscinosis (Kufs disease). *Neurology.* 2016;87(6):579-84.

59. Kamate M. Clinical aspects of neuroregression: our experience on batten disease. *Mol Cytogenet.* 2014;7(Suppl 1 Proceedings of the International Conference on Human):l37.

60. Metelitsina TI, Waggoner DJ, Grassi MA. Batten Disease Caused by a Novel Mutation in the Ppt1 Gene. *Retin Cases Brief Rep.* 2016;10(3):211-3.

61. Nelson T, Pearce DA, Kovacs AD. Lack of specificity of antibodies raised against CLN3, the lysosomal/endosomal transmembrane protein mutated in juvenile Batten disease. *Biosci Rep.* 2017;37(6).

62. Adams HR, Rose K, Augustine EF, Kwon JM, deBlieck EA, Marshall FJ, et al. Experience, knowledge, and opinions about childhood genetic testing in Batten disease. *Mol Genet Metab.* 2014;111(2):197-202.

63. Mitchison HM, Taschner PE, O'Rawe AM, de Vos N, Phillips HA, Thompson AD, et al. Genetic mapping of the Batten disease locus (CLN3) to the interval D16S288-D16S383 by analysis of haplotypes and allelic association. *Genomics.* 1994;22(2):465-8.

64. Augustine EF, Beck CA, Adams HR, Defendorf S, Vierhile A, Timm D, et al. Short-Term Administration of Mycophenolate Is Well-Tolerated in CLN3 Disease (Juvenile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis). *JIMD Rep.* 2018.
65. Drack AV, Mullins RF, Pfeifer WL, Augustine EF, Stasheff SF, Hong SD. Immunosuppressive Treatment for Retinal Degeneration in Juvenile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (Juvenile Batten Disease). *Ophthalmic Genet.* 2015;36(4):359-64.
66. Mole SE. Development of new treatments for Batten disease. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):749-51.
67. Levin SW, Baker EH, Zein WM, Zhang Z, Quezado ZM, Miao N, et al. Oral cysteamine bitartrate and N-acetylcysteine for patients with infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: a pilot study. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):777-87.
68. Zetterstrom B. The electroretinogram in premature children. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1952;30(4):405-8.
69. Hoshino A, Ratnapriya R, Brooks MJ, Chaitankar V, Wilken MS, Zhang C, et al. Molecular Anatomy of the Developing Human Retina. *Dev Cell.* 2017;43(6):763-79 e4.
70. Lingaas F, Guttersrud OA, Arnet E, Espenes A. Neuronal ceroid lipofuscinosis in Salukis is caused by a single base pair insertion in CLN8. *Hum Genet.* 2018;49(1):52-8.
71. Kohan R, Pesaola F, Guelbert N, Pons P, Oller-Ramirez AM, Rautenberg G, et al. The neuronal ceroid lipofuscinoses program: A translational research experience in Argentina. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(10 Pt B):2301-11.
72. Valadares ER, Pizarro MX, Oliveira LR, Amorim RH, Pinheiro TM, Grieben U, et al. Juvenile neuronal ceroid-lipofuscinosis: clinical and molecular investigation in a large family in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011;69(1):13-8.

73. Munroe PB, Mitchison HM, O'Rawe AM, Anderson JW, Boustany RM, Lerner TJ, et al. Spectrum of mutations in the Batten disease gene, CLN3. *Am J Hum Genet.* 1997;61(2):310-6.

74. Jadav RH, Sinha S, Yasha TC, Aravinda H, Gayathri N, Rao S, et al. Clinical, electrophysiological, imaging, and ultrastructural description in 68 patients with neuronal ceroid lipofuscinoses and its subtypes. *Pediatr Neurol.* 2014;50(1):85-95.

75. Jadav RH, Sinha S, Yasha TC, Aravinda H, Rao S, Bindu PS, et al. Magnetic resonance imaging in neuronal ceroid lipofuscinosis and its subtypes. *Neuroradiol J.* 2012;25(6):755-61.

Samborondón, 15 febrero del 2019

Sr. D:

Pedro Barberan Torres

Decano

Facultad de ciencias médicas "Dr. Enrique Ortega M."

Universidad de Especialidades Espíritu Santo

De mis consideraciones

Yo, Dr. Jaime Soria Viteri, en calidad de tutor de trabajo de investigación sobre el tema "CARACTERIZACION DE LA LIPOFUSCINOSIS NEURONAL CEROIDEA JUVENIL O ENFERMEDAD DE SPIELMEYER-VOGT-SJOGREN-BATTEN EN LA COMUNIDAD SAN VICENTE, PROVINCIA DE SANTA ELENA, ECUADOR", presentado por el alumno JUAN PABLO MURILLO ZAMBRANO, egresada de la carrera de medicina.

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúne los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. consejo de facultad "Dr. Enrique Ortega Moreira" de Medicina de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo de agosto a diciembre del 2018 en la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

De usted muy atentamente,



Dr. Jaime Soria Viteri

