

Anna PŁATEK-KĘPIŃSKA¹
Małgorzata LEGWANT-WÓJCICKA²
Jacek LORKOWSKI³
Waldemar HŁADKI⁴
Oliwia GRZEGOROWSKA⁵
Ireneusz KOTELA^{3,6}

Młodzieńcza postać Ceroidolipofuscynozy neuronalnej (choroba Battena)- opis przypadku

Juvenile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (Batten disease) - case report.

¹Staszowskie Centrum Medyczne, Niepubliczny Zakład Opiekuńczo-Leczniczy w Koniemłotach Pl. Ks. R. Kotlarza 9 28-200 Staszów Tel/fax +48 158667133 Prezes: lek. med. Stanisław Płatek

²Uzdrowisko Busko-Zdrój S.A. Prezes Zarządu uzdrowiska: mgr Wojciech Legawiec

³Klinika Ortopedii i Traumatologii Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie Kierownik Kliniki: prof. nadzw. dr hab. n. med. Ireneusz Kotela

⁴Zakład Medycyny Katastrof i Pomocy Doraźnej Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii Collegium Medium UJ w Krakowie Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Janusz Andres

⁵Centrum Rehabilitacji „Zdrowie” w Krakowie Kierownik Centrum: dr n. med. Tadeusz Mazur

⁶Zakład Rehabilitacji w Schorzeniach Narządu Ruchu Instytut Fizjoterapii Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach Kierownik Zakładu: prof. nadzw. dr hab. n. med. Ireneusz Kotela

Słowa kluczowe:

młodzieńcza postać ceroidolipofuscynozy neuronalnej, choroba Battena, NCL.

Key words:

juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis, Batten disease, NCL.

Adres do korespondencji:
Anna Płatek-Kępińska
ul. Mickiewicza 8/5
28-200 Staszów
e-mail: platekana@wp.pl

Młodzieńcza ceroidolipofuscynoza neuronalna (NCL), również znana jako choroba Battena, jest spowodowana przez mutację genową. Jest to zaburzenie spichrzeniowe związane z charakterystycznym nagromadzeniem się ceroidu w komórkach nerwowych oraz innych typach komórek, choroba ta przebiega w sposób degeneracyjny. Wszystkie postaci NCL cechuje połączenie symptomów: ślepoty, padaczki, demencji i pogorszenia motoryki. Czas pojawienia się tych charakterystycznych objawów waha się od urodzenia do wieku dojrzałego. Praca stanowi studium przypadku 31-letniej pacjentki z młodzieńczą ceroidolipofuscynozą neuronalną z głównymi objawami takimi jak: ślepota, padaczka, zaburzenia motoryki; które są charakterystycznymi symptomami tego schorzenia.

Wstęp

Choroba Spielmeijera-Vogta-Sjögrena (zwana również chorobą Battena, Vogta-Spielmeijera, Spielmeijera-Sjögrena, ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 3, CLN3, ang. Spielmeijer-Vogt-Sjögren disease, Batten disease) jest rzadką lizosomalną chorobą spichrzeniową z grupy ceroidolipofuscynoz neuronalnych. Spowodowana jest mutacjami w genie CLN3 w locus 16p12.1 kodującym błonowe białko przedziału endosomalno-lizosomalnego [1,2].

Opis przypadku

Pacjentka A.G. urodzona w 1983 r. z ciąży pierwszej donoszonej o prawidłowym przebiegu, porodu pierwszego, z masą urodzeniową 3250g, oceniona bezpośrednio po urodzeniu na 9 pkt w skali Apgar. Wywiad rodzinny bez obciążeń w kierunku chorób metabolicznych. Rozwój psychoruchowy w okresie niemowlęcym i wczesnodziecięcym przebiegał prawidłowo. Pierwsze objawy chorobowe wystąpiły w wieku 7 lat i polegały na osłabieniu ostrości wzroku, a następnie w wieku 9 lat jego całkowitej utraty, wówczas też wystąpiły kilkakrotnie napady drgawek toniczno-klonicznych, wymagające intensywnego leczenia przeciwdrgawkowego i przeciwozrękowego w warunkach szpitalnych z uwagi na zagrożenie życia chorej. Ten zespół objawów ukierunkował diagnostykę w stronę choroby Battena.

Juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL), also known as Batten disease, is caused by mutations in genes. This is a lysosomal storage disorder related with an excessive accumulation of ceroid in neurons and other types of cells, the disease taking a degenerative course. All forms of NCL are characterized by the combination of the symptoms of blindness, epilepsy, dementia, and deterioration of motor skills. Time of occurrence of these typical symptoms ranges from birth to adulthood. The case is presented of a 31-old woman with juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis, and major symptoms such as: blindness, epilepsy, and motor function disorders, which are characteristic of this disease

Diagnostyka była prowadzona w ośrodkach klinicznych, gdzie ostatecznie w wieku 10 lat wstępne rozpoznanie zostało ustalone jako postać młodzieńcza ceroidolipofuscynozy neuronalnej. W badaniu CT głowy zaobserwowano niewielkie zaniki korowe, na dnie oka stwierdzono przegrupowanie siatkówki, elektroretinogram wykazał zapis wygaszony. Potencjały wywołane somatosensorycznie wykazały wydłużony czas przewodzenia w strukturach lewej półkuli mózgu. Badanie mikroskopem elektronowym limfocytów krwi obwodowej w spojówce i fibroblastach skóry wykazało obecność wakuoli wypełnionych ceroidem. W wieku 26 lat w związku z pogarszającym się stanem ogólnym pacjentki, jej wyniszczeniem, całkowitą ślepotą, zwiększeniem częstości napadów padaczkowych, występowaniem rozległych owrzodzeń odleżynowych, a nade wszystko wobec braku możliwości sprawowania dalszej opieki nad pacjentką przez rodzinę, została ona skierowana do Niepublicznego Zakładu Opiekuńczo-Leczniczego w Koniemłotach. Pacjentka została oceniona przy przyjęciu wg zmodyfikowanej skali Barthel na 0 pkt [3], co oznacza pełną niesamodzielność, a jej stan świadomości oceniony wg skali Glasgow na 7 pkt [4]. W obrazie klinicznym dominowały objawy cztero-kończynowego porażenia spastycznego z utrwalonymi przykurczami w stawach kończyn górnych i dolnych. Zastoso-

wane postępowanie pielęgnacyjno-lecznicze obejmowało następujące działania:

1. Leczenie występujących licznych ran owrzodzeniowych z jednoczesną profilaktyką przeciwoleżynową.

2. Wprowadzenie żywienia dojelitowego wynikające z zaburzeń polykania początkowo dietą normalną miksonianą poprzez sondę żołądkowo-jelitową, a następnie dietą przemysłową poprzez PEG (przezskórnej endoskopowej gastrostomii).

3. Kontynuowanie zaleceń farmakoterapii przeciwpadaczkowej z modyfikacją dawek i kombinacji leków, a także leczenia farmakologicznego myorelaksującego.

4. Zastosowanie zabiegów fizjoterapeutycznych, głównie kinezyterapii celem leczenia i zapobieganiu przykurczom mięśniowym.

Chora była pacjentką ściśle monitorowaną (ciśnienie tętnicze krwi, częstotliwość rytmu serca i oddechów, pulsoksymetria, diureza), regularnie oceniano stan jej świadomości wg skali Glasgow [4] oraz pomiar zakresu samodzielności w wykonywaniu czynności życia codziennego wg zmodyfikowanej skali Barthel [3]. Wyniki obu tych pomiarów utrzymywały się na tym samym poziomie od momentu przyjęcia do zakładu opiekuńczo-leczniczego. Pacjentka była zupełnie niesamodzielna o czym świadczy to, że cyklicznie była diagnozowana wg skali Barthel na 0 pkt. Stan chorej nie poprawił się. Ocena skuteczności dotychczasowego leczenia przedstawia się następująco:

1. Pełne wygojenie owrzodzeń odleżynowych, skuteczna profilaktyka przeciwoleżynowa.

2. Kontynuowane przez okres 4 lat żywienie dojelitowe dietą przemysłową pozwoliło osiągnąć stabilizację masy ciała, a regularne monitorowane parametry biochemiczne gospodarki białkowej, węglowodanowej, tłuszczowej, witaminowo-mineralnej wykazują pełną normalizację w tym zakresie. Kontrola narządów i układów: krążenia, krwiotwórczego, oddechowego, hormonalnego, przewodu pokarmowego oraz nerek nie wykazuje odstępstw od prawidłowego.

3. Pomimo stałego stosowania skojarzonego leczenia farmakologicznego przeciwdrgawkowego nie udało się w pełni wygasić napadów, za co odpowiada charakter choroby. Obserwowana kilkumiesięczna poprawa w tym zakresie, polegająca na zmniejszeniu częstości napadów drgawkowych była stanem przejściowym, gdyż pomimo utrzymania ustalonej terapii skojarzonej przeciwdrgawkowej ponownie

wzrosła częstość napadów, przechodzących w stan drgawkowy. Na przeszerzeni hospitalizacji w tutejszym ZOL-u pacjentka kilkakrotnie wymagała podawania dodatkowych leków przeciwpadaczkowych i przeciwobrzękowych w związku z występowaniem powtarzających się w krótkich odstępach czasu napadów drgawkowych. Wystąpienie stanu padaczkowego, serii trudnych do opanowania napadów toniczno-klonicznych jest stanem zagrażającym życiu pacjentki i wymaga szybkiego reagowania.

4. Pomimo prowadzonej regularnej fizjoterapii nie udało się u pacjentki zmniejszyć spastyki kończyn i nie obserwujemy wyraźnego postępu w zwalczaniu przykurczów. Można przypuszczać, że prowadzone zabiegi kinezyterapii spowalniają jedynie proces pogłębiania się przykurczów, natomiast z całą pewnością trzeba stwierdzić, że powiększanie się przykurczów jest jednak procesem postępującym.

Dyskusja

Ceroidolipofuscynoza neuronalna (NCL) jest chorobą genetyczną i obecnie nie istnieje żadna znana terapia stwarzająca możliwość jej wyleczenia. W patomechanizmie choroby odgrywają rolę reakcja zapalna, powstawanie złogów lipofuscyny w lizosomach i inne zaburzenia na szlaku komórkowej gospodarki tłuszczami. Tak jak w innych chorobach neurodegeneracyjnych (choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, choroby neuronu ruchowego) w NCL niewydolne stają się mechanizmy kontrolujące homeostazę w zakresie metali aktywnych biologicznie.

Badacze zwracają szczególną uwagę na cynk, miedź i żelazo. Wymienione pierwiastki są kofaktorami enzymów kluczowych dla metabolizmu komórki i odgrywają istotną rolę w przekazaniu sygnałów synaptycznym w mózgu, natomiast w sytuacji zaburzenia mechanizmów regulacyjnych biorą udział w zjawisku neurotoksyczności. Wykonane dotąd eksperymenty na modelach zwierzęcych ceroidolipofuscynozy neuronalnej (myszy CLN NCL) wykazały akumulację metali i zmiany w ekspresji ich białek transportujących. Kolejne badania udowodniły związek między akumulacją cynku, miedzi, manganu, żelaza i kobaltu a zmianami neurodegeneracyjnymi w mózgu badanych myszy (CLN1,2i5) i równoległym nasileniem objawów choroby w badanych modelach zwierzęcych.

Przytoczone wyniki sugerują, że istotnym elementem patogenezы ceroidolipofuscynozy neuronalnej w przebadanych czterech modelach genetycznych NCL jest rozregulowanie gospodarki biometalami spowodowane zmianami w ekspresji komórkowej, co w konsekwencji zaburza metabolizm mózgowy i doprowadza do wystąpienia

opisywanych objawów neurologicznych [5,6,7,8]. Ceroidolipofuscynoza neuronalna (NCL) to grupa rzadkich genetycznie uwarunkowanych chorób ośrodkowego układu nerwowego, w których dochodzi do uszkodzenia komórek na skutek nadmiernego gromadzenia się (spichrzania) ceroidu i lipofuscyny w ich organellach – lizosomach. Spichrzanie to dotyczy lizosomów większości tkanek ustrojowych, jednak objawy patologii ujawniają się wyłącznie ze strony komórek ośrodkowego układu nerwowego [2,9,10]. Najczęstszą ceroidolipofuscynoza neuronalną jest postać wczesnodziecięca. Wg Kmiecica T. w Polsce rozpoznano około 120 przypadków tego typu, natomiast inne postaci NCL, takie jak : niemowlęca lub młodzieńcza w naszym kraju nie występują, bądź są to przypadki sporadyczne [9].

Statystycznie szacuje się zachorowalność na poziomie 2-5/100000 żywych urodzeń [2]. Częściej choroba ta występuje w Europie Północnej: Finlandii, Szwecji, Norwegii, jak również w Kanadzie.

Pierwsze przypadki tej choroby sięgają początków XIX wieku. W 1826r. norweski lekarz Stengel dokładnie opisał i opublikował w czasopiśmie medycznym obraz kliniczny nieznaney mu choroby, która dotyczyła córki rodzeństwa. Nie prowadzono wówczas dokładnej diagnostyki, ale szczegółowy opis objawów chorobowych sporządzonych przez tego lekarza odpowiada poznanej później chorobie Battena [11,12]. Gruntowniejsze badania i bardziej szczegółowe opisy tego schorzenia przeprowadził i opublikował w 1903r. brytyjski pediatra i neurolog Batten, następnie w 1905r. została opublikowana dokumentacja tej choroby przez niemieckiego neurologa Vogt-a, który przeprowadził badania kliniczno-patologiczne na ośmiorgu dzieciach, u których objawami głównymi były: postępujące zaburzenie widzenia, prowadzące do ślepoty, zaburzenia rozwoju motorycznego, zaburzenia zachowania oraz postępujące ośpienie. Dzisiaj można stwierdzić, że udokumentowane przez lekarzy pionierów przypadki opisywały różne postaci NCL [13].

Choroba Battena jest właściwie młodzieńczą formą NCL, jednak często tą nazwą określa się wszystkie postaci ceroidolipofuscynozy neuronalnej. Obecna klasyfikacja NCL opiera się głównie na wieku wystąpienia pierwszych objawów chorobowych [2,14].

Istnieją cztery typy NCL, w tym dwa mające początek we wczesnym okresie dzieciństwa oraz dwa dotyczące dorosłych. Przy podziale brano pod uwagę

wiek zachorowania, przebieg kliniczny, uzyskane wyniki badań genetycznych, objawy neurologiczne. Wyróżnić można postacie choroby:

1. Postać niemowlęca (choroba Santavouriiego-Haltii). Rozpoczynająca się pomiędzy 6 miesiącem, a 2 r.ż., postępuje gwałtownie. Dotknięte tą postacią choroby dzieci przestają się rozwijać, ich czaszka jest mała (mikrocefalia), występują u nich krótkie, gwałtowne skurcze mięśni, opóźniony jest rozwój psychoruchowy, a także jego cofanie się. Dzieci dożywają kilku lat [9,13,15].

2. Postać dziecięca, poniemowlęca. Ujawnia się między 2, a 4 r.ż. Objawami choroby są napady padaczkowe, niepokój psychoruchowy, pogłębiające się zahamowanie rozwoju intelektualnego i motorycznego, zaburzenia ostrości wzroku, prowadzące do ślepoty. Padaczka jest oporna na leczenie farmakologiczne, przebieg choroby szybki, zgon następuje pomiędzy 8, a 12 r.ż. [9,12,14,16].

3. Postać młodzieńcza (choroba Battena). Pierwsze objawy zauważa się pomiędzy 5, a 8 r.ż. Charakterystyczne objawy to pogarszający się wzrok, aż do całkowitej jego utraty, niezborność ruchów, drgawki. Postęp choroby nieco wolniejszy, chorzy dożywają do 20 r.ż [12,13,16,17].

4. Postać dorosła (choroba Kufsa). Zazwyczaj rozpoczyna się przed 40 r.ż., postęp choroby jest wolny, nie powoduje utraty wzroku, objawy są łagodniejsze, jednakże choroba ma wpływ na długość życia [16,17].

Współczesna medycyna pozwala na wyłonienie wśród opisanych wyżej postaci choroby kilka podgrup różnicowanych w oparciu o badania molekularne i genetyczne. Badania te zaczęły służyć do wczesnej diagnostyki choroby, a także do badań prenatalnych w rodzinach zagrożonych [18]. Podstawowe objawy chorobowe tego schorzenia wynikają głównie z postępującego uszkodzenia komórek nerwowych: stopniowe pogarszanie się ostrości wzroku, aż do całkowitej ślepoty, występowanie uogólnionych napadów drgawkowych o charakterze kloniczno-tonicznym, postępujący zanik sprawności ruchowej poprzez nasilanie niedowładów kończynowych spastycznych lub wiotkich. Objawy postępującej encefalopatii polegające na utracie nabytych funkcji ruchowych, zdolności intelektualnych, zahamowanie, a później uwstecznianie w rozwoju psychoruchowym [9,12,15,19].

Opisany przypadek Ceroidolipofuscynozy neuronalnej, zakwalifikowanej jako jej postać młodzieńcza, czyli choroba Battena, zgodnie z dostępną literaturą nie ma tak gwałtownego

przebiegu jak formy dziecięce. Postępuje nieco wolniej, jednak podobnie jak w innych postaciach prowadzi do śmierci. Chorzy ci dożywają do około 20 r.ż., choć sporadycznie zdarzają się przypadki przeżycia do 30 r.ż.

Wyjątkowość opisanej chorej polega na rzadkim występowaniu, szczególnie w Polsce postaci młodzieńczej NCL, a także na wieku przeżycia pacjentki z tą chorobą [12,13,14,15]. Zdają sobie jednak sprawę, że ceroidolipofuscynoza neuronalna jest chorobą nieuleczalną, postępującą, nie rokuje poprawy i prowadzi do śmierci. Stany uogólnionych napadów drgawkowych stanowią bezpośrednie zagrożenie życia chorej i wymagają hospitalizacji. Klinicznie uogólniony stan padaczkowy jest dużym stresem dla już uszkodzonego mózgu i pogłębia te zmiany, dochodzi do niedotlenienia mózgu, obrzęku, zaburzeń metabolicznych, elektrolitowych. Postępująca destrukcja OUN ściśle wynikająca z charakteru choroby pacjentki niesie wiele problemów terapeutycznych, od prostych pielęgnacyjnych, dietetycznych, po stanowiące bezpośrednie zagrożenie życia jakimi są powtarzające się stany drgawkowe. Dłuższy niż dotychczas spotykany w literaturze czas przeżycia pacjentki niewątpliwie wynika z wieloaspektowych działań pielęgnacyjno-leczniczych, ale należy zwrócić uwagę, że to długie przeżycie pacjentki jest wynikiem skutecznego jak do tej pory zwalczania napadów drgawkowych dzięki stosowaniu nowych złożonych form terapii przeciwpadaczkowej.

W okresie obserwacji postępu choroby, po początkowym wyciszeniu częstości napadów, w ostatnim czasie obserwuje się pogorszenie w tym zakresie. Napady drgawkowe występują częściej, nieraz kilka razy w ciągu doby, mają dłuższy czas trwania i coraz trudniej opanować je farmakologicznie. Prawdopodobnie dochodzimy do terminalnego stanu uszkodzenia OUN wynikającego z postępu choroby. Należy przypuszczać, że dojdzie do sytuacji w której nie uda się nam opanować kolejnego stanu padaczkowego, co będzie bezpośrednią przyczyną zgonu. Opieka nad osobą nieuleczalnie chorą musi zapewnić wszechstronną pielęgnację. Ze względu na złe rokowanie chorzy ci wymagają kompleksowej opieki, otrzymania godnych warunków życia oraz leczenia objawowego. Zakłady opieki długoterminowej zobligowane są do postępowania według określonych standardów medycznych z zakresu pielęgnacji i opieki. W szczególności polegają one na utrzymaniu stabilnego stanu biologicznego pacjenta niesamodzielnego oraz zapobieganiu skutkom długotrwałego unieruchomienia chorego [20]. W celu oceny stanu klinicznego pacjenta przyjmowanego do tego typu zakładów oraz późniejsza kontrola tego stanu zobowiązuje personel medyczny do regularnego stosowania narzędzi oceniających sprawność, świadomość, kontroli parametrów życiowych, monitorowanie parametrów biochemicznych.



Ryc. 1 i Ryc. 2
Pacjent w zaawansowanym stadium choroby Battena podczas napadu drgawkowego (convulsion episode)

Piśmiennictwo

1. Mole SE, Williams RE, Goebel HH. Correlations between genotype, ultrastructural morphology and clinical phenotype in the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurogenetics* 2005;6:107-126.
2. Schultz A, Kohlschutter A, Mink J. NCL disease – clinical perspectives. *BBA-Mol Basis Dis* 2013;1832:1801-1806.
3. Hobart J, Thompson A. The five item Barthel index. *J Neurol Neurosurg Ps* 2001; 71:225-230.
4. McMillan T, Weir C, Steward E. The Glasgow outcome at discharge scale: an impatient assessment of disability after brain injury. *J Neurotraum* 2012; 30:970-974.
5. Grubman A, Pollari E, Duncan C, Caragounis A, Blom T, Volitakis I, Wong A, Cooper J, Crouch P, Koistinaho J, Jalanko A, White A, Kannien K. Deregulation of biometal homeostasis: the missing link for neuronal ceroid lipofuscinoses? *Metalloimic* 2014; 26: 932-943.
6. Grubman A, Lingerwood GE, Duncan C, Bica L, LiTan J, Parker SJ, Caragounis A, Meyerowitz J, Volitakis I, Moujalled D, Liddell J, Hickey J, Horne M, Longmuir S, Koistinaho J, Donnelly P, Crouch P, Tammen I, White A, Kannien K. Deregulation of subcellular biometal homeostasis through loss of the metal transporter, Zip7, in a childhood neurodegenerative disorder. *Acta Neuropathol Commun* 2014;2:25.
7. Hasegawa D, Tamura S, Nakamoto T, Matsuki N, Takahashi K, Fujita M, Uchida K, Yamoto O. Magnetic resonance findings of the Corpus callosum in canine and feline lysosomal storage diseases. *Plos One* 2013; 8:1-6.
8. Adams HR, Mink JW. Neurobehavioral features and natural history of juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease). *J Child Neurol* 2013; 28:1128-1124.

9. **Kmieć T.** Encefalopatie postępujące wieku dziecięcego uwarunkowane genetycznie. Wczesnodziecięca ceroidolipofuscynoza NCL. *Opieka paliatywna nad dziećmi* 2007; 15:121-124
10. **Wraith J.** Lysosomal disorders. *Pediatrics and Child Health* 2010; 21:76-79.
11. <http://www.genealogy.com/users/e/n/d/Dean-A-Enderlin/GENE3-0014.html>
12. **Haltia M, Goebel H.** The neuronal ceroid-lipofuscinoses: A historical introduction. *BBA- Mol Basis Dis* 2013; 1832:1795-1800
13. **Bennett M, Hoffman S.** The neuronal Ceroid lipofuscinosis (Batten disease): A new class of lysosomal storage diseases. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22:535-544.
14. **Liberski P, Papierz W, Kozubski W, Kłoszewska I, Mossakowski M.** Ceroidolipofuscynoza neuronalna. *Neuropatologia Mossakowskiego, Lublin Wyd Czelej* 2005; 107-108.
15. **Palmer D, Barry L, Tyynela J.** NCL-disease mechanisms. *BBA- Mol Basis Dis* 2013; 1832:1882-1883.
16. **Williams RE, Aberg L, Autti T, Goebel HH, Kohlschutter A, Lonnqvist T.** Diagnostis of the neuronal ceroid lipofuscinoze *BBA- Mol Basis Dis* 2006; 1762:899-954.
17. **Schultz A, Kohlschutter A.** NCL disorders: frequent causes of childhood dementia. *Iranian J Child Neurol* 2013; 7:1-8.
18. **Musielak M, Ługowska A.** Trójpeptydylopeptydaza1-TPP1- Podłoże i diagnostyka molekularna ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2CLN2. Ceroidolipofuscynoza CLN-nowa klasyfikacja i diagnostyka. Zakład Genetyki, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa. Prelekcja Ceczyna 2012.
19. **Tetzchner S, Fosse, Elmerskog B.** Juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis and education. *BBA-Mol Basis Dis* 2013; 1832:1894-1905.
20. Rozporządzenie Ministra Zdrowia dotyczące opieki długotrminowej z dnia 23 grudnia 2010r - Dz.U.10.255.1719