

APL

Associação Portuguesa
de Doenças do Lisossoma

CEROIDOLIPOFUSCINOSE NEURONAL

O QUE SÃO?

As **ceroidolipofuscinoses neuronais (CLN)** são um grupo heterogéneo de doenças genéticas neurodegenerativas, integradas nas doenças de sobrecarga lisossomal, que afetam principalmente o cérebro e a retina. São as principais causas de demência na infância mundialmente.

Caracterizam-se por **acumulação intracitoplasmática lisossomal de material autofluorescente (ceróide)**, que tem características bioquímicas semelhantes à lipofuscina e que causam **disfunção neuronal**.

São ocasionadas por **mutações de genes específicos** que condicionam deficiência de enzimas/proteína por eles codificadas.

A classificação caracteriza-se precisamente pelo gene/proteína alterado e pela idade de início e características clínicas, sendo atualmente conhecidas 13 tipos.

Representam um grupo distinto de doenças, com heterogeneidade genética e fenótipo variável.

COM O APOIO DE:

BIOMARIN

Chiesi

**RECORDATI
RARE DISEASES
GROUP**
TALKING ON THE TALK

SANOFI

Takeda

ultragenyx
pharmaceutical

apifarma
pharmaceutical

**Saúde em
Diálogo**

QUEM SÃO OS DOENTES AFETADOS?

Coletivamente, são as **doenças neurodegenerativas mais comuns da infância**, apesar de individualmente raras. Afetam **1-3 em cada 100,000 crianças** nascidas e tem uma prevalência de 2-4/1.000.000 pessoas.

As formas mais comuns são a CLN2 e CLN3.

Todas as CLN são autossômicas recessivas, exceto a CLN4 que é autossômica dominante. Assim, nas primeiras, a pessoa doente terá as duas cópias do gene alteradas; geralmente, os pais são portadores saudáveis, com apenas uma cópia do gene, sem sintomas, mas têm 25% de probabilidade de ter um filho afetado em cada gravidez e 50% de filhos portadores, como os próprios pais.

No caso da CLN4 a pessoa doente tem pelo menos uma cópia de um gene mutado (herdada de um dos pais); afeta igualmente homens e mulheres, com um risco de 50% para cada filho de um progenitor afetado.



SINTOMAS?

As características em comum das CLN são **perda visual, neurodegeneração, demência, epilepsia, doença do movimento e acumulação de lipofuscina ceróide nos neurónios e retina.**

Cada um dos tipos de CLN consideradas individualmente **tem idade de início, apresentação clínica e evolução diferentes.**

Existem sintomas de alarme de uma forma geral e que podem ser sintomas centrais das CLN:

- > Epilepsia;
- > Deterioração motora (ataxia, fraqueza muscular incluindo estrabismo e disfagia, perda de capacidades motoras previamente adquiridas, espasticidade);
- > Declínio cognitivo (inicialmente aquisição mais lenta de marcos do desenvolvimento mas dentro da normalidade > plateau > neuro-regressão);
- > Alterações do comportamento;
- > Cegueira;
- > Alterações do sono.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico faz-se através do **estudo genético por Next Sequencing Generation (NGS)** ou painel de genes. Perante dúvidas diagnósticas, pode ser necessário pedir **análise enzimática ou avaliação da ultraestrutural de leucócitos ou fibroblastos cutâneos**. É possível fazer o diagnóstico pré-natal de acordo com a variante genética que existir na família, assim como o diagnóstico pré-implantatório.

TRATAMENTO

O tratamento da maioria das CLN deve ser realizado por uma **equipa multidisciplinar**, sendo maioritariamente **de suporte e sintomático**.

A única CLN com terapêutica dirigida aprovada é a CLN2, em que está aprovada uma terapêutica modificadora de doença, pelo que o diagnóstico precoce tem elevada importância pois pode mudar o curso natural da doença.

O apoio psicológico e emocional deve ser proporcionado à criança e família.

A terapia génica e a substituição enzimática poderão vir a ser usadas noutras CLN no futuro, mas atualmente **ainda não existem novas terapêuticas aprovadas**.

PROGNÓSTICO

As CLN são **doenças neurodegenerativas que não têm cura e apresentam marcado impacto na qualidade de vida e prognóstico desfavorável**, caracterizando-se por deterioração progressiva das capacidades motoras, cognitivas e visuais, associada a epilepsia refratária e evolução para dependência total.

A esperança média de vida varia consoante o subtipo e a idade de início, sendo mais curta nas formas infantis precoces e mais prolongada nas variantes juvenis e adultas. Dentro da mesma família pode existir elevada variabilidade fenotípica, com diferenças na sobrevivência de irmãos, por exemplo.

Apesar dos avanços no diagnóstico genético e nas terapêuticas de suporte, **as opções de tratamento modificador são limitadas**. Assim, o acompanhamento multidisciplinar é fundamental para otimizar cuidados e oferecer apoio às famílias.

ELABORADO POR:

Dra. Margarida Moreno Fernandes

Interna de Formação Específica de Pediatria

Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo

Unidade Local de Saúde São João (ULSSJ)

REFERÊNCIAS

Uptodate

Zhang Y, Du B, Zou M, Peng B, Rao Y. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis-Concepts, Classification, and Avenues for Therapy. *CNS Neurosci Ther.* 2025;31(2):e70261. doi:10.1111/cns.70261

Gaur P, Gissen P, Biswas A, et al. Enzyme Replacement Therapy for CLN2 Disease: MRI Volumetry Shows Significantly Slower Volume Loss Compared with a Natural History Cohort. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2024;45(11):1791-1797. Published 2024 Nov 7. doi:10.3174/ajnr.A8408

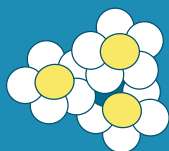
Soangra, R., Grant-Beuttler, M., Chang, H. et al. Two-year follow-up of gait and postural control following initiation of recombinant human tripeptidyl intracerebroventricular enzyme replacement therapy in two atypical CLN2 patients. *Sci Rep* 15, 1042 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-82157-5>

Nickel M and Schulz A (2022) Natural History Studies in NCL and their Expanding Role in Drug Development: Experiences From CLN2 Disease and Relevance for Clinical Trials. *Front.Neurol.*13:785841. doi:10.3389/fneur.2022.785841

Rosenberg JB, Chen A, Kaminsky SM, Crystal RG, Sondhi D. Advances in the Treatment of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2019;7(11):473-500. doi: 10.1080/21678707.2019.1684258. Epub 2019 Nov 27. PMID: 33365208; PMCID: PMC7755158.

Mole SE, Schulz A, Badoe E, et al. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):185. Published 2021 Apr 21. doi:10.1186/s13023-021-01813-5

Sampaio LPB, Manreza MLG, Pessoa A, et al. Clinical management and diagnosis of CLN2 disease: consensus of the Brazilian experts group. *Manejo clínico e diagnóstico da doença CLN2: consenso do grupo de especialistas brasileiros. Arq Neuropsiquiatr.* 2023;81(3):284-295. doi:10.1055/s-0043-1761434



APL

Associação Portuguesa
de Doenças do Lisossoma

Ceroidlipofuscinose Neuronal

- O que são?
- Quem são os doentes afetados?
- Sintomas
- Diagnóstico
- Tratamento
- Prognóstico



Esclareça as suas dúvidas através do email
secretariado@aplisosoma.org
Ou visite o site

aplisosoma.org