



LIPOFUSCINOSE CERÓIDE NEURONAL TIPO 6: CONHECENDO O SUBTIPO ESPECÍFICO ATRAVÉS DA ABORDAGEM GERAL DA PATOLOGIA E O SEU IMPACTO SOCIAL E FAMILIAR

ALINE MACEDO DE OLIVEIRA GRANGEIRO; MARA RUBIA FERREIRA ALMEIDA;
MARIA ELOÍSA DE CASTRO LIMA; PEDRO LUCAS BARBOSA COELHO;
FRANCISCA ERIVÂNGELA GOMES ROCHA; NELLY MARJOLLIE GUANABARA.

RESUMO

Introdução: Lipofuscinose ceróide neuronal (LCN) diz respeito a um coletivo de patologias neurodegenerativas caracterizadas pelo acúmulo de pigmento lipídico e autofluorescente, a lipofuscina ceróide, em meio intracelular de células de diversos órgãos, especialmente no tecido nervoso, no qual possui expressão clínica mais exuberante. **Objetivo:** Conhecer aspectos vários da Lipofuscinose ceróide neuronal Tipo 6, tais como etiopatogenia e fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento, por meio da correlação com os demais subtipos. **Metodologia:** Analisou-se de forma retrospectiva um paciente de 9 anos, do sexo masculino, com diagnóstico de Lipofuscinose Ceróide Neuronal tipo 6 (doença de Batten), acompanhado na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) no município de Canindé/CE, no período de Janeiro de 2018 a agosto de 2023. **Relato De Caso:** P.E.S.C, 9 anos de idade. Considerada uma criança com desenvolvimento neuropsicomotor normal até os 4 anos de idade. Em 2018 começou apresentar baixa acuidade visual, onde foi diagnosticado aos 4 anos com catarata congênita, atraso na fala, dislexia, déficit no aprendizado, apresentando ainda perda de equilíbrio aos grandes obstáculos, diplopia e leve hipotonia, sendo então encaminhado ao neurologista, onde o primeiro diagnóstico foi de TEA (transtorno do espectro do Autismo). Em 2021, apresentou quadro clínico compatível com Síndrome de Rett, sendo então solicitado pela neuropediatra o exame de cariótipo e tipagem de enzimas, havendo um resultado positivo de mutação no CLN 6. **Discussão:** A Síndrome de Batten causa um impacto emocional e financeiro significativo na vida dos pacientes e de seus familiares, pois o progresso da doença pode levar a perda gradual das habilidades e a dependência de total cuidados com a pessoa acometida. Por se tratar de uma doença rara e de alto custo terapêutico, espera-se que um dia possamos oferecer abordagem mais eficaz que abranja toda a complexidade desta doença. **Conclusão:** Muitos obstáculos ainda são identificáveis no diagnóstico e seguimento da LCN, mas a continuidade dos estudos genéticos e o conhecimento dessa patologia pelos profissionais de saúde auxiliam de sobremaneira no reconhecimento da doença e na melhoria da qualidade de vida dos indivíduos com LCN.

Palavras-chave: síndrome de Batten; CLN6; síndrome rara; baixa visão; doença Neurodegenerativa.

1 INTRODUÇÃO

Lipofuscinose ceróide neuronal (LCN) diz respeito a um coletivo de patologias neurodegenerativas caracterizadas pelo acúmulo de pigmento lipídico e autofluorescente, a lipofuscina ceróide, em meio intracelular de células de diversos órgãos, especialmente no tecido nervoso, no qual possui expressão clínica mais exuberante. A forma infantil da doença se manifesta em virtude de herança autossômica recessiva, sendo a forma do adulto decorrente de uma herança autossômica dominante (Gama et. al, 2007). Em perspectiva epidemiológica, trata-se de uma doença rara, com o registro de 1,5 a 9 casos para cada um milhão da população mundial, devendo-se ainda considerar os subdiagnósticos.(Swaiman, 2018).

Na atualidade, são descritos 14 genes com mutações que expressam o grupo de LCN, que possuem características bioquímicas e genéticas distintas, mas com quadros clínicos semelhantes. A classificação atual baseia-se em diversos critérios, incluindo o gene afetado, para o qual se usa a sigla CLN (Minassian, 2016). No presente estudo, a LCN tipo 6, ou ainda CLN6, é priorizada nas discussões, por se tratar do gene com maior descrição de mutações. (University College London, 2021).

A doença majoritariamente inicia-se na infância, mas conta com uma distribuição bimodal de quadro clínico: em alguns indivíduos manifesta-se precocemente nos primeiros meses de vida; em outros, manifesta-se tardiamente, já em idade adulta. É imprescindível elencar essa diferença, pois as manifestações clínicas variam conforme a faixa etária acometida (Bräulke, 2009). O quadro clínico mais comum em crianças envolve comprometimento motor, atraso no desenvolvimento, perda visual, epilepsia, disartria e ataxia. A deterioração é rápida e a maioria das crianças vai a óbito entre 5 e 12 anos de idade. Na forma adulta da CLN6, as alterações comportamentais estão entre as mais frequentes, existindo inúmeros casos já descritos de demência e psicose. (Minassian, 2016; Mole, 2012).

A diagnose é clínica, sendo feita em associação à achados específicos de exames complementares, com destaque para o estudo genético, que possibilita categorizar a doença em subtipos (Jadav, 2014).

2 OBJETIVO

Conhecer aspectos vários da Lipofuscinose ceróide neuronal Tipo 6, tais como etiopatogenia e fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento, por meio da correlação com os demais subtipos.

3 METODOLOGIA

Analisou-se de forma retrospectiva um paciente de 9 anos, do sexo masculino, com diagnóstico de Lipofuscinose Ceróide Neuronal tipo 6 (doença de Batten), acompanhado na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) no município de Canindé/CE, no período de Janeiro de 2018 a agosto de 2023, havendo autorização por termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos responsáveis pela criança. Para contemplar a abordagem teórica, foi realizada ampla revisão de literatura médica abordando a LCN e seus subtipos, especialmente o CLN6, em livros-texto e periódicos sobre a doença de Batten e a Lipofuscinose Ceróide Neuronal. Buscou-se artigos na base MEDLINE, a partir da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), tendo como principal assunto “Lipofuscinose Ceróide Neuronal”. Como critério de busca, foram selecionados textos entre 2005 e 2021.

4 RELATO DE CASO

Criança, P.E.S.C, 9 anos de idade, sendo relatado pela mãe uma gestação normal, parto via vaginal, chorou e apresentou bom APGAR ao nascer. Considerada uma criança com desenvolvimento neuropsicomotor normal até os 4 anos de idade.

Em 2018 começou apresentar baixa acuidade visual, onde foi diagnosticado aos 4 anos com catarata congênita, atraso na fala, dislexia, déficit no aprendizado, apresentando ainda perda de equilíbrio aos grandes obstáculos, diplopia e leve hipotonia, sendo então encaminhado ao neurologista, onde o primeiro diagnóstico foi de TEA (transtorno do espectro do Autismo). Ainda em 2018, passou a apresentar diminuição em todas as funções neuropsicomotoras, havendo episódios de convulsão, sendo estes relacionados à atrofia cerebelar visualizada em ressonância magnética. Em 2021, apresentou quadro clínico compatível com Síndrome de Rett, sendo então solicitado pela neuropediatra o exame de cariótipo e tipagem de enzimas, havendo um resultado positivo de mutação no CLN 6. Logo após a pandemia, retornou ao serviço de reabilitação na APAE na cidade de Canindé/CE, com atendimento especializado, onde foi observada grande piora no quadro clínico, já sem controle de tronco, havendo também dificuldades em conciliar o sono e na alimentação, mas sendo observados ainda movimentos e comando verbal.

Em 2022 iniciou semanalmente Atendimento Educacional Especializado e fisioterapia, e acompanhado trimestral por neurocientistas e geneticistas Hospital Albert Sabin, com cogitação de tratamento medicamentoso para involução do quadro clínico, porém ao recebimento dos exames e confirmado CLN 6 não foi aplicado o tratamento visto que a opção seria mais viável para o CLN tipo 2. Desde então, vem sendo tratado por equipe multidisciplinar, para uma melhor evolução em seu quadro clínico.

5 DISCUSSÃO

Com a evolução das descrições genóticas e diverso quadro clínico manifesto embora haja semelhança nas manifestações clínicas de cada tipo – surgiu a demanda de uma classificação mais específica e padronizada da doença. Desta forma, a proposta de taxonomia inclui sete eixos, na qual cada indivíduo diagnosticado com LCN deve ser classificado em conformidade por gene afetado (é utilizada a sigla CLN para o gene); diagnóstico por mutação; fenótipo bioquímico; fenótipo clínico; características estruturais; nível de prejuízo funcional; outras observações (Mole, 2012). Por meio da classificação elencada, determina-se os subtipos da LCN e direciona-se o tratamento específico, que terá melhor prognóstico do que a tentativa terapêutica (Haltia, 2006).

A Síndrome de Batten é uma doença neurodegenerativa e o seu diagnóstico de Lipofuscinose Ceróide Neuronal deve ser considerado em pacientes com quadro clínico de doença neurodegenerativa cujos exames neurorradiológicos demonstram somente atrofia cerebral ou cerebelar. Ainda que a sua evolução seja rápida, o tratamento é capaz de desacelerar a progressão da doença, embora seja caro e de difícil acesso. A Síndrome de Batten causa um impacto emocional e financeiro significativo na vida dos pacientes e de seus familiares, pois o progresso da doença pode levar a perda gradual das habilidades e a dependência de total cuidados com a pessoa acometida. Por se tratar de uma doença rara e de alto custo terapêutico, espera-se que um dia possamos oferecer abordagem mais eficaz que abranja toda a complexidade desta doença.

5.1 Epidemiologia

Embora rara, a LCN trata-se de uma das doenças neurodegenerativas mais prevalentes na infância. Na população mundial, há prevalência de 1 a 9 casos para 1.000.000, tendo registro na literatura de cerca de 1,3 a 7:100.000 nascidos vivos (Rider, 1997; Swaiman, 2018). No continente americano, especialmente na América Latina, há escassez de dados necessários para estipular esses números, visto que testes genéticos para o diagnóstico são onerosos e de alta complexidade (Kohan, 2009).

No contexto de Canindé, Ceará, há apenas um caso conhecido da NCL6, demonstrando que a doença é extremamente rara na região. Entretanto, o caso existente enfatiza a importância

da vigilância médica e do apoio às famílias afetadas. Além disso, destaca a necessidade contínua de pesquisa genética e avanços na compreensão de doenças raras em diferentes contextos regionais. Sua prevalência limitada pode ser atribuída a fatores genéticos, já que a NCL6 é uma doença hereditária de padrão autossômico recessivo.

5.2 Diagnóstico Preconizado E Dificuldades Diagnósticas

Conforme evidenciado, o diagnóstico envolve clínica compatível atrelada à realização de estudos genéticos e enzimáticos. (Mole et. al., 2015). São manifestações que alarmam o diagnóstico e sugerem agravamento considerável da doença: involução neurológica, alterações na acuidade visual, quadros epiléticos e o quadro demencial, quando há início das manifestações clínicas na vida adulta (Haltia, 1973). Outros exames complementares, como os de neuroimagem, permitem identificar achados importantes da LCN. A ressonância magnética encefálica pode apresentar um achado importante e presente na maioria dos pacientes com LCN: a atrofia cerebral difusa, alteração de núcleos da base – com maior prevalência relacionada aos casos de início precoce, nos primeiros meses ou anos de vida – e o afinamento de corpo é destacadamente encontrado em casos de CLN6 (Minassian, 2016). Além disso, pode haver importante perda volumétrica cerebral mesmo nos casos infantis de LCN, sugerindo agravamento da doença. Já na tomografia computadorizada de crânio, podem ser identificadas importantes atrofia encefálicas e cerebelares (Jadav, 2014).

5.3 Quadro Clínico

O quadro clínico é caracterizado por comprometimento do sistema nervoso central. (Schulz et. al., 2013). Quando acomete crianças, se constitui como deterioração cognitiva e progressiva, com regressão da linguagem, ataxia, com alterações oftalmológicas – especialmente perda visual – e crises epiléticas. Se não diagnosticada precocemente e tratada com o intento de proporcionar a involução da neurodegeneração, provoca morte prematura. Já na forma adulta, de manifestação primária tardia, há importante quadro demencial e alteração comportamental. De forma geral, em qualquer faixa etária, há déficit cognitivo e motor, alterações oftalmológicas e crises epiléticas (Haltia, 2006). Ao exame físico neurológico há ataxia como sinal importante de comprometimento cerebral e cerebelar e comprometimento da marcha e coordenação (Haltia, 2006).

Embora a manifestação clínica seja comum entre os diversos subtipos de LCN, o diagnóstico mais específico deve ser avaliado de forma a direcionar individualmente o tratamento, de acordo com o acometimento presente e o subtipo de LCN (Aungaroon, 2016). O quadro clínico específico da LCN CNL6 é bastante semelhante aos demais, com crises epiléticas de início precoce, ataxia e perda visual. Em crianças, há regressão da cognição e da linguagem. O subtipo tem um início de sintomas bimodal. O primeiro pico é entre três e cinco anos de idade, com curso lento e progressão demorada. O segundo pico é na idade adulta, na terceira década de vida, com evolução igualmente lenta; acredita-se em fases da doença com sintomas prodrômicos leves e, portanto, não identificados na infância (Arsov, 2011).

5.4 Terapêutica

Atualmente, não há tratamento específico para a doença em seu subtipo específico CLN6, mas mantém-se o objetivo terapêutico de minimizar os prejuízos dos sintomas e a involução neuronal, evitando as comorbidades e demais complicações secundárias ao grave caráter neurodegenerativo da doença (Cain et al., 2019). Isso requer a coordenação de diferentes especialidades médicas, como neurologistas, geneticistas, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e psicólogos. Além disso, os cuidados paliativos desempenham um papel fundamental, oferecendo alívio dos sintomas, conforto e apoio emocional.

6 CONCLUSÃO

Diante do exposto, identifica-se duas questões graves e complexas. Primeiro, por tratar-se de doença neurodegenerativa, com terapêutica ainda em evolução que visa a involução da degeneração neuronal, considera-se o desafio da diagnose precoce e da avaliação da LCN como diagnóstico diferencial diante do quadro clínico inespecífico. Segundo, entende-se que, em consequência dessa dificuldade diagnóstica, os valores epidemiológicos, inclusive os expostos na presente revisão da literatura, são indubitavelmente subestimados, por razões já mencionadas. Muitos obstáculos ainda são identificáveis no diagnóstico e seguimento da LCN, mas a continuidade dos estudos genéticos e o conhecimento dessa patologia pelos profissionais de saúde auxiliam de sobremaneira no reconhecimento da doença e na melhoria da qualidade de vida dos indivíduos com LCN. Vale ressaltar que, por se tratar de uma doença rara com alto custo terapêutico, espera-se que um dia possamos oferecer uma abordagem mais eficaz para combater essa condição clínica complexa e desafiadora que exige uma intervenção multidisciplinar para o diagnóstico, tratamento e apoio aos pacientes e suas famílias.

REFERÊNCIAS

ARSOV, T et al. Kufs disease, the major adult form of neuronal ceroid lipofuscinosis caused by mutations in CLN6. **The American Journal of Human Genetics**, v. 13, n. 5, p. 566-73, maio 2011.

AUNGARON, G. et al. Correlation Among Genotype, Phenotype, and Histology in Neuronal Ceroid Lipofuscinoses: an individual patient data meta-analysis. **Pediatric Neurology**, Chippewa Falls v. 60, p. 42-48, jul./2016.

BATTEN, F.E. Cerebral degeneration with symmetrical changes in the maculae in two members of a family. **Transactions of the Ophthalmological Societies of the United Kingdom**, v. 23, p:386-390, 1903.

CAIN, J.T. et al. Gene Therapy Corrects Brain and Behavioral Pathologies in CLN6 Batten Disease. *Molecular Therapy*. V. 27, n 10. p. 1836-1847, out./2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6822284/>. Acesso em: 10 de agosto de 2023.

CISMOND, A. **Estudio Integral delas Lipofuscinosis ceroides neuronales genótipos CLN3, CLN5, CLN6, CLN7 y CLN8 em famílias de Latinoamérica**, 2012. 267 p. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Médicas. Argentina, 2012.

GAMA, R. L. et al. LIPOFUSCINOSE CERÓIDE NEURONAL. *Arq Neuropsiquiatria* 2007;65(2-A):320-326. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2007000200025282X2007000200025>. Acesso em: 12 de agosto de 2023.

HALTIA M. et al. Infantile type of so-called neuronal ceroid-lipofuscinosis. Morphological and biochemical studies. **Journal of the Neurological Sciences**, v.18, p: 269-285, 1973.

HALTIA M. The neuronal ceroid-lipofuscinoses. **Jornal of Neuropathology & Experimental Neurology**. v. 62, p1-13, 2003.

HALTIA, M. The neuronal ceroid-lipofuscinoses: From past to present. **Biochimica et**

Biophysica Acta, v. 1762, p: 850-856, 2006.

JADAV, R. H. et al. Clinical, electrophysiological, imaging and ultrastructural description in 68 patients with neuronal ceroid lipofuscinoses and its subtypes. **Pediatric Neurology**, Chippewa Falls, V50, n.1, D.85-93, jan./2014.

MOLE, S.E.; WILLIAMS, R.E.; GOEBEL, H.. Correlations between genotype, ultrastructural morphology and clinical phenotype in the neuronal ceroid lipofuscinoses. **Neurogenetics**. v. 6, n. 3, p. 107- 26, set./2005

MOLE, S.E.; WILLIAMS, R.E.; GOEBEL, H.H. The Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. **Oxford University Press**, Oxford, 2ed, mar./2011.

MOLE, S.E; WILLIAMS, R.E. **Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses** – RETIRED CHAPTER, FOR HISTORICAL REFERENCE ONLY. Editores: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean UH, Stephens K, Amemiya A. GeneReviews, Seattle, out./2013.

MOLE, S.E. et al. CLN6, which is associated with a lysosomal storage disease, is na endoplasmic reticulum protein. **Experimental Cell Research**. v. 298, p 399-406, 2004.

MOLE, S.E et al- Genetics of the neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten disease). **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1852, p. 2237-2241,-4015.

MOLE, S.E, et al. Clinical challenges and future therapeutic approaches for neuronal ceroid lipofuscinosis. **The Lancet Neurology**. V. 18, n.1, p 107-116, jan./2019.

MOLE, S.E et al. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. **Orphanet Journal of Rare Diseases**. v. 16, n. 1, p.185, abr./2021.

RIDER, J. A., RIDER D. L.. Batten disease, a twenty-eight-year struggle: past, present and, future. **Neuropediatrics**. V.28, n.1, p.4-5. 1997.

SCHULZ, A. et al. NCL diseases - clinical perspectives. **Biochimica et Biophysica Acta**, V. 1832, n. 11, p. 1801-6, nov./2013).