

# Lipofuscinose Ceroide Neuronal Tipo 2 (CLN2)

## Elaborado por:

Dra Elza Márcia Yacubian – Neurologista Pediátrica (UNIFESP)

Dra Maria Luiza Manreza – Neurologista Pediátrica (FM-USP)

---

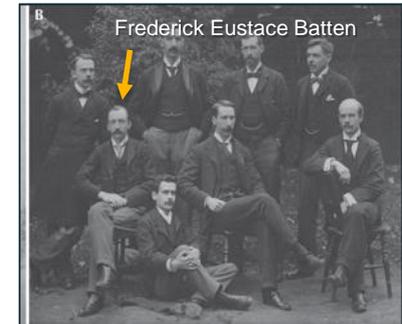


**LBE**  
LIGA BRASILEIRA DE EPILEPSIA

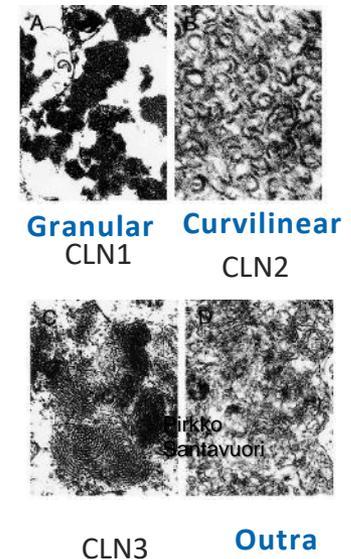


# Lipofuscinose Ceroide Neuronal (LCN)

- ✓ Uma família de doenças neurodegenerativas de progressão rápida;
- ✓ LCNs são as principais causas de demência em crianças e adolescentes:
  - Caracterizadas por acúmulo neuronal, na retina e em outros órgãos de lipopigmento autofluorescente (lipofuscina ceroide);
  - A apresentação varia de acordo com a idade, sintomas e evolução da doença;
  - Reconhecidas historicamente por uma tríade de sintomas incapacitantes:
    - Crises epilépticas/epilepsia;
    - Demência;
    - Perda de visão.



Hugo Kufs



# Frequência

---

- ✓ Prevalência e incidência dependem de ascendência e região geográfica:
  - Prevalência (/população) → 1:1.000.000 em algumas regiões a 1:100.000 nos países escandinavos;
  - Incidência (/nascidos vivos) → 1:67.000 (Itália e Alemanha) a 1:14.000 (Islândia).
- ✓ As mais prevalentes são: CLN3 - fenótipo juvenil clássico, seguido por CLN2 - fenótipo infantil tardio;
- ✓ 13 genes descritos e mais de 500 mutações listadas.
- ✓ 14 formas da doença

# Lipofuscinose Ceroide Neuronal Tipo 2 (CLN2)

- ✓ Um subtipo da doença de Batten;
- ✓ É uma das doenças de depósito lisossômico;
- ✓ Incidência estimada: 0,22 a 9/100.000 nascidos vivos dependendo da região geográfica;
- ✓ A neurodegeneração é o resultado da deficiência ou ausência da atividade da enzima TPP1;
  - A ausência ou atividade reduzida da enzima TPP1 é associada ao acúmulo de lipopigmento autofluorescente lisossômico (lipofuscina ceroide);
  - Com o tempo, ocorre disfunção e morte celular, atrofia neuronal e da retina.



Mole SE, et al. 2001 Oct 10 [Updated 2013 Aug 1]. In: Pagon RA, et al., editors. GeneReviews. Claussen M, et al. *Am J Med Genetics*. 1992;42:536-538. Schulz A, et al.; *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832:1801-1806. Mole SE, et al. *Neurogenetics*. 2005;6:107-126.

Chang M, et al. CLN2. In: Mole S, Williams R, and Goebel H, eds. The neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten Disease). 2nd ed. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2011:80-109. Haltia M. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1762:850-856. Anderson GW, et al. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832:1807-1826.

# A doença CLN2 é uma patologia de progressão rápida que apresenta um conjunto de sintomas

- ✓ **Atraso de linguagem** recentemente identificado como um sinal inicial da doença CLN2, na maioria dos pacientes.
- ✓ **Crises epiléticas** de início entre as idades de 2 e 4 anos: crises mioclônica, tônico-clônica generalizada, ausência entre outras. Frequentes e refratárias
- ✓ **Sintomas neurológicos:** ataxia, movimentos involuntários, espasticidade
- A perda da visão ocorre com o avanço da doença
- ✓ **Perda completa das habilidades cognitivas, função motora e visão:**

## Exemplo de progressão da doença CLN2



18 meses



3 anos de idade



5 anos de idade



7 anos de idade



10 anos de idade

# LIPOFUSCINOSE CEROIDE NEURONAL TIPO 2 (CLN2)

## HISTÓRIA REAL



O início da doença de Noah aos 3 anos  
Já com tremores e dificuldades de fala

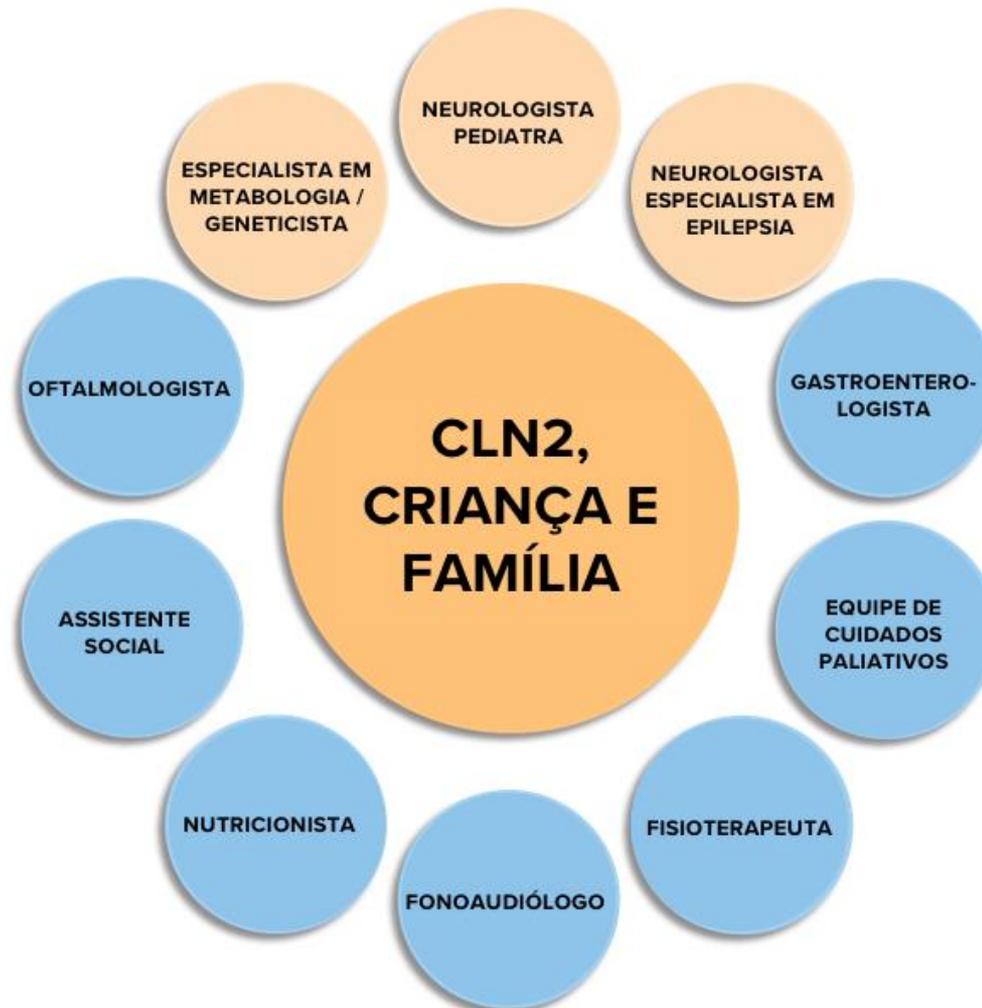


**Laine**, sua irmã, teve diagnóstico CLN2  
5 meses após o diagnóstico de Noah



# O atendimento multidisciplinar promove melhor qualidade de vida para crianças com a doença CLN2

---



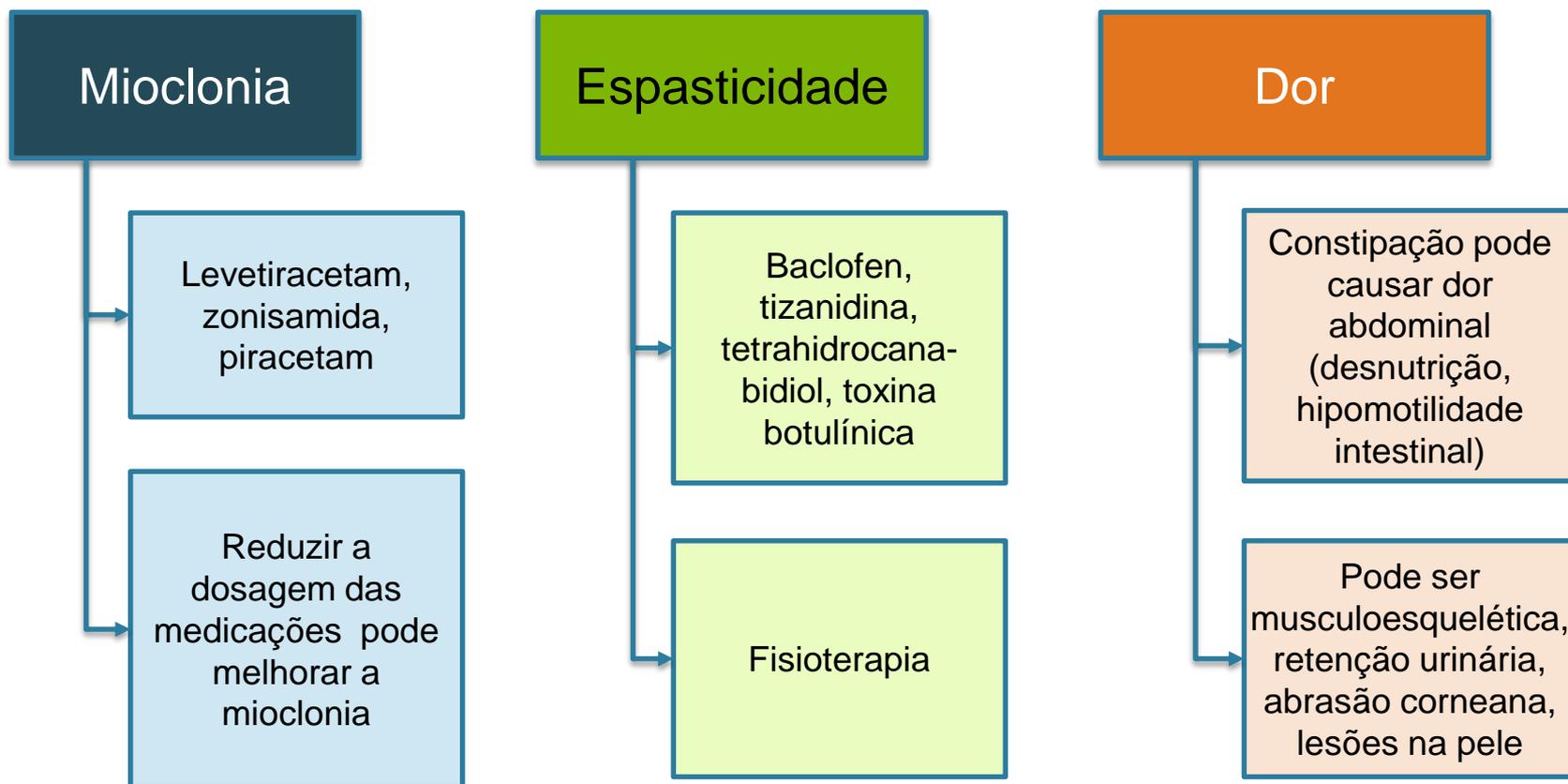
# Tratamento sintomático

---

- ✓ Fármacos antiepilépticos:
  - Mais utilizados: valproato (VPA), lamotrigina (LTG), clonazepam (CLZ);
  - Atenção: Hiperamonemia com VPA → início ou aumento da dose, mono ou politerapia, melhora com suspensão da medicação e carnitina;
- ✓ Evitar fármacos antiepilépticos inibidores de canais de Na<sup>+</sup> (ex. carbamazepina);
- ✓ Outros fármacos antiepilépticos como levetiracetam (LEV) e topiramato (TPM) podem dar distúrbio de comportamento;
- ✓ Dieta cetogênica → Há relatos de casos;
- ✓ Mioclonias → LEV, zonisamida e piracetam (altas doses: 300-350 mg/kg/d);
- ✓ A efetividade do antiepiléptico pode ser variável durante o curso da doença.

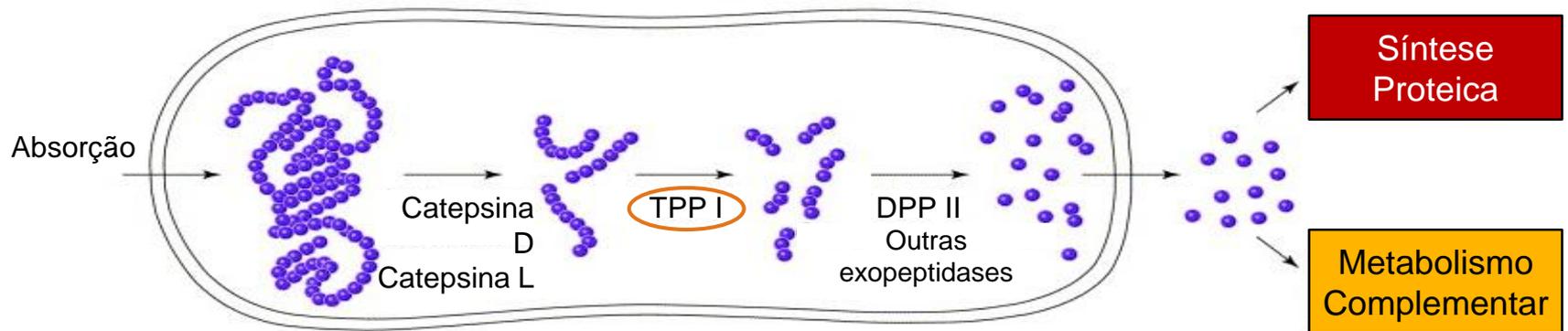
# Tratamento sintomático

## Sugestão de especialistas em LCNs para tratamento dos sintomas da CLN2



# Envolvimento da Tripeptidil-peptidases na degradação proteica

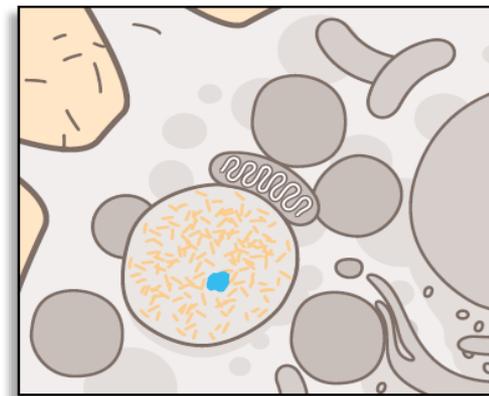
## Degradação de proteína lisossomal



atividade deficiente da enzima TPP1



acúmulo de lipopigmento autofluorescente lisossômico.



disfunção, morte e atrofia celular.

# Existem oito ensaios clínicos voltados a NCLs (*clinicaltrials.gov*)

Tipo de CLN	Terapêutica	Mecanismo de ação	Estudos pré-clínicos	Fase do teste
JNCL	Anti-Inflamatorio Micofelato mofetil	Neuro inflamação Produção de AC	Seehafer 2011	Recrutamento
LINCL	Gene terapia AAVrh10CUhCLN2	Engenharia -> células para produzir TPP1 sem mutação	Sondhi 2007 2008 e 20012	Recrutamento
LINCL	Gen terapia AAVrh10CUhCLN2	Engenharia->Células para produzir TPP1 sem mutação	Sondhi 2007 2008 e 20012	Recrutamento
<b>LINCL</b>	<b>TRE (Terapia de Reposição enzimática) BMN 190*</b>	<b>Fonte de TPP1 funcional combinante absorvidas por célula doente</b>	<b>Vuillemenot 2014, 2014</b>	<b>Ativo</b>
LINCL	Gen terapia AAV2CUhCLN2	Engenharia -> células para produzir TPP1 sem mutação	Sandhi,2005 Passini 2006	Ativo
INCL LINCL	Células tronco SNC humano	Celulas tronco como fonte de PPT1 e TPP1 funcionais (~TER)	Tamaki 2009	Completo
INCL	Pequena molécula Cystagon	Limpa lisosoma de material de depósito	Zhang 2001	Completo
INCL LINCL	Células tronco SNC humano	Celulas tronco como fonte de TPP1 funcional (~TER)	Vuillemenot 2014, 2014	Ativo

# Reposição enzimática alfacerliponase\*

---

- ✓ Aprovada pela FDA e EMA;
- ✓ Reposição da enzima: TPP1 humana (produzida por engenharia genética);
- ✓ Alfacerliponase por via intracerebroventricular (ICV);
- ✓ Dosagem: 300 mg dose fixa;
- ✓ Frequência: a cada duas semanas.

\*Produto não registrado no Brasil

Data on file (FDA): [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/761052Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761052Orig1s000TOC.cfm);

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004065/human\\_med\\_002111.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004065/human_med_002111.jsp&mid=WC0b01ac058001d124); Vuillemenot BR et al. Mol Genet Metab. 2015;114:281–293; Haltia M. Biochim Biophys Acta. 2006;1762:850–856. Vuillemenot BR et al. Toxicol Appl Pharmacol. 2014;277:49–57

# Modelos animais de CLN2 reproduzem a doença humana

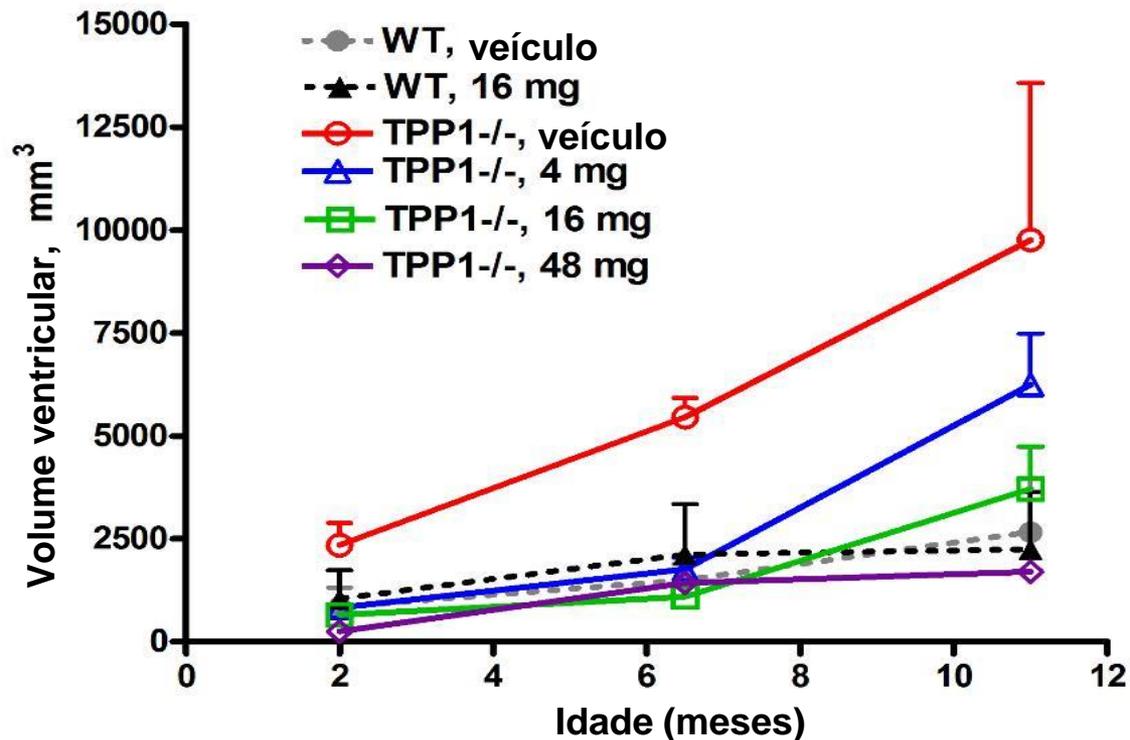
- ✓ Camundongos *TPP1*-knockout (KO) apresentam tremores, ataxia e perda neuronal;
- ✓ Dachshunds de *TPP1*-null apresentam déficits visual e cognitivo, ataxia, tremores, crises mioclônicas e atrofia cerebral;
- ✓ Depósito de corpos auto-fluorescentes no SNC em ambos os modelos;
- ✓ Expectativa de vida reduzida: camundongo, 120 dias; dachshunds, 10-11 meses.



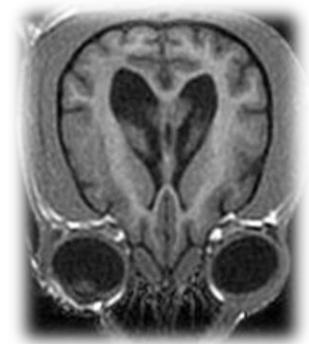
Imagens de bancos de imagens livre.

# Terapia em cães com TPP1-null\*

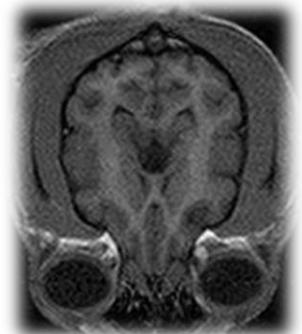
## Efeito do tratamento com rhTPP1 no volume ventricular cerebral



Veículo



4 mg TPP1



✓ RM mostrou retardo no aumento ventricular e a atrofia cortical.

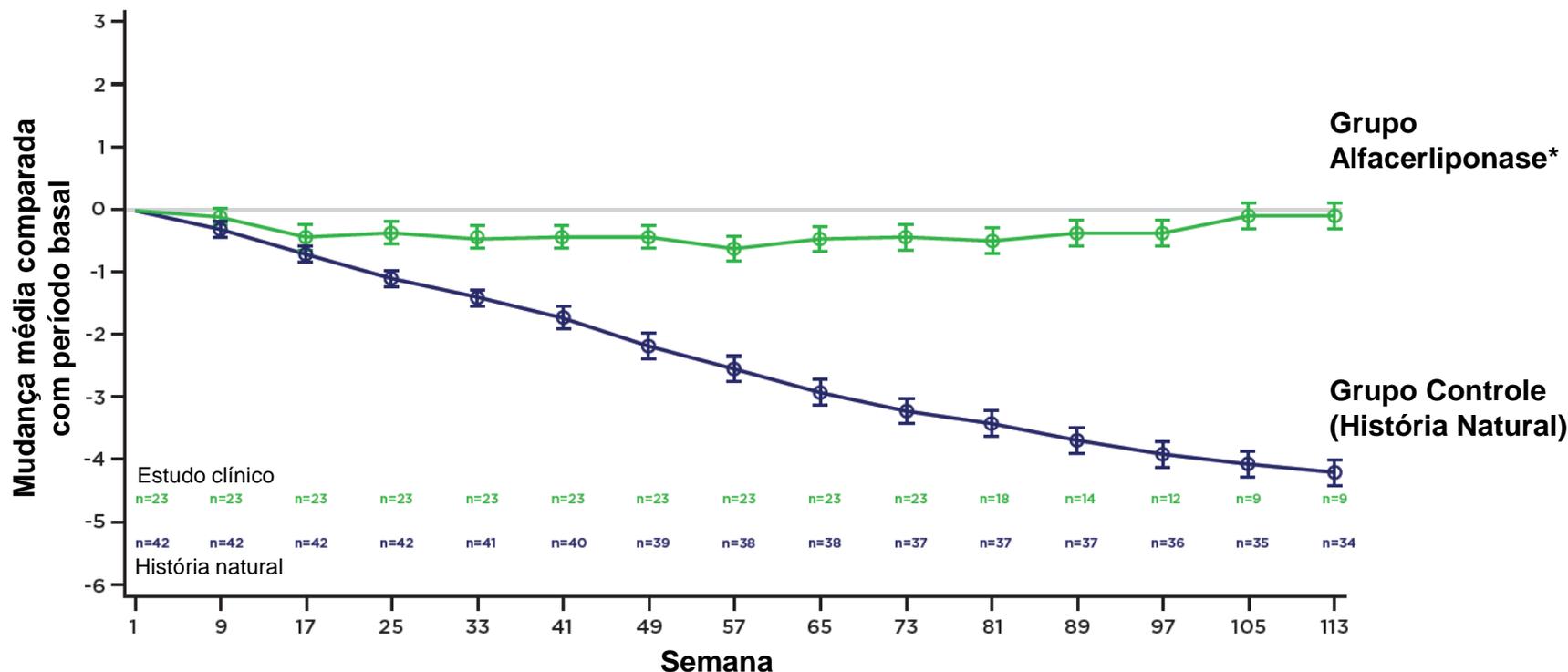
\*Produto não registrado no Brasil

# Em humanos, alfacerliponase\* estabilizou a evolução clínica da doença CLN2 na maioria dos pacientes em 48 semanas comparados com a história natural da doença

## Mudança na média comparada com o período basal na escala de evolução clínica da CLN2

Funções motoras e de linguagem em pacientes tratados (N = 23)

\*Produto não registrado no Brasil



- ✓ No estudo 190-201, o declínio médio nos pacientes tratados com alfacerliponase 300mg a cada 2 semanas foi 0,40 pontos em 48 semanas, sendo que a taxa esperada de declínio apontada no grupo de história natural é de perda de 2 pontos a cada 48 semanas.

# Atraso no diagnóstico

---



3yrs



4yrs



5yrs4m



6yrs



6yrs8m



7yrs6m

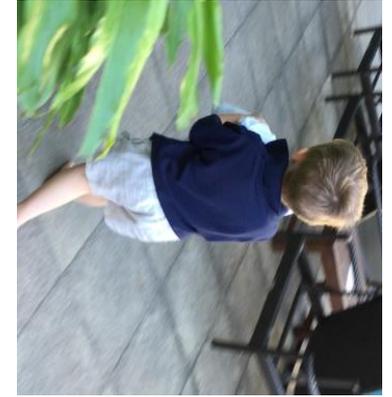
# EVOLUÇÃO DA DOENÇA EM PACIENTE TRATADO



2 yrs 4m



3 yrs



3yrs 7m



4 yrs 8 m

5 yrs 6m



---

# OBRIGADA

- ✓ A **Liga Brasileira de Epilepsia** é uma associação que congrega médicos e outros profissionais dedicados à saúde das pessoas com epilepsia. A LBE tem a missão de promover recursos para o ensino e pesquisa, destinados à prevenção, diagnóstico e tratamento da epilepsia.



**LBE**  
LIGA BRASILEIRA DE EPILEPSIA

[www.epilepsia.org.br](http://www.epilepsia.org.br)  
[secretaria@epilepsia.org.br](mailto:secretaria@epilepsia.org.br)

---