



LIPOFUSCINOSSES CERÓIDES NEURONAIS (NCL)

Primeiro tratamento apresenta resultados promissores

No âmbito do 13.º Simpósio Internacional Da Sociedade Portuguesa De Doenças Metabólicas, que decorreu em Évora, de 16 a 18 de março, a comissão científica do evento convidou Sofia Quintas, neuropediatra do Hospital de Anta Maria, em Lisboa, a abordar a associação entre lipofuscinoses ceróides neuronais (NCL) e a epilepsia. Em entrevista ao nosso jornal, a especialista explica as particularidades deste grupo de doenças raras de sobrecarga lisossomal, da prevalência à sintomatologia e diagnóstico, e ainda sobre o primeiro recurso terapêutico conhecido dirigido à NCL do tipo 2 (NCL2), também conhecida como Doença de Batten infantil tardia e Doença de Jansky-Bielschowsky, doença subjacente da CLN2... Que já se encontra em fase de ensaio clínico em humanos, conduzido por investigadores do Hospital Universitário Hamburgo

SaúdeOnline | A comunicação que fez no 13.º Simpósio Internacional de Doenças Metabólicas foi sobre lipofuscinoses ceróides neuronais (NCL), um grupo de doenças ultra raras de sobrecarga lisossomal. Quais são as particularidades desta doença?

Sofia Quintas | As NCL são doenças neurometabólicas raras, hereditárias, graves, progressivas e degenerativas em que os doentes afectados podem apresentar epilepsia, perda de visão, mioclonias e regressão progressiva do desenvolvimento motor e cognitivo até à demência e estado vegetativo. A expectativa de vida é baixa. Numa situação normal, as enzimas do lisossoma de-

gradam macromoléculas em componentes mais pequenos, permitindo a sua assimilação pelo organismo. Quando este processo falha, a célula torna-se incapaz de excretar os resíduos e estes acumulam-se nos lisossomas. Este depósito anormal de lipopigmentos, que lembra ceróide e lipofuscina, leva a um funcionamento anormal dos neurónios e outros tipos de células, conduzindo às manifestações físicas da doença sendo o cérebro o órgão mais afectado nas NCL. Existem 6 categorias de NCL, classificadas consoante a apresentação clínica mas com grande variabilidade da idade do início dos sintomas e progressão da doença. Crê-se que, no seu conjunto, as NCL

afetem cerca de 1 indivíduo em cada 100.000 nascimentos em todo o mundo.

SO | A NCL deve-se a uma deficiência na atividade enzimática. Relativamente à Lipofuscinoze ceróide neuronal do tipo 2 (CLN2), também conhecida como Doença de Batten infantil tardia e Doença de Jansky-Bielschowsky, qual é a enzima em causa?

SQ | Nesta doença, a enzima em défice é a peptidase 1 do tripeptidyl (TPP-1), e é considerado "gold standard" o diagnóstico obtido através da análise da atividade enzimática (em gota de sangue seco, leucócitos ou fibroblastos) juntamente com os resultados da análise genética, identificando a muta-

ção causal nos alelos do gene CLN2.

«As NCL são doenças neurometabólicas raras, hereditárias, graves, progressivas e degenerativas em que os doentes afectados podem apresentar epilepsia, perda de visão, mioclonias e regressão progressiva do desenvolvimento motor e cognitivo até à demência e estado vegetativo. A expectativa de vida é baixa.»

ção causal nos alelos do gene CLN2.

SO | Qual a prevalência desta doença?

SQ | Ao ser uma doença genética autossómica recessiva, os dois progenitores têm que ser portadores de um alelo afectado do gene e apenas 1 em cada 4 filhos tem a probabilidade de ser afectado. De acordo com dados publicados, há uma estimativa de prevalência de 0,15 em cada 100 mil nascidos vivos em Portugal.

SO | Os primeiros sintomas da doença surgem em crianças pequenas. Em que idade surge geralmente? O que é afectado?

SQ | Aos 18 meses de idade já é possível observar atraso e/ou regressão na linguagem, atraso motor e, entre os 3-4 anos de idade, observa-se a diminuição da acuidade visual, ataxia e epilepsia. Esta epilepsia é de difícil tratamento, sendo a perda de funções mentais acelerada. No espaço de dois anos, estas crianças ficam em estado vegetativo com marcada atrofia cerebral, ataxia, disartria e mioclonias, com uma



esperança de vida de cerca de 8-12 anos.

SO | A epilepsia refratária e o atraso na linguagem na primeira infância são referidos como primeiras manifestações. Como podem os médicos estar alerta para estes sinais de modo a se conseguir um diagnóstico precoce?

SQ | Estes dois sintomas são comuns mas vê-los em conjunto na primeira infância deve ser o alerta para qualquer profissional de saúde. Todos podemos trabalhar na divulgação destes sintomas já que, agora com a possibilidade de terapêutica específica, ao estimular os colegas a pedir as análises para rastrear esta patologia, pode levar a um diagnóstico precoce, crucial para a possibilidade de alterar a progressão desta doença devastadora.

SO | Neste momento, que soluções existem para as crianças afetadas?

SQ | O tratamento paliativo

«A terapia de substituição enzimática com Cerliponase alfa é a primeira terapia disponível de todas as NCL e os resultados do ensaio estão a mostrar que, com este tratamento, há uma alteração na progressão da doença, já que 65% estão sem agravamento clínico e 87% dos doentes CLN2 estão em melhor condição ao fim de 48 semanas de tratamento, quando comparado com a história natural da doença»

ajuda a confortar o doente e família, passando pelo acompanhamento de uma equipa multidisciplinar de modo a mitigar as complicações associadas através de terapias ocupacionais e da fala, gestão dos problemas gastrointestinais, das funções respiratórias e da dor e ansiedade. Também se realiza tratamento farmacológico de epilepsia, mioclonias e espasticidade.

Vários tratamentos dirigidos à doença em si estão em fase de investigação.

SO | Na sua intervenção, abordou a questão de uma terapêutica dirigida à doença subjacente da CLN2 e que já está em fase de ensaio clínico em humanos. Que avanço está em causa?

SQ | Nestes doentes a enzima TPP-1 tem um funcionamento deficitário e este tratamento providencia uma forma recombinante da enzima de modo a compensar o funcionamento anormal da célula. Uma vez que o cérebro é o principal ór-

gão afetado e esta enzima não consegue atravessar a barreira hematoencefálica, é necessário ser administrada de modo Intracerebroventricular (ICV) a cada 2 semanas. Ou seja, é a primeira vez que se usa ICV para infusão e a primeira vez que se usa ICV em terapia de substituição enzimática.

SO | A terapia de substituição enzimática com Cerliponase alfa é inovadora em que sentido?

SQ | É a primeira terapia disponível de todas as NCL e os resultados do ensaio estão a mostrar que, com este tratamento, há uma alteração na progressão da doença, já que 65% estão sem agravamento clínico e 87% dos doentes CLN2 estão em melhor condição ao fim de 48 semanas de tratamento, quando comparando com a história natural da doença. Com esta possibilidade de mudar a progressão da doença, há agora uma esperança para estes doentes e famílias. ❤️