

## MINISTÉRIO DA SAÚDE

LIPOFUSCINOSE CEROIDE  
NEURONAL TIPO 2PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS/MS  
Nº 8, DE 26 DE JUNHO DE 2023

## CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Todos os pacientes com diagnóstico de CLN2 confirmado, de acordo com os critérios abaixo relacionados, os quais devem ser comprovados por laudo/relatório médico e pela cópia dos exames realizados:

- Atividade deficiente da enzima TPP1 (no plasma/leucócitos); e
- Variantes patogênicas, provavelmente patogênicas ou variantes de significado incerto (VUS) bialélicas identificadas no gene CLN2.

Adicionalmente, para início da terapia de reposição enzimática (TRE) com alfacerliponase, em qualquer idade, os pacientes devem apresentar conforme Quadro I:

- Escore mínimo  $\geq 1$  no domínio motor, e
- Escore mínimo  $\geq 1$  no domínio linguagem, e
- Soma das pontuações dos domínios motor e linguagem na escala CLN2  $\geq 2$ .

## Quadro I - Escala CLN2 motor-linguagem (ML).

Escore	Domínio motor	Domínio linguagem
3	Marcha amplamente normal. Sem ataxia proeminente e nenhuma queda patológica.	Linguagem aparentemente normal. Inteligível e amplamente apropriada à idade. Sem declínio observado na linguagem.
2	Marcha independente, conforme definido pela habilidade de andar sem suporte por 10 passos. Tem instabilidade na caminhada e pode ter quedas intermitentes.	Linguagem torna-se reconhecidamente anormal: algumas palavras inteligíveis, podem formar frases curtas para transmitir conceitos, solicitações ou necessidades. Este resultado significa um declínio de um nível anterior de capacidade (do individual máximo alcançado pela criança anteriormente).
1	Necessita de ajuda externa para caminhar ou possui capacidade apenas para engatinhar.	Difícilmente compreensível. Poucas palavras inteligíveis.
0	Já não pode caminhar ou engatinhar.	Sem palavras inteligíveis ou vocalizações.

Fonte: Traduzido de Schulz et al., 2018.

Os pacientes que já estiverem em uso de alfacerliponase, quando da publicação deste Protocolo, deverão ser reavaliados para sua manutenção em terapia mediante cumprimento dos critérios de inclusão do PCDT e avaliação médica.

## CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão **excluídos do tratamento com alfacerliponase** os pacientes que atenderem aos seguintes critérios:

- Apresentarem condição médica irreversível adicional que comprometa o benefício em longo prazo da TRE, conforme avaliação médica;
- Apresentarem intolerância, hipersensibilidade, contraindicação ou efeitos adversos graves relacionados ao medicamento, impossibilitando o tratamento;
- Pacientes com derivações ventrículo-peritoneais.

## CASOS ESPECIAIS

- Não há dados disponíveis sobre segurança do uso da alfacerliponase durante a gestação e lactação.
- Preconiza-se que o tratamento com alfacerliponase não seja iniciado durante a gestação.
- Não foram realizados estudos com alfacerliponase quanto aos efeitos na fertilidade.

## INTRODUÇÃO

**Lipofuscinose Ceroide Neuronal tipo 2 (CLN2)** é uma doença genética rara, autossômica recessiva, de depósito lisossômico. Os sintomas incluem: perda neuronal, crises convulsivas e perda visual progressivas.

**Forma clássica** (infantil tardia): crianças tem desenvolvimento normal até 2 a 4 anos de idade, com exceção de possível atraso da linguagem, seguido por um início súbito de convulsões e declínio na função psicomotora.

**Formas atípicas:** variação na idade de início dos sintomas, forma de evolução da doença e multiplicidade de fenótipo especialmente incluindo outros sinais/sintomas neurológicos, como: manifestações parkinsonianas, ataxia proeminente com ausência de crises convulsivas, regressão cognitiva ou perda visual.

**Incidência mundial** → 6 a 8 casos por 100.000 nascidos vivos. No Brasil → identificou-se 25 casos desde 2006 (5 novos casos por ano).

## CID 10

E75.4 Lipofuscinose neuronal ceróide

## DIAGNÓSTICO

Realizado com base na suspeita clínica, e confirmado por marcadores bioquímicos e teste genético.

**Suspeita clínica** ocorre quando há pelo **menos um dos seguintes sinais e sintomas:**

- Atraso na linguagem.
- Crises convulsivas (epilepsia).
- Ataxia de marcha.
- Declínio cognitivo progressivo.
- Perda de função motora.
- Perda visual progressiva.
- Alterações motoras, como mioclonia, espasticidade e distonia.
- Atrofia cerebelar grave;
- Fotossensibilidade detectada pelo eletroencefalograma;
- Fenótipos atípicos podem ter apresentação tardia.

## Diagnóstico laboratorial

**1. Análise bioquímica:** redução ou ausência de atividade da enzima TPP1 em fibroblastos, leucócitos ou sangue impregnado em papel-filtro sugere fortemente o diagnóstico de CLN2.

**2. Teste genético:** presença de duas variantes patogênicas, provavelmente patogênicas ou variantes de significado incerto (VUS) bialélicas no gene TPP1/CLN2 associada à atividade deficiente da enzima TPP1 confirma o diagnóstico.

A maior importância dos estudos de genótipo-fenótipo é a possibilidade de predição aproximada, em idade precoce, da forma da doença que os indivíduos apresentarão.

## TRATAMENTO

Requer cuidados por equipe multiprofissional.

É crucial que um médico cuide continuamente do paciente:

- Monitorando a evolução da doença.
- Fornecendo orientação à família.
- Encaminhando o paciente para especialistas, conforme necessário.
- Coordenando o atendimento ao paciente como um todo, idealmente em um centro de referência.

É fundamental a realização de aconselhamento genético por profissional habilitado. Neurologistas e oftalmologistas devem fazer parte das equipes de acompanhamento especializado, na maior parte das vezes.

### TRATAMENTO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas costumam ser mais frequentes e mais graves nos pacientes com a forma grave (infantil tardia) da doença.

Nem todos os pacientes necessitarão ser submetidos a todos os tipos de tratamento sumarizados no quadro abaixo.

#### Principais manifestações clínicas da CLN2 e opções de tratamentos de suporte e sintomáticos

Órgão/sistema	Manifestação clínica	Avaliação/tratamento
Sistema nervoso central	Crises convulsivas	Neurologista / anticonvulsivantes
	Manifestações motoras (ataxia, distonia, coreia, parkinsonismo)	Neurologista, fisioterapia
	Distúrbios do sono	Neurologista, pneumologista
	Déficit cognitivo	Neurologista, educador especializado
	Dor	Anticonvulsivantes, benzodiazepínicos, fisioterapia, medidas não medicamentosas
Olhos	Acuidade visual diminuída	Avaliação oftalmológica
	Perda visual completa	
Vias aéreas	Infecções de repetição, hipersecreção	Avaliação funcional pulmonar
		Tratamento medicamentoso
		Fisioterapia
		Imunizações
Cardiovascular	Depósito muscular cardíaco	Avaliação cardiológica
Gastrointestinal	Distúrbio da deglutição	Orientação nutricional

### TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

#### Alfacerliponase: solução para perfusão contendo 30 mg/mL

- A dose preconizada é de 300 mg de alfacerliponase administrada a cada duas semanas, por via intracerebroventricular. No entanto, crianças menores de 2 anos devem ter doses ajustadas pela idade.
- Administrado no líquido cefalorraquidiano (LCR) por perfusão por meio de um reservatório e um cateter implantados cirurgicamente (dispositivo de acesso intracerebroventricular). Esse dispositivo deve ser implantado antes da primeira perfusão e deve ser adequado para aceder aos ventrículos cerebrais, com vista à administração terapêutica.
- Monitorar os eventos adversos.

## CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

- Presença de condição médica irreversível adicional que comprometa o benefício a longo prazo da terapia;
- Pacientes não tolerantes à infusão ou com efeitos adversos graves relacionados ao medicamento, impossibilitando a retomada do tratamento.

- Reação anafilática com ameaça à vida causada pelo princípio ativo ou por qualquer um dos excipientes, se a nova administração não for bem-sucedida.
- Presença de sinais de extravasamento agudo do dispositivo de acesso intracerebroventricular, falha do dispositivo ou infecção relacionada ao dispositivo.
- Redução de  $\geq 2$  pontos na soma dos escores dos domínios motor e linguagem da escala CLN2 (Quadro 1) persistente por duas avaliações consecutivas (realizadas a cada 24 semanas).
- Soma dos escores dos domínios motor e linguagem da escala CLN2 atinge o valor de zero (Quadro 1) em duas avaliações consecutivas (realizadas a cada 24 semanas).

No caso de interrupção por falha de adesão, o paciente e os cuidadores ou acompanhantes deverão ser inseridos em programa de incentivo à adesão. O paciente poderá retornar ao tratamento, caso haja comprometimento explícito de seguimento das recomendações médicas.

## MONITORAMENTO

- Os pacientes devem ter a resposta terapêutica e os eventos adversos monitorados.
- O médico deve realizar anamnese e exame físico completos em cada consulta.
- Dados sobre todas as avaliações realizadas desde o atendimento anterior devem ser obtidos e os testes necessários devem ser solicitados, incluindo avaliação por especialistas, conforme indicação clínica e a critério do médico assistente.
- As avaliações de rotina devem ser realizadas a cada 24 semanas pelo médico assistente com vacinas, orientação nutricional, exames e aconselhamento preventivo.
- Os pacientes e seus familiares devem ter acesso ao aconselhamento genético.
- Deve-se monitorar o uso, a adesão, a indicação e os resultados do tratamento com alfacerliponase.
- Não há interações conhecidas com alfacerliponase e outros medicamentos. O paciente deve informar a equipe de saúde se estiver fazendo uso, tiver usado recentemente, ou se puder vir a usar outros medicamentos.

Consultar o **Apêndice 2** do PCDT CLN2 da PT Nº 8, de 26 de junho de 2023 para informações detalhadas sobre o **Monitoramento**, veja o **Quadro**: Programa Mínimo de Avaliações para Seguimento Clínico dos Pacientes com CLN2 Tratados ou Não com Terapia de Reposição Enzimática.

## REGULAÇÃO E CONTROLE

- Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste Protocolo, a duração, o monitoramento do tratamento, a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso de medicamentos.
- Pacientes com suspeita de CLN2 devem ser encaminhados, preferencialmente, a um serviço especializado ou de referência em doenças raras para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.
- Pacientes com CLN2 devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica.
- A alfacerliponase é uma enzima indicada para uso intracerebroventricular e deve ser administrada por médico experiente (pediatra, neurologista ou geneticista), utilizando técnicas seguras e assépticas durante a sua preparação e administração.
- Sempre que possível, o atendimento da pessoa com CLN2 deve ocorrer por equipe multiprofissional, possibilitando o desenvolvimento de Projeto Terapêutico Singular (PTS) e a adoção de terapias de apoio conforme sua necessidade funcional e as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS).
- Deve-se verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

► As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SAES/SECTICS/MS nº 8, de 26 de junho de 2023 e pode ser acessada em <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portariaconjuntano8p-cdtlipofuscinosceceroideneuronaltipo2.pdf>.