

# Lipofuscinosis ceroidea neuronal 6 (enfermedad Kufs tipo A): Reporte de caso en Colombia

Neuronal ceroid lipofuscinosis 6 (Kufs disease Type A): Case report from Colombia

Diana Vanessa González Pabón (1), Sindy Margareth Bermejo Padilla (2), Eugenia Espinosa García (3)

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Las lipofuscinosis ceroideas neuronales (CLN) son un grupo de enfermedades neurodegenerativas de inicio generalmente en la infancia, caracterizadas por acumulación intracelular de material de almacenamiento autofluorescente. En la última década se han identificado 14 formas de CLN con mutaciones en 13 genes (CLN1-CLN14), en la CLN9 no se ha identificado aún el gen. Los pacientes con mutaciones en el gen CLN6 localizado en el cromosoma 15q21-23 presentan tres tipos de variantes clínicas: CLN6 infantil tardía, con presentación entre 18 meses a 8 años, las variantes Kufs tipo A y Kufs tipo B de inicio en adolescentes y adultos.

**REPORTE DE CASO:** Se presenta el caso de un paciente con epilepsia generalizada de inicio en la edad adulta, que ingresa a valoración en primera ocasión, con resonancia magnética cerebral con atrofia cortical leve; la enfermedad se inició a los 14 años con déficit cognitivo lentamente progresivo, sin compromiso visual; con posterior identificación genética de una variante patogénica en el gen CLN6, con un conjunto de la variante clínica Kufs tipo A de lipofuscinosis ceroidea neuronal 6 (CLN6).

**DISCUSIÓN:** Este es el primer reporte de CLN6 con variante clínica Kufs tipo A en Colombia. Con el advenimiento de técnicas genéticas se pueden hacer diagnósticos específicos de CLN6, a partir de la clínica y sospecha diagnóstica; utilizando métodos no invasivos.

**PALABRAS CLAVE:** Convulsiones; Epilepsia; Epilepsias Mioclónicas; Lipofuscinosis ceroideas neuronales (DeCS).

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN) is a group of neurodegenerative diseases generally with onset in childhood, characterized by intracellular accumulation of autofluorescent storage material. In the last decade, 14 forms of CLN have been identified with mutations in 13 genes (CLN1-CLN14), in CLN9 the gene has not yet been identified. Patients with mutations in the CLN6 gene located on chromosome 15q21-23 present three types of clinical variants: late childhood CLN6, presenting between 18 months to 8 years, the Kufs type A and Kufs type B variants of onset in adolescents and adults.

**CASE REPORT:** We present the case of a male patient with generalized epilepsy of onset in adulthood, who was admitted for evaluation the first time, with brain magnetic resonance imaging with mild cortical atrophy; he started at age 14 with slowly progressive cognitive deficit, without visual compromise; with subsequent genetic

- (1) Neuróloga pediatra, Universidad Militar Nueva Granada. Servicio Neurología Pediátrica, Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.
- (2) Residente Neurología Pediátrica, Universidad Militar Nueva Granada. Servicio Neurología Pediátrica, Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.
- (3) Neuróloga pediatra, Profesora titular Universidad Militar Nueva Granada. Coordinadora programa Neurología Pediátrica, Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

*Contribución de los autores: Todos los autores contribuyeron a la concepción y diseño del artículo; en la revisión crítica de su contenido intelectual y aprobaron la versión final de este artículo.*

identification of a pathogenic variant in the CLN6 gene, jointly presenting the clinical variant Kufs type A of neuronal ceroid lipofuscinosis 6 (CLN6).

**DISCUSSION:** This is the first report of CLN6 with Kufs type A clinical variant in Colombia. With the advent of genetic techniques, specific diagnoses of CLN6 can be made, based on the clinical and suspected diagnoses; using non-invasive methods.

**KEYWORDS:** Epilepsy; Epilepsies Myoclonic; Neuronal ceroid lipofuscinoses; seizures (MeSH).

## INTRODUCCIÓN

Las lipofuscinoses ceroides neuronales (CLN) son un grupo de enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por acúmulo intracelular de material fluorescente, en los lisosomas de células neuronales del cerebro y retina (1). Hasta la fecha se han descrito 8 diferentes tipos de la enfermedad causados por la mutación de 13 genes, aunque existe reporte en la literatura de hasta 14 mutaciones (CLN1-CLN14). La Academia Americana de Neurología describe la nueva nomenclatura y esquema de clasificación para las CLN de acuerdo al defecto genético subyacente (Tabla 1) (2).

Hasta el momento se desconoce la función del gen CLN6; sin embargo, codifica una proteína de 27KDa con 311 aminoácidos localizada en la membrana del retículo

endoplásmico de la mayoría de los tejidos, especialmente cerebelo e hipotálamo; algunos estudios sugieren participación en la homeostasis lisosomal, al regular el transporte selectivo de proteínas y lípidos, la regulación de la acidificación celular, endocitosis y autofagia, elementos fundamentales en la función de este (2,3).

En la actualidad, se han descrito alrededor de 130 pacientes con mutaciones en el gen CLN6, en la cual se describen 3 variantes clínicas: De inicio infantil tardío o juvenil precoz, variante Kufs tipo A y Kufs tipo B (2). El subtipo de inicio infantil tardío o juvenil precoz se presenta con convulsiones, regresión del desarrollo, disartria, ataxia y pérdida de visión (2). En el subtipo Kufs tipo A, la enfermedad se inicia entre los 12 y los 51 años, con edad media de presentación de 28

**Tabla 1. Clasificación genética de la lipofuscinosis ceroidea neuronal.**

NOMBRE LOCUS	ESPECTRO FENOTIPICO	SIMBOLO GEN	LOCUS	NOMBRE PROTEINA
CLN 1	I, LI, J, A	PPT1	1p34.2	Proteina Palmitoil Tioesterasa 1
CLN 2	LI, J, P	TPP1	11p15.4	Tripeptidil Peptidasa 1
CLN 3	J, P	CLN3	16p11.2	CLN3
CLN 4	A (Enfermedad de Parry)	DNAJCS	20q13.33	DnaJ homologo
CLN 5	LI, J, P, A	CLN5	13q22.3	CLN5
CLN 6	LI, P, A (Enfermedad de Kufs)	CLN6	15q23	CLN6
CLN 7	LI, J	MFS8	4q28.2	Superfamilia facilitadora principal
CLN 8	LI, P	CLN8	8p23.3	CLN8
CLN 9	Desconocido	N/A	Desconocido	Desconocido
CLN 10	C, LI, J, A	CTSD	11p15.5	Catepsina D
CLN 11	A	GRN	17q21.31	Granulinas
CLN 12	J ATPasa 13A2	ATP13A2	1p36.13	Probable transporte de cationes
CLN 13	A	CTSF	11q13.2	Catepsina F
CLN 14	I	KCTD7	7q11.21	BTB/POZ

C: congénito; I: Infantil (6-24 meses); LI: Infantil tardío (2-3 años); J: Juvenil (5-7 años); A: adulto; P: Prolongado.

Adaptado de: Orsini A, Valetto A, Bertini V, et al. The best evidence for progressive myoclonic epilepsy: A pathway to precision therapy. *Seizure*. 2019;71:247-257.

años, el cuadro clínico se presenta con dificultades escolares, epilepsia mioclónica progresiva y menos frecuentemente crisis tónico clónicas generalizadas, deterioro conductual, ataxia y distonía, sin afección retiniana (2). El subtipo Kufs B cursa con deterioro cognitivo, demencia, síntomas motores cerebelosos o extrapiramidales, algunos casos con variantes patogénicas en el gen catepsina F (CTSF) (2).

### Reporte de caso

Hombre de 33 años de origen colombiano, mestizo; a los 29 años presentó crisis tónico clónica generalizada de 3 minutos de duración. El electroencefalograma fue anormal, y la resonancia magnética (RM) mostró atrofia cerebral. En ese momento se atribuyó a evento perinatal, y se inició manejo con ácido valproico; estuvo libre de crisis por dos años. Presentó nuevo episodio ictal de similares características, coincidiendo con presencia de movimientos anormales tipo temblor; se cambió de medicación a levetiracetam con control de episodios convulsivos.

Es producto del primer embarazo, cursó con oligoamnios de etiología no establecida, trabajo de parto prolongado por 48 horas, parto espontáneo en cefálico, llanto y respiración espontánea, cianosis leve, pesó 3750 g, talla 52 cm, no patología neonatal. Sin antecedentes patológicos previos. Padres sanos, no consanguinidad y una hermana sana. Un primo y prima materna en segundo grado con epilepsia, desconoce el tipo de crisis; primo materno con hipoacusia neurosensorial (figura 1).

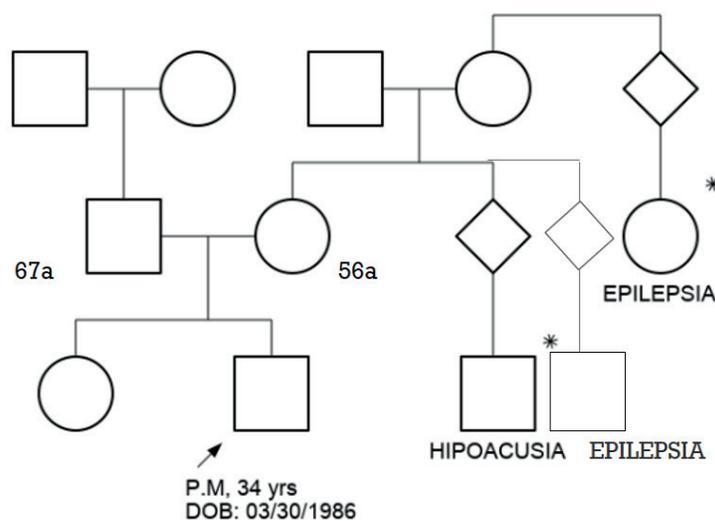
Su neurodesarrollo estuvo acorde a su edad hasta los 14 años; ingresó al colegio a los 4 años con rendimiento

promedio en escolaridad primaria y regular en secundaria, evidencian dificultad en la interacción social. Inició estudios universitarios sin concluirlos e inició y finalizó estudios técnicos, notan lentitud motora y del habla. Inicia vida laboral con dificultad en la adaptación, por falta de rendimiento y olvido en las actividades.

Al examen físico antropometría normal, signos vitales estables; buenas condiciones generales, buena actividad espontánea. Esfera mental inferior para su edad, conducta pueril, diestro, orientado en persona y tiempo, disartria, realiza analogías, fallas en abstracción, pensamiento concreto. Aumento de la pigmentación de la retina, rojo retiniano normal; reflejos músculo tendinosos exaltados en las 4 extremidades con reflejos pendulares rotulianos, respuesta plantar extensora bilateral, sensibilidad y fuerza normal, ligero aumento del tono muscular en miembros inferiores; disimetría y disdococinesia más del hemisfero izquierdo, temblor fino en ambas manos. Marcha sin aumento del polígono de sustentación, Romberg positivo, marcha en puntas con inestabilidad.

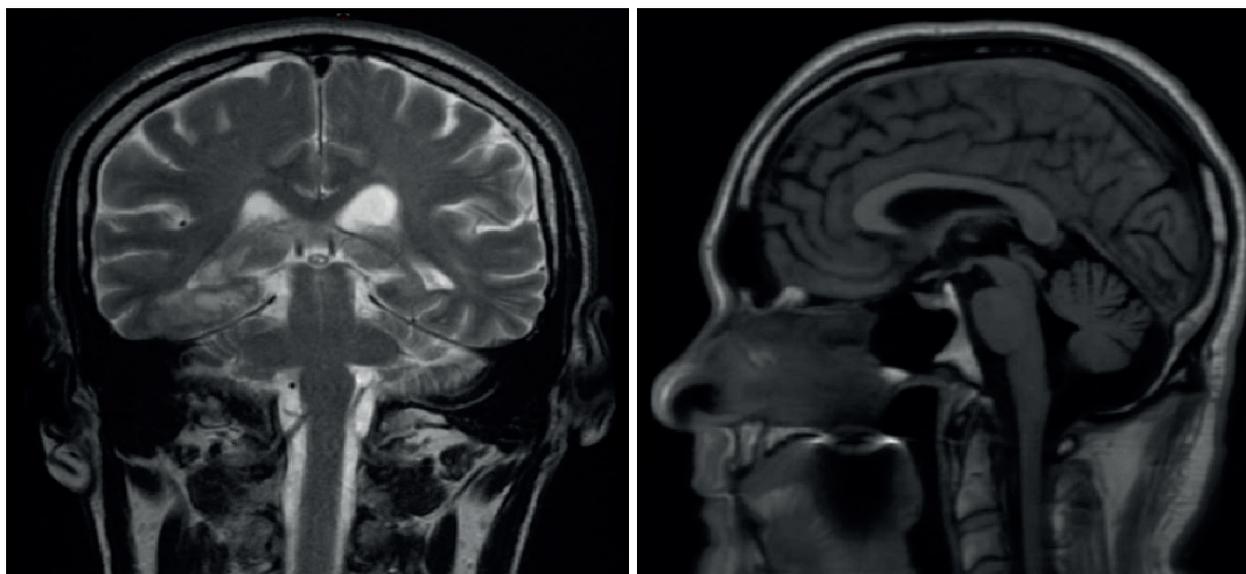
Valorado por neurología y genética, los estudios metabólicos fueron normales, cariotipo 46XY, metales pesados plomo, arsénico, cobre, y mercurio normales, función tiroidea normal. Nuevo estudio de RM muestra atrofia cerebral y cerebelar (figura 2), videotelemedría no registró actividad epileptiforme, y tomografía de coherencia óptica normal; campos visuales derecho e izquierdo obligan a descartar glaucoma.

Por cuadro de deterioro neurológico progresivo, epilepsia y neuroimágenes con atrofia cortical y cerebelar, se solicita secuenciación exómica con resultados de dos variantes



**Figura 1. Pedigree 3 generaciones. Mostrando carácter recesivo de patología asociada a epilepsia.**

**Fuente: Elaboración de los autores.**



**Figura 2. Resonancia magnética cerebral simple. Secuencia coronal T2 y sagital T1. Evidenciándose atrofia cortical con discreta dilatación de ventrículos. Discreta atrofia de las folias cerebelosas.**

**Fuente: Archivo de los autores.**

heterocigotas para el gen CLN6, una patogénica y otra de significado incierto; con esto se realiza diagnóstico clínico y genético de lipofuscinosis ceroidea neuronal 6 (CLN6) variante clínica Kufs tipo A. El paciente ha continuado sus controles por neurología, presenta trastorno del comportamiento y es dependiente en algunas actividades básicas de la vida cotidiana.

## DISCUSIÓN

Las lipofuscinosis ceroides neuronales (CLN) corresponden a un grupo de trastornos neurodegenerativos hereditarios monogénicos, ocurren principalmente en la primera década de la vida (4). Se han identificado catorce tipos de CLN, siendo la CLN3 la más común de estas entidades; cada uno de los diferentes tipos es causado por mutación en diferentes genes, los diferentes tipos de CLN son autosómicos recesivos, excepto la CLN4 de aparición en adultos (5). En este paciente fue identificado por estudio genético una variante patogénica en el gen CLN6, uno de los genes identificados como causante del subtipo infantil tardío (10).

Patológicamente, estos trastornos son neurodegenerativos y comparten un sello común de acumulación de material autofluorescente en los lisosomas, llamado ceroidelipofusina, con apariencia ultraestructural típica bajo microscopía electrónica, al parecer no relacionada directamente con pérdida neuronal (6). La evolución tórpida y el componente de neurodegeneración se pudo evidenciar en este caso, por

presencia de síntomas cerebelosos e involución cognitiva asociados a cambios anatómicos de atrofia cerebelosa y cerebral, evidenciados en las neuroimágenes.

Las CLN comparten presentación clínica similar caracterizada por convulsiones, pérdida visual disminución de las capacidades cognitivas y motoras debido a muerte neuronal progresiva (4). Estos trastornos muestran variación, especialmente en la edad de inicio, tasa de progresión de la enfermedad y primeros síntomas (4). En nuestro caso, el paciente inició con alteraciones de las capacidades cognitivas y convulsiones, no ha presentado deterioro visual; con reporte de estudio ocular que describe sospecha de glaucoma, asociación clínica no reportada en la literatura por lo que se presume puede ser un hallazgo incidental.

Además de la clasificación de acuerdo al defecto genético subyacente (Tabla 1) (2,7,8), se han descrito clasificaciones por correlación fenotipo-genotipo de acuerdo con la edad de inicio (9). La CLN6 puede iniciarse en la etapa infantil tardía, adolescencia o adultez (12-51 años), conocida como variante o enfermedad de Kufs, en quienes la pérdida visual generalmente se encuentra ausente y presentan epilepsia mioclónica progresiva (tipo A) o demencia con deterioro motor (tipo B) generalmente alrededor de los 30 años (10). Descrita por primera vez en la India, en la península ibérica, en América Central y del Sur, presenta una distribución mundial con una prevalencia de 1:14.000 a 1:100.000 (1). La mutación ocurre en el gen que codifica una proteína

de membrana de 311 aminoácidos ubicada en el retículo endoplásmico, cuya función es desconocida; su ausencia afecta la degradación de la proteína índice aritosulfatasa A endocitosada (1,9). Estas características clínicas, fueron presentadas por nuestro paciente en el curso de su enfermedad; configurando un diagnóstico clínico de la variante CLN6 tipo Kufs A.

Las mutaciones recesivas en CLN6 (12,13) y las mutaciones dominantes en DNAJC5 (14,15) pueden causar Kufs tipo A; Kufs tipo B puede ser causado por mutaciones recesivas en CTSF (16,17). Se ha descrito que la enfermedad de Kufs tipo A identificada en el paciente, inicia sus síntomas a los 14-15 años con dificultades escolares y en la interacción social que progresan con la edad; posteriormente con presencia de convulsiones generalizadas sin presencia de mioclonías; con identificación exómicca de dos variantes heterocigotas para el gen CLN6, una de ellas patogénica.

Sharp et al. en 2003 (18), describieron una serie de 7 pacientes con CLN6 en 3 familias de Costa Rica, la mayoría homocigotos para E72X en el exón 4, con síntomas entre 5 y 7 años, ocurriendo la muerte entre los 14,5 y los 16,8 años; presentándose más tardíamente en comparación con familias reportadas en el mismo estudio de Portugal y Pakistán en donde se reportó mortalidad a los 10,5 años y 9 años respectivamente (18). En este estudio no se hace diferenciación entre el tipo de variante CLN6; llama la atención que nuestro paciente a la valoración con 33 años, supera estos rangos etáreos, mostrando lo heterogéneo en el fenotipo de las CLN.

Elleder et al. en 1997 (19); informaron una serie de casos de CLN6 en República Checa que incluía a 27 niños de 23 familias, la edad de inicio estuvo entre los 18 meses y los 8 años. La alteración de la marcha, el habla, las convulsiones y el retraso del desarrollo fueron características tempranas. La enfermedad progresó rápidamente a la muerte entre los 18 y 32 años. El EEG mostró una respuesta a la fotoestimulación de manera temprana (2 a 4 años) (19).

Con el advenimiento de técnicas genéticas se pueden realizar diagnósticos específicos de CLN6 utilizando métodos mínimamente invasivos. El EEG puede ser útil en el diagnóstico temprano, el hallazgo de punta onda después de la fotoestimulación en niños con inicio de convulsiones debería hacer investigar la enfermedad CLN, especialmente los tipos CLN2, se ha visto el mismo patrón de punta en los

pacientes con CLN6. En el caso descrito no se presentaron descargas asociadas a estimulación fótica, la RM mostró atrofia discreta cortical y de folias cerebelosas; el diagnóstico diferencial en pacientes pediátricos con crisis convulsivas o mioclonías, en los que se han descartado infecciones, neoplasias o malformaciones, conduce a la investigación de los diferentes tipos de epilepsias mioclónicas progresivas, dentro de las cuales se encuentran las CLN, que son el grupo más común de enfermedades neurodegenerativas de depósito lisosomal en la infancia (13).

Canafoglia et al. en 2015 (13); presentaron 3 pacientes con CLN6, con inicio de síntomas en la adultez, estos pacientes debutaron con mioclonías y el EEG registrado a la edad promedio de 28,6 años mostró una organización de fondo preservada con presencia de bandas alfa en las frecuencias inferiores, pocas veces con actividad rápida en las derivaciones posteriores. Alteraciones del EEG no evidenciadas en este paciente (13). La RM no tiene buena sensibilidad ni especificidad para diagnóstico temprano, sin embargo, es útil para seguimiento de la progresión de la enfermedad (10). Presentamos un caso con inicio similar de convulsiones en la segunda década de la vida, con reporte de EEG normal y donde en el control de neuroimagen se pudo evidenciar el progreso de un proceso neurodegenerativo de base, confirmado posteriormente.

El panorama de estos trastornos ha cambiado en los últimos años con la primera terapia de reemplazo enzimático aprobada por la FDA en pacientes con CLN2, que mejora significativamente la calidad de vida y retrasa la progresión de la enfermedad (11,20). A la fecha no existe tratamiento curativo para CLN6, el tratamiento es sintomático enfocado al mantenimiento de una buena calidad de vida (21).

En casos de pacientes con dificultades escolares en adolescencia, con posterior deterioro cognitivo, dificultades en la interacción social; signos cerebelosos, seguidos de inicio de convulsiones mioclónicas o tónico clónicas generalizadas sin degeneración retiniana; se debe considerar la enfermedad de Kufs tipo A y la solicitud de estudios genéticos para mutaciones en el gen CLN 6.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

---

1. Gao H, Rose-Mary N, Espinola J, Cotman S, Srinidhi L, Antonellis K, et al. Mutations in a novel CLN6-encoded transmembrane protein cause variant neuronal ceroid lipofuscinosis in man and mouse. *Am J Hum Genet.* 2002;70(2):324-35. doi: 10.1086 / 338190.
2. Chin J, Behnam B, Davids M, Sharma P, Zein W, Wang C, et al. Novel mutations in CLN6 cause late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis without visual impairment in two unrelated patients. *Mol Genet Metab.* 2019;126(2):188-95. doi: 10.1016 / j.ymgme.2018.12.001.
3. Mukherjee A, Appu A, Sadhukhan T, Sadhukhan T, Casey S, Mondal A, et al. Emerging new roles of the lysosome and neuronal ceroid lipofuscinoses. *Mol Neurodegener.* 2019 Jan 16;14(1):4. doi: 10.1186 / s13024-018-0300-6.
4. Schulz A, Kohlschütter A, Mink J, Simonati A, Williams R. NCL diseases-clinical perspectives. *Biochim Biophys Acta* 2013;1832(11): 1801-6. doi: 10.1016/j.bbdis.2013.04.008.
5. Mole SE, Cotman SL. Genetics of the neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten disease). *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852(10 Pt B): 2237-41. doi: 10.1016 / j.bbdis.2015.05.011.
6. Radke J, Stenzel W, Goebel HH. Human NCL neuropathology. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852(10 Pt B): 2262-6. doi: 10.1016 / j.bbdis.2015.05.007.
7. Kohlschütter A, Schulz A, Bartsch U, Storch S. Current and emerging treatment strategies for neuronal ceroid lipofuscinoses. *CNS Drugs.* 2019;33(4):315-25. doi: 10.1007 / s40263-019-00620-8.
8. Mole S, Williams R, Goebel H. Correlations between genotype, ultrastructural morphology and clinical phenotype in the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurogenetic.* 2005;6(3):107-26. doi: 10.1007 / s10048-005-0218-3.
9. Mole S, Anderson G, Band H, Berkovic S, Cooper J, Kleine Sophia-Martha, et al. Clinical challenges and future therapeutic approaches for neuronal ceroid lipofuscinosis. *Lancet Neurol.* 2019;18(1):107-16. doi: 10.1016 / S1474-4422 (18) 30368-5.
10. Berkovic SF, Staropoli JF, Carpenter S, Oliver K, Kmoch S, Anderson G, et al. Diagnosis and misdiagnosis of adult neuronal ceroid lipofuscinosis (Kufs disease). *Neurology* 2016; 87(6): 579-84. doi: 10.1212 / WNL.0000000000002943.
11. Das AK, Becerra CHR, Yi W, Lu J-Y, Siakotos AN, Wisniewski KE, et al. Molecular genetics of palmitoyl-protein thioesterase deficiency in the U.S. *J Clin Invest.* 1998;102(2):361-70. doi: 10.1172/JCI3112
12. Arsov T, Smith KR, Damiano J, Franceschetti S, Canafoglia L, Catherine J, et al. Kufs disease, the major adult form of neuronal ceroid lipofuscinosis, caused by mutations in CLN6. *Am J Hum Genet* 2011;88(5):566-73. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.04.004
13. Canafoglia L, Gilioli I, Invernizzi F, Sofia V, Fugnanesi V, Morbin M, et al. Electroclinical spectrum of the neuronal ceroid lipofuscinoses associated with CLN6 mutations. *Neurology* 2015;85(4):316-24. doi: 10.1212/WNL.0000000000001784
14. Cadieux-Dion M, Andermann E, Lachance-Touchette P, Anserge O, Meloche C, Barnabpe A, et al. Recurrent mutations in DNAJC5 cause autosomal dominant Kufs disease. *Clin Genet* 2013;83(6):571-5. doi: 10.1111/cge.12020
15. Velinov M, Dolzhanskaya N, Gonzalez M, Powell E, Konidari I, Hulme W, et al. Mutations in the gene DNAJC5 cause autosomal dominant Kufs disease in a proportion of cases: study of the Parry family and 8 other families. *PLoS One* 2012;7(1):e29729. doi: 10.1371/journal.pone.0029729
16. Smith KR, Dahl HH, Canafoglia L, Anderman E, Damiano J, Morbin M, et al. Cathepsin F mutations cause type B Kufs disease, an adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis. *Hum Mol Genet* 2013;22(7):1417-23. doi: 10.1093/hmg/dd558
17. Di Fabio R, Moro F, Pestillo L, Meschini M, Pezzini F, Doccini S, et al. Pseudo-dominant inheritance of a novel CTSE mutation associated with type B Kufs disease. *Neurology* 2014;83(19):1769-70. doi: 10.1212/WNL.0000000000000953
18. Sharp J, Wheeler R, Parker A, Gardiner RM, Williams R, Mole S. Spectrum of CLN6 mutations in variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Hum Mutat.* 2003 22(1):35-42. doi: 10.1002/humu.10227
19. Elleder, M., Franc, J., Kraus, J., Nevšimalová, S., Sixtova, K., Zeman, J. Neuronal ceroid lipofuscinosis in the Czech Republic: Analysis of 57 cases Report of the 'Prague NCL group'. *Eur J Paediatr Neurol.* 1997;1(4),109-14. doi: 10.1016 / s1090-3798 (97) 80041-4.
20. Das AK, Lu JY, Hofmann SL. Biochemical analysis of mutations in palmitoyl-protein thioesterase causing infantile and late-onset forms of neuronal ceroid lipofuscinosis. *Hum Mol Genet.* 2001;10(13):1431-9. doi: 10.1093 / hmg / 10.13.1431.
21. Salonen T, Heinonen-Kopra O, Vesa J, Jalanko. A Neuronal trafficking of palmitoyl protein thioesterase provides an excellent model to study the effects of different mutations which cause infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Cell Neurosci.* 2001;18(2):131-40. doi: 10.1006 / mcne.2001.1010.