

Lipofuscinosis ceroidea neuronal tipo 8, variante infantil tardía: primer caso reportado en Colombia

Raul F. Vega-Alvear¹  , Jorge Luis Ramírez Molina^{2,3}  , Asid De Jesús Rodríguez Villanueva^{4,5} 

Resumen

Introducción: las lipofuscinosis ceroideas neuronales (LCN) representan un grupo heterogéneo de raras enfermedades neurodegenerativas de origen genético y de predominante aparición durante la infancia. Hasta el momento, se han descrito 14 subtipos clínicos de las LCN según el gen afectado. La LCN tipo 8, específicamente la variante infantil tardía, se caracteriza por crisis epilépticas de difícil control con medicamentos, alteración en la estabilidad de la marcha y un deterioro cognitivo y visual progresivo.

Presentación del caso: paciente femenina de 11 años que desde los 3 años cursa con crisis epilépticas con cuadro progresivo, presentando luego inestabilidad en la marcha, disminución de la agudeza visual y deterioro cognitivo. El manejo farmacológico de las crisis epilépticas fue insatisfactorio, a pesar del uso de múltiples fármacos anticrisis en terapia combinada. A través del estudio de genes para epilepsia y ataxia por Next-Generation Sequencing (NGS), se identificó una variante patogénica en estado homocigoto en el gen *CLN8*.

Discusión: aunque se consideraba una entidad de predominante distribución en Europa, hay reportes a nivel mundial que incluyen a países como Argentina y, ahora, el presente caso en Colombia. Las características clínicas de la paciente son similares a lo descrito en la literatura, de acuerdo con el difícil control de las crisis epilépticas, el deterioro del neurodesarrollo y otros trastornos neurológicos.

Conclusiones: según los datos encontrados, este es el primer reporte de esta entidad en Colombia. A diferencia de otros casos reportados, un factor importante para el diagnóstico tardío de esta entidad fue el limitado acceso a la consulta genética.

Palabras clave: lipofuscinosis ceroideas neuronales, lipofuscinosis ceroidea neuronal tipo 8, epilepsia, trastornos del neurodesarrollo, secuenciación del exoma, enfermedades raras, caso clínico.

Late infantile variant neuronal ceroid lipofuscinosis type 8: first case reported in Colombia

Abstract

Introduction: Neuronal ceroid lipofuscinoses (NCL) represent a heterogeneous group of rare neurodegenerative diseases of genetic origin that predominantly appear during childhood. To date, 14 clinical subtypes of NCL have been described according to the affected gene. NCL type 8, specifically the late infantile variant, is characterized by epileptic seizures that are difficult to control with medication, impaired gait stability, and progressive cognitive and visual impairment.

Case presentation: An 11-year-old female patient who has had epileptic seizures with a progressive onset since age 3, later presenting with instability to walk, decreased visual acuity, and cognitive impairment. The pharmacological management of epileptic seizures was unsatisfactory despite the use of multiple antiepileptic drugs in combined therapy. Gene panel for epilepsy and ataxia by next-generation sequencing (NGS), where a homozygous pathogenic variant was identified in the *CLN8* gene.

Discussion: Although it was considered an entity predominantly distributed in Europe, reports include countries worldwide, including Argentina and now our case in Colombia. The clinical characteristics of the patient presented are similar to those described in the literature, given the difficult control of epileptic seizures, neurodevelopmental impairment and other neurological disorders.

Conclusions: To our knowledge, this is the first report of this entity in Colombia. Unlike other reported cases, an important factor for the late diagnosis of this entity was the limited access to genetic consultation.

Keywords: Neuronal ceroid-lipofuscinoses, neuronal ceroid-lipofuscinosis type 8, epilepsy, neurodevelopmental disorders, exome sequencing, rare diseases, case report.

- 1 Facultad de Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia
- 2 Servicio de Epileptología, Fundación Liga Central contra la Epilepsia, Bogotá, Colombia
- 3 Grupo de Investigación NeuroUnal, Unidad de Neurología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia
- 4 Hospital Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia
- 5 Grupo Genuino, Gencell Pharma, Bogotá, Colombia

Correspondencia/Correspondence:

Raul F. Vega-Alvear, área metropolitana de Barranquilla, kilómetro 5, vía Puerto Colombia, Barranquilla (Atlántico), Colombia.
Correo-e: alvearr@uninorte.edu.co

Historia del artículo/Article info

Recibido/Received: 21 de julio, 2024
Revisado/Revised: 13 de marzo, 2025
Aceptado/Accepted: 7 de mayo, 2025
Publicado/Published online: 30 de mayo, 2025

Citation/Citación: Vega-Alvear RF, Ramírez Molina JL, Rodríguez Villanueva AJ. Lipofuscinosis ceroidea neuronal tipo 8, variante infantil tardía: primer caso reportado en Colombia. Acta Neurol Colomb. 2025;41(2):e1884.
<https://doi.org/10.22379/anc.v41i2.1884>



E-ISSN: 2422-4022

L-ISSN: 0120-8748

Introducción

La lipofuscinosis ceroidea neuronal tipo 8 (LCN tipo 8) (MIM #600143) es uno de los 14 fenotipos clínicos de las lipofuscinosis ceroideas neuronales (LCN). Las LCN son un grupo heterogéneo de enfermedades de origen genético que representan la causa más común de enfermedades neurodegenerativas durante la infancia. Su prevalencia se estima en una por millón de habitantes en Estados Unidos, sin embargo, los datos regionales son inexistentes (1).

La LCN tipo 8 es consecuencia de una mutación en el gen *CLN8* (MIM #607837), la cual se manifiesta en dos entidades clínicas distintas: la epilepsia progresiva con retardo mental (también conocida como síndrome de epilepsia del norte) y la variante infantil tardía, siendo esta última la forma más severa (1). Las características de ambas patologías se comparan en la [tabla 1](#).

A continuación, se presenta el primer caso reportado de LCN tipo 8, variante infantil tardía, en Colombia.

Presentación del caso

Paciente colombiana, de sexo femenino, de 11 años de edad e hija de padres consanguíneos ([figura 1](#)). Nació a las 36 semanas de gestación por cesárea, motivada por trastorno hipertensivo del embarazo y, a los 18 días de nacida, fue hospitalizada en la

unidad de cuidados intensivos neonatal por sepsis neonatal de foco meníngeo.

A los tres años y medio de edad, clínicamente, la paciente tenía historia de retraso global del neurodesarrollo de inicio temprano con predominio cognitivo, de conductas y del lenguaje. Desde este momento, comenzó con crisis febriles complejas y, posteriormente, crisis afebriles focales motoras derechas. Por este motivo fue atendida por Medicina General, Pediatría y Neurología Pediátrica. Se realizó un electroencefalograma (EEG) que reportó actividad epileptiforme de fondo a 7-8 Hz, dándole el diagnóstico de epilepsia a los cuatro años, por lo que se inició manejo con ácido valproico.

A los cinco años de edad no tuvo mejoría de las crisis focales, por lo que se agregó carbamazepina como segunda medicación anticrisis. La resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral realizada a esta edad se encontró normal. Al año de tratamiento, no hubo evidencia de mejoría en las crisis y se decidió añadir levetiracetam. Seis meses después, con pobre respuesta terapéutica, se optimizó el bloqueador de canales de sodio a oxcarbazepina y, posteriormente, a lacosamida, retirando el ácido valproico, determinando que la paciente cursaba con una epilepsia refractaria. A los nueve años de edad, la paciente refirió disminución progresiva de la agudeza visual y la madre apreció que se tropezaba con los objetos. Se remitió

Tabla 1. Comparación de los dos fenotipos de la LCN tipo 8

| | Variante infantil tardía | EPRM |
|------------------------------|------------------------------------|---|
| Geografía | Alrededor del mundo | Principalmente en Finlandia |
| Edad de inicio | 2-7 años | 5-10 años |
| Curso de la enfermedad | Rápidamente progresiva | Progresión lenta |
| Síntomas asociados | | |
| Crisis mioclónicas | Sí | No |
| Crisis refractarias | Sí | Sí |
| Deterioro motor | Sí | Sí |
| Inestabilidad para la marcha | Sí | No |
| Alteraciones visuales | Sí | No |
| Alteraciones cognitivas | Sí | Sí |
| Resonancia magnética | Atrofia cortical y cerebelosa | |
| Pronóstico | Fallecimiento antes de los 20 años | Fallecimiento después de los 50 años |
| Variantes genéticas | Múltiples variantes descritas | c. 70C>G, p.Arg24Gly; c.677T>C, p.Leu226Pro |

Nota: EPRM: epilepsia progresiva con retardo mental.

Fuente: elaboración propia con información de (1).

a oftalmología y se identificó alteración retiniana con posible atrofia óptica bilateral. Se tomó una segunda RMN cerebral, documentando atrofia difusa cere-

bral y cerebelosa, así como hiperintensidades en la sustancia blanca por trastorno de la mielinización retardada ([figura 2](#)).

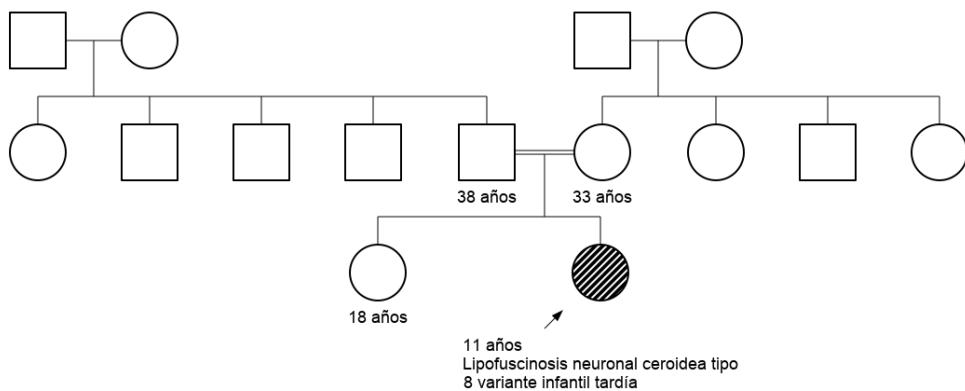


Figura 1. Árbol genealógico de tres generaciones de la familia de la paciente

Nota: se destaca que la paciente vive en un pueblo pequeño donde los apellidos se comparten entre las parejas.

Fuente: elaboración propia.

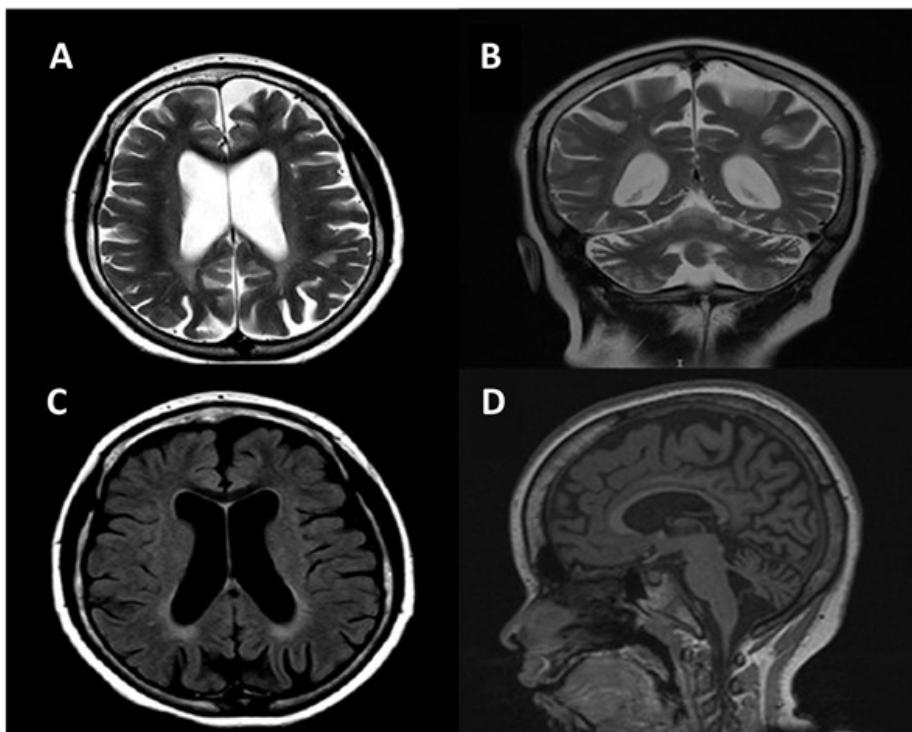


Figura 2. Imágenes de resonancia magnética cerebral (A y B: secuencia de T2 en plano axial y coronal, C: secuencia de FLAIR en plano axial y D: secuencia de T1 en plano sagital) que muestran hallazgos atróficos difusos cerebrales y cerebelosos, así como hiperintensidades en la sustancia blanca por trastorno de la mielinización retardada

Fuente: historia clínica de la paciente con autorización.

A los 11 años de edad, sus registros de EEG reportaron actividad epileptiforme frontotemporal bilateral de predominio temporal izquierdo. Neuropediatría remitió a la paciente al servicio de Genética Humana, donde se le indicó la realización de un panel de genes para epilepsia y ataxia por Next-Generation Sequencing (NGS) y se identificó una variante patogénica en estado homocigoto en el gen *CLN8*: c.792C>G (p.Asn264Lys), concordando así con el diagnóstico de lipofuscinosi ceroidea neuronal tipo 8, variante infantil tardía. Se decidió continuar el manejo con levetiracetam, oxcarbazepina y clobazam.

Discusión

Se presentó una paciente de 11 años con un cuadro clínico de crisis epilépticas focales refractarias al tratamiento médico, en la cual se identificó una variante patogénica en el gen *CLN8*, siendo el primer caso reportado en Colombia según los datos consultados.

Las LCN son entidades clínicas heterogéneas, agrupadas debido al hallazgo fisiopatológico en común que es la presencia de acúmulos de pigmentos autofluorescentes dentro de los lisosomas, lo cual corresponde a la lipofuscina. Este es un producto residual de la actividad lisosomal (2-3).

La LCN tipo 8 se presenta por mutaciones en el gen *CLN8*, que se ubica en el cromosoma 8p23. Este gen codifica una proteína de membrana que se encuentra en el retículo endoplasmático y el compartimento intermedio entre el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi. A pesar de que no se ha determinado con certeza su función, se propone que la mutación en esta proteína afecta la regulación en la síntesis de esfingolípidos (1-4).

Estas enfermedades son de distribución mundial y predominante en Europa, y algunos de los casos reportados en la literatura se resumen en la tabla 2. Esta entidad ha sido descrita en países como Irlanda, Italia, Japón, Turquía, Japón, Argentina y, ahora, en Colombia. No se ha mostrado una predilección por algún sexo y, en todos los casos revisados, las crisis mioclónicas, seguidas de las atónicas, son las más frecuentes; a diferencia de la paciente de este caso que cursó con crisis focales. Una de las descripciones más extensas de LCN8 corresponde a las familias turcas del reporte de Ranta et al. (5), donde se evidenció el comienzo de la clínica y de las crisis epilépticas de tipo mioclónias en todos

los pacientes, alrededor de la etapa escolar. Una característica compartida en los casos fue la atrofia cerebral y cerebelosa mostrada en neuroimágenes y, en algunos pacientes, alteraciones de la sustancia blanca. Las alteraciones y el déficit que acompañan las crisis epilépticas incluyen déficit visual, retraso del neurodesarrollo, trastornos del lenguaje, de la cognición y la memoria, y trastornos de la marcha hasta el punto de la inmovilidad.

En América Latina, el único caso publicado de LCN tipo 8, variante infantil tardía, es el reporte de Beesley et al. (4) en Argentina, el cual contó con tres pacientes con crisis mioclónicas y atónicas, junto con las alteraciones concomitantes ya descritas, aunque no presentes en todos los pacientes. A diferencia del presente caso, el diagnóstico fue más temprano, como en otros reportes alrededor del mundo; sin embargo, en los reportes revisados, el diagnóstico tardó entre 1 y 15 años. Respecto al estudio molecular de los casos, la presente variante no ha sido reportada previamente (4-10).

En general, el presente caso muestra similitudes clínicas y diagnósticas con los casos reportados en la literatura: se suele preservar el patrón de inicio temprano del cuadro de crisis focales, el difícil control de las crisis, la inestabilidad de la marcha, la alteración retiniana y el pobre desarrollo neurocognitivo con trastorno predominante del lenguaje. Un hecho importante a resaltar es la tardanza para el diagnóstico. Esto se puede explicar por la misma naturaleza de enfermedad rara, que hace tardía la consideración diagnóstica y, en sistemas de salud como el colombiano, poca accesibilidad a los servicios especializados como lo es la consulta genética. La implementación de paneles de NGS accesibles y programas de telegenética podrían reducir el retraso diagnóstico en regiones con recursos limitados.

El diagnóstico de esta patología se basa en la sospecha clínica y el apoyo diagnóstico con neuroimagen, neurofisiología, análisis molecular e incluso estudios de microscopía avanzada con biopsia de piel (1). Actualmente no hay un manejo específico para ninguna de las entidades clínicas y el uso de medicamentos antiepilépticos es necesario para manejar las crisis epilépticas, aunque estas son refractarias y requieren tener un seguimiento multidisciplinario en centros especializados. El objetivo del manejo es la calidad de vida de los pacientes, incluyendo el uso de soporte para la marcha, fisioterapia y apoyo familiar para las distintas actividades afectadas por la enfermedad (1).

Tabla 2. Variantes clínicas, hallazgos neuroradiológicos y genéticos de casos reportados de LCN8, variante infantil tardía

| | Nuestra paciente | Beesley et al. (2016) (4) | | | Ranta et al. (2004) (5) | | | | | Reinhardt et al. (2010) (6) | | | | Cannelli et al. (2006) (7) | | | Allen et al. (2012) (8) | Katata et al. (2016) (9) | Alkhars et al. (2020) (10) |
|--------------------------------------|---|-----------------------------|--|---|-------------------------|----------------|------------------|------------------|--------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------|----------------|--|--|---|
| País | Colombia | Argentina | | | Turquía | | | | | Alemania | Pakistán | Turquía | Turquía | Italia | | | Irlanda | Japón | Arabia Saudita |
| Sexo | Fem. | Fem. | Fem. | Masc. | NR | NR | NR | NR | NR | Fem. | Fem. | Fem. | Masc. | Masc. | Masc. | Masc. | Masc. | Masc. | |
| Consanguinidad | Sí | No | No | No | Sí | Sí | Sí | Sí | No | No | Sí | Sí | Sí | No | No | Sí | No | NR | Sí |
| Inicio de la clínica | 3 años | 3 años | 4 años | 3 años | 7 años | 7 años | 8 años | 4 años | 7 años | 3,5 años | 4 años | 2,5 años | 2,5 años | NR | NR | NR | 4 años | 1 año | 2 años |
| Edad de diagnóstico | 11 años | 5 años | 9 años | 7 años | 12 años | 13 años | 11 años | 12 años | 11 años | 18 años | 18 años | 11 años | 10 años | 11 años | 9 años | 12 años | 5 años | 3 años | 3 años |
| Presentación clínica | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Crisis epilépticas | Focales de de difícil control (3-4 años) | MIOCL y atónicas (3-4 años) | MIOCL y atónicas (4 años) | NR | MIOCL (6 años) | MIOCL (6 años) | MIOCL (7,5 años) | MIOCL (3,5 años) | MIOCL (8 años) | MIOCL y atónicas (4 años) | MIOCL y atónicas (6,5 años) | MIOCL y atónicas (3 años) | MIOCL y atónicas (3,5 años) | MIOCL (4 años) | MIOCL (3 años) | MIOCL (6 años) | NR | MIOCL y atónicas (3 años) | MIOCL (2 años) |
| Déficit visual | Sí | NR | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | | Sí | | | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Retraso del neurodesarrollo | Sí | Sí | Sí | NR | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | | Sí | | | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Trastorno del lenguaje | Sí | NR | Sí | No | NR | NR | NR | NR | NR | | Sí | | | NR | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Trastorno de la marcha/Ataxia | Sí | Sí | Sí | Sí | NR | Sí | Sí | Sí | Sí | | Sí | | | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Neuroimagen | Atrofia cerebral y cerebelosa, e hiperintensidad en la sustancia blanca | NR | Atrofia cerebelosa y anormalidades talámicas bilaterales | NR | NR | | | | | Atrofia cerebral y cerebelosa | | | | Atrofia cerebral y cerebelosa | | | Atrofia cerebelosa e hiperintensidad del brazo posterior de la cápsula interna | Atrofia cerebelosa y pontina, e hiperintensidades difusas en la sustancia blanca periventricular lateral | Atrofia cerebral y cerebelosa |
| Estudio molecular | c.792C>G (p.Asn264Lys) | Delección 8p23.3 | c.728T>C; delección 8p23.3 | c.763C>T; delección heterocigota 8p23.3 | c.789G>C | c.789G>C | c.789G>C | c.610C>T | c.789G>C; c.610C>T | c.611G>T | c.709G>A | c.5442566_590del2613 | c.5442566_2613 | c.66delG / c.581A>G | c.66delG / c.473A>G | c.88G>C | c.562_563delCT (paterna); delección terminal de novo 8p23.3 | c.620T>G | c.699_700delGT pPhe234 Profs*12del spans exon 2 |

Nota: NR: no reportado; LCN8: lipofuscinosi ceroidea neuronal tipo 8; Fem: femenino; Masc: Masculino; MIOCL: mioclónicas.

Fuente: elaboración propia.

Conclusión

El presente reporte documenta el primer caso conocido de LCN tipo 8, variante infantil tardía, en Colombia, identificando una variante patogénica en estado homocigoto en el gen *CLN8*: c.792C>G (p.Asn264Lys). Este caso destaca la complejidad diagnóstica de esta enfermedad rara, logrando un diagnóstico definitivo, casi una década desde el inicio de la presentación clínica, reflejando los desafíos en el acceso a pruebas genéticas especializadas y la escasa familiaridad con estas patologías en contextos clínicos generales.

El presente reporte resalta la importancia de considerar las LCN dentro del diagnóstico diferencial en pacientes con epilepsia refractaria de inicio temprano, alteraciones neurocognitivas progresivas y compromiso visual. La caracterización clínica y molecular de estos pacientes no solo contribuye a mejorar el reconocimiento de la enfermedad, sino que también favorece la implementación de estrategias de manejo multidisciplinario, orientadas a optimizar la calidad de vida. Finalmente, este reporte subraya la necesidad de fortalecer la disponibilidad y el acceso a estudios genéticos en países con recur-

sos limitados para reducir los tiempos diagnósticos y mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Contribución de los autores. Raul F. Vega-Alvear: conceptualización, curación de los datos, investigación y escritura del borrador; Jorge Luis Ramírez Molina: conceptualización, supervisión, escritura, revisión y edición; Asid De Jesús Rodríguez Villanueva: conceptualización, curación de los datos, recursos, supervisión, escritura, revisión y edición.

Conflictos de interés. Los autores declaran que no tienen conflictos de interés por declarar.

Financiación. Los autores declaran que no recibieron financiación para la redacción o publicación de este manuscrito.

Implicaciones éticas. El presente trabajo fue realizado bajo la normatividad de tratamiento de datos y cuenta con el consentimiento informado firmado por la representante legal de la paciente.

Referencias

1. Williams RE, Goebel HH, Mole SE, Boustany RM, Elleder A, Kohlschütter A, et al. NCL nomenclature and classification. En: Mole S, Williams R, Goebel H, editores. The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (Batten Disease). 2.a ed. Oxford: Oxford University Press; 2011. p. 20-23.
2. Nita DA, Mole SE, Minassian BA. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Epileptic Disord.* 2016;18(S2):73-88. <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0844>
3. Specchio N, Ferretti A, Trivisano M, Pietrafusa N, Pepi C, Calabrese C, et al. Neuronal Ceroid Lipofuscinoses: Potential for Targeted Therapy. *Drugs.* 2021;81(1):101-23. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01440-7>
4. Beesley C, Guerreiro RJ, Bras JT, Williams RE, Taratuto AL, Eltze C, et al. *CLN8* disease caused by large genomic deletions. *Mol Genet Genomic Med.* 2016;5(1):85-91. <https://doi.org/10.1002/mgg3.263>
5. Ranta S, Topcu M, Tegelberg S, Tan H, Üstübütn A, Saatci I, et al. Variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinoses in a subset of Turkish patients is allelic to Northern epilepsy. *Hum Mutat.* 2004;23(4):300-5. <https://doi.org/10.1002/humu.20018>
6. Reinhardt K, Grapp M, Schlachter K, Brück W, Gärtner J, Steinfeld R. Novel *CLN8* mutations confirm the clinical and ethnic diversity of late infantile neuronal ceroid lipofuscinoses. *Clin Genet.* 2010;77(1):79-85. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01285.x>
7. Cannelli N, Cassandrini D, Bertini E, Striano P, Fusco L, Gaggero R, et al. Novel mutations in *CLN8* in Italian variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinoses: another genetic hit in the Mediterranean. *Neurogenetics.* 2006;7(2):111-7. <https://doi.org/10.1007/s10048-005-0024-y>
8. Allen NM, O'hlci B, Anderson G, Nestor T, Ann Lynch S, King MD. Variant late-infantile neuronal ceroid lipofuscinoses due to a novel heterozygous *CLN8* mutation and de novo 8p23.3 deletion. *Clin Genet.* 2012;81(6):602-4. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01777.x>
9. Katata Y, Uematsu M, Sato H, Suzuki S, Nakayama T, Kubota Y, et al. Novel missense mutation in *CLN8* in late infantile neuronal ceroid lipofuscinoses: the first report of a *CLN8* mutation in Japan. *Brain Dev.* 2016;38(3):341-5. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2015.09.008>
10. Alkhars FZ, Bo Ali AY, Almohanna MA, Almajhad NA. Neuronal ceroid lipofuscinoses type 8: Expanding genotype/phenotype diversity-first report from Saudi Arabia. *Neurosciences.* 2020;25(1):65-9. <https://doi.org/10.17712/nsj.2020.1.20190103>