

Neuronska ceroidna lipofuscinoza – najčešća neurodegenerativna bolest u djetinjstvu

Ružica Kravljanić*

Cilj: Neuronska ceroidna lipofuscinoza pripada skupini lizosomskih poremećaja, obuhvaća četrnaest tipova bolesti i najčešća je neurodegenerativna bolest u djetinjstvu. Cilj je ove publikacije da se liječnici upoznaju s načinom i značenjem ranog otkrivanja oboljelih od NCL-a.

Metode: Analiza literature i podataka iz povijesti bolesti pacijenata liječenih u Institutu tijekom posljednjih 20 godina.

Rezultati: Glavna karakteristika NCL-a je progresivni tijek bolesti koji zahvaća motoričko i kognitivno propadanje, epileptičke napadaje, a zbog zahvaćanja retine dolazi do progresivnog slabljenja vida sve do sljepila. Postoji genotipsko-fenotipska korelacija uzrasta i početka ispoljavanja bolesti, brzina progresije, težine i kontrole epilepsije, izraženost psihijatrijskih poremećaja itd. Također postoji korelacija između genske mutacije i načina na koji se raspoređuju depoziti lipofuscina u stanicima, a koji se vide elektronskim mikroskopom. Liječenje djece oboljele od neuronske ceroidne lipofuscinoze veliki je izazov. Palijativno liječenje koje obuhvaća i epilepsiju od ključnog je značenja. Za liječenje pojedinih oblika NCL-a postoji mogućnost primjenom enzima koji nedostaje, kao što je slučaj kod kasnog infantilnog oblika (CLN2), ili genskom terapijom koja je u fazi kliničkog ili eksperimentalnog ispitivanja.

Zaključak: Poznavanje ključnih kliničkih karakteristika, ranih simptoma i algoritma u dijagnostici NCL-a od velikog je značenja u ranom otkrivanju bolesti. Rano otkrivanje dobiva na značenju u „novoj eri“ u kojoj je sve više lijekova za liječenje neuroprogresivnih, dosad neizlječivih bolesti kao što je i NCL, a važno je i u prenatalnoj dijagnostici.

Ključne riječi: NEURONSKA CEROIDNA LIPOFUSCINOZA; NEURODEGENERATIVNA BOLEST; EPILEPSIJA

UVOD

Neuronska ceroidna lipofuscinoza (NCL) obuhvaća više različitih tipova i u djece je najčešća neurodegenerativna bolest. NCL zauzima značajno mjesto u etiologiji progresivne mioklone epilepsije (PME) (1). Dosad je poznato oko 400 mutacija na 13 gena na autosomima koji uzrokuju ovu bolest. Postoji jasna genotipsko - fenotipska korelacija: kliničko ispoljavanje, početak bolesti, klinički tijek i dominantni način nagomilavanja lipofuscina koji se vidi elektronskom mikroskopijom (EM), ovisi o genetičkom tipu NCL-a. Ovo se odnosi i na epileptičke napadaje, jer njihove karakteristike, učestalost, uzrast u vrijeme njihova početka, odgovor na terapiju i elektroencefalografske (EEG) karakteristike ovisi o tipu NCL-a. Tako se CLN2 karakterizira epilepsijom od početka bolesti, a potom se javlja neurološko propadanje. S druge

strane, CLN3 počinje s neurološkim propadanjem, gubitkom vida i psihijatrijskim poremećajima, dok se mioklonus javlja tek kasnije tijekom bolesti i značajno je blaži u odnosu na mioklonus kod bolesnika s CLN-om 2. Postoje razlike u prezentaciji bolesti u okviru istog oblika NCL-a, čak i kod najbližih srodnika. Svaki tip NCL-a ima eponim prema autoru koji ga je prvi opisao, no danas postoji nastojanje da se

* Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,
Institut za zdravstvenu zaštitu majke i djeteta Srbije

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Ružica Kravljanić, dr. med., Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za zdravstvenu zaštitu majke i djeteta Srbije, Radoje Dakić 6, 11070 Beograd, Srbija,
e-mail: ruzica.kravljaniac@gmail.com

Primljeno/Received: 09. 11. 2020., Prihvaćeno/Accepted: 19. 11. 2020.

TABLICA 1. Kliničke i genetske karakteristike različitih oblika neuronske ceroidne lipofuscinoze (4)

Oblik	Tip nasljeđivanja	Početak (god.)	Kliničke manifestacije	Gen	Protein
NCL1	AR	< 2	oštećenje vida, UR, epilepsija, mioklonus	<i>PPT1</i>	PPT1
CLN2	AR	2 - 4	UR, oštećenje vida, epilepsija, mioklonus	<i>TPP1</i>	TPP1
CLN3	AR	5 - 10	poremećaj ponašanja, oštećenje vida, UR, epilepsija, mioklonus	<i>CLN3</i>	CLN3
CLN4	AD	12 - 30	očuvan vid, demencija, epilepsija, mioklonus	<i>DNAJC5</i>	CSPa
CLN5	AR	4 - 7	poremećaj ponašanja, UR, oštećenje vida, epilepsija, mioklonus	<i>CLN5</i>	<i>CLN5</i>
CLN6	AR	3 - 8	UR, oštećenje vida, epilepsija, mioklonus	<i>CLN6</i>	CLN6
CLN7	AR	2 - 7	UR, oštećenje vida, epilepsija, mioklonus	<i>MFSD8</i>	MFSD8
CLN8	AR	2 - 7	PMR, gubitak vida, epilepsija, mioklonus	<i>CLN8</i>	CLN8
CLN10	AR	Neonat.	EE, mikrocefalija, spasticitet, apneje	<i>CTSD</i>	Cathepsin D
CLN11	AR	Odrasli	gubitak vida, demencija, epilepsija, ataksija	<i>CLN11 (GRN)</i>	Progranulin
CLN12	AR	2 - 7 god	parkinsonizam, demencija spinocerebelarna ataksija,	<i>ATP13A2</i>	P-ATP-aza
CLN14	AR	8 - 9 mes	epilepsija, UR, oštećenje vida, mikrocefalija	<i>KCTD7</i>	KCTD7

Legenda; AR- autosomno recesivno, AD- autosomno dominantno, PTT - palmitoil, protein tioesteraza, TPP - tripeptidil peptidaza UR – usporen razvoj, PMR – psihomotorna retardacija, EE - epileptička encefalopatija

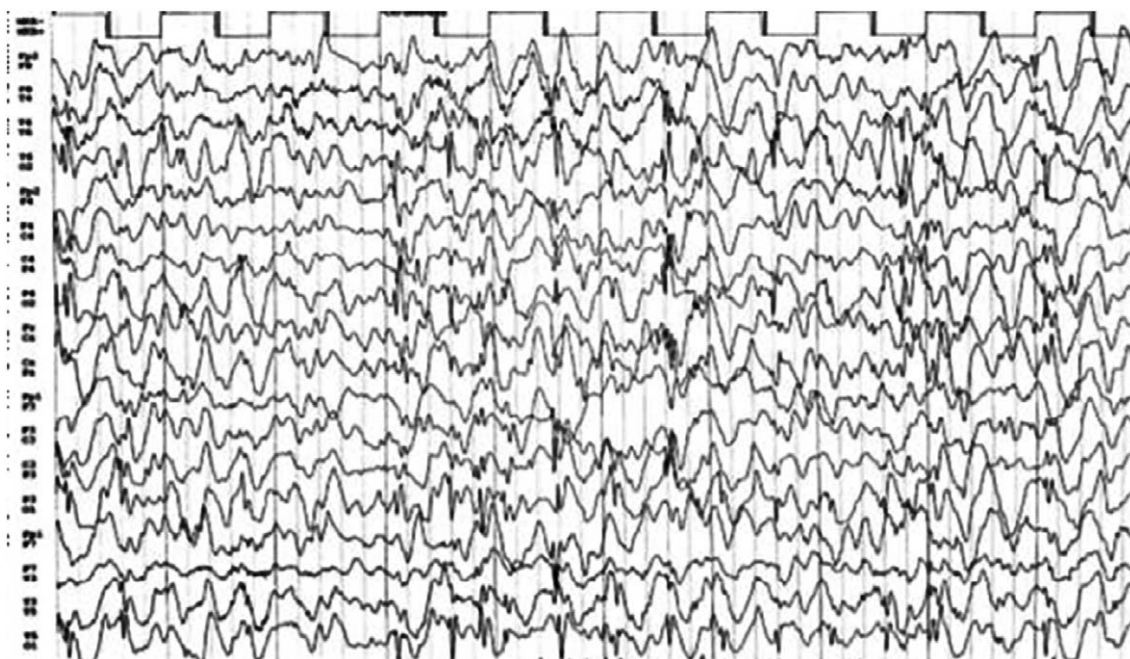
terminom Batenova bolest obuhvate svi oblici NCL-a, a ne samo juvenilni tip koji je *Baten* prvi opisao (2-5). Za sve oblike NCL-a karakteristična je narušenost u više područja. Dominantno je kognitivno i neurološko propadanje, ali su evidentni problem u socijalnom odnosu, u govoru i ponašanju, javljaju se epileptički napadaji, oštećenje vida, ataksija i nevoljne kretnje. Oštećenje vida je posljedica degeneracije retine do koje prije ili poslije dolazi kod svih oblika NCL-a. Klasična klinička podjela NCL-a je na kongenitalni, infantilni, kasni infantilni, juvenilni i adultni oblik. Tablica 1 prikazuje kliničke i genetske karakteristike svih dosad opisanih oblika NCL-a. Glavno patohistološko obilježje NCL-a su inkluzije u lizosomima različitog oblika (granule, krivolinijske, pravolinijske, kao otisak prsta), koje se vide elektronskim mikroskopom. Postavljanje patohistološke dijagnoze analizom tkiva dobivenog biopsijom kože, konjunktiva i/ili rektalne sluzokože prije je znatno češće služilo u kliničkoj praksi, dok se danas to rjeđe primjenjuje, jer postoje manje invazivni a precizniji dijagnostički postupci. Dijagnoza se potvrđuje genetičkim analizama, a nedostatak enzima je moguće otkriti samo kod infantilnog (CLN1) i kasnog infantilnog oblika (CLN2) (1). Navedene se analize mogu obaviti iz suhe kapi krvi na filtarskom papiru, što značajno olakšava uzimanje i transport uzorka do laboratorija. Elektroencefalografija (EEG) i evocirani potencijali su važni, kako u inicijalnom ispitivanju tako i za praćenje bolesnika. Fotoparoksizmalni odgovor (eng. *photoparoxysmal response – PPR*) na intermitentnu fotostimulaciju niske frekvencije, u vidu posteriornog stimulus-zavisnog odgovora (prema klasifikaciji Internacionalne lige za borbu protiv epilepsije - ILAE) (6,7), kod pojedinih se oblika NCL-a javlja u ranoj fazi bolesti (Slika 1). Budući da se patološke promjene na EEG/VEP mogu otkriti i u ranoj fazi bolesti te da su oba postupka neinvazivna i lako dostupna, mogu se primijeniti kao neurofiziološki probir

kod djece kod koje postoji sumnja na kasni infantilni oblik NCL-a. Magnetska rezonancija mozga pokazuje progresivnu globalnu atrofiju mozga, uključujući i cerebelum (Slika 2).

Liječenje djece s NCL-ome uglavnom je simptomsko, obuhvaća veliki broj palijativnih mjera i za većinu NCL tipova ne postoji specifično liječenje. Rezultati multicentrične studije su pokazali da intraventrikularna primjena enzima cerliponaze-alfa kod oboljelih od CLN-a 2 može povoljno djelovati na usporenje progresije bolesti, a rezultati su ohrabrujući ako se primijeni prije pojave simptoma ili u ranoj fazi bolesti. Za liječenje pojedinih oblika NCL-a genska terapija je u ovom trenutku još u fazi eksperimentalnog ili kliničkog ispitivanja (3). Najveći broj oboljelih od NCL-a ima farmakorezistentnu epilepsiju. Zahvaljujući bržoj i pravodobnoj dijagnostici tijekom posljednjih deset godina, postignut je napredak u liječenju epilepsije i smanjenju učestalosti epileptičkog statusa kod djece s NCL-om i drugim progresivnim mioklonim epilepsijama (8).

KONGENITALNI OBLIK NCL-A - CLN10

Kongenitalni NCL (sinonimi: CLN10 bolest; CTSD, MIM# 610127) pripada rijetkim bolestima s vrlo malom prevalencijom koja se procjenjuje manjom od 1: 1 000 000. Djeca oboljela od CLN-a 10 imaju karakterističan fenotip koji obuhvaća mikrocefaliju, spasticitet, epileptičke napadaje i centralne apneje. Rapidno propadanje dovodi do letalnog ishoda već u prvim danima ili tjednima života (9, 10). Epileptički napadaji su inicijalne manifestacije bolesti, javljaju se u prvim danima života, učestali su, rezistentni na antiepileptičku terapiju, a nerijetko se ponavljaju refrakterni epileptički statusi. Također se navodi da epileptički napadaji mogu početi još *in utero* i da ih majka opisuje kao munjevite, snažne

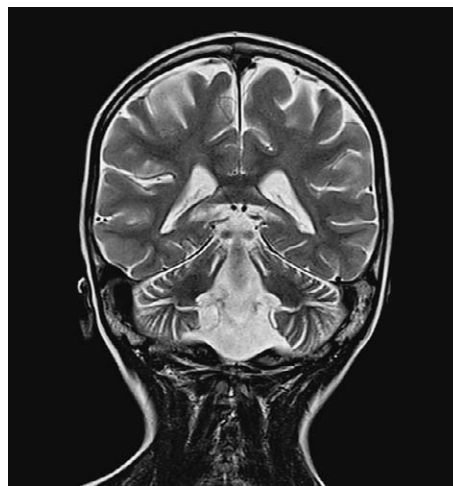


SLIKA 1. EEG zapis kod bolesnika koji boluje od CLN-a2, godinu dana nakon prvih simptoma bolesti pokazuje stimulus-zavisni fotoparoksizmalni odgovor tijekom fotostimulacije niskih frekvencija od 1 Hz (iz arhiva autora).

pokrete fetusa. Kod potpune neaktivnosti proteina katepsi- na D (Cathepsin D - CTSD) dolazi do smrtnog ishoda odmah nakon rođenja. Patohistološki nalaz upućuje na poremećaj u organizaciji neurona u kori mozga, gubitak Purkinjeovih stanica malog mozga i vrlo izraženu aktivaciju glije (9-11). Prema rezultatima eksperimentalnih istraživanja smatra se da su epileptički napadaji uzrokovani sniženjem i poremećajem transmisije gama-amino-butarne kiseline (GABA) (11).

INFANTILNI OBLIK NCL-A - CLN1

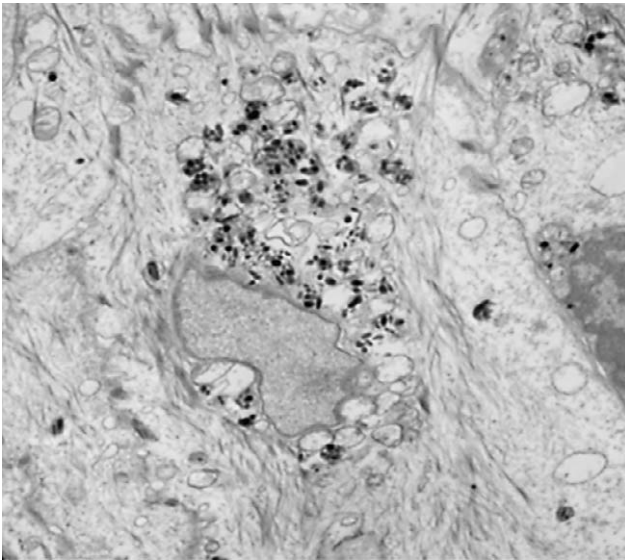
Infantilni oblik NCL-a (sinonimi: CLN1 bolest; Santavuori-Haltia disease; MIM#256730) klinički se manifestira tijekom prve godine života i uzrokovana je mutacijom gena za palmitoil-protein tioesterazu-1. Oboljela djeca na rođenju ne pokazuju abnormalnosti, no nedostatak tioesteraze dovodi do nagomilavanja ceroida u mozgu tijekom ranog uzrasta, tako da se već u prvoj godini života javlja vrlo progresivna atrofija mozga (12). Klinički simptomi obuhvaćaju progresivan gubitak vida, epileptičke napadaje, uznemirenost i psihomotornu deterioraciju. Nevoljni pokreti ruku su vrlo izraženi i podsjećaju na kretnje u djevojčica s Rettovim sindromom. Napadaji počinju potkraj prve godine života s mioklonusom, atoničkim i generaliziranim toničko-kloničkim napadajima, a katkad se postavlja dijagnoza Westovog sindroma (13). EEG pokazuje ranu depresiju osnovne aktivnosti. Na infantilni NCL treba uvijek pomisliti kod dojenčeta s rapidnim neurološkim i mentalnim propadanjem i pojavom kompleksnih nevoljnih pokreta, koji se javljaju ubrzo



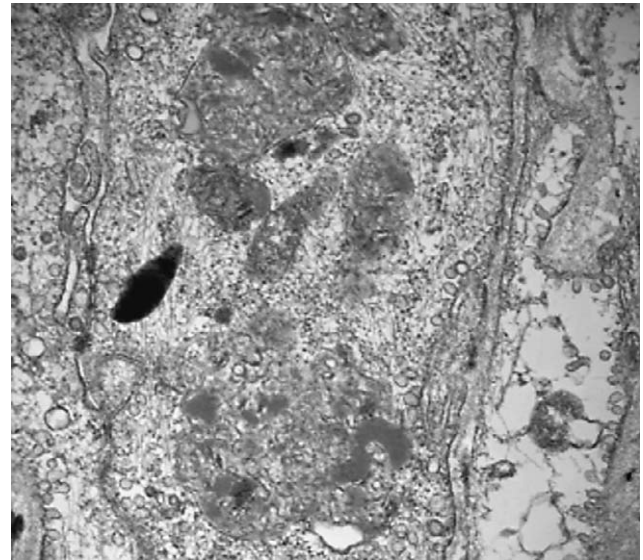
SLIKA 2. Snimak magnetske rezonancije mozga pokazuje atrofiju velikog i malog mozga kod dječaka oboljelog od CLN-a2, tri godine nakon početka bolesti (iz arhiva autora).

nakon početka epilepsije. Elektroretinogram pokazuje tešku atenuaciju, a vizualni potencijali su odsutni čak i u ranoj fazi bolesti (13-15).

Atipični ili juvenilni oblik CLN-a 1 je udružen s blažim deficitom aktivnosti enzima, tako da se kasnije očituje klinička slika (16). Kod naše bolesnice s atipičnim oblikom CLN-a 1 dijagnoza je postavljena poslije više godina nakon prvih simptoma koji su počeli oko šeste godine u vidu poteškoća u učenju, nedostatka koncentracije, oštećenja fine motorike i hiperaktivnosti. Zbog nevoljnih pokreta ruku, koji su se



SLIKA 3. Elektronska mikroskopija (EM) kože kod naše bolesnice s atipičnim oblikom CLN-a1 pokazuje značajne nakupine materijala duž membrane, zrnastog i krivolinijskog oblika (ljubaznošću Sims K i Staropoli J, Harvard Medical School, MGH, MA, Boston).



SLIKA 4. Histološki nalaz kod bolesnika sa CLN-om5 u kasnoj fazi bolesti koji pokazuje depozite u lizozomima u obliku otiska prsta i krivolinijskih inkluzija u lizozomima tkiva kože (ljubaznošću Sims K i Staropoli J, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, SAD).

javili tijekom progresije bolesti, postavljena je sumnja na Rettov sindrom. Klinički tijek se komplicirao farmakorezistentnom epilepsijom, fizičkim i neurološkim propadanjem, a magnetska rezonancija je pokazivala progresivnu atrofiju mozga. Obavljena je biopsija kože, a nalaz na EM-u je pokazao impresivnu količinu intrastaničnih granularnih i krivolinijskih depozita (slika 3). Potvrđen je deficit enzima PPT, a genetičke analize su pokazale da je djevojčica homozigot za mutaciju u genu *CLN1* (PPT1, c.541G>A, p.Val181Met).

KLASIČNI KASNI INFANTILNI OBLIK NCL - CLN2

Klasični oblik kasnog infantilnog NCL-a (sinonimi: CLN2; bolest Jansky-Bielschowsky; MIM#204500) javlja se u svim etničkim skupinama. Prema istraživanju koje je obuhvatilo 20-godišnje razdoblje u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i djeteta Srbije od ukupno 30-ero bolesnika s NCL-om kod 22-je je potvrđena dijagnoza CLN-a 2, sugerirajući da je CLN2 najčešći oblik NCL-a. Detalji o CLN-u 2 prikazani su u posebnom rukopisu ovog broja časopisa *Paediatrica Croatica*.

KASNI INFANTILNI OBLIK NCL-A UZROKOVAN MUTACIJOM U GENU *CLN5*

Varijanta kasnog infantilnog NCL-a uzrokovan mutacijom u genu *CLN5* (sinonimi: CLN5; finska varijanta vLINCLFin; MIM#256731) opisana je kod bolesnika iz Finske, no opisani su bolesnici i u drugim dijelovima svijeta s ovom mutacijom, uključujući i našu regiju. Početak bolesti javlja se između četvrte i sedme godine života, premda su opisani bolesnici s početkom i u juvenilnoj dobi. Kliničke karakteristike

CLN-a 5 obuhvaćaju kognitivnu i motoričku regresiju, oštećenje vida, ataksiju i mioklonu epilepsiju. Napadaji se obično javljaju oko devete godine, a mioklonus se javlja učestalo, nezavisno o drugim vrstama epileptičkih napadaja (11, 16). VEP pokazuje "divovske valove", naglašene somatosenzorne evocirane potencijale i PPR na EEG-u (2). Slika 4 prikazuje nalaz EM-a kod našeg 12-godišnjeg bolesnika s dokazanom mutacijom u genu *CLN5* - krivolinijski i depoziti u vidu otiska prsta. Bolest se javila u dobi od 4,5 godina u vidu ataksije pri hodu, a miokloni epileptički napadaji su počeli u dobi od sedam godina. Sličan klinički fenotip, s ranijim početkom napadaja je imao stariji brat koji je egzistirao u dobi od 11 godina.

KASNI INFANTILNI NCL UZROKOVAN MUTACIJOM U GENU *CLN6*

Varijanta kasnog infantilnog NCL-a - CLN6 (sinonimi: varijanta kasnog infantilnog NCL-a; vKINCL; vLINCL; MIM#601780) bolest se javlja širom svijeta. Bolest počinje u širokom rasponu od od 18 mjeseci do 8 godina, najčešće od prve do pete godine. Inicijalne kliničke manifestacije su kašnjenje u motornom razvoju i cerebrelarni simptomi - ataksija i dizartrija. Epilepsija se javlja prije pete godine života, približno kada i gubitak vida. EEG pokazuje posteriorna pražnjenja u vidu šiljaka visoke amplitude kao odgovor na sporu fotostimulaciju. Patofiziološki mehanizam epilepsije kod ovog oblika NCL-a još nije jasan, a eksperimentalno je pokazano da postoji gubitak GABA-ergičkih interneurona, gubitak talamičkih relejnih neurona, patologija sinapsi i poremećaj u neuronskoj mreži (5, 11, 17).

KASNI INFANTILNI NCL UZROKOVAN MUTACIJOM U GENU *CLN7*

Treća varijanta kasnog infantilnog oblika NCL-a - CLN 7 (sinonimi: varijanta kasnog infantilnog NCL-a; vKINCL, vLINCL; MFSD8; MIM#610951) bolest se naziva još i turska varijanta. Epileptički napadaji se javljaju u ranoj fazi, najčešće u dobi od druge do sedme godine. Klinički tijek je vrlo progresivan i ubrzo slijedi motoričko i kognitivno propadanje, pojava mioklonusa, stereotipnih pokreta, ataksije i sljepila. Katkad bolest može početi gubitkom vida, motoričkom regresijom ili znacima parkinsonizma, praćenih poremećajem osobnosti i ponašanja. Epileptički napadaji se teško kontroliraju primjenom antiepileptičkih lijekova (AEL). EEG pokazuje difuznu sporu osnovnu aktivnost i okcipitalne šiljke koji se češće javljaju tijekom spavanja. Prikazani su bolesnici s električnim statusom u spavanju (11) i elektrografski epileptički status (18). VEP pokazuje produženje P1 latencije u ranoj fazi, s progresivnim pogoršanjem do gubitka odgovora. U istraživanju koje je u Turskoj obuhvatilo kohortu od 36-ero bolesnika s NCL-om, najviše je bilo bolesnika sa CLN-om 7 (17/36), potom sa CLN-om 2 (11/36), dok je najmanje bolesnika bilo sa CLN-om 3 (5/36). Kod bolesnika sa CLN-om 7 epileptički napadaji su bili inicijalni simptomi bolesti, a epilepsija je bila teška i rezistentna na terapiju (18).

KASNI INFANTILNI NCL UZROKOVAN MUTACIJOM U GENU *CLN8*

Četvrta varijanta kasnog infantilnog oblika NCL-a - CLN8 (sinonimi: *Northern epilepsy* NE/EPMR; varijanta kasnog infantilnog NCL-a, vLINCL; MIM#610003) bolest je dugo smatrana epileptičkim sindromom djetinjstva pod nazivom *Northern epilepsy* ili progresivna epilepsija s mentalnom retardacijom (PEMR). Tek su kasnija patološka ispitivanja pokazala da je riječ o bolesti iz skupine NCL-a (11). Generalizirani napadaji počinju u dobi između pete i desete godine, s tendencijom da se odrastanjem povećava njihova učestalost i da se javlja motoričko i kognitivno propadanje. EEG pokazuje sporu osnovnu aktivnost s multifokalnim epileptičkim pražnjenjima (11, 19). Između druge i osme godine javljaju se miokloni epileptički napadaji i ataksija. Progresija bolesti je brza, učestalost napadaja sve veća, motoričko i kognitivno oštećenje sve izraženije, tako da su obično do desete godine ta djeca nepokretna i imaju tešku rezistentnu epilepsiju. Epileptički napadaji mogu biti različiti: fokalni, atipični apsansi, generalizirani toničko-klonički i mioklonički. Na EEG-u je osnovna aktivnost spore frekvencije i niske amplitude bez odgovora na fotostimulaciju i bez normalne organizacije spavanja. Elektrotinogram pokazuje sniženu amplitudu a potom gubitak signala. VEP u početku može pokazivati odgovor visoke amplitude, ali s progresijom bole-

sti dolazi do njenog sniženja sve do iščezavanja odgovora (20-22).

JUVENILNI OBLIK NCL-A

Juvenilni oblik NCL-a - CLN3 (sinonimi: CLN3, Battenova bolest, Spielmeyer-Sjogrenova bolest; MIM#204200) nastaje zbog mutacije u genu *CLN3* koji je odgovoran za sintezu transmembranskog proteina, funkcija kojeg još nije definitivno poznata. Tipično se javlja tijekom djetinjstva u vidu poteškoća s vidom koje počinju u razdoblju od 4. do 10. godine, a potom se ubrzo, najčešće od 7. do 10. godine, javlja poremećaj ponašanja, progresivno motoričko i kognitivno propadanje, dovodeći do prerane smrti, najčešće u drugom ili trećem desetljeću života (23). Epilepsija kod CLN-a 3 obično počinje između 8. i 13. godine (24). Najčešći tipovi napadaja su generalizirani toničko-klonički i fokalni, a bolesnici rijetko imaju apsanse ili atoničke napadaje (25, 26). Praćenjem bolesnika sa CLN-om 3 iz Finske, mioklonus je zapažen kod malog broja bolesnika u kasnijim fazama bolesti (18). Napadaji se često relativno jednostavno kontroliraju sve do kasne faze bolesti. Poremećaj ponašanja i psihijatrijski poremećaji su izraženiji kod djece ženskog spola, a manifestiraju se u vidu agresivnosti, anksioznosti, poremećaja raspoloženja i psihoze. Motorički simptomi su primarno ekstrapiramidalni i sporo progrediraju. Poremećaji srčanog ritma ili progresivna kardiomiopatija mogu se javiti sredinom drugog desetljeća (27). Oftalmološki nalaz pokazuje degeneraciju makule, stanjenje krvnih žila i pigmentnu akumulaciju u retini. *Lauronen i sur.* su kod bolesnika sa CLN-om 3 registrirali povišene somatosenzorne evocirane neuromagnetske odgovore (28). Dijagnoza CLN-a 3 se potvrđuje detaljnim oftalmološkim pregledima, pregledom razmaza krvi na kojemu se vide vakoulizirani limfociti, a pomoću EM-a se u lizosomima vide inkluzije u obliku otiska prsta. Molekularna genetička dijagnoza je definitivna potvrda dijagnoze. Terapijske mogućnosti, koje obuhvaćaju i gensku terapiju, u fazi kliničkog ispitivanja

OBLICI NCL-A S POČETKOM U ODRASLOJ DOBI

CLN4 (sinonimi: Kufsova bolest ili adultni oblik NCL-a) nasljeđuje se uglavnom autosomno dominantno, rjeđe recesivno. Uzrokovan je mutacijom u genu *DNAJC5*. Glavne kliničke karakteristike su demencija, mioklonus, epilepsija, dok vid dugo ostaje očuvan (5). Drugi oblik NCL-a koji se javlja u odrasloj dobi je CLN12. Bolest je uzrokovana mutacijom u genu *ATP13A2*. Nasljeđuje se autosomno recesivno. U kliničkoj slici dominira ekstrapiramidna simptomatologija kao što su poremećaji pokreta, parkinsonizam, javljaju se demencija i spinocerebelarna ataksija (5).

LIJEČENJE DJECE S RAZLIČITIM OBLICIMA NCL-A

Liječenje djece s NCL-om je vrlo kompleksno i zahtijeva multidisciplinski pristup. Iako postoji veliki napredak u liječenju pojedenih oblika NCL-a, kao što je intraventrikularna primjena enzimske terapije kod CLN-a2, palijativne mjere, simptomatska i fizikalna terapija te stimulacija razvoja ne gube na značenju. Liječenje epilepsije važan je dio zbrinjavanja djece oboljele od NCL-a i ima dva cilja. Jedan je postizanje dobre kontrole napadaja, a drugi je sprječavanje i rano liječenje epileptičkog statusa. Za ostvarenje drugog cilja ključnu ulogu imaju roditelji i njihova rana edukacija, tako da što prije primijene lijekove u slučaju napadaja. S progresijom bolesti poteškoća s hranjenjem je sve očitija i stoga bi trebalo navrijeme započeti prehranu preko gastrične cijevi, koja je plasirana endoskopski tzv. "PEG". Ovim se postižu dva cilja. Jedan je ostvarenje adekvatne prehrane, a drugi je sprječavanje aspiracije u dišne putove i razvoj aspiracijske pneumonije. Prevencija respiratornih komplikacija važan je dio palijativne njege kod oboljelih od NCL-a.

Kod djece u predkliničkoj ili ranoj fazi bolesti primjena enzimske terapije za CLN2 može značajno utjecati na povoljan tijek bolesti (5). Genska terapija je u fazi eksperimentalnog i kliničkog ispitivanja za pojedine oblike NCL-a. Trenutno je u radu studija, u fazi I/II. (NCT02725580), koja ispituje učinkovitost intratekalne primjene genske terapije za CLN6 uz uporabu virusnog vektora. Preliminarni rezultati su obećavajući. Temeljeno na ovim rezultatima, započeto je istraživanje i na oboljelima od CLN-a3 tipa NCL-a, intratekalnom primjenom gena preko virusnog transfera - AAV2/9-CLN3 (NCT037770572).

LIJEČENJE EPILEPSIJE KOD DJECE S NEURONSKOM CEROIDNOM LIPOFUSCINOZOM

Prema istraživanjima koja su obuhvatila djecu i odrasle, poslije Unverricht–Lundborgove i Laforine bolesti, NCL je najčešća etiologija PME-a, a najčešći oblik NCL-a je CLN6 (29-31). U našoj kohorti najčešća etiologija PME-a je NCL, a najčešći tip NCL-a je CLN2 (8).

Mioklonus kod oboljelih od PME-a se može javiti u različitim fazama bolesti i progresivno se pogoršava. Brojni AEL-i koji se primjenjuju u liječenju drugih vrsta napadaja imaju i antimioklonički učinak, no neki od AEL-a mogu dovesti do pogoršanja mioklonusa (32).

U lijekove s antimioklonim učinkom pripadaju: klonazepam, valproat, levetiracetam, topiramet i zonisamid, etoksuksimid, a navodi se da klobazam i fenobarbital također mogu biti učinkoviti. Lamotrigin u monoterapiji može pogoršati mioklonus (33). Benzodiazepini s brzim djelovanjem preporučuju se za liječenje mioklonog epileptičkog statusa (34,

35). Kloral hidrat je pokazao djelotvornost u kontroli mioklonih napadaja tijekom dana (36). Valproat pripada skupini starijih AEL-a za koji je poznato da je vrlo učinkovit u liječenju generaliziranih napadaja svih tipova, uključujući i one mioklone, nezavisno o etiologiji. Klonazepam pokazuje dobar antimiokloni učinak i često je prvi izbor u fazi kad je mioklonus jedini tip napadaja (33). Obično su doze klonazepama za liječenje PME-a znatno veće u odnosu na one koje se preporučuju kod generaliziranih epilepsija, s tim da je s vremenom, zbog razvoja tolerancije na klonazepam, potrebno povećavanje doze. Klobazam u usporedbi s klonazepamom ima manji antimioklonički učinak. Etosuksimid može biti koristan lijek u liječenju epilepsije kod bolesnika s PME-om koji uz mioklonus imaju i apsanse. Piracetam u visokim dozama je u brojnim istraživanjima pokazao učinak u liječenju kortikalnog mioklonusa (32-38). Levetiracetam pokazuje dobar učinak u kontroli mioklonusa različitog uzroka (PME, mitohondrijske bolesti), podrijetla (kortikalni, subkortikalni) i tipa (pozitivan, negativan). Topiramet je lijek koji ima širok antiepileptički spektar djelovanja, s umjerenim učinkom na mioklone napadaje. Zonisamid ima značajno mjesto u liječenju PME-a. Njegova primjena kod djece s CLN-om 2 u dozi od 7 mg/kg na dan bila je učinkovita u postizanju kontrole mioklonusa (39). U literaturi se navodi učinkovita doza između 4-8 mg/kg na dan, sve do 20 mg/kg na dan kod različitih oblika epilepsije. Nedostatak ovog lijeka je gubitak aktivnosti nakon višegodišnje terapije i mogućnost da dovede do maligne hipertermije (37-39).

Lijekove koje bi trebalo izbjegavati kod oboljelih od NCL-a, zbog mogućnosti da provociraju mioklonus su: karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, gabapentin, tiagabin i vigabatrin (33). Lamotrigin može imati svoje mjesto u liječenju drugih vrsta napadaja kod oboljelih od NCL-a, osim mioklonih, a smatra se da može imati promioklono djelovanje (37, 40, 41).

STATUS EPILEPTICUS KOD OBOLJELIH OD NCL-A

Zaustavljanje epileptičkih napadaja, uključujući i *status epilepticus*, obuhvaća primjenu benzodiazepina (diazepam, lorazepam, klonazepam, midazolam), fenobarbitona, fenitoina, valproata i levetiracetama, a kod refrakternih epileptičkih statusa nužna je primjena midazolama i tiopentala u kontinuiranoj infuziji. U liječenju djece s progresivnim encefalopatijama u koje pripada i NCL, posebna pozornost je nužna u izboru i doziranju antikonvulzivnog lijeka, kako bi se postigla ravnoteža između učinkovitosti i neželjenih posljedica liječenja. Kod pojedinih bolesnika s PME-om dolazi do respiratorne depresije ili prolongirane kome poslije primjene uobičajene doze benzodiazepina ili fenobarbitona. Kod takvih bolesnika alternativa može biti primjena levetira-

cetama ili kloral hidrata (34). Napredak u liječenju djece s PME-om tijekom posljednjeg desetljeća postignut je zahvaljujući ranijem postavljanju dijagnoze, boljem liječenju epilepsije, ranoj edukaciji roditelja ili njegovatelja o predhospitalnoj primjeni lijekova za zaustavljanje napadaja, kao i bolja dostupnost lijekova za urgentno predhospitalno zaustavljanje napadaja (8). Nove terapijske mogućnosti i povoljni preliminarne rezultati kliničkih studija koje su u tijeku (42) daju značenje ranoj dijagnozi, jer je u učinkovitost liječenja veća ako se ono počne u ranijoj fazi bolesti.

ZAHVALA

Autor se zahvaljuje prof. dr. Katherine Sims, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, koja je dala golemi doprinos u dijagnosticiranju bolesnika s NCL-om koji su liječeni u Institutu. Objavljivanje ovog rada omogućeno je uz financijsku potporu BioMarina, bez postavljanja uvjeta. Sponzor nije sudjelovao kreiranju sadržaja članka koji je autor samostalno pripremio i koji je prošao standardni postupak recenzije časopisa.

LITERATURA

- Mole SE, Williams RE, Goebel HH. Correlations between genotype, ultrastructural morphology and clinical phenotype in the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurogenetics*. 2005;6:107-26. doi: 10.1007/s10048-005-0218-3.
- Kravljanac R, Jović N. Epilepsija kod bolesnika sa neuronskom ceroidnom lipofuscinozom. Zbornik radova KME: Progresivna mioklonička epilepsija – dijagnostički i terapijski izazov. Beograd, 2012; str. 17-30.
- Kohlschütter A, Schulz A, Bartsch U, Storch S. Current and emerging treatment strategies for neuronal ceroid lipofuscinoses. *CNS Drugs*. 2019;33:315-25. doi: 10.1007/s40263-019-00620-8.
- Kousi M, Lehesjoki A-E, Mole SE. Update of the mutation spectrum and clinical correlations of over 360 mutations in eight genes that underlie the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Human Mutation*. 2012;33:42-63. doi: 10.1002/humu.21624. Epub 2011 Nov 16.
- Kravljanac R, Vučetić Tadić B, Kovačević G, Ostojić S. Epileptički napadi kod progresivnih miokloničkih epilepsija. U: Kuzmanović M, Kravljanac R, ur. Problemi u pedijatriji 2019. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2020; str. 71-92.
- Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Guerrini R, Binnie CD, Genton P. Visual sensitivity and epilepsy: a proposed terminology and classification for clinical and EEG phenomenology. *Epilepsia*. 2001;42:692-701. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.30600.
- Beniczky S, Aurlen H, Franceschetti S i sur. Interrater agreement on classification of photoparoxysmal electroencephalographic response. *Epilepsia*. 2020;61:e124-e128. <https://doi.org/10.1111/epi.16655>
- Kravljanac R, Tadić VB, Djordjević M, Lalić T, Kravljanac Dj, Cerović I. The improvement in diagnosis and epilepsy managing in children with progressive myoclonus epilepsy during the last decade – a tertiary center experience in cohort of 51 patients. *Epilepsy Behavior*. 2020;113 (in press). <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107456>
- Siintola E, Partanen S, Strömme P, Haapanen A. Cathepsin D deficiency underlies congenital human neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Brain*. 2006;129:1438-45. doi: 10.1093/brain/awl107. Epub 2006 May 2.
- Ramirez-Montealegre D, Rothberg P, Pearce D. Another disorder finds its gene. *Brain*. 2006;129:1353-6. doi: 10.1093/brain/awl132.
- Sims BK. Neuronska ceroidna lipofuscinoza. Zbornik radova KME. U: Progresivna mioklonička epilepsija – dijagnostički i terapijski izazov. Medicinski fakultet Beograd, 2012; str. 2-16.
- Ikeuchi T, Koide R, Tanaka H, Onodera O, Igarashi S, Takahashi H i sur. Dentatorubral-pallidolusian atrophy: clinical features are closely related to unstable expansions of trinucleotide (CAG) repeat. *Ann Neurol*. 1995;37:769-75. doi: 10.1002/ana.410370610
- Jović N. Neuronska ceroidna lipofuscinoza, sindrom progresivne miokloničke epilepsije. Retki sindromi i stanja. Beograd, 2001;25-48.
- Levin S, Baker E, Gropman A i sur. Subdural fluid collections in patients with infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Arch Neurol*. 2009;66:1567-71. doi: 10.1001/archneurol.2009.263.
- Haltia M. The neuronal ceroid-lipofuscinoses: from past to present. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1762:850-6. doi: 10.1016/j.bbdis.2006.06.010. Epub 2006 Jul 8.
- Mamo A, Jules F, Dumaresq-Doiron K, Costantino S, Lefrançois S. The role of ceroid lipofuscinosis neuronal protein 5 (CLN5) in endosomal sorting. *Mol Cell Biol*. 2012;32:1855-66. doi: 10.1128/MCB.06726-11. Epub 2012 Mar 19.
- Fietz M, Al Sayed M, Burke D, Cohen-Pfeffer J, Cooper JD, Dvořáková L i sur. Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis. *Mol Genet Metab*. 2016 Sep;119:160-7. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.07.011. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27553878.
- Topçu M, Tan H, Yalınzoğlu D, Usubütün A, Saatçi I, Aynacı M i sur. Evaluation of 36 patients from Turkey with neuronal ceroid lipofuscinosis: clinical, neurophysiological, neuroradiological and histopathologic studies. *Turk J Pediatr*. 2004;46:1-10. PMID: 15074367.
- Ramachandran N, Girard J, Turnbull J, Minassian B. The autosomal recessively inherited progressive myoclonus epilepsies and their genes. *Epilepsia*. 2009;50(Suppl. 5):29-36. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02117. PMID: 19469843
- Ranta S, Zhang Y, Ross B, Lonka L, Takkunen E, Messer A i sur. The neuronal ceroid lipofuscinoses in human EPMR and mnd mutant mice are associated with mutations in CLN8. *Nat Genet*. 1999;23:233-6. doi: 10.1038/13868.
- Striano P, Specchio N, Biancheri R, Cannelli N, Simonati A, Cassandrini D i sur. Clinical and electrophysiological features of epilepsy in Italian patients with CLN8 mutations. *Epilepsy Behav*. 2007;10:187-91. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.10.009. Epub 2006 Nov 28.
- Vantaggiato C, Redaelli F, Falcone S, Perrotta C, Tonelli A, Bondioni S i sur. A novel CLN8 mutation in late-infantile-onset neuronal ceroid lipofuscinosis (LINCL) reveals aspects of CLN8 neurobiological function. *Hum Mutat*. 2009;30:1104-16. doi: 10.1002/humu.21012. PMID: 19431184.
- Wright GA, Georgiou M, Robson AG, Ali N, Kalhoru A, Holthaus SMK, Michaelides M. Juvenile Batten disease (CLN3): detailed ocular phenotype, novel observations, delayed diagnosis, masquerades, and prospects for therapy. *Ophthalmol Retina*. 2020 Apr;4:433-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oret.2019.11.005>
- Jarvela I, Autti T, Lamminranta S, Aberg L, Raininko R, Santavuori P. Clinical and magnetic resonance imaging findings in Batten disease: analysis of the major mutation (1.02 kb deletion). *Ann Neurol*. 1997;42:799-802. doi: 10.1002/ana.410420517.
- Crawley JW. Three cases of the juvenile form of amaurotic family idiocy (Vogt-Spielmeyer disease) with electroencephalographic findings. *J Pediatr*. 1957;51:571-9. doi: 10.1016/s0022-3476(57)80076-6
- Westmoreland BF, Groover RV, Sharbrough FW. Electrographic findings in three types of cerebromacular degeneration. *Mayo Clin Proc*. 1979;54:12-21. PMID: 759732
- Østergaard JR, Rasmussen TB, Mølgaard H. Cardiac involvement in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease). *Neurology*. 2011;76:1245. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821435bd
- Lauronen L, Heikkilä E, Autti T, Sainio K, Huttunen J, Aronen HJ, Korvenoja A, Ilmoniemi RJ, Santavuori P. Somatosensory evoked magnetic fields from primary sensorimotor cortex in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Child Neurol*. 1997 Sep;12(6):355-60. doi: 10.1177/088307389701200603.

29. Franceschetti S, Michelucci R, Canafoglia L, Striano P, Gambardella A, Magaudo A i sur. Progressive myoclonic epilepsies – definitive and still undetermined causes. *Neurology*. 2014;82:405-11. doi: 10.1212/WNL.0000000000000077. Epub 2014 Jan 2.
30. Arsov T, Smith KR, Damiano J, Franceschetti S, Canafoglia L, Bromhead CJ i sur. Kufs disease, the major adult form of neuronal ceroid lipofuscinosis, caused by mutations in CLN6. *Am J Hum Genet*. 2011;88:566-73. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.04.004. Epub 2011 May 5
31. Andrade DM, Paton T, Turnbull J, Marshall CR, Scherer SW, Minassian BA. Mutation of the CLN6 gene in teenage-onset progressive myoclonus epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2012;47:205-8. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.004
32. Panayiotopoulos CP. Neuronal ceroid lipofuscinoses. U: Panayiotopoulos CP, ur. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment*. Springer Healthcare Ltd., 2010; str. 542-7.
33. Panayiotopoulos CP. Management of myoclonus. U: Panayiotopoulos CP, ur. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment*. Springer Healthcare Ltd., 2010; str. 555-63.
34. Kravljanc R, Djuric M, Jankovic B, Pekmezovic T. Etiology, clinical course and response to the treatment of status epilepticus in children: a 16-year single-center experience based on 602 episodes of status epilepticus. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19:584-90. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.05.007. Epub 2015 Jun 19
35. Shorvon S, Perucca E, Engel J, ur. *The Treatment of Epilepsy*. Treće izdanje. Oxford Wiley-Blackwell, 2009; str. 1-1056.
36. Pranzattelli MR, Tate ED. Chloral hydrate for progressive myoclonus epilepsy: a new look at an old drug. *Pediatr Neurol*. 2001;25:385-9. doi: 10.1016/s0887-8994(01)00350-2.
37. Wallace SJ. Myoclonus and epilepsy in childhood: a review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide. *Epilepsy Res*. 1998;29:147-54. doi: 10.1016/s0920-1211(97)00080-6
38. Obeso JA, Artieda J, Quinn N i sur. Piracetam in the treatment of different types of myoclonus. *Clin Neuropharmacol*. 1998;11:529-36. doi: 10.1097/00002826-198812000-00006.
39. Lorenz R. A casuistic rationale for the treatment of spastic and myocloni in a childhood neurodegenerative disease: neuronal ceroid lipofuscinosis of the type Jansky-Bielschowsky. *Neuro Endocrinol Lett*. 2002;23:387-90. PMID: 12500158.
40. Aberg L, Kirveskari E, Santavuori H. Lamotrigine therapy in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Epilepsia*. 1999;40:796-9. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00782
41. Aberg L, Heiskala H, Vanhanen SL i sur. Lamotrigine therapy in infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neuropediatrics*. 1997;28:77-9. doi: 10.1055/s-2007-973676.
42. Mole SE, Anderson G, Band HA i sur. Clinical challenges and future therapeutic approaches for neuronal ceroid lipofuscinosis. *Lancet Neurol*. 2019;18:107-16. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30368-5

SUMMARY

Neuronal ceroid lipofuscinosis – the most common neurodegenerative disorder in childhood

Ružica Kravljanc

Neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL) is a group of lysosome disorders including fourteen types of disease, and as the group is the most frequent neurodegenerative disease in childhood. The aim of this article is to increase awareness of all professionals dealing with children and to familiarise them with the possibility and importance of early diagnosis of NCL. The information presented is based on thorough evaluation of the literature and clinical data of NCL patients treated at our institution in the last 20 years. The main characteristic of NCL is progressive course of the disease involving overall neurological and cognitive impairment, seizures, and blindness due to retinal degeneration. There is a genotype-phenotype correlation in terms of the age at disease onset, severity of progression, epilepsy, behaviour and psychiatric problems. Also, there is correlation between genetic mutation and type of lipofuscin distribution in the cells seen by electron microscopy. Treatment of children with NCL is a big challenge. Palliative care, including epilepsy treatment has the main role. In some NCL types, there is a possibility for replacement therapy, as in the case of late-infantile form (CLN2). Gene therapy is still in the phase of clinical or experimental study. In conclusion, recognising the main clinical characteristics, early symptoms and diagnostic algorithms of NCL is crucial for early detection of NCL patients. Early diagnosis has become ever more important in the 'new era' in the light of greater possibilities of treating neuroprogressive diseases such as NCL and appropriate prenatal diagnosis.

Key words: NEURONAL CEROID-LIPOFUSCINOSIS; NEURODEGENERATIVE DISEASE; EPILEPSY