

Izazovi i mogućnosti selektivne laboratorijske dijagnostike neuronske ceroidne lipofuscinoze tipa 1 i 2 u Republici Hrvatskoj

Ksenija Fumić, Iva Bilandžija Kuš*

Neuronske ceroidne lipofuscinoze su jedna od najučestalijih neurometaboličkih poremećaja u djece. Sve veće dijagnostičke i terapijske mogućnosti, prvenstveno za ceroidnu lipofuscinozu tipa 2, izazov su za pravodobno postavljanje dijagnoze koja je uglavnom povezana s većim dijagnostičkim centrima. Rana dijagnoza ove bolesti presudna je radi osiguranja optimalne skrbi za djecu i njihove obitelji, ali je izazovna prvenstveno zbog nedostatka svijesti o bolesti i nespecifičnosti početnih simptoma. Cilj je ovog teksta pružiti osnovne informacije o dostupnosti selektivne laboratorijske dijagnostike za ceroidnu lipofuscinozu tipa 1 i tipa 2 u Republici Hrvatskoj te ove mogućnosti ponuditi i pedijatrijskim neurolozima okolnih zemalja.

Ključne riječi: NEURONSKE CEROIDNE LIPOFUSCINOZE; HRVATSKA; LABORATORIJ; TESTIRANJE IZ SUHE KAPI KRVI

UVOD

Neuronske ceroidne lipofuscinoze (NCL) podskupina su lizosomskih bolesti nakupljanja i najučestalije su rijetke neurometaboličke bolesti u djece (1). Metode molekularne biotehnologije dosad su omogućile otkrivanje 14 gena povezanih s raznim kliničkim fenotipovima i potvrdile izrazitu genetičku heterogenost u ovoj podskupini nasljednih metaboličkih poremećaja (2, 3). Osim toga, pokazalo se da iste mutacije u obitelji mogu dovesti do znatne fenotipske varijabilnosti (2). Promatrajući NCL-e kao cjelinu, poremećaje karakterizira progresivno neurodegenerativno propadanje prouzročeno nakupljanjem ceroidnog lipofuscina, posebice u središnjem živčanom sustavu, ali i u drugim tkivima (4). No ovo je samo dio složene patofiziološke podloge ovih poremećaja koja je još puna nepoznanica, što znatno otežava razvoj učinkovitih terapijskih pristupa (5). Unatoč znatnim naporima koji se ulažu u pronalaženje odgovarajućih terapija, za veliku većinu NCL-a oni su još i danas u nekoj od početnih faza razvoja, uglavnom na životinjskim modelima (6).

No za klasični kasni infantilni oblik NCL-a (Battenova bolest tipa 2; CLN2; #OMIM 204500) posljednjih je godina dostupna enzimaska nadomjesna terapija: intratekalna infuzija cerli-

ponase alfa (Brineura®, BioMarin International Limited, Shanbally, Ringaskiddy, County Cork, Irska) za koju se pokazalo da može znatno usporiti tijek bolesti (7). CLN2 prouzrokuju mutacije u genu *TPP1*, a posljedica je nedostatna aktivnost lizosomskog enzima tripeptidil-peptidaze 1 (TPP1; EC 3.4.14.9). Dosadašnja klinička zapažanja u djece sa CLN-om 2 na enzimskoj nadomjesnoj terapiji upućuju na to da uspješnost ovog pristupa umnogome ovisi o ranom početku liječenja (8). Pravodobna dijagnoza omogućuje optimiranje kliničke skrbi i poboljšava klinički ishod, dok kašnjenje rezultira znatnim propadanjem motoričkih i kognitivnih funkcija u djeteta (9). Za CLN2, osim enzimskog nadomjesnog liječenja koje ima svoja ograničenja, u razvoju je i obećavajuća genska terapija (10). Nažalost, za liječenje CLN-a1 dostupna je samo simptomatska terapija.

* Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kišpatićeva 12, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Ksenija Fumić, specijalistica medicinske biokemije i laboratorijske medicine, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, e-adresa: kfumic@kbc-zagreb.hr

Primljeno/Received: 15. 10. 2020., Prihvaćeno/Accepted: 30. 10. 2020.

Sve ovo, uz činjenicu da se i u Republici Hrvatskoj (RH) od 2019. godine provodi enzimsko nadomjesno liječenje djece oboljele od CLN-a 2, potaklo je zanimanje stručne i šire javnosti za ovu skupinu rijetkih bolesti. Pojavnost CLN-a 2 u općoj populaciji procjenjuje se na 1 do 8 slučajeva u 100,000 živorođene djece, no vrlo je vjerojatno da je bolest nedovoljno prepoznata (9). Na ovu se rijetku bolest zbog nespecifičnih simptoma u prvim godinama djetetova života često ne misli dovoljno, pa ona može ostati neprepoznata, dok se ne razviju kasne komplikacije (12). Nerijetko se na CLN2 posumnja tek kad se isključe drugi češći neurometabolički poremećaji sa sličnom kliničkom slikom. Baš stoga može od početnih simptoma bolesti do konačne dijagnoze proći više od dvije godine (12). U neke se djece klinička slika CLN-a 1 i CLN-a 2 može djelomično i preklapati.

Detaljnije o kliničkim obilježjima pojedinih NCL-a, a posebice CLN-a 2, može se naći u drugim člancima ovog broja časopisa kao i odgovarajućoj stručnoj literaturi (12, 13, 14).

Selektivna laboratorijska dijagnostika CLN-a 2 i CLN-a 1

Jedan od čimbenika koji pridonosi kasnom postavljanju dijagnoze CLN-a 2 je i ograničena dostupnost odgovarajuće laboratorijske dijagnostike koja je razvijena u većim inozemnim dijagnostičkim centrima. Potonje je nerijetko povezano s administrativnim i/ili financijskim opterećenjima, što dodatno produljuje vrijeme do postavljanja dijagnoze.

Put prema dijagnozi CLN-a 2 najčešće započinje kliničkom sumnjom na koju se nadovezuje opsežnija dijagnostička obrada. Kao što je detaljno opisano u drugim dijelovima ovog broja časopisa, bolest je progresivnog tijeka, a nespecifični klinički simptomi najčešće se pojavljuju između druge i četvrte godine života. U ovom se razdoblju u većini slučajeva dijete uputi pedijatrijskom neurologu na opsežniju dijagnostičku obradu, koja započinje detaljnom anamnezom i fizikalnim pregledom a uključuje elektrofiziološke metode, neuroradiološku dijagnostiku te u nekim slučajevima i biopsiju tkiva za elektronsku mikroskopiju.

Daljnja laboratorijska dijagnostika obično uključuje mjerenje aktivnosti lizosomskih enzima TPP1 i palmitoil-protein-tioesteraze 1 (PPT1; EC 3.1.2.22). Preporučeni uzorak za mjerenje enzimske aktivnosti ovih lizosomskih hidrolaza je homogenat leukocita (15). Za optimalnu kakvoću uzorka nužno je oko 3 - 6 mL EDTA krvi dostaviti u laboratorij na sobnoj temperaturi te izdvajanje leukocita obaviti unutar 24 h nakon uzorkovanja. Potonje nije uvijek u praksi jednostavno izvedivo. Zbog toga se u početnom probiru najčešće rabe uzorci suhe kapi krvi na filtarskom papiru. Potrebno je naglasiti da se pritom mora upotrijebiti samo standardizirani filtarski papir (Whatman 903®), na kojem su iscrtani krugovi i koji je sastavni dio kartice osmišljene tako da je ostav-

ljen prostor i za administrativne podatke o djetetu i liječniku. Svaki je krug predviđen za jednu kap krvi koja odgovara volumenu od oko 50 µL krvi. Uzorkovanje je jednostavno. Unatoč tome, zaprimljeni su uzorci nerijetko neodgovarajući. Ispravan postupak uzorkovanja ključan za tumačenje izmjenjenih vrijednosti i detaljno je opisan u stručnom preglednom članku (16). U te se svrhe može upotrijebiti i kartica predviđena za novorođenački probir koja je dostupna u svim rodilištima. Ovakav se uzorak dosad pokazao kao praktičan i pouzdan način za selektivni probir većine lizosomskih bolesti nakupljanja (17). Potrebna je mala količina krvi, lizosomski su enzimi u uzorku stabilni i više od mjesec dana, a moguće je jednostavno slanje kartice poštom do dijagnostičkog centra.

S obzirom na važnost mjerenja aktivnosti lizosomskih hidrolaza u pravodobnom postavljanju dijagnoze CLN-a 2, u našoj su ustanovi prošle godine u sklopu projekta interno razvijene i validirane fluorimetrijske metode (engl. *in-house* metode) za mjerenje aktivnosti TPP-a1 i PPT-a1 iz uzorka suhe kapi krvi i homogenata leukocita. Pritom smo se oslanjali na dostupnu literaturu i iskustvo inozemnog dijagnostičkog centra (Health Research Institute of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Španjolska) (18).

Za odgovarajuće tumačenje rezultata izmjerene TPP1 enzimske aktivnosti i provjere kakvoće dostavljenog uzorka iz njega je nužno izmjeriti aktivnost drugog lizosomskog enzima. PPT1 je prikladan kontrolni enzim, jer ima sličnu stabilnost kao enzim TPP1 u uzorku suhe kapi krvi i leukocitima (15). Dodatno, evaluacija PPT-a 1 enzimske aktivnosti ima dvojnu funkciju, tj. u procjeni kakvoće uzorka, ali i za isključivanje CLN-a1. Iako je nedavno razvijen kompatibilan supstrat za analizu tandemskom masenom spektrometrijom, većina dijagnostičkih laboratorija, uključujući i naš, mjeri aktivnost enzima TPP1 služeći se fluorogenim supstratom Ala-Ala-Phe-7-amido-4-metilumarinom (19). Zbog interno razvijenih metoda izmjerene aktivnosti ovih enzima razlikuju se među laboratorijima i vrijednosti se ne mogu uspoređivati. U sklopu projekta uspostavili smo referentne raspone za TPP1 (suha kap krvi 58,8 (± 12,8) µmol/isječku/sat, homogenat leukocita 624,8 (± 153,4) nmol/sat/mg proteina). Naša dosadašnja iskustva ovom metodom su pokazala da nema preklapanja TPP1 enzimske aktivnosti kod bolesnika s bolešću CLN2 s TPP1 enzimskom aktivnošću kod zdravih pojedinaca (20). U jednoj obitelji djeteta s potvrđenom dijagnozom CLN-a 2 mogli smo izmjeriti aktivnosti TPP-a 1 i članovima uže obitelji u uzorcima suhe kapi krvi i homogenatu leukocita. Aktivnosti u uzorcima roditelja bile su u očekivanom rasponu za heterozigote. No treba imati na umu da ove metode nisu namijenjene za otkrivanje heterozigota. Prilikom tumačenja izmjenjenih vrijednosti iz uzorka suhe kapi krvi na filtarskom papiru treba uzeti u obzir da testovi

probira nisu dijagnostički, neovisno o tome kako se osjetljivom tehnologijom služimo za njihova mjerenja. Stoga ako je izmjerena snižena aktivnost TPP-a1 ili PTT-a 1 u nekom otprije spomenutih uzoraka i/ili elektronskom mikroskopijom postavljena sumnja na nakupljanje supstrata koji ima morfološko obilježje CLN-a 2 ili CLN-a 1, dijagnostičku sumnju treba potvrditi analizom odgovarajućih gena (Sangerovo sekvenciranje). Konačna dijagnoza bolesti postavlja se identifikacijom dviju patogenih mutacija/varijanti u trans poziciji u genu (15). Ova razina dijagnostike zasad je dostupna u inozemnim laboratorijima.

Noviji dijagnostički pristupi u selektivnoj laboratorijskoj dijagnostici neuronske ceroidne lipofuscinoze tipa 1 i tipa 2

Primjena metoda genskog sekvenciranja sljedeće generacije postaje sve češće sastavni dio laboratorijske obrade bolesnika. Usprkos tome, one još sad u većini slučajeva nisu dio početne dijagnostičke obrade pri kliničkoj sumnji na CLN1 i CLN2 (15). No u okolnostima kad postoji osnovana klinička sumnja i ako se prethodnom dijagnostičkom obradom dovoljno suzila diferencijalna dijagnoza na ove poremećaje, u obzir dolazi slanje odgovarajućeg uzorka (najčešće EDTA krv, suha kap krvi na filtarskom papiru ili izdvojeni DNA) u inozemni centar, gdje je moguća komercijalno dostupna analiza specifičnoga genskog panela CLNs-a. Pri odabiru komercijalnih panela pozornost treba obratiti na broj gena u njemu, vrijeme potrebno za izdavanje nalaza nakon zaprimanja uzorka (engl. *turnaround time*, TAT), ograničenja analize (uključene sve patogene i vjerojatno patogene varijante unutar kodirajućih regija, regulatorne sekvence i duboke intronske varijante), kakvoću tumačenja nalaza i cijenu analize.

Sljedeći mogući pristup dijagnostičkoj obradi djeteta sa sumnjom na ove poremećaje je analiza genskog panela epilepsija ili neurometaboličkih/metaboličkih bolesti u sklopu kojega se nalaze geni *TPP1/CLN2* i *PPT1/CLN1*. Genski panel epilepsija od 148 gena u sklopu kojega je i gen *TPP1/CLN2* dostupan je i u KBC-u Zagreb. Navedeni dijagnostički pristup opravdan je u svakog djeteta s etiološki nejasnim konvulzijama.

Potrebno je naglasiti da su potonje genske analize testovi probira, nakon kojih se ipak dijagnoza mora potvrditi klasičnim Sangerovim sekvenciranjem gena u kojem su nađene promjene. Iznimku čine specijalno vrjednovani dijagnostički genski paneli, što mora biti jasno navedeno na nalazu. Sličan je pristup i u slučaju ako se iz određenog razloga odabere sekvenciranje cijelog egzoma ili genoma. Analiza kliničkog egzoma dostupna je i u našoj sredini. Iako su navedene metode sve dostupnije u kliničkoj praksi, ipak još i sad u većini slučajeva nisu dio početne laboratorijske obrade pri

sumnji na CLNs. Navedeni pristup ujedno nerijetko dovodi do otkrića promjena u genu za koje nema podataka o patogenosti. U tom slučaju, ili ako je potvrđena samo jedna patogena mutacija a druga nije identificirana, mjerenje aktivnosti TPP-a1 u homogenatu leukocita/fibroblasta može razjasniti nalaz. Od dodatne pomoći može biti analiza gena u roditelja.

Elektronska mikroskopija u dijagnostici CLN-a 2

Prije opisani dijagnostički pristupi danas znatno olakšavaju pedijatrijskim neurolozima put do dijagnoze CLNs-a. No u vremenu kad kliničari nisu imali mogućnosti navedene laboratorijske dijagnostike, osim kliničke slike i druge specijalističke obrade, oslanjali su se i na nalaz elektronske mikroskopije biopata kože i drugih tkiva (mišića, rektuma i dr.) (21). Ultrastrukturalna morfologija eventualnog lipopigmenta upućivala je na određeni tip CLNs-a. Primjerice, jasan nalaz kurvilinearne tjelešaca upućivao je na vjerojatnu dijagnozu CLN-a 2 (22). Pritom valja uzeti u obzir sva tehnička i stručna ograničenja ove metode. Takvi patomorfološki nalazi pohranjeni su u medicinskom arhivu većih bolničkih centara u RH kao i dijagnostičkim centrima zemalja u regiji. S obzirom na sadašnju dostupnost dijagnostike te sve bolje terapijske mogućnosti za CLN2, njihova evidencija i reevaluacija mogla bi biti od koristi obiteljima djece s neurometaboličkim poremećajima, koja su umrla pod nejasnim okolnostima bez potvrde dijagnoze. Članovima ovih obitelji može se ponuditi genetičko savjetovanje. Dodatna korist ovakvog retrospektivnog pristupa bila bi u boljem poznavanju pojavnosti CLN-a 2 u RH i okolnim zemljama.

Osim patomorfoloških nalaza u KBC-u Zagreb i drugim KBC-ima u RH, dostupni su i nalazi inozemnih centara (aktivnosti enzima i/ili genske analize) koji upućuju na to da je u RH prošlih desetljeća otkriveno više obitelji s djecom koja su umrla pod kliničkom slikom CLN-a 2. Ove informacije još nisu objedinjene i evaluirane tako da ne možemo procijeniti pojavnost u našoj zemlji. Vrlo je vjerojatno slična situacija i u drugim zemljama u regiji. Ovo je jedan od brojnih izazova na području rijetkih bolesti. Dobiveni podatci mogli bi pridonijeti boljem poznavanju povezanosti genotipa i fenotipa ove rijetke neurometaboličke bolesti. Osim toga, bili bi od koristi u dugoročnom planiranju skrbi o rijetkim bolestima, prvenstveno na području sve brojnijih skupih lijekova s financijski potpomognutom proizvodnjom (engl. *orphan drugs*).

ZAKLJUČAK

CLN2 je zasad jedini NCL za koji nije dostupno samo suportivno liječenje. Bolest se može očitovati nekim relativno čestim stanjima do djetetove četvrte godine života, što pe-

dijatrima znatno otežava pravodobno postavljanje dijagnoze. Isključenje češćih neurometaboličkih poremećaja nerijetko je dugotrajan proces i može znatno ugroziti tijek liječenja. Selektivni probir na CLN2 iz uzorka suhe kapi krvi na filtarskom papiru razvijen, u KBC-u Zagreb u sklopu projekta, omogućuje veću dostupnost ove dijagnostike pedijatrijskim neurologima u RH i u okolnim zemljama. Uzorak se može poslati u otmotnici uz odgovarajući informirani pristanak. Ovisno o razini kliničke sumnje, nakon konzultacije s pedijatrijskim neurologom, nalaz može biti gotov i u roku od dva radna dana nakon primljenog uzorka. Budući da se ova dijagnostika provodi u sklopu projekta, nije potrebna financijska naknada za provedene analize. U slučaju pozitivnog probira i/ili nedoumica oko tumačenja nalaza optimalno je stupiti u kontakt s djelatnicima laboratorija i za to uvijek stojimo na raspolaganju.

Zahvala

Zahvaljujem prof. Cristóbalu Colónu Mejerasu i kolegama iz njegovog laboratorija u Health Research Institute of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Španjolska, na susretljivosti pri razvoju metoda za mjerenje PTT-a1 i TPP-a1 u sklopu projekta (BioMarin Europe Limited: EEA5BFD6-1072-4114-8812-26CA0B427AC6, "Selektivni probir CLN-a1 i CLN-a2 u Republici Hrvatskoj, Sloveniji, Srbiji, Bosni i Hercegovini te Makedoniji").

Objavljivanje ovog rada omogućeno je uz bezuvjetnu financijsku potporu BioMarina. Sponzor nije sudjelovao u sadržaju članka što ga je autor samostalno pripremio i koji je prošao standardni postupak recenzije časopisa.

LITERATURA

- Goebel HH. Topical review: the neuronal ceroid lipofuscinoses. *J Child Neurol.* 2016;10:424-37. doi: 10.1177/088307389501000602.
- Williams RE, Mole SE. New nomenclature and classification scheme for the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurology.* 2012;79:183-91. doi: 10.1212/WNL.0b013e31825f0547.
- Mink JW, Augustine EF, Adams HR i sur. Classification and natural history of the neuronal ceroid lipofuscinoses. *J Child Neurol.* 2018;28:1101-5. doi: 10.1177/0883073813494268.
- Nita DA, Mole SE, Minassian B. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Epileptic Disord.* 2016;18:73-88. doi: 10.1684/epd.2016.0844.
- Nelvagal HR, Lange J, Takahashi K i sur. Pathomechanisms in the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866:165570. doi: 10.1016/j.bbdis.2019.165570.
- Kauss V, Dambrova M, Medina DL. Pharmacological approaches to tackle NCLs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866:165553. doi: 10.1016/j.bbdis.2019.165553.
- Markham A. Cerliponase alfa: first global approval. *Drugs.* 2017;77:1247-9. doi: 10.1007/s40265-017-0771-8
- Specchio N, Pietrafusa N, Trivisano M. Changing times for CLN2 disease: the era of enzyme replacement therapy. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:213-22. doi: 10.2147/TCRM.S241048.
- Williams RE, Adams HR, Blohm M. Management strategies for CLN2 disease. *Pediatr Neurol.* 2017;69:102-12. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.034.
- Liu W, Kleine-Holthaus SM, Herranz-Martin S i sur. Experimental gene therapies for the NCLs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Sep 1;1866:165772. doi: 10.1016/j.bbdis.2020.165772.
- Bennett MJ, Rakheja D. The neuronal ceroid-lipofuscinoses. *Dev Disabil Res Rev.* 2013;17:254-9. doi: 10.1002/ddrr.1118.
- Nickel M, Simonati A, Jacoby D i sur. Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2:582-90. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30179-2.
- Kohlschütter A, Schulz A. CLN2 Disease (classic late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis). *Pediatr Endocrinol Rev.* 2016;13:682-8. PMID: 27491216.
- 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.
- Fietz M, Al Sayed M, Burke D. Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis. *Mole Gen Metab.* 2016;119:160-7. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.07.011.
- Bilandžija I, Barić I, Škaričić A i sur. Program proširenog novorođenačkog probira u Republici Hrvatskoj – zahtjevi i izazovi pravilnog uzimanja suhe kapi krvi. *Paediatr Croat.* 2018;62:10-4.
- Civallero C, Michelin Juremade K, Vipiana M i sur. Twelve different enzyme assays on dried-blood filter paper samples for detection of patients with selected inherited lysosomal storage diseases. *Clin Chim Acta.* 2006;372:98-102. doi: 10.1016/j.cca.2006.03.029.
- Lukacs Z, Santavuori P, Keil A i sur. Rapid and simple assay for the determination of tripeptidyl peptidase and palmitoyl protein thioesterase activities in dried blood spots. *Clin Chem.* 2003;49:509-11. doi: 10.1373/49.3.509.
- Liu Y, Yi F, Kumar AB i sur. Multiplex tandem mass spectrometry enzymatic activity assay for newborn screening of the mucopolysaccharidoses and type 2 neuronal ceroid lipofuscinosis. *Clin Chem.* 2017;63:1118-26. doi: 10.1373/clinchem.2016.269167.
- Bilandžija Kuš I, Blažević N, Škaričić A i sur. Laboratorijska dijagnostika neuronske ceroidne lipofuscinoze tipa 2 (CLN2) iz suhe kapi krvi na filtarskom papiru i leukocita. *Zbornik Sveučilišta Libertas.* 2019;4:23-30.
- Anderson GW, Goebel HH, Simonati A. Human pathology in NCL. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832:1807-26. doi: 10.1016/j.bbdis.2012.11.014.
- Jadav RH, Sinha S, Yasha TC i sur. Clinical, electrophysiological, imaging, and ultrastructural description in 68 patients with neuronal ceroid lipofuscinoses and its subtypes. *Pediatr Neurol.* 2014;50:85-95. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.008.

SUMMARY

Challenges and possibilities of selective laboratory diagnostics of neuronal ceroid lipofuscinosis types 1 and 2 in Croatia

Ksenija Fumić, Iva Bilandžija Kuš

Neuronal ceroid lipofuscinoses are one of the most common neurometabolic disorders in children. Enhanced diagnostic and therapeutic possibilities, primarily for ceroid lipofuscinosis type 2, presents a challenge for timely diagnosis, which is mostly offered in large diagnostic centres. Early diagnosis of this disease is of utmost importance to ensure optimum care for children and their families, but is challenging mainly due to the lack of awareness of the disease, along with its nonspecific initial symptoms. The aim of this article is to provide basic information on the availability of selective laboratory diagnostics for ceroid lipofuscinosis types 1 and 2 in Croatia and offer such diagnostics also to paediatric neurologists from neighbouring countries.

Key words: NEURONAL CEROID-LIPOFUSCINOSES; CROATIA; LABORATORIES; DRIED BLOOD SPOT TESTING