

Laboratorinė medicina.
2018, t. 20, Nr. 1(77), p. 46–50.

Antro tipo neuronų ceroidinės lipofuscinozės diagnostika ir gydymas: literatūros apžvalga

Viktoras Sutkus^{1,3}
Asta Judickienė²
Rūta Praninskienė^{1,3}
Rimantė Čerkauskienė^{1,3}

Santrauka

Neuronų ceroidinės lipofuscinozės – tai grupė retų paveldimų ligų, kurių paplitimas pasaulyje yra nuo 0,15 iš 100 000 iki 9 iš 100 000 žmonių. Šią ligą sukelia mutacijos *CLN* genuose, kurie koduoja įvairius baltymus – lizosomų fermentus, transmembraninius lizosominius baltymus, endoplazminio tinklo baltymus, kalio, chloro kanalus lizosomose bei ATPazę. Antro tipo neuronų ceroidinę lipofuscinozę sukelia *CLN2* geno, koduojančio tripeptidil-peptidazę 1, mutacija. Ši mutacija sumažina fermento koncentraciją ir lizosomose pradeda kauptis lipopigmentas. Labiausiai pažeidžiami smegenų ir smegenėlių neuronai. Kliniškai liga pasireiškia antrais–ketvirtais gyvenimo metais. Pagrindiniai ligos simptomai – traukuliai ir (ar) ataksija, motorinės raidos, kalbos raidos, kognityvinių funkcijų blogėjimas ir aklumas. Antro tipo neuronų ceroidinės lipofuscinozės diagnostikos auksinis standartas – sumažėjusio tripeptidil-peptidazės 1 aktyvumo ir *CLN2* geno mutacijos abiejuose aleliuose nustatymas. Ligą padeda įtarti ir fotoparoksizminės reakcijos į fotostimuliaciją nustatymas elektroencefalogramoje, vidulastelinės sankaupos odos bioplate atliekant elektroninę mikroskopiją, tinklainės degeneracija atliekant oftalmoskopiją ir smegenėlių atrofija bei hiperintensyvus užpakalinės baltosios medžiagos signalas galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijoje. Ankstyva ligos diagnostika leidžia pradėti gydymą pakaitine fermentų terapija – cerliponaze alfa, ilgiau išsaugančia organizmo funkcijas. Taip pat svarbus ir ligos simptomų gydymas – adekvati traukulių kontrolė, motorikos sutrikimų gydymas, kalbos ir bendravimo funkcijų išsaugojimas, skausmo kontrolė, virškinamojo trakto ir kvėpavimo takų apsauga, miego kokybės užtikrinimas, elgesio sutrikimų gydymas, pagalba ligonio šeimai, gyvenimo kokybės palaikymas gyvenimo pabaigoje.

Reikšminiai žodžiai: 2 tipo neuronų ceroidinė lipofuscinozė, Jansky–Bielschowsky liga, retos ligos, diagnostika, specifinis gydymas, simptominis gydymas.

ĮVADAS

Neuronų ceroidinės lipofuscinozės (NCL) – tai grupė retų paveldimų ligų, kurių paplitimas pasaulyje yra nuo 0,15 iš 100 000 iki 9 iš 100 000 žmonių [1]. NCL pasireiškia nervų sistemos pažeidimu dėl neuronų degene-

racijos [2]. Šią ligą sukelia mutacijos *CLN* genuose. *CLN* genų grupė yra labai heterogeniška ir koduoja įvairius baltymus – lizosomų fermentus, transmembraninius lizosominius baltymus, endoplazminio tinklo baltymus, kalio, chloro kanalus lizosomose bei ATPazę [3, 4].

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos institutas, Vaikų ligų klinika

Clinic of Children's Diseases, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University

²Vaikų ligoninė, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialas, Vaikų neurologijos skyrius
Pediatric Neurology Department, Children's Hospital, Affiliate of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos
El. paštas: asta.judickiene@santa.lt

³Vaikų ligoninė, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialas, Vaikų retų ligų koordinavimo centras

Coordinating Centre for Children's Rare Diseases, Children's Hospital, Affiliate of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos

Antro tipo neuronų ceroidinę lipofuscinozę (NCL2), arba Jansky–Bielschowsky ligą, sukelia *CLN2* geno mutacija [5]. Šis genas koduoja fermentą tripeptidil-peptidazę 1 (TPP1), atsakingą už tripeptidų atskilimą nuo mažų polipeptidų N galo [2]. Atliekant *in vitro* tyrimus nustatyti įvairūs TPP1 fermento substratai: angiotenzinas II, gliukagonas, cholecistokinas, neuromedinas ir kiti [6]. Vis dėlto tikslus šio fermento veikimo mechanizmas ir substratai *in vivo* nėra iki galo aiškūs [7]. Esant *CLN2* geno mutacijai, sumažėja TPP1 fermento koncentracija, dėl to sutrinka baltymų metabolizmas ir lizosomose pradeda kauptis lipopigmentas. Šios medžiagos sankaupos labiausiai pažeidžia smegenų ir smegenėlių žievės neuronus [2].

Kliniškai liga pasireiškia antrais–ketvirtais gyvenimo metais, todėl pagal simptomų atsiradimo laiką dar vadinama vėlyvąja infantiline NCL [3]. NCL2 ligos simptomai atitinka tipinius neuronų ceroidinės lipofuscinozės simptomus – sulėtėja bei regresuoja ligonio psichomotorinė ir kalbos raida, prasideda traukuliai, sutrinka rega. Ligos progresavimas dažniausiai yra greitas ir iki šešerių metų amžiaus pacientai praranda gebėjimą judėti ar kalbėti [1, 8]. Palaipsniui sutrinka rega, ryškiausia tinklainės degeneracija matoma geltonojoje dėmėje, tačiau regos sutrikimas progresuoja šiek tiek lėčiau ir rega visiškai prarandama iki 7–10 metų amžiaus [1, 3]. NCL2 taip pat yra būdinga epilepsija, dažnai atspari gydymui [1, 3]. NCL2 sergančių pacientų gyvenimo trukmė dažniausiai yra iki 12 metų amžiaus [1].

NCL2 DIAGNOSTIKA

NCL2, kaip ir kitų NCL, diagnostika dėl mažo ligos dažnio yra gana sudėtinga ir retai diagnozuojama iš karto atsiradus pirmiesiems ligos simptomams. Nustatyti ligą gali palengvinti šios ir kitų paveldimų ligų šeiminė anamnezė [9]. Pagal tai, kokiame amžiuje pasireiškia pirmieji NCL2 simptomai, pacientus galima skirstyti į tris grupes: (1) ikimokyklinio amžiaus vaikai, kuriems būdinga vystymosi sulėtėjimas ar regresija bei sunki epilepsija, (2) mokyklinio amžiaus vaikai, kuriems būdinga regos netekimas, pasireiškiantis kartu su demencija ir epilepsija, bei (3) jauni suaugusieji, turintys nespecifinių psichinių, motorinių ir elgesio sutrikimų. Pasireiškiant šiems simptomams galima įtarti NCL, o tikslus ligos tipas yra nustatomas atliekant specifinius fermentų aktyvu-

mo, genetinius bei elektroninės mikroskopijos tyrimus [3, 9–10].

NCL2 diagnostikos auksinis standartas – patvirtintas TPP1 fermento aktyvumo trūkumas ir ligą sukeliančių mutacijų nustatymas abiejuose *CLN2* geno aleliuose [10]. TPP1 fermento aktyvumo tyrimui rekomenduojama naudoti leukocitų, išskirtų iš kraujo, mėginį, tačiau taip pat gali būti naudojami sauso kraujo lašas, fibroblastų ar seilių mėginiai. Diferencinei CLN1 diagnostikai bei mėginio informatyvumui vertinti rekomenduojama atlikti ir palmitoil-protein-tioesterazės 1 fermento (PPT1) aktyvumo testą [9]. Genetinį tyrimą galima atlikti iš kraujo, seilių, burnos gleivinės ląstelių ir kitų audinių mėginių. NCL2 diagnozė yra patvirtinama nustatant patogenines mutacijas abiejuose *CLN2* geno aleliuose [9]. Iki 2017 metų tyrimais nustatyta 121 patologinė *CLN2* geno mutacija [11]. Įtariant NCL2 ligą rekomenduojama atlikti *CLN2* geno sekoskaitą. Norint atskirti NCL2 nuo kitų paveldimų ligų (epilepsijų, kitų NCL, lizosominių ar metabolinių ligų) rekomenduojama atlikti genų rinkinio, įskaitant ir *CLN2* geną, tyrimą naujos kartos sekoskaitos metodu [9].

Taip pat gali būti atliekami kiti tyrimai, padedantys įtarti NCL2: elektroencefalograma (EEG), odos biopato elektroninė mikroskopija (EM), oftalmoskopija, galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografija (MRT) [9]. Beveik visiems pacientams, sergantiems NCL2, atliekant EEG pasireiškia fotoparoksizminė reakcija esant žemam stimuliacijos dažniui (1–2 Hz) [12]. Odos biopato EM yra mažiau informatyvus tyrimas. Mikroskopuojant matomos intraląstelinės sankaupos, tačiau jų nepakanka NCL tipui nustatyti [9]. Oftalmoskopijos būdu aptinkama tinklainės degeneracija, ryškesnė ties geltonąja dėme, tačiau šis požymis taip pat nėra patognomoninis NCL2 [3]. Galvos smegenų MRT matoma smegenėlių atrofija ir hiperintensyvus užpakalinės baltosios medžiagos signalas T2-FLAIR sekoje [12].

NCL2 GYDYMAS

Specifinis gydymas

NCL2 sukelia fermento TPP1 aktyvumo trūkumas organizme. Šis trūkumas kompensuojamas pakaitine fermentų terapija. Šiuo metu moksliniais įrodymais pagrįstas vieno vaistinio preparato – cerliponazės alfa – vartojimas NCL2 gydyti. Vaistas tirtas su 3–8 metų amžiaus pacientais. Pacien-

tai buvo vertinti pagal NCL2 klinikinę skalę, kurioje motorikos ir kalbėjimo funkcijos buvo vertintos balais nuo 0 iki 3. Cerliponazė alfa gydytiems pacientams nustatytas vidutiniškai 0,4 balo praradimas per pirmas 48 gydymo savaites, o kontrolinės grupės motorinė ir kalbos funkcijos sumažėjo 2 balais. Toliau stebint gydomus pacientus, jų rezultatas stabilizavosi ir iki 113-os gydymo savaitės neblogėjo [13].

Simptominis gydymas

NCL2 progresuodama pažeidžia vis daugiau organų sistemų, todėl ja sergančio paciento priežiūrai reikalinga daugelio specialistų komanda. Rekomenduojama, kad šios komandos veiksmus koordinuotų pediatras, neurologas arba paliatyvios priežiūros specialistas. Kitų į komandą įtraukiamų narių sąrašas priklauso nuo ligos simptomų ir paciento bei jo šeimos poreikių [1].

Traukulių kontrolė

Sergant NCL2 pasireiškia įvairūs traukuliai – mioklonijos, toniniai traukuliai, atoniniai priepuoliai, toniniai-kloniniai traukuliai, absansai [1]. NCL2 ligoniams traukuliai gydomi vaistais nuo epilepsijos (VNE). Kadangi priepuoliai yra atsparūs gydymui, dažnai tenka vartoti keletą traukulių slopinančių preparatų. Visišką traukulių kontrolę pavyksta pasiekti retai, todėl rekomenduojama gydant vaistais nuo epilepsijos ir siekiant kuo geresnės priepuolių kontrolės vengti didelio šalutinio jų poveikio [1, 3]. Traukulius rekomenduojama gydyti valproatu, lamotriginu, vengti skirti karbamazepiną, fenitoiną ar vigabatriną, kurie gali pakenkti ligos eigai [3]. Mioklonijos – viena dažniausių priepuolių rūšių sergant NCL2, jos yra gydomos levetiracetamu, didelėmis piracetamo dozėmis, benzodiazepiniais. Ketogeninė dieta taip pat gali būti veiksminga gydant vaistams atsparius traukulius. Tačiau ją paskyrus reikia pacientą atidžiai stebėti dėl šalutinio dietos poveikio, komplikacijų, vertinti jos efektyvumą ir tikslingumą [1].

Motorikos sutrikimų gydymas

NCL2 sergantiems pacientams dažniausiai nustatoma distonija arba spastiškumas, ligai progresuojant taip pat išsivysto kontraktūros, skausmas judant. Šie sutrikimai dažniausiai diagnozuojami gydytojui atliekant apžiūrą arba tėvams pateikus vaizdo įra-

ša. Taikomas medikamentinis gydymas, siekiant mažinti judėjimo sutrikimų dažnumą ir sunkumą: (1) distonijos gydymas baklofenu, benzodiazepinais, klonidinu, tizanidinu, triheksifenidiliu; (2) spastiškumui gydyti pirmos eilės vaistas yra baklofenas, antros eilės – tizanidinas, taip pat galima skirti benzodiazepinus, vietines botulino toksino injekcijas. Iš nemedikamentinių priemonių taikoma fizioterapija, ergoterapija, pagalbinės priemonės – eisenos treniruokliai, pozicionavimo kėdutės, kaklo atramos ir kt. Šios priemonės padeda ilgiau išsaugoti paciento savarankiškumą, lėtina ligos ir jos komplikacijų progresavimą [1, 3].

Kalbos funkcija ir bendravimas

Trinkant pacientų pažintinei ir burnos motorikos funkcijoms, prastėja jų gebėjimas bendrauti. Rekomenduojama kuo anksčiau pradėti paciento burnos ir veido raumenų lavinimą, periodiškai vertinant gebėjimą kalbėti, kramtyti, ryti. Taip pat tikslinga pacientą mokyti gestų kalbos, kuri leistų išlaikyti bendravimo funkciją sutrikus kalbėjimui. Dėl trinkančios pažintinės funkcijos, norint pasiekti geresnių mokymo rezultatų, burnos ir veido raumenų lavinimo pratimus bei gestų kalbos mokymą rekomenduojama pradėti kuo jaunesniame amžiuje [1].

NCL2 sergantys pacientai dažnai patiria socialinę izoliaciją. Prastėjant jų motorinei, kalbos, regos funkcijoms, sumažėja galimybės bendrauti su kitais. Pacientas, pamokytas gestų kalbos, gali ilgiau išsaugoti gebėjimą reikšti savo mintis. Liga nepažeidžia klausos funkcijos, todėl ilgai išlaikoma paciento galimybė sąveikauti su aplinka. Rekomenduojama pacientui kuo ilgiau lankyti vaikų darželį ir mokyklą, kur jis galėtų bendrauti su bendraamžiais, mokyti prisitaikyti prie prastėjančių organizmo funkcijų [1].

Skausmo kontrolė

NCL2 sergantiems pacientams skausmas išsivysto ligai progresuojant. Jį sukelia įvairios priežastys – mioklonijos distonija, virškinamojo trakto, atamos judamojo aparato, šlapimo takų sutrikimai, odos pažeidimai. Siekiant sėkmingai malšinti skausmą, svarbu išsiaiškinti jo priežastį. Ligai pažengus ir esant pasunkėjusiam kontaktui su pacientu, skausmo lokalizaciją lengviau pastebi pacientą globojantis asmuo, taigi labai svarbu, ką jis mano apie skausmą sukeliančias priežastis. Skausmui gydyti naudojamos medika-

mentinės ir nemedikamentinės priemonės. Iš vaistų skiriami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, acetaminofenas, narkotiniai analgetikai, kiti vaistai (amitriptilinas, klonidinas, gabapentinas, pregabalinas). Efektyvios ir nemedikamentinės skausmo kontrolės priemonės, pavyzdžiui, šildymas, fizioterapija, pozicionavimo priemonės [1].

Virškinamasis traktas

NCL2 sergantys pacientai ir jų globėjai susiduria su šiomis virškinamojo trakto problemomis: (1) rijimo sutrikimais, (2) seilių kaupimusi, (3) nepakankama mityba, (4) maitinimo vamzdelių sukeliamomis bėdomis, (5) vidurių užkietėjimu [1].

Progresuojant ligai, rijimo funkcija palaipsniui blogėja, auga aspiracijos ir mitybos nepakankamumo rizika. Paciento globėjus tikslinga išmokyti atpažinti ankstyvus rijimo sutrikimo požymius – kosulį, springimą, pasunkėjusį kvėpavimą valgant. Sutrikus rijimui, seilės pradeda kauptis burnoje, ligonis pradeda seilėtis, sekretas susikaupia ir ryklėje. Siekiant išvengti aspiracijos, prastėjant rijimo funkcijai, reikia palaikyti burnos higieną, vartoti kukurūzų šilko arbatą, taikyti fizioterapiją, išsiurbti susikaupiančias išskyras. Pacientui seilėjantis padeda ir anticholinerginis gydymas: ipratropijaus bromidas, hioscino butilbromidas ar kt. Jie mažina seilių gamybą, tačiau ligonį reikia stebėti dėl galimo šalutinio poveikio – šlapimo susilaikymo, vidurių užkietėjimo, taip pat irzlumo, sutrikusios regos ir galvos skausmo. Galimos ir mažų dozių botulino toksino injekcijos į seilių liaukas, kurios sukelia mažiau sisteminių šalutinių reiškinių [1, 14].

Blogėjant rijimo funkcijai, blogėja ir organizmo aprūpinimas maistinėmis medžiagomis. Rekomenduojama ligonio globėjus išmokyti tinkamai jį maitinti – išlaikyti tinkamą maisto ir gėrimų konsistenciją, valgant pacientą sodinti padėtyje, kurioje patogiu nuryti, įvertinti, ar pacientas nurijo visą maistą. Ligai progresuojant ir pacientui pradėjus mažiau valgyti, rekomenduojama vartoti kaloringesnį maistą, maisto papildus. Nuolatos reikia vertinti rijimo funkciją ir aspiracijos riziką [1].

Išsivysčius didelei aspiracijos rizikai arba disfagijai, rekomenduojama pradėti maitinimą per nazogastrinę zondą. Istūmus zondą, pacientą ir toliau reikia vertinti dėl aspiracijos rizikos esant gastroezofaginiam refluiksui (GER). GER gydymui skiriami protonų siurblio inhibitoriai, o jų nepa-

kankant atliekama Nissen fundopli-kacija [1].

Dažna NCL2 ligos arba jos gydymo komplikacija yra ir vidurių užkietėjimas. Negydomas jis sukelia pilvo skausmus, gali paūminti traukulių priepuolius. Siekiant išvengti vidurių užkietėjimo, rekomenduojama vartoti pakankamai skysčių, skaidulinio maisto. Galimas ir farmakologinis gydymas skiriant išmatas minkštinančius, žarnyno motoriką gerinančius ar laisvinančius vaistus [1].

Kvėpavimo takų apsauga

Esant vėlesnėms NCL2 stadijoms, kvėpavimo funkcijos sutrikimai kelia pavojų gyvybei. Siekiant apsaugoti pacientus nuo infekcinių ligų, rekomenduojama juos ir kitus šeimos narius skiepyti vakcinomis nuo pneumokokinės infekcijos ir gripo, taip pat neleisti kauptis sekretui kvėpavimo takuose – naudoti mukolitikus, plaučių vibracinę masażą, kosulio asistentus. Kvėpavimui palengvinti galima skirti bronchų plečiamuosius vaistus, o progresuojant kvėpavimo funkcijos nepakankamumui – deguonies terapiją [1].

Miego sutrikimai

L. Lehwald nustatė, jog 93,8 % NCL2 pacientų pasireiškia miego sutrikimai – sunkumai užmigti, pakitusi miego trukmė, nubudimas naktį, parasomnijos, kvėpavimo sutrikimas miegant, mieguistumas dieną [15]. Dažniausia pacientų patiriama problema – sunkumas užmigti. Rekomenduojami nefarmakologiniai miego sutrikimų gydymo metodai – miego higienos palaikymas, masažas, kvapų terapija, muzika ar skaitymas prieš miegą. Jei nefarmakologinių gydymo priemonių nepakanka, galima skirti gydymą melatoninu, cholario hidratu, klonidinu ar pregabalinu [1, 15]. Dažnai šioms pacientams pasitaiko ir kvėpavimo sutrikimas miegant. Rekomenduojama atlikti polisomnografiją visiems, kurie turi miego sutrikimų ir miegodami knarkia [15]. Nustačius kvėpavimo sutrikimą vaikams, rekomenduojama atlikti laipsnišką gydymą ir po kiekvieno gydymo etapo vertinti, ar kvėpavimo funkcija pagerėjo. Taikomos šios priemonės: (1) svorio mažinimas turint antsvorio, (2) inhaluojamieji gliukokortikoidai ir (ar) geriamasis montelukastas, (3) adenotonzilektomija, (4) ortodontinės priemonės, (5) nenutrūkstama teigiamo kvėpavimo takų slėgio ventiliacija arba neinvazinė teigiamo slėgio ventiliacija, (6) veido ir kaukolės kaulų chirurgija, (7) tracheostomija [16].

Elgesio sutrikimų kontrolė

NCL2 sergantys pacientai dažnai patiria nerimą, susijaudinimą. Skausmas ar miego sutrikimai paaštrina šiuos simptomus. Norint juos sušvelninti, rekomenduojama įvardyti nerimą ar susijaudinimą keliančių dirgiklius (situacijas, aplinką ar žmones) ir jų vengti. Ligai progresuojant siūloma daugiau dėmesio skirti aplinkos ir lūkesčių keitimui, o ne vaiko perauklėjimui. Galima ir psichologo priežiūra ar psichiatro konsultacija dėl medikamentinio gydymo, tačiau rekomenduojama vengti neuroleptikų dėl jų sukeliamo šalutinio poveikio [1].

Pagalba šeimai

NCL2 paveikia ne vien sergantį asmenį, bet ir visą jo šeimą. Pranešant pacientą globėjams apie NCL2 diagnozę, rekomenduojama juos informuoti apie ligą bei galimas pagalbos priemones, atsakyti į visus iškilusius klausimus. Siūloma supažindinti su retų ligų ar NCL2 pacientų asociacijomis, kur būtų galima sulaukti kitų šeimų paramos. Taip pat tikslinga stebėti ir globėjų fizinę ir psichinę sveikatą slaugy-

mo metu. Tėvams turint ar planuojant susilaukti daugiau vaikų, tikslinga ir genetiko konsultacija dėl ligos rizikos paciento sibsams [1].

Miršančiojo priežiūra

Prastėjant organizmo kompensacinėms galimybėms, svarbu užtikrinti kuo geresnę paciento gyvenimo kokybę. Svarbiausia šiam tikslui pasiekti yra tinkama skausmo kontrolė. Dažniausiai skiriami raminamieji vaistai ar opioidiniai analgetikai. Sutrikus kvėpavimo funkcijai reikalinga nuolatinė deguonies terapija, anticholinerginiai vaistai. Pragulų prevencijai tikslingas dažnas paciento vartymas, pozicionavimo priemonės, odos priežiūra. Taip pat gali sutrikti ir žarnyno absorbcija. Paciento šeimai reikia informuoti apie slaugos galimybes namuose ar slaugos ligoninėje, taip pat jiems turėtų būti pasiūlyta psichosocialinė parama [1].

IŠVADOS

Antro tipo neuronų ceroidinė lipofuscinozė yra ankstyvoje vaikystėje pasireiškianti neurodegeneracinė liga. Pa-

grindiniai šios ligos simptomai – traukuliai ir (ar) ataksija, motorinės raidos, kalbos raidos, pažintinių funkcijų blogėjimas, aklumas. Pirmieji simptomai pastebimi nuo 2–4 metų amžiaus, tačiau liga retai diagnozuojama iškart. NCL2 diagnostikos auksinis standartas – sumažėjusio TPP1 fermento aktyvumo ir *CLN2* geno mutacijos abiejuose aleliuose nustatymas. Kiti diagnostiniai tyrimai, esant klinikiniam ligos simptomams, padedantys įtarti NCL2, yra EEG, odos biopsijos, oftalmoskopija, galvos smegenų MRT. Atsiradus specifiniam NCL2 gydymui pakaitine fermentų terapija, leidžiančia ilgiau išsaugoti esamas organizmo funkcijas, reikia kuo anksčiau diagnozuoti ligą ir pradėti gydymą. Progresuojant ligai svarbu gydyti ir ligos simptomus – adekvačiai kontroliuoti traukulius, gydyti motorikos sutrikimus, išsaugoti kalbos ir bendravimo funkcijas, valdyti skausmą, apsaugoti virškinamąjį traktą ir kvėpavimo takus, užtikrinti miego kokybę, kontroliuoti elgesio sutrikimus, teikti pagalbą paciento šeimai, palai-kyti miršančiojo gyvenimo kokybę. ♦

Gauta: 2018 02 15
Priimta spaudai: 2018 03 12

Summary

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSIS TYPE 2: LITERATURE REVIEW

Viktoras Sutkus, Asta Judickienė, Rūta Praninskienė, Rimantė Čerkauskienė

Neuronal ceroid lipofuscinosis is a group of rare hereditary diseases with an incidence rate of 0.15 in 100 000 to 9 in 100 000. The disease is caused by mutations in *CLN* genes, which code various proteins – lysosomal enzymes, transmembrane lysosomal proteins, endoplasmic reticulum proteins, potassium, chloride channels in lysosomes and ATPase. Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 is caused by a mutation in *CLN2* gene, coding tripeptidyl-peptidase 1. This mutation reduces the concentration of the enzyme resulting in accumulation of lipo-

pigment in lysosomes. The disease damages mainly cerebrum and cerebellum. The disease manifests in second – fourth year of life. Main symptoms of the disease are seizures and/or ataxia, worsening of motor, language and cognitive functions and blindness. The gold standard for diagnostics of neuronal lipofuscinosis type 2 is identification of reduced tripeptidyl-peptidase 1 activity and *CLN2* mutation in both alleles of the gene. The disease can also be suspected by discovering photoparoxysmal response to photostimulation in electroencephalogram, intracellular deposits in skin

biopsy demonstrated by electron microscopy, retinal degeneration observed during ophthalmoscopy and cerebellar atrophy and hyperintense signal in posterior white matter in brain magnetic resonance tomography. Early diagnosis of the disease allows timely treatment with enzyme replacement therapy – cerliponase alpha, slowing progression of the disease. Symptomatic treatment is also important – adequate control of seizures, treatment of motor dysfunction, preservation of speech and communication, pain control, protection of gastrointestinal tract and respiratory system, maintenance of sleep quality, treatment of behavior disorders, family support and quality of life support at the end of life.

Keywords: neuronal ceroid lipofuscinosis type 2, Jansky–Bielschowsky disease, rare diseases, diagnostics, specific treatment, symptomatic treatment.

LITERATŪRA

- Williams RE, Adams HR, Blohm M, Cohen-Pfeffer JL, de los Reyes E, Denecke J, et al. Management strategies for CLN2 disease. *Pediatr Neurol* 2017; 69: 102–12.
- Anderson GW, Goebel HH, Simonati A. Human pathology in NCL. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease* 2013; 1832(11): 1807–26.
- Schulz A, Kohlschütter A, Mink J, Simonati A, Williams R. NCL diseases – clinical perspectives. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832(11): 1801–6.
- Jalanko A, Bräulke T. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793(4): 697–709.
- Warrier V, Vieira M, Mole SE. Genetic basis and phenotypic correlations of the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832(11): 1827–30.
- Kopan S, Sivasubramanian U, Warburton MJ. The lysosomal degradation of neuromedin B is dependent on tripeptidyl peptidase-I: evidence for the impairment of neuropeptide degradation in late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 319(1): 58–65.
- Cárcel-Trullols J, Kovács AD, Pearce DA. Cell biology of the NCL proteins: what they do and don't do. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852(10): 2242–55.
- Steinfeld R, Heim P, von Gregory H, Meyer K, Ullrich K, Goebel HH, et al.

- Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am J Med Genet* 2002; 112(4): 347–54.
9. Fietz M, Al-Sayed M, Burke D, Cohen-Pfeffer J, Cooper JD, Dvořáková L, et al. Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): Expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis. *Mol Genet Metab* 2016; 119(1): 160–7.
10. Giugliani R, Fietz M, Al-Sayed M, Burke D, Cohen-Pfeffer J, Cooper JD, et al. Expert recommendations for the laboratory diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): diagnostic algorithm and best practice guidelines for a timely diagnosis. *Molecular Genetics and Metabolism* 2016; 117(2): S61.
11. Mole SE. NCL Mutation and patient database [atnaujinta 2017-11-13, cituojama 2018-02-09]. Internetinė prieiga: www.ucl.ac.uk/ncl/mutation
12. Specchio N, Bellusci M, Pietrafusa N, Trivisano M, Palma L, Vigeveno F. Photosensitivity is an early marker of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease. *Epilepsia* 2017; 58(8): 1380–8.
13. European Medicines Agency. Cerliponase alfa (Brineura): summary of product characteristics [cituojama 2018-02-09]. Internetinė prieiga: ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170530137963/anx_137963_en.pdf
14. Restivo DA, Panebianco M, Casabona A, Lanza S, Marchese-Ragona R, Patti F, et al. Botulinum toxin A for sialorrhoea associated with neurological disorders: evaluation of the relationship between effect of treatment and the number of glands treated. *Toxins (Basel)* 2018; 10(2): 55.
15. Lehwald LM, Pappa R, Steward S, de Los Reyes E. Neuronal ceroid lipofuscinosis and associated sleep abnormalities. *Pediatr Neurol* 2016; 59: 30–5.
16. Kaditis AG, Alvarez ML, Boudewyns A, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2–18 year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016; 47(1): 69–94.