

Encefalopatie postępujące wieku dziecięcego uwarunkowane genetycznie

Wczesnodziecięca ceroidolipofuscynoz (NCL)

Dr n. med. Tomasz Kmieć

Klinika Neurologii i Epileptologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
Warszawa Międzyzlesie, Aleja Dzieci Polskich 20
t.kmiec@czd.pl, tel. 022-815 74 05

Postępujące encefalopatie polegają na utracie uprzednio nabytych funkcji ruchowych i zdolności intelektualnych, do których dołączają się nieprawidłowe objawy neurologiczne ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Większość chorób jest uwarunkowana genetycznie, co decyduje o wieku zachorowania i ekspresji klinicznej. W zależności od rodzaju choroby neurometabolicznej objawy mogą pojawiać się w różnym wieku dziecka. Część chorób ujawnia się w okresie niemowlęcym do 2 roku życia, część w okresie wczesnodziecięcym poniżej 5 r.ż. lub w okresie młodzieńczym i w okresie dojrzewania pomiędzy 5 a 15 rokiem życia.

Objawy najczęściej występują w różnych, ale stałych kombinacjach i sekwencjach pojawiania się. Do objawów, które mogą sugerować klinicyście postępującą encefalopatię należą: narastające zaburzenia zachowania, zahamowanie i cofanie się w rozwoju psychoruchowym z zanikiem wcześniej nabytych czynności, stopniowa utrata kontaktu z otoczeniem, pogorszenie słuchu i wzroku, wystąpienie napadów padaczkowych, mioklonii, ataksji, zaburzenia chodu, niedowładów spastycznych i wiotkich, hiperkinez, dystonii, drżenia, zmian naczyniowych i zwyrodnieniowych siatkówki, hepatosplenomegalii, wad kośćca, zmian skórnych i zmian w narządach wewnętrznych.

Czterema głównymi kryteriami klinicznymi stanowiącymi podstawę do rozpoznania dziedzicznej choroby zwyrodnieniowej układu nerwowego lub choroby metabolicznej są: występowanie rodzinne, postępujące zahamowanie i regres w rozwoju psychoruchowym, stopniowy zanik czynności ośrodkowego układu nerwowego, pojawienie się i narastanie w czasie choroby widocznych trwałych objawów neurologicznych oraz brak poprawy po stosowanym leczeniu farmakologicznym.

Gdy powyższe kryteria kliniczne zostaną spełnione to rozpoznanie postępującej encefalopatii staje się pewne.

Najważniejszymi objawami encefalopatii postępującej wieku wczesnodziecięcego (2-5lat) są: 1. narastające trudności w chodzeniu w zależności od stopnia uszkodzenia układu nerwowego, 2. ataksja, niepewny chód lub ruchy mimowolne kończyn, sugerujące uszkodzenie mózdzku, zwojów podstawy mózgu osobno lub w kombinacji, 3. mioklonie zamiarowe często związane z padaczką i ataksją, 4. przemijające epizody ostrej senności, stuporu lub śpiączki, 5. narastające upośledzenie umysłowe i pogorszenie funkcji poznawczych, 6. objawy okulistyczne: zwyrodnienie

barwnikowe siatkówki, zanik naczyń siatkówki, zmętnienie rogówki, zaburzenia ruchu gałek ocznych.

Encefalopatie postępujące powyżej 5 roku życia mają znacznie wolniejszą dynamikę narastania wymienionych wyżej objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Objawy związane z jedną ze struktur mózgu mogą być początkowo izolowane, ale w miarę upływu czasu wyłania się jednak pełny zespół neurologiczny. Napad padaczkowy, uogólnione zaburzenia czynności umysłowych, trudności szkolne, zaburzenia zachowania mogą wskazywać na istnienie postępującej encefalopatii. Dużym problemem diagnostycznym w wielu chorobach neurometabolicznych uwarunkowanych genetycznie jest różnorodność ekspresji objawów neurologicznych nawet w danej jednostce chorobowej, co zależy prawdopodobnie od rodzaju mutacji i poziomu aktywności odpowiedniego produkowanego enzymu tkankowego.

Postępujące encefalopatie wieku rozwojowego, które manifestują się zaburzeniami funkcji poszczególnych struktur układu nerwowego tworząc pewne kliniczne zespoły neurologiczne, mogą ułatwiać wybór i zastosowanie odpowiednich badań diagnostycznych dla precyzyjnego i trafnego ustalenia rozpoznania.

Do podstawowych badań mogących potwierdzać istnienie encefalopatii postępującej należą:

1. badanie w lampie szczelinowej rogówki i soczewki
2. RTG kośćca
3. badanie płynu mózgowo-rdzeniowego: białko, kwas mlekowy, glukoza
4. badanie limfocytów na obecność wtrętów
5. badanie GCMS chromatograficzne moczu: kwasy organiczne, aminokwasy, muko i oligosacharydy; TANDEM, aktywność biotynidazy w suchej kropli krwi
6. badanie VLCFA we krwi
7. USG głowy, narządów jamy brzusznej, ECHO serca
8. Badania neuroobrazowe: TK i MR głowy
9. Badanie kariotypu

Do badań specjalistycznych, po dalszej dokładnej ocenie klinicznej pacjenta, należą m.in.:

1. Badanie szybkości przewodzenia nerwowo-mięśniowego
2. Badanie potencjałów wywołanych wzrokowych, słuchowych i czuciowych

3. Badanie elektroretinograficzne
4. Badanie enzymów lizosomalnych w leukocytach i fibroblastach
5. Badanie izoform ferrytyny w surowicy
6. Badanie neurotransmiterów w płynie mózgowo-rdzeniowym
7. Badanie poziomu ceruloplazminy we krwi i miedzi w DZ moczu
8. Badanie molekularne m.in: choroba Huntingtona, Friedreicha, NBIA, SCA, SMA, Dystonie uogólnione 1, 5, 11. i inne.

Do najczęstszych postępujących encefalopatii u dzieci i młodzieży należą wczesnodziecięca neuronalna ceroidolipofuscynoza, encefalopatia postępująca z odkładaniem się żelaza w mózgu – NBIA (dawniej zespół Hallervordena-Spatza), adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X. Wszystkie wymienione są uwarunkowane genetycznie, mają szybki i ciężki przebieg kliniczny, kończą się niepomyślnie. Do chwili obecnej nie znaleziono dla żadnej z nich skutecznego sposobu leczenia przyczynowego.

Niezbędna jest dla tych dzieci stała, fachowa, specjalistyczna domowa opieka medyczna z pełnym wyposażeniem anestezyjologicznym prowadzona przez doskonale wyszkolony zespół pielęgniarsko-lekarski.

Bardzo ważnym wydaje się położenie nacisku na jak najszybszy rozwój sieci specjalistów z różnych dziedzin medycyny, pediatrii i organizacji, którego celem byłoby dzielenie się najnowszą wiedzą medyczną, co mogłoby zapewnić optymalną opiekę dla tych dzieci i ich rodzin.

Konieczna jest specjalistyczna opieka w domu, szczególnie w zaawansowanym stadium choroby niezbędna jest pomoc fachowa, którą może zapewnić obecnie tylko hospicjum.

Należy jednak nauczyć rodziców prawidłowego karmienia, postępowania w napadach niepokoju psychoruchowego, kontroli funkcji pęcherza i przewodu pokarmowego (wypróżnienia, zaparcia), zmniejszania ślinienia i zalegania w drogach oddechowych, stosowania prawidłowego ułożenia i zmiany pozycji ciała dziecka, umiętętnego stosowania środków przeciwbólowych, nasennych, obniżających napięcie mięśniowe, podawania leków przeciwpadaczkowych stałych i przerywających napady padaczkowe.

Niezbędne jest wyposażenie aparaturowe domu celem prawidłowo prowadzonej opieki pielęgnacyjnej w domu chorego dziecka.

Należy przeprowadzić adaptację mieszkania, zainstalować specjalne podnośniki, bieżnie, wyposażać w specjalistyczne, zaadaptowane łóżka szpitalne, w nawilżacze drobnocząsteczkowe, dobrej jakości urządzenia odsysające. U dzieci z trudnościami w karmieniu i przyjmowaniu pokarmów stałych i płynnych niezbędne jest chirurgiczne założenie gastrostomii i przeszkolenie w jej używaniu i pielęgnacji.

Konieczny jest stały dostęp do opieki specjalistów i wszystkich badań kontrolnych.

Pomocne dla rodziców chorych dzieci są wymiana doświadczeń i zorganizowanie specjalistycznych grup wsparcia społecznego.

Grupa wsparcia powinna zabezpieczyć wielospecjalistyczną pomoc i poprawić integrację rodziców i działających specjalistów w pielęgnacji chorych dzieci. Należałoby organizować kilka razy w roku spotkania wszystkich zainteresowanych. Doskonalić kliniczne wytyczne i standardy

opieki domowej, rozwiązywać trudne problemy kliniczne, poprawiać zrozumienie między fachowcami oraz dalej prowadzić i angażować się w zadania badawcze.

Wymienione postępujące encefalopatie dotyczą trzech podstawowych struktur anatomicznych mózgowia. We wczesnodziecięcej neuronalnej ceroidolipofuscynozie proces choroby zajmuje neurony, a więc korę mózgu i mózdzku i należy do polioencefalopatii. W encefalopatii postępującej z odkładaniem żelaza w mózgu zajęte chorobowo są zwoje podkorowe (gałka błada) i należy ona do korencefalopatii. Natomiast w adrenoleukodystrofii sprzężonej z chromosomem X dochodzi do trwałego uszkodzenia istoty białej mózgu i umieszczona jest w grupie leukoencefalopatii.

Obserwowane zespoły objawów neurologicznych dokładnie odpowiadają zaburzeniom zajętych procesem chorobowym (metabolicznym) struktur mózgowia.

Poniżej zostaną szczegółowo omówione wymienione trzy najczęściej występujące encefalopatie postępujące o niepomyślnym rokowaniu.

Wczesnodziecięca ceroidolipofuscynoza (NCL)

Wstęp

Wczesnodziecięca ceroidolipofuscynoza, zwana wczesniej chorobą Janskiego-Bielszowskiego, należy do heterogennej grupy chorób określanych nazwą neuronalnych ceroidolipofuscynoz lub też chorobą Battena. Są one lizosomalnymi chorobami spichrzeniowymi z autosomalnym recesywnym sposobem dziedziczenia. Charakterystycznym objawem jest nagromadzenie się materiału spichrzeniowego o właściwościach lipofuscyny i ceroidu w neuronach i wszystkich innych komórkach organizmu.

Do chwili obecnej udało się znaleźć mutacje dziewięciu postaci tej choroby w badaniach molekularnych. U większości odkryto także produkty genu w postaci deficytowych enzymów lizosomalnych, których niedobór powoduje wystąpienie danej postaci ceroidolipofuscynozy.

Omawiane schorzenie należy do jednej z najczęstszych postępujących neurometabolicznych encefalopatii u dzieci w Polsce i na świecie. Częstość występowania jest zbliżona do takich chorób jak mukopolisacharydozy, stwardnienie guzowate, rdzeniowy zanik mięśni, zespół ataksja teleangiektazja (zespół Louis-Bar).

Do chwili obecnej rozpoznano prawdopodobnie w naszym kraju ponad 120 przypadków wczesnodziecięcej ceroidolipofuscynozy. Inne częstsze postacie ceroidolipofuscynozy jak niemowlęca, młodzieńcza nie występują w Polsce, albo są to przypadki sporadyczne.

Po raz pierwszy Janski i Bielszowski w latach 1908 i 1913 opisali przypadki wczesnodziecięcej ceroidolipofuscynozy. Przebadali rodziny z kilkoma chorymi dziećmi, najprawdopodobniej z postacią wczesnodziecięcą ceroidolipofuscynozy o ostrym przebiegu klinicznym.

Zeman i Dyken w 1969 r. po raz pierwszy w literaturze medycznej użyli nazwy „neuronalne ceroidolipofuscynozy” dla tej oddzielnej grupy zespołów klinicznych, umiejscawiając w ówczesnej heterogennej grupie chorób przebiegających z idiotyzmem i ze ślepotą (*idiotia amaurotica familiaris* – choroba Taya-Sachsa spowodowana brakiem aktywności enzymu lizosomalnego heksozaminidazy A jest zaliczana do gangliozydoz typu GM2).

W 1970 r. sklasyfikowano poszczególne postacie ceroidolipofuscynozy na podstawie stwierdzanych obrazu

klinicznego i zmian ultrastrukturalnych. Podział grupy ceroidolipofuscynozy obejmował tylko 4 znane główne postaci, przy czym brano pod uwagę wiek zachorowania, przebieg kliniczny, uzyskane wyniki badań neurologicznych, neurofizjologicznych ultraskrukuralnych:

1. postać niemowlęca CLN1 (INCL – *infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis*, choroba Santavuori-Haltia);
2. postać wczesnodziecięca, poniemowlęca – klasyczna CLN2 (LINCL – *late infantile ceroid lipofuscinosis*, ch. Janskiego-Bielszowskiego);
3. postać młodzieńcza CLN3 (JNCL – *juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis*, ch. Batten);
4. postać dorosłych CLN4 (ch. Kufsa).

Trzy główne postaci ceroidolipofuscynozy dotyczą wieku dziecięcego i ocenia się, że schorzenie to stanowi grupę najczęstszej neurometabolicznej genetycznie uwarunkowanej choroby lizosomalnej u dzieci. Obecnie uzupełniana klasyfikacja obejmuje dziewięć odmian tej choroby występujących sporadycznie.

Obraz kliniczny wczesnodziecięcej ceroidolipofuscynozy

Choroba ta, to postępująca encefalopatia charakteryzująca się wystąpieniem objawów między 2 a 4 rokiem życia. Początkowo pierwszym objawem choroby może być niepokój psychoruchowy, natomiast głównymi wczesnymi objawami są napady padaczkowe o różnej morfologii, przeważnie są to napady uogólnione toniczno-kloniczne lub napady częściowe złożone lub atoniczne. Dalej stwierdza się stopniowo pogłębiające się zahamowanie rozwoju psychoruchowego, postępującą ataksję i prawie stałe i nasilające się mioklonie. Dzieci przestają samodzielnie chodzić w wieku 4 do 6 lat. Pojawiają się nagle zaburzenia widzenia prowadzące szybko do niedowidzenia i ślepoty około 6 roku życia. W obrazie klinicznym dominuje padaczka oporna na leczenie farmakologiczne o typie napadów miokloniczno-atonicznych mogących odpowiadać zespołowi Lennox-Gastaut. Zgon chorych na tę chorobę dzieci ma miejsce najczęściej między 6 a 12 r.ż.

Obraz kliniczny

Przebieg kliniczny wszystkich postaci ceroidolipofuscynozy jest w zasadzie podobny, gdyż zawsze obserwuje się zahamowanie i cofanie w rozwoju psychoruchowym, napady padaczkowe o różnej morfologii, zubożenie i zanik mowy, zaburzenia widzenia i ślepotę, ataksję i narastające zaburzenia chodu, mioklonie, szybkie pogarszanie wszystkich funkcji ośrodkowego układu nerwowego, aż do odkorowania i ogólnego wyniszczenia, a po kilku latach trwania choroby do zgonu. Przy bardzo wnikliwej ocenie i analizie obrazu klinicznego, a także znajomości tej choroby, można wyróżnić typowe, główne objawy, które nasuwają wstępne rozpoznanie klasycznej wczesnodziecięcej ceroidolipofuscynozy.

Badania pomocnicze

Celem potwierdzenia rozpoznania należy dokonać wyboru odpowiednich badań pomocniczych, które obejmują w tej chorobie wszystkie najważniejsze badania ośrodkowego układu nerwowego.

Z uwagi na zajęcie procesem chorobowym ośrodkowego układu nerwowego konieczne jest zastosowanie

nowoczesnych i czułych badań neurofizjologicznych jak EEG (elektroencefalogram), ERG (elektroretinogram), a także badań neuroobrazowych: osiowa tomografia komputerowa mózgu (TK), rezonans magnetyczny (RM).

Bardzo pomocnym i ważnym jest badanie oftalmoskopowe dna oka już na początku trwania choroby, gdzie często znajduje się zwężenia naczyń tętniczych siatkówki.

Kolejnym badaniem decydującym o potwierdzeniu rozpoznania – do czasu kiedy nie znano jeszcze enzymu lizosomalnego TPP1, którego deficyt powoduje wystąpienie choroby – było badanie ultrastrukturalne wycinka spojówki lub skóry w celu znalezienia nagromadzonego nieprawidłowo materiału spichrzeniowego ceroidolipofuscyny pod postacią ciałek skrętoliniijnych (*curvilinear bodies*).

Badanie elektroencefalograficzne (EEG)

Czułym badaniem mającym znaczenie we wczesnym rozpoznaniu choroby może być badanie EEG, co stwierdzili w swoich doniesieniach Harden i Pampiglione w 1973 i 1977 r. Także uzyskane wyniki badań EEG dzieci z tą chorobą w Klinice Neurologii CZD wykazały, że zapis EEG wykazywał bardzo podobne zmiany na początku choroby pod postacią wysokonapięciowej czynności wolnej z licznymi zmianami napadowymi i wyładowaniami pod postacią nietypowych zespołów iglica – fala wolna i fala ostra – fala wolna, zawsze na tle zmian ogólnomózgowych. W kolejnych badaniach EEG wykonywanych w ciągu kilku lat trwania choroby u chorych dzieci, obserwowano stopniowe obniżanie się amplitudy wszystkich grafoelementów czynności mózgu, aż do wystąpienia zapisu izoelektrycznego. Opiswane zmiany w zapisie EEG w przypadkach wczesnodziecięcej ceroidolipofuscynozy, łącznie z ich ewolucją w czasie trwania choroby są dość typowe i w zasadzie nie występują w podobny sposób w żadnej innej neurolipidozie.

Dość typowym częstym objawem w zapisie EEG u większości chorych dzieci były pojedyncze iglice o amplitudzie dochodzącej do 500 μV , wielofazowe, głównie w tylnych częściach mózgu, występujące przeważnie po fotostymulacji o wolnej częstotliwości 1-5 Hz.

Najbardziej typowe wydają się być zmiany EEG w postaci wczesnodziecięcej, klasycznej ceroidolipofuscynozy.

Wszystkie zapisy EEG u dzieci w materiale naszej kliniki wykazywały dezorganizację czynności podstawowej, polegającej na bezładnym występowaniu fal wolnych o różnej częstotliwości, amplitudzie i morfologii przy słabo zaznaczonej lub nieobecnej czynności alfa. W początkowym stadium choroby dominowały fale theta i delta, wysokonapięciowe, polimorficzne, na tle których rejestrowano ponadto fale ostre, iglice lub wieloiglice, wolne iglice w postaci napadowych wyładowań symetrycznych i synchronicznych o amplitudzie od 200 μV do 500 μV . W kolejnym, trzecim stadium choroby, po 2-3 latach, w zapisach EEG występuje wyraźne obniżenie amplitudy wszystkich stwierdzanych w zapisie wyjściowym grafoelementów EEG poniżej 200 μV . U dzieci powyżej 6 r.ż. uzyskano zapis niskonapięciowy EEG. Obserwowana ewolucja zmian w EEG przemawiać może za ubytkiem neuronów i w konsekwencji wystąpieniem niskonapięciowego zapisu EEG.

Wykazano korelację pomiędzy ewolucją zmian w zapisach EEG, szybko narastającymi objawami uszkodzenia OUN z towarzyszącymi im typowymi objawami klinicznymi.

Badanie elektretinograficzne (ERG)

Badanie ERG zapisujące odpowiedzi na bodźce świetlne siatkówki okazało się czułym wskaźnikiem dla postępujących zmian metabolicznych w czopkach i pręcikach siatkówki. U wszystkich dzieci z omawianą postacią ceroidolipofuscynozy już w najwcześniejszej bezobjawowej fazie tej postępującej choroby stwierdza się zmiany patologiczne pod postacią początkowo zapisu resztkowego, który po kilku latach trwania choroby ulega pełnemu wygaszeniu (uszkodzenie czopków i pręcików). Także badanie potencjałów wywołanych wzrokowych i czuciowych może wykazywać nieprawidłowo wysoką amplitudę już na początku choroby. Wykonywane badanie ERG u naszych pacjentów wykazywało opisywane powyżej zmiany w siatkówce.

Badanie oftalmoskopowe dna oka

Zmiany na dnie oczu polegają na częściowym lub całkowitym zaniku nerwu wzrokowego u dzieci w wieku 4-6 lat. Najważniejszym klinicznie objawem okulistycznym, tzw. „perłą diagnostyczną”, są postępujące zmiany naczyń siatkówki pod postacią zwężenia i stopniowego zaniku naczyń obwodowych początkowo tętnicznych, później żylnych, a następnie całkowitego zaniku naczyń siatkówki. Wyżej opisanym zmianom naczyniowym najczęściej towarzyszą zmiany barwnikowe siatkówki o typie drobnoziarnistych przegrupowań barwnika od subtelnego do bardziej wyraźnych, względnie zmian o typie „pieprzu”.

Badania neuroobrazowe (TK/MR mózgu)

U wszystkich badanych dzieci tomografia komputerowa, a dokładniej rezonans magnetyczny, wykazują znacznego stopnia nasilone zaniki kory mózdzku i robaka mózdzku oraz kory mózgu z poszerzeniem układu komorowego. Znaczny postęp zmian zanikowych mózgowia uwidoczniły w badaniach neuroobrazowych przeważnie prowadził zwykle do wcześniejszego zgonu w wieku 6-10 lat.

Badanie ultrastrukturalne spojówki

Do chwili znalezienia i oceny aktywności enzymu lizosomalnego TPP1 (2001) decydującym o ostatecznym rozpoznaniu wczesnodziecięcej ceroidolipofuscynozy było badanie ultrastrukturalne wycinka spojówki, skóry, mięśnia, nerwu, jelita grubego oraz fibroblastów.

Na podstawie badań przeprowadzonych u dzieci z rozpoznaną wczesnodziecięcą ceroidolipofuscynozą stwierdzono w badaniu ultramikroskopowym wycinków występowanie typowych i stałych złogów ceroidu i lipofuscyny, gromadzących się w lizosomach o średnicy 2-8 mikronów, często otoczonych pojedynczą błoną w postaci ciałek skrętolinijnych, niezależnie od wieku badanego dziecka. Obserwowane w mikroskopie elektronowym ciała skrętolinijne były zawsze identyczne we wszystkich rodzajach pobieranych do badania wycinkach. W spojówce występowały najliczniej w śródbłonku naczyń włosowatych, w fibroblastach, a pojedynczo także w aksonach neuronów i w nabłonku.

Analiza objawów klinicznych i przebieg choroby

Analizowane objawy kliniczne u dzieci z klasyczną

NCL, ich rodzaj, kolejność i wiek występowania, ewolucja i szybkość ich narastania wykazują dużą jednorodność i jednoczasowość.

Padaczka

Pierwszym zmiennym objawem klinicznym jest napad padaczkowy o charakterze napadu uogólnionego toniczno-klonicznego, rzadziej połowicznego lub miokloniczno-atonicznego, w wieku 3 lat. Powyżej 4 r.ż. u dzieci występują głównie napady o typie miokloniczno-atonicznym i często rozpoznaje się zespół padaczkowy Lennox-Gastaut oporny na leki. Morfologia napadów padaczkowych ulega zmianie w czasie rozwoju choroby. W okresie kolejnych kilkunastu miesięcy obserwuje się stałe klinicznie napady miokloniczne, które stają się jedynym typem napadów u dzieci powyżej 7 roku życia. U żadnego dziecka nie obserwuje się wyraźnej poprawy i zmniejszenia liczby napadów, mimo stosowanego leczenia przeciwpadaczkowego.

Zahamowanie rozwoju psychoruchowego

Następnym jednoczasowym głównym objawem klinicznym jest zahamowanie rozwoju psychoruchowego, poprzedzone zawsze mieszanymi zaburzeniami emocjonalnymi o różnym stopniu nasilenia w wieku 2-3 lat. Zaburzenia procesów emocjonalnych w 1 i 2 r.ż. to nadpobudliwość psychoruchowa, osłabienie kontroli emocji, łatwa drażliwość i wybuchy złości.

Opisane powyżej objawy nadpobudliwości psychoruchowej wiążą się wyraźnie z obserwowanym przez najbliższe otoczenie i rodziców zahamowaniem rozwoju psychoruchowego i umysłowego o tak szybkim przebiegu, że można je określić ostrą psychodegradacją. Stopniowo dochodzi do pełnego zaniku prawidłowo wcześniej rozwiniętej mowy u wszystkich dzieci w wieku 4-5 lat.

Ataksja

Kolejnym objawem choroby, pojawiającym się w wieku 3-4 lat, jest ataksja, polegająca na niezdolności ruchowej i zaburzeniach równowagi. Ten dość widoczny objaw kliniczny maskowany jest często miokloniami i zespołem piramidowym. Z własnych obserwacji badanej grupy dzieci wynika, że w wieku 4-5 lat żadne z nich nie potrafiło już samodzielnie chodzić, przy czym zaburzenia równowagi nasilały się zawsze w pozycji stojącej i siedzącej.

Klinicznie stwierdzano u dzieci zespół miokloniczno-astatyczny z ataksją i zaburzeniami chodu, który znacznie upośledzał motorycznie dziecko.

Zaburzenia widzenia i ślepotą

Bardzo ważnym i szybko rozwijającym się objawem klinicznym są zaburzenia widzenia w miarę upływu czasu, prowadzące do ślepoty, która w ewidentny sposób jeszcze bardziej upośledza psychoruchowo dziecko. W grupie badanych dzieci w naszej klinice zaburzenia widzenia występowały w wieku 3, 5-5, 5 lat, a ślepotą rozpoznawana była w wieku 5-6 lat.

Z dokładnych obserwacji wynika, że z uwagi na narastające zaburzenia wzrokowe, u dzieci występowały trudności w nawiązywaniu kontaktów społecznych, negatywizm

i wycofywanie się z kontaktów z rówieśnikami, co łącznie z postępującym zanikiem mowy przypominało cechy zachowań autystycznych.

U wszystkich dzieci z NCL opisywane zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego:

zahamowanie rozwoju psychoruchowego, napady padaczkowe, ataksja, mioklonie, zanik mowy, zaburzenia widzenia, zanik funkcji chodu wystąpiły w okresie 1 do 1,5 roku od pojawienia się pierwszych objawów choroby.

W dalszym etapie postępu choroby zanikał kontakt słowno-emocjonalny, wzrokowy, pojawiały się trudności w karmieniu i we wchłanianiu o czym może świadczyć znaczny ubytek masy ciała, uogólnione zaniki mięśniowe i wyniszczenie somatyczne. Powoli dochodziło do stanu odkorowania w wieku 6-8 lat, a zgon występował w 6-10 roku życia.

Objawy w badaniu neurologicznym

Badaniem neurologicznym przed ukończeniem 4 r. ż. stwierdza się zwykle obniżenie napięcia mięśniowego, osłabienie odruchów ścięgniastych, bardzo rzadko objawy patologiczne, objaw Babińskiego. U dzieci powyżej 5 r.ż. w badaniu kontrolnym stan neurologiczny ulega zmianie. Napięcie mięśniowe jest wzmożone, odruchy ścięgniaste wygórowane, obecny jest objaw Babińskiego. Natomiast u wszystkich dzieci powyżej 6 r.ż. dominuje typowy zespół odkorowania ze zgięciowym ułożeniem kończyn górnych, wyprostnym kończyn dolnych z końsko-szpotawym ustawieniem stóp.

Przedstawione przez wielu autorów wyniki badania neurologicznego w czasie trwania choroby są zbieżne i charakterystyczne dla naturalnego przebiegu wczesnodziecięcej ceroidolipofuscynozy.

Zaburzenia snu

Bardzo częstym objawem są zaburzenia snu występujące u 50-90% pacjentów. Najczęściej utrzymują się trudności z zasypianiem i częste budzenie w nocy, mimo stosowania leków nasennych i uspokajających. Dysfunkcja wzgórze i obniżony poziom GABA są prawdopodobnie przyczyną zaburzeń snu. Towarzyszą im często psychotyczne epizody pobudzenia, a także częste i silne mioklonie.

Badania psychologiczne

Z analizy badań psychologicznych wynika, że po kilku miesiącach występowania objawów choroby stwierdzono zahamowanie i regres w ogólnym rozwoju umysłowym. Żadne z dzieci nie uzyskało ilorazu inteligencji wskazującego na przeciętny, prawidłowy poziom rozwoju umysłowego. 20% badanych uzyskało ilorazy świadczące o niższym niż przeciętny poziomie rozwoju umysłowego i aż 80% badanych uzyskało ilorazy wskazujące na istotne obniżenie sprawności umysłowej do poziomu niedorozwoju umysłowego różnego stopnia, najczęściej umiarkowanego i to niezależnie od wieku dziecka, w który wystąpiły pierwsze objawy choroby.

W ciągu kilku pierwszych miesięcy od ujawnienia się choroby następuje znaczne zahamowanie rozwoju psychoruchowego dziecka, a u żadnego z badanych dzieci nie obserwuje się normy intelektualnej, niezależnie od wieku

wystąpienia pierwszych objawów klinicznych schorzenia.

Przeprowadzona analiza tempa rozwoju psychodegradacji badanych pacjentów w okresie między I a II badaniem psychologicznym wykazała, że u większości dzieci zarówno po roku, dwóch lub trzech latach nastąpiło szybkie tempo degradacji intelektualnej wyrażającej się spadkiem ilorazu inteligencji w stosunku do poprzedniego badania o ponad 2 odchylenia standardowe. Bardzo szybkie tempo psychodegradacji o ponad 3 odchylenia standardowe występowało u 24% badanych. Z badań wynika, że najszybsze tempo degradacji intelektualnej występuje w początkowej fazie choroby. Wszystkie badane dzieci w kontrolnym badaniu testowym poziomu rozwoju umysłowego uzyskały ilorazy inteligencji wskazujące na niedorozwój umysłowy głębszego stopnia, w tym 16% badanych znaczny niedorozwój i 84% badanych głęboki niedorozwój. Jak wynika z powyższych danych w 6 r.ż. wszystkie chore dzieci wykazywały bardzo znaczną psychodegradację.

Podsumowanie

W oparciu o dotychczas uzyskane przez wielu autorów spostrzeżenia i wyniki własnych badań należy stwierdzić, że u wszystkich dzieci z klasyczną wczesnodziecięcą ceroidolipofuscynozą występuje stała kolejność i rodzaj objawów klinicznych w trakcie rozwoju naturalnego choroby. U wielu dzieci miały one początkowo podstępny charakter, polegający na zahamowaniu rozwoju psychoruchowego i nadpobudliwości emocjonalnej. U wszystkich następnie manifestowały się napady padaczkowe, ataksja, mioklonie, zaburzenia widzenia, zanik mowy, utrata funkcji chodu, niedowład czterokończynowy spastyczny, a w końcowym stadium zespół odkorowania. Można więc przyjąć że przedstawiony podobny i jednolity obraz kliniczny w stałym przedziale czasowym u wszystkich chorych dzieci jest typowy dla wczesnodziecięcej ceroidolipofuscynozy.

Z uwagi na częste występowanie tej choroby u małych dzieci, należy o niej myśleć w pierwszej kolejności w różnicowaniu z innymi genetycznie uwarunkowanymi postępującymi metabolicznymi chorobami OUN. Należy wykluczyć m.in.: zespół padaczkowy Lennox-Gastaut, chorobę Tay-Sachsa, sialidozę, zespół Retta, leukodystrofię metachromtyczną, chorobę Krabbe'go, adrenoleukodystrofię-X, CGDs i inne rzadsze zespoły chorobowe.

Badania genetyczne i enzymatyczne

Zlokalizowanie genu dla wczesnodziecięcej postaci ceroidolipofuscynozy sprawiło od początku i bardzo długo trudności i zostało zakończone sukcesem w 1997 r. Gen CLN2 został znaleziony na chromosomie 11p15 w dwóch rodzinach, z których ważną rolę spełniło badanie u rodzeństwa w polskiej rodzinie. Analiza sprzężeń mutacji u dalszych 33 rodzin z dziećmi chorymi na wczesnodziecięcą ceroidolipofuscynozą z innych krajów Europy potwierdziła lokalizację genu CLN2.

Produktem genu CLN2 jest niewrażliwa na pepstatynę peptydaza – TPP1-peptydaza trójpeptydylowa. Analiza mutacji u różnych pacjentów wykazała 24 różne mutacje w NCL. Znalaziono m.in. 6 mutacji „zmiany miejsca składania RNA” (*intron/splice site junction*), 11 mutacji zmiany sensu (*missense mutation*), 3 małe delecje oraz 1 insercję pojedynczego nukleotydu. Szczególnie częste były dwie pierwsze mutacje odpowiadające za prawie 60% zmutowanych alleli.

Wiśniewski i wsp. w klasycznej wczesnodziecięcej ceroidolipofuscynozie znaleźli w grupie 72 chorych dzieci dwie główne mutacje: transwersję intronu 3556G>C u prawie 55% probandów i mutację nonsensowną 3670C>T, w której przedwcześnie zakończyła się translacja przy aminokwasie 208 TPP1, wykrytą u 30% probandów, z których 7% było homozygotami. Inne stwierdzone w badanej grupie chorych dzieci z NCL rzadkie mutacje to m.in.: transwersja intronu 3556G>A, delecja 4288-4295, mutacje zmiany sensu 1950G>A, 5457G>A, 5271G>C, 5541C>T oraz mutacje miejsca połączenia.

Młodzieńcza postać ceroidolipofuscynozy (CLN3) jest bardzo rzadka w Polsce, natomiast jest chorobą stosunkowo częstą u dzieci i młodzieży w populacji północnej Europy. Choroba zwykle zaczyna się zaburzeniami widzenia w wieku 5-10 lat, do których dołącza się padaczka oraz pogorszenie sprawności ruchowej i umysłowej. Kolejna dokładna analiza molekularna uściśliła lokalizację genu do chromosomu 16p12.1. Gen składa się z 15 eksonów, obejmując 15 kb i osiąga rozmiar od 47 do 355 bp. W University College of London znaleziono 23 mutacje u 173 spośród 194 pacjentów z tą postacią choroby. Gen CLN3 koduje białko (battenina) zbudowane z 438 aminokwasów o nieznanym to tej pory działaniu.

W chwili obecnej określono lokalizację genu w sześciu odmianach NCL, a dokładną budowę genu udało się ustalić w pięciu odmianach. W trzech głównych genach CLN1, CLN2, CLN3 opisano ponad 20 różnych mutacji, a liczba ich stale rośnie.

W dwóch postaciach syntetyzowane białka są enzymami lizosomalnymi. Gen dla wczesnodziecięcej ceroidolipofuscynozy CLN2 koduje enzym peptydazę trójpeptydylową (TPP1). W postaci niemowlęcej ceroidolipofuscynozy gen CLN1 koduje enzym tioesterazę białka palmitoylu.

Stałe prowadzenie badań, mających na celu określenie właściwości strukturalnych i funkcji produktów genu w NCL, pozwala nam wyjaśnić patomechanizmy uszkodzenia funkcji poszczególnych białek prowadzące do ich spichrzania i śmierci neuronów. Obserwacja nad korelacją fenotyp/genotyp, może być pomocna w zrozumieniu i wyjaśnieniu roli produktów genu NCL dla właściwego funkcjonowania mózgu.

Leczenie

We wszystkich postaciach ceroidolipofuscynozy u dzieci zaleca się w leczeniu napadów padaczkowych stosowanie kwasu walproinowego, topiramatu, lamotryginy, clobazamu, piracetamu, levetiracetamu. Z uwagi na hormonalne objawy niepożądane w postaci młodzieńczej wywoływane przez kwas walproinowy, poleca się lamotryginę. W postaci klasycznej wczesnodziecięcej i niemowlęcej ceroidolipofuscynozy dobre jest połączenie topiramatu i kwasu walproinowego. W późnym stadium choroby leczenie wymaga dodania topiramatu, clonazepamu lub clobazamu. Mimo stosowania różnych leków przeciwpadaczkowych wyniki leczenia napadów są niezadowolające.

Baklofen także wydaje się pomocny w większości postaci ceroidolipofuscynozy. Obniża napięcie mięśniowe, a dodatkowo działa przeciw miokloniom i dystonii.

Zaburzenia snu zmniejszają się po zastosowaniu fenotiazyn i midazolamu.

Rehabilitacja

Fizjoterapia, ortozy i specjalne zaopatrzenie ortopedyczne są niezbędne dla wszystkich chorych; szczególnie ważne są zabiegi fizjoterapii, ergoterapia w postaci różnej aktywności ruchowej.

Specjalistyczna opieka w domu

W zaawansowanym stadium choroby niezbędna jest wielospecjalistyczna pomoc medyczna, którą może zapewnić obecnie tylko regionalne hospicjum.

Piśmiennictwo

1. Dyken P., Wiśniewski K.E.: Classification of the neuronal ceroid lipofuscinoses: Expansion of the atypical form. *Am J Med Genet*, 1995,57,150-154
2. Gardiner R.M.: The molecular genetic basis of the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurol Sci*,2000;21,15-19
3. Pampiglione G., Mole S.E., Lake B.D.: Introduction.[w:] *The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (Batten Disease)*, wyd.B.D.,Lake.wyd. IOS Press, Amsterdam 1999,1-4.
4. Goebel H.H.: Morphological aspects of the neuronal ceroid lipofuscinoses, *Neurol Sci*,2000, 21,suppl. do nr 3,27-33,
5. Autti T., Raininko R., Vanhanen S.L., Santavuori P.: MRI of neuronal ceroid lipofuscinosis I. Cranial MRI of 39 patients with juvenile neuronal ceroid ipofuscinosis. *Neuroradiology*, 1996, 38:476-482.
6. Pampiglione G., Harden A.: So-called neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,1977,40,323-330.
7. Kmieć T., Czarnowska E.,Juszko J. i wsp.: Analiza objawów klinicznych i wyników badań pomocniczych we wczesnodziecięcej neuronalnej ceroidolipofuscynozie. *Neur Dziec*, 1997, T.6,supl.III, 55-60.
8. Kmieć T. i wsp.: Ocena dynamiki rozwoju psychoruchowego dzieci z wczesnodziecięcą neuronalną ceroidolipofuscynozą, *Przeegl Lek.*, 2006,T6.3 supl.1:44-47.
9. Kmieć T., Józwiak S., Czarnowska E., Bentkowski Z., Turska-Kmieć A., Wiśniewski K.: Ocena przydatności badań genetycznych w rozpoznawaniu ceroidolipofuscynozy u dzieci. *Neurol Dziec*, 2001,10,20,13-22.
10. Santavuori P. i wsp.: Neuronal ceroid lipofuscinoses in children, *Neurol Sci*,2000,21, suppl.do nr3, 35-41.
11. Sharp J.D. i wsp.:Loci for classical and variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis map to chromosomes 11p15 and 15q21-23. *Human Molecular genetics*, 1997;6,4,591-595.
12. Sleat D.E. i wsp.: Mutational analysis of the defective protease in classical late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, a neurodegenerative lysosomal storage disorder, *Am J Hum Genet*, 1999;64, 1511-1523.
13. Vines D.J., Warburton M.J.: Classical late infantile ceroid lipofuscinosis fibroblasts are deficient in lysosomal tripeptidyl peptidase I.1999, *FEBS Lett*. 443:131-135
14. Wisniewski K.E., Kida E., Connell F., Zhong N.: Neuronal ceroid lipofuscinoses: research update. *Neurol Sci, Suppl.to nr 3*, 2000;21,49-56.
15. Zeman W., Dyken P.: Neuronal ceroid-lipofuscinosis (Batten's disease). Relationship to amaurotic family idiocy? *Pediatrics*,1969;44,570-583.
16. Zgorzalewicz B. i wsp.: Ceroidolipofuscynozą neuronalną – postać dziecięcą. *Neurol Neurochir Pol*, 1987,6 478-485.
17. Zhong N., Wisniewski K.E., Kida E. i wsp.: Two common mutations in the CLN2 gene underlie late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, *Clin Genet*, 1998;54,234-238.