

NEURONALNA CEROIDNA LIPOFUSCINOZA - OD PRVIH SIMPTOMA DO ZAHTJEVNE SESTRINSKE SKRBI

TIHANA MUŠE*

Neuronalna ceroidna lipofuscinosis je grupa poremećaja lizosomskog skladištenja uzrokovanih genetskim mutacijama koje rezultiraju nakupljanjem masti i proteina ili lipofuscina u tijelu. Ovu bolest obilježava progresivno propadanje motoričkih, kognitivnih i osjetnih funkcija. Neuronalna ceroidna lipofuscinosis pripada rijetkim bolestima te se incidencija procjenjuje od oko 1 na 100.000 živorođenih u svijetu. Usporen razvoj govora, epileptični napadaji i motorički poremećaji rani su simptomi ove bolesti. Epileptički napadaji se obično javljaju u dobi između druge i četvrte godine života, a od motoričkih poremećaja najčešće se javlja ataksija, nespretnost, nedostatak koordinacije, tremor i učestali spontani padovi. Elektroencefalografsko snimanje (EEG) najčešće je prva dijagnostička pretraga u djece s epileptičkim napadajem. U ranoj fazi bolesti EEG zapis može biti nespecifičan. Izvođenje EEG-a uz nisku frekventnu IFS od 1Hz do 3Hz, dovodi kod djece sa ovim poremećajem do fotoparoksizmalnog odgovora koji se očituje registracijom šiljka i šiljak val kompleksa. Sljedeći koraci prema ranoj i pravovremenoj dijagnozi neuronalne ceroidne lipofuscinoze su mjerenje aktivnosti enzima TTP1 u suhoj kapi krvi na filtarskom papiru i MRI mozga. Rana dijagnoza i rani početak liječenja preduvjeti su za usporenje progresije bolesti. Progresija bolesti je brza, napadaji učestaliji, a motoričko i kognitivno oštećenje sve izraženije. U pravilu takva su djeca nepokretna i imaju tešku farmakorezistentnu epilepsiju, te s progresijom bolesti nastaju poteškoće s hranjenjem, respiratorne poteškoće, oštećenje kože, kontrakture. Liječenje i zdravstvena skrb djece s neuronalnom ceroidnom lipofuscinosisom je i dalje uglavnom simptomatsko, te se provodi kroz multidisciplinarni pristup u suradnji s članovima obitelji.

Deskriptori: NEURONALNA CEROIDNA LIPOFUSCINOZA, SESTRINSKA SKRB, DJECA, EEG

UVOD

Neuronalna ceroidna lipofuscinosis (CLN) je grupa poremećaja lizosomskog skladištenja uzrokovanih genetskim mutacijama koje rezultiraju nakupljanjem masti

i proteina ili lipofuscina u tijelu (1). Nasljeđuje se autosomno recesivno što znači da se pojavljuje samo kada dijete naslijedi dvije kopije mutiranog gena, po jednu od svakog roditelja (5). CLN pripada rijetkim bolestima te se incidencija procjenjuje od oko 1 na 100.000 živorođenih u svijetu (3, 4). Neuronalna ceroidna lipofuscinosis tip 2 - CLN 2, najčešći je tip bolesti iz skupine neuronalnih ceroidnih lipofuscinoza (2).

*Klinika za dječje bolesti, KBC Split

Adresa za dopisivanje:
E-mail: tihana.muse@gmail.com

KLINIČKI SIMPTOMI I ZNAKOVI
NEURONALNE CEROIDNE LIPOFUSCINOZE

Rani simptomi ove bolesti su usporeni razvoj govora koji prethodi epileptičkim napadajima, motoričkim poremećajima, progresivnom propadanju vida i kognitivnih funkcija (6, 7).

Usporen razvoj govora nespecifičan je simptom kod djeteta kojemu je govor u razvoju. Najčešće se usporenim razvoju govora ne pridaje specifičan uzrok. Smatra se bezazlenim simptomom koji će proći djetetovim razvojem i rastom. Prvenstveno se provode dijagnostički postupci radi isključivanja oštećenja sluha ili poremećaja iz spektra autizma. Rijetko se posumnja na to da usporen razvoj govora može biti prvi rani simptom progresivne neurodegenerativne bolesti (8).

Epileptički napadaji uz usporen razvoj govora prvi su rani simptomi ove bolesti. Epileptički napadaji obično se javljaju u dobi između druge i četvrte godine života. Najčešće se javljaju žarišni napadaji, no s napretkom bolesti javljaju se miokloni, tonički, atonički, toničko-klonični napadaji, kao i apsansi (2, 9, 7).

Oštećenje vida popraćeno abnormalnostima mrežnice i jedan je od prvih simptoma neuronalne ceroidne lipofuscinoze. Manifestira se kao nistagmus, fotofobija, nedostatak percepcije boja. To je ujedno i početak opsežnije degeneracije cerebralne funkcije. Oštećenje vida napreduje postupno i do desete godine većina djece je slabovidna ili slijepa (10).

Od motoričkih poremećaja ističe se nespretnost, nedostatak koordinacije, tremor, učestali spontani padovi, hipotonija, ali i umjerena hipertoničnost mišića. Ataksija je naglašeniji motorički poremećaj kod ove bolesti, no ona se javlja u nešto kasnijem tijeku bolesti, nakon pojave epileptičkih napadaja (2, 9, 7).

DIJAGNOZA NEURONALNE CEROIDNE
LIPOFUSCINOZE

Elektroencefalografsko snimanje (EEG) je najčešće prva dijagnostička pretraga u djece s epileptičkim napadajem. U ranoj fazi bolesti EEG zapis može biti nespecifičan, poput usporenja osnovne aktivnosti, uz suspektne epileptiformne grafoelemente. Registracija EEG-a uz standardne frekvencije intermitentne fotostimulacije (IFS) ne dovodi do fotoparoksizmalnog odgovora. Izvođenje EEG-a uz niskofrekventnu IFS od 1 Hz do 3 Hz dovodi kod djece sa ovim poremećajem do fotoparoksizmalnog odgovora koji se očituje registracijom šiljka i šiljak val kompleksa (11, 12).

MRI mozga je najčešća neuroslikovna pretraga koja se obavlja kod djece s neprovociranim epileptičkim napadajima. Promjene uočene na MR-u mozga najčešće uključuju atrofiju malog mozga. Nerijetko se opisuju i hiperintenziteti periventrikularne bijele tvari (13-15).

Ispitivanje aktivnosti enzima TTP1 - jedna od prvih laboratorijskih pretraga koje se izvode kod postavljanja dijagnoze neuronalne ceroidne lipofuscinoze je mjerenje aktivnosti enzima TTP1 u suhoj kapi krvi na filtarskom papiru. Izmjerena snižena aktivnost enzima TTP1 zahtjeva i dodatnu potvrdu genskim testiranjem (16, 17).

LIJEČENJE NEURONALNE CEROIDNE
LIPOFUSCINOZE

Rekombinantni enzim cerliponaza alfa (BRINEURA) koji zamjenjuje neučinkoviti gen dostupan je od 2017. godine. Enzim se primjenjuje izravno u CNS putem intracerebroventrikularnog katetera svaka dva tjedna. Postoje dobri dokazi da se napredovanje bolesti usporava tijekom razdoblja od 4 godine (18). U klinici za pedijatriju riječkog Kliničkog bolničkog centra, 2019. godine prvi put u Hrvatskoj apliciran je lijek Brineura.

PRIKAZ SLUČAJA

S.D. je šesnaestogodišnji dječak kojemu je neuronalna ceroidna lipofuscinoza dijagnosticirana u dobi od 4,5 godine. U potpunosti je ovisan o tuđoj njezi i pomoći. Nepokretan je, ne govori, ne sjedi, ima posljedične smetnje vida kao i lijevostrani glaukom, inkontinentan je. Hrani se putem gastrotube. Od kada je traheotomiran 2017. godine strojno se prodisava zbog posljedične kronične respiracijske insuficijencije. Kod kuće se o njemu brinu roditelji, koji su tijekom edukacije u Zavodu za intenzivnu pedijatriju, KBC-a Split, usvojili znanja i vještine iz područja zdravstvene njege djeteta koje se kronično strojno prodisava. Educirani su za aspiraciju dišnih puteva, mijenjanje endotrahealne kanile, toaletu traheostome, gastrostome, hranjenje putem gastrotube, mjere oživljavanja, prevenciju dekubitalnih ulkusa i primjenu aparata za kućnu ventilaciju.

SESTRINSKA SKRB ZA DJECU OBOLJELU OD
NEURONALNE CEROIDNE LIPOFUSCINOZE

S obzirom da je progresija bolesti brza, učestalost napada sve veća, motoričko i kognitivno oštećenje sve izraženije, u pravilu su takva djeca nepokretna i imaju tešku farmako-rezistentnu epilepsiju. Liječenje i zdravstvena skrb za djecu oboljelu od neuronalne ceroidne lipofuscinoze i dalje su uglavnom simptomatski. Provede se kroz multidisciplinarni pristup u suradnji s članovima obitelji. Potrebna je što ranija edukacija roditelja kako bi se omogućila kvalitetna zdravstvena skrb nepokretnog djeteta (18).

S progresijom bolesti poteškoće s hranjenjem su sve izraženije te bi trebalo na vrijeme započeti prehranu preko PEG-a, s čime se postižu dva cilja. Jedan je ostvarenje adekvatne prehrane, a drugi je sprječavanje aspiracije u dišne putove i razvoja aspiracijske pneumonije (19).

Prevencija respiratornih komplikacija važan je dio zdravstvene skrbi, što uključuje respiratornu drenažu, ležanje na boku, često mijenjanje položaja i aspiraciju dišnih putova. Zbog smanjene sposobnosti kašljanja preporučuje se i upotreba aparata za iskašljavanje (Cough assist). Često mijenjanje položaja tijela uz upotrebu analgetika može ublažiti bolove u tijelu i ekstremitetima koji nisu neuobičajeni kod ove bolesti.

Mnogi pacijenti s uznapredovalom neurodegenerativnom bolešću imaju problem s niskom tjelesnom temperaturom i hladnim ekstremitetima. To je vjerovatno djelomično uzrokovano regulacijom krvnog tlaka u mozgu, na koje bolest utječe, ali i nepokretnost može biti jedan od uzroka. Masažom potičemo cirkulaciju u ekstremitetima (10).

U posljednja dva desetljeća primjećeno je sveukupno dulje preživljavanje bolesnika s mnogim oblicima CLN, bez obzira na težinu mutacija. Takve rezultate moglo se postići zahvaljujući dostupnosti potpornih pomagala za kućnu njegu koji omogućuju odgovarajuće hranjenje (hranjenje preko PEG-a, enteralne pumpe), respiratornoj potpori (aparati za iskašljavanje, respirator za neinvazivnu i invazivnu ventilaciju), poboljšanoj kvaliteti kože i općoj njezi (prevencija dekubitusa korištenjem antidekubitalnih pomagala) (18).

ZAKLJUČAK

Obiteljski život dramatično se mijenja kada se djetetu dijagnosticira neuronalna ceroidna lipofuscinoza. Takva dijagnoza podrazumijeva dugu i zahtjevnju skrb. Rana edukacija roditelja bila je prvi korak u multidisciplinarnom pristupu kod ove dijagnoze. Educiranost zdravstvenih djelatnika je osnova za kvalitetnu skrb, rehabilitaciju i edukaciju roditelja djece sa neuronalnom ceroidnom lipofuscinozom. Pravilnom edukacijom i znanjem o ovoj

bolesti koja uzrokuje invaliditet povećava se razina kvalitete zdravstvene njege. Međutim, rana dijagnoza i rani početak liječenja preduvjeti su za usporenje progresije bolesti, a otkriće lijeka budi nadu za potencijalnu izlječivost bolesti.

LITERATURA

1. Neuronska ceroidna lipofuscinoza. Wikipedia. URL: https://bs.wikipedia.org/wiki/Neuronska_ceroidna_lipofuscinoza
2. Kohlschütter A, Schulz A. CLN2 disease (classic late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis). *Pediatr Endocrinol Rev.* 2016; 13 Suppl 1: 682-8. PMID: 27491216
3. Claussen M, Heim P, Knispel J, Goebel HH, Kohlschütter A. Incidence of neuronal ceroid-lipofuscinoses in West Germany: variation of a method for studying autosomal recessive disorders. *Am J Med Genet.* 1992; 42: 536-8. doi: 10.1002/ajmg.1320420422.
4. Moore SJ, Buckley DJ, MacMillan A, Marshall HD, Steele L, Ray PN, Nawaz Z, Baskin B, Frecker M, Carr SM i sur. The clinical and genetic epidemiology of neuronal ceroid lipofuscinosis in Newfoundland. *Clin Genet.* 2008; 74: 213-22. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01054.x.
5. Neuronalna ceroidna lipofuscinoza, orpha: 216; (Neuronal ceroid lipofuscinosis). Savez za rijetke bolesti. URL: <https://savezzarijetke.org/dijagnoza/neuronalna-ceroidna-lipofuscinoza/>.
6. Schulz A, Kohlschütter A, Mink J, Simonati A, Williams R. NCL diseases - clinical perspectives. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1832: 1801-6. doi: 10.1016/j.bbdis.2013.04.008.
7. Worgall S, Kekatpure MV, Heier L, Ballon D, Dyke JP, Shungu D. Neurological deterioration in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology.* 2007; 69: 521-35. doi: 10.1212/01.wnl.0000267885.47092.40.
8. Busari J, Weggelaar NM. How to investigate and manage the child who is slow to speak. *BMJ.* 2004 Jan 31; 328 (7434): 272-6. doi: 10.1136/bmj.328.7434.272.
9. Steinfeld R, Heim P, von Gregory H, Meyer K, Ullrich K, Goebel HH, Kohlschütter A. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am J Med Genet.* 2002; 112: 347-54. doi: 10.1002/ajmg.10660.
10. Guide to Symptomatic Treatment of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. URL: <https://frambu.no/wp-content/uploads/2019/03/Guide-to-Symptomatic-Treatment-of-NCL.pdf>.
11. Specchio N, Bellusci M, Pietrafusa N, Trivisano M, de Palma L, Vigeveno F. Photosensitivity is an early marker of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease. *Epilepsia.* 2017; 58: 1380-8. doi: 10.1111/epi.13820.
12. Albert DV, Yin H, De Los Reyes EC, Vidaurre J. Unique characteristics of the photoparoxysmal response in patients with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2: can EEG be a biomarker? *J Child Neurol.* 2016; 31: 1475-82. doi: 10.1177/0883073816658659.
13. Löbel U, Sedlacik J, Nickel M, Lezius S, Fiehler J, Nestrasil I, Kohlschütter A, Schulz A. Volumetric description of brain atrophy in neuronal ceroid lipofuscinosis 2: supratentorial gray matter shows uniform disease progression. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016; 37: 1938-43. doi: 10.3174/ajnr.A4816.
14. Dyke JP, Sondhi D, Voss HU, Yohay K, Hollmann C, Mancenido D, Kaminsky SM, Heier LA, Rudser KD, Kosofsky B i sur. Brain region-specific degeneration with disease progression in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN2 disease). *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016; 37: 1160-9. doi: 10.3174/ajnr.A4669.
15. Johnson AM, Mandelstam S, Andrews I, Boysen K, Yapliito-Lee J, Fietz M, Nagarajan L, Rodriguez-Casero V, Ryan MM, Smith N i sur. Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2: an Australian case series. *J Paediatr Child Health.* 2020; 56: 1210-8. doi: 10.1111/jpc.14890.
16. Fietz M, AlSayed M, Burke D, Cohen-Pfeffer J, Cooper JD, Dvorakova L, Giugliani R, Izzo E, Jahnova H, Lukacs Z i sur. Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2016; 119: 160-7. doi:10.1016/j.ymgme.2016.07.011.
17. Lukacs Z, Nickel M, Murko S, Nieves Cobos P, Schulz A, Santer R, Kohlschütter A. Validity of a rapid and simple fluorometric tripeptidyl peptidase 1 (TPP1) assay using dried blood specimens to diagnose CLN2 disease. *Clin Chim Acta.* 2019; 492: 69-71. doi: 10.1016/j.cca.2019.02.010.
18. Simonati A, Williams Ruth E. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: The Multifaceted Approach to the Clinical Issues, an Overview. 2022 Mar 11; 13: 811686. doi: 10.3389/fneur.2022.811686.
19. Kravljanić R. Neuronska ceroidna lipofuscinoza - najčešća neurodegenerativna bolest u djetinjstvu. *Paediatr Croat.* 2020; 64: 213-20. URL: <https://hrcak.srce.hr/file/366277>.

Summary

NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSIS - FROM THE FIRST SYMPTOMS TO DEMANDING NURSES CARE

Tihana Muše

Neuronal ceroid lipofuscinosis is a group of lysosomal storage disorders caused by genetic mutations that result in the accumulation of fat and protein or lipofuscin in the body. This disease is characterized by progressive deterioration of motor, cognitive and sensory functions. Neuronal ceroid lipofuscinosis belongs to rare diseases, and the incidence is estimated at about 1 in 100.000 live births in the world. Delayed speech development, epileptic seizure and motor disorder are early symptoms of this disease. Epileptic seizures usually occur between the ages of two and four, and the most common motor disorders are ataxia, clumsiness, lack of coordination, tremors, and frequent spontaneous falls. Electroencephalographic recording (EEG) is most often the first diagnostic test in children with epileptic seizures. In the early stages of the disease, the EEG recording may be non-specific. Performing an EEG with a low-frequency IFS from 1Hz to 3Hz leads to a photoparoxysmal response in children with this disorder, which is manifested by the registration of a spike and a spike wave complex. The next steps towards an early and timely diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis are the measurement of TPP1 enzyme activity in a dry drop of blood on filter paper and MRI of the brain. Early diagnosis and early treatment are prerequisites for slowing down the progression of the disease. The progression of the disease is rapid, seizures are more frequent, and motor and cognitive impairment is increasingly pronounced. As a rule, such children are immobile and have severe drug-resistant epilepsy, and with the progression of the disease, feeding difficulties, respiratory difficulties, skin damage, contractures arise. Treatment and health care of children with neuronal ceroid lipofuscinosis is still mostly symptomatic, and is carried out through a multidisciplinary approach in cooperation with family members.

Descriptors: NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSIS, NURSING CARE, CHILDREN, EEG