

Early diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 - a myth or reality?

Prpić, Igor

Source / Izvornik: **Paediatrica Croatica, 2020, 64, 223 - 228**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

<https://doi.org/10.13112/PC.2020.34>

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:193175>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



Rana dijagnoza neuronske* ceroidne lipofuscinoze tip 2 - mit ili stvarnost?

Igor Prpić**

Neuronska ceroidna lipofuscinoza-tip 2 (CLN2) najčešća je dječja progresivna neurodegenerativna bolest. Glavna obilježja bolesti CLN2 su usporen razvoj govora koji prethodi epileptičkim napadajima, motoričkim poremećajima, progresivnom propadanju vida i kognitivnih funkcija te smrti u dobi rane adolescencije. Prosječno vrijeme od pojave prvih simptoma do postavljenja dijagnoze iznosi oko dvije godine. Kašnjenje u postavljanju dijagnoze odgađa terapijski pristup koji uključuje multidisciplinsku zdravstvenu skrb i učinkovitu primjenu enzimske nadomjesne terapije cerliponazom alfa (Brineura®). Dostupnost liječenja enzimskom nadomjesnom terapijom cerliponazom alfa svrstava CLN2 u skupinu lječivih neurodegenerativnih bolesti. U svake lječive i/ili potencijalno izlječive progresivne neurodegenerativne bolesti pravodobna dijagnoza je ključna, jer omogućuje liječenje u ranom stadiju bolesti. Prepoznavanje ranih simptoma od bitnog je značenja za usmjeravanje kliničara na odgovarajuće pretrage ili traženje dodatnog stručnog mišljenja. U sve djece s prvim neprovociranim epileptičkim napadajem u dobi između druge i četvrte godine, a izričito u one djece koja dodatno u anamnezi imaju podatak o usporenom razvoju govora i/ili motoričke smetnje prvi korak u cilju rane i pravodobne dijagnoze je mjerenje aktivnosti enzima TTP1 putem suhe kapi krvi na filtarskom papiru, koji je dostupan u našoj sredini. Dodatna genska analiza i nalaz patogenih mutacija u genu CLN2 potvrđuje dijagnozu. Podizanje svjesnosti o bolesti CLN2 kao lječivoj i potencijalno izlječivoj, te poštivanje predloženih smjernica u kliničkom pristupu zasigurno će pridonijeti tome da rana dijagnoza bolesti CLN2 postane naša stvarnost, a sve manje bude mit. Pravovremena i ispravna dijagnoza prvi je korak u poboljšanju cjelokupne skrbi za djecu oboljelu od bolesti CLN2 i njihove roditelje.

Ključne riječi: NEURONSKA CEROIDNA LIPOFUSCINOZA – DIJAGNOZA; NAPADAJI; EPILEPSIJA; USPOREN RAZVOJ GOVORA

Neuronske ceroidne lipofuscinoze velika su skupina lizosomskih bolesti nakupljanja koje obilježava progresivno propadanje motoričkih, kognitivnih i osjetnih funkcija. Najčešće su neuroprogresivne bolesti u djece (1, 2). Dosad je opisano 14 oblika bolesti koje se razvrstavaju i nazivaju s obzirom na uzročnu gensku mutaciju. Svakom obliku bolesti dodijeljena je kratica „CLN“ od engleskog naziva „*ceroid lipofuscinosis, neuronal*“, a potom i broj koji upućuje na tip/oblik bolesti (3). Suvremena podjela omogućava genetičku i kliničku klasifikaciju te čini osnovu za terapijski pristup, genetičko informiranje i pružanje prognoze.

Neuronska ceroidna lipofuscinoza tip 2 - CLN2 (engl. *ceroid lipofuscinosis, neuronal type 2* - CLN2) najčešći je tip bolesti iz skupine neuronskih ceroidnih lipofuscinoza. Bolest je uzrokovana mutacijom gena CLN2 smještenom na kromosomu 11p15.5. Mutacija navedenog gena dovodi do nedostatka

enzima tripeptidil peptidaze (TTP1), čime se djelomično tumaći nakupljanje fluorescentnog lipofuscina u stanicama, prvenstveno mozga i retine te pojava simptoma (4, 5).

* Prema hrvatskom pravopisu ispravan termin je „neuronska“, dok je termin „neuronalna“ izravan prijevod s engleskog jezika (engl. neuronal). Stoga smo se u tekstu odlučili koristiti termin „neuronska“ iako se u hrvatskoj medicinskoj terminologiji uvriježio naziv „neuronalna“.

** Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka i Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Zavod za neurologiju i dječju psihijatriju Referentni centara Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Igor Prpić, dr. med., Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka i Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Zavod za neurologiju i dječju psihijatriju, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi, Istarska 43, 51000 Rijeka, e-adresa: igor.prpic@medri.uniri.hr

Primljeno/Received: 17. 10. 2020., Prihvaćeno/Accepted: 31. 10. 2020.

CLN2 pripada rijetkim bolestima te se incidencija procjenjuje od oko 1 na 100 000 živorođenih, no u pojedinim područjima svijeta procijenjena je i viša incidencija (6, 7). Prevalencija CLN-a 2 je zasigurno podcijenjena s obzirom na još i danas nedovoljnu osviještenost o bolesti. U Hrvatskoj je nepoznata incidencija ove bolesti. Sukladno prije navedenom i broju novorođenčadi, smatra se da će se svake treće do pete godine u Hrvatskoj roditi jedno dijete s CLN-om 2. (6, 7)

Glavna obilježja CLN-a 2 su usporen razvoj govora koji prethodi epileptičkim napadajima, motoričkim poremećajima, progresivnom propadanju vida i kognitivnih funkcija te smrti u dobi rane adolescencije (8, 9). Prosječno vrijeme od pojave prvih simptoma CLN-a 2 do postavljenja dijagnoze iznosi oko dvije godine (10). Kašnjenje u njenom postavljanju odgađa terapijski pristup koji uključuje multidisciplinsku zdravstvenu skrb i učinkovitu primjenu enzimske nadomjestne terapije (ENT) cerliponazom alfa (Brineura®) (11, 12).

U svake lječive i/ili potencijalno izlječive progresivne neurodegenerativne bolesti pravodobna dijagnoza je ključna, jer omogućuje liječenje u ranom stadiju bolesti. Obilježje CLN-a 2 je brzi progresivni tijek, a to je izazov liječniku kliničaru/ praktičaru za što ranije postavljanje dijagnoze. Napredak u provođenju enzimskih i molekularnih metoda dijagnostičara CLN-a 2 zasigurno su olakšali postavljanje dijagnoze, no prepoznavanje ranih simptoma od ključnog je značenja za usmjeravanje kliničara na odgovarajuće pretrage ili traženje dodatnog stručnog mišljenja (13).

Ovim radom želimo uputiti prvenstveno na ključne rane simptome koji će liječniku praktičaru pobuditi opravdanu kliničku sumnju na CLN 2 u ranoj fazi bolesti i omogućiti odabir ciljanih testova te olakšati dijagnostičke izazove sa ciljem da rana dijagnoza CLN-a 2 ne bude više mit nego postane stvarnost. Cilj nam je podići svijest o CLN-u 2 kao lječivoj i potencijalno izlječivoj bolesti.

RANI KLINIČKI SIMPTOMI I ZNAKOVI BOLESTI CLN2

Usporen razvoj govora

Usporen razvoj govora nespecifična je dijagnoza, simptom koji se razmatra u djeteta kojemu je govor u razvoju. Smatra se da je prevalencija usporenog razvoja govora u općoj populaciji između 13% i 20% (14).

Dijete od 18 mjeseci ima rječnik od 6-20 riječi, dijete od 24 mjeseca već se služi izrazima od dviju riječi i ima rječnik od 50 riječi, dok trogodišnjak već imenuje dijelove tijela, ima rječnik od 300 riječi i sročuje rečenice od 3 do 5 riječi. Postoje različiti kriteriji za postavljanje dijagnoze i/ili sumnje na usporen razvoj govora (15, 16).

U medicinskim krugovima podijeljena su mišljenja o značenju usporenog razvoja govora kao simptoma (14-16). U ro-

ditelja usporen razvoj govora uvijek izaziva značajnu zabrinutost. Najčešće se usporenom 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, dok se iznimno rijetko posumnja na to da diferencijalno dijagnostički usporeni razvoj govora može biti prvi rani simptom progresivne neurodegenerativne bolesti (17).

U bolesti CLN2 usporen razvoj govora kao simptom opisivao se sporadično (5, 9, 18). U recentnim radovima primijeñeni su jasni kriteriji za usporen razvoj govora u djece oboljele od CLN-a 2 poput: prva jednostavna riječ usvojena u dobi od 18 mjeseci (ili kasnije), prva rečenica koja uključuje dvije riječi u dobi od 24 mjeseca (ili kasnije), prva puna rečenica usvojena u dobi od 36 mjeseci (ili kasnije) (10).

Takvim pristupom dokazano je da je u 83% djece sa CLN-om 2 usporen razvoj govora prethodio pojavi epileptičkih napadaja, dok je u 57% djece usporen razvoj govora bio prvi rani simptom CLN-a 2 (10).

Činjenica je da je usporen razvoj govora vrlo rani simptom CLN-a 2 koji se može uočiti prigodom svakog djetetovog sistematskog pregleda. Usporen razvoj govora prethodi pojavi klasičnih simptoma CLN-a 2 poput epileptičkih napadaja i poremećaja motoričkih funkcija te može pobuditi sumnju liječnika praktičara na diferencijalno dijagnostički pristup, koji uključuje progresivne neurodegenerativne bolesti. Stoga u djeteta s usporenim razvojem govora stav „čekaj i prati“ nije povoljna odluka.

Epileptički napadaji - epilepsija

Epileptički napadaji uz usporen razvoj govora prvi su rani simptomi CLN-a 2. U djece sa CLN-om 2 epileptički napadaji - epilepsija obično se javlja u dobi između druge i četvrte godine života (4, 5, 9, 19).

Stoga prvi neprovocirani epileptički napadaj u djeteta u dobi između druge i četvrte godine, uz anamnestički podatak o usporenom razvoju govora, upućuje na vrlo visoku sumnju o mogućem CLN 2.

Semiologija napadaja je raznolika, najčešće se javljaju žarišni napadaji, no s napretkom bolesti javljaju se miokloni, tonički, atonički, toničko-klinički napadaji kao i apsanse. U uznapredovaloj bolesti terapijski izazov su miokloni napadaji (4, 5, 9, 10).

Epileptički napadaj je najčešće i prvi simptom koji dovodi dijete dječjem neurologu, dok je elektronecefalografsko (EEG) snimanje najčešće prva dijagnostička pretraga u djece s epileptičkim napadajem. U djece u ranoj fazi CLN-a 2 EEG zapis može biti nespecifičan, poput usporenja osnovne ak-

tivnosti, uz suspektne epileptiformne grafoelemente. Registracija EEG-a uz standardne frekvencije intermitentne fotostimulacije (IFS) ne dovodi do fotoparoksizmalnog odgovora (FPO) (19-22).

Ipak, izvođenje EEG zapisa uz niskofrekventni IFS od 1Hz do 3Hz dovodi kod djece sa CLN-om 2 do FPO-a koji se očituje registracijom šiljka i šiljka val kompleksa u zatiljnim odvodima i/ili generalizirano (21, 22). Prema rezultatima *Specchija i sur.* u 69 djece sa CLN-om 2 javio se FPO tijekom izvođenja IFS-a niskim frekvencijama, pa autori zaključuju da je to jedan od vrlo ranih neurofizioloških znakova CLN-a 2 (21). FPO tijekom niskih frekvencija također se može javiti i kod progresivnih mioklonih epilepsija te njegovo provođenje može pomoći u diferencijalnoj dijagnozi epileptičkih sindroma u djece predškolske dobi (21, 22).

Najčešći klinički scenarij je da se obavi standardna medicinska obrada kao u sve djece s prvim neprovociranim epileptičkim napadajem, zanemarujući eventualni anamnestički podatak o usporenom razvoju govora, niti se sprovede IFS-i niskih frekvencija te se dijete nastavi liječiti kao „samo“ od epilepsije, što dodatno dovodi do kašnjenja u uzročnoj dijagnozi.

Stoga bi bila preporuka da se u sve djece s prvim neprovociranim epileptičkim napadajem u dobi između druge i četvrte godine života tijekom registracije EEG-a rutinski sprovodi IFS niskim frekvencijama radi rane dijagnoze CLN-a 2 i/ili progresivnih mioklonih epilepsija.

Motorički poremećaji

Prema rezultatima rada *Nickel i sur.* u 41% djece sa CLN-om 2 javljaju se motorički poremećaji, različite manifestacije, kao jedan od ranih znakova bolesti (10). Od motoričkih poremećaja ističe se nesprenost, nedostatak koordinacije, tremor, učestali spontani padovi, hipotonija, ali i umjerena hipertonijska mišića.

U djece oboljele od CLN-a 2 obično se opisuje ataksija kao naglašeniji motorički poremećaj, no ona se javlja u nešto kasnijem tijeku bolesti, nakon pojave epileptičkih napadaja (4, 5, 9, 10). Svi navedeni simptomi sami za sebe su vrlo nespecifični, vrlo široke diferencijalne dijagnoze.

Važnost prepoznavanja motoričkih poremećaja i uočavanje njihove pojavnosti je u činjenici da od pojave prvih simptoma bolesti - usporen razvoj govora i epileptički napadaji - dolazi do brzog progresivnog nazadovanja i propadanja motoričkih funkcija. Zamjetna pojava hoda na širokoj osnovi - ataksija i regresija u motoričkim funkcijama - javlja se već tijekom prve godine nakon pojave prvih simptoma. Potpuni gubitak motoričkih funkcija javlja se prosječno nakon protoka od 2,5 godine poslije prvog simptoma CLN-a 2 (10).

Neuroslikovne pretrage

Sukladno medicini temeljenoj na dokazima u svakog djeteta s neprovociranim epileptičkim napadajima potrebno je obaviti neuroslikovnu pretragu, najčešće je to magnetska rezonancija (MR) mozga. Stoga se MR mozga u djece oboljele od CLN-a 2 obavi relativno u ranom tijeku bolesti. Promjene uočene na MR-u mozga najčešće uključuju atrofiju malog mozga, a nešto rjeđe i polutke velikog mozga. Nerijetko se opisuju i hiperintenziteti periventrikularne bijele tvari. Opisane promjene nisu specifične za CLN2, no prema dostupnim rezultatima atrofija malog mozga nađena je u sve djece sa CLN-om 2, a promjene u bijeloj tvari u 79% ispitanika (23-25).

MOGUĆNOST PRIMJENE LABORATORIJSKIH TESTOVA U RANOJ DIJAGNOZI CLN-a2

Ispitivanje aktivnosti enzima TTP1

Dijagnostički algoritam za CLN2 uključuje ispitivanje aktivnosti enzima TPP1 kao jednu od prvih laboratorijskih pretraga (26). Aktivnost enzima može se ispitati u više vrsta bioloških uzoraka. Vrlo praktičnu mogućnost pruža ispitivanje aktivnosti enzima TTP1 suhom kapi krvi na filtarskom papiru koja je dostupna u Hrvatskoj (27). Valja istaknuti da izmjerena snižena aktivnost enzima TTP1 navedenom metodom zahtijeva dodatnu potvrdu genskim testiranjem.

Dostupnost ispitivanja aktivnosti enzima TTP1 suhom kapi krvi na filtarskom papiru u našoj sredini, zbog jednostavnosti izvođenja i ekonomičnosti, tu metodu stavlja na prvo mjesto u odabiru laboratorijskih testova kod sumnje na CLN2.

Gensko testiranje - mutacija gena CLN 2

Dijagnozu CLN-a 2 potvrđujemo dokazom mutacije u genu *CLN2* (prijašnji je naziv bio *TTP1* gen) (26). Najčešće mutacije povezane sa CLN-om 2 su c.509-1G>c i c.622C>T (10, 25). Postojanje mutacije potvrđuje se metodom genskog sekvenciranja sljedeće generacije (engl. *next generation sequencing*, NGS) koje je dostupno u KBC-u Zagreb.

Detaljnije o mjerenju aktivnosti enzima TTP1 i genskom testiranju može se naći u odgovarajućem članku ovog broja časopisa.

ZAMKE I IZAZOVI U RANOM DIJAGNOSTICIRANJU CLN-a 2

Prvi simptom bolesti prosječno se javi u djetetovoj dobi od tri godine, dok se konačna dijagnoza CLN-a 2 obično potvrdi u dobi od oko pet godina. Od prvog simptoma CLN-a 2 pa do postavljanja dijagnoze protekne oko dvije godine.

Dokazano je da u prve dvije godine bolesti dolazi i do najbržeg propadanja djetetovih motoričkih, govornih i kognitivnih funkcija, što upućuje na važnost ranog postavljanja dijagnoze (10).

Prvi korak u pravodobnom dijagnosticiranju CLN-a 2 kao lječivoj i potencijalno izlječivoj bolesti je podizanje svjesnosti među liječnicima. Tijekom posljednjih godina održali smo niz predavanja na stručnim skupovima, upućujući na mogućnost nadomjesnog enzimskog liječenja CLN-a 2 cerliponazom alfa, koju provodimo u KBC-u Rijeka (28, 29). Posebnu pozornost usmjeravali smo na prepoznavanje ranih simptoma i znakove bolesti te značenju pravodobne dijagnoze u dugoročnom ishodu. U posljednjem djeteta kojeg liječimo, od prvog simptoma do konačne dijagnoze proteklo je „samo“ pet mjeseci, što možemo dijelom pripisati i našim aktivnostima u podizanju svjesnosti liječnika na opravdanu mogućnost da se u svom rutinskom kliničkom radu susretnu s djetetom koje boluje od CLN-a 2.

Postoje i dodatni razlozi koji odgađaju postavljanje dijagnoze.

Usporen razvoj govora i epileptički napadaji javljaju se i u drugim stanjima kao u poremećaju iz spektra autizma, u kromosomskim poremećajima te brojnim drugim metaboličkim sindromima povezanim s epilepsijom. Usporenim razvoju govora može se pripisati manja važnost s obzirom na njegovu učestalost u općoj populaciji. Motorički poremećaji, ataksija i poremećaji koordinacije mogu se pripisati neželjenim pojavama primjenjivanih antiepileptičkih lijekova, a ne kao znak progresije CLN-a 2. Tvrdokornost epilepsije na primjenjivane lijekove može usmjeriti diferencijalno dijagnostičko razmišljanje prema određenim epileptičkim sindromima, poput mioklono-astatske epilepsije, progresivne mioklone epilepsije, mitohondrijske bolesti i slično, te dovesti do kašnjenja u dijagnozi CLN-a 2.

Moguće je i da ne postoji standardizirani postupak provođenja EEG-a uz izvođenje IFS niskim frekvencijama te se propusti mogućnost rane dijagnoze ili opravdane sumnje na CLN-a 2 registracijom FPO-a.

Rane strukturne promjene mozga uočene MR-om, poput atrofije polutki velikog i malog mozga, smanjene debljine kore mozga, ne protumače se u smislu progresivnih neurodegenerativnih bolesti. Promjene bijele tvari, koje nisu rijetkost u CLN-u 2, mogu usmjeriti dijagnostičke postupke prema leukodistrofijama te time odgoditi primjerenije dijagnostičke postupke. Uz to navedene promjene početkom bolesti mogu biti manje uočljive te se mogu protumačiti i kao fiziološka varijacija, pa se tek na eventualnom kontrolnom MR-u mozga, kada dođe do progresije atrofije moždanog tkiva, posumnja na CLN2.

Mjerenje aktivnosti enzima TTP1 suhom kapi krvi na filtarskom papiru trebalo bi primijeniti u svakog djeteta s prvim neprovociranim epileptičkim napadajem u dobi od druge

do četvrte. godine, pogotovo uz podatak o prethodnom usporenim razvoju govora i motoričkim poteškoćama (26). Metoda je jednostavna, brza i ekonomična i dostatno specifična da se može smatrati optimalnom metodom probira za CLN2 (27). Prema prihvaćenom dijagnostičkom algoritmu za CLN2 smanjena aktivnost enzima TTP1 zahtijeva dodatnu potvrdu genskim testiranjem i dokazom CLN2 mutacije (26).

Gensko testiranje postaje sve dostupnije u kliničkoj praksi, pogotovo primjenu ciljanih genskih panela, pa tako i onih za epilepsije. Dječji neurolozi mogu posumnjati na CLN2 u djeteta s usporenim razvojem govora, epileptičkim napadajima i poremećajima motorike te indicirati gensko testiranje primjenom panela za epilepsije, no uvijek je potrebo provjeriti uključuje li traženi genski panel testiranje na gen CLN2.

Smjernice kliničkog pristupa pravodobne - rane dijagnoze bolesti CLN 2

Iako usporen razvoj govora u djece sa CLN-om 2 prethodi pojavi epileptičkih napadaja u 83% djece oboljele od CLN-a 2 (10), vrlo je izazovno temeljem tog simptoma zaključivati i započinjati dijagnostičku obradu u smislu progresivne neurodegenerativne bolesti. Istraživanja u cilju pronalaženja eventualnih specifičnosti jezično-govornih poteškoća u djece sa CLN-om 2 mogla bi pridonijeti odluci o selektivnom mjerenju aktivnosti enzima TTP1 u djece s određenim obilježjima usporenog razvoja govora i prije pojave prvog neprovociranog epileptičkog napadaja.

Zasad se klinički pristup u ranom stadiju CLN-a 2 temelji na pojavi prvog neprovociranog epileptičkog napadaja (26). Stoga bi radi rane, pravodobne dijagnostike CLN-a 2 provođenje dijagnostičke obrade trebalo uključivati:

1. Cjelokupnu populaciju djece s prvim neprovociranim epileptičkim napadajem u dobi između dvije i četiri godine.

Posebnu pozornost obratiti ako se uz epileptičke napadaje opisuje:

 - anamneza CLN-a2 u obitelji
 - usporeni razvoj govora
 - nespretnost, poremećaj koordinacije, učestali spontani padovi, hod na širokoj osnovi
 - bihevioralne smetnje.
2. Ciljani dijagnostički postupci trebali bi uključivati
 - a) iscrpnu anamnezu,
 - b) laboratorijsku dijagnostiku - mjerenja aktivnosti enzima TTP1 u suhoj kapi krvi na filtarskom papiru,
 - c) EEG u budnosti i spavanju uz provođenje IFS niskim frekvencijama radi ispitivanja FPO-a,

- d) MR mozga s posebnom pozornošću na atrofiju malog mozga i/ili promjene periventrikularne bijele tvari,
- e) gensko testiranje ciljanim panelima koji uključuju gen *CLN2*.

ZAKLJUČAK

U ranoj fazi bolesti vrlo je izazovno posumnjati i prepoznati bolest CLN2. Dijagnoza se obično postavi s kašnjenjem kad su simptomi regresije govora i motoričkih funkcija značajno napredovali. U većine djece oboljele od CLN-a 2 usporen razvoj govora uz epileptičke napadaje i motoričke poremećaje prvi su rani simptomi bolesti. Prvi korak prema ranoj i pravodobnoj dijagnozi je mjerenje aktivnosti enzima TTP1 suhoj kapi krvi na filtarskom papiru, koji je dostupno u našoj sredini, u sve djece s prvim neprovociranim epileptičkim napadajem u dobi između druge i četvrte godine, a izričito u one djece koja u anamnezi dodatno imaju podatak o usporenom razvoju govora i/ili motoričke smetnje. Genska analiza i nalaz patogenih mutacija u genu *CLN2* potvrđuje dijagnozu.

Podizanje svjesnosti o CLN-u 2 kao lječivoj i potencijalno izlječivoj bolesti te poštivanje predloženih smjernica u kliničkom pristupu zasigurno će pridonijeti da rana dijagnoza CLN-a 2 postane naša stvarnost, a sve manje bude mit. Pravodobna i ispravna dijagnoza prvi je korak u poboljšanju cjelokupne skrbi za djecu oboljelu od CLN-a 2 i njihove roditelje.

ZAHVALA

Objavljivanje ovog rada potpomognuto je financijski od BioMarina, a bez postavljanja uvjeta. Sponzor nije sudjelovao u kreiranju sadržaja članka koji je autor samostalno pripremio i koji je prošao standardni postupak recenzije časopisa.

LITERATURA

1. Bennett MJ, Rakheja D. The neuronal ceroid-lipofuscinoses. *Dev Disabil Res Rev.* 2013;17:254-9. doi: 10.1002/ddrr.1118
2. Mole SE, Anderson G, Band HA i sur. Clinical challenges and future therapeutic approaches for neuronal ceroid lipofuscinoses. *Lancet Neurol.* 2019;18:107-16. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30368-5
3. Williams RE, Mole SE. New nomenclature and classification scheme for the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurology.* 2012;79:183-91. doi: 10.1212/WNL
4. Kohlschütter A, Schulz A. CLN2 disease (classic late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis). *Pediatr Endocrinol Rev.* 2016;13 Suppl 1:682-8. PMID: 27491216
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. Nickel M, Simonati A, Jacoby D, Lezius S, Kilian D, Van de Graaf B, Pagovich OE, Kosofsky B, Yohay K, Downs M 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
11. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, Dyke JP, Cahan H, Slasor P, Jacoby D i sur. Study of intraventricular cerliponase alfa for CLN2 disease. *N Engl J Med.* 2018;378:1898-907. doi: 10.1056/NEJMoa1712649
12. Schulz A, De Los Reyes E, Specchio N, Gissen P, Cahan H, Slasor P, Ajayi T. Cerliponase alfa for the treatment of CLN2 disease in an expanded patient cohort including children younger than three years. Poster presented at the Society of Inborn Errors of Metabolism 2019 Annual Symposium; 2019 Sep 3-6; Rotterdam, The Netherlands.
13. Williams RE, Adams HR, Blohm M, Cohen-Pfeffer JL, de Los Reyes E, Denecke J i sur. Management strategies for CLN2 disease. *Pediatr Neurol.* 2017;69:102-12. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.034
14. Horwitz SM, Irwin JR, Briggs-Gowan MJ i sur. Language delay in a community cohort of young children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003;42:932-40. doi: 10.1097/01.CHI.0000046889.27264.5E
15. Desmarais C, Sylvestre A, Meyer F i sur. Systematic review of the literature on characteristics of late-talking toddlers. *Int J Lang Commun Disord.* 2008;43:473-5. doi: 10.1080/13682820701546854
16. Reilly S, Wake M, Bavin E, Eadie P, Bretherton L, Prior MR. Letter regarding 'A systematic review of the literature on characteristics of late-talking toddlers' by Desmarais *et al.* *Int J Lang Commun Disord.* 2008;43:473-5. doi: 10.1080/13682820802242825
17. 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
18. Pérez-Poyato MS, Marfa MP, Abizanda IF, Rodríguez-Revenga L, Sánchez VC, González MJ. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: mutations in the *CLN2* gene and clinical course in Spanish patients. *J Child Neurol.* 2013;28:470-8. doi: 10.1177/0883073812448459
19. Jadav RH, Sinha S, Yasha TC, Aravinda H, Gayathri N, Rao S, Bindu PS, Satishchandra P. 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
20. Dozieres-Puyravel B, Nasser H, Elmaleh-Berges M, Lopez Hernandez E, Gelot A, Ilea A, Delanoe C, Puech JP, Caillaud C, Pichard S i sur. Paediatric-onset neuronal ceroid lipofuscinosis: first symptoms and presentation at diagnosis. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62:528-30. doi: 10.1111/dmcn.14346
21. 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
22. 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
23. Löbel U, Sedlacik J, Nickel M, Lezius S, Fiehler J, Nestrail 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
24. 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
25. 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
26. 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
27. Lukacs Z, Nickel M, Murko S, Nieves Cobos P, Schulz A, Santer R, Kohlschutter 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
28. Cerliponaza alfa (Brineura). Sažetak opisa svojstava lijeka. Preuzeto 11. listopada 2020. s URL https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brineura-epar-product-information_hr.pdf
29. Cerliponaza alfa (Brineura). Uputa o lijeku. Preuzeto 11. listopada 2020. s https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/brineura-epar-summary-public_hr.pdf

SUMMARY

Early diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 – a myth or reality?

Igor Prpić

Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) is the most common childhood progressive neurodegenerative disease. The main features of CLN2 disease are language delay that precedes epileptic seizures, motor disorders, progressive deterioration of vision and cognition with death in early adolescence. The average time from the onset of first symptoms to diagnosis is about two years. Delay in diagnosis postpones therapeutic approach involving multidisciplinary health care and efficacious enzyme replacement therapy with cerliponase alpha (Brineura®). The availability of enzyme replacement therapy classifies CLN2 disease in the group of treatable neurodegenerative diseases. Recognition of early symptoms is crucial to direct clinicians to appropriate examinations or seek additional expert opinion. Timely diagnosis is imperative because it allows treatment at an early stage of the disease. In all children with the first unprovoked epileptic seizures between the ages of two and four, and particularly in those children with a history of language delay and motor impairment, the first step is to measure the TPP1 enzyme activity by dried blood spot testing, which is available in our setting. Genetic testing and a finding of pathogenic mutations in the CLN2 gene confirm the diagnosis. Raising awareness of CLN2 disease as a treatable and potentially curable disease and following the proposed guidelines will certainly contribute to early diagnosis of CLN2 disease to become our reality rather than a myth. Timely and accurate diagnosis is the first step in improving the overall care of children with CLN2 disease and their parents.

Key words: NEURONAL CEROID-LIPOFUSCINOSES - DIAGNOSIS; SEIZURES; EPILEPSY; LANGUAGE DEVELOPMENT DISORDERS