

Nevronale ceroide lipofuscinoser

Sammendrag

Bakgrunn. Nevronale ceroide lipofuscinoser er en gruppe degenerative nevrologiske lidelser. Sykdommene er autosomt recessivt arvelige, og er karakterisert ved akkumulasjon av fluorescerende ceroid og lipofuscin i nervecellene i hjernen og ekstraneuronale celler. Målsettingen med denne artikkelen er å gi en oppdatert oversikt om nevronale ceroide lipofuscinoser.

Materiale og metode. Artikkelen bygger på egne kliniske erfaringer samt systematisk søk på Pubmed, Medline, PsychInfo og www.google.com.

Resultater og fortolkninger. Tre hovedtyper nevronale ceroide lipofuscinoser debuterer i barneårene: en infantil, en sen infantil og en juvenil form. En type debuterer i voksen alder. I Norge er den juvenile typen hyppigst diagnostisert. Sykdommene er sjeldne. Insidensen målt i ulike land varierer fra 0,5 til 8,0 per 100 000 levende fødte. De mest vanlige kjennetegnene er synstap, stagnasjon og regresjon av den psykomotoriske utviklingen, epilepsi og avkortet livslengde. Før det var mulig med gentesting var klinisk bilde, øyelegeundersøkelse, undersøkelse av blodceller for avleiret materiale (vakuoliserte lymfocytter) og eventuelt nevrofysiologiske undersøkelser hovedkilder til bekreftelse av diagnosen. Nyere molekylærgenetiske funn har bekreftet defekter i minst seks forskjellige gener som basis for de ulike formene av nevronale ceroide lipofuscinoser. Det finnes ingen helbredende behandling. Man forsøker å utvikle behandling ved enzymerstatning, genterapi, stamcelletransplantasjon og medikamenter. Symptomatisk og lindrende behandling i livsløpsperspektiv er viktig.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Liv Berit Augestad

livba@svt.ntnu.no

Program for bevegelsesvitenskap
Fakultet for samfunnsvitenskap og teknologiledelse
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
7491 Trondheim
og
Tambartun kompetansesenter

Jørgen Diderichsen

Frambu senter for sjeldne funksjonshemninger

Kari er seks år, og hadde skolestart i høst. Foreldrene har lagt merke til at når hun skal se på TV, setter hun seg svært nært og snur ofte hodet til siden. På skolen er det også uttrykt bekymring for at Kari ser dårlig. Trenger Kari briller? Foreldrene tar kontakt med lege.

Nevronale ceroide lipofuscinoser (NCL-sykdommene) er en gruppe progredierende nevrologiske lidelser med kliniske felles trekk (1, 2). De er blant de mest vanlige nevrodegenerative sykdommer hos barn, men det finnes også en variant som har debut i voksen alder. Lidelsene er autosomt recessivt arvelige. Disse kalles også Battens sykdom og Spielmeier-Vogts sykdom.

I Norge er det per 1. januar 2005 registrert 38 pasienter med diagnosen nevronale ceroide lipofuscinoser (3). Dette gir en prevalens på 8,3 per million innbyggere. Antallet har i snitt variert lite de siste 20 årene. I Finland har det de siste 30 årene vært temmelig konstant om lag 100 pasienter i live med diagnosen (4). Dette gir en prevalens på 19,6 per million innbyggere. Insidensen er 2–7 per 100 000 levende fødte (3).

Mange norske barn får diagnosen sent i forhold til sykdomsdebut. De foresatte opplever at barnet har endret atferd og søker derfor medisinsk hjelp. Utredningsfasen har i mange tilfeller vært uforholdsmessig lang og skapt uro hos mange foresatte.

Målet med denne artikkelen er å gi en oppdatert oversikt over nevronale ceroide lipofuscinoser. Vi har avgrenset denne artikkelen til å omhandle diagnostikk, genetikk, symptomer, patofysiologi og behandlingsmuligheter.

Materiale og metode

Vi gjennomførte et systematisk søk på PubMed, Medline og PsychInfo med søkeord nevronal ceroid lipofuscinoser. Søket ble avgrenset til studier av mennesker og at artik-

kelen var skrevet på engelsk. I tillegg foretok vi søk på Google.

Diagnostikk og genetikk

De ulike typene blir gjerne betegnet etter alder for sykdomsdebut, og de har ganske forskjellige sykdomsbilder (5, 6). I dag er det identifisert forskjellige typer av genmutasjoner som er gitt betegnelsen CLN1-CLN8 (7, 8). Genfeilene medfører dysfunksjon i proteinsyntesen og forstyrrelser i lysosomale funksjoner. Lysosomene inneholder enzymer som har til oppgave å bryte ned andre proteiner til resirkulering eller eliminasjon. Ved lysosomal enzyminhibering lagres nevrone lipopigmenter. Denne pigmentopphopningen skjer i nerveceller og ekstraneuronale celler (9). De ulike CLN-genene gir ulike debut av symptomer og progresjon av sykdommen (10). Det er dårlig korrelasjon mellom fenotype og genotype (9, 11).

Klinisk-nevrologisk undersøkelse danner sammen med histokjemiske og genetiske analyser grunnlaget for å stille diagnosen nevronale ceroide lipofuscinoser (12). Ved de formene hvor genmutasjonen er kjent, kan diagnosen bekreftes ved DNA-analyse. Det er mulig å teste bærere og foreta diagnostisk og prenatal testing av fostre ved mistanke. Navnet på involvert gen, genprodukt, kromosomlokalisering, navnet på sykdommen og alder ved debut er beskrevet i tabell 1 (2, 4, 6, 9, 12–15). Ved CLN3, CLN5 og CLN8 er genproduktens funksjon ukjent, selv om deres predikerte aminosyrasekvenser antyder at de har en transmembranfunksjon og typologi (12).

CLN1

De første symptomene ved den infantile formen av nevronale ceroide lipofuscinoser (INCL) opptrer gjerne rundt ettårsalderen med muskulær hypotoni, forsinket psyko-

! Hovedbudskap

- Pasienter med nevronale ceroide lipofuscinoser får ofte andre diagnoser før man begynner å mistenke en nevrologisk grunnlidelse
- Leger bør ha kjennskap til sykdommen og dens karakteristiske trekk
- Det finnes diagnostiske tester som kan avklare om en pasient har nevronal ceroid lipofuscinoser

motorisk utvikling og progressiv mikrocephali (13). Deretter følger stagnasjon og tap av ferdigheter. Balanseusikkerhet og koordinasjonsvansker (ataksi), irritabilitet og søvnforstyrrelser er også vanlige tegn og symptomer i den tidlige fasen. Barna blir blinde ved 1–2-årsalderen, de utvikler epilepsi, og ved tre års alder er de kognitive og motoriske ferdigheter sterkt redusert. De fleste barn med denne typen dør i alderen 8–11 år. Ved MR av hjernen kan denne formen bli diagnostisert før det er kliniske funn (14).

CLN2

Den klassiske seninfantile formen (LINCL) starter vanligvis med epilepsi i 2–4-årsalderen. I enkelte tilfeller er forsinket språkutvikling og svikt av andre kognitive funksjoner de første symptomene. Motoriske ferdigheter kompliseres av myoklone rykninger. Tap av synsevnen fører gjerne til blindhet i 5–6-årsalderen, og de fleste barna med denne typen dør i 6–15-årsalderen (13). Denne lidelsen er sjelden i Skandinavia, men er hyppigere diagnostisert i USA og Canada (13).

CLN3

Kombinasjonen av synsnedsettelse og vakuoliserte lymfocytter er karakteristisk ved den juvenile typen (JNCL). Første tegn på sykdommen er gjerne synstap i 4–8 års alder med forandringer i netthinnen (makulær og retinal degenerasjon) (12). Svikt i kognitiv utvikling, epilepsi, demens og tap av taleevne er vanlig (15, 16). Korttidshukommelsen svekkes og motoriske vansker tiltar. Andre symptomer kan være angst, depresjoner, søvnvansker, hallusinasjoner, psykotiske episoder, ernæringsproblemer og hos enkelte hjertesvikt. I tenårene blir mange av pasientene avhengig av rullestol, og i siste fase av livet er de totalt pleietrengende. De fleste dør i 20–30-årsalderen. Det er betydelige variasjoner i sykdomsforløpet.

CLN4

Den voksne formen (ANCL) debuterer vanligvis i 40-årene. Sykdommen er sannsynligvis meget sjelden. Den begynner med epilepsi, deretter følger demens og motoriske problemer (17). Aaberg antyder at feildiagnose kan være årsak til at sykdommen tilsynelatende forekommer svært sjelden (13). Personer med denne typen har vanligvis normal synsevne, men degenerasjon av retina kan registreres.

CLN5–CLN8

CLN5 er hyppigst diagnostisert i Finland og er ofte kalt den finske varianten av nevronale ceroid lipofuscinoser (vLINCL) (18). Sykdommen starter gjerne med konsentrasjonsproblemer og/eller motorisk klossethet i 3–6-årsalderen, deretter følger mental retardasjon, problemer med synet, ataksi, myoklonusepilepsi og andre former for anfall. De fleste dør i alderen 14–36 år. Andre va-

Tabell 1 Ulike former for nevronal ceroid lipofuscinose

Involvert gen/sykdom	Type nevronal ceroid lipofuscinose	Debutalder	Lokalisering av kromosom	Genprodukt
CLN1/Haltia-Santavuoris sykdom	Infantil (INCL)	1–2 år	1p32	Lysosomal palmitoylthioesterase (PPT1)
CLN2/Jansky-Bielschowskys sykdom	Den klassiske seninfantile (LNCL)	2–4 år	11p15	Lysosomal pepstatin-insensitive peptidase (TPP1)
CLN3/Spielmeyer-Vogts sykdom/Sjögrens eller Battens sykdom	Juvenil (JNCL)	4–8 år	16p12	Omkoder aminosyreprotein 438 med lysosomal transmembran CLN3-protein
CLN4/Kufs sykdom	Voksen (ANCL)	40 år	Ukjent	Palmitoyl-protein-thioesterase-1
CLN5/Den finske varianten	Seninfantil (fLINCL)	3–6 år	13q31–32	Omkoder aminosyre 407 med lysosomal transmembran CLN5 protein
CLN6/Den gyptiske (sigøynerske) varianten	En variant av seninfantil (vLINCL)	3–6 år	15q21–23	Omkoder aminosyreprotein 311
CLN7/Den tyrkiske varianten	En variant av seninfantil (vLINCL)	3–6 år	Ukjent	Ukjent
CLN8/Nordisk epilepsi, progressiv epilepsi med mental retardasjon	En variant av seninfantil (vLINCL)	3–6 år	8p23	Omkoder aminosyre 286 med transmembranprotein

rianter av seninfantile nevronale ceroid lipofuscinoser har gjerne de samme symptomene, men debut, rekkefølge og kombinasjon kan variere (14). Synsnedsettelsen kan oppstå tidlig. Sykdommene har gjerne et raskere forløp, og de fleste barna dør i 5–12 års alder. Ved den tyrkiske typen (CLN7) har pasientene ofte mer alvorlige epileptiske anfall (19). Topcu og medarbeidere fant at 80% av tilfellene var blodbeslektet, og at EEG viste spesielle trekk ved CLN7 (19). MR av hjernen viste dessuten at hjernestammen var involvert, spesielt ponsregionen. I tillegg ble det funnet hjerneatrofi hos alle pasientene. CLN8 (Northern epilepsy) er karakterisert av generaliserte epileptiske anfall fra 5–10 års alder, med påfølgende fremadskridende mental svikt. Synsproblemer ved CLN8 blir omtalt som milde og sent fremtredende.

Patofysiologi og behandling

Det er etter hvert rettet søkelys mot betydningen av dyreforsøk ved monogenetiske sykdommer som nevronale ceroid lipofuscinoser, og man bruker genmodifiserte mus for å studere behandling. Med støtte i dyreforsøk og analogislutninger fra andre lysosomale sykdommer antas det at genfeilen er årsak til et dysfunksjonelt enzym eller protein. Dette fører til at cellene ikke kan bryte ned tilstrekkelig av lipopigmentene, noe som leder til at de akkumuleres. Det er funnet flere enzymdefekter som ser ut til å gi omtrent samme sykdom (20).

Det finnes ingen helbredende behandling for nevronale ceroid lipofuscinoser i dag.

Forskergrupper innen nevrovitenskap, nevrologi, molekylærbiologi og genetik har engasjert seg sterkt for å finne helbredende eller livsforlengende behandlingsmåter (4–28).

Finland er et foregangsland når det gjelder forskning innen disse sykdommene. En forklaring kan være den høyere forekomsten av infantil (INCL) og juvenil (JNCL) type i Finland samt den omfattende registreringen, oppfølgingen, den eksperimenterende behandlingen og forskningen som ble utført av gruppen rundt den finske barnenevrologen Santavuori (23).

Stamcelletransplantasjon

Beinmargstransplantasjon er forsøkt på barn med nevronale ceroid lipofuscinoser (24–26). Effekten har vært liten og kan sannsynligvis ikke oppveie bivirkningene. Transplantasjon av stamceller i behandling av andre lysosomale og peroksisomale sykdommer har vist interessante resultater.

Antioksidanter

Ut fra teorien om at frie oksygenradikaler medfører en peroksidasjonsdefekt av polyumettete fettsyrer, som bidrar til skadene ved fettavleiringene, er det blitt gjort forsøk med antioksidantterapi (27, 28). Det er vanskelig å trekke tydelige konklusjoner fra disse forsøkene, da det har dreid seg om et dyreforsøk og et forsøk med få barn, som i tillegg hadde betydelige variasjoner i sykdomsforløpet.

Genetisk veiledning

Ved in vitro-fertilisering er det mulig å analysere om et befruktet egg har en CLN-gen-

mutasjon før implantering. En forutsetning for å kunne gjøre preimplantasjonsdiagnostikk er at diagnosen er kjent og at gendefekten er analysert.

Avslutning

Synstap med forandringer i retina er ofte det første tegn på den juvenile formen (JNCL) (29). Dette er også begynnelsen på en mer omfattende degenerasjon av de cerebrale synsfunksjoner. Det er viktig at øyeleger vurderer nevronal ceroid lipofuscinose som en differensialdiagnose når de oppdager uventet bilateralt synstap, spesielt hos barn og unge (30).

Nevronale ceroide lipofuscinoser er sjeldne og alvorlige arvelige sykdommer. Belastningen er stor for pasient og pårørende. Dagens forskning bringer håp om en fremtidig helbredende behandling, men fortsatt er det bare symptomatisk lindrende behandling som kan tilbys. Kunnskapen om disse sjeldne sykdommene er generelt lite utbredt, og dette kan medføre underdiagnostisering.

Genetisk testing kan bidra til at flere pasienter får korrekt diagnose. En tidlig korrekt diagnose kan være viktig for å gi genetisk veiledning, iverksette hensiktsmessig lindrende symptomatisk medisinsk behandling og i forbindelse med tilrettelegging av gode pedagogisk-psykologiske og sosiale støttefunksjoner.

Manuskriptet ble godkjent 4.5. 2006. Medisinsk redaktør Jan C. Frich.

Litteratur

- Goebel HH, Mole SE, Lake BD, red. The neuronal ceroid lipofuscinoses (Battens disease). Amsterdam: IOS Press, 1999.
- Cooper JD. Progress towards understanding the neurobiology of Batten disease or neuronal ceroid lipofuscinosis. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 121–8.
- Augustad LB, Flanders WD. Occurrence of and mortality from childhood neuronal lipofuscinoses in Norway. *J Child Neurology*; akseptert for publisering.
- Santavuori P, Lauronen L, Kirveskari E et al. Neuronal ceroid lipofuscinoses in childhood. *Neurol Sci* 2000; 21 (suppl 3): 35–41.
- Haltia M. The neuronal ceroid-lipofuscinoses. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62: 1–13.
- Ranta S, Savukoski M, Santavuori P et al. Studies of homogenous populations: CLN5 and CLN8. *Adv Genet* 2001; 45: 123–40.
- Goebel HH, Wisniewski KE. Current state of clinical and morphological features in human NCL. *Brain Pathol* 2004; 14: 61–9.
- Lukacs Z, Santavuori P, Keil A et al. Rapid and simple assay for the determination of tripeptidyl peptidase and palmitoyl protein thioesterase activities in dried blood spots. *Clin Chem* 2003; 49: 509–11.
- Wisniewski KE, Zhong N, Philippart M. Phenotypic correlations of neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurology* 2001; 57: 576–81.
- Battens disease. Neuronal ceroid lipofuscinosis. Reynoldsburg, OH: The Battens disease support and research association (BDSRA), 2000.
- Wisniewski KE, Zhong N, Kaczmarek W et al. Studies of atypical JNCL suggest overlapping with other NCL forms. *Pediatr Neurol* 1998; 18: 36–40.
- Wisniewski K, Zhong N, red. Battens disease: diagnosis, treatment, and research. *Advances in genetics*. Bind 45. New York: Academic Press, 2001.
- Aaberg L. Juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis: Brain-related symptoms and their treatment. Doktoravhandling. Helsinki: Department of Child Neurology and Department of Radiology, Hospital for Children and Adolescents and University of Helsinki, 2001.
- Santavuori P, Vanhanen SL, Autti T. Clinical and neuroradiological diagnostic aspects of neuronal ceroid lipofuscinoses disorders. *Eur J Paediatr Neurol* 2001; 5 (suppl A): 157–61.
- Chattopadhyay S, Pearce DA. Neural and extra-neural expression of the neuronal ceroid lipofuscinoses genes CLN1, CLN2, and CLN3: Functional implication for CLN3. *Mol Genet Metab* 2000; 71: 207–11.
- Minassian BA, Sainz J, Delgado-Escueta AV. Genetics of myoclonic and myoclonus epilepsies. *Clin Neurosci* 1995; 3: 223–35.
- Josephson SA, Schmidt RE, Millsap P et al. Autosomal dominant Kufs' disease: a cause of early onset dementia. *J Neurol Sci* 1998; 18: 36–40.
- Holmberg V, Lauronen L, Autti T et al. Phenotype-genotype correlation in eight patients with Finnish variant late infantile NCL (CLN5). *Neurology* 2000; 55: 579–81.
- Topcu M, Tan H, Yalnizoglu D et al. Evaluation of 36 patients from Turkey with neuronal ceroid lipofuscinosis: clinical, neurophysiological, neuro-radiological and histopathologic studies. *Turk J Pediatr* 2004; 46: 1–10.
- Weimer JM, Kriscenski-Perry E, Elshatory Y et al. The neuronal ceroid lipofuscinoses: mutations in different proteins result in similar disease. *Neuromolecular Med* 2002; 1: 111–24.
- Rinne JO, Ruottinen HM, Nagren K et al. Positron emission tomography shows reduced striatal dopamine D1 but not D2 receptors in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neuropediatrics* 2002; 33: 138–41.
- Sitter B, Autti T, Tynnelä J et al. High-resolution magic angle spinning and 1H magnetic resonance spectroscopy reveal significantly altered neuronal metabolite profiles in CLN1 but not in CLN3. *J Neurosci Res* 2004; 77: 762–9.
- Voit T. Classic in neuropediatrics. *Neuropediatrics* 2001; 32: 277–8.
- Sharpio E, Lockman L, Balthazor M et al. Neuropsychological outcomes of several storage diseases with and without bone marrow transplantation. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 413–29.
- Krivit W, Sung JH, Lockman LA et al. Bone marrow transplantation for treatment of lysosomal and peroxisomal storage diseases: focus on central nervous system reconstitution. I: Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD et al, red. *Principles of clinical immunology*. Bd. 2. St. Louis, MO: Mosby, 1995: 1852–64.
- Lonneqvist T, Vanhanen SL, Vetteranta K et al. Hematopoietic stem cell transplantation in infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology* 2001; 57: 1411–6.
- Siakotos AN, Hutchins GD, Farlow MR et al. Assessment of dietary therapies in a canine model of Batten disease. *Eur J Paediatr Neurol* 2001; 5 (suppl A): 151–6.
- Mitchison HM, Lim MJ, Cooper JD. Selectivity and types of cell death in the neuronal ceroid lipofuscinoses (NCLs). *Brain Pathol* 2004; 14: 86–96.
- Bohra LI, Weizer JS, Lewis RA. Vision loss as the presenting sign in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Neuroophthalmol* 2000; 20: 111–5.
- Wilkinson ME. Ceroid lipofuscinosis, neuronal 3, Juvenile-Batten disease: case report and literature review. *Optometry* 2001; 72: 724–8.