

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Neuronų ceroidinė lipofuscinozė. Literatūros apžvalga ir atvejo aprašymas (Neuronų ceroidinė lipofuscinozė 2 tipo)**

**Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. Literature Review and Case Study (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2)**

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Justina Raulušonytė** VI kursas, 12 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas **Klinikinės medicinos  
instituto Vaikų ligų klinika**

Darbo vadovas

**Dr. Rūta Praninskienė**

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

**Prof. dr. Augustina Jankauskienė**

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2023-05-19

Studento elektroninio pašto adresas: justina.raulusonyte@mf.stud.vu.lt

## SUTRUMPINIMŲ SĄRAŠAS

A – ataksija  
AAV – adeno-asocijuoti virusai  
BM – baltoji medžiaga  
CSS – cerebros spinalinis skystis  
CLN – neuronų ceroidinės lipofuscinozės  
EEG – elektroencefalograma  
ERG - elektoretinograma  
ES – elgesio sutrikimai  
FEP – fotoparoksizminis atsakas  
GEP – generalizuoti epilepsiniai pakitimai  
GTK – generalizuoti toniniai-kloniniai traukuliai  
KF – kognityvinių funkcijų sutrikimai  
KS – kalbos sutrikimai  
MRT – magnetinio rezonanso tomografija  
MS – motorikos sutrikimai  
PR – pagrindinis ritmas  
PŽEP – poližidininiai epilepsiniai pakitimai  
R – psichomotorinė regresija  
RE – regos sutrikimai  
RS – raidos sutrikimai  
SA – didžiųjų smegenų pusrutulių atrofija  
SLA – smegenėlių atrofija  
T - traukuliai  
TPP-1 – tripeptidilpeptidazė 1  
VEP – vizualiniai evokuoti potencialai  
VNE – vaistai nuo epilepsijos  
ŽEP – židininiai epilepsiniai pakitimai

## TURINYS

SANTRAUKA.....	2
SUMMARY.....	3
ĮVADAS. TEMOS AKTUALUMAS.....	3

DARBO TIKSLAS.....	4
KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS.....	5
LITERATŪROS PAIEŠKOS BŪDAI.....	8
APTARIMAS.....	9
IŠVADOS IR PASIŪLYMAI .....	20
NAUDOTA LITERATŪRA.....	20

## SANTRAUKA

*Darbo tikslas.* Šio aprašomojo darbo tikslas – suteikti informacijos apie progresuojančią degeneracinę nervų sistemos ligą, turinčią ligos eigą modifikuojantį gydymą, kuri pradėjus laiku galima prailginti kokybiško paciento gyvenimo trukmę. Šis darbas atskleis, kokie yra dažniausi ligos pradiniai klinikiniai simptomai, eigos ypatumai, gydymo būdai.

*Klinikinis atvejis.* 5 metų mergaitė nuo 2 metų ir 10 mėnesių amžiaus stebima dėl retos genetinės ligos. Prieš daugiau nei dvejus metus pacientei sutriko pažinimo ir kalbos raida, atsirado ataksija, ji patyrė keletą židinių motorinių epilepsijos priepuolių su suvokimo sutrikimu. Registravus pakitimus budrumo ir miego encefalogramose, skirtas gydymas vaistais nuo epilepsijos. Galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrime rasta smegenėlių atrofija. Ištyrus dėl genetinių epilepsijų, diagnozuota 2 tipo neuronų ceroidinė lipofuscinozė. Liga buvo diagnozuota laiku ir galėjo būti gydoma pakaitine fermentų terapija, bet vaistas nekompensuotas. Todėl progresuoja motorinės, kalbos, pažinimo funkcijų sutrikimai, kartojasi židiniai motoriniai su suvokimo sutrikimu ir generalizuoti epilepsijos priepuliai (miokloniniai, miokloniniai-astatiniai) atsparūs vaistams nuo epilepsijos.

*Aptarimas.* Šis darbas nagrinėja ligos klinikinius simptomus, jų progresavimą, instrumentiniuose tyrimuose randamą patologiją. Aprašomas galimas gydymas pakaitine fermentų terapija bei kiti gydymo būdai.

*Išvados.* 2 tipo neuronų ceroidinę lipofuscinozę reikėtų įtarti 24–48 mėnesių vaikams, jei atsilieka kalbos ir pažinimo raida, prasideda epilepsijos priepuliai, ataksija, jau išmoktų įgūdžių regresija, progresuoja regos sutrikimas. Iš instrumentinių tyrimų ligos diagnozę galima įtarti, jeigu registruojant elektroencefalogramą yra fotoparoksizminis atsakas į žemus fotostimuliacijos dažnius, o magnetinio rezonanso tomografijos tyrimuose – progresuojanti įvairių smegenų sričių, ypač smegenėlių ir didžiųjų smegenų žievės atrofija. Kuo anksčiau pradedamas gydymas pakaitine fermentų terapija, tuo geresni jo rezultatai.

*Raktažodžiai.* 2 tipo neuronų ceroidinė lipofuscinozė, ataksija, epilepsija, kalbos raidos sutrikimas.

## SUMMARY

*Aim.* The aim of this descriptive study is to provide information about a little-known disorder that has a disease modifying therapy option, which, if started in time, can prolong the duration of good-quality life for the patient. This study will reveal the most common initial clinical symptoms, disease progression characteristics, and treatment methods.

*Case report.* A 5-year-old girl has been under observation since the age of 2 years and 10 months due to a rare genetic disorder. Over two years ago, the patient started experiencing a disruption in cognitive and speech development, accompanied by ataxia. She also had several focal motor seizures with impaired perception. Upon detecting changes in alert-state and sleep electroencephalograms, antiepileptic drugs were prescribed. A magnetic resonance imaging of the brain revealed cerebellar atrophy. After testing for genetic epilepsies, the diagnosis of type 2 neuronal ceroid lipofuscinosis was made. Although the diagnosis was timely, and the disease could have been treated with enzyme replacement therapy, the cost for medication was not covered. As a result of absent treatment, there is a notable regression in motor, cognitive and language functions, as well as recurring focal motor seizures and generalized epilepsy seizures (myoclonic, myoclonic-astatic) that are resistant to antiepileptic drugs.

*Discussion.* This paper examines the clinical symptoms of the disease, their progression, and the pathology found during instrumental examinations. Possible treatment options, including enzyme replacement therapy and other methods, are described.

*Conclusions.* Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 should be suspected in children between 24 and 48 months of age if there is delayed speech and cognitive development, onset of epileptic seizures, ataxia, regression of previously acquired skills, and progressive visual impairment. Diagnostic suspicion can be supported by instrument-based tests such as an electroencephalogram, which may show a photoparoxysmal response to low frequencies, and magnetic resonance imaging, which may show progressive atrophy in various regions of the brain, especially the cerebellum and cerebral cortex. The earlier the treatment with enzyme replacement therapy is initiated, the better the outcomes.

*Keywords.* Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2, ataxia, epilepsy, impaired language development.

IVADAS

TEMOS AKTUALUMAS

Neuronų ceroidinės lipofuscinozės (CLN) - didžiausia progresuojančių vaikų neurodegeneracinių ligų grupė (1). Šiai ligų grupei būdingas įvairus viduląstelinis autofluorescentinio lipopigmento medžiagos kaupimasis organelėse. Ligos eiga įvairi, bet dažniausiai būna progresuojantys kognityvinių funkcijų ir regos sutrikimai, traukuliai. Priklausomai nuo genų mutacijos klinikiniai simptomai prasideda įvairiame amžiuje. Pagal amžių pasireiškiant ligai CLN skirstomos į penkis tipus: įgimtas, kūdikystės, vaikystės, paauglystės ir suaugusiųjų (2). Genetiškai išskiriama 14 ligos subtipų, kuriuos lemia defektyvūs lizosominio apdirbimo baltymai ar receptoriai (1 priedas). Visi tipai paveldimi autosominiu recesyviniu būdu, išskyrus 4 tipą (CLN4), paveldimą autosominiu dominantiniu būdu (3). Ligos subtipai ir genetinė pažeidimo vieta plačiau pateikiami 1 priede (2). Liga greitai progresuoja, o daugumos subtipų gydymas tik simptominis, vėliau paliatyvus.

2 tipo neuronų ceroidinę lipofuscinozę (CLN2) lemia patologiniai TPP1 geno mutacijų variantai 11p15 chromosomoje (4). Liga laboratoriškai diagnozuojama tiriant tripeptidilpeptidazės-1 (TPP-1) fermento aktyvumą leukocituose, fibroblastuose arba išdžiūvusio kraujo lašuose ir randant patogeninius abiejų genų variantus TPP1/CLN2 gene (5). TPP1 genas būtinas gaminti fermentą TPP-1, kuris perdirba įvairias molekules, skaidydamas baltymus į aminorūgštis. Esant mutacijai, šie procesai nebevyksta ir lizosomose ima kauptis autofluorescentinis lipopigmentas, vadinamas ceroidu, sukeliantis audinyje uždegimą ir degeneraciją (6). Patologiniai pakitimai labiausiai matomi metaboliškai aktyviausiose struktūrose: žievėje, pogumburyje, tinklainėje, pamato branduoliuose bei kitose struktūrose, o ypač pažeidžiamos galvos smegenys. Todėl ligos klinikinė išraiška - vaistams nuo epilepsijos atsparūs priepuoliai, progresuojantis kognityvinių funkcijų ir kalbos raidos sutrikimas, galūnių spastiškumas, eisenos sutrikimas, regos sutrikimas, elgesio problemos.

Šios ligos paplitimas pasaulyje – nuo 0.6 iki 14 šimtui tūkstančių gyvų gimusiųjų, tačiau Lietuvoje ši liga diagnozuojama ypač retai (7).

2017 m. JAV maisto ir vaistų administracija (FDA) ir Europos vaistų agentūra (EMA), patvirtino pirmąją ligos eigą modifikuojantį vaistą CLN2 gydymui: pakaitinę fermentų terapiją rekombinantine žmogaus TPP-1 profermento kopija cerliponaze alfa (8) (9). Cerliponazė alfa sulėtina motorinių ir kalbėjimo įgūdžių regresavimą, regėjimo pakitimus bei galvos smegenų žievės tūrio praradimą (10). Kuo anksčiau pradedamas gydymas, tuo geresni gydymo rezultatai ir ilgiau pacientai išlieka savarankiški (11,12). Kadangi liga yra reta ir sunkiai atpažįstama ankstyvose stadijose, jos diagnozė dažnai būna pavėluota, o gydymas - mažai efektyvus.

DARBO TIKSLAS

Šio aprašomojo darbo tikslas – suteikti informacijos apie progresuojančią degeneracinę nervų sistemos ligą, turinčią ligos eigą modifikuojantį gydymą, kurį pradėjus laiku galima prailginti kokybiško paciento gyvenimo trukmę. Šis darbas atskleis, kokie yra dažniausi ligos pradiniai klinikiniai simptomai, eigos ypatumai, gydymo būdai.

## KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

### **Pirmieji simptomai**

2 metų ir 10 mėnesių amžiaus pacientė, turinti atsiliekančia kalbos raidą, patyrė židininį motorinį nežinomos trukmės epilepsijos priepuolį su suvokimo sutrikimu. Atlikta miego EEG – registruotas lėtas deformuotas foninis ritmas, pavienių ir grupinių smailių bangų iškvos, tipiško epilepsinio aktyvumo neregistruota. Praėjus keturioms savaitėms nuo pirmojo priepuolio, įvyko antras trumpas židininis priepuolis su suvokimo sutrikimu. Radus pakitimus miego EEG, pradėtas gydymas valproine rūgštimi p/os. Diagnozuota židininė epilepsija. Trečias panašus priepuolis įvyko 3 metų ir 1 mėnesio amžiuje, po priepuolio pacientė vėmė. Padarius galvos smegenų KT nustatyta smegenėlių kirmino hipoplazija.

### **Pirmasis stacionarizavimas VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Vaikų neurologijos skyriuje (VUL SK VNS)**

3 metų 2 mėnesių amžiaus pacientė tirta VUL SK VNS. Atlikta miego elektroencefalograma (EEG), kur registruotos intermituojančios teta bangos F3, C3 signaluose. Atliktas galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimas, kur nustatytas mielinizacijos sutrikimas, smegenėlių atrofija, atviras IV skilvelis – Dandy-Walker sindromo variantas, kompensuotos išorinės hidrocefalijos požymiai.

Pacientė gimė išnešiota, iš III nėštumo, III gimdymo, nėštumas ir gimdymas sklandus. Gimė Jungtinėje Karalystėje, skiepyta pagal imunoprofilaktikos planą. 1 kartą po vakcinacijos buvo karščiavimas ir traukuliai, po to tėvai skiepų atsisakė. Anksčiau epizodiškai vemdavo rytais.

Pacientė turi 2 vyresnes seseris - 16 ir 21 metų amžiaus, sveikas. Pusbroliui diagnozuotas ilgo QTc sindromas - nustatyta heterozigotinė mutacija KCNE3 gene. Seneliui ir vienam pusbroliui iš mamos pusės taip pat diagnozuota epilepsija.

Pacientei atlikus genetinį tyrimą nustatytas homozigotinis patogeninis TPP1 c.509-1G>C variantas, autosominiu recesyviniu būdu paveldima mutacija, lemianti TPP-1 stoką – neuronų ceroidinės lipofuscinozės 2 tipą (OMIM #204500).

3 metų 4 mėnesių amžiuje įvertinta pagal M-CHAT, rasti požymiai, tokie kaip reakcija į vardą, kalbėjimo ir bendravimo ypatumai, jautrumas garsams ir prisilietimams, pagal kuriuos diagnozuotas įvairiapusis raidos sutrikimas.

Dėl vaisto cerliponazės alfa kompensacijos gydytojų konsiliumas kreipėsi į ligonių kasas, tačiau gydymas nekompensuotas.

### **Tolesnė ligos eiga**

4 metų 2 mėnesių amžiuje vertinta raida: dėmesys trumpalaikis, blaškus. Smulkioji motorika atitiko 18 mėnesių; stambioji motorika 23 mėn. Pacientė sąmoninga, kontaktas apsunkintas, kiek priešinosi apžiūrai, akių kontaktas epizodiškas, kalbėjo pavieniais žodžiais, labai aiškiai.

4 metų 6 mėnesių amžiaus hospitalizuota į VUL SK VNS ištyrimui. Vartojo tris vaistus nuo epilepsijos (VNE): lamotriginą 40mg parai, topiramata 50 mg parai, valproinę rūgštį 500mg parai. Patyrė miokloninius, miokloninius – astatinius ir abortyvinius židinius motorinius traukulius su suvokimo sutrikimu. Persirgus COVID-19 infekcija priepuoliai padažnėjo, ypač miokloniniai – astatiniai. Ūgis 104 cm – 75-90 proc., svoris 17 kg – 75-90 proc, ūgio/svorio priklausomybė – 75 procentilė. Mamos teigimu paliepus suprato, gebėjo savarankiškai apsirengti, pavalgyti.

Oftalmologo konsultacijos metu tiriant akių dugną nustatytos tik susiaurintos tinklainės arterijos. Per vaikų kardiologo konsultaciją reikšmingos kardiologinės patologijos nenustatyta, pilvo organų ultragarsiniai tyrimai taip pat be pakitimų.

Atlikta standartinė miego EEG – fiziologiniai miego elementai įprastinio išsidėstymo. Rastas intermituojantis židininis epilepsinis aktyvumas smaili-lėtoji banga C3, P3 signaluose su 1 sekundės trukmės generalizacija.

4 metų 11 mėnesių amžiaus hospitalizuota Klaipėdos vaikų ligoninėje. Vartojo lamotriginą 75mg parai, valproinę rūgštį 500mg parai, nitrazepamą 2.5 mg parai. Po pastarojo paskyrimo, motinos teigimu, mergaitė nustojo kalbėti, pablogėjo eisena, suprastėjo miegas. Paskutiniu metu priepuolių padaugėjo iki 10 kartų per mėnesį. Suleidus diazepamą 2-3 dienas priepuolių nebūna.

Mergaitė nestabili per liemenį, nekalbėjo, akių kontaktas trumpalaikis. Jai drebėjo rankos, eisena ataksiška. Vaikščiojo su atrama, kojas statė ant pirštų, rotuodama kelius į vidų, įtemptos Achilo sausgyslės. Raumenų tonusas žemas. Sausgysliniai ir periosto refleksai sustiprėję, simetriški. Patologinių refleksų nebuvo. Kitose organų sistemose nieko ypatingo, kraujo tyrimai be reikšmingų pakitimų.

Pradėtas gydymas metilprednizolono puls terapija po 280mg 1 kartą per dieną (5 dienas). Po taikyto gydymo žymesnio efekto nebuvo, kas 3 dienas pasikartodavo generalizuotas traukulių priepuolis, užeidavo neramumo, sujaudinimo epizodai, mergaitė blogai miegojo. Papildomai skirtas levetiracetamas bei melatoninas nakčiai. Būklė su teigiama dinamika, suretėjo priepuoliai, tapo aktyvesnė, pagerėjo liemens kontrolė, sumažėjo rankų tremoras. Periodiškai pasikartodavo sujaudinimo priepuoliai, nutraukiami rektaliniu diazepamu. Stabilios būklės pacientė išrašyta iš stacionaro. Tęsiamas gydymas lamotriginu, valproine rūgštimi, levetiracetamu.

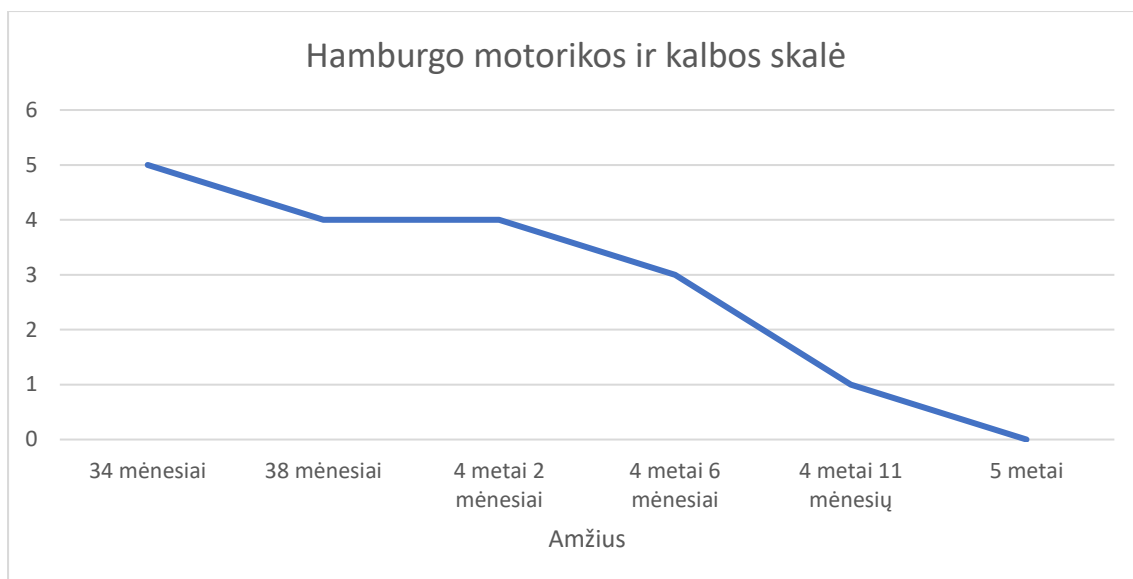
5 metų amžiaus planine tvarka dėl besikartojančių traukulių paguldyta į Klaipėdos vaikų ligoninę. Nebevaikščiojo, išreikšta raumenų hipotonija, sutrikusi judesių koordinacija. Galėjo sėdėti vežimėlyje, kiek paeiti vedama už abiejų rankų, tačiau neišlaikė pusiausvyros. Buvo seilėtekis, choreoatetoziniai judesiai rankose, kūne. Nekalbėjo, tarė tik pavienius garsus. Suprato kai kuriuos paliepimus (imk, duok).

Gydoma lamotriginu 100 mg dienai, valproine rūgštimi 500 mg dienai, levetiracetamu 500 mg dienai.

### **Ligos eigos vertinimas**

Pagal Hamburgo motorikos ir kalbos skalę vertintas pacientės simptomų progresavimas (1 pav. ir 1 lentelė). Prieš 34 mėnesių amžiuje prasidedant epilepsijos priepuoliams pacientei jau atsiliko psichomotorinė raida, ypač kalbos, nors vaikščioti galėjo. Pacientę stacionarizavus į VUL SK VNS, jau buvo ir stambiosios motorikos deficitas (nerangumas). Per metus didelių pakitimų nebuvo, nors 4 metų 6 mėnesių amžiuje kalba tapo sunkiai suprantama. Sulaukusi 4 metų 11 mėnesių amžiaus, pradėjusi vartoti nitrazepamą, pacientė nebegalėjo vaikščioti be atramos ir nebekalbėjo, o dar po mėnesio pacientė savarankiškai visiškai nebevaikščiojo. Negaunant specifinio gydymo liga progresuos, pacientei reikalinga nuolatinė priežiūra bei simptominis gydymas.





1 pav. Pacientės simptomų eiga

1 lentelė. Hamburgo motorikos ir kalbos skalė (13)

Motorika	Kalba
3 vaikšto normaliai	3 normali (individualus maksimumas)
2 dažni griuvimai, ryškus nerangumas	2 tapo pastebimai nenormali
1 nevaikšto be pagalbos ar vien tik ropoja	1 beveik nesuprantama
0 nemobilus, daugiausiai prikaustytas prie lovos	0 kalba nesuprantama arba nekalba

## LITERATŪROS PAIEŠKOS BŪDAI

Mokslinės literatūros šaltinių paieškai pasirinkta publikacijų duomenų bazė PubMed (Medline) ir specializuota informacijos paieškos sistema Google Scholar. Pritaikyti filtrai: 5 years, english, tačiau dėl itin reto klinikinio atvejo nulemto naujausios mokslinės literatūros trūkumo padarytos kelios išimty. Atlikta detali informacijos paieška kombinuojant ligos sinonimus (*neuronal ceroid lipofuscinosis type 2*, *CLN2*, *Jansky–Bielschowsky disease*, *late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis*, *LINCL*) ir raktažodžius: *diagnosis*, *symptoms*, *detection*, *early diagnostics*, *early identification*, *treatment*, *management*, taip pat atskirai naudojant raktažodžius *classification of neuronal ceroid lipofuscinoses*, *lysosomal storage diseases in children*. Klinikinių simptomų bei instrumentinių tyrimų nagrinėjimui naudojami paskutinių 5

metų kohortiniai tyrimai bei atvejų serijos. Atrinkti straipsniai, išskiriantys antrąją ligos tipą arba aprašantys vien jį, kuriuose pateikiama statistika bent iš 5 atvejų. Ligos apibendrinimui ir gydymo būdams aprašyti papildomai naudojami tyrimus su gyvūnais pateikiantys straipsniai, apžvalgos, gairės.

## APTARIMAS

Nors 2 tipo neuronų ceroidinė lipofuscinozė ir yra viena dažniausių degeneracinių ligų vaikų amžiuje ir viena iš nedaugelio turinti gydymą, informacijos ir žinių apie ją nėra daug. Ligą gali sukelti *splaisingo* mutacijos, „*missense*“ mutacijos, „*nonsense*“ mutacijos, nedidelės delecijos ir vieno nukleotido intarpai, dėl kurių TPP-1 aktyvumas sumažėja ar visai išnyksta (14). Matomas didelis alelių heterogeniškumas, tačiau du variantai yra dažniausiai randami tarp kaukaziečių, turinčių šią ligą: G3556C (c.509–1G>C; 7 introno *splaisingo* defektas) ir C3670T (c.622C>T; „*nonsense*“ mutacija Arg208 „*stop*“ kodone), iš kurių pirmasis matomas ir mūsų atvejuje.

Gali būti, jog toksiniai metabolitai, dėl lizosomų disfunkcijos patekę į centrinę nervų sistemą, užveda uždegiminį procesą (6). Pažeistose smegenų srityse matomas padidėjęs glijos ląstelių aktyvacijos žymenų *CD68* ir *GFAP* dažymasis, kas rodo, jog mikroglia ligos metu prisideda prie neurodegeneracijos. Uždegiminių ir autoimuninių biomarkerių padaugėjimas matomas taip pat ir iš kraujo plazmos tyrimų, kur randami padidėję *NrCAM*, atsakingas už glijos sąveikavimą su neuronais, ir *VCAM-1*, skatinantis leukocitų adheziją prie audinių, ypač smegenų endotelio ląstelių. Pastarąjį užblokuojant sumažėja uždegimas ir pagerėja kognityvinės funkcijos. Jis būna padidėjęs ir sergantiesiems Alzheimerio liga.

Tyrimuose su pelėmis, bandančiuose atrasti ligos biomarkerius iš cerebrospinalinio skysčio (CSS), besimptominėse ligos stadijose pakitimų nebūna (15). Tačiau ligai progresuojant randami pakitę lizosomų ir neurouždegiminiai baltymai, normaliose smegenyse palaikantys smegenų struktūrą ir dalyvaujantys neurotransmisijoje. Panašūs radiniai būna ir sergančiųjų Alzheimerio bei Parkinsono ligomis likvoro.

## Klinikiniai simptomai

Pirmieji klinikiniai simptomai pacientams pasireiškia ankstyvojoje vaikystėje, dažniausiai antrais, ketvirtais gyvenimo metais (2 lentelė), tačiau liga diagnozuojama vėliau. Sergantiesiems tipine ligos forma diagnozė dažnai vėluoja 1-2 metus, o sergantiesiems atipine

forma diagnostika dar sudėtingesnė ir gali užtrukti iki 7 metų. Ligos diagnostiką taip pat gali apsunkinti ir traukulių pobūdis. Kadangi provokuoti, pavyzdžiui, karštiniai traukuliai yra laikomi nepavojingais, ligai pasireiškus tokio tipo traukuliais trukmė iki diagnozės gali prailgėti dar metais.

2 lentelė. Pacientų amžius ligos pradžioje, diagnozės ir mirties metu

<i>Straipsniai</i>	<i>Pacientų skaičius (šeimų skaičius)</i>	<i>Pirmieji simptomai, mėn (mediana)</i>	<i>Amžius diagnozės metu, mėn (mediana)</i>	<i>Trukmė iki diagnozės, mėn (mediana)</i>	<i>Amžius mirties metu (mediana)</i>
(16) <i>M.-L. Ho et al (2022)</i>	18	29 (12-42)	46 (31-57)	0-41	
(17) <i>R. Kravljanc ir B. Vucetic Tadic (2022)</i>	22	Provokuoti T 33.8±4.6 Neprovokuoti T 34.6± 2.7		Provokuotų T 35.1, Neprovokuotų T 23.8	
(18) <i>M. Kamate et al. (2021)</i>	24	50 (6-96)	64 (24-144)	6-24	108 mėn (72 mėn – 20 metų)
(19) *. <i>D. Ardicli et al. (2021)</i>	30 (23)	36 (30-38)	62 (54-84)	27 (15-42)	9.5 metų (6.5-12.5)
(20) <i>A. Biswas et al. (2020)</i>	5	42			
(21) <i>K. Aydın et al. (2020)</i>	12	36	60	24	
(22) <i>(Atipinė eiga) C. M. Lourenço et al. (2021)</i>	30 (25)	6 metai (min. 1 metai, maks. 41 metai)			19.5 metų (min. 9, maks. 60)
(23)* <i>(Atipinė eiga) E. Wibbeler et al. (2021)</i>	14 (13)	69 (60-87)	10.8 metai (8.6-12.4)	3.8 metai (1.8 – 7.3)	
(24) <i>V. K. Gowda et al. (2020)</i>	25	Vidurkis 34 (0m –7m)			

(25) A. M. Johnson et al. (2020)	13 (12)	36 (18 - 42)	45 (4 - 57)	9	9m (5m6mėn - 11m)
(26) B. Dozières-Puyravel et al. (2020)	11 (9)	30-48	38 -84	12 (3-48)	
(27) M. Nickel et al. (2020)	133	35 (24-38.5)	54 (47.5-60)		10metų (± 3.2m) (7.8m nuo pirmųjų simptomų)
(28) ** L. Beltrán et al. (2018)	35 (G1-12, G2-23)	G1 – 3m (2.1-3.5); G2 – 3.4m (2-4.1)			

\* skliausteliuose medianos tarpkvartilinis intervalas

\*\* G1 – patvirtinta fermentiniais TTP1 aktyvumo tyrimais išdžiūvusio kraujo laše kraujo, G2 – naudojant elektroninę mikroskopiją, randant patognominius kūnelius.

Ligos dažniausi pirmieji simptomai – traukuliai (T) ir kalbos sutrikimai (KS), kiti dažni pirmieji simptomai: raidos (RS), motorikos (MS), kognityvinių funkcijų (KF), elgesio (ES), regos sutrikimai (RS), ataksija (A), psichomotorinė regresija (R) (3 lentelė). Traukuliai, randami nuo 11 proc. iki 100 proc. pacientų, taip pat buvo diagnozės link nukreipęs simptomas ir darbe aprašomos pacientės atveju. Jie dažniausiai prasideda kaip generalizuoti toniniai-kloniniai (GTK), židininiai ar miokloniniai (4 lentelė), tačiau ligai progresuojant daug pacientų patiria įvairaus pobūdžio traukulius. D. Ardicli ir kt. (19) atliktame kohortiniame tyrime, kuriame dalyvavo 30 pacientų, ligai progresuojant per vidutiniškai 8 mėnesius visi pacientai ėmė patirti atsinaujinančius ar refrakterinius traukulius. Iš viso užregistruoti 26 skirtingų tipų traukuliai, įskaitant GTK, miokloninius, židininčius, atoninius ir atipinius absansus. A. M. Johnson ir kt. tyrime minima 11 skirtingų jų tipų, įskaitant gelastinius ir netraukulinę epilepsinę būklę (25).

Nors rastuose straipsniuose dažniausiai registruojamas pirmasis simptomas yra traukuliai, negalima atmesti galimybės, jog tai yra geriausiai pastebimas, o ne pirmasis simptomas. M.-L. Ho ir kt. aprašomoje 18-os atvejų serijoje dažniausias pirmasis simptomas yra kalbos sutrikimas, o ne traukuliai (16). Šiame straipsnyje pateikiamas vidutinis amžius atsiradus pirmiesiems simptomams yra mažesnis nei aprašoma kituose straipsniuose. Taip pat iš šio straipsnio galima pastebėti, jog galiausiai traukuliai prasidėjo net 94.4 proc. pacientų, kas atitinka traukulius kaip pirmąjį simptomą aprašančių straipsnių statistiką. Tai galėtų rodyti, jog traukuliai yra jau progresuojančios ligos simptomai. Darbe aprašomos pacientės atveju

sutrikimo taip pat pradėta tikslingai ieškoti prasidėjus epilepsijos priepuoliams, nors kalbos raida vėlavo jau prieš tai.

Ligos progresija matoma iš blogėjančių pirminių simptomų, kaip visiškas kalbos ir gebėjimo vaikščioti praradimas, bei atsirandančių papildomų neurologinių deficitų. Iš pradžių liga progresuoja lėčiau, pagal DEM-CHILD kohortos duomenis, judėjimo ir kalbos sugebėjimai sumažėja apie 1.81 balo per metus motorinėje – kalbos skalėje (27). Laikui bėgant liga pradeda progresuoti greičiau, vidutiniškai 2.43 balo per metus. Kai kurie straipsniai taip pat pamini besikeičiantį fenotipą: matomas hipomiminis veidas su dažnais orolingualiniais nesavanoriškais judesiais ir liežuvio protruzija, padidėjusi sialorėja, dizartrijs, vaikai tampa hiperaktyvūs ir padidintai jaudrūs nepaisant hipotonijos ir ataksijos (17). Daug pacientų atsiranda mioklonijos (M), piramidiniai simptomai, rijimo sutrikimai, kai kurie pacientai praranda regą, progresuoja neurologinis deficitas ir psichomotorinių įgūdžių regresija. M. Kamate ir kt. straipsnyje aprašoma, jog beveik pusė sekamų pacientų per 1-3 metus nuo pirmųjų simptomų atsiradimo tapo visiškai nesavarankiški, kas nutiko ir mūsų pacientei. Galiausiai, apie 9-11 gyvenimo metus, pacientai miršta (18).

3 lentelė. Pirmieji simptomai ir tolimesnė ligos eiga

<i>Straipsniai</i>	<i>Pirmieji simptomai</i>	<i>Simptomai, atsiradę ligos eigoje</i>
(16) <i>M.-L. Ho et al (2022)</i>	KS 83%, MS 17%, T 11%, KF 6%, griuvimai 6%	KS 100% T 94.4% Kiti: RS, KF, M, piramidiniai ženklai, A, rijimo sutrikimai, regos praradimas
(17) <i>R. Kravljanac ir B. Vucetic Tadic (2022)</i>	T 100% (provokuoti 41%, neprovokuoti 59%), KS 82%, ES 64%	Židininiai ir miokloniniai T 100%, GTK 77%; atipinius absansus 50%, atoninius 50%; >1/3 pacientų patyrė bent vieną epilepsinę būklę.
(18) <i>M. Kamate et al. (2021)</i>	T 100%, R. 1 pacientas: choreoatetozė, KF ir refleksinės M.	R 100%, A/M 55%. Visų pacientų T ir A progresuojančiai blogėjo.
(19) <i>D. Ardicli et al. (2021)</i>	T (70%), KS(43%), R (27%) A (13%) RE (7%)	Savarankiškumo praradimas (76%) Kalbos praradimas (73%) RE (63%) MS (73%)* ES (37%)**

(20) A. Biswas et al. (2020)	KS 80%, RE 60% , T 80%, ES 40%, R 80%	
(21) K. Aydın et al. (2020)	T, KF, A	
(22) C. M. Lourenço et al. (2021)	T 47%, KS 20%, ES 7% , KF 7%, RE 3%, Regos haliucinacijos 3%	
(Atipinė eiga)		
(23)* E. Wibbeler et al. (2021)	KS (43%), T (29%), A ir KS (21%), A (7%)	A ar MS (100%), KS (86%), T (71%), RE (7%)
(Atipinė eiga)		
(24) V. K. Gowda et al. (2020)		RS 64%, R 100%, Akių patologija 92%, T 100%, M 100%
(25) A. M. Johnson et al. (2020)	T (92%), KS (85%)	Augantis neurologinis deficitas. Atsparūs gydymui VNE.
(26) B. Dozières-Puyravel et al. (2020)	CLN2 šeiminėje anamnezėje (23%) T (55%)	Per metus: A, R.
(27) M. Nickel et al. (2020)	T (70%), KS (57%), MS (41%), ES (16%), R (9%)	Motorinių-kalbos įgūdžių blogėjimas nuo 6 (norma) iki 0 (jokios funkcijos) per maždaug 30 mėn.
(28) L. Beltrán et al. (2018)***	<b>G1</b> : T 58%, KS 34%, A 8% <b>G2</b> : T 52.1% , KS 26%, A 17.4%, RE 4.5%	

\* mioklonijos, spastiškumas, ataksija, distonija, chorėja, tremoras

\*\* nerimas, sumažėję socialiniai įgūdžiai, dažnas verkimas, ažitacija, lėtas mąstymas.

\*\*\* G1 – patvirtinta fermentiniais TTP1 aktyvumo tyrimais išdžiūvusio kraujo laše kraujo, G2 – naudojant elektroninę mikroskopiją, randant patognominius kūnelius.

4 lentelė. Traukulių, kaip pirmojo ligos simptomo, pobūdis

<i>Straipsnis</i>	<i>GTK</i>	<i>Židininiai</i>	<i>Miokloniniai</i>	<i>Kiti</i>
(17) R. Kravljanc ir B. Vucetic Tadic (2022)	Taip, 8/20	Taip, 4/20	Ne	Atoniniai 8/20
(18) M. Kamate et al. (2021)	Taip	Ne	Taip	Kompleksiniai – daliniai

(19) D. Ardicli et al. (2021)	Taip, 9/16	Taip, 4/16	Ne, 3/16	-
(25) A. M. Johnson et al. (2020)	Taip, 3/12	Taip, 4/12	Ne	Absansai 3/12, febrilūs 1/12, miokloniniai – atoniniai 1/12
(26) B. Dozières-Puyravel et al. (2020)	Ne	Taip, 6/7	Taip, 1/7	-
(28) L. Beltrán et al. (2018)	Taip, 5/19	Taip, 1/19	Taip, 8/19	Febrilūs 3/19, miokloniniai-atoniniai 2/19

### Instrumentinių tyrimų duomenys

#### *Encefalografija (EEG) ir magnetinio branduolių rezonanso tomografija (MRT)*

Nors aprašomos pacientės encefalogramoje patologinių pokyčių nėra daug, ir pradiniuose tyrimuose matomos tik deformuotas, sulėtėjęs pagrindinis ritmas (PR) ir intermituojančios teta bangos F3, C3 signaluose, o vėlesniuose – židininis epilepsinis aktyvumas su generalizacijomis, literatūroje aprašomi ir įvairūs kiti EEG radiniai. Dažniausi pokyčiai – generalizuoti (GEP), židininiai (ŽEP) ir poližidininiai (PŽEP) epilepsiniai pakitimai, fotoparoksizminis atsakas (FPA), kuris dažniausiai atsiranda kartu su simptomais ir ligai progresuojant gali išnykti (5 lentelė).

Sergančiųjų MRT tyrimuose matoma įvairių smegenų sričių atrofija, daugiausiai smegenėlių (SLA) bei didžiųjų smegenų pusrutulių (SA), taip pat baltosios medžiagos (BM) pokyčiai. Pacientės MRT šie pakitimai taip pat buvo. Nors kitų patologijų jai nestebėta, literatūroje minimi ir tilto, dryžuotojo branduolio, salos pažeidimai. Radiniai progresuoja - A. Biswas ir kt. tyrime visuose pakartotiniuose MRT tyrimuose matoma progresuojanti supratentorinė atrofija, 66 proc. matoma progresuojanti SLA, o pirmo tyrimo metu pakitimų neturėjusiems pacientams pakartotiniuose tyrimuose matomas patologinis vaizdas (20).

#### 5 lentelė. Instrumentinių tyrimų rezultatai

<i>Straipsnis</i>	<i>EEG pakitimai</i>	<i>MRT</i>
(16) M.-L. Ho et al (2022)	Sulėtėjęs PR 88.9%, GEP ir ŽEP 88.9%, FPA 7/17. Pakartotinės EEG metu GEP ir ŽEP atsirado vienam papildomam pacientui, FPA išnyko dviem pacientams.	77.8% SLA, SA 50%, BM signalo pakitimai 61.1%. Pakartotinos MRT metu 15/15 pacientų matoma SLA ir SA, bei BM signalo pakitimai, 10/15

		pacientų pamato branduolių hipointensyvumas.
(17) R. Kravljanac ir B. Vucetic Tadic (2022)	FPA į žemo dažnio stimuliaciją 77%.	
(18) M. Kamate et al. (2021)		SLA su periventrikulinės medžiagos hiperintensyvumu visuose.
(19) D. Ardicli et al. (2021)	Polimorfinis PR sulėtėjimas su GEP ar PŽEP (užpakalinėse skiltyse) (77%), ŽEP (10%), Lėtas ir disorganizuotas PR (100%), FPA (53%)	SLA (96%), SA (83%) Padidėjęs periventrikulinės BM hiperintensyvumas (57%)
(20) A. Biswas et al. (2020)		T2 gumburo hipointensyvumas, supratentorinės BM hiperintensyvumas 100%; Dryžuotojo kūno ir tilto hiperintensyvumas 60%; Salos hiperintensyvumas 80%. 4/5 supratentorinė atrofija ir SLA, 4/5 tilto atrofija.
(21) K. Aydın et al. (2020)		Pirmoje MRT:  92% SLA (T1, T2), 83% linijinis centrinės BM hiperintensyvumas (T2), 67% SA (T2), 50% didžiosios smegenų jungties išplonėjimas (T1, T2), 8% gumburo hipointensyvumas (T2).
(22)(Atipinė eiga)	Neapibrėžti radiniai 60%	
C. M. Lourenço et al. (2021)	FPA į žemų dažnių stimuliaciją 37%	



(24) V. K. Gowda et al. (2020)	FPA į žemo dažnio stimuliaciją 16% Periodiškos iškrovos 4% PŽEP 80%	Gumburo pakitimai 8% Uodeguotojo branduolio pakitimai 8% SLA ir SA 100%
(25) A. M. Johnson et al. (2020)	FPA į žemo dažnio stimuliaciją (62% - ne visad pirmame EEG) Išprovokuotas pakaušinės skilties priepuolis (1 pacientui). Lėtas PR ir/ar foninės architektūros trikdžiai visiems pacientams, išskyrus vienam ikisimptominiam. GEP(8/13), ŽEP (6/13), PŽEP (8/13) (dažniausiai užpakalinėse skiltyse)	100% SLA, nors daug jų tikrinant pirmą kartą aprašyti kaip norma. 9 - ploni smegenų kamienai. Pogumburiai normalūs, bet 7 jų sumažėjęs vidinės architektūros ryškumas. Vidutinė ar maža ventrikulomegalija visiems pacientams. 5 pacientams didžiosios smegenų jungties plonėjimas. Žievės atrofija 6 pacientams, labiau užpakalinėse skiltyse.
(26) B. Dozières-Puyravel et al. (2020)	PŽEP 7/9; 4 turėjo miokloninius susitraukimus per bent vieną užrašymą; 3 pacientai turėjo FPA.	56% ypatumai pirmame MRT, 9% ypatumai pasirodė per du metus
(28) L. Beltrán et al. (2018) *	FPA (G1 75%, G2 77%) – <i>spike-wave</i> okcipitaliai į žemo dažnio stimuliaciją, su laiku FPA išnyko; PR buvo normalus apie 50% ir lėtas ir /ar blogai organizuotas kituose. 2 pacientams G2 – asimetriškas PR. ŽEP 5/12 G1 ir 13/23 G2 (temporaliai ir okcipitaliai). PŽEP 11/12 G1 ir 20/23 G2.	Pirmo MRT mediana 3.5m (2.9-5) G1 SLA 75%, norma 25% G2 SLA 65.2%, padidėję subarahnoidiniai tarpai 26%, nespecifiniai BM pakitimai 4%, norma 4%.

\* G1 – patvirtinta fermentiniais TTP1 aktyvumo tyrimais išdžiūvusio kraujo laše kraujo, G2 – naudojant elektroninę mikroskopiją, randant patognominius kūnelius.

## *Elektroretinografija (ERG)*

CLN2 sergantiems pacientams atliekant elektroretinografijas dažniausi matomi pakitimai – tinklainės potencialų amplitudės sumažėjimas, nenormalūs vizualinių evokuotų potencialų (VEP) atsakai, tokie kaip gigantiniai VEP, taip pat atipinė, sumažinta ar normali ERG amplitudė (19) (26). Aprašomai pacientei sekimo laikotarpiu tokių pakitimai nebuvo.

## **Gydymas**

### *Ligos eigą modifikuojantys vaistai*

#### *Pakaitinė fermentų terapija*

Cerliponazė alfa – rekombinantinė žmogaus TPP-1 profermento kopija, kuri aktyvuojasi rūgštinėje lizosomų aplinkoje ir padeda skaidyti specifinius neuropeptidus (10). Į šoninį smegenų skilvelį implantuojamas rezervuaras ir kateteris, kuriuo pakaitinis fermentas leidžiamas tiesiai į cerebrospinalinį skystį, norint aplenkti kraujo-smegenų barjerą. Vaistai skiriami infuzija kas dvi savaites tol, kol yra nauda pacientui.

2018 m. atliktame M. Schulz ir kt. tyrime matomas lėtesnis įvertinimo motorinėje-kalbos skalėje blogėjimas palyginus su istorine kontrole. Gdomiems pakaitine fermentų terapija pacientams simptomai blogėjo 1.68 balo lėčiau, atitinkamai 0.38 balo ir 2.06 balo, o du pacientai, kurių pradinis įvertinimas šioje skalėje buvo 6 (norma) per tyrimo laikotarpį (96 savaites) neprarado nė vieno balo (29). Cerliponaze alfa gdomiems pacientams taip pat pagerėja ir traukulių kontrolė, sumažėja VNE poreikis (17) (25).

Vaisto vartojimas gali sukelti karščiavimą, sumažėjusį baltymo kiekį CSS, EKG pakitimus, vėmimą, viršutinių kvėpavimo takų infekcijas, hipersensitizacijos reakcijas bei kitas nepageidaujamas reakcijas. Šis vaistas buvo patvirtintas skubos tvarka pagal išimtines sąlygas, todėl dar nėra žinoma alerginių reakcijų rizika, taip pat ilgalaikis vartojimo efektas ir poveikis pacientams, jaunesniems nei 2 metai (9). Dėl šios priežasties toliau atliekami tyrimai norint užpildyti šias spragas, pavyzdžiui 2019m. Europos vaistų asociacijos prašymu pradėtas cerliponazės alfa vartojimo stebėjimo tyrimas, įtraukiantis 12 centrų 8-iose skirtingose Europos valstybėse (30). Deja, šio tyrimo galutiniai rezultatai bus pasiekiami tik 2030 metais.

#### *Rh.10 serotipo adeno-asocijuotų virusų (AAV) medijuojama genų terapija*

Ši gydymo strategija įvertinta kaip saugi ir efektyvi keliuose klinikiniuose lizosominių kaupimo ligų tyrimuose (10,31). Kadangi esant normaliam TPP-1 aktyvumui vienoje ląstelėje per manozės-6-fosfato receptorių gali būti perdirbamos ir kaimyninių ląstelių sukauptos toksinės medžiagos, nebūtina įterpti normalios cDNR į visas ląsteles, kas yra geras vaisto veikimo prognostinis rodiklis. Jei AAV-medijuojama genų terapija galėtų suteikti smegenims pakankamai TPP-1, liga galėtų būti pagydoma vienu gydymo kursu. D. Sondhi ir kitų nedidelės apimties kohortiniame 18 mėnesių trukmės tyrime gydymo AAVrh.10 subtipu efektyvumas vertintas pagal TPP-1 kiekį CSS, pilkosios medžiagos tūrio procentą MRT, regos parametrus bei neurologinį klinikinį motorikos ir kalbos ištyrimą (32). Trys vertinti CNS parametrai rodė teigiamą gydymo efektą, o teigiamo efekto regai šiame tyrime nenustatyta. Tyrime pastebėti minimalūs rimti pašaliniai poveikiai, gydymas traktuojamas kaip saugus.

Šios ligos gydymo genų terapija efektyvumą sunku tiksliai iširti dėl labai skirtingo klinikinio fenotipo ir palyginus nedidelės gydomųjų populiacijos. Taip pat dėl labai skirtingai pasireiškiančių ligos simptomų, kaip traukuliai, motorinė disfunkcija ir kognityvinių funkcijų sutrikimo, sunku įvertinti paties gydymo saugumą.

Pagal dabartinius tyrimus gydant cerliponaze alfa gaunami geresni rezultatai: ligos progresavimas sumažėja 84 proc., kai tuo tarpu AAV medijuojama genų terapija ligos progresavimą sumažina 47.5 proc (32). Tačiau pastaroji turi pliusų, tokių kaip galimas vienkartinis gydymas bei stipriai sumažinta gydymo kaina.

#### *Autologinių TPP-1 modifikuotų kamieninių ląstelių naudojimas*

Nors pakaitinė fermentų terapija gerai kovoja su neurologinių simptomų progresavimu, akims jos poveikis yra nepakankamas (33). Todėl yra tyrinėjami kiti būdai, kaip vaistą pristatyti tiesiai į tinklainę, pavyzdžiui, naudojant autologines TPP-1 modifikuotas kamienines ląsteles. Šio gydymo bandymai atliekami su šunimis, kai autologinių TPP-1 modifikuotų kamieninių ląstelių yra sušvirksčiama į stiklakūnį (34). Po gydymo matomas sumažėjęs dėl ligos atsiradusių tinklainės atšokų dažnis, taip pat sulėtėjęs ERG amplitudžių mažėjimas palyginus su negydytomis kontralateralinėmis akimis. Taip pat matoma priklausomybė nuo dozės – didelėmis dozėmis gydytose akyse pažeidimai dėl ligos atsiranda lėčiau. Paskutinėje ligos stadijoje šunys užmigdyti ir histopatologiškai ištirtos jų akys. Gydytas akis palyginus su kontrolinėmis akimis nematyti patologinių pokyčių, kai pastarosiose matomos tinklainės atšokos, išplonėjimai, praretėjęs fotoreceptorių sluoksnis.

#### *Iš makrofagų kilusių ekstraląstelių pūslelių naudojimas*

Naudojant *knock-out* pelių modelius šiuo metu tyrinėjamas ekstraląstelių pūslelių naudojimas TPP-1 per biologinius barjerus pernešti į sergančiojo organizme esančias ląsteles-taikinius (35). Skiriant vaistą intratekaliai pelėse sumažėja neurodegeneracija ir uždegimas, naudojant intraperitoninį ir intraveninį skyrimo būdą fermentas ryškiai kaupiasi periferiniuose organuose, o naudojant intratekalinį ir intraperitoninį skyrimą kartu, gyvenimo trukmė žymiai prailgėja. Kadangi tai ląstelės, kilusios iš endosomų ir plazmos membranų, jos turi mažą citotoksiškumo ir imunogeniškumo riziką ir galimai yra ateities vaisto skyrimo mechanizmas.

### Simptominiis traukulių gydymas

#### *Vaistai nuo epilepsijos*

CLN2 epilepsijos simptomų valdymas vaistais yra sudėtingas, tačiau būtinas. Svarbu ir sumažinti bendrą priepuolių skaičių norint pagerinti paciento gyvenimo kokybę, ir sumažinti refrakterinės epilepsinės būklės (*status epilepticus*) išsivystymo tikimybę, kadangi ši būseną gali pabloginti ir taip prastėjančią vaiko neurologinę būklę (36). Atsiradus epilepsinei būklei taip pat svarbu kuo greičiau šią būklę nutraukti, kadangi jos trukmė koreliuoja su atsirandančių neurologinių deficitų sunkumu (37). Gydant yra stengiamasi išlaikyti pusiausvyrą tarp pakankamos traukulių kontrolės ir tokių pašalinių reiškinių, kaip padidinta sedacija.

Dažniausi pirmo pasirinkimo VNE yra valproatas, benzodiazepinai (klobazamas / klonazepamas), levetiracetamas ir lamotriginas (38). Valproatas – dažniausias pirmasis VNE. Jį vartojant kartu su benzodiazepiniais ir zonisamidu gaunamas gana geras poveikis mioklonijoms ir židiniams traukuliams (17).

Kai kurie VNE gali pasunkinti ligos simptomus. Topiramato pašalinis poveikis gali pasireikšti kalbos sutrikimais ir psichomotoriniu slopinimu. Vartojant karbamazepiną kai kuriems pacientams pasireiškia ataksijos intensyvėjimas (19), ir padidėjęs nestabilumas (25). Panašūs pašaliniai reiškiniai būna ir skiriant fenitoiną, tad šių vaistų yra vengiama.

#### *Ketogeninė dieta*

2008m. atliktame klinikiniame atsitiktinių imčių tyrime rastas statistiškai reikšmingas traukulių pasikartojimų sumažėjimas vaikų, kurie laikėsi ketogeninės dietos, grupėje (39). Tačiau reikia paminėti, jog keletui vaikų ši dieta buvo nutraukta dėl pašalinių reiškinių, tokių kaip vėmimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, energijos nebuvimas ir kiti, todėl prieš pradėdant tokį maitinimą su tėvais turi būti aptarti lūkesčiai.

## Gyvenimas su liga

Ši diagnozė stipriai paveikia ne tik pacientą, tačiau ir visą šeimą. Šeima turi būti gerai supažindinama su liga, jai reikalinga psichologo pagalba, grupinės terapijos konsultacijos, genetinis konsultavimas ir šeimos planavimo pagalba. Pacientams kuo ilgiau turi būti išsaugomas mobilumas, savarankiškumas, būdas bendrauti su aplinkiniais, socialinis aktyvumas, pavyzdžiui, vaikščiojimas į darželį ar mokyklą (38). Kadangi dalis pacientų turi nemigos problemą, reikėtų nustatyti panašų miego-būdravimo ritmą kiekvienai dienai, taip pat tam gali padėti masažai, vaistai. Būtina palaikyti reikiamą suvartojamo maisto kiekį, skiriant pirmenybę enteriniam maitinimui. Kadangi galiausiai patys vaikai nebegali kalbėti, svarbu juos stebėti dėl galimo jaučiamo skausmo dėl tokių priežasčių kaip vidurių užkietėjimas, gastroezofaginis refluksas, šlapimo susilaikymas, ar skeleto sistemos pažeidimai dėl imobilizacijos. Skausmą įvertinti padėti gali įvairios skalės, plačiau aprašomos Breau ir Burkitt straipsnyje (40). Skausmui sumažinti ir išvengti turėtų būti naudojami nefarmakologiniai būdai, tokie kaip dažnas paciento pozicijos keitimas, kartu su farmakologiniais. Nestipriam skausmui malšinti farmakologiškai gali būti vartojamas paracetamolis, o vienas iš vaistų stipriam skausmui malšinti galėtų būti transderminis fentanilis (5). Galiausiai būtina aptarti labiausiai priimtina paliatyvos priežiūros būdą, pavyzdžiui, priežiūrą namuose ar hospise, supažindinti tėvus su gedėjimo paramos grupėmis.

## IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Visi neuronų ceroidinės lipofuscinozės tipai nulemia progresuojančius kognityvinius sutrikimus. Tik vienas, 2 ligos tipas, turi gydymą. 2 tipo neuronų ceroidinę lipofuscinozę reikėtų įtarti 24–48 mėnesių vaikams, jei atsilieka kalbos ir pažinimo raida, sutrikusi eisena (ataksija), progresuojantis regos sutrikimas ar jau išmoktų įgūdžių regresija. Nors tipiškai traukuliai būna neprovokuoti, vaikui su sutrikusia kalbos ir pažinimo funkcijų raida įvykus provokuotiems traukuliams taip pat reikėtų įtarti šią ligą. Iš instrumentinių tyrimų ligos diagnozę gali sufleruoti elektroencefalogramoje žemų dažnių fotostimuliacijos metu registruojamas fotoparoksizminis epilepsinis aktyvumas, o galvos magnetinio rezonanso tomografijos tyrime – progresuojanti smegenėlių ir didžiųjų smegenų žievės atrofija. Gydymą cerliponaze alfa reikia skirti iš karto, nustačius diagnozę.

## NAUDOTA LITERATŪRA

1. Gardner E, Mole SE. The Genetic Basis of Phenotypic Heterogeneity in the Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *Front Neurol* [Internet]. 2021 Oct 18 [cited 2023 Mar 14];12:754045. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8558747/>
2. Kaminiów K, Kozak S, Paprocka J. Recent Insight into the Genetic Basis, Clinical Features, and Diagnostic Methods for Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Jan [cited 2023 Mar 6];23(10):5729. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/10/5729>
3. Trivisano M, Ferretti A, Calabrese C, Pietrafusa N, Piscitello L, Carfi Pavia G, et al. Neurophysiological Findings in Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *Front Neurol* [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 7];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2022.845877>
4. TPP1 gene: MedlinePlus Genetics [Internet]. [cited 2023 Apr 6]. Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/tpp1/>
5. Mole SE, Schulz A, Badoe E, Berkovic SF, de Los Reyes EC, Dulz S, et al. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2021 Apr 21 [cited 2023 May 2];16(1):185. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01813-5>
6. Francelle L, Mazzulli JR. Neuroinflammation in Gaucher disease, neuronal ceroid lipofuscinosis, and commonalities with Parkinson's disease. *Brain Res* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Mar 7];1780:147798. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899322000221>
7. Sleat DE, Gedvilaite E, Zhang Y, Lobel P, Xing J. Analysis of large-scale whole exome sequencing data to determine the prevalence of genetically-distinct forms of neuronal ceroid lipofuscinosis. *Gene* [Internet]. 2016 Nov 30 [cited 2023 Apr 24];593(2):284–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378111916306679>
8. Brineura (cerliponase alfa) FDA Approval History [Internet]. *Drugs.com*. [cited 2023 Mar 14]. Available from: <https://www.drugs.com/history/brineura.html>
9. EMA. Brineura [Internet]. *European Medicines Agency*. 2018 [cited 2023 Mar 14]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/brineura>
10. Morsy A, Carmona AV, Trippier PC. Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cell Models for Phenotypic Screening in the Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *Molecules* [Internet]. 2021 Jan [cited 2023 Mar 14];26(20):6235. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/20/6235>
11. Schaeffers J, van der Giessen LJ, Klees C, Jacobs EH, Sieverdink S, Dremmen MHG, et al. Presymptomatic treatment of classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis with cerliponase alfa. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 May 14;16(1):221.
12. Espitia Segura OM, Hernández Z, Mancilla NI, Naranjo RA, Tavera L. “Real world effectiveness of cerliponase alfa in classical and atypical patients. A case series.” *Mol Genet Metab Rep* [Internet]. 2021 Feb 3 [cited 2023 Apr 7];27:100718. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7873677/>

13. Table 1 . The Hamburg Motor and Language (HML) and CLN2 Clinical Rating... [Internet]. ResearchGate. [cited 2023 Apr 6]. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/The-Hamburg-Motor-and-Language-HML-and-CLN2-Clinical-Rating-Scale-Motor-Language-ML\\_tbl1\\_326417390](https://www.researchgate.net/figure/The-Hamburg-Motor-and-Language-HML-and-CLN2-Clinical-Rating-Scale-Motor-Language-ML_tbl1_326417390)
14. Sleat DE, Gin RM, Sohar I, Wisniewski K, Sklower-Brooks S, Pullarkat RK, et al. Mutational Analysis of the Defective Protease in Classic Late-Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, a Neurodegenerative Lysosomal Storage Disorder. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1999 Jun 1 [cited 2023 Mar 13];64(6):1511–23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929707636544>
15. Huber RJ. Altered protein secretion in Batten disease. *Dis Model Mech* [Internet]. 2021 Dec 6 [cited 2023 Mar 13];14(12):dmm049152. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8669491/>
16. Ho ML, Wirrell EC, Petropoulou K, Sakonju A, Chu D, Seratti G, et al. Role of Electroencephalogram (EEG) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) Findings in Early Recognition and Diagnosis of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2 Disease. *J Child Neurol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Feb 12];37(12–14):984–91. Available from: <https://doi.org/10.1177/08830738221128773>
17. Kravljanac R, Vucetic Tadic B. Provoked seizures at the onset of progressive disease contribute to diagnosis delay - A tertiary center experience in a cohort of 22 children with CLN2. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Feb 12];40:1–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090379822001015>
18. Kamate M, Reddy N, Detroja M, Hattiholi V. Neuronal Ceroid Lipofuscinoses in Children. *Ann Indian Acad Neurol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 12];24(2):192–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8232483/>
19. Ardicli D, Haliloglu G, Gocmen R, Gunbey C, Topcu M. Unraveling neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: A tertiary center experience for determinants of diagnostic delay. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Feb 16];33:94–8. Available from: [https://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798\(21\)00119-7/fulltext](https://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798(21)00119-7/fulltext)
20. Biswas A, Krishnan P, Amirabadi A, Blaser S, Mercimek-Andrews S, Shroff M. Expanding the Neuroimaging Phenotype of Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2020 Oct [cited 2023 Feb 17];41(10):1930–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7661073/>
21. Aydın K, Havalı C, Kartal A, Serdaroğlu A, Haspolat Ş. MRI in CLN2 disease patients: Subtle features that support an early diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Feb 17];28:228–36. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090379820301525>
22. Lourenço CM, Pessoa A, Mendes CC, Rivera-Nieto C, Vergara D, Troncoso M, et al. Revealing the clinical phenotype of atypical neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease: Insights from the largest cohort in the world. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 17];57(4):519–25. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jpc.15250>

23. Wibbeler E, Wang R, Reyes E de los, Specchio N, Gissen P, Guelbert N, et al. Cerliponase Alfa for the Treatment of Atypical Phenotypes of CLN2 Disease: A Retrospective Case Series. *J Child Neurol* [Internet]. 2021 May [cited 2023 Feb 17];36(6):468–74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8027928/>
24. Gowda VK, Vegda H, Sugumar K, Narayanappa G, Srinivasan VM, Santhoshkumar R, et al. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: Clinical and Laboratory Profile in Children from Tertiary Care Centre in South India. *J Pediatr Genet* [Internet]. 2020 Aug 4 [cited 2023 Feb 17];10(4):266–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8608465/>
25. Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2: an Australian case series - Johnson - 2020 - *Journal of Paediatrics and Child Health* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2023 Feb 17]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpc.14890>
26. Dozières-Puyravel B, Nasser H, Elmaleh-Bergès M, Lopez Hernandez E, Gelot A, Ilea A, et al. Paediatric-onset neuronal ceroid lipofuscinosis: first symptoms and presentation at diagnosis. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Feb 17];62(4):528–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dmcn.14346>
27. Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: an observational cohort study - PMC [Internet]. [cited 2023 Feb 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7516285/>
28. Beltrán L, Valenzuela GR, Loos M, Vargas R, Lizama R, Spinsanti P, et al. Late-onset childhood neuronal ceroid lipofuscinosis: Early clinical and electroencephalographic markers. *Epilepsy Res* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2023 Feb 17];144:49–52. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920121117306587>
29. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, et al. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 May 17 [cited 2023 Apr 12];378(20):1898–907. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1712649>
30. View Study [Internet]. [cited 2023 Mar 27]. Available from: <https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=34273>
31. Worgall S, Sondhi D, Hackett NR, Kosofsky B, Kekatpure MV, Neyzi N, et al. Treatment of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis by CNS administration of a serotype 2 adeno-associated virus expressing CLN2 cDNA. *Hum Gene Ther*. 2008 May;19(5):463–74.
32. Sondhi D, Kaminsky SM, Hackett NR, Pagovich OE, Rosenberg JB, De BP, et al. Slowing Late Infantile Batten Disease by Direct Brain Parenchymal Administration of a rh.10 Adeno-Associated Virus Expressing CLN2. *Sci Transl Med* [Internet]. 2020 Dec 2 [cited 2023 Mar 14];12(572):eabb5413. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8056991/>



33. Dulz S, Schwering C, Wildner J, Spartalis C, Schuettauf F, Bartsch U, et al. Ongoing retinal degeneration despite intravitreal enzyme replacement therapy with cerliponase alfa in late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease). *Br J Ophthalmol*. 2022 Jun 30;bjophthalmol-2022-321260.
34. Tracy CJ, Whiting REH, Pearce JW, Williamson BG, Vansteenkiste DP, Gillespie LE, et al. Intravitreal implantation of TPP1-transduced stem cells delays retinal degeneration in canine CLN2 neuronal ceroid lipofuscinosis. *Exp Eye Res* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2023 Apr 12];152:77–87. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014483516302536>
35. Haney MJ, Zhao Y, Jin YS, Batrakova EV. Extracellular Vesicles as Drug Carriers for Enzyme Replacement Therapy to Treat CLN2 Batten Disease: Optimization of Drug Administration Routes. *Cells* [Internet]. 2020 May [cited 2023 Apr 13];9(5):1273. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/5/1273>
36. Pujar SS, Martinos MM, Cortina-Borja M, Chong WKK, De Haan M, Gillberg C, et al. Long-term prognosis after childhood convulsive status epilepticus: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Feb;2(2):103–11.
37. Gaínza-Lein M, Barcia Aguilar C, Piantino J, Chapman KE, Sánchez Fernández I, Amengual-Gual M, et al. Factors associated with long-term outcomes in pediatric refractory status epilepticus. *Epilepsia* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 14];62(9):2190–204. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/epi.16984>
38. Williams RE, Adams HR, Blohm M, Cohen-Pfeffer JL, de los Reyes E, Denecke J, et al. Management Strategies for CLN2 Disease. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Apr 14];69:102–12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887899416310268>
39. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2008 Jun 1 [cited 2023 May 2];7(6):500–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442208700929>
40. Breau LM, Burkitt C. Assessing Pain in Children with Intellectual Disabilities. *Pain Res Manag* [Internet]. NaN/NaN/NaN [cited 2023 Apr 14];14:116–20. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/prm/2009/642352/>

1 priedas. Neuronų ceroidinės lipofuscinozės

<i>Liga</i>	<i>Genas/baltymas</i>	<i>Amžius ligos pradžioje</i>	<i>Baltymo funkcija</i>
<i>CLN1</i>	PPT1	6-18 mėn	Palmitoilo-baltymo tioesterazė vaidina kritinį vaidmenį lipidais modifikuotų

			baltymų skaidyme, nuimdama riebalų rūgštis nuo cisteino likučių.
<i>CLN2</i>	TPP1	2-4 m	Serino proteazė užkerta kelią intralizosominiam sandėlinių medžiagų kaupimuisi ir neuronų praradimui.
<i>CLN3</i>	CLN3, lizosominis/endosominis transmembraninis baltymas	4-10 m	Numanoma funkcija – pH reguliacija bei vakuolių pernešimo ir susiliejimo moduliavimas, palaiko ląstelinę homeostazę ir neuronų išgyvenimą.
<i>CLN4</i>	DNAJC5/CSP $\alpha$	>18 m	Vaidmuo egzocitozės ir endocitozės funkcijose reguliuoja ATPazės aktyvumą ir padeda baltymų susilankstymui sinaptinėse vakuolėse.
<i>CLN5</i>	Tirpus lizosomų baltymas	4-7m	Glikozido hidrolazės aktyvumas moduliuoja vakuolių pernešimą.
<i>CLN6</i>	Transmembraninis endoplazminio tinklo baltymas	18 mėn – 6 m	Tiksli funkcija lieka neaiški, tačiau sietina su viduląsteliniu pernešimu ir lizosomų funkcijomis.
<i>CLN7</i>	MFSD8, lizosominis transmembraninis baltymas	2-6m	Numanoma transmembraninio nešiklio funkcija, atlieka vaidmenį išvengiant neuronų netekimo, lipofuscino akumuliacijos, reaktyviosios gliozės bei degeneracijos ir medžiagų kaupimo tinklainėje.
<i>CLN8</i>	Transmembraninis endoplazminio tinklo baltymas	2-7m (Turkiškas variantas) 5-10 m (šiaurės epilepsija)	Padeda lizosomų biogenezeje, transportuojant iš endoplazminio tinklo į Goldžio kompleksą, taip pat lipidų metabolizmo reguliavime.
<i>CLN9</i>	Nežinoma		
<i>CLN10</i>	CTSD	In utero	Aspartato proteazės funkcijos neaiškiamame neuroprotekciniame mechanizme.

<i>CLN11</i>	PRGN	20-25m	Žinomas vaidmuo uždegimui, embriogenezei, ląstelių judrumui, tumorogezei.
<i>CLN12</i>	ATP13A2	13-16m	Jonų homeostazės reguliacija.
<i>CLN13</i>	CTSF	>18m	Lizosomų cisteino proteazės aktyvumo praradimas veda prie motorinės funkcijos blogėjimo bei sumažėjusios smegenų funkcijos.
<i>CLN14</i>	KCTD7	8-24 mėn	Kalio jonų kanalų aktyvumo moduliacija.