

# Нейрональные цероидные липофусцинозы

Подготовила: врач-интерн Антюшина Е.А.  
Научный руководитель: к.м.н., доцент Ж. М. Цоцонава

# НЦЛ

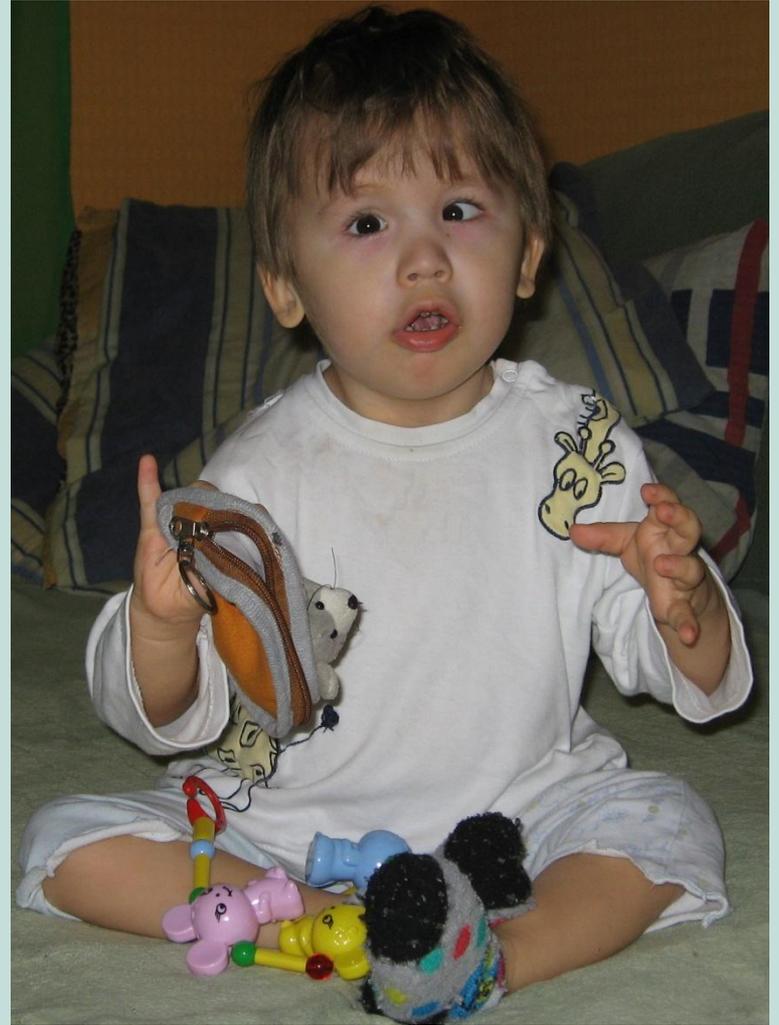
- наследственные нейродегенеративные заболевания, характеризующиеся эпилептическими приступами, резистентными к терапии, прогрессирующими интеллектуальными и двигательными нарушениями; снижением зрения. Морфологический маркер - накопление патологического аутофлюоресцентного материала в головном мозге и других тканях



# Классификация

## Формы

1. Врожденная (CNCL)
2. Инфантильная (INCL)
3. Поздняя инфантильная (LINCL)
4. Ювенильная (JNCL)
5. Взрослая (ANCL)
6. Северная эпилепсия



# Типы НЦЛ

Также принято разделять НЦЛ на типы в зависимости от первичного молекулярно-генетического дефекта — соответственно НЦЛ 1 (ген CLN1), НЦЛ 2 (ген CLN2), НЦЛ 3 (ген CLN3) и так далее. Наиболее распространенными и хорошо изученными являются НЦЛ 1,2,3 типов.



# Историческая справка

Первые случаи НЦЛ были описаны еще в начале 19 века.

*В 1826 г. Кристиан Стенжел*, описал семейный случай заболевания с клиническими симптомами НЦЛ - эпилептическими приступами, нарушение психоречевого развития и прогрессирующее снижение зрения.

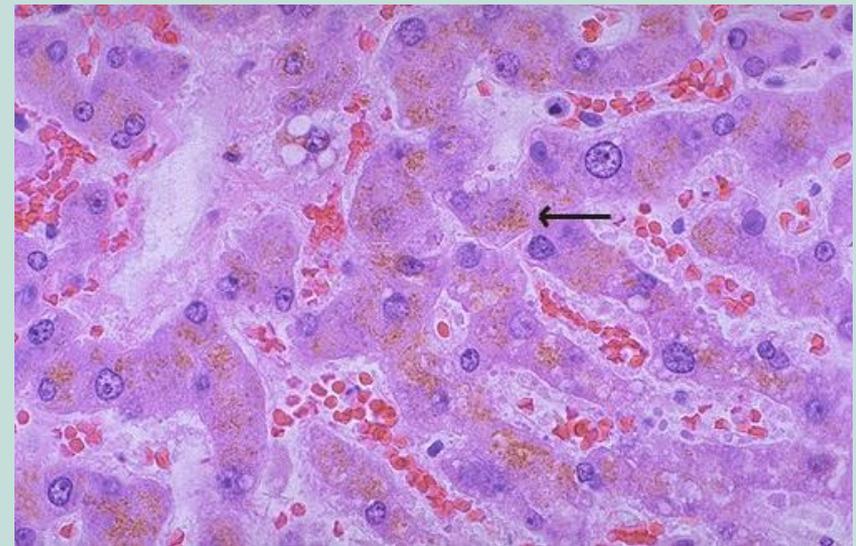
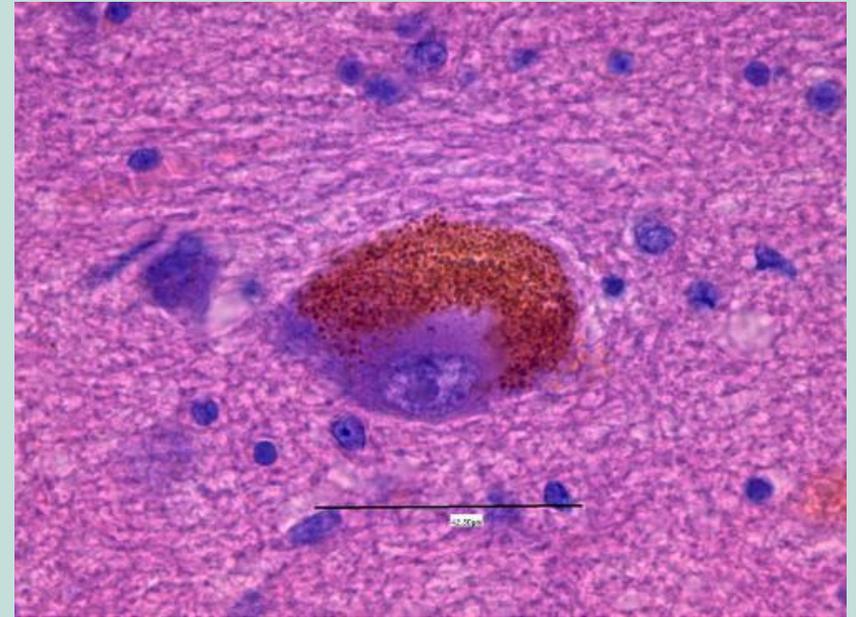
*В 1908 г. Янский* впервые описал новую форму «амавротической семейной идиотии» с атрофией мозжечка.

*В 1913 г. Макс Бильшовский* описал сходную клинικο-патоморфологическую картину у 3 сибсов с судорогами, быстрой утратой двигательных навыков, деменцией и слепотой с дебютом после 3,5 лет. Он предположил, что эта форма болезни является поздней инфантильной формой «амавротической семейной идиотии» и отличается от ювенильных форм. Поздняя инфантильная форма названа болезнью Бильшовского-Янского.



# Этиология

При всех формах НЦЛ происходит накопление в лизосомах клеток аутофлюоресцентного липопигмента, который из белков сапозинов А и D и/или субъединицы с митохондриальной АТФ-синтазы.



- НЦЛ широко распространены во всем мире и, возможно, являются наиболее частыми заболеваниями из группы наследственных нейродегенеративных болезней, манифестирующих в детском возрасте.
- Суммарная частота встречаемости всех форм НЦЛ составляет 1:25000.
- Основные клинические симптомы НЦЛ - *различные типы эпилептических приступов, нарушение интеллекта, двигательные расстройства (включая атаксию), снижение зрения.*
- Все формы характеризуются прогрессирующим течением. Расстройства зрения не описаны при взрослой форме (НЦЛ4) и Северной эпилепсии (НЦЛ8).



# Врожденный НЦЛ (НЦЛ 10 тип; CNLC)

- Впервые была описана Норманом и Вудом в 1941 году.
- Дебют – в первые часы жизни. У больных развивается тяжелая дыхательная недостаточность, статус эпилептических приступов. У большинства пациентов наблюдается микроцефалия. Летальный исход наступает в течение нескольких часов или недель жизни.



# Инфантильная форма

## (НЦЛ1 типа, болезнь Сантавуори-Халтиа, INCL)

- Была впервые описана Santavuori и соавт. в 1973 г. Обусловлена мутациями в гене CLN1, кодирующем фермент лизосомной пальмитоилпротеинтиоэстеразы (PPT1).
  - Первые симптомы появляются от 6 до 24 мес.
  - Манифестные симптомы :
    1. Различные типы эпилептические приступы (генерализованные тонико-клонические, миоклонические)
    2. Мышечная гипотония
    3. Задержка психомоторного развития.
  - Практически у всех больных формируется вторичная микроцефалия. С момента первых клинических симптомов быстро происходит регресс психомоторного развития, эпилептические приступы становятся резистентными к АЭП, формируются мозжечковые расстройства, нарушается сон и возникает деменция.
- Частый симптом – двигательные стереотипии и симптомы аутистического поведения.



ЭЭГ - уменьшение амплитуды и замедление основного ритма; во время сна – отсутствие сонных веретен. Характерно ослабление реакции ЭЭГ на пробы с открыванием-закрыванием глаз с последующей депрессией альфа-ритма по сравнению с фоновой корковой активностью.

МРТ головного мозга - диффузная кортикальная и субкортикальная атрофия, атрофия мозжечка, а также повышение интенсивности МР-сигнала в перивентрикулярном белом веществе и снижение интенсивности в области базальных ганглиев и таламуса.

Основным методом подтверждения диагноза является определение активности фермента пальмитоилпротеинтиоэстеразы в культуре клеток фибробластов, лейкоцитах в периферической крови и ДНК-диагностика.



# Поздняя инфантильная форма (НЦЛ 2,5,6,7 типов, LINCL)

- генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся сходным возрастом начала. Эту форму подразделяют на несколько подтипов в зависимости от клинической картины и молекулярно-генетического дефекта: *классический вариант (НЦЛ 2 типа, с LINCL), финский вариант (НЦЛ 5 типа, f LINCL), цыганский/индийский или ранний ювенильный вариант (НЦЛ 6 типа, v LINCL), турецкий вариант (НЦЛ 7 типа, t LINCL)*



# Классический вариант поздней инфантильной формы НЦЛ (НЦЛ 2, болезнь Янского-Бильшовского, CLINCL).

- Аутосомно-рецессивное прогрессирующее заболевание НС, обусловленное снижением активности лизосомной трипептидилпептидазы, кодируемой геном CLN2 (TPP1). Наибольшая частота встречаемости в западной Финляндии.
- Первые признаки появляются в 2-4 лет.
- Манифестные симптомы :
  1. Генерализованные тонико-клонические приступы
  2. Задержка речевого развития
  3. Атаксия



По мере развития заболевания присоединяются другие типы эпилептических приступов (миоклонические, атипичные абсансы, фокальные эпилептические), продолжается утрата ранних приобретенных навыков, нарастают двигательные, мозжечковые и когнитивные расстройства. Постепенно снижается острота зрения, приводящая к полной слепоте в возрасте 4-6 лет.

Течение заболевания быстро прогрессирующее с летальным исходом в течение нескольких лет.



- Нейровизуализация – атрофия полушарий головного мозга и мозжечка, степень которой зависит от стадии заболевания. В некоторых случаях – повышение интенсивности МР-сигнала в T2-взвешанном изображении в области перивентрикулярного белого вещества.
- ЭЭГ – патогномоничный электроэнцефалографический паттерн в виде появления высокоамплитудных спайков, обычно диффузных, но с акцентом в затылочных отведениях головного мозга в ответ на низкочастотную фотостимуляцию.



# Ювенильные формы (НЦЛ 3, 9 типов, GNCL)

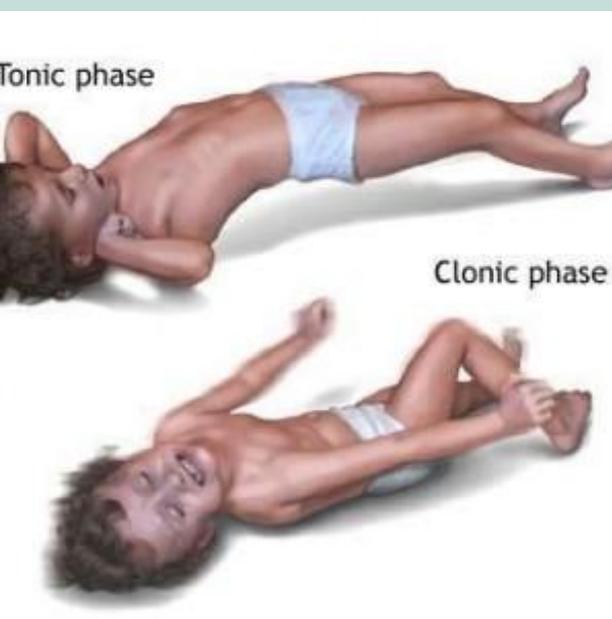
Большая часть случаев ювенильных форм болезни обусловлено мутациями в гене CLN3, кодирующем трансмембраной белок. Около 30% связано с мутациями в генах CLN2, CLN1, CLN9.



# Классическая ювенильная форма (НЦЛ 3, болезнь Шпильмейера-Фокта-Шегрена-Баттена, GNCL).

Дебют – 4-9 лет. Психомоторное развитие детей до начала заболевания соответствует возрасту.

Самый частый манифестный симптом – прогрессирующее снижение остроты зрения. Спустя 2-4 года от начала заболевания у больных развивается практически полная слепота. Нарушение зрения может быть единственным симптомом заболевания на протяжении 2-5 лет. При офтальмологическом исследовании обнаруживают различные изменения: дегенерацию макулы, пигментную дегенерацию сетчатки (по типу «соль с перцем», «костных телец»), частичную атрофию зрительных нервов. В возрасте 5-18 лет характерно появление различных эпилептических приступов: генерализованные клонико-тонические, миоклонические, сложные парциальные. Наиболее типичен эпилептический миоклонус.



Нарушение речи (подкорковая дизартрия, заикание) и прогрессирующее снижение интеллекта обычно появляются после 14 лет.

Нарушение поведения, экстрапирамидные симптомы и расстройства сна возникают на 2 десятилетия жизни.

У некоторых пациентов ведущими в клинике являются когнитивные нарушения и расстройства поведения: *нарушение мышления, рассеянное внимание, соматоформные расстройства, эпизоды агрессивного поведения; редко встречается депрессия.* Выявлена корреляция между степенью тяжести зрительных нарушений, эпилептическими приступами и степенью прогрессирования двигательных и психических нарушений.

На поздних стадиях болезни нарастают двигательные нарушения (парезы/параличи), развивается экстрапирамидная ригидность и формируется тяжелая умственная отсталость.

Течение заболевания прогрессирующее с продолжительностью жизни до 20-30 возраста.



**ЭЭГ** – дезорганизация корковой ритмики, высокоамплитудная спайковая активность и разряды диффузных медленных волн. Возможно появление длительных пробегов высокоамплитудных медленных волн, перемежающихся со спайками или острыми волнами.

**Элетроретинография** – снижение фоторецепторной функции уже на ранних стадиях заболевания.

**При нейровизуализации** обнаруживают разной степени выраженности атрофию полушарий головного мозга и мозжечка, возникающую преимущественно после 15 возраста. Наблюдается прогрессирующая атрофия больших полушарий в сочетании с выраженным разрастанием астроглии.

**При электронной микроскопии**-растянутые нейроны (отложение гранулярного липопигмента вокруг ядра клетки), которые постепенно приобретают округлую форму. Иногда возникает демиелинизация. Прогрессирующее снижение зрения связано с дегенерацией нейроэпителлия сетчатки, в то время как другие клетки сетчатки длительное время остаются сохранными.



# *Взрослая форма НЦЛ (Болезнь Куфса, ANCL)*

Начальные симптомы в возрасте 30 лет, с быстрым прогрессированием заболевания и неблагоприятным исходом через 10 лет от манифестации. Иногда заболевание дебютирует на 2 десятилетия жизни. При данной форме болезни офтальмологические нарушения не возникают.

Взрослые формы подразделяют на 2 клинических фенотипа:

- ***Тип А*** дебютирует миоклоническими эпилептическими приступами; характеризуется прогрессирующей атаксией и деменцией. На поздних стадиях заболевания присоединяются пирамидные и экстрапирамидные симптомы, а также генерализованные судорожные приступы, резистентные к АЭП
- ***Тип В*** характеризуется нарушениями поведения и деменцией, которые могут сочетаться с двигательными нарушениями, атаксией, экстрапирамидными и псевдобульбарными симптомами.



# Северная эпилепсия (НЦЛ 8 типа, *NORTHERN EPILEPSI, PROGRESSIVE EPILEPSI VIS MENTAL RETARDATOIN (PEMR)*)

Эта форма НЦЛ манифестирует в любом возрасте и проявляется генерализованными тонико-клоническими, сложными парциальными приступами, снижением интеллекта, зрительными и двигательными расстройствами.

Первыми симптомами при ранней манифестации заболевания являются эпилептические приступы, при более позднем дебюте – снижение интеллекта. Продолжительность жизни достигает 60 лет.



# Верификация диагноза

НЦЛ характеризуется *возраст-зависимым дебютом, эпилептическими приступами, прогрессирующими двигательными и интеллектуально-мнестическими нарушениями; расстройствами зрения.*

Основными методами верификации диагноза являются:

- определение активности специфических ферментов в лейкоцитах крови или культуре клеток кожных фибробластов;
- молекулярно-генетическое исследование;
- изучение биоптатов при электронной микроскопии.



# Лечение

- В настоящее время не разработано эффективное лечение НЦЛ.
- Применяется симптоматическая терапия.
- Подбор АЭП начинают с препаратов вальпроевой кислоты.

При эпилептическом миоклонусе и атипичных абсансах рекомендуется комбинация вальпроатов (Конвулекс) с сукцинимидами (Суксилеп) или бензодиазепинами (Клобазам, Клоразепат). Бензодиазепины также способствуют уменьшению мышечного гипертонуса. В публикации Aberg и соавт.(1997) показана эффективность Ламотриджина в комбинированной терапии. Возможно применение Топомакса, Кеппры, Трилептала.

Препараты карбамазепина и окскарбазепин (Трилептал) могут быть эффективны при фокальных приступах, но в некоторых случаях способствуют аггравации приступов и общему клиническому ухудшению состояния пациента; тот же эффект отмечен и у Фенитоина. Препарат Trihexyphenydil назначают для коррекции мышечного тонуса и снижения гиперсаливации.

- Нейрометаболическая, нейротрофическая терапия – вит. гр. В, Е.
- При нарушениях поведения рекомендуются различные психотропные препараты.
- Пациентам с нарушениями глотания показано установление гастроэзофагального зонда.



- В настоящее время продолжаются клинические испытания по применению генотерапии, стволовых клеток, шаперонотерапии и препарата Cystagon™.
- Все формы заболеваний из группы НЦЛ наследуются по аутосомно-рецессивному типу, за исключением взрослой формы (болезнь Куфса), которая может наследоваться и по аутосомно-рецессивному, и по аутосомно-доминантному пути. При аутосомно-рецессивном типе наследования риск повторного рождения больного ребенка в семье составляет 25%.
- Пренатальная диагностика проводится с помощью биохимических методов (НЦЛ1,2) или методами ДНК-диагностики, если известен генотип пробанда. В России диагностика НЦЛ (биохимическая и молекулярно-генетическая) проводится в лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ РАМН.



***Спасибо за внимание!!!***

