

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.

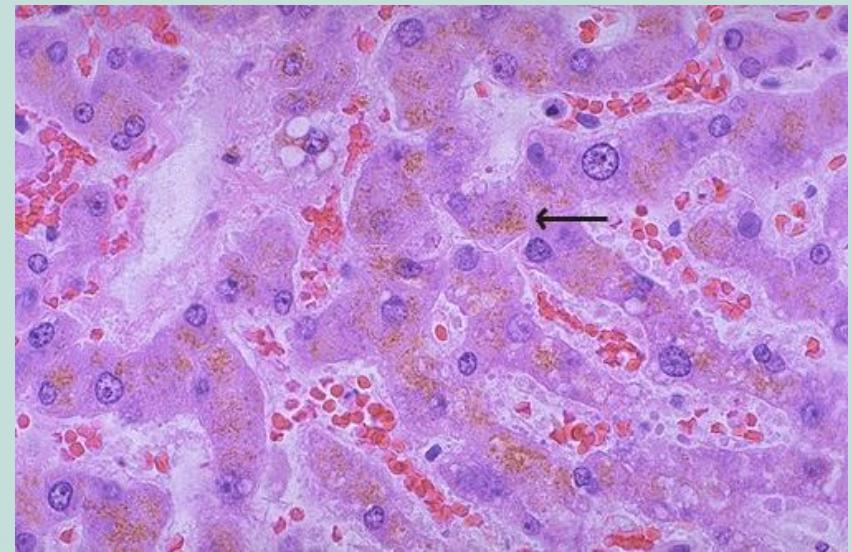
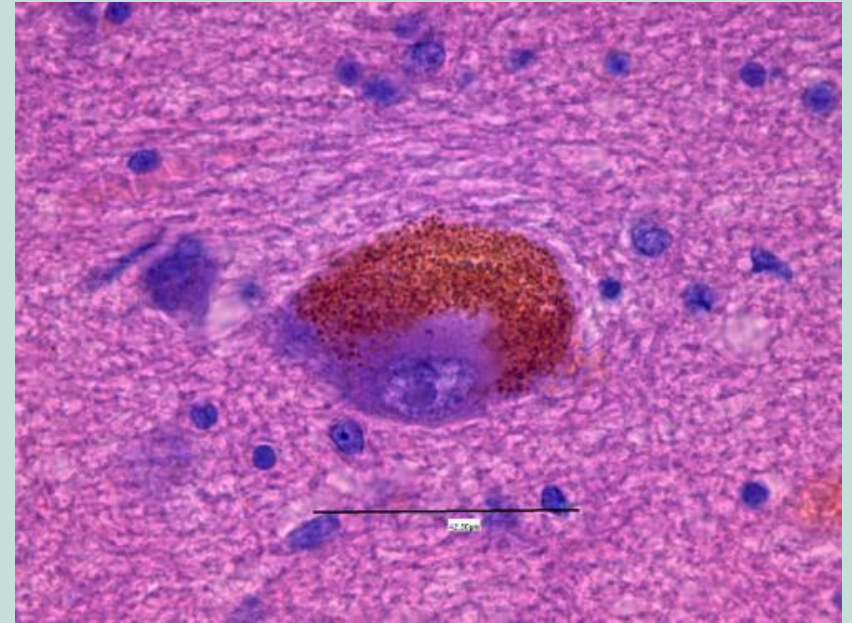
В 1908 г. Янский впервые описал новую форму «амавротической семейной идиотии» с атрофией мозжечка.

В 1913 г. Макс Бильшовский описал сходную клинικο-патоморфологическую картину у 3 sibсов 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-Халтия, 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)

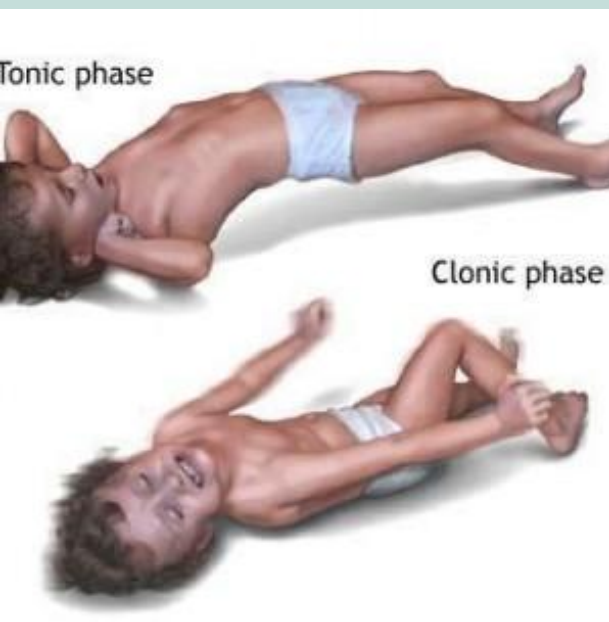
Большая часть случаев ювенильных форм болезни обусловлено мутациями в гене CLN3, кодирующем трансмембраной белок. Около 30% связано с мутациями в генах CLN2, CLN1, CLN9.



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!!!

