

KLINIKA OCZNA 2020, 122, 1

Otrzymano: 20.12.2019 Zaakceptowano: 22.01.2020

Wersja angielskojęzyczna artykułu dostępna na stronie internetowej czasopisma.



## Objawy okulistyczne i diagnostyka pacjenta z chorobą Janskiego-Bielszowskiego (CLN2)

Monika Modrzejewska, Marta Kirkiewicz, Adriana Kiszkielis, Wojciech Lubiński

II Klinika Okulistyki, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

### STRESZCZENIE

**Wstęp:** Ceroidolipofuscynoza neuronalna typu 2 (*neuronal ceroid lipofuscinosis type 2* – CLN2) jest rzadką lizosomalną chorobą neurodegeneracyjną, w której dochodzi do kumulacji ceroidu, głównie w komórkach ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Choroba objawia się w pierwszych latach życia dziecka drgawkami, padaczką, stopniowym pogorszeniem funkcji motorycznej z niezbornością i stopniowym zaburzeniem widzenia.

**Opis przypadku:** U pięcioletniego pacjenta z zezem rozbieżnym, oczopląsem, padaczką potwierdzoną w badaniu EEG i spadkiem ostrości widzenia w badaniu okulistycznym rozpoznano na dnie oka rozproszone na średnim i dalekim obwodzie siatkówki, nieregularne przegrupowania barwnika, obejmujące również region płamkowy, wskazujące na obecność makulopatii typu „bawole oko”. Dodatkowymi zmianami były cechy zblednięcia tarczy nerwu II z uogólnionym zwężeniem naczyń siatkówki. W badaniach elektrofizjologicznych fERG zarejestrowano uszkodzenie funkcji

bioelektrycznej siatkówki wskazujące na degenerację o charakterze czopkowo-pręcikowym. W badaniu krwi obwodowej w leukocytach zaobserwowano zmniejszenie aktywności enzymu lizosomalnego – trójpeptydylopeptydazy 1 (TPP1) przy wykluczeniu innych schorzeń metabolicznych, mitochondrialnych i mukopolisacharydoz. Uzupełnieniem rozpoznania były zmiany zanikowe w mózgu, w mózdzku oraz poszerzenie przestrzeni komór OUN opisywane w badaniu rezonansu magnetycznego.

**Wnioski:** Istotnym elementem wczesnego rozpoznania CLN2 jest obniżenie aktywności enzymu TPP1, z charakterystycznym obrazem dna oka wskazującym na obecność makulopatii typu „bawole oko”. Uzupełnieniem rozpoznania CLN2 jest badanie fERG wskazujące na zmiany siatkówki o typie degeneracji czopkowo-pręcikowej, które leżą u podłoża zaburzeń widzenia.

**SŁOWA KLUCZOWE:** badania elektrofizjologiczne, ceroidolipofuscynoza, makulopatia typu „bawole oko”, dystrofia siatkówki, badania neuroobrazowe.

### WSTĘP

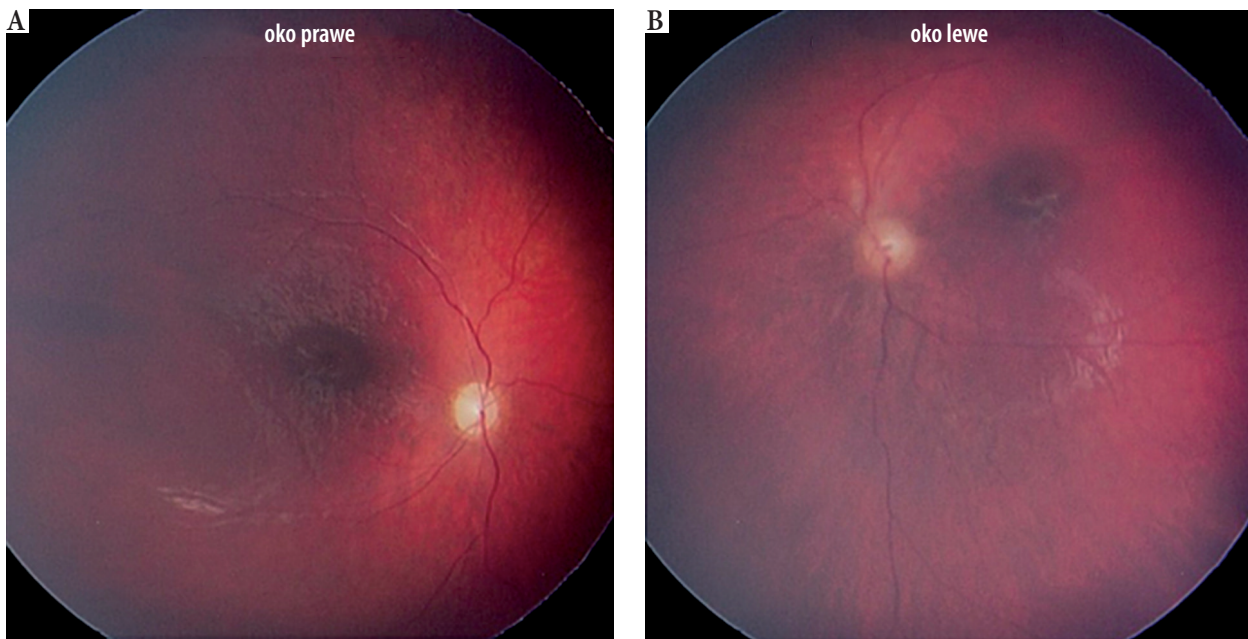
Choroby neurodegeneracyjne i powikłania neurologiczne wrodzonych schorzeń metabolicznych (*inborn errors of metabolism* – IEM) i spichrzeniowych stanowią ok. 38% przyczyn zgonów uwarunkowanych genetycznie [1]. Do grupy chorób neurodegeneracyjnych należą ceroidolipofuscynozy (*neuronal ceroid lipofuscinosis* – CLNs) stanowiące rzadkie schorzenia wieku dziecięcego o przewlekłym i postępującym przebiegu, dające objawy neurologiczno-okulistyczne oraz prowadzące do przedwczesnego zgonu. Choroby te dziedziczone są najczęściej w sposób autosomalnie recesywny oraz charakteryzują się magazynowaniem depozytów lipofuscyny w lizosomach [2]. Obecnie wyróżnia się ponad 10 typów ceroidolipofuscynozy, jednak najczęściej spotyka się ceroidolipofuscynozę typu 1 (CLN1, choroba Santavuorioego-Haltii, choroba Hagberga-Santavuorioego), typu 2 (CLN2, choroba Janskiego-Bielszowskiego) oraz typu 3 (CLN3, choroba Battena, choroba Vogta-Spielmeiera, choroba Spielmeiera-Sjögrena) [3–6].

### OPIS PRZYPADKU

Pięcioletni chłopiec z rozpoznaniem CLN2 został skierowany na oddział okulistyki dziecięcej w celu wykonania szczegółowego badania okulistycznego. Dziecko z ciąży drugiej, urodzone siłami natury w 36. Hbd, z masą ciała 2560 g, w skali Apgar 8/9 punktów. Dane z wywiadu podmiotowego wskazywały na prawidłowy rozwój dziecka do 2. roku życia. Powyżej 2 lat obserwowano zaburzenia motoryczne gałek ocznych w postaci zezu rozbieżnego, dyskretny oczopląs oraz opóźnienie rozwoju mowy czynnej. W 3. roku życia u dziecka rozpoznano zmiany neurologiczne, a w badaniu elektroencefalograficznym (EEG) potwierdzono padaczkę ogniskową z napadami ruchowymi i wegetatywnymi wraz z zaburzeniami świadomości. Zastosowana terapia przeciwpadaczkowa nie przyniosła oczekiwanych efektów, pojawiły się agresywne formy zachowania dziecka oraz regresja w rozwoju motorycznym przejawiająca się trudnościami w poruszaniu. Kolejno obserwowano zatrzymanie rozwoju

### AUTOR DO KORESPONDENCJI

dr hab., prof. PUM Monika Modrzejewska, II Klinika Okulistyki, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin, e-mail: monika\_modrzej@op.pl



**Rycina 1.** Obraz dna oczu dziecka z CLN2. Widoczna makulopatia typu „bawole oko”, zwężone naczynia tętnicze i błądź tarczy nerwu wzrokowego

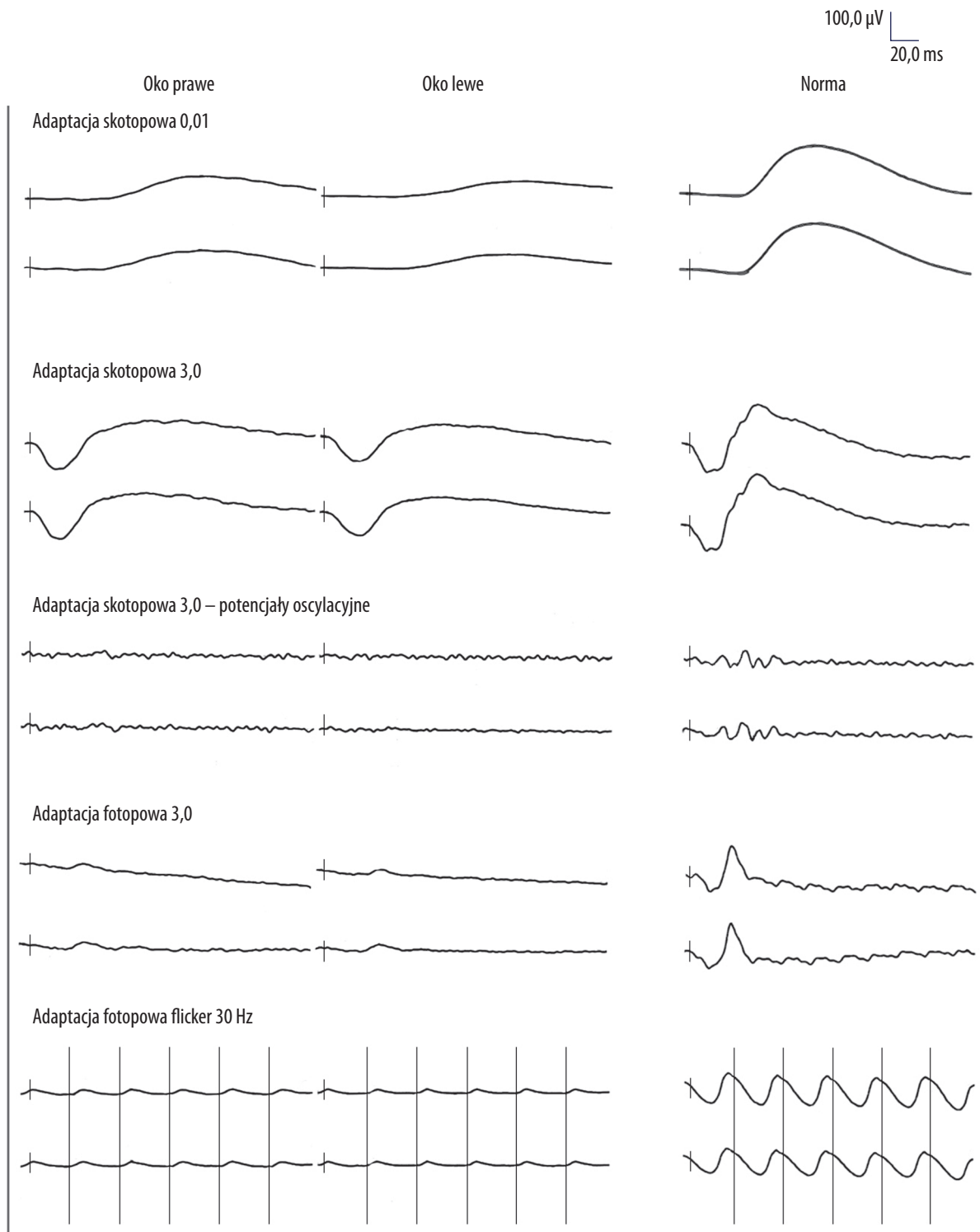
motorycznego z cechami ataksji tułowia i kończyn, przykurcze w stawach skokowych, stopy ustawione w zgięciu podeszwowym oraz obniżone napięcie mięśniowe. Obwód głowy był poniżej 3. centyla. W badaniu rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) opisywano zmiany zanikowe mózgowia, w tym mózdzku, z poszerzeniem układu komorowego i obniżonym sygnałem wzgórz w obrazach T2. Zapis EEG opisano jako nieprawidłowy ze zmianami obustronnymi, często niezależnymi, zlokalizowanymi w okolicach skroniowo-ciemieniowo-potylicznych, wielokrotnie występującymi synchronicznie, oraz zmianami uogólnionymi na tle nieprawidłowej czynności podstawowej. W obrazie USG jamy brzusznej oraz serca nie stwierdzono odchyłań od normy. Zapis EKG wykazał prawoprogram i głębokie załamki S w odprowadzeniach V2–V4. Rozszerzona diagnostyka w kierunku schorzeń neurodegeneracyjnych wykluczyła inne zespoły metaboliczne, mitochondrialne i mukopolisacharydozy. Na podstawie zmian chorobowych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) uwidocznionych w badaniu MRI oraz objawów klinicznych wysunięto podejrzenie choroby neurodegeneracyjnej. Potwierdzeniem rozpoznania CLN2 była zmniejszona aktywność enzymu lizosomalnego w leukocytach krwi obwodowej – trójpeptydylopeptydazy 1 (TPP1): 0,7 j./mg białka/godz. (norma:  $54 \pm 18,2$  j./mg białka/godz.).

Z rozpoznaniem korespondowały zmiany w badaniu okulistycznym: zez rozbieżny, dyskretny oczopląs z wadą refrakcji: nadwzroczność i astygmatyzm (OP – oko prawe: +2,5 Dsph/–2,5 Dcylax 27; OL – oko lewe: +2,5 Dsph/–3,25 Dcylax 136). W badaniu dna oka kamerą Ret-Cam potwierdzono zblednięcie tarczy nerwu II, makulopatię typu „bawole oko”, zwężenie naczyń tętniczych siatkówki i nieregularne przegrupowania barwnika na średnim i dalekim obwodzie siatkówki (ryc. 1). W badaniu fERG potwierdzono zmiany w funkcji czynności-

wej fotoreceptorów siatkówki o charakterze dystrofii czopkowo-pręcikowej (ryc. 2).

## OMÓWIENIE

Obraz kliniczny CLN2 jest typowy dla postępującej encefalopatii charakteryzującej się wystąpieniem objawów klinicznych między 2. a 4. rokiem życia. Pierwszą manifestacją choroby może być niepokój psychoruchowy, zahamowanie i regres w rozwoju psychoruchowym, napady padaczkowe o różnej morfologii, głównie napady ogniskowe, oraz zatrzymanie rozwoju mowy. Stopniowo dochodzi do zahamowania rozwoju psychoruchowego, postępującej ataksji i stale nasilonych mioklonii. Dzieci przestają samodzielnie chodzić w wieku 4–6 lat. Stopniowo pojawiają się zaburzenia widzenia szybko prowadzące do niedowidzenia i ślepoty ok. 6. roku życia. Podobny przebieg kliniczny wystąpił u opisywanego pacjenta, u którego dodatkowo zaobserwowano zahamowanie mowy, obniżone napięcie mięśniowe i opóźnienie umysłowe. Zgon u chorych na CLN2 następuje najczęściej między 6. a 12. rokiem życia na skutek szybkiego pogarszania się wszystkich funkcji OUN, aż do odkorowania i ogólnego wyniszczenia [2]. Złotym standardem w diagnostyce laboratoryjnej CLN2 jest obniżenie poziomu enzymu TPP1 (w leukocytach, fibroblastach i zeschniętych plamach krwi) lub identyfikacja molekularna mutacji w każdym allelu genu *TPP1/CLN2* [7]. Podobnie było w opisywanym przypadku, w którym poziom TPP1 wynosił 0,7 j./mg białka/godz. Uzupełnieniem rozpoznania są wyniki badań neurofizjologicznych, takich jak EEG, fERG, a także badań neuroobrazowych: osiowej tomografii komputerowej mózgu (*computed tomography* – CT), MRI [2, 8, 9]. U pacjenta w badaniu MRI uwidoczniono zmiany zanikowe i neurodegeneracyjne w tkance mózgowej, stwierdzono napadowe i uogólnione zmiany padaczkowe potwierdzone w badaniu EEG oraz obniżenie poziomu aktywności



**Rycina 2.** Wyniki błyskowego ERG u pacjenta w przebiegu CLN2 w porównaniu z osobą zdrową. Dominuje uszkodzenie systemu czopkowego, znacząca redukcja fali b w odpowiedzi fotopowej

enzymu lizosomalnego TPP1 w badaniach laboratoryjnych [7]. Istotne dla ostatecznego rozpoznania CLN2 jest także badanie oftalmoskopowe dna oka, z charakterystycznymi zmianami w siatkówce i naczyniach już we wczesnym etapie trwania choroby. U chłopca w badaniu RetCam potwierdzono zblednięcie tarczy nerwu II, makulopatię typu „bawole oko”, zwężenie naczyń tętniczych siatkówki i nieregularne przegrupowania barwnika na średnim i dalekim obwodzie siatkówki

[8]. W badaniach elektrofizjologicznych fERG zarejestrowano uszkodzenie funkcji bioelektrycznej siatkówki, w większym stopniu nasilone w systemie fotoreceptorów czopkowych niż pręcikowych, wskazujące na degenerację siatkówki o charakterze czopkowo-pręcikowym [2]. Badanie fERG jest istotnym wskaźnikiem postępujących zmian metabolicznych w fotoreceptorach czopkowych i pręcikach siatkówki [10, 11]. We wczesnej, bezobjawowej fazie choroby stwierdza się zmiany

patologiczne w postaci resztkowego zapisu fERG, który po kilku latach trwania choroby ulega zupełnemu wygaszeniu (uszkodzenie czopków i pręcików) [2]. W diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę inne uwarunkowane genetycznie choroby metaboliczne, m.in. zespół padaczkowy Lennox-Gastaut, chorobę Taya-Sachsa, sialidozę, zespół Retta, leukodystrofię metachromatyczną, chorobę Krabbe, adrenoleukodystrofię X, przewlekłą chorobę ziarniniakową i inne rzadsze zespoły chorobowe.

Terapia we wszystkich postaciach ceroidolipofuscynoza u dzieci polega na stosowaniu leków przerywających napady padaczkowe: kwasu walproinowego, topiramatu, lamotryginy i innych leków przeciwpadaczkowych. W leczeniu wykorzystywany jest również baklofen, który obniża napięcie mięśniowe, a dodatkowo przeciwdziała miokloniom i dystonii. Mimo stosowania różnych leków przeciwpadaczkowych wyniki leczenia napadów są niezadowolające. W zaburzeniach snu podawane są pochodne fenotiazyny i midazolamu [2]. W celu przeprowadzenia skutecznej i celowanej terapii pacjenta skierowano z oddziału okulistycznego do ośrodka UKE w Hamburgu, gdzie istnieje możliwość podania cerliponazy alfa (Brineura), będącej ludzkim proenzymem TPP1, która dzięki aktywności proteolitycznej zmniejsza gromadzenie lizosomalnego materiału w komórkach nerwowych. Lek podawany jest bezpośrednio do komór OUN poprzez chirurgicznie wszczepiony zbiornik z lekiem [8]. Włączenie cerliponazy alfa znacząco spowalnia postęp choroby w zakresie funkcji motorycznych i zaburzeń mowy u dzieci z CLN2, co wykazano w badaniach I/II fazy [12–14].

Fizjoterapia, ortozy i specjalne zaopatrzenie ortopedyczne są niezbędne dla wszystkich osób w różnych fazach zaawansowania choroby. Szczególnie ważne są zabiegi fizjoterapii oraz ergoterapia w postaci różnej aktywności ruchowej. W zaawansowanym stadium choroby niezbędna jest wielospecjalistyczna pomoc medyczna z udziałem hospicjum [2].

Podsumowując, należy podkreślić, że obecność zaburzeń wzroku w postaci oczopląsu, zmian w prawidłowym ustawieniu gałek ocznych i niskiej ostrości wzroku u małego dziecka, której nie można wyjaśnić wadą refrakcji, jest wskazaniem do wykonania badań elektrofizjologicznych VER i ERG. Nieprawidłowy wynik tych badań stanowi wskazanie do rozszerzonej diagnostyki w kierunku chorób neurodegeneracyjnych. Choroba jest multidyscyplinarna, dlatego młody pacjent wymaga zarówno opieki neurologicznej, pediatrycznej, jak i okulistycznej.

## WNIOSKI

Obniżenie aktywności enzymu TPP1, postępujące zmiany neurologiczne i poznawcze, padaczka, potwierdzenie zmian zanikowych w różnych regionach mózgu oraz charakterystyczne zmiany siatkówki w regionie plamki w postaci „bawolego oka” przy postępującym obniżeniu funkcji widzenia są kluczowe w postawieniu diagnozy CLN2. Wyniki badań fERG wskazujące na dystrofię czopkowo-pręcikową są dodatkowym elementem potwierdzającym zaburzenia widzenia w CLN2.

## OŚWIADCZENIE

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Rokicki D. Rozpoznanie wrodzonych chorób neurodegeneracyjnych na przykładzie choroby Niemann-Picka typu C. *Nowy Klika* 2015; 23.
2. Kmieć T. Encefalopatie postępujące wieku dziecięcego uwarunkowane genetycznie. *Wczesnodziecięca ceroidolipofuscynoza (CLN). Opieka Paliatywna nad Dziećmi* 2007; 15: 115-120.
3. Yannuzzi LA. *Atlas chorób siatkówki*. Wyd. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2012.
4. Eaton SL, Proudfoot C, Lillo SG i wsp. CRISPR/Cas9 mediated generation of an ovine model for infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN1 disease). *Sci Rep* 2019; 9: 9891.
5. Gardner E, Bailey M, Schulz A i wsp. Mutation update: review of TPP1 gene variants associated with neuronal ceroid lipofuscinosis CLN2 disease. *Hum Mutat* 2019; 40: 1924-1938.
6. Dulz S, Wagenfeld L, Nickel M i wsp. Novel morphological macular findings in juvenile CLN3 disease. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 824-828.
7. Gergont A, Krocza S, Kaciński M. Przyczyny padaczki objawowej u dzieci w wieku 3-18 lat w latach 2006-2007. *Przegl Lek* 2008; 65: 751-757.
8. Fietz M, AlSayed M, Burke D i wsp. Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): Expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis. *Mol Genet Metab* 2016; 119: 160-167.
9. Orlin A, Sondhi D, Witmer MT i wsp. Spectrum of ocular manifestations in CLN2-associated batten (Jansky-Bielschowsky) disease correlate with advancing age and deteriorating neurological function. *PLoS One* 2013; 8: e73128.
10. Quagliato EMAB, Rocha DM, Sacai PY i wsp. Retinal function in patients with the neuronal ceroid lipofuscinosis phenotype. *Arq Bras Oftalmol* 2017; 80: 215-219.
11. Weleber R. The dystrophic retina in multisystem disorders: The electroretinogram in neuronal ceroid lipofuscinoses. *Eye* 1998; 12: 580-590.
12. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Cerliponase Alfa (Brineura – Biomar Pharmaceutical [Canada] Inc.): Indication: For the treatment of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease, also known as tripeptidyl peptidase 1 (TPP1) deficiency. Ottawa (ON): Canadian.
13. Agency for Drugs and Technologies in Health 2019. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543392/>
14. Schulz A, Ajayi T, Specchio N i wsp. Study of intravitreal cerliponase alfa for CLN2 disease. *N Engl J Med* 2018; 378: 1898-1907.