

## Neuronalis ceroid lipofuscinosis (esetismertetés)

Dr. László Aranka<sup>1</sup>, Dr. Tiszlavicz László<sup>2</sup>

Szegedi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinika<sup>1</sup>, Patológiai Intézet<sup>2</sup>

Diagnózis.: Neurometaboliás kórkép: neuronalis ceroid lipofuscinosis

Dr. Herczegfalvi Ágnes főorvosnő (Bethesda Kórház) kérésére vettük fel a 7 hónapos fiúcsecsemőt spasztikus progresszív cerebralis laesioval. A mater VIII./7 terhességéből a 35. gesztációs héten 2450 g-mal született.

Családi anamnesis: Megelőzően egy leány és egy fiútestvére nagy valószínűséggel hereditáris kórképben exitált. Boncolási dokumentáció nem áll rendelkezésünkre.

Perinatalis anamnesiséből hyperglycaemia, hyperbilirubinaemia, adaptációs zavar emelhető ki.

Az Országos Kardiológiai Intézetben vascularis ring miatt szívműtét történt. A SOTE II. Gyermekklinika Neurológiai Osztályán convulsiók miatt került sor kivizsgálásra EEG, koponya CT érdemleges elváltozást nem mutatott.

A Svábhegyi Fejlődésneurológiai Osztályon folytatódta a vizsgálatok progresszív cerebralis laesio miatt, majd 2002. augusztusában, 6 hónapos korban légzés és táplálási probléma miatt a Bethesda Gyermekkorház Intenzív Osztályán ápolták, ahol spaszticitását és stridorát jelentősen mérsékelni tudták, az irritabilitást csökkentő gyógyszerkombinációval etethetővé vált. Időnkénti szondatáplálást jól tűrte. Klinikai tartózkodása alatt állapota stabilizálódott progresszív neurológiai status mellett.

Klinikánk anyagcsere- genetikai osztályrészlegén történt vizelet un. retardatio tesztek negatív volta és 7-es pH amino- és organikus aciduriát kizárt. **Leukocyta homogenisatumból** végzett lysosomal enzimaktivitás vizsgálatok (alpha mannosidase: 34.2 nmol/mg lásd 1. táblázat) számos kórképet kizártak.

**Hyperpyruvataemia** (197 umol/l), normális laktátszint (1,94 mmol/l), valamint **roma származását** figyelembe véve, a **progresszív spasztikus neurológiai kép** alapján hereditáris kórkép, demyelinatio ill. ceroid lipofuscinosis irányában kértünk szövettani főként elektronmikroszkópos vizsgálatokat conjunctiva biopsiából.

*Lysosomal enzimaktivitás értékek leukocytá – homogenisatumból*

Enzym	Aktivitás (nmol/mg/h)	kizárt kórképek
alpha mannosidase	34.2 norm.	mannosidosis
beta mannosidase	154.1 norm.	mannosidosis
beta galactosidase	278.0 norm.	gangliosidosis
beta glucosidase	13.0 norm.	mucopolidosis
alpha fucosidase	89.8 norm.	fucosidosis

Dr. Tiszlavicz László adjunktus SZTE Kórbonctani Intézet Szeged: Conjunctiva biopsia (2002/11128 KSZ, EM: 215/02) curvilinearis lysosomák ill. denz osmiophil depositumok mutatkoztak a capillarisk endothel sejtjeiben. A kép ultrastructuralis lelettel együtt neuronalis ceroid lipofuscinosisra utalt.

**Neuronalis ceroid lipofuscinosis formái**

Infantilis (Santavuori, CLN1) kezdet kb. 8. hóban, rapid progresszió, microcephalia, tipikus sokszerű izomkontrakciók, myoclonusos rángások, opticus atrophia, nystagmus, extrapyramidalis jelek, spasztikus paresis exitus 5 éves kor előtt  
Enzymdefektus: palmitoil- protein-thioesterase (van Diggelen és mtsai. 1999. Mol. Genet. Metab. 1999, 66: 242-44)

- késői infantilis (Jansky-Bielschowsky, CLN2) kezdet 3 éves kor körül  
tünetek: ataxia, gyógyszerrezisztens görcsök, rapid progresszió, exitus 8-12 év között

**Enzymdefektus: pepstatin-insensitive peptidase**

- juvenilis (Battens, Spielmeyer-Vogt-Sjögren, CLN3) kezdet 5-10 éves kor között, progresszív látásvesztés, epilepsia. Exitus 1. –2. évtizedben.

**Enzymdefektus: membrane protein**

- adult forma (Kufs-Parry, CLN4) enyhébb típus, lassú progresszió, vakság nélkül. Gyakoriság: 2-3: 100.000 Leggyakoribb Finn és Svédországban, Észak-Európában, Canadában.

**Enzymdefektus: valószínűleg heterogén**

Diagnosis: szemészeti elváltozás, VEP, ERG. Neurológiai konfliktum  
Bőrbiopsia, conjunctiva biopsia, EM vizsgálat. Th: C, A, E-vitamin (?)

**Morfológiai vizsgálatok**

EM conjunctiva- biopsiából jellegzetes curvilineáris testek kimutatása a kis arteriolák sima izomsejtjeiben, vagy a pericytákban (Fig. 2, Fig. 3., Fig. 4.).

Kohlschütter és mtsai (1988) a CL jellegzetes inclusioinak kimutatására rectalis biopsiás anyagot ajánlottak juvenilis neuronális CL diagnosztikájára.

Goebel és mtsai (1976) ugyanezen célból perifériás idegbiopsiás szövetet vizsgáltak.

Haynes és mtsai (1979) bőrbioptiás minta és lymphocyták EM analysisét közölték, (Arsenio-Nunes és mtsai 1981) ujjlenyomatszerű ultrastrukturális képződményeket tartottak jellegzetesnek CL gyermekkori formáira.

Az inclusiok predominenciájával 3 cytosoma típus volt elkülöníthető:

- granuláris inclusiok korai infantilis formában
- curvilineáris testek késői infantilis CL formában
- ujjlenyomatszerű testek juvenilis formában

Arsenio-Nunes és Goutieres (1975), Carpenter és mtsai (1972), Miley és mtsai (1978)

### **Neuronális ceroid lipofuscinosis molekuláris genetikai diagnosztikája**

CLN6-kódolt transzmembrán protein mutációs variánsai detektálhatók. Öröklődés autosomalis recessiv neurodegeneratív kórkép.

Génlokusz 15q21-23

A multiallelikus markerek a gén core részében találhatók.

A Costa Ricai családokban vLINCL, CLN6 defektussal.

A gének minimális régiójából jelölt az FLJ20561 kodon, mely a különböző chromosomák

**DNS sequencia változásainak specifikuma: G-T transzverzió a 3-as exonban, mely stop kodont eredményez a Costa Ricai haplotypusban és kodon deletio az 5. exonban, amely megőrzi a tyrosin residuumot a venezuelai chromosomán.**

**A recesszív NCL-szerű kórkép az egér NCLF, mint murin homológ szekvenálása történt meg, a 4-es exonban egy extra bázis pár laesioja frameshift elágazást eredményezett az nclf chromosomán.**

## **Mucopolidosis esetismertetés**

*D. Ferenc (Sz.: 1997.05.25.)*

*Diagnózis.: Mucopolidosis (ML)*

Kiegészítő vizsgálatokra jelentkeznek az 5.5 éves fiúgyermekkel, akit megelőzően széleskörűen vizsgáltunk. Jellegetesen tárolási betegségnek megfelelő fenotípusú gyermek, kissé adenoid küllemmel. Mozgás és beszédfejlődése megkésett volt. Somato-mentális fejlettsége jelenleg is elmarad kortársaitól. EEG korának megfelelő.

A csontrentgen-vizsgálat (oldalirányú kopony, gerinc, csuklófelvétel) kissé elmaradt csontfejlődést mutatott, multiplex dysostosisra jellemző elváltozást nem detektált. A koponya fronto occipitalisan megnyúlt, tömegesebb, de nyomásfokozódás ill. calcificatio nem látható. A mellkasfelvétel mucopolisaccharidosisra jellemző lelapult halszerű csigolyákat nem mutatott, bárdszerű lecsapott véget sem (Dr. Bevíz József főorvos).

Recidiváló hasi panaszok miatt az Újszegedi Gyermekórházban feküdt, ahol felszívódási zavar lehetőségét elvetették.

Vizelet: aminosav -chromatographia: negatív,

Szénhidrát chromatographia: fruktóz + fruktózamin: 21 mg%

galaktóz+galaktózamin: 15 mg%

laktóz + laktózamin: 6 mg%

GAG (mucopolysaccharida=MPS) frakcionálás (Dr. Endreffy Ildikó PhD, Nyíregyáza Kórház):

MPS: 150.1 mg/GAG (glucosaminoglycan)/g kreatinin (emelkedett)

GAG frakciók: 40 % HS = heparitin monosulphate (patológias)

27 % Chondroitin sulphate 4/6 (fiziológias)

MPS kenet: toluidinkék metachromasiás festéssel: kóros granulatiot nem igazolt, így mucopolysaccharidosis I. és II. típusa kizárható.

Vizelet: pH: 5.5, fs: 1.015, un. retardációs tesztek: FeCl<sub>3</sub>, DNPH (dinitrophenyl hydrasin),

Tyrosin, Cystin: negatív, MPS ürtés: 100 mg/g kreatinin (norm.), kreatinin: 50 mg/dl.

Hormonvizsgálatok: T3: 2.6, T4: 114 nmol/l, TSH: 1.0 uU/ml, STH: 24 uU/ml fokozott

(norm.: 14-ig), cortisol: 344 nmol/l (norm.)

Chromosomavizsgálat: 46 XY (Dr. Horváth Emese adjunktus).

A pszichológiai vélemény szerint értelmi fogyatékosága középsúlyosnak tekinthető.

SZQ: 65, középsúlyos mentális retardatio, mérsékelt dysarthria, megkésett beszédfejlődés, invert egyéniség, nehezen oldódó, magatartászavar dominál (Dr. Szalma Ibolya).

Conjunctiva biopsiára 5 éves korban került sor, narkózisban az SZTE Szemészeti Klinikán, a biopsiás anyagot formalinban és glutáraldehidben fixálva fény, hisztokémiai és elektromikroszkópos vizsgálatra kültük az SZTE Kórbonctani Intézetébe.

A conjunctiva biopsiával egyidőben megtörtént az oldalsó-alsó nyaki fistula kiirtása (Prof. Dr. Füzesi Kristóf). Szövetteni lelet: Mikroszkóposan a nyakról származó szövetmintában az ép epidermis alatt kissé fibroticus dermis és subcután zsírszövet ismerhető fel normális szövetelemekkel (Vater Paccini végkészülék, verejtékmirigyek, erek). Emelett nagyobb hyalinporc részlet is felismerhető volt. A mintában sipoly fennállására utaló szöveti eltérést nem észleltünk. Malignitás jeleit nem láttuk (Dr. Tizlavicz).

#### *Mucopolipidosis formái*

- Mucopolipidosis I. typus = sialidosis

Enzymdefektus: sialidase, több lysosomal enzim csökkent aktivitása

- Mucopolipidosis II. typus (I-cell=inclusio sejtis betegség)

Enzymdefektus: mannos-6-phosphát- phosphotransferase

Post translatio lysosomal enzimmodosulás a Golgi apparatusban, lysosomal transportdefektus zavar.

- Mucopolipidosis III. tyus (pseudo-Hurler dystrophia)

Enzym meghatározás: serum plasma és fibroblastból

- Mucopolipidosis IV.

Enzym: ismeretlen

Somatomentális retardatio, cornea homály.

Dg: gangliosidok és MPS tárolása tenyésztett fibroblastokból

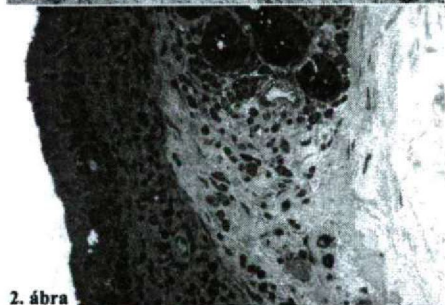
#### *Morphológiai vizsgálatok: conjunctiva biopsia*

A conjunctiva biopsia, melyet az invazívabb májbiopsia helyett használunk, mucopolipidosisra igazolt. Ezen körképben a parenchimaszervekben történik MPS tárolás, az ürítés normális vagy minimálisan emelkedett.

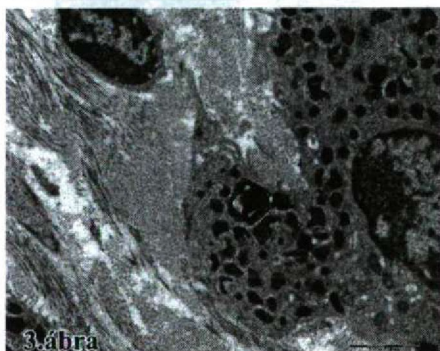
Mucopolipidosis II. típusában =inclusio sejtis betegség = I cell disease esetében a leukocytá- homogenizátum arylsulphatase aktivitás kompenzatórikusan emelkedett.

Egy hónappal ezelőtt conjunctiva biopsziát végeztek az SZTE Kórbonctani Intézetben, mely tárolási betegség lehetőségét vetette fel. 2002/12274 Mikroszkóposan lobos conjunctiva részlet volt felismerhető. A lobsejtek között mastocyták is látszottak. A félvékony metszeteken ad. B. hasonló elváltozásokat észleltek. Elektronmikroszkópos vizsgálattal a hízósejteken, a pericytáknak un. myelin figurákat (lamellaris testecskék) találtak, ami felvethető, hogy valamilyen raktározási betegségről lehet szó, de a minta alapján ez nem dönthető el, hogy milyen formáról van szó. A jelenlegi vizsgálatok normális májfunkciókat és vérszintet mutattak, laktacidosis nem áll fenn.

Tárolási betegség (mucopolysaccharidosis?) gyanúja miatt conjunctiva biopsia történt. Az egyik vizsgálati anyag 4 %-os pufferolt formalinban, a másik glutáraldehidben érkezett pathológiai feldolgozásra.



2. ábra



3. ábra

A rutin feldolgozás során HE, Giemsa és PAS-AK festés történt. Mikroszkóposan **lobos conjunctiva** részlet volt felismerhető. A lobsejtek között mastocyták is látszottak. (1. ábra. HE festett metszet: átnézeti kép) A félvékony – toluidin kékkel festett – metszeteken a lobsejtek között **mastocytákat** találtunk (2. ábra). Elektronmikroszkópos vizsgálattal a hizósejtekben (mastocytákban) és pericytákban ún. **myelin figurákat (lamelláris testek)** találtunk (3. ábra), melyek jelenléte **tárolási betegség gyanúját** veti fel. Az elektronmikroszkópos kép alapján nem dönthető el, hogy ez pontosan milyen típusú.

**Komplex vélemény: a klinikai adatok és az ultrastrukturális kép alapján mucopolisaccharidosisról lehet szó.**

#### *Irodalom*

Diagnostic ultrastructure of non-neoplastic diseases (Eds.: JM. Papadimitriou, DW. Henderson, DV. Spagnolo). Churchill Livingstone, London 1992.

#### *Internet*

[www.li9fesci.rutgers.edu/~fong/6.htm](http://www.li9fesci.rutgers.edu/~fong/6.htm)