

# Завітайте на [CLN2connection.eu](http://CLN2connection.eu)

Новий веб-сайт для медичних працівників, що містить корисну інформацію про нейрональний цероїдний ліпофусциноз 2 типу (НЦЛ2), зокрема рекомендації щодо розпізнання ранніх симптомів захворювання, встановлення діагнозу та специфічного лікування.

## Завжди будьте на крок попереду в діагностиці НЦЛ2!

НЦЛ2 — рідкісне нейродегенеративне спадкове захворювання дитячого віку із швидким прогресуванням.<sup>1,2</sup>



### Рання діагностика НЦЛ2

Запідозрити НЦЛ2 можна у дітей із спонтанними судомою, що вперше виникають у віці 2–4 років:<sup>3</sup>

- **З'ЯСУЙТЕ** наявність затримки розвитку мовлення у ранньому віці, навіть якщо на момент обстеження відхилень не виявлено.
- **СФОКУСУЙТЕСЯ** на основних вікових етапах розвитку мовлення до початку явних симптомів.
- **ОБСТЕЖТЕ** на наявність НЦЛ2 тих дітей, у яких виявлено обидва вищезгаданих специфічних симптоми.

Завітайте до стенду компанії **BioMarin**, щоб дізнатися більше про сайт [CLN2connection.eu](http://CLN2connection.eu)

**References:** 1. Schulz A et al. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013;1832:1801–1806. 2. Mole SE and Williams RE. *Neuronal ceroid-lipofuscinoses*. 2001 Oct 10 [Updated 2013 Aug 1]. In: Pagon RA et al., eds. *GeneReviews*<sup>®</sup> [internet]. Seattle, WA: University of Washington; 1993–2016. 3. Fietz M et al. *Mol Genet Metab*. 2016;119:160–167.

[www.CLN2connection.eu](http://www.CLN2connection.eu)

# Будьте на крок попереду – виявіть НЦЛ2 своєчасно

Нейрональний цероїдний ліпофусциноз 2 типу (НЦЛ2) – це швидко прогресуючий нейродегенеративний розлад у дітей, що піддається лікуванню, ранніми ознаками та симптомами якого є судоми та затримка мовного розвитку.<sup>1</sup>

Прискорюйте ранню діагностику, розпізнавши ранні ознаки та симптоми захворювання на НЦЛ2.

Хворий на НЦЛ2  
віком 3 роки



Хворий на НЦЛ2  
віком 5 років



Хворий на НЦЛ2  
віком 8 років



Хворий на НЦЛ2  
віком 11 років



Average age of diagnosis

1–3 роки

Затримка мовного розвитку

2–4 роки

Вперше виявлені неспровоковані судоми; можливі також фебрильні судоми

3–4 роки

Атаксія, прогресуюча деменція, погіршення рухової функції

4–5 років

Стойкі до лікарських засобів судоми, міоклонія, спастичність, дистонія, погіршення зору

5–6 років

Інвалідне крісло / прикутість до ліжка

7–8 років

Сліпота

8–12 років

Передчасна смерть

## Два роки – це занадто довго: рання діагностика є критично важливою



### Вперше виявлені неспровоковані судоми<sup>1</sup>

- Поява у віці від 2 до 4 років
- Найчастіше генералізовані тоніко-клонічні, міоклонічні або атонічні судоми
- Дітям часто помилково діагностують епілепсію без подальшого обстеження щодо захворювання на НЦЛ2<sup>2</sup>



### Затримка мовного розвитку у ранньому віці<sup>1</sup>

- Затримка мовлення у дітей раннього віку є одним із найперших симптомів
- 83 % дітей, хворих на НЦЛ2, мають затримку мовлення у ранньому віці<sup>2</sup>



### Порушення руху<sup>1</sup>

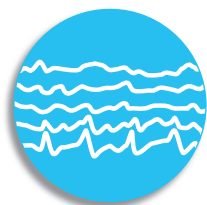
- Атаксія
- Епілептичний та неепілептичний міоклонус
- Дистонія
- Спастичність



### Затримка розвитку<sup>2</sup>

- Затримка етапів розвитку

## НЕ чекайте на втрату зору, щоб діагностувати НЦЛ2



### Відхилення від норми показників ЕЕГ<sup>1,4</sup>

- Фотопароксизмальна реакція (ФПР) на низькочастотне (1–3 Гц) ритмічне світлове подразнення (РСП)
- У багатьох випадках низькочастотне РСП (1–3 Гц) спричиняє появу високоамплітудних піків у потиличній області



### Відхилення від норми на МРТ<sup>1</sup>

- Атрофія мозочка та гіперінтенсивність перивентрикулярної білої речовини

**Необхідно взяти аналізи на захворювання на НЦЛ2 при появі БУДЬ-ЯКОЇ із цих неспецифічних ранніх ознак**

**Не чекайте – ВИКЛЮЧІТЬ АБО ПІДТВЕРДІТЬ ЗАХВОРЮВАННЯ НА НЦЛ2 за допомогою ферментного або молекулярного аналізу**

ЕЕГ – електроенцефалограма; РСП – ритмічне світлове подразнення; МРТ – магнітно-резонансна томографія; ФПР – фотопароксизмальна реакція.

# Лабораторна діагностика захворювання на НЦЛ2 є простою<sup>2</sup>

Золотим стандартом для діагностики є демонстрація недостатньої активності ферменту TPP1 та ідентифікація патогенних мутацій у кожному алелі гена *CLN2/TPP1* (при транс-розміщенні гена).<sup>2</sup>



Ферментний аналіз, такий як аналіз із використанням сухої плями крові (DBS), для оцінки активності TPP1 може бути діагностичним при наявності клінічних ознак НЦЛ2 або якщо це підтверджено молекулярним аналізом.<sup>2</sup>



Молекулярний аналіз гена *CLN2/TPP1* включено до багатьох доступних комерційних генних діагностичних панелей на основі симптомів (наприклад, епілепсія, атаксія) та діагностичних панелей окремих захворювань (наприклад, НЦЛ, лізосомні хвороби накопичення (ЛХН)).<sup>2</sup>

## Алгоритм діагностики захворювання на НЦЛ2<sup>2</sup>



Адаптовано з Фітц та ін. (Fietz et al.), 2016 рік.

\* Можуть бути виправдані додаткові клінічні оцінки, такі як МРТ головного мозку, ОКТ / ЗВП / ЕРГ / ФА та біопсія за допомогою ЕМ. <sup>†</sup> Активність ферменту TPP1 можна визначати на таких зразках, як суха пляма крові або слина. Доцільно оцінити активність ферменту PPT1 (захворювання на НЦЛ1) з TPP1. <sup>‡</sup> Визначення активності ферменту TPP1 на інших типах зразків також може мати діагностичне значення. <sup>§</sup> Включає одиначне секвенування генів, генні панелі або секвенування цілого екзома / генома.

**Ферментний та/або молекулярний аналіз слід проводити для діагностування захворювання на НЦЛ2<sup>2</sup>**

Дізнайтеся більше про захворювання на НЦЛ2 за посиланням [www.CLN2connection.eu](http://www.CLN2connection.eu)

ЕЕГ – електроенцефалограма; ЕМ – електронна мікроскопія; ЕРГ – електроретинограма; ФА – флуоресцентна ангіографія; РСР – ритмічне світлове подразнення; ЛХН – лізосомна хвороба накопичення; МРТ – магнітно-резонансна томографія; НЦЛ – нейрональний цероїдний ліпофусциноз; ОКТ – оптична когерентна томографія; PPT1 – пальмітоїл-білкова тіоестераза; ЗВП – зоровий викликаний потенціал.

Список літератури: 1. Williams RE, et al. *Pediatr Neurol.* 2017;69:102–112. 2. Fietz M et al. *Mol Genet Metab.* 2016;119:160–167. 3. Nickel M et al. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(8):582–590. 4. Specchio N, et al. *Epilepsia.* 2017;58(8):1380–1388.

**BOMARIN®**

[www.CLN2connection.eu](http://www.CLN2connection.eu)

© 2020 «БіоМарин Інтернешнл Лтд» (BioMarin International Ltd). Усі права застережено  
EU/CLN2/0986 листопад 2020 року

## Нейрональний цероїдний ліпофусциноз 2 типу (НЦЛ2) надійно та ефективно діагностують за допомогою методів лабораторного аналізу<sup>11</sup>

Захворювання спричиняється мутаціями гену *CLN2/TPP1*, який кодує фермент трипептидилпептидазу 1 (TPP1).<sup>11</sup>



Ферментний аналіз, такий як аналіз із використанням сухої плями крові (DBS), для оцінки активності TPP1 може бути діагностичним при наявності клінічних ознак НЦЛ або якщо це підтверджено молекулярним аналізом.<sup>11</sup>



Молекулярний аналіз гену *CLN2/TPP1* включено до багатьох доступних комерційних генних діагностичних панелей на основі симптомів (наприклад, епілепсія, атаксія) та діагностичних панелей окремих захворювань (наприклад, НЦЛ, лізосомні хвороби накопичення (ЛХН)).<sup>11</sup>

## Рання діагностика є критично важливою для дітей із захворюванням на НЦЛ2<sup>11</sup>

Коли у дітей у віці 2–4 років спостерігаються вперше виявлені неспровоковані судоми, необхідно:<sup>11</sup>



**ПЕРЕВІРИТИ** на наявність затримки розвитку мовлення у ранньому віці, навіть якщо такі здібності на момент обстеження виглядають нормальними



**ЗОСЕРЕДИТИСЬ** на ключових моментах оволодіння мовою у відповідності до віку дитини до появи виражених симптомів



**ЗРОБИТИ ТЕСТ** на НЦЛ2 у дітей з цими 2 характерними симптомами

**ВИКЛЮЧИТИ АБО ПІДТВЕРДИТИ ЗАХВОРЮВАННЯ НА НЦЛ2 за допомогою ферментного та/або молекулярного (генна діагностична панель) аналізу при наявності судом та інших ознак захворювання на НЦЛ2.**

Дізнайтеся більше про нейрональний цероїдний ліпофусциноз другого типу (НЦЛ 2) за посиланням

[www.CLN2connection.eu](http://www.CLN2connection.eu)

**Список літератури:** 1. Schulz A et al. *Biochimica et Biophysica Acta* 2013;1832:1801–1806. 2. Claussen M et al. *Am J Med Genet* 1992;42:536–538. 3. Mole SE, Williams RE. Neuronal ceroid-lipofuscinoses. 2001 Oct 10 [Updated 2013 Aug 1]. In: Pagon RA et al editors. *GeneReviews*. 4. Mole SE et al. *Neurogenetics* 2005;6:107–126. 5. Haltia M. *Biochimica Biophysica Acta* 2006;1762:850–856. 6. Steinfeld R et al. *Am J Med Genet* 2002;112:347–354. 7. Nickel M et al. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2(8):582–590. 8. Schulz A et al. *N Engl J Med* 2018;378(20):1898–1907. 9. Pérez-Poyato MS et al. *J Child Neurol* 2013;28:470–478. 10. Chang M et al. CLN2. In: Mole S et al. eds. *The neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten Disease)*. 2nd ed. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2011:80–109. 11. Fietz M et al. *Mol Genet Metab* 2016;119:160–167. 12. Williams RE et al. *Pediatr Neurol* 2017;69:102–112. 13. Nickel M et al. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2(8):582–590. Supplementary Material. 14. Åndell E et al. *Epilepsy Res* 2015;113:140–150. 15. Albert DV et al. *J Child Neurol* 2016;31:1475–1482.

© 2020 «БіоМарин Інтернешнл Лтд» (BioMarin International Ltd). Усі права застережено.

EU/CLN2/0985 листопад 2020 року

**B:OMARIN**

НЦЛ2 – це швидко прогресуючий нейродегенеративний розлад у дітей, для лікування якого існує ферментно-замісна терапія

## Будьте на крок попереду

### – виявіть НЦЛ2 своєчасно



[www.CLN2connection.eu](http://www.CLN2connection.eu)

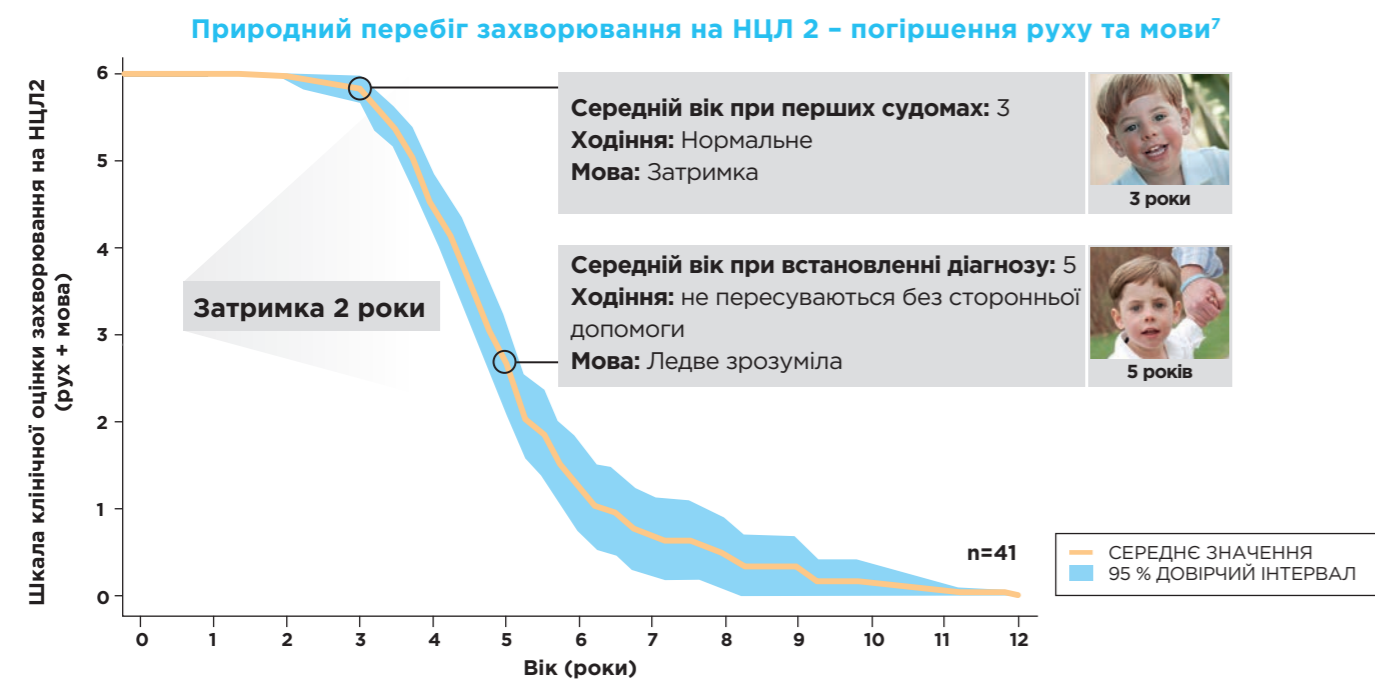
**B:OMARIN**

## Захворювання на НЦЛ2 – це рідкісний швидко прогресуючий нейродегенеративний розлад у дітей, для лікування якого існує ферментно-замісна терапія<sup>1,2</sup>

- Захворювання на НЦЛ2 (нейрональний цероїдний ліпофусциноз 2 типу) – це спадкове аутосомно-рецесивне захворювання, що відноситься до лізосомних хвороб накопичення (ЛХН)<sup>3</sup>
- Більшість випадків зазвичай маніфестують наприкінці раннього дитячого віку<sup>4</sup>
- У дітей, хворих на НЦЛ2 (також відомий як хвороба Баттена), зазвичай спостерігаються повна втрата когнітивних здібностей, рухової функції, порушення зору та передчасна смерть<sup>5</sup>
- Нейродегенеративні зміни у дітей, хворих на НЦЛ2, пов'язані з дефіцитом ферменту трипептидилпептидази 1 (TRP1)<sup>1</sup>

### Захворювання на НЦЛ2 має нищівно швидкий перебіг із передбачуваним порушенням рухової функції та мовлення<sup>1,6</sup>

Шкала для клінічної оцінки хвороби НЦЛ 2 – це проста шкала, розроблена для кількісного вимірювання ступеню прогресування захворювання за станом рухової функції та мовлення.<sup>7,8</sup>



### У середньому відмічається 2-річна затримка від перших судом до діагностування хвороби<sup>7</sup>

Оскільки судоми та міоклонія можуть бути одними з найпомітніших симптомів, синдрому, при яких часто спостерігається міоклонія, підозрюють в першу чергу. До них належать міоклонічні епілептичні синдроми, такі як міоклонічна астатична епілепсія (Синдром Дуза), синдром Драве та синдром Леннокса-Гасто.<sup>9-11</sup>

## Прискорюйте ранню діагностику, розпізнавши ранні ключові симптоми захворювання на НЦЛ2

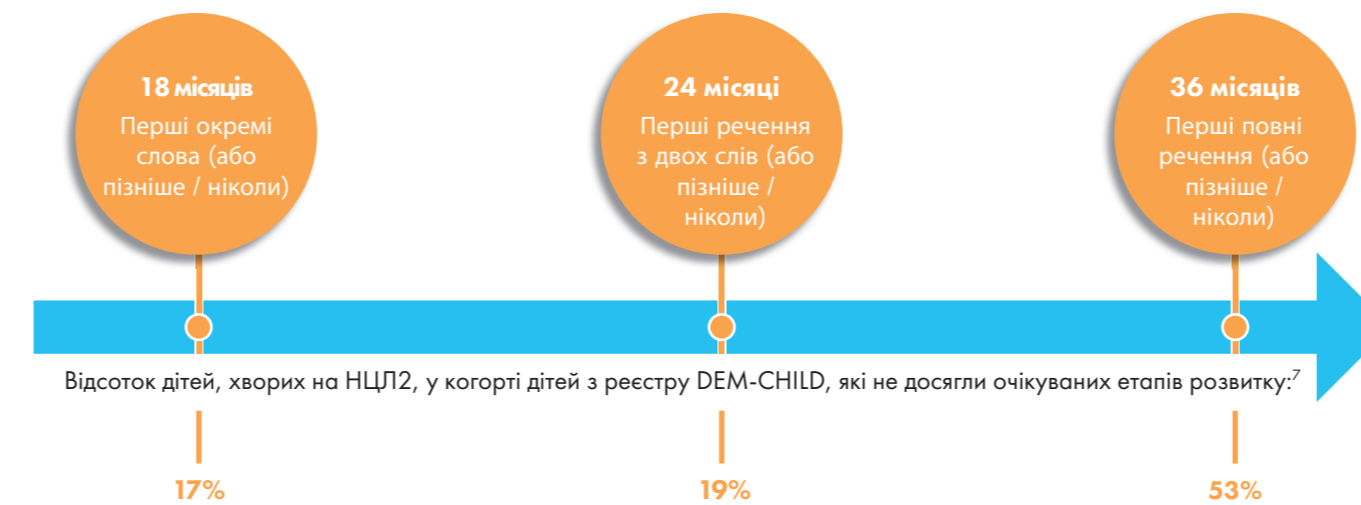
### Вперше виявлені неспровоковані судоми

- Неспровоковані судоми виникають у віці від 2 до 4 років і є одними з найбільш частих симптомів маніфестування захворювання
- Вперше виявлені неспровоковані судоми зазвичай є генералізованими тоніко-клонічними, міоклонічними або атонічними<sup>9,10,12</sup> – у деяких дітей перший напад судоми може мати фебрильний характер<sup>9</sup>

### Затримка розвитку мовлення у ранньому віці

- У 83 % дітей з НЦЛ2 відмічається затримка розвитку мовлення у ранньому віці<sup>7</sup>

#### Критерії для виявлення затримки розвитку мовлення у ранньому віці:<sup>13</sup>



- В той же час, в окремому дослідженні було відзначено, що лише 27 % дітей (у віці від 3 до 5 років), у яких захворювання маніфестувало у вигляді неспровокованих судом, мали труднощі з мовою чи навчанням<sup>14</sup>

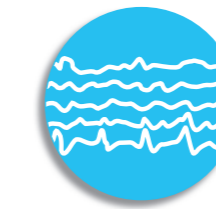
### Рухові порушення

- У 41 % спостерігається порушення рухової функції як перший симптом<sup>7</sup>

### Зір

- На відміну від інших типів нейронального цероїдного ліпофусцинозу (НЦЛ), при захворюванні на НЦЛ2 порушення зору, як правило, спостерігаються лише на пізніх стадіях хвороби, на фоні вже добре виражених нейродегенеративних змін<sup>1,10</sup>

## Електрофізіологічні та радіологічні обстеження можуть дозволити виявити ранні ознаки захворювання на НЦЛ2



**Електроенцефалограма (ЕЕГ) з низькочастотним (1–2 Гц) ритмічним світловим подразненням (РСП) викликає виразну фотопароксизмальну реакцію (ФПР) у більшості дітей, хворих на НЦЛ2<sup>11,15</sup>**

За результатами одного дослідження у дітей, хворих на НЦЛ, ФПР було:

- Зафіксовано у 60 % дітей
- Ідентифіковано на початковій ЕЕГ у 78 % випадків
- Виявлено у фіксованому часі в 63 % випадків



**На початку захворювання результати МРТ головного мозку можуть виглядати нормально або демонструвати незначні відхилення від норми<sup>4,10</sup>**

Відхилення від норми включають:

- Атрофію мозочка, яка може спостерігатися при інших НЦЛ
- Гіперінтенсивність перивентрикулярної білої речовини

На більш пізніх стадіях захворювання стає очевидною атрофія головного мозку.

**Не в усіх дітей, хворих на НЦЛ2, будуть спостерігатися такі зміни. Необхідно підтвердити остаточний діагноз за допомогою лабораторних аналізів.**

**Зменшуйте час до встановлення діагнозу за допомогою більш раннього проведення молекулярного та/або ферментного аналізу**