


[Telethon è](#)
[Partecipa](#)
[La Ricerca](#)
[Comunicazione](#)

Informazioni per tutti sulle
malattie genetiche e rare

Fai la donazione

in banca, alla posta, online...

[English](#)
[News letter](#)
[Scrivici](#)
[Cerca](#)
[Home Page](#)

informaGene

Scopri la genetica. Informati sulle
malattie ereditarie

- Gli approfondimenti di Informagene
- L'indice delle malattie
- I link di Informagene
- Le associazioni amiche
- Lo staff di informagene
- Il Filo diretto con i pazienti
- I successi della ricerca
- Il motore della ricerca



Noi aderiamo ai
principi HONcode.
[verify here.](#)

MALATTIE

CEROIDOLIPOFUSCINOSI

Nome Inglese: Ceroid lipofuscinoses.

Frequenza: da 1 a 70 casi su un milione.

Che cos'è: Il termine ceroidolipofuscinosi (abbreviato CLN) descrive un gruppo di malattie da accumulo la cui frequenza varia a seconda delle etnie. Le ceroidolipofuscinosi sono causate da difetti in vari enzimi che hanno il compito di modificare particolari molecole grasse (lipidi) all'interno della cellula. Le molecole non modificate si accumulano soprattutto in particolari compartimenti della cellula chiamati lisosomi (delle microscopiche "bolle" delimitate da membrane, poste all'interno della cellula) determinando gravi danni alle cellule.

Le diverse forme di ceroidolipofuscinosi: La classificazione delle CLN distingue ad oggi 8 forme che si differenziano per il tipo di difetto genetico e per l'esordio di malattia. Alcune di queste forme sono ancor oggi note con l'eponimo di coloro che descrissero i primi casi.

- CLN1 (Malattia di Santavuori);
- CLN2 (Malattia di Jansky-Bielschowsky);
- CLN3 (Malattia di Vogt-Spielmeyer);
- CLN4 (Malattia di Kufs);
- CLN5 (Variante Finlandese Finnish variant CNL2);
- CLN6 (Gypsy/Indian variant CNL2);
- CLN7 (Variante Turca Turkish variant CNL2);
- CLN8 (Northern epilepsy).

In tutte queste forme si osserva accumulo nei neuroni di due lipidi chiamati ceroide e lipofuscina, prevalentemente a livello dei lisosomi. L'aspetto degli accumuli al microscopio, utile per la diagnosi, può essere a granuli (GROD= granular osmiophilic deposits), curvilineo (curvilinear profiles) o a forma di impronta digitale (fingerprint profiles). L'accumulo è esteso anche alla retina ed a tessuti non nervosi, come la cute, i linfociti e molti altri.

Quella che segue è una descrizione delle varie forme cliniche della malattia (fra parentesi i sinonimi della diverse forme).

CNL1 (Forma infantile, anche detta ICLN; Malattia di Santavuori) 11.3% dei casi, a trasmissione autosomica recessiva. Esordisce generalmente tra i 6 mesi e i 2 anni .

Sono state descritte più di 30 mutazioni diverse del gene PTT. La diagnosi è molecolare (ricerca delle mutazioni del gene PTT), biochimica (attività PTT), istologica (presenza dei depositi granulari osmiofilici lisosomiali).

CLN2 (Forma infantile tarda, anche detta (L)ICLN, Late Infantile CLN; Malattia di Jansky-Bielschowsky): 36.6% dei casi, a trasmissione autosomica recessiva. Esordisce fra i 2-4 anni di età con crisi convulsive; successivamente compaiono ritardo mentale, atassia, mioclonia; perdita della vista (alterazione della macula e della retina, atrofia ottica, progressiva alterazione del ritmo sonno-veglia). Sono state descritte più di 30 mutazioni del gene TPP1 di cui due particolarmente comuni. La diagnosi può essere confermata mediante misurazione dell'attività enzimatica TPP1 su fibroblasti, linfociti e mediante analisi istologica con il riscontro dei depositi "curvilinear profiles". E' possibile eseguire la diagnosi prenatale, su villi coriali e liquido amniotico.

CLN3 (Forma giovanile, anche detta JCLN, Juvenile CLN; Malattia di Vogt-Spielmeyer) 51.1% dei casi, a trasmissione autosomica recessiva. Esordisce attorno ai 4-7 anni con calo della visione rapidamente progressivo e successiva comparsa di disturbi del linguaggio, deterioramento cognitivo, epilessia. Più tardivamente compaiono alterazioni comportamentali, segni extrapiramidali, alterazioni del sonno. Il decorso è lentamente progressivo. Sono state descritte più di 30 mutazioni di cui una presente nel 96% dei pazienti in almeno un allele.

CLN4 (Forma adulta, anche detta ACLN; Malattia di Kufs) A trasmissione autosomica recessiva o autosomica dominante, esordisce in età adulta, attorno ai 26-38 aa di età, con epilessia, sindrome cerebellare con mioclono o segni extrapiramidali, demenza e progressivo calo del visus. Il decorso è lentamente progressivo.

CLN5 (Variante Finlandese della CLN2 – in inglese Finnish variant) A trasmissione autosomica recessiva, esordisce attorno ai 4-7 aa di età con una progressiva compromissione motoria e ritardo mentale, più tardivo rispetto alla CLN2; successivamente si assiste a calo del visus, alla comparsa di atassia ed epilessia mioclonica. Il decorso è lentamente progressivo.

CLN6 (Gypsy/Indian variant CLN2) Variante della CLN2, con cui condivide epoca di esordio, manifestazioni cliniche e decorso.

CLN7 (Turkish variant CLN2) Esordio tra 1 e 6 anni con caratteristiche sovrapponibili alla forma classica.

CLN8 (Northern epilepsy o Progressive epilepsy with mental retardation) A trasmissione autosomica recessiva, esordisce intorno ai 5-10 aa di età con epilessia (crisi tonico-cloniche) che si aggrava fino alla pubertà; 2-5 anni dopo l'esordio compare ritardo mentale progressivo. Difficoltà motorie e disturbi dell'equilibrio sono le altre manifestazioni caratteristiche. Il decorso è lentamente progressivo.

Come si manifesta: Le ceroidolipofuscinosi si manifestano con epilessia, deterioramento intellettivo, disturbi motori e deficit visivo. Le diverse forme hanno presentazione clinica e decorso peculiari ma sono caratterizzate da una progressiva perdita di neuroni (atrofia) a livello del cervello e del cervelletto. Pur con evoluzione diversa, le CLN hanno purtroppo esito fatale.

Le cause: Ciascuna forma della malattia è dovuta all'alterazione di un diverso gene. La

CLN1 e la CNL2 sono causate rispettivamente dal malfunzionamento di un gene del cromosoma 1 che serve a produrre l'enzima palmitoyl-protein thioesterasi (indicato con la sigla PPT) e di un gene del cromosoma 11 che serve a produrre l'enzima tripeptidil peptidasi 1 (TPP1). La ricerca sta proseguendo per identificare in dettaglio le alterazioni genetiche responsabili delle altre forme di ceroidolipofuscinosi.

Come si trasmette: Nella maggior parte dei casi la malattia si trasmette in modo autosomico recessivo.

La diagnosi: La diagnosi si basa essenzialmente sulla valutazione clinica e su alcune indagini strumentali. Le indagini includono o possono includere l'elettroencefalogramma, la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) dell'encefalo, una visita neuro-oftalmologica, un'analisi istologica (biopsia cutanea o indagine morfologica su pellet linfocitario). Quest'ultima mette in evidenza i depositi caratteristici di lipidi ad aspetto granulare, curvilineo o a fingerprint. L'analisi genetica può aiutare la diagnosi, almeno per le forme in cui è noto il gene alterato. L'analisi biochimica serve a misurare l'attività dell'enzima PPT nella CLN1 e della TPP1 nella CLN2.

Esiste una terapia: Non esistono attualmente cure definitive per queste malattie e la cura è essenzialmente di supporto, volta principalmente a controllare le manifestazioni di tipo epilettico. Il trapianto di midollo non si è dimostrato efficace nel migliorare il decorso della malattia. Nel campo della sperimentazione la molecola flupirtine, sperimentata in laboratorio, ha dimostrato attività protettiva nei confronti di cellule prelevate da pazienti affetti da CLN1, CLN2, CLN3, CLN6. Ad oggi si tratta comunque solo di esperimenti in vitro (cioè effettuati in laboratorio su cellule) e non è possibile dire se e quando questi risultati si potranno applicare con successo ai pazienti.

Note: *Redazione a cura di Telethon con la consulenza scientifica della Dr.ssa Maria Sessa, Istituto Scientifico H.S. Raffaele, Milano Tel: 02-2643 2755 e in collaborazione con la Associazione Italiana per la NCL (www.ceroidolipofuscinosi.it).*

Ultimo aggiornamento: Marzo 2003.

BIBLIOGRAFIA

Wisniewski K.E., Zhong N., and Philippart M. Pheno/genotypic correlations of neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurology* (2001);57:576-581.

Riikonen R. Vanhanen S.L. Tynnela J. Santavuori P. Turpeinen U. CSF insulin-like growth factor-1 in infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology* (2000) 54(9):1828-32.

Dhar S., Bitting R.L., Rylova S.N., Jansen P.J., Lockhart E., Koeberl D.D., Amalfitano A., Boustany R.M. Flupirtine blocks apoptosis in Batten patient lymphoblasts and in human postmitotic CLN3 and CLN2 deficient neurons. *Ann Neurol* (2002);51:448-466.

Haskell R.E., Hughs E.S., Anderson R.A. et al. Gene therapy approaches for CLN2 (abstract). NCL 2000 8th International Congress on Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. 20-24 September 2000. Oxford. UK

LINK

- <http://www.ceroidolipofuscinosi.it> <http://www.ceroidolipofuscinosi.it> Associazione italiana ceroidolipofuscinosi (Italiano)
- <http://www.ucl.ac.uk/ncl/> <http://www.ucl.ac.uk/ncl/> database delle mutazioni, specialistico. (Inglese)

CENTRI DIAGNOSTICI

- **Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta" prof. Zeviani**

022394388

022664236

zeviani@tin.it

Via Celoria 11 - 20136 - MILANO

- **Istituto Nazionale Neurologico C.Besta Div. Biochimica e Genetica / Sede Bicocca**

02-2394618

02-2394619

garavaglia@istituto-besta.it

Via Libero Temolo 4 - 20126 - Milano

ASSOCIAZIONI

- **Associazione Italiana per la NCL - Ceroidolipofuscinosi**

0825622133

0825622133

ncl@ceroidolipofuscinosi.it

Largo Bruno Buozzi, 4 - 83042 - Atripalda

Avellino

<http://www.ceroidolipofuscinosi.it>

ATTENZIONE: Le informazioni contenute in questa pagina hanno solo uno scopo divulgativo. Per questo, pur essendo state scritte da personale qualificato, non possono sostituire il parere del medico curante nelle decisioni e nelle scelte dei pazienti circa la propria salute.

[Telethon è](#) | [Partecipa](#) | [La Ricerca](#) | [Comunicazione](#) | [English](#) | [News Letter](#) | [Scrivici](#) | [Cerca](#)



| [Credits](#) | [Trovaci](#) |