



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Autosomal dominant adult neuronal ceroid lipofuscinosis

Nijssen, P.C.G.

Citation

Nijssen, P. C. G. (2011, January 19). *Autosomal dominant adult neuronal ceroid lipofuscinosis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/16344>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/16344>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Chapter 8

**Summary
and concluding remarks**

Summary and concluding remarks

Although the Neuronal ceroid lipofuscinoses (NCLs) form the most common inherited progressive childhood encephalopathies, adult NCL is very uncommon. NCLs show recessive inheritance, except for the extremely uncommon autosomal dominant adult form (AD-ANCL, also called Parry disease). Only 6 families with AD-ANCL have been reported in detail. A Dutch family with the dominant adult NCL form is the subject of this thesis.

In chapter 1 a review of the scarce literature on AD-ANCL is presented, and a brief review of the knowledge of childhood NCLs and recessive adult NCL (Kufs' disease). The classification of NCL is explained, which has changed from age related categories to genotypes.

Chapter 2 presents clinical aspects of our family with adult neuronal ceroid lipofuscinosis with autosomal dominant inheritance. Detailed case reports of 6 affected individuals in three generations indicate disease onset in the fifth decade, with myoclonus in face and arms, epilepsy, auditory symptoms, cognitive decline, or depression. Parkinsonism occurred a few years after disease onset. The disease evolves to severe handicap, with severe dementia, contractures, dysphagia, and dysarthria. The pathophysiology of parkinsonian symptoms is treated in more detail in this chapter.

In chapter 3 we describe the neuropathological and biochemical autopsy findings in three patients with AD-ANCL. Throughout the brain abundant intraneuronal lysosomal storage of autofluorescent lipopigment granules was seen. Striking loss of neurons in the substantia nigra was found. In contrast, little neuronal cell loss occurred in other cerebral areas, despite massive neuronal inclusions. Visceral storage was present in gut,

liver, cardiomyocytes, skeletal muscle, and in the skin eccrine glands. The storage material showed highly variable immunoreactivity with antiserum against subunit c of mitochondrial ATP synthase, but uniform strong immunoreactivity for saposin D (sphingolipid activating protein D). Protein electrophoresis of isolated storage material revealed a major protein band of about 14 kDa, recognized in Western blotting by saposin D antiserum (but not subunit c of mitochondrial ATPase (SCMAS) antiserum).

Electron microscopy showed ample intraneuronal granular osmiophilic deposits (GRODs), as occurs in CLN1 and congenital ovine NCL. These forms of NCL are caused by the deficiencies of palmitoyl protein thioesterase 1 and cathepsin D, respectively. However, activities of these enzymes were within normal range in our patients. Thus we propose that a gene distinct from the cathepsin D and CLN1-CLN8 genes is responsible for this autosomal dominant form of ANCL.

In chapter 4 we tried to identify the genetic defect in our family with AD-ANCL. We applied genome wide STR-based linkage analysis with subsequent fine-mapping of candidate loci. Under an autosomal dominant model, 8 loci were suggestive for linkage with a LOD-score > 1. Of these, three loci were most promising as two subsequent markers gave a LOD-score above 1 (on chr. 2 and chr. 21), while multipoint LOD-score calculations achieved a maximum score of 1.96 on chr. 12. These 3 loci were further analyzed by genotyping additional STR markers in the region. In the 3 loci a disease haplotype appeared to segregate with the disease. Markers in the proximity of the known NCL loci (1p32, 11p15, 16p12.1, 13q21, 15q21-33, 8p23, 11p15.5) were checked but none passed a LOD-score value of 1.

In chapter 5 we describe the findings in 59 EEGs from six patients of our AD-ANCL family, with a follow up of 9–21 years. EEGs were all severely

Chapter 8

abnormal, with generalized or bilateral independent periodic epileptiform discharges (GPEDs, or GPD+) as the most common pattern. In a few EEGs periodic discharges were seen. Intraindividual EEG changes in the course of the disease were modest, despite severe clinical disease progression.

In chapter 6 we investigated the occurrence of auditory dysfunction in our family with AD-ANCL. Hearing impairment was common, and in all 5 affected siblings who had Auditory Brainstem Responses, waves I to V were delayed, with progressive abnormalities in later disease stages. Auditory symptoms have not been reported in other NCL forms.

In chapter 7 we studied visual problems in our family with AD-ANCL. In five patients visual dysfunction was obvious. They had positive visual symptoms (some of which appeared to be related to epileptic attacks) and also decreased visual acuity, with abnormal VEP and ERG. Bull's eye maculopathy was seen in one patient, who also had a hyperintense lesion of the optic radiation on MRI. His optical coherence tomogram showed retinal atrophy with granular lesions in retinal pigment epithelium. We conclude that visual problems are common in AD-ANCL, due to retinal pathology, optic nerve atrophy, optic radiation degeneration, cortical dysfunction or epilepsy. This finding is in contrast to general opinion which states that vision in adult NCL is normal.

Future perspectives on the study of autosomal dominant ANCL are dominated by an itching desire to find the gene behind this disease, which could pave the road for genetic counseling, and ultimately even gene therapy. Because this is the only autosomal dominant NCL form, knowledge of this gene will most likely also expand insight into the pathogenesis of other NCL forms. Further exploration of the pathogenesis of this genetic neurodegenerative disease could also

provide insights which may help to understand diseases like Alzheimer and Parkinson's. The clinical, pathological and neurophysiological similarity of reported and as yet unreported AD-ANCL families indicate an opportunity for genetic analysis by investigation of multiple families. This has led us to gather international efforts of genetic ANCL studies within the Rare NCL Gene Consortium (<http://www.ucl.ac.uk/ncl/RNGC.shtml>), which is coordinated by dr. Sara Mole from the University College London.

Samenvatting

Neuronale ceroid lipofuscinose (NCL) is een heterogene groep aandoeningen, waarbij stapelingsmateriaal in zenuwweefsel en netvlies gepaard gaat met blindheid, epilepsie, cognitieve achteruitgang en bewegingsstoornissen. NCL komt vooral voor op kinderleeftijd, en erft dan autosomaal recessief over.

Dit proefschrift beschrijft een familie met een zeer zeldzame adulte NCL vorm met autosomaal dominante overerving (AD-ANCL).

Hoofdstuk 1 beschrijft de literatuur over AD-ANCL, de diverse NCL vormen op kinderleeftijd en de classificatie van NCL.

Hoofdstuk 2 beschrijft de kliniek van de familie met AD-ANCL die het onderwerp is van dit proefschrift: bij zes personen uit drie generaties begon de ziekte meestal na het 40e levensjaar, met myoclonus (schokken) in gelaat en armen, epilepsie, gehoorsproblemen, cognitieve achteruitgang of depressie. Het verloop van de ziekte en de achtergrond van Parkinson-achtige klachten wordt beschreven.

In hoofdstuk 3 worden neuropathologische en biochemische bevindingen in drie patiënten met AD-ANCL beschreven. Een bijzonder stapelingsmateriaal (zogenaamde GRODs) dat kenmerkend is voor NCL werd aangetroffen in hersenen en in darm, lever, hart, spier en huid. In bepaalde regio's van de hersenen (met name in de substantia nigra, die ook aangedaan is bij de ziekte van Parkinson) werd een verlies van zenuwcellen gezien.

Stapelingsmateriaal bevatte subunit c van mitochondriaal ATP synthase en vooral saposine D (sphingolipide activerend proteïne D), twee eiwitten die ook in andere NCL vormen aangetroffen zijn.

In hoofdstuk 4 beschrijven we de resultaten van genetisch onderzoek naar de onderliggende genafwijking bij onze familie met AD-ANCL. Linkage analyse met STR-markers leverde 3 regio's op op chromosoom 2, 12 en 21 die bij alle patiënten met de ziekte aanwezig zijn. Dit onderzoek wijst er op dat de genen die verantwoordelijk zijn voor de kindervormen van NCL geen rol spelen bij deze familie.

In hoofdstuk 5 worden bevindingen bij electroencephalografie (EEG, 'hersensfilmpje') in deze familie beschreven, met patronen van sterk verstoorde elektrische hersenactiviteit, zogenaamde gegeneraliseerde en bilateraal onafhankelijke periodieke epileptiforme ontladingen. Deze afwijkingen kunnen ook al optreden wanneer er nog geen symptomen van ziekte zijn.

In hoofdstuk 6 beschrijven we gehoorsproblemen bij AD-ANCL, die aantoonbaar zijn met zogenaamde Auditory Brainstem Responses, die toenemende vertraging lieten zien met toenemende leeftijd. Gehoorproblemen zijn niet eerder beschreven bij NCL.

In hoofdstuk 7 beschrijven we visuele problemen in onze familie met AD-ANCL. Hoewel ANCL bekend staat om normale visus, werd bij 5 patienten uit onze AD-ANCL familie een scala aan visusklachten gezien, met zowel verslechtering van het zien, als spontaan optredende visuele sensaties zoals het zien van kleurrijke flitsen. Dit was soms voorafgaand aan een epileptische aanval. Beelden van het netvlies toonden een zogenaamde Bulls eye maculopathie. Recent ontwikkelde Optical Coherence Tomography toonde een beeld van retina atrofie en aanwezigheid van korrelige structuren in de pigmentlaag van het netvlies. Op MRI werden subtiele afwijkingen gezien in de occipitaalkwabben, in de radiatio optica.

Toekomstig onderzoek naar autosomaal dominante ANCL zal zich onder andere richten op voortzetting van de speurtocht naar het verantwoordelijke gen. Identificatie daarvan zal nieuwe mogelijkheden bieden voor genetische counseling en wellicht uiteindelijk zelfs voor gentherapie. Als de kennis van de pathofysiologie van deze ziekte toeneemt is het denkbaar dat ook het inzicht in de achtergrond van neurodegeneratieve ziektes zoals Alzheimer en Parkinson daardoor groeit. Inmiddels is een internationaal consortium in het leven geroepen om kennis en onderzoek rond de zeldzame ziekte ANCL te bundelen.

