

# **Nasjonal medisinsk kunnskapsbase om Neuronal Ceroid Lipofuscinose (NCL)**

**Norsk Spielmeier-Vogt Forening**

**2008/3/0379  
Rehabilitering**

## Forord

Norsk Spielmeyer-Vogt Forening (NSVF) har i mange år arbeidet for å få etablert et landsdekkende medisinsk ressurscenter for Neuronal Ceroid Lipofuscinose (NCL). I 2007 sa Barneklubben ved Rikshospitalet (nå Barneavdeling for nevrofag, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet) seg villig til å påta seg denne rollen, under forutsetning av at det forelå en nasjonal medisinsk kunnskapsbase om NCL som ressurscenteret kunne bygge på.

I januar 2008 ble prosjektet *Nasjonal medisinsk kunnskapsbase om NCL* etablert med overlege, dr. med. Ingrid Helland fra Rikshospitalet som prosjektleder og overlege, dr. med. Magnhild Rasmussen fra Rikshospitalet som prosjektmedarbeider. Fra NSVF har professor dr. med. Stein Knardahl, redaktør Svein Rokne og cand. polit. Trine Paus deltatt i prosjektgruppen. Også avdelingsleder Gunnar Åbyholm, seksjonsleder Jon Barlinn, sykepleier Rut Kristine Vik og sekretær Kari Gjersum, alle fra Barneavdeling for nevrofag, har deltatt i prosjektgruppemøtene.

Prosjektet har gått over fire år med en samlet kostnad på kr. 1 373 000, hvorav kr. 996 000 fra ExtraStiftelsen. Uten denne støtten fra ExtraStiftelsen hadde det ikke vært mulig å gjennomføre prosjektet. NSVF sender en varm tanke også til foreldre rundt om i landet med NCL-barn, som til tross for en svært krevende hverdag, har støttet varmt opp om prosjektet. Den virkelig store takken er det imidlertid Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet som skal ha. Takk til ledelsen som forstod viktigheten av å ta del i dette prosjektet, takk til alle dyktige fagpersoner og helsearbeidere ved sykehuset som har støttet opp om prosjektet og tusen takk til prosjektleder Ingrid B. Helland som er hovedansvarlig for at familier med barn og unge som har NCL-diagnose kan føle økt trygghet i forhold til den løpende medisinske oppfølgingen.

## Sammendrag

Neuronal Ceroid Lipofuscinose (NCL) er en gruppe arvelige, progredierende neurologiske lidelser med synstap, epilepsi, demens og tidlig død som fellestrekk. De er blant de mest vanlige neurodegenerative sykdommer hos barn, og har recessiv arvegang. Den vanligste formen i Norge er CLN3, også kalt Spielmeyer-Vogts sykdom. Ved utgangen av 2011 finnes det ca. 35 barn/unge med sykdommen i Norge.

Pr. i dag finnes det ingen kurativ behandling for NCL, men en rekke tiltak kan likevel igangsettes for å gi dem som lider av sykdommen et bedre liv. Prosjektets hovedmålsetting var å etablere en nasjonal medisinsk kunnskapsbase om NCL ved Rikshospitalet (nå: Oslo universitetssykehus) for å sikre bedre konsistens og kvalitet i fremtidig symptombehandling.

Gjennom prosjektet er opplysninger om pasientgruppen registrert ved hjelp av spørreskjema, og alle med kjent diagnose er blitt innkalt til klinisk undersøkelse. Av totalt 41 pasienter svarte 33 familier på skjemaet, og totalt 28 pasienter er undersøkt klinisk. Dataene er lagt inn i en database, og foreløpige resultater ble rapportert på 9th Congress of Eur Paed Neurol Soc i Kroatia i 2011 (poster). Ekkoundersøkelse av 13 pasienter ble presentert på EUROECHO 2010 (poster).

Kontakten med NCL-pasienter og deres familier har gitt Barneavdeling for nevrofag ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet god kjennskap til hvordan ulike symptomer ved NCL kan komme til uttrykk og utfordringene som familiene står overfor i håndteringen av disse.

Rikshospitalet er i dag vesentlig bedre rustet til å kunne møte familiene og hjelpe dem, i den grad det er mulig. Prosjektet har også gitt et større erfaringsgrunnlag i forhold til å kunne gi råd og veiledning til det øvrige behandlingsapparatet, og Rikshospitalet er nå villig til å påta seg ansvaret for å være et medisinsk ressurscenter for NCL.

Det planlegges å arbeide videre med de innsamlede dataene, og resultatene vil bli forsøkt publisert. Det vil også bli arbeidet videre med forslag til (symptomatisk) behandling av NCL-pasienter.

## Innholdsfortegnelse

1. Bakgrunn for prosjektet og målsetting.....	3
2. Prosjektgjennomføring.....	4
3. Resultater og resultatvurdering .....	6
4. Oppsummering og videre planer.....	7

### 1. Bakgrunn for prosjektet og målsetting

Neuronal Ceroid Lipofuscinose (NCL) er en gruppe progredierende neurologiske lidelser med kliniske fellestrekk (1). De er blant de mest vanlige neurodegenerative sykdommer hos barn, men det finnes også en sjelden variant som har debut i voksen alder. De fleste er autosomt recessivt arvelige, og 8 gen som gir sykdommen er identifisert. I tillegg er to gener postulert å gi sykdommen, men ennå ikke identifisert (2).

NCL finnes i en rekke varianter og den hyppigst forekommende er CLN3, klassisk juvenil, eller Spielmeyer-Vogts sykdom, som den også betegnes bl.a. i Norge (2-4). Sykdommen oppdages gjerne pga synstap i 4-8 års alderen, og i løpet av få år vil barnet miste alt syn. Korttidshukommelsen og de kognitive evnene svekkes gradvis og barnet reduseres mentalt, i tillegg til at det får epilepsi, mister språkevnen, får ufrivillige bevegelser, balansevansker og så dårlige motoriske funksjoner at det blir avhengig av rullestol. Mange har også store atferdsvansker, søvnproblemer, angst, depresjoner og perioder med psykotisk atferd. Det finnes ingen medisinsk behandling som hemmer sykdomsutviklingen. Den som rammes blir gradvis sykere fram til døden inntreffer, som oftest i 20-års alderen (1, 3). Ved utgangen av 2011 finnes det ca. 35 barn/unge i Norge med sykdommen. Spielmeyer-Vogts sykdom er nærmere beskrevet på Norsk Spielmeyer-Vogt Forenings hjemmesider [www.nsvf.org](http://www.nsvf.org). Se også [www.frambu.no](http://www.frambu.no).

Selv om det pr. i dag ikke finnes noen kurativ behandling for NCL, kan en rekke tiltak igangsettes for å gi dem som lider av sykdommen et rimelig anstendig liv. Mange av symptomene kan lindres med medisiner, og noen medisiner (eksempelvis for å forebygge epilepsi) har vist seg mer effektive enn andre (5). For å gi en god symptombehandling, og helst ligge i forkant av forventet utvikling, er det imidlertid nødvendig med omfattende kunnskap både om sykdommen, hvordan sykdommen typisk utvikler seg og virkningen av ulike behandlingsformer. Samtidig finnes det ingen nasjonale retningslinjer eller systematisert kunnskap om hvordan man skal behandle de symptomene barn med NCL får. Følgelig kan det være vanskelig å vite hva symptomene representerer og å finne medikamenter/behandling som virker. Ettersom sykdommen er så sjelden, kommer ikke første- og annenlinjetjenesten i

kontakt med mange nok pasienter til at den selv bygger opp tilstrekkelig kompetanse. Også tredjelinjetjenesten mangler ofte erfaring og kunnskap, slik at det er vanskelig å få adekvat hjelp.

I 2008 ble prosjektet *Nasjonal medisinsk kunnskapsbase om NCL* etablert som et samarbeidsprosjekt mellom NSVF og Rikshospitalet, under ledelse av overlege dr. med. Ingrid B. Helland. Hun ble engasjert i en 20 % stilling, finansiert av NSVF med støtte fra helseforetakene. I juni 2008 søkte NSVF Helse og Rehabilitering (nå: ExtraStiftelsen) om finansiering av en 100 % prosjektlederstilling for perioden 1.1.2009 – 30.06.2010.

Prosjektets hovedmålsetning har vært å få etablert en nasjonal medisinsk kunnskapsbase om NCL gjennom systematisering av tilgjengelig medisinsk kunnskap om og erfaring fra symptombehandling av NCL-pasienter over hele landet. Kunnskapsbasen skal styrke den medisinske NCL-kompetansen i Norge, gjøre det mulig å utvikle retningslinjer for behandling ved NCL og slik sikre bedre konsistens og kvalitet i fremtidig symptombehandling og tiltak. Avledede mål har vært:

- at Rikshospitalet blir i stand til å fungere som rådgivere i forhold til det øvrige medisinske hjelpeapparatet
- at familier med barn og unge som har NCL-diagnose opplever økt trygghet i forhold til den løpende medisinske oppfølgingen
- at det etableres en sentral kompetanse- og erfaringsbrønn som utgangspunkt for videre klinisk utvikling og forskning på NCL i Norge.

Målgruppene for prosjektet har vært barn og unge med NCL og deres familier, samt det øvrige medisinske hjelpeapparatet.

## **2. Prosjektgjennomføring**

I 2008 samarbeidet NSVF og Rikshospitalet om utformingen av et kartleggings-/spørreskjema om symptomer og symptombehandling ved NCL-diagnose. Det ble også gjennomført dialogmøter med og utarbeidet informasjonsskriv til foreldre til barn/unge med NCL om prosjektet. Medinsight ble kontaktet for oppretting av database, og nødvendige godkjenninger ble innhentet fra Personvernombudet. Prosjektleder var også i kontakt med NCL-miljøer i Sverige, Danmark og Finland for å innhente deres erfaringer. Prosjektleder deltok også på en internasjonal NCL Registry Workshop i Verona. Her ble det inngått samarbeid med europeiske sentre som arbeider med tilsvarende kompetanseoppbygging.

Som resultat av det internasjonale samarbeidet ble det rundt årsskiftet 2008-2009 foretatt noen justeringer i kartleggingsskjemaet, slik at opplysningene bedre lar seg sammenligne med tilsvarende opplysninger innhentet i andre land. På dette tidspunktet var prosjektet innvilget midler fra ExtraStiftelsen for 2009, tilsvarende ca. en 50 % overlegestilling. NSVF opprettholdt sitt opprinnelige søknadsbeløp for 2010, og fikk dette innvilget samtidig som prosjektperioden ble utvidet med 6 måneder. I revidert prosjektplan var prosjektleder overlege dr. med. Ingrid Helland ført opp med en 40 % prosjektlederstilling, i tillegg til at det ble satt av midler til en 20 % sekretærstilling. Høsten 2010 søkte NSVF om et ekstra sluttår for prosjektet og fikk dette innvilget fra ExtraStiftelsen.

Våren 2009 ble det sendt ut 40 spørreskjemaer til familier med barn/unge med diagnosen NCL. I etterkant er en pasient kommet til. Familiene ble identifisert via NSVF og ved hjelp av

Tambartun kompetansesenter. Skjemaene ble blitt sendt ut i puljer for å muliggjøre fortløpende oppfølging av familiene som mottar dem. Skjemaene var omfattende, og spesielt for familier med eldre barn som har en lang og sammensatt sykdomshistorie, var utfyllingen en krevende øvelse. Dialog, motivering og veiledning kom derfor til som en viktig arbeidsoppgave for prosjektleder og -gruppen. Totalt 33 familier besvarte skjemaet; noen av disse svarte via telefonintervju. Kun én familie ga beskjed om at den ikke ønsket å delta i prosjektet.

Det viste seg at skjemaet som var utarbeidet ikke var så lett å bruke i forhold til Medinsights database, og det ble avholdt gjentatte møter med representanter fra Medinsight for å få dette på plass. Først høsten 2010 var disse problemene løst, og alle data ble da lagt inn i databasen. Bearbeidelsen av dataene pågår fortsatt.

I løpet av 2009/2010 ble totalt 40 pasienter innkalt til klinisk undersøkelse ved Rikshospitalet, og 26 kom for vurdering. I tillegg ble 2 pasienter undersøkt hjemme. På grunn av langt fremskreden sykdom var det dessverre flere av de eldste pasientene som ikke hadde mulighet til å komme til undersøkelse.

Videre er alle pasientene i Helse Sør-Øst innkalt til årlige oppfølginger, og 20 pasienter har vært inne til oppfølgende kontroll. Ved den kliniske undersøkelsen er pasientene vurdert etter "The Unified Batten Disease Rating Scale" (6). Gjennom prosjektet ble dette skjemaet oversatt til norsk, og prosjektleder var i dialog med Jonathan W. Mink, MD PhD og Heather Adams, PhD ved Batten Disease Diagnostic and Clinical Research Center ved Rochester University, USA i forhold til å bruke skjemaet. Også dataene fra de årlige oppfølgningene er lagt inn i Medinsight, etter at Personvernombudet godkjente lagring av fortløpende data.

Prosjektleder har tatt kontakt med barnenevrologer i de andre helseregionene med tanke på at de skal kunne følge opp pasientene etter samme mal som blir brukt ved Oslo universitetssykehus. Barnenevrologene er oppfordret til å rapportere resultatene inn til Barneavdeling for nevrofag, Rikshospitalet. Der pasientene er overført til voksenhabilitering/fastlege/nevrolog, vil Barneavdeling for nevrofag, via NSVF, oppfordre pårørende til å be oppfølgende lege følge malen vi har utarbeidet.

I løpet av prosjektperioden ble undersøkelse av kardiolog lagt til den kliniske vurderingen. I starten ble kun de over 15 år undersøkt, men ut fra resultatene fra de første 13 pasientene ble det besluttet å ta med alle pasientene. Prosjektet har også vist at det er behov for vurdering av fysioterapeut, og i fremtiden vil dette inngå i de årlige kontrollene.

Gjennom prosjektet er det knyttet kontakter til både Nevrofysiologisk avdeling og Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, samt Hjertemedisinsk avdeling og Seksjon for barne- og ungdomspsykiatri, samme sted. Vi samarbeider med Øyeavdelingen på Oslo universitetssykehus, og har også nær kontakt med Tambartun kompetansesenter, Huseby kompetansesenter og Frambu.

Prosjektleder deltok på 12th International Congress on Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (NCL) i Hamburg, Tyskland 3.-6. juni 2009. Også der ble det knyttet kontakter med miljøer i andre land, bl.a. i USA.

I løpet av prosjektperioden har prosjektleder holdt foredrag om NCL både internt på Oslo universitetssykehus, ved de årlige samlingene på Frambu og på Barnenevrologenes årsmøte

(2010). Hun har også deltatt på samarbeidsmøter med NSVF, Tambartun kompetansesenter, Huseby kompetansesenter og Frambu.

Det er opprettet en egen nettside [http://www.oslo-universitetssykehus.no/pasient/diagnoseogsykdommer/Sider/neuronal%20ceroid%20lipofuscinose%20\(ncl\).aspx](http://www.oslo-universitetssykehus.no/pasient/diagnoseogsykdommer/Sider/neuronal%20ceroid%20lipofuscinose%20(ncl).aspx) hvor det er lagt ut informasjon om sykdommen og aktuelle lenker.

### 3. Resultater og resultatvurdering

For å nå hovedmålet om å få etablert en nasjonal medisinsk kunnskapsbase om NCL, var prosjektet avhengig av at familier til barn/unge med NCL over hele landet var villige til å stille opp og dele sine erfaringer. Det var de. Oppslutningen var dessuten så unison at kunnskapsbasen som er etablert også har fått internasjonal oppmerksomhet. Bearbeidingen av de innsamlede dataene er godt i gang, og noen preliminnære data ble presentert på 9th Congress of European Paediatric Neurology Society i Kroatia i mai 2011 (7). Det er også sendt inn abstract til 13<sup>th</sup> International Conference on Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (Batten Disease) som vil bli avholdt i London 28.-31. mars 2012.

I følge foreldrene hadde alle barna/ungdommene CLN3, klassisk juvenil sykdom, bortsett fra en som hadde CLN2, sen-infantil sykdom. Når det gjelder barna med CLN3, klassisk juvenil sykdom, var median alder for symptomdebut 5,6 år (range 2,0-9,0 år). Median alder ved diagnositidspunkt var 7,7 år (range 3,0-13,0 år). Alder for symptomdebut er beskrevet i tabellen under:

<b>Symptom (n)</b>	<b>Median (år)</b>	<b>Range (år)</b>
Nedsatt syn (32)	6,0	2,0-9,8
Epilepsi (26)	10,5	5,0-16,0
Søvnforstyrrelser (21)	9,0	0,0-20,0
Motoriske vansker (21)	1,0	1,0-19,5
Spisevansker (8)	19,0	14,0-28,0
Psykiske symptomer (13)	12,5	0,0-18,0
Atferdsvansker (21)	6,5	0,0-17,0
Språkvansker (25)	12,5	0,0-18,5

Klinisk undersøkelse ble utført hos 27 pasienter med Spielmeyer-Vogts sykdom (CLN3), 10 jenter og 17 gutter med median alder 15,9 år (range 6,9-35,0 år). Undersøkelsen viste at 9 pasienter hadde normal tale, mens det var vanskelig å forstå 11 personer. 3 pasienter hadde normal gangfunksjon, 8 hadde vansker med å gå og 5 var avhengig av rullestol. Når pasientene var inne til klinisk kontroll, ble det også tatt diverse blodprøver og EEG.

Ekkoundersøkelse av 13 pasienter, 5 kvinner og 8 menn, viste at 2 personer hadde venstre ventrikkel dysfunksjon og 4 hadde venstre ventrikkel hypertrofi. Hjertefunnene ble presentert på EUROECHO 2010 i København (poster) (8).

Mange pasienter i denne gruppen sliter med psykiske problemer. Samtidig har de forskjellige andre nevrologiske symptomer på sin nevrodegenerative tilstand, som epilepsi og parkinsonisme. Dette vanskeliggjør antipsykotisk behandling. Sammen med overlege Helene Gjone ved Seksjon for barne- og ungdomspsykiatri, Oslo universitetssykehus har

prosjektleder vært i kontakt med både klinisk farmakolog i Oslo og barnepsykiater i Sverige med bred erfaring i forhold til behandling av barn og unge med andre tilstander i tillegg til psykoser. Ut fra dette er en kommet frem til at andre psykofarmaka enn det som generelt har vært anbefalt, sannsynligvis er å foretrekke.

Det er samlet inn en rekke data også i forhold til øvrige symptomer og behandling, men bearbeiding av disse dataene har tatt lenger tid enn forventet og er foreløpig ikke ferdig. Arbeidet med å utvikle retningslinjer for behandling ved NCL kan først skyte fart når bearbeidingen av dataene er gjennomført.

Kompetansen som Barneavdeling for nevrofag, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet har tilegnet seg gjennom prosjektperioden har likevel gjort det mulig å utarbeide et forslag til årlig medisinsk oppfølging av pasientgruppen, jf. omtale i pkt. 3 over. For familiene til barn/unge med NCL gir det en stor trygghet å vite at oppfølgingen de får er kunnskapsbasert og lik uavhengig av hvor i landet de bor.

Kontakten med NCL-pasienter og deres familier har gitt Barneavdeling for nevrofag god kjennskap til hvordan ulike symptomer ved NCL kan komme til uttrykk og utfordringene som familiene står overfor i håndteringen av disse. Barneavdeling for nevrofag er i dag vesentlig bedre rustet til å kunne møte familiene og hjelpe dem, i den grad det er mulig. Prosjektet har også gitt et større erfaringsgrunnlag i forhold til å kunne gi råd og veiledning til det øvrige behandlingsapparatet.

#### **4. Oppsummering og videre planer**

Med etableringen av en nasjonale medisinsk kunnskapsbase er Barneavdeling for nevrofag, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet villig til å påta seg ansvaret for å være et medisinsk ressurscenter for NCL. Årlig oppfølging av pasienter i helseregion Sør-Øst vil inngå i den vanlige driften; også utover barnealderen. Ambisjonen er at kunnskapsbasen skal inkludere årlige data fra pasienter i alle landets helseregioner. Det øvrige behandlingsapparatet er derfor oppfordret til samarbeid om pasientgruppen. Tilgang på årlige data fra hele landet (dvs. hele pasientgruppen) vil gi Barneavdeling for nevrofag økende kunnskap og erfaring om tilstanden, og gjøre avdelingen stadig bedre i stand til å gi velbegrunnede råd.

Barneavdeling for nevrofag planlegger å arbeide videre med de innsamlede dataene, og resultatene vil bli forsøkt publisert internasjonalt. Med utgangspunkt i kunnskapsbasen vil det også bli arbeidet videre med forslag til (symptomatisk) behandling av NCL-pasienter.

#### **Referanser**

- (1) Rakheja D, Narayan SB, Bennett MJ. Juvenile neuronal ceroid-lipofuscinosis (Batten disease): a brief review and update. *Curr Mol Med* 2007 Sep;7(6):603-8.
- (2) Kousi M, Lehesjoki AE, Mole SE. Update of the mutation spectrum and clinical correlations of over 360 mutations in eight genes that underlie the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Hum Mutat* 2011 33:42-63

- (3) Uvebrant P, Hagberg B. Neuronal ceroid lipofuscinoses in Scandinavia. *Epidemiology and clinical pictures. Neuropediatrics* 1997 Feb;28(1):6-8.
- (4) Augestad LB, Flanders WD. Occurrence of and mortality from childhood neuronal ceroid lipofuscinoses in Norway. *J Child Neurol* 2006 Nov;21(11):917-22.
- (5) Åberg L. Juvenile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis; Brain related symptoms and their treatment. Academic dissertation (link: <http://www.nsvf.org/website.aspx?displayid=1497>).
- (6) Marshall FJ, de Bleeck EA, Mink JW, Dure L, Adams H, Messing S, Rothberg PG, Levy E, McDonough T, DeYoung J, Wang M, Ramirez-Montealegre D, Kwon JM, Pearce DA. A clinical rating scale for Batten disease: reliable and relevant for clinical trials. *Neurology*. 2005 Jul 26;65(2):275-9.
- (7) Helland IB, Dahlslett T, Skulstad H, Rasmussen M, Knardahl S. Neuronal ceroid lipofuscinosis in Norway. *Eur J Paed Neurol* 2011 15/S1:S49.
- (8) Dahlslett T, Helland I, Edvardsen T, Skulstad H. The influence of juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis on the left ventricle. *Eur J Echocardiography* 2011;(abstr suppl): Abstract no.P758.