

**Storage diseases, neuronal ceroid lipofuscinosis**A. Szikszai<sup>1</sup>  
É. Balogh<sup>2\*</sup>

1. Fachtierarztpraxis Dr. Baran  
Walther-Blumenstock-Straße 18,  
77654 Offenburg, Németország

2. Állatorvostudományi Egyetem,  
Belgyógyászati Tanszék  
H-1078 Budapest, István utca 2.

\*e-mail: [Balogh.Eva@univet.hu](mailto:Balogh.Eva@univet.hu)

# Tárolási betegségek, neuronális ceroid lipofuszcínózis

**Szikszai Anna<sup>1</sup>, Balogh Éva<sup>2\*</sup>**

## ÖSSZEFOGLALÁS

Tanulmányukban a szerzők a neuronális ceroid lipofuszcínózis (NCL) klinikai képét vizsgálták nyolc beteg kapcsán. A tárolási betegségek emberekben és állatokban örökletes módon kialakuló kórformák, amelyek gyakran idegrendszeri tünetekkel járnak. A rendellenesség alapja egy specifikus enzim hiánya, vagy nem megfelelő működése, aminek következtében a kórformára jellemző anyagcseretermékek halmozódnak fel a sejten belül. A staffordshire terrierekben jelentkező neuronális ceroid lipofuszcínózis viszonylag gyakori képviselője ennek a betegség csoportnak. Míg a tárolási betegségek nagy része már gyakran fiatal korban, akár rögtön születés után megnyilvánul, addig az NCL-nél az első nyilvánvaló tünetek csak felnőttkorban jelennek meg lassan progrediáló mozgáskoordinációs zavarok képében.

## SUMMARY

**Background:** Storage diseases are inherited neurodegenerative diseases which affect humans and several animal species including dogs and cats. These disorders are caused by deficient function or decreased activity of lysosomal enzymes and even defective transport of these enzymes or their substrates. These diseases often manifest in different neurological signs in young pure breed animals and in most cases result in their premature death. Some forms of storage diseases also exist with late-onset clinical signs. Neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL) is one of the most frequently seen lysosomal storage disorders that manifests in adulthood with progressive movement derangement.-

**Objectives:** Examine the clinical appearance of neuronal ceroid lipofuscinosis in American Staffordshire Terriers.

**Materials and Methods:** Eight patients with clinical symptoms that were all homozygous for NCL allele, justified by genetic test were selected to the study. Symptoms were evaluated by clinical examination and/or detailed information from the owners were collected.

**Results and Discussion:** The onset of signs in dogs examined was between 2 and 6 years of age. First signs were transient head tilt and uncoordinated movements, which occurred during walk and trot and worsened with excitement. Later dysmetria, truncal ataxia, loss of balance, falling over to their sides were seen. Progressive worsening of the movement ability of these dogs and ongoing loss of their ambulation capability usually lead to euthanasia well before their life expectation. Supportive and supplementary treatments by the owners did not result in improvement, maybe slowed the progression of the disease. Specific newer therapies from human medicine (enzyme replacement therapy, substrate deprivation therapy, bone marrow transplantation, stem cell therapy, gene therapy) presumably will not get into the veterinary practice because of their high costs. Currently the only solution of this disease would be the elimination of the mutant gene which could be achieved by stricter breeding practices.

**KISÁLLAT**

A többnyire autoszomális recesszív módon öröklődő lizoszomális tárolási betegségek során valamilyen veleszületett enzimhiány miatt a posztmitotikus sejtekben, pl. az idegsejtekben intermedier anyagcseretermékek halmozódnak fel. Az esetek nagy részében egy bizonyos anyag intracellularis felhalmozódása áll a betegség hátterében, mint pl. szfingolipidek, gangliozidok, mukopoliszacharidok, glikoproteinek, amelyek az adott kórképek elnevezését is adják. Ezek a betegségek visszafordíthatatlan, többnyire gyorsan progrediáló kórformák, amelyek végül az állat elhullásához vezetnek.

**A tárolási betegség esetén egyes sejtekben intermedier anyagcseretermékek halmozódnak fel**

**A tárolási betegség esetén egyes sejtekben intermedier anyagcseretermékek halmozódnak fel**

A humán esetek aránya összességében 1:5000, ill. 1:9000 az élve született gyermekek között [1]. Állatorvosi területen nem áll rendelkezésre hasonló adat a tárolási betegségek általános előfordulását tekintve.

Általában fiatal, egyéves kor alatti (kivétel: neuronalis ceroid lipofuscinosis, globoidsejtes leukodystrophia), fajtatiszta állatokban jelentkeznek a tünetek, amelyek gyakran az idegrendszer zavart működésének következményei és a különböző betegségekben hasonló eltérésekben (pl. viselkedésváltozás, demencia, egyensúlyzavar, körözés, ataxia, tremor, görcsök, látási zavarok, vakság) nyilvánulnak meg.

A lizoszomális tárolási betegségek patomechanizmusa az endoszomális-lizoszomális rendszerhez kötődik, ahol a sejtanyagcsere-folyamatok döntő része zajlik. Az endoplazmatikus retikulumban termelt enzimek – pl. nukleázok, lipázok, karbohidrázok, proteázok – a lizoszómákba kerülnek, ahol többek között a különböző fehérjék, nukleinsavak, szfingolipidek a savas közeg (pH 4–5) miatt, vagy a bennük található különböző hidrolitikus enzimek közreműködésével makromolekulákra hasadnak. Normális körülmények során az intracellularis anyagok, mint pl. a membránelemek a lizoszómákban kerülnek lebontásra és innen jutnak vissza az anyagcsere-folyamatokba. A tárolási betegségeknél ezek az enzimatikus lebontási folyamatok öröklött enzimmkárosodás, vagy az enzim teljes hiánya miatt zavart szenvednek. A lebontatlan szubsztrátok kezdetben a lizoszómán belül, majd a lizoszóma integritásának károsodása után felhalmozódnak a sejtben és annak pusztulását okozzák [2].

## GYAKORIBB TÁROLÁSI BETEGSÉGEK

### FUKOZIDÓZIS

A fukozidózis esetében az alfa-L-fukozidáz enzim hiánya miatt fukóztartalmú glikoproteinek, oligoszacharidok, glükózaminoglikánok halmozódnak fel az idegrendszerben. Elsősorban hím angol springer spánielekben írták le a betegséget, 6 és 12 hónapos kor között kezdődő tünetekkel, amelyek jellemzően nyugtalanság, félelem, hypermetria, propriocepciós zavarok. A kórkép az agy-, és gerincvelőidegek megvastagodásával jár, ami fizikális vizsgálat során némely esetben tapintható [3]. Az ulnaris ideg megvastagodása diagnosztikai szempontból lényeges lehet [4]. Az elhullás általában 3–4 éves korban következik be [3].

### GANGLIOZIDÓZIS

A gangliozidózisnak két típusa ismert, a GM1-gangliozidózis a béta-galaktozidáz hiánya miatt alakul ki, míg a GM2-gangliozidózis a hexozaminidáz-A és -B hiánya miatt. A klinikai tünetek már pár hónapos korban megjelennek, kisagyi ataxia, dysmetria, tremor, egyensúlyzavar, nystagmus, para- és tetraplégia, látási zavarok, és görcsrohamok formájában. Általában hamar az állat elhullásával járnak. A GM1-gangliozidózis további két típusra osztható, az 1-es típus a Norman-Landing-szindróma beagle-ben és keverékeiben, angol springer spánielben, európai rövidszőrű és szíami macskában került leírásra. A 2-es típust, a Derry-szindrómát

**A fukozidózist elsősorban hím angol springer spánielekben írták le**

**A gangliozidózis az állatok korai elhullását okozza**

sziámi, korat, európai rövidszőrű macskában és portugál vízikutyában írták le. Klinikai tünetekben a két típus hasonló, tremor, inkoordináció, spasztikus paraplegia és látászavarok jelentkeztek ezeknél az állatoknál. A GM2-gangliosidózis 3 típusra osztható, az 1-es típus, a Tay–Sachs-szindróma esetében a hexóزامинидáz-A hiány rövidszőrű német vizslában és japán spániel kutyában ataxia, inkoordináció, látási rendellenesség és demencia jellegű tünetekkel jelentkezik. A 2-es típus, a Sanhoff-betegség európai rövidszőrű macskákban hexóзаминидáz-A és -B enzimhiány miatt tremort, inkoordinációt és spasztikus paraplegiát okoz. A 3-as típus a Bernheimer–Seitelberger-betegség [3, 5].

*A globoidsejtes leukodystrophia esetenként idősebb korban is jelentkezhet*

### GLOBOIDSEJTES LEUKODISZTRÓFIA

A globoidsejtes leukodisztrófia, más néven Krabbe-betegség a macrophagok, ill. mikroglia-sejtek tárolási anyaggal telített morfológiai kápéról kapta az elnevezést. A béta-galaktocerebrozidáz hiánya miatt galaktoszilzfingozin halmozódik fel, ami erősen toxikus az oligodendrocitákra és a Schwann-sejtekre, emiatt szimmetrikusan megjelenő myelinhüvely-degeneráció figyelhető meg. A betegséget cairn terrierben, beagleben, west highland white terrierben, basset houndban, uszkárban, törpe spiccben, ír szetterben, ausztrál pásztorkutyában és európai rövidszőrű macskákban írták le. A tünetek 6 hetes és 4 éves kor között jelennek meg, ugyanakkor egy 14 éves pomerániai törpe spiccben is leírták a betegséget [4]. A klinikai tünetek már általában a születés után pár héttel, hónappal jelentkeznek legfőképp gyengeség, kisagyi ataxia, ascendáló bénulás, para- és tetraplegia, izomelfajulás, izomsorvadás és személyiségváltozások formájában.

*A glikogenózis során glikogén halmozódik fel főképp a májban, az izmokban és az idegrendszerben*

### GLIKOGENÓZIS

A glikogenózis, a glikogéntárolási betegség esetében a glikogén metabolizmusa károsodott. Kutyákban és macskákban ritkán előforduló betegség, amely során glikogén halmozódik fel főképp a májban, az izmokban és az idegrendszerben. Az I.a típus, a Gierke-kór, toy fajtákban, különösen máltai selyemkutyákban található, amit a glükóz-6-foszfátáz hiánya okoz. A II. típust, a Pompe-kórt a savas alfa-glikozidáz enzim hiánya okozza, ami házimacskában és Lapland-kutyákban ismert [3]. Általában már 6 hónapos korban megjelennek az első tünetek, és körülbelül 2 éves korukra elhullanak az állatok. Progresszív izomgyengeség, gyakori hányás, regurgitáció, megaesophagus, szívelégtelenség jellemző a kórképre. A III. típus, a Cori-kórként is ismert betegség az amid-1,6-glikozidáz hiánya, amely német juhász és akita kutyákban már 2 hetes kortól gyengeséget és májmegnagyobbodás miatt hasi kiteltséget okoz. A IV. típus, az Andersen-kór esetében az 1,4-alfa-glikozidáz enzim hiánya norvég erdei macskákban okoz megbetegedést. Már 5 hónapos korban megjelenhetnek az első tünetek, láz, generalizált izomremegés és izomelhalás, nyúlugrás (bunny hopping), gyengeség és szívizom-hypertrophia alakjában. A VII. típus angol springer spániel kutyákban ismert a foszfokináz enzim hiánya miatt kialakuló anaemia és izombántalom képében, idegrendszeri tünetek általában nem jelentkeznek [3, 5].

### GLIKOPROTEINÓZIS – LAFORA-BETEGSÉG

A glikoproteinózist, vagy Lafora-betegséget, amely glikoprotein felhalmozódással jár, egyéb fajták mellett beagleben, basset houndban, uszkárban, törpe szálcás szőrű tacskóban, ill. keverék kutyákban állapították meg. A betegséget az *Epm2b*-gén mutációja okozza, aminek a következménye a szervezetben a Lafora-testek felhalmozódása [6]. Ezek morfológiailag kerek, glikogént és mukopoliszacharidot tartalmazó testek, amik a központi és perifériás idegrendszerben, a szívben, májban és izomban találhatóak. A klinikai tünetek változatosak, demencia, látásvesztés, ataxia, myoclonus, görcsrohamok is jellemzőek sok esetben. A tünetek miatt ez a betegség autoszomális recesszíven öröklődő myoclonus

epilepsziaként is ismert. A törpe szálkás szőrű tacsskót [5] és beagle-t [7] kivéve a betegség prognózisa kedvezőtlen.

### GLÜKOCEREBROZIDÓZIS

A glükocerebrozidózis, más néven Gaucher-kór, ausztrál selyemszőrű kutyákban ismert. Glükocerebrozidáz hiány miatt az idegsejtekben kis vakuólumok halmozódnak fel, ami sejtkárosodáshoz vezet főként a thalamusban és a hippocampusban. A klinikai tünetek 6 hónapos kor körül jelentkeznek inkoordinációval, talajon tág állással, merev járással és hypermetriával [3, 5].

### MANNOZIDÓZIS

A mannozidózis esetén alfa-D-mannozidáz hiánya miatt intralizoszomális oligoszacharid halmozódik fel az agyvelőben, a májban és a vesékben. A tünetek 2 és 15 hónapos kor között jelentkeznek először. Perzsa macskákban a tünetek közvetlen születés után jelennek meg, és az érintett állatok nem élik túl a 6 hónapos kort [8]. Jellemző a rendellenes viselkedés, agresszió, demencia, ataxia, inkoordináció, tremor, [3, 5] emellett szaruhártya-elváltozások, májmegnagyobbodás, thymusaplasia, ínyhyperplasia, és policisztás vesék is megjelenhetnek [9].

Újabban kutyákban is kimutattak hasonló betegséget a béta-mannozidáz enzim zavara következtében, amely a központi és perifériás idegrendszer myelinizációs zavarát okozza a sejtekben felhalmozódó oligoszacharidok miatt. Az idegsejteken kívül kórszövettani elváltozásokat találtak a vesetubulusok hámszejteiben, a macrophagokban, a lépben és a májban. Klinikai tünetek közé tartozik a járászavar, gyengeség és regurgitáció [10, 11].

### MUKOPOLISZACHARIDÓZIS

A mukopoliszacharidózis (MPS) is több típusba sorolható (I, II, IIIA és B, VI, VII típus). A humán gyógyászatban már 11 különböző enzimhiány miatt kialakuló betegséget írtak le, amik közül mindegyik autoszomális recesszíven öröklődő, kivéve az MPS II, amely az X kromoszómához kötött recesszív mutáció [12]. A betegekben a glükozaminoglikánok (mukopoliszacharidok) katabolizmusa nem működik megfelelően, emiatt az anyagcseretermékek felhalmozódnak az agyvelőben és a kötőszövetekben. Általában nagyobb mennyiségű glükózaminoglikán ürül a vizelettel, amely a betegség szűrővizsgálatára is alkalmas. Állatokban többféle típust is kimutattak már. Az MPS I-betegséget rövidszőrű macskákban, plott kopóban, rottweilerben, keverék kutyában az alfa-L-iduronidáz hiánya okozza. A macskákban a kórkép a pofa elváltozásával, szaruhártyahomálllyal, szívzörejrel, hátsótestfél-ataxiával jár [3, 13, 14]. Az MPS II az iduronát-szulfatáz hiánya labrador retrieverben ismert. Az MPS IIIA szálkásszőrű tacsokokban és új zélandi huntaway kutyákban a heparán-N-szulfatáz hiánya miatt alakul ki. Az MPS IIIB az alfa-N-glükózaminidáz hiánya schipperke kutyákban került leírásra. Az MPS VI macskákban, törpe schnauzer, törpe pincser, chesapeake bay retriever kutyákban az aril-szulfatáz B enzim hiányaként ismert. Az MPS VII rövidszőrű macskákban, keverék és német juhász kutyában leírt béta-glükuronidáz hiány. A tünetek a betegségcsoporton belül hasonlóak, progresszív görccskészséggel és a motoros funkció romlásával jellemezhetők. MPS I és MPS VII-ben szenvedő kutyáknál gyakrabban előfordulhat portosziisztémás sönt. MPS VII kutyákban, ill. az MPS VI macskákban okozhat olyan mértékű mellkasdeformitást, ami légzési zavarokkal jár. Epiphysealis dysplasia miatt a csigolyák összenövése tapasztalható macskákban MPS I és VI esetében, ill. MPS VII-tel diagnosztizált macskákban és kutyákban. Szívbillentyű, főképp a mitralis billentyű megvastagodása is előfordul, habár nem minden MPS VII-ben szenvedő kutyánál hallható szívzörej [12]. Érdekes módon az MPS I-ben szenvedő macskákban nagy eséllyel alakul ki intracranialis meningeoma [3].

*Mannozidózis során intralizoszomális oligoszacharid halmozódik fel az agyban, a májban és a vesékben*

*A mukopoliszacharidózis valamennyi típusára progresszív görccskészség és a motoros funkció romlása jellemző*

## SZFINGOMIELINÓZIS

A szfingomielinózis, vagy Niemann–Pick-betegség emberi vonatkozásban hat típusra osztható (A–F) az életkori megjelenés, a májmegnagyobbodás mértéke és az idegrendszeri tünetek súlyossága alapján. Az A, C és D típusokban jelentkeznek idegrendszeri tünetek. Állatoknál a szfingomielináz hiány sziámi, balinéz és egyéb macskákban, ill. uszkár és boxer kutyákban került leírásra, ami hasonlított a humán Niemann–Pick A típushoz. A membránnal körülvett intermedier anyagcseretermékek az idegsejtekben, gliasejtekben és pericytákban felhalmozódva duzzadást és vakuolizációt okoznak, amely habos megjelenésű Niemann–Pick-sejtek megjelenését eredményezi. Tünetként ataxiát, inkoordinációt, hypermetriát, demenciát észleltek [3] (1. táblázat).

## 1. TÁBLÁZAT. Tárolási betegségek

TABLE 1. Storage diseases

Betegség	Enzimhiány	Fajta/megjelenés	Klinikai tünetek
Fukozidózis	Alfa-L-fukozidáz	angol springer spániel	inkoordináció, viselkedészavarok, diszfónia (hangképzési zavar)
Gangliozidózis GM1 1.típus (Norman–Landing-szindróma)	Béta-galaktózidáz	beagle keverék, angol springer spániel, házi macska, sziámi macska	kisagyi ataxia, tremor, görcsrohamok, para-, tetraplegia, látászavarok
Gangliozidózis GM1 2. típus (Derry-szindróma)	Béta-galaktózidáz	sziámi, korat és házi macska, portugál vízikutya	
Gangliozidózis GM2 1. típus (Tay–Sachs-szindróma)	Hexózaminidáz A	rövidszőrű német vizsla, japán spániel	ataxia, inkoordináció, látáskárosodás, demencia
Gangliozidózis GM2 2. típus (Sanhoff-betegség)	Hexózaminidáz A és B	házi macska, korat macska, japán spániel, német pointer	remegés, inkoordináció, görcsös paraplegia
Gangliozidózis GM2 3. típus (Bernheimer–Seitelberger-betegség)	Hexózaminidáz A		ataxia, inkoordináció, hypermetria
Globoidsejtes leukodisztrófia (Krabbe-betegség)	Béta-galaktocerebrozidáz	cairn és west highland white terrier, beagle, ausztrál pásztor-kutya, törpe uszkár, basset hound, ír szetter, törpe spicc, házimacska	ataxia, inkoordináció, remegés, paraparesis, izomatrófia, hypermetria, személyiség változás
Glikogenózis Ia. típus (Gierke-kór)	Glükóz-6-foszfátáz	toy fajták, máltai selyemkutya	
Glikogenózis II. típus (Pompe-kór)	Alfa-glikozidáz	lapland kutya házimacska	izomgyengeség, hányás, megaesophagus, szívelégtelenség
Glikogenózis III. típus (Cori-kór)	Amil-glikozidáz	német juhász, akita	gyengeség, májmegnagyobbodás
Glikogenózis IV. típus (Andersen-kór)	Alfa-glikozidáz	norvég erdei macska	görcsök, tremor, gyengeség, szív hypertrophia
Glikogenózis VII. típus	Foszfokináz	angol springer spániel	anémia, izombántalom
Glikoproteinózis (Lafora-betegség)		beagle, basset hound, uszkár, törpe szálkás szőrű tacsó, keverék	depresszió, demencia, látászavar, ataxia, myoclonus epilepszia

Betegség	Enzimhiány	Fajta/megjelenés	Klinikai tünetek
Glükocerebrozidózis (Gaucher-kór)	Glükocerebrozidáz	ausztrál selyemszőrű terrier	ataxia, inkoordináció, hypermetria
Mannozidózis	Alfa-mannozidáz	házimacska, perzsa macska	ataxia, inkoordináció, remegés, agresszió, szervi elváltozások
Mannozidózis	Béta mannozidáz	kutya	ataxia, gyengeség, növekedésbeli visszamaradottság, regurgitáció, szervi elváltozások
Metakromatikus leukodisztrófia	Arilszulfatáz	macska	progresszív motoros funkciózavarok, görcsök, opisthotonus
Mukopoliszacharidózis I (Hurler-Scheie-szindróma)	Alfa-iduronidáz	macska, keverék kutya, plott kopó, rottweiler	pofa elváltozás, cornea homály, motoros zavarok, csontdeformitás
Mukopoliszacharidózis II (Hunter-szindróma)	Iduronát-szulfatáz	labrador retriever	progresszív paraparesis
Mukopoliszacharidózis IIIA (Sanfilippo-szindróma)	Heparán-szulfatáz	szálkásszőrű tacsó új zélandi huntaway kutya	ataxia, tremor
Mukopoliszacharidózis IIIB (Sanfilippo-szindróma)	Alfa-glükózaminidáz	schipperke kutya	
Mukopoliszacharidózis VI (Maroteaux-Lamy-szindróma)	Aril-szulfatáz	macska, törpe schnauzer, törpe pincser, chesapeake bay retriever, corgi	csontdeformitások, görcsök, motoros zavarok
Mukopoliszacharidózis VII (Sly-betegség)	Béta-glükuronidáz	macska, keverék kutya, német juhász	csontdeformitások, görcsök, motoros zavarok
Mucopolidózis II	N-acetilglükózamin-1-foszfotranszferáz	macska	
Szfingomielinózis (Niemann-Pick-betegség)	Szfingomielináz	sziámi, balinéz, házimacska, uszkár, boxer	ataxia, inkoordináció, hypermetria, demencia

**A neuronális ceroid lipofuszcínózis során ceroid és lipofuscin halmozódik fel a test különböző szöveteiben**

### CEROID LIPOFUSZCINÓZIS

A neuronális ceroid (NCL-, CLN) olyan betegségcsoport, amelyben jellemzően lipopigmentek (ceroid és lipofuscin) halmozódnak fel a test különböző szöveteiben. Embereknél ezt a csoportot Batten-kórnak hívják míg a felnőttkorban manifesztálódó formát Kufs-betegségként említik.

Legalább 13 génen jelentkezhet mutáció, amely a kórképet okozza [15]. Kuttyák esetében, ha a 13 humán génnel homológ génhiba jelentkezik, akkor azt NCL-kórnek tekintik. Abban az esetben, ha a neurológiai tünetek és a kórszövet-tani kép NCL-re jellemzőek, de a betegségért felelős gént még nem azonosították, addig a betegséget „vélt” (putative) neuronális ceroid lipofuszcínózisnak ismerik el [15]. Morfológiailag mindegyikre jellemző, hogy a Purkinje-sejtek citoplazmájában autofluoreszcens, PAS- és szudánfekete-pozitív vakuólumok halmozódnak fel, amelyek zsírdúsítványokra rezisztensek [16].

New Hampshire juhokban végzett biokémiai vizsgálatok mutatták ki, hogy a tárolt anyagok főként fehérjék és nem lipidek. A fő alkotó a mitokondriális ATP-szintáz c-alegység (subunit c) fehérjéje volt. További kémiai vizsgálatok csecsemőkben előforduló NCL esetében kimutatták, hogy a fő tárolt anyag a szfingolipid

aktivátor fehérje, szapozin A és D volt. Emiatt jelenleg 2 fő csoportba sorolják az emberi és állati ceroid lipofuszcínózisokat, annak alapján, hogy kémiaiilag a fő tárolt fehérje subunit c vagy szapozin A és D [16]. A betegség embereken kívül sok emlősben, pl. kutyában, macskában, szarvasmarhában, lóban, juhban, egérben és majomban is előfordul. Kutyák esetében több mint 20 fajtában és keverék kutyákban is kimutatták [15]. Katz és mtsai alapján egy progresszív idegrendszeri elváltozásokat mutató kutyánál ceroid lipofuszcínosis esetében, a következő klinikai tünetek közül négynek kell teljesülnie: látászavarok, viselkedésváltozás (agresszivitás), a tanult viselkedés elfelejtése, tremor, kisagyi ataxia, kognitív és motoros funkció csökkenése, alvászavarok, és görcsrohamok [15].

Az összes ismert NCL-mutáció egy vagy két kutyafajtára specifikus, ezért a genetikai tesztekkel nagy valószínűséggel megállapítható az adott betegség. Kivételt képeznek a tacsók és az ausztrál juhászkutyák, náluk ugyanis több különböző mutációt is találtak.

### CLN1

SANDERS és mtsai 2010-ben írták le egy 9 hónapos neuronális ceroid lipofuszcínózisban szenvedő tacsó esetét. Az érintett kutyánál ataxia, gyengeség, látás-, és viselkedésváltozások voltak a tünetek. A retinában és az agy kéregállományában autofluoreszcens anyagok voltak jelen. Az agyszövetben a palmitoil-protein tioészteráz-1 (PPT1) aktivitása szignifikánsan kisebb volt. Ennél a fenotípusnál egy inszerciós mutációt mutattak ki, ami a *PPT1*-génen okozott korai stop codont [17]. A *PPT1*-gén mutációját cane corso-ban is kimutatták [18].

### CLN2

2006-ban AWANO és mtsai 2 fiatal tacsóban neuronális ceroid lipofuszcínózt írtak le [19]. Az érintett állatok 9 hónapos kortól mutattak tüneteket, és a betegség gyors lefolyása miatt 12 hónapos korban elhullottak. Tüneteik közé tartozott a gyakori hányás, tompultság, ataxia, izomrángás, görcsök és a látás elvesztése. A korábban megtanult parancsok elfelejtése is a kognitív romlásra utalt. A betegség végső stádiumához közeledve viselkedésváltozások is jelentkeztek, pl. hiperaktivitás, agresszió és ismétlődő körözés. A szerzők egy bázispár delécióját azonosították, amely korai stop codont okozott a tripeptidil-peptidáz-1 (TPP1) génen.

### CLN5

Border colliekben leírt CLN5 esetén a klinikai tünetek megjelenésének ideje és azok a súlyossága nagy mértékben változik az egyedek között [20]. A tulajdonosok beszámolója alapján a tünetek 15 hónapos kor körül jelentkeznek és 28 hónapos kor előtt általában elpusztulnak az állatok. Izgatottság, hiperaktivitás, agresszív viselkedés és görcsrohamok jellemzik. Ezek mellett ataxia, inkontinencia és dysphagia is jelentkezik. A retinában felhalmozódó lipopigmentek miatt az esetek nagy részében látászavar tapasztalható [21]. A betegséget leírták ausztrál pásztorkutyában [22], golden retrieverben [23] és egy keverék kutyában is [24].

### CLN6

A betegség körülbelül 18 hónapos korban jelenik meg ausztrál pásztorkutyákban. Az érintett állatokban viselkedésváltozás jelentkezik, extrém nyugtalanság és idegesség formájában. A motoros funkció romlásának egyértelmű tünetei a hypermetria, ataxia és gyengeség. A kutyák hallucináció és látászavar jeleit mutatják [25].

### CLN7

Kínai meztelen kutyában [26] és csivavában [27–29] írták le a betegséget, amelynek hátterében az MFSD8 (major facilitator superfamily domain containing 8) gén hibája áll. A tünetek elsősorban fokozatos látásvesztés, mentális képességek

csökkenése, céltalan járkálás, ataxia. Egy 2022-es közlemény, 1009 csivava vizsgálata alapján, Japánban a hordozók arányát egy 1,29%-nak találták [30].

### CLN8

A betegséget először angol szetterben igazolták [31]. Az érintett kutyák tünetmentesen születnek, majd 1-2 éves korukban kezdenek megjelenni az első eltérések. A betegség gyors lefolyása miatt általában 2 éves kor környékén elhullanak a beteg állatok. A tünetek elsősorban látási zavarok, kognitív és motoros funkció romlása és görcsrohamok. A halálhoz általában a betegség végső stádiumában kezelhetetlenné váló görcsrohamok vezetnek [21]. Ausztrál pásztor keverékben [32], alpesi tacsókópóban [33], német pointerben [34] és salukiban [35] is leírták a betegséget.

### CLN10

Amerikai bulldogban igazolták a kórképet [36]. A tünetek általánosságban 2 éves kor körül jelentkeznek, és a betegség lassú lefolyása miatt mintegy 7 éves korig élnek a betegek. A motoros koordináció elvesztése, ataxia, hypermetria és széles alapú állás a legnyilvánvalóbb tünet. Látászavarról nem számoltak be annak ellenére, hogy a retina ganglionsejtjeiben raktározott anyagok felhalmozódását igazolták [21].

### CLN12

Tibeti terrierben írták le [37]. Az első tünetek általában 4-6 éves kor között jelentkeznek enyhe idegrendszeri formában. A degeneráció előre haladásával viselkedészavarok is megjelennek, mint pl. agresszió, nyugtalanság, idegesség. Emellett további tünetek lehetnek az ataxia, látászavar, kognitív hanyatlás és görcsrohamok. A mutációt kimutatták ausztrál pásztorokutyában is [38]. Kórszövettani metszetben nagy mennyiségű autofluoreszcens anyag felhalmozódása látszódik a kéregállományban, a kisagyban és a retinában [21].

### ARILSZULFATÁZ G (ARSG) GÉN MUTÁCIÓ

A felnőtt amerikai staffordshire terrier kutyákban jelentkező ataxia hátterében sokáig súlyos kisagykérgi abiotrophiát feltételeztek, amit később neuronális ceroid lipofuscinosisként diagnosztizáltak. A legnyilvánvalóbb tünet a folyamatosan progrediáló ataxia, ami először 3-5 éves kor körül jelentkezik. Látászavarokat nem jelentettek az érintett állatoknál, és a retinában sem fedeztek fel lipofuscin tárolást. Az agy több területén lipofuscin felhalmozódás figyelhető meg, a kisagyban atrófia és a Purkinje-sejtek elhalása látszik. OLBY és mtsai 2004-ben 63 érintett felnőtt amerikai staffordshire terrier kutyában jelentkező kisagyi atrófia klinikai és szövettani jellemzőit vizsgálták [39]. Ezeknél a kutyáknál a klinikai tünetek első megnyilvánulása viszonylag nagy különbséggel 18 hónapos és 9 éves kor között volt, de általánosságban 4-6 éves kor körül kerültek állatorvoshoz. A tünet ataxia volt, ami botladozásban és a lépcsőzés nehézségeiben jelentkezett. A betegség előrehaladásával a kutyák gyakran elvesztették egyensúlyukat és felbuktak járás közben, fejrázás esetén hasonlóan, állásban pedig gyakran jelentkezett ferde fejtartás. A propiocepció és a gerincvelői reflexek minden állatban normálisak voltak. A rutin vérvizsgálat eredményei nem mutattak releváns eltérést. A szérumban E-vitaminszintjét is vizsgálták 11 kutya esetében, aminek alapján kizárták, hogy E-vitaminhiány lenne az ataxia hátterében, ugyanis az összes vizsgált kutya E-vitaminszintje a normális tartományban, vagy afölött volt. A kórszövettani vizsgálatok során a kutatócsoport a kisagyban a Purkinje-sejtek megfogyatkozását figyelte meg, és azt is kimutatták, hogy a maradék Purkinje-sejtek axonális vége abnormális volt [39]. АВИТВОЛ és mtsai összesen 138 francia és amerikai származású staffordshire terriert vizsgáltak, amelyek-

*Felnőtt amerikai staffordshire terrier kutyákban jelentkező ataxiát okoz az arilszulfatáz G gén mutációja*



nek mozgásszervi tünetek voltak. Az ataxia kezdetben irányváltásnál jelentkező egyensúlyvesztésben, és lépcsőn járásnál jelentkezett. Az érintett kutyák nagy részében (70%) 3 és 5 éves kor között mutatkoztak az ataxia első tünetei. A 138 diagnosztizált kutya közül 58 esetében az MRI-vizsgálatok során szignifikáns kisagyi atrophíát fedeztek fel, amit a patológiai vizsgálatok is megerősítettek. A legfeltűnőbb kórszöveti eltérés ezekben a kutyákban is a Purkinje-sejtek elhalása volt. A megmaradt Purkinje-sejtek citoplazmájában PAS-, Luxol fast blue, és szudánfekete-pozitívan festődő anyagok látszódtak. Az agy fehérállománya, a nyirokcsomók és a lép kórszövettanilag normálisak voltak az érintett kutyákban. A többi NCL-ben szenvedő kutyával ellentétben ezeknél az állatoknál nem találtak degeneratív elváltozást, vagy lipofuscinosiszt a retinában [40].

2009-ben Avitbol és mtsai azonosították az arylsulfatase G génmutáció okozta neuronalis ceroid lipofuscinosiszt az amerikai staffordshire terriereken [40].

Az aril-szulfatáz G (ARSG) egy nagy, 17 szulfatázból álló családba tartozik. Ezek a szulfatázok katabolizálják a szulfát-észterek hidrolízisét több szubsztrát, pl. a szteroidok, szénhidrátok, glikolipidek és proteoglikánok esetében. Az ARSG-gén mutációjának az NCL kialakulásában játszott szerepe egy több lépésből álló mechanizmussal magyarázható. Kezdetben az ARSG-hiányos idegsejtek le nem bontott anyagokat halmoznak fel a lizoszómáikban, majd ezen lizoszómális tárolási anyagok felhalmozódása autophagiát idézhet elő, vagy a sejtek közti anyagáramlásban és a kalcium-anyagcserében történhet módosulás, ami jellemző másodlagos elváltozás [40] (2. táblázat).

## 2. TÁBLÁZAT. Neuronális ceroid lipofuszinózis

TABLE 2. Neuronal ceroid lipofuscinosis

Betegség	Gén	Fajta	Klinikai tünetek
CLN1	PPT1	tacskó, cane corso	ataxia, gyengeség, látás-, és viselkedészavarok
CLN2	TPP1	tacskó	tompultság, gyakori hányás, ataxia, izomrángás, görcsök, látásvesztés
CLN5	CLN5	border collie, ausztrál pásztor, golden retriever, keverék	izgatottság, hiperaktivitás, agresszió, görcsrohamok, ataxia, inkontinencia, dysphagia, látászavar
CLN6	CLN6	ausztrál pásztor	viselkedésváltozás, nyugtalanság motoros funkció romlás hypermetria, ataxia, gyengeség, hallucináció, látászavar
CLN7	MFSD8	kínai meztelen kutya csivava	vakság, kognitív hanyatlás, céltalan járkálás, ataxia
CLN8	CLN8	angol szetter ausztrál pásztor keverék, saluki, német pointer, alpesi tacskókópó	látási zavarok, kognitív és motoros funkció romlása, görcsrohamok
CLN10	CTSD	amerikai bulldog	motoros koordináció elvesztése, ataxia, hypermetria
CLN12	ATP13A2	tibeti terrier ausztrál pásztor	ataxia, látászavar, viselkedés zavarok, kognitív hanyatlás, görcsrohamok
	ARSG	amerikai staffordshire terrier	kisagyi ataxia

ARSG: arilszulfatáz G

ATP13A2: ATP-áz 13A2

CTSD: catepszin D

MFSD8: major facilitator superfamily domain containing 8

TPP1: tripeptidil-peptidáz1

PPT: palmitoil protein tioészteráz1

## KEZELÉS

*A kisállatok  
gyógyászatában  
jelenleg nincs olyan  
terápia, amely  
alkalmazható  
lenne a mindennapi  
praxisban*

A kisállatok gyógyászatában jelenleg nincs olyan terápia, amely alkalmazható lenne a mindennapi praxisban. Az esetlegesen kialakuló görcsrohamok miatt antiepileptikumok adása javasolt lehet tüneti kezelésre ezeknél az állatoknál.

A humánorvos-tudományban alkalmazott egyes módszerek állatok esetében is javítottak a klinikai tüneteken. Emberekben az irányadó kezelés az enzimpótló terápia (enzyme replacement therapy, ERT), ami az USA-ban az FDA által jóváhagyott Gaucher-, Fabry-, és Pompe-kór, ill. a mucopoliszacharidózis I, II, IV és VI-os típusában. A terápia során lizoszomális enzimeket adnak iv. a betegeknek hetente-kéthetente. A probléma ezzel a kezeléssel az idő és anyagi vonzatok mellett az, hogy a perifériásan bejutatott enzimek nem lépnek át a vér-agy gáton, és emiatt a központi idegrendszerben kialakuló elváltozásokat a kezelés nem, vagy alig befolyásolja [41].

Glükocerebrozidózis (Gaucher-kór) esetében emberekben pl. a csontvázrendszeri elváltozások okozzák a legnagyobb problémát, amik a korai diagnózis felállítása után enzimpótló terápiával megelőzhetőek, ill. visszafordíthatóak. Az enzimet a páciensek periodikusan kapják intravénásan, különböző dózisokban. Nagyon hatásosnak bizonyuló terápia, de több százezer dollárba kerül évente egy páciens kezelése [42].

Neuronális ceroid lipofuszcinoszisban szenvedő törpe tacsók esetében is végeztek enzimpótló terápiát, rekombináns humán TPP1 fehérjét juttattak periodikusan az agy-, és gerincvelői folyadékba (cerebrospinal fluid, CSF). Ennek hatására drámaian lelassult a kór lefolyása, az idegrendszeri tünetek progressziója, és szignifikánsan megnőtt a várható élettartam [15].

Utóbbi időben a génterápia és őssejt-transzplantáció lehetőségét is kutatják. Hematopoetikus őssejt (haemopoetic stem cell transplantation, HSCT) és csontvelő-transzplantáció (bone marrow transplantation, BMT) során az egészséges csontvelő az enzimhiányos páciens szervezetében folyamatos enzimpótlást eredményez. Többféle betegség esetében (MPS, leukodisztrófia, alfa-mannozidózis, fucozidózis, Gaucher-kór) is alkalmazták ezeket a módszereket változó sikerrel [41]. A hematopoetikus őssejt transzplantáció MPS I kutya-modellekben csökkentette a legtöbb szövetben a tárolt anyagok mennyiségét és lassította a betegség lefolyását [8]. A transzplantáció problémái között a graft vs host disease (GVHD) merülhet fel, ill. a beavatkozást a klinikai tünetek megjelenése előtt kell elvégezni, hogy sikeresen befolyásolja a betegség lefolyását. Ugyan a csontvelő-transzplantáció állandó enzimpótlást eredményez, nem garantálja, hogy minden szervben megfelelő lesz az enzim mennyisége [16].

Globoidsejtes leukodisztrófiában szenvedő csecsemőknél, még a tünetek megjelenése előtt a köldökzsinórvér-transzplantáció javított a myelinképződésen és a fejlődési folyamatokban, azonban a tünetek megjelenése után ennek a kezelésnek nem volt eredménye. Őssejt-transzplantáció még a betegség későbbi szakaszában is segített a klinikai tünetek csökkentésében, és a myelinművel degenerációjának lassításában [42].

Génterápia során a szervezetbe adenovírus-asszociált (AAV), vagy lentivírus (LV) technológiával tudták a legsikeresebben a megfelelő géneket bejuttatni. Mindamelllett a vírusvektorok nem lépik át a vér-agy gátat, ezért intraventricularis, intraparenchymalis és intrathecalis injekciókkal lehet elérni az idegrendszerben a megfelelő vektorszintet [41]. A génterápia előnye, hogy nem szükséges a szervezet összes sejtjére hatnia, hanem elegendő egy akkora sejtpopulációra, amely megfelelő mennyiségű hatékony enzimet tud termelni [9].

A szubsztrátredukciós terápia (SRT) lényege, hogy az előállítás és a lebontás közötti egyensúlyt visszaállítsa. Ez a terápia jelenleg kiemelt kutatási téma,

*Emberekben vizsgálják  
a génterápia és  
őssejt-transzplantáció  
lehetőségét*

*A szubsztrátredukciós  
terápia lényege az  
előállítás és a lebontás  
közötti egyensúly  
visszaállítása*

és már több betegség (Gaucher-, Fabry-, Niemann–Pick C-típus, Tay–Sachs-kór) esetében preklinikailag és klinikailag is sikeresnek bizonyul [41].

## SAJÁT VIZSGÁLAT

### ANYAG ÉS MÓDSZER

Vizsgálatunkban nyolc amerikai staffordshire terrier fajtájú kutya tüneteit értékeltük. A nyolc kutya mindegyikénél laboratóriumi genetikai vizsgálat igazolta, hogy homozigóta formában hordozzák az NCL-allélt. Két kutya a vizsgálat idején már nem élt, esetükben a tulajdonos kikérdezésével történt az adatgyűjtés. A vizsgált állatok az Állatorvostudományi Egyetem Belgyógyászati Tanszékének betegeiből és kollégák beteganyagából származtak. A tanulmányba való beavogatás minden esetben a tulajdonos hozzájárulásával történt.

A hematológiai paramétereket Advia 2120i (Siemens, München, Németország) automatával, a biokémiai paramétereket Olympus AU400 automatával mérték az Állatorvostudományi Egyetem Kórleletani Tanszékének laboratóriumában. Az MRI-vizsgálat a Vetscan Kisállat Diagnosztika Központ 1,5 T Signa Explorer (General Electric Inc., Boston, MA, USA) gépén készült.

### EREDMÉNYEK

A tanulmányba vont staffordshire terrier fajtájú kutyák életkora 5–9 év volt. Az első tünetekre a tulajdonosok 2–6 éves kor között figyeltek fel.

A kutyák általános fizikális vizsgálata során egyik állatnál sem találtunk kóros elváltozást. A karmok normálisan kopottak voltak, a lábvégeken sérülés, horzsolás nem volt jellemző, egy-két esés következtében kialakult felületes sérüléstől eltekintve. A neurológiai értékelés során a tudati állapotot és a viselkedést normálisnak értékeltük. Az agyidegek területén működési kiesés nem volt tapasztalható. A szag-, látási és hangingerekre megfelelő módon reagáltak. A fenyegetési reakció, a pupillareflex, a palpebralis reflex kiváltható volt. Szemmozgásokban eltérés nem volt tapasztalható, spontán nystagmus egyik állatnál sem volt megfigyelhető. A bőr érzékenysége a pofatájékon, a külső hallójáratban és az orrnálkahártyán vizsgálva normális volt, a pofa szimmetrikus volt, nyelni minden állat tudott. A gerincvelői reflexeket vizsgálva jellemzően normoreflexia volt tapasztalható. A korrekció nehezen volt elbírálható, ugyanis az előrehaladottabb állapotban lévő állatoknak nehéz megtartaniuk az egyensúlyt három lábon. Vissza-visszatérő ferde fejtartást az összes kutyánál valamilyen mértékben megfigyeltünk. Járásnál változó mértékű dysmetria, négyvégtag és törzsi ataxia, időnként egyensúly elvesztése, oldalra borulás volt tapasztalható, különösen irányváltáskor, vagy amikor valami elvonta a figyelmüket, oldalra figyeltek, vagy fordultak. A lépcsőn járni egyáltalán nem, vagy csak segítséggel tudtak. Állásban jellemző volt a széles alátámasztás. A mozgás indítása nehézkes akár poszturális reakció, akár akaratlagos mozgás iniciálása esetén. Fejrázásokor jellemzően elvesztették egyensúlyukat, elestek. Felállni többnyire segítséggel tudtak (3. táblázat).

Azoknál az állatoknál, amelyeknél történt vérvizsgálat, a rutin hematológia és az alap biokémiai paraméterek nem mutattak szignifikáns elváltozást.

A 8. kutyáról készült MRI-vizsgálat az oldalsó agykamrák enyhe, a negyedik agykamra közepes tágulatát mutatta. A kisagy arborizációja normális volt, a kisagyi fissurák kifejezetten megszélesbedtek, elmélyültek voltak, ami súlyos cerebellaris atrophia/abiotrophia utalt (1. és 2. ábra).

## MEGVITATÁS

A tulajdonosok az érintett kutyák 2 és 6 éves kora között vettek észre először tüneteket. АВІТВОЛ és mtsai által vizsgált staffordshire terrierekben a klinikai tü-

*A szerzők nyolc amerikai staffordshire terrier fajtájú kutya tüneteit értékelték*

*A kutyák életkora 5–9 év volt*

*Járásnál változó mértékű dysmetria, négyvégtag és törzsi ataxia, időnként egyensúly elvesztése, oldalra borulás volt tapasztalható*

**3. TÁBLÁZAT.** Neuronális ceroid lipofuszcínózisban szenvedő amerikai staffordshire terrier kutyák tünetei**TABLE 3.** Symptoms of American Staffordshire Terrier dogs with neuronal ceroid lipofuscinosis

	Születési idő	Első tünetek megjelenése	Első tünetek	Milyen esetben jelentkeztek
1. kutya	2013	5 éves kor	szürkületben látászavarok, egyensúlyzavarok, elesés	felállás, járás
2. kutya	2015.07.02.	3,5 éves kor	kölyökkorban esetlen mozgás, bizonytalan járás, szédülés, ferde fejtartás	járas, futás
2. kutya	2014	2 éves kor	játék közben, izgatott állapotban hátsó végtagok összerendezetlen mozgása	játék, futás
3. kutya	2010 (eut.: 2018)	5,5 éves kor	hirtelen jelentkező „lefagyás”, ferde fejtartás	állás, járás
4. kutya	2012.02.20	6-7 éves kor	nyusziugrás, oldalra tartás járáskor, futáskor	járas, futás, evésnél, ivásnál bólogató remegés
6. kutya	2012.09.23	5 éves kor	néha elesett	játék
7. kutya	2012.01.01 (eut.: 2019)	kb. 3 évesen	apró fejrángások, végtag dobálás	járas, irányváltás
8. kutya	kb. 2011	mindig is szédült, járászavar	esések, szédülés, hamarabb kifáradt	futás, játék, gyors hirtelen mozgás

**Az állatok többségénél a tünetek elsődlegesen járás közben jelentkeztek**

**Viselkedésbeli változást, fokozódó agressziót, csak egy esetben figyeltek meg**

netek 3 és 5 éves kor között jelentkeztek először [40], más források [39] alapján 18 hónapos kortól 9 éves korig változhat az első tünetek megjelenése. Esetünkben a vizsgált állatok alapján az első tünetek a neuronális ceroid lipofuscinosisban átlagosan 4,5 éves korban tűntek fel.

Az állatok többségénél (5 kutya) a tünetek elsődlegesen járás közben jelentkeztek időszakosan előforduló ferde fejtartással és játék közben megjelenő hátsó végtag ataxiával.

Viselkedésbeli változást többnyire nem észleltek, de az egyik kutyánál (8. kutya) az állapot romlásával a kutya agressziója is fokozódott. Hasonló tapasztalatot OLBY és mtsai is megemlítenek [39].

Spontán és pozícionális nystagmus előfordulhat, és a fenyegetési reakció kiesését is tapasztalták egyes érintett egyedekben [39], a mi vizsgálatunkban ezek a tünetek nem voltak jellemzőek.

Egy kutya (4. kutya) esetében 5 és fél éves korban egyik napról a másikra hirtelen jelentek meg a tünetek: kötött, nehézkes mozgás, ferde fejtartás, üres tekintet. Ezek a drasztikus tünetek ugyan javultak, de pár év múlva, a betegség progressziója miatt az állat eutanáziája mellett döntöttek. Több tulajdonos utólag visszatekintve úgy ítélte meg, hogy a kutyája mindig is instabilan mozgott. Az egyik 5 éves kutya (1. kutya) esetében szürkületben jelentkező látásproblémákról számoltak be, ilyenkor nekiment oszlopoknak, megbillent, eldőlt. Ennél az állatnál nem történt alapos szemészeti kivizsgálás, ugyanakkor a szakirodalom alapján a staffordshire terrierekben előforduló ceroid lipofuscinosis esetében még nem írtak le a retinában lipofuscin felhalmozódást.

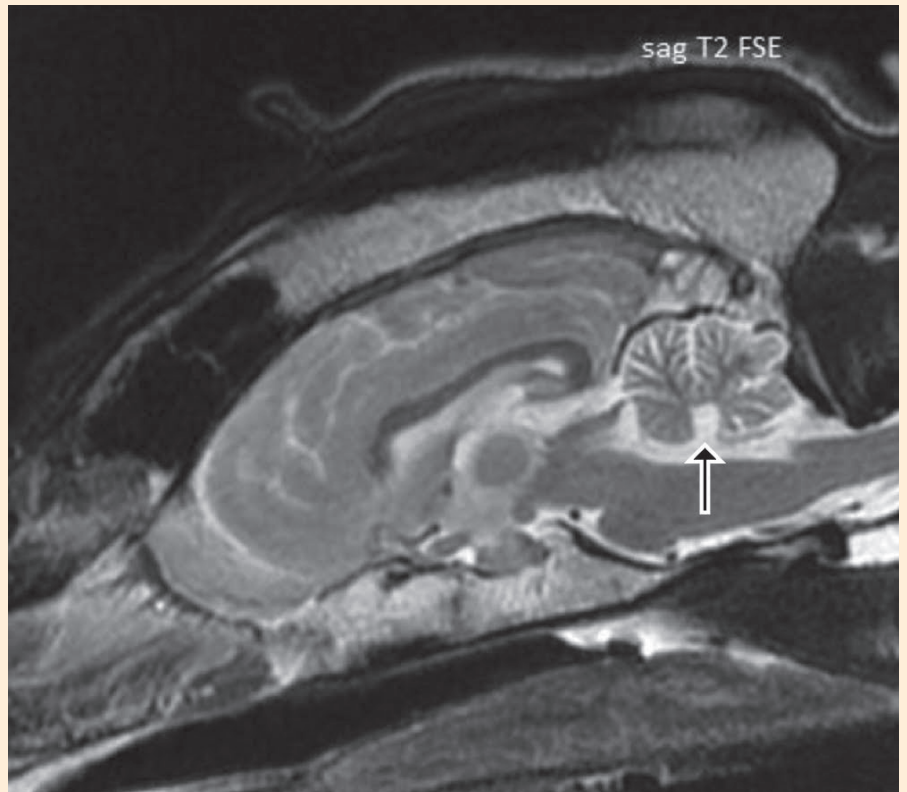
Mindegyik állat esetében állás, járás, futás és játék közben jelentettek tüneteket, nyugalmi állapotban nem vettek észre remegést, vagy egyéb rendellenességet. Az esetek nagyobb részénél a tulajdonosok szerint izgatottságra fokozódtak a tünetek.

A betegségben szenvedő kutyákban kisagyi eredetű ataxia tapasztalható, amelyre jellemző a megtartott erő mellett mind a négy végtagra kiterjedő,

**1. ÁBRA.** Neuronális ceroid lipofuszcínózisban szenvedő kutya szagittális T2-súlyozott agyi MRI felvétele  
Kisagyi atrophíára jellemzően megszélesbedett kisagyi fissurák láthatók a negyedik agykamra közepes tágulata (nyíl) mellett

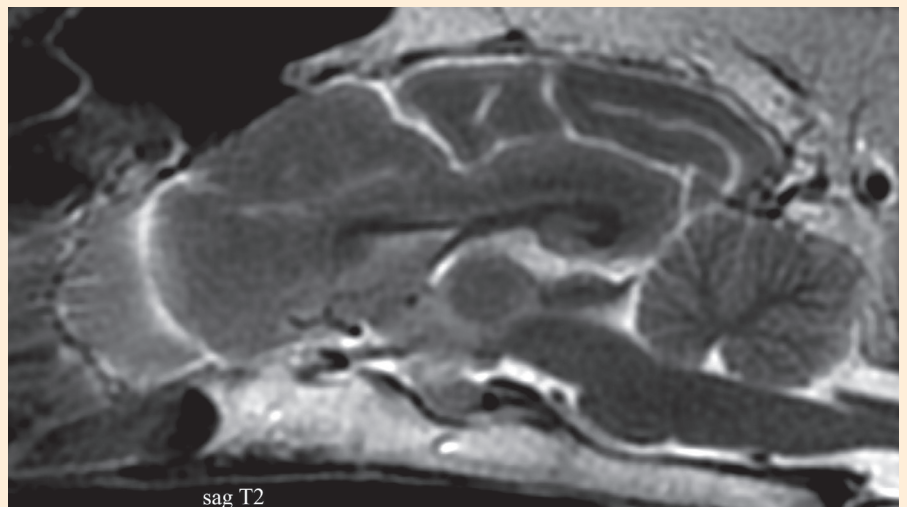
**FIGURE 1.** Sagittal T2-weighted brain MRI of a dog with neuronal ceroid lipofuscinosis

Reduced cerebellar size and increased fluid filled spaces between the cerebellar folia can be seen, which is consequent with cerebellar atrophy, near the moderate increase of fourth ventricle (arrow)



**2. ÁBRA.** Egészséges kutya szagittális T2-súlyozott agyi MRI-felvétele

**FIGURE 2.** Sagittal T2-weighted brain MRI of a normal dog



akár elesésig fokozódó bizonytalan járás, késleltetett lépésindítás, hypermetria, túlkompenzált mozdulatok. A fej mozgatásakor sem tudják megfelelően bemérni a távolságot, ezért előfordul, hogy etetéskor oda-odaverik az orrukot a tál aljához. A betegség előrehaladásával annyira károsodik a finomabb motoros mozgás, hogy a kutyák sokszor csak segítséggel tudnak enni, vagyis a gazda támasztja a kutyát és tartja a fejét, hogy csökkentse a fej hypermetriás mozgását.

A képalkotó eljárások közül elsősorban az MRI-vizsgálat lehet informatív, ahol kisagyi atrophia jelei: a kisagyi fissurák megszélesbedése, mélyülése látható.

A diagnózis megszületése után a legtöbb kutya rendszeresen valamilyen vitamintartalmú, ill. az idegrendszer működését támogató táplálékkiegészítő készítményt kapott. A tulajdonosok beszámolója alapján ezek nem változtattak

**A képalkotó eljárások közül elsősorban az MRI -vizsgálat lehet informatív**

jelentősen a betegség lefolyásán, bár 1–2 állatnál úgy gondolták, hogy a kezelés egy kicsit lassította a progressziót. A 3. kutya esetében a diagnózis után akupunktúrás kezelést próbáltak ki, ami elmondásuk alapján egy ideig javított a tüneteken. Az 5. kutya meglehetősen előrehaladott állapotú, a tulajdonosok ennek ellenére egy speciális hámszék segítségével rendszeresen hordták úszni. Véleményünk szerint az úszásterápiák után rövid időre javultak a kutya tünetei. A 8. kutya tulajdonosai többféle terápiát is kipróbáltak. Elmondásuk szerint a biorezonanciás kezelések segítettek a legtöbbet az állatokon.

A bizonyítékon alapuló terápiák (enzimpótló terápia, őssejt-transzplantáció, génterápia, szubsztrátredukciós terápia) az orvostudományban is csupán az utóbbi években kutatott lehetőségek. Az érintett emberek esetében ezen terápiák hatékonyságának a korai diagnózis az alapja, ugyanis többségük csak akkor hatásos, ha még a visszafordíthatatlan elváltozások megjelenése előtt alkalmazzák. Emellett a terápiák anyagi vonzata az emberek kezelésében is nagy szerepet játszik, ami miatt az állatorvostudományban valószínűleg még hosszú ideig nem fognak teret nyerni.

A nyolc kutyából három 7–8 éves korában euthanasiára került a tünetek súlyosbodása miatt.

Mivel a betegség örökletes, és nincs rá hatékony gyógymód sem, a tudatos tenyésztés, szigorú genetikai szelekció és a megfelelő következetes jogi háttér adhatja lehetőséget a betegséget hordozó allél ritkítására. A genetikai teszt, amely lehetővé teszi a pontos diagnózist és a hordozók kiszűrését is, erre megfelelő eszközt jelent. Történtek már lépések a szelekció érdekében. A Magyarországi Amerikai Staffordshire Terrier Egyesület (MASTAFF) előírja a genetikai vizsgálatot és tenyésztési programjában 2015. január 1.-től tenyésztésbe vételre csak cerebellaris ataxiára mentes/clear és a hordozó/carrier vehető, viszont a kölykök terheltsége miatt hordozó-hordozóval nem tenyészthető [43] ez azonban az állomány mentesítéséhez nem elegendő.

Mára Európában és Amerikában is sok az érintett egyed, és sikerült a mutáció megjelenését visszavezetni egy 1950-es években élt kutyához [39]. Pontos magyarországi adatok hiányában a betegség előfordulását, különösképpen pedig a hordozók arányát nehéz megbecsülni, de a klinikai tapasztalat alapján sejthető, hogy ez az egyik leggyakoribb ismert, és genetikai tesztel diagnosztizálható tárolási betegség kutyákban. 1990 és 1998 között Amerikában a fajta regisztrált egyedek között a betegség prevalenciáját 1:400-ra becsülték [39]. Fontos megjegyezni, hogy mivel genetikai teszt csak az utóbbi néhány évben érhető el, ezeket a betegeket elsősorban tüneteik alapján diagnosztizálták. Mára azonban, amikor genetikai teszt is elérhető, azonban adatvédelmi megfontolások miatt egyes laboratóriumok elzárkóznak még a tudományos célú, anonim adatszolgáltatás elől is, így a jelenlegi magyar adatokat még megbecsülni sem tudjuk. АБИТВОЛ és mtsai franciaországi és az USA-beli amerikai staffordshire terrier populáció genetikai hátterét vizsgálva egészséges kutyák 50%-át találták hordozónak 2009-es vizsgálatukban [40].

## KÖVETKEZTETÉSEK

1. A neuronális ceroid lipofuszcinoszis olyan, lassan progrediáló betegség, amely az érintett állat számára súlyos következményekkel jár, és jellemzően csökkenti az életkilátásait, mivel sok esetben a járászavar olyan mértékűt ölt, hogy emiatt euthanasiára kerül sor.
2. Amerikai staffordshire terrierben cerebellaris ataxia jelentkezése esetén gondolni kell a betegségre, amely egyszerűen elérhető genetikai tesztel igazolható.
3. A betegségre nincs hatékony gyógymód.

**A nyolc kutyából három 7–8 éves korában euthanasiára került a tünetek súlyosbodása miatt**

**A Magyarországi Amerikai Staffordshire Terrier Egyesület előírja a genetikai vizsgálatot a tenyésztési programjában**

4. A tünetek késői megjelenése miatt előfordul, hogy mire kiderül a betegség, addigra már utódaikra is örökítették az állatok a hibás allélt.
5. A betegség megfékezésére a következetes genetikai szelekció lenne alkalmas. Ehhez ki kellene zárni a tenyésztésből a hordozó egyedeket is. Meg kellene hozni az ehhez szükséges adminisztratív lépéseket (kötelező szűrés, szabály alkotás, ellenőrzés, referencia laboratórium, laboratóriumi adatszolgáltatás stb.).
6. Tájékoztatni kell az ebtartó nagyközönséget a betegségről, hogy a kutya megvásárlása előtt tájékozódjanak a mentességéről.
7. Kívánatos lenne a menhelyi, vagy más ismeretlen háttérű kutyákat szűrni, ennek hiányában pedig ivartalanítani.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm DR. KERESZES ZOLTÁNNAK az MRI-felvételekben nyújtott segítségét, továbbá DR. TERESKEI JUDITNAK és DR. PÁZMÁNY BÉLÁNAK és a beteganyaghoz való hozzájárulásukat.-

## IRODALOM

1. Walkley SU, Vanier MT (2009) Pathomechanisms in Lysosomal Storage Disorders *Biochim Biophys Acta* 1793:726–736 <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2008.11.014>
2. Reismann P, Tulassay Zs (2008) Lizosomális tárolási rendellenességek kezelési lehetőségei. *Orvosi Hetilap* 149:1171–1179 <https://doi.org/10.1556/oh.2008.28382>
3. Bagley RS (2005) *Fundamentals of Veterinary Clinical Neurology*. Wiley-Blackwell. pp 122–125
4. Cerda-Gonzalez S (2014) Canine lysosomal storage diseases. *Veterinary Focus* 24:36–41
5. Jaggy A, le Couteur R (2009) *Small Animal Neurology: An Illustrated Text*. Schlütersche 393:461–466
6. Swain L, Key G, Tauro A, Ahonen S, Wang P, Ackerley C, Minassian BA, Rusbridge C (2017) Lafora disease in miniature Wirehaired Dachshunds 12:e0182024 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182024>
7. Flegel T, Kornberg M, Mühlhause F, Neumann S, Fischer A, Wiewlaender F, König F, Pakozdy A, Quitt PR, Trapp AM, Jurina K, Steffen F, Rentmeister KW, Flieshardt C, Dietzel J (2021) A retrospective case series of clinical signs in 28 Beagles with Lafora disease. *J Vet Intern Med* 35:2359–2365 <https://doi.org/10.1111/jvim.16255>
8. Cummings JF, Wood PA, de Lahunta A, Walkley SU, le Boeuf L (1988) The clinical and pathologic heterogeneity of feline alpha-mannosidosis *J Vet Intern Med* 2:163–170 <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1988.tb00311.x>
9. Bradbury AM, Gurda BL, Casal ML, Ponder KP, Vite CH, Haskins ME (2015) A review of gene therapy in canine and feline models of lysosomal storage disorders. *Hum Gene Ther Clin Dev* 26:27–37 <https://doi.org/10.1089/humc.2015.002>
10. Bolfa P, Wang P, Nair R, Rajeev S, Armién AG, Henthorn PS, Wood T, Thrall MA, Giger U (2019) Hereditary  $\beta$ -mannosidosis in a dog: Clinicopathological and molecular genetic characterization *Mol Genet Metab* 128:137–143 <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.08.002>
11. Jolly RD, Dittmer KE, Garrick DJ, Chernyavtseva A, Hemsley KM, King B, Fietz M, Shackleton NM, Fairley R, Wylie K (2019)  $\beta$ -Mannosidosis in German Shepherd Dogs *Vet Pathol* 56:743–748 <https://doi.org/10.1177/0300985819839239>
12. Haskins M E (2007) Animal models for mucopolysaccharidosis disorders and their clinical relevance *Acta Paediatr* 96:56–62 <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00211.x>
13. Gurda BL, Bradbury AM, Vite VH (2017) Canine and Feline Models of Human Genetic Diseases and Their Contributions to Advancing Clinical Therapies *Yale J Biol Med* 90:417–431 PMID: PMC5612185
14. Wang P, Seng A, Huff A, O'Malley T, Berman L, Foureman P, Ellinwood NM, Vite C, Henthorn PS, Haskins ME, Giger U (2005) Mucopolysaccharidosis in Dogs and Cats: Clinical Signs to DNA Tests. Tufts' Canine and Feline Breeding and Genetic Conference <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=3853883&pid=11203>
15. Katz ML, Rustad E, Robinson GO, Whiting REH, Student JT, Coates JR, Narfstrom K (2017) Canine neuronal ceroid lipofuscinoses: Promising models for preclinical testing of therapeutic interventions *Neurobiol Dis* 108:277–287 <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.08.017>
16. Haltia M (2006) The neuronal ceroid-lipofuscinoses: from past to present *Biochim Biophys Acta* 1762:850–856 <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2006.06.010>
17. Sanders DN, Farias FH, Johnson GS, Chiang V, Cook JR, O'Brien DP, Hofmann SL, Jui-Yun Lu, Katz ML (2010) A mutation in canine PPT1 causes early onset neuronal ceroid lipofuscinosis in a Dachshund. *Mol Genet Metab* 100:349–356 <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.04.009>
18. Kolichieski A, Heller BHL, Arnold S, Schnabel RD, Taylor JF, Knox CA, Mhlanga-Mutangadura T, O'Brien DP, Johnson GS, Dreyfus J, Katz ML (2017) Homozygous PPT1 Splice Donor Mutation in a Cane Corso Dog With Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *J Vet Intern Med* 31:149–157 <https://doi.org/10.1111/jvim.14632>
19. Awano T, Katz ML, O'Brien DP, Sohar I, Lobel P, Coates JR, Khan S, Johnson GC, Giger U, Johnson GS (2006) A frame shift mutation in canine TPP1 (the ortholog of human CLN2) in a juvenile Dachshund with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metab* 89:254–260 <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2006.02.016>
20. Melville SA, Wilson CL, Chiang CS, Studdert VP, Lingaas F, Wilton AN (2005) A mutation in canine CLN5 causes neuronal ceroid lipofuscinosis in Border collie dogs. *Genomics* 86:287–294 <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2005.06.005>

21. Weber KBS, Pearce DA (2013) Large Animal Models for Batten Disease: A Review. *J Child Neurol* 28:1123–1127 <https://doi.org/10.1177/0883073813493666>
22. Kolicheski A, Johnson GS, O'Brien DP, Mhlanga-Mutangadura T, Gilliam D, Guo J, Anderson-Sieg TD, Schnabel RD, Taylor JF, Lebowitz A, Swanson B, Hicks D, Niman ZE, Winger FA, Carpentier MC, Katz ML (2016) Australian Cattle Dogs with Neuronal Ceroid Lipofuscinosis are Homozygous for a CLN5 Nonsense Mutation Previously Identified in Border Collies. *J Vet Intern Med* 30:1149–1158 <https://doi.org/10.1111/jvim.13971>
23. Gilliam D, Kolicheski A, Johnson GS, Mhlanga-Mutangadura T, Taylor JF, Schnabel RD, Katz ML (2015) Golden Retriever dogs with neuronal ceroid lipofuscinosis have a two-base-pair deletion and frameshift in CLN5. *Mol Genet Metab* 115:101–109 <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.04.001>
24. Villani NA, Bullock G, Michaels JR, Yamato O, O'Brien DP, Mhlanga-Mutangadura T, Johnson GS, Katz ML (2019) A mixed breed dog with neuronal ceroid lipofuscinosis is homozygous for a CLN5 nonsense mutation previously identified in Border Collies and Australian Cattle Dogs. *Mol Genet Metab* 127:107–115 <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.04.003>
25. O'Brien DP, Katz ML (2008) Neuronal ceroid lipofuscinosis in 3 Australian shepherd littermates. *J Vet Intern Med* 22:472–475 <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0079.x>
26. Guo J, O'Brien DP, Mhlanga-Mutangadura T, Olby NJ, Taylor JF, Schnabel RD, Katz M L, Johnson GS (2015) A rare homozygous MFSD8 single-base-pair deletion and frameshift in the whole genome sequence of a Chinese Crested dog with neuronal ceroid lipofuscinosis *BMC Vet Res* 10:960 <https://doi.org/10.1186/s12917-014-0181-z>
27. Faller KME, Bras J, Sharpe SJ, Anderson GW, Darwent L, Kun-Rodrigues C, Alroy J, Penderis J, Mole SE, Gutierrez-Quintana R, Guerreiro RJ (2016) The Chihuahua dog: A new animal model for neuronal ceroid lipofuscinosis CLN7 disease? *J Neurosci Res* 94:339–347 <https://doi.org/10.1002/jnr.23710>
28. Karli P, Oevermann A, Bauer A, Jagannathan V, Leeb T (2016) MFSD8 single-base pair deletion in a Chihuahua with neuronal ceroid lipofuscinosis *Anim Genet* 47:631 <https://doi.org/10.1111/age.12449>
29. Ashwini A, D'Angelo A, Yamato O, Giordano C, Cagnotti G, Harcourt-Brown T, Mhlanga-Mutangadura T, Guo J, Johnson GS, Katz ML (2016) Neuronal ceroid lipofuscinosis associated with an MFSD8 mutation in Chihuahuas *Mol Genet Metab* 118:326–332 <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.05.008>
30. Pervin S, Islam S, Tada N, Tsutsui T, Rahman MM, Yabuki A, Tacharina MR, Rakib T, Maki S, Yamato O (2022) Screening and Carrier Rate of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis in Chihuahua Dogs in Japan. *Animals (Basel)* 12:1210 <https://doi.org/10.3390/ani12091210>
31. Katz ML, Khan S, Awano T, Shahid SA, Siakotos AN, Johnson GS (2005) A mutation in the CLN8 gene in English Setter dogs with neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Biochem Biophys Res Commun* 327:541–547 <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.12.038>
32. Guo J, Johnson GS, Brown HA, Provencher ML, da Costa RC, Mhlanga-Mutangadura T, Taylor JF, Schnabel RD, O'Brien DP, Katz ML (2014) A CLN8 nonsense mutation in the whole genome sequence of a mixed breed dog with neuronal ceroid lipofuscinosis and Australian Shepherd ancestry. *Mol Genet Metab* 112:302–309 <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.05.014>
33. Hirz M, Drögemüller M, Schänzer A, Jagannathan V, Dietschi E, Goebel HH, Hecht W, Laubner S, Schmidt MJ, Steffen F, Hilbe M, Köhler K, Drögemüller C, Herden C (2017) Neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL) is caused by the entire deletion of CLN8 in the Alpenländische Dachbracke dog *Mol Genet Metab* 120:269–277 <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.12.007>
34. Guo J, Johnson GS, Cook J, Harris OK, Mhlanga-Mutangadura T, Schnabel RD, Jensen C A, Katz ML (2019) Neuronal ceroid lipofuscinosis in a German Shorthaired Pointer associated with a previously reported CLN8 nonsense variant. *Mol Genet Metab Rep* 21:100521 <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100521>
35. Lingaas F, Guttersrud O-A, Arnet E, Espenes A (2018) Neuronal ceroid lipofuscinosis in Salukis is caused by a single base pair insertion in CLN8. *Anim Genet* 49:52–58 <https://doi.org/10.1111/age.12629>
36. Awano T, Katz ML, O'Brien DP, Taylor JF, Evans J, Khan S, Sohar I, Lobel P, Johnson G S (2006) A mutation in the cathepsin D gene (CTSD) in American Bulldogs with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metab* 87:341–348 <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.11.005>
37. Farias FH, Zeng R, Johnson GS, Winger FA, Taylor JF, Schnabel RD, McKay SD, Sanders DN, Lohi H, Seppälä EH, Wade CM, Lindblad-Toh K, O'Brien DP, Katz ML (2011) A truncating mutation in ATP13A2 is responsible for adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis in Tibetan terriers. *Neurobiol Dis* 42:468–474 <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.02.009>
38. Schmutz I, Jagannathan V, Bartenschlager F, Stein VM, Gruber AD, Leeb T, Katz ML (2019) ATP13A2 missense variant in Australian Cattle Dogs with late onset neuronal ceroid lipofuscinosis *Mol Genet Metab* 127:95–106 <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.11.015>
39. Olby N, Blot S, Thibaud J-L, Phillips J, O'Brien DP, Burr J, Berg J, Brown T, Breen M (2004) Cerebellar cortical degeneration in adult American Staffordshire Terriers. *J Vet Intern Med* 18:201–208 [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2004\)18<201:ccdiaa>2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2004)18<201:ccdiaa>2.0.co;2)
40. Abitbol M, Thibaud J-L, Olby NJ, Hitte C, Puech J-P, Maurer M, Pilot-Storck F, Hédan B, Dréano S, Brahimi S, Delattre D, André C, Gray F, Delisle F, Caillaud C, Bernex F, Panthier J-J, Aubin-Houzels-tein G, Blot S, Turet L (2010) A canine Arylsulfatase G (ARSG) mutation leading to a sulfatase deficiency is associated with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:14775–14780 <https://doi.org/10.1073/pnas.0914206107>
41. Macauley SL (2016) Combination Therapies for Lysosomal Storage Diseases: A Complex Answer to a Simple Problem. *Pediatr Endocrinol Rev* 13(Suppl 1):639–648 PMID: PMC5374980
42. Ferreira CR, Gahl WA (2017) Lysosomal storage diseases. *Transl Sci Rare Dis* 2:1–71 <https://doi.org/10.3233/TRD-160005>
43. Magyarországi Amerikai Staffordshire Terrier Egyesület (MASTAFF), (2015) Tenyésztési programja [pdf] URL: (letöltve: 2022.12.02.) <http://mastaff.hu/Dok/MASTAFF%20teny%C3%A9sz-t%C3%A9si%20szab%C3%A1lyzata%202015.jan.01..pdf>
44. Közlésre érke.: 2022. dec. 7.