

150 A. CLN1 (infantiele NCL) Haltia-Santavuori

Synoniemen:

Ziekte van Santavuori-Haltia
Ceroid Lipofuscinosis, neuronal type 1
Infantiele Neuronale Ceroid Lipofuscinosis

Variant: Hagberg Santavuori

Meest gebruikte naam:
CLN1 (infantiele NCL) Haltia-Santavuori

Inleiding

CLN1 of de ziekte van Haltia-Santavuori is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren, botten en organen en voor het vrijmaken van energie. De stofwisseling vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waar enzymen hun werk doen. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Een bepaalde stof kan niet meer worden omgezet en hoopt zich op in de cel. En de stof waarin die bepaalde stof normaal wordt omgezet, wordt minder geproduceerd. Als het ophopen of het onvoldoende produceren van een bepaalde stof tot klachten leidt, noemen we het een stofwisselingsziekte.

Achtergrond:

Er zijn inmiddels 14 verschillende vormen van Neuronale Ceroid Lipofuscinose (CLN) beschreven. Al deze vormen van CLN hebben vergelijkbaar beloop van progressieve ziekteverschijnselen, zoals stoornissen in het zien, motorische en cognitieve achteruitgang, epilepsie en (vroegtijdig) overlijden. Alle verschillende Neuronale Ceroid Lipofuscinosen (CLN) zijn het gevolg van een gestoorde stofwisseling door het ontbreken of niet goed functioneren van bepaalde enzymen in het lichaam. Hierdoor worden pigmentstoffen, ceroid lipofuscines, opgeslagen in alle lichaamscellen, maar voornamelijk in de zenuwcellen van patiënten. Daardoor staan de gevolgen in de zenuwcellen van ogen en hersenen bij deze ziekten het meest op de voorgrond.

CLN1 is de infantiele vorm van deze groep progressieve, neurologische aandoeningen. De aanduiding 'infantiel' slaat op de leeftijd waarop de eerste symptomen doorgaans opgemerkt worden. Meestal wordt de diagnose gesteld als de patiënt ongeveer een jaar oud is. Dit is de klassieke vorm van CLN1 die het meest voorkomt. Er zijn ook andere vormen van CLN1 (laat-infantiel, juveniel of adulte vorm) waarbij de ziekte op een andere leeftijd manifesteert en het ziektebeloop afwijkt van de klassieke vorm.

Er zijn nog drie andere vormen van CLN, waar een aparte ziektebeschrijving van is:

CLN2 of de ziekte van Jansky-Bielschowsky wordt ook wel genoemd. Deze ziekte verloopt iets trager. Vanaf ongeveer het derde jaar beginnen de symptomen. De meeste kinderen met de ziekte van CLN2 overlijden voor hun vijftiende levensjaar.

CLN3 wordt ook wel Batten-Spielmeyer-Vogt genoemd. Deze ziekte begint meestal met slechtziendheid, optredend tussen het vijfde en achtste levensjaar. Er zet een algehele achteruitgang in die er uiteindelijk toe leidt dat patiënten vroegtijdig komen te overlijden. In de meeste gevallen worden deze patiënten tussen de achttien en dertig jaar oud.

Onder de volwassen vorm van CLN, ook wel adulte CLN genoemd, vallen verschillende vormen van CLN. Eén daarvan is de ziekte van Kufs (CLN4). Alle adulte vormen hebben met elkaar gemeen dat ze beginnen op (jong-) volwassen leeftijd en langzamer verlopen. Het ziektebeeld kan ook op oudere leeftijd na het veertigste jaar beginnen. Vaak wordt het dan verward worden met andere dementerende ziektes.

Lysosomale stapelingsziekten

Lysosomen zijn onderdelen in de cellen van een mens. Het zijn in feite de recyclefabriekjes van de cel, waar moleculen worden afgebroken. Dit zijn oude, kapotte cel onderdelen, of bijvoorbeeld delen van virussen of bacteriën die door het lichaam zijn vernietigd. In deze lysosomen worden grote moleculen in kleinere stukken geknipt, waarna ze vervolgens door de cel hergebruikt worden. De gemiddeld 300 lysosomen in een cel zijn zeer verschillend. Hun vorm is afhankelijk van welke moleculen ze precies moeten afbreken. Binnen een lysosoom zijn zo'n tientallen enzymen actief, die elk een specifieke stap in het verknippen van een stof uitvoeren. Als er een enzym ontbreekt of zijn werk niet goed doet, kan één stap in de verwerking niet worden uitgevoerd. De stof die verwerkt had moeten worden, hoopt zich dan op in het lysosoom. Vandaar de naam lysosomale stapelingsziekten: een ongewenste stof stapelt zich op in het lysosoom. Dit heeft gevolgen voor de cel en uiteindelijk ook voor de organen en het lichaam.

Het defecte of ontbrekende enzym

CLN1 wordt veroorzaakt door een defect in het enzym palmitoyl-protein thioesterase-1 (PPT-1).

Zeldzaamheid

Deze ziekte komt het meest in Finland voor. Het aantal kinderen dat met CLN1 geboren wordt, is daar ongeveer 5 per 100.000 levendgeborenen. Dat is ongeveer drie per jaar. Van alle mensen met een CLN-ziekte in België behoort circa vijf procent tot deze vorm van CLN. De laatste twintig jaar is de diagnose ongeveer één keer per drie jaar gesteld.

Symptomen

De Neuronale Ceroid Lipofuscinosen vormen een groep stofwisselingsziekten met het volgende kenmerk: in de zenuwcellen (neuronen) van hersenen en in andere weefsels, zoals spiercellen, wordt de stof 'ceroid lipofuscine' gestapeld. Hoewel men altijd gedacht heeft dat deze stapeling de oorzaak is van het achteruitgaan van de

cel-functie, lijkt het er steeds meer op, dat er naast stapeling andere, belangrijker, factoren zijn die de cel-functie verstoren. Welke dat zijn, wordt nog onderzocht. Het eerste symptoom is meestal een snelle verslechtering van het gezichtsvermogen door verstoring van de functie van de zenuwcellen in het netvlies.

Bij kinderen met CLN1 is verstoring van het gezichtsvermogen echter niet het eerste teken van de ziekte. De kinderen ontwikkelen zich grotendeels normaal in hun eerste levensjaar daarna gaan ze echter geestelijk en lichamelijk zeer snel achteruit. De eerste ziekteverschijnselen zijn prikkelbaarheid, rusteloosheid en slaapstoornissen. Daarna wordt opgemerkt dat het kind slechter gaat zien. De patiëntjes hebben meestal een te klein hoofdje. Later krijgt het kind moeite met het bewaren van het evenwicht en er ontstaat epilepsie (en slechthoortheid). Later hebben kinderen met CLN1 vaak voedingsproblemen door slikstoornissen en longproblemen met veel slijmvorming. Een opvallend kenmerk zijn de spierschokjes ("myo clonieën"). Vanaf dat patiëntjes ongeveer drie jaar oud zijn, worden ze afhankelijk van volledige verzorging. De kinderen overlijden in het algemeen voor hun twaalfde levensjaar.

Diagnose

Het geleidelijk verloop van de meeste vormen van CLN bemoeilijkt het vroegtijdig stellen van de diagnose. De diagnose CLN wordt vaak pas na enkele jaren gesteld. Meestal gebeurt dat door een gespecialiseerde oogarts, neuroloog of kinderarts in een UMC.

De kinderarts of kinderneuroloog maken vaak een Elektro Encefalogram (EEG) en een MRI. Op het EEG worden de elektrische golven uit de hersenen weergegeven. Hiermee kan men ook epileptische activiteit registreren. De MRI geeft een beeld van de structuur van de hersenen. Deze is in het begin van de ziekte meestal nog niet afwijkend. De oogarts maakt een elektroretinogram (ERG) om de functie van het netvlies te testen. Deze functie is al vroeg in het ziekteproces gestoord.

Er kan ook een huidbiopt worden genomen om met een elektronenmicroscop te onderzoeken of de huidcellen voor CLN1 kenmerkende structuren bevatten.

Het is bekend dat het afwijkende gen van CLN1 ligt op chromosoom nummer 1. Het is daardoor mogelijk om met zekerheid vast te stellen of een patiëntje CLN1 heeft. Ook is het mogelijk om in huid- of bloedcellen de sterk verlaagde enzymactiviteit van het enzym palmitoyl- proteïne thioesterase-1 (PPT1) vast te stellen.

Prenatale diagnostiek

Wanneer er eerder in een gezin een kind met CLN1 geboren is, is het mogelijk om bij een nieuwe zwangerschap onderzoek te doen naar de ziekte bij het ongeboren kindje.

Behandeling

Helaas is CLN1 niet te behandelen. De kinderen zullen uiteindelijk aan de gevolgen van de ziekte overlijden. Alle aandacht van de medici richt zich erop de symptomen daar waar mogelijk te bestrijden om de patiënten zo comfortabel mogelijk te laten leven. Dit kan bijvoorbeeld door anti-epilepsiemiddelen en medicijnen tegen

spierspanning. Fysiotherapeutische adviezen en therapie kunnen ondersteunend zijn voor het algehele lichamelijke functioneren en ook bij slijmophoping in de luchtwegen. Bij deze ziekten is begeleiding van het gezin waarin een kind leeft ook zeer van belang.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).

150 B. CLN2 (NCL type 2) Jansky-Bielschowski

Synoniemen:

Ziekte van Jansky-Bielschowski

Ceroid lipofuscinosis, neuronal type 2

CLN2

Laat-infantiele Neuronale Ceroid Lipofuscinosis (NCL)

Meest gebruikte naam:

CLN2 (NCL type 2) Jansky-Bielschowski

Inleiding

CLN2 of Laat Infantiele NCL (LINCL), ook wel de ziekte van Jansky-Bielschowski genoemd is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren, botten en organen en voor het vrijmaken van energie. De stofwisseling vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waar enzymen hun werk doen. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Een bepaalde stof kan niet meer worden omgezet en hoopt zich op in de cel. En de stof waarin die bepaalde stof normaal wordt omgezet, wordt minder geproduceerd. Als het ophopen of het onvoldoende produceren van een bepaalde stof tot klachten leidt, noemen we het een stofwisselingsziekte.

Achtergrond:

Er zijn inmiddels 14 verschillende vormen van Neuronale Ceroid Lipofuscinose (NCL) beschreven. Al deze vormen van NCL hebben vergelijkbare progressieve ziekteverschijnselen die ontstaan door verlies van zenuwweefsel: stoornissen in het zien, motorische en cognitieve achteruitgang, epilepsie, slikproblemen en (vroegtijdig) overlijden.

Alle verschillende Neuronale Ceroid Lipofuscinosen (NCL's zijn het gevolg van een gestoorde stofwisseling door het ontbreken of niet goed functioneren van bepaalde eiwitten in het lichaam. Hierdoor worden pigmentstoffen, zogenaamde ceroid lipofuscines, opgeslagen in alle lichaamscellen, maar voornamelijk in de zenuwcellen van patiënten. Daardoor staan de gevolgen in de zenuwcellen van ogen en hersenen

bij deze ziekten het meest op de voorgrond.

CLN2 is de klassiek laat-infantiele vorm van deze groep progressieve, neurologische aandoeningen. De aanduiding laat-infantiel slaat op de leeftijd waarop de eerste symptomen doorgaans opgemerkt worden. Meestal wordt de diagnose gesteld als de patiënt ongeveer drie jaar oud is.

Voor de andere vormen van NCL is een aparte ziektebeschrijving hier te vinden:

<https://www.stofwisselingsziekten.nl/stofwisselingsziekten/ziekte-informatie/>

CLN1, infantiele NCL (INCL) wordt ook wel de ziekte van Haltia-Santavuori genoemd. Kinderen met deze vorm krijgen hun eerste symptomen voordat ze één jaar oud zijn. Door de snelheid waarmee hun ziekteverschijnselen verergeren komen patiënten meestal te overlijden voor de leeftijd van tien jaar.

CLN3, juveniele NCL (JNCL) wordt ook wel de ziekte van Batten-Spielmeyer-Vogt genoemd. Deze ziekte begint meestal met slechtiendheid, optredend tussen het vijfde en achtste levensjaar. Er zet een algehele achteruitgang in die er uiteindelijk toe leidt dat patiënten vroegtijdig komen te overlijden. In de meeste gevallen worden deze patiënten tussen de achttien en dertig jaar oud.

Onder de volwassen vorm van NCL, ook wel adulte NCL (ANCL) genoemd, vallen verschillende vormen van NCL. Eén daarvan is de ziekte van Kufs (CLN4). Alle adulte vormen hebben met elkaar gemeen dat ze beginnen op (jong-)volwassen leeftijd en langzamer verlopen. Het ziektebeeld kan ook op oudere leeftijd na het veertigste jaar beginnen. Vaak wordt het dan verward worden met andere dementerende ziektes.

Lysosomale stapelingsziekten

Lysosomen zijn onderdelen in de cellen van een mens. Het zijn in feite de recyclefabriekjes van de cel, waar moleculen worden afgebroken. Dit zijn oude, kapotte cel onderdelen, of bijvoorbeeld delen van virussen of bacteriën die door het lichaam zijn vernietigd. In deze lysosomen worden grote moleculen in kleinere stukken geknipt, waarna ze vervolgens door de cel hergebruikt worden. De gemiddeld 300 lysosomen in een cel zijn zeer verschillend. Hun vorm is afhankelijk van welke moleculen ze precies moeten afbreken. Binnen een lysosoom zijn zo'n tientallen enzymen actief, die elk een specifieke stap in het verknippen van een stof uitvoeren. Als er een Enzym ontbreekt of zijn werk niet goed doet, kan één stap in de verwerking niet worden uitgevoerd. De stof die verwerkt had moeten worden, hoopt zich dan op in het lysosoom. Vandaar de naam lysosomale stapelingsziekte: een ongewenste stof stapelt zich op in het lysosoom. Dit heeft gevolgen voor de cel en uiteindelijk ook voor de organen en het lichaam.

Defect enzym

CLN2 wordt veroorzaakt door een defect in het enzym tripeptidyl peptidase 1 (TPP1).

Zeldzaamheid

NCL's zijn zeldzame ziekten. CLN2 komt onder de Noord-Europese bevolking vaker voor dan elders. In België heeft gemiddeld 1 op de 200.000 pasgeborenen de ziekte. Dat is gemiddeld één kindje per jaar.

Symptomen

De Neuronale Ceroid Lipofuscinosen vormen een groep stofwisselingsziekten met het volgende kenmerk: in de zenuwcellen (neuronen) van hersenen en in andere weefsels, zoals spiercellen, wordt de stof 'ceroid lipofuscine' gestapeld. Hoewel men altijd gedacht heeft dat deze stapeling de oorzaak is van het achteruitgaan van de celfunctie, lijkt het er steeds meer op dat er naast stapeling andere, belangrijker, factoren zijn die de celfunctie verstoren. Welke dat zijn, wordt nog onderzocht. Het eerste symptoom is meestal een snelle verslechtering van het gezichtsvermogen door verstoring van de functie van de zenuwcellen in het netvlies.

De eerste twee jaar ontwikkelt een kind met CLN2 zich schijnbaar normaal. De ziekteverschijnselen beginnen meestal vanaf ongeveer het derde jaar, meestal blijkt er dan wel sprake te zijn van een vertraagde taal-/spraakontwikkeling. Het eerste symptoom is meestal niet slechter gaan zien, maar epilepsie. Later treden ook evenwichtsstoornissen, slechter kunnen lopen en slechthoortheid op.

De ziekte gaat verder gepaard met een geestelijke achteruitgang, eet- en slikstoornissen en slijmvorming in de luchtwegen. Door hun motorische problemen zijn veel kinderen met deze ziekte al voor hun zesde levensjaar afhankelijk van een rolstoel. Tenslotte gaan allerlei belangrijke lichaamsfuncties zó achteruit dat het kind volledig afhankelijk wordt van zorg.

De levensverwachting voor kinderen met CLN2 is laag. De meeste kinderen met deze ziekte overlijden voor hun vijftiende levensjaar.

Diagnose

Het aanvankelijk geleidelijk verloop van de meeste vormen van NCL bemoeilijkt het vroegtijdig stellen van de diagnose. Meestal gebeurt dat door een gespecialiseerde oogarts, neuroloog of kinderarts in een UMC.

De kinderarts of kinderneuroloog maken vaak een Elektro Encefalogram (EEG) en een MRI. Op het EEG worden de elektrische golven uit de hersenen weergegeven. Hiermee kan men ook epileptische activiteit registreren. De MRI geeft een beeld van de structuur van de hersenen. Deze is in het begin van de ziekte meestal nog niet afwijkend. Later treden er wel afwijkingen op.

Als er ook problemen met het gezichtsvermogen komen, maakt de oogarts een elektroretinogram (ERG) om de functie van het netvlies te testen. Deze functie is dan al gestoord. De combinatie van epilepsie en achteruitgang van motorische, taal/spraak en cognitieve vaardigheden leiden vaak in de richting van de diagnose CLN2.

Het is bekend dat de genetische oorzaak van CLN2 ligt op Chromosoom nummer 11. Het is daardoor mogelijk om met zekerheid vast te stellen of een patiëntje CLN2 heeft. Ook is het mogelijk om in huid- of bloedcellen de sterk verlaagde enzymactiviteit van het enzym tripeptidyl peptidase 1 (TPP1) vast te stellen.

Prenataal onderzoek

Als binnen een gezin eerder een kind met CLN2 geboren is, kan bij een volgende zwangerschap worden onderzocht of het ongeboren kindje de ziekte ook heeft. Daarvoor wordt een enzymtest uitgevoerd op materiaal uit een vlokkestest of vruchtwaterpunctie.

Behandeling

Sinds eind 2017 is er een behandeling voor CLN2 beschikbaar gekomen, waarbij het missende enzym tripeptidyl peptidase eens per twee weken rechtstreeks in de hersenkamers wordt ingespoten via een onderhuids kastje op de schedel.

Onderzoek heeft aangetoond dat deze behandeling progressie van verschillende ziekteverschijnselen (met name de motorische problemen en achteruitgang van taal-/spraak vaardigheden) kan vertragen en in sommige patiënten zelfs (tijdelijk) kan stabiliseren. Niet alle symptomen van de ziekte, zoals het verlies van gezichtsvermogen, lijken hiermee te kunnen worden behandeld. De lange termijn effecten van deze behandeling zijn ook nog niet bekend.

Naast deze behandeling blijft aandacht voor het bestrijden van symptomen van de ziekte en het bieden van ondersteunende maatregelen hiervoor essentieel. Dit kan bijvoorbeeld door het geven van anti-epilepsiemiddelen en medicijnen tegen verhoogde spierspanning. Fysiotherapie is belangrijk voor het algehele lichamelijke functioneren en helpt ook bij het voorkomen van slijmophoping in de luchtwegen. Door de impact van deze ziekten is begeleiding van het gezin waarin een kind leeft ook zeer van belang.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).

150 C. CLN3 (NCL type 3) Batten-Spielmeyer-Vogt

Synoniemen:

Juvenile Neuronale Ceroid Lipofuscinose

J-NCL

Ziekte van Batten Spielmeyer Vogt

BSV

Ceroid lipofuscinosis, neuronal type 3

Batten disease

Meest gebruikte naam:

CLN3 (NCL type 3) Batten-Spielmeyer-Vogt

Inleiding

Neuronale Ceroid Lipofuscinose type 3 (CLN3), ook wel de ziekte van Batten-Spielmeyer-Vogt (BSV) genoemd, is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte.

Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren, botten en organen en voor het vrijmaken van energie. De stofwisseling vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waarbij enzymen nodig zijn. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Een bepaalde stof kan niet meer worden

omgezet en hoopt zich op in de cel, terwijl het mogelijk belangrijke product te weinig of soms helemaal niet meer gevormd wordt. Deze situatie kan tot min of meer ernstige klachten leiden. Dit noemen we een stofwisselingsziekte.

Achtergrond:

Er zijn inmiddels 14 verschillende vormen van Neuronale Ceroid Lipofuscinosen (CLN) beschreven. Al deze vormen van CLN hebben vergelijkbaar beloop van progressieve ziekteverschijnselen, zoals stoornissen in het zien, motorische en cognitieve achteruitgang, epilepsie en (vroegtijdig) overlijden.

Alle verschillende Neuronale Ceroid Lipofuscinosen (CLN) zijn het gevolg van een gestoorde stofwisseling door het ontbreken of niet goed functioneren van bepaalde enzymen in het lichaam. Hierdoor worden pigmentstoffen, ceroid lipofuscines, opgeslagen in alle lichaamscellen maar voornamelijk in de zenuwcellen van patiënten. Daardoor staan de gevolgen in de zenuwcellen van ogen en hersenen bij deze ziekten het meest op de voorgrond.

CLN3 of Batten-Spielmeyer-Vogt is een van deze groep progressieve, neurologische aandoeningen. De aandoening juveniel slaat op de leeftijd waarop de eerste symptomen doorgaans opgemerkt worden. Meestal wordt de diagnose tussen het vijfde en achtste levensjaar van het kind gesteld.

Er zijn nog drie andere vormen van CLN, waar een aparte ziektebeschrijving van is:

CLN1 wordt ook wel de ziekte van Haltia-Santavuori genoemd. Kinderen met deze vorm krijgen hun eerste symptomen vanaf dat ze ongeveer een jaar oud zijn. Door de snelheid waarmee hun ziekteverschijnselen verergeren, worden ze meestal niet ouder dan twaalf jaar.

CLN2 wordt ook wel de ziekte van Jansky-Bielschowsky genoemd. Deze ziekte verloopt iets trager. Vanaf ongeveer het derde jaar beginnen de symptomen. De meeste kinderen met de ziekte van Jansky-Bielschowsky overlijden voor hun vijftiende levensjaar.

Onder de volwassen vorm van CLN, vallen verschillende vormen van CLN. Eén daarvan is de ziekte van Kufs (CLN4). Alle adulte vormen hebben met elkaar gemeen dat ze beginnen op (jong-)volwassen leeftijd en langzamer verlopen. Het ziektebeeld kan ook op oudere leeftijd na het veertigste jaar beginnen. Vaak wordt het dan verward worden met andere dementerende ziektes.

Lysosomale stapelingsziekten

Lysosomen zijn onderdelen in de cellen van een mens. Het zijn in feite de recyclefabriekjes van de cel, waar moleculen worden afgebroken. Dit zijn oude, kapotte cel onderdelen, of bijvoorbeeld delen van virussen of bacteriën die door het lichaam zijn vernietigd. In deze lysosomen worden grote moleculen in kleinere stukken geknipt, waarna ze vervolgens door de cel hergebruikt worden. De gemiddeld 300 lysosomen in een cel zijn zeer verschillend. Hun vorm is afhankelijk van welke moleculen ze precies moeten afbreken. Binnen een lysosoom zijn zo'n tientallen enzymen actief, die elk een specifieke stap in het verknippen van een stof uitvoeren. Als er een enzym ontbreekt of zijn werk niet goed doet, kan één stap in de verwerking niet worden uitgevoerd. De stof die verwerkt had moeten worden, hoopt

zich dan op in het lysosoom. Vandaar de naam lysosomale stapelingsziekten: een ongewenste stof stapelt zich op in het lysosoom. Dit heeft gevolgen voor de cel en uiteindelijk ook voor de organen en het lichaam.

Defect enzym

De biochemische oorzaak van deze lysosomale stapelingsziekte is nog onbekend. CLN3 wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een niet-werkend enzym waardoor het lichaam bepaalde stoffen niet af kan breken en er stapeling van ceroid lipofuscine optreedt. Hoewel men altijd gedacht heeft dat deze stapeling de oorzaak is van het achteruitgaan van de cel-functie, lijkt het er steeds meer op, dat er naast stapeling andere, belangrijker, factoren zijn die de cel-functie verstoren. Welke dat zijn, wordt nog onderzocht. Het eerste symptoom is meestal een snelle verslechtering van het gezichtsvermogen door verstoring van de functie van de zenuwcellen in het netvlies. Het is nog onbekend wat de functie is van het enzym dat CLN3 veroorzaakt. Wel is bekend dat het enzym niet oplosbaar is, maar in het membraan van het lysosoom vastzit.

In 1995 hebben onderzoekers vastgesteld dat het gen voor CLN3 zich bevindt op chromosoom 16. Op dat chromosoom is nu ook de precieze plaats van het afwijkende gen, dat de code draagt voor het enzym, bekend. De wetenschappers kunnen de bestudering van de verandering van de code gebruiken om verder onderzoek te doen naar oorzaak en eventuele behandeling.

Zeldzaamheid

CLN zijn zeldzame ziekten. Het vóórkomen van de verschillende vormen wordt geschat op ongeveer zestig patiënten in Nederland. CLN3 komt het vaakst voor: bij ongeveer 1 op de 69.000 pasgeborenen. Er zijn geen cijfers bekend hoeveel patiënten er zijn in België.

Symptomen

CLN3 begint meestal tussen het vijfde en achtste levensjaar met progressief verlies van het gezichtsvermogen, doordat het netvlies al vroeg in ziekte aangetast wordt. Tot die tijd ontwikkelen de kinderen zich meestal normaal.

De slechthoortheid waarmee hun ziekteverschijnselen beginnen, leidt vaak binnen enkele jaren tot blindheid. Verder stopt de ontwikkeling van het kind. In de loop van de jaren krijgen patiënten toenemende stoornissen in het denken en het korte-termijn geheugen. Zij krijgen bijvoorbeeld steeds meer moeite met het volgen van de lesstof op school, kunnen zich minder goed concentreren en moeten steeds vaker naar woorden zoeken. Later kunnen de kinderen ook psychotisch gedrag vertonen.

De zenuwcellen die de spierspanning regelen gaan achteruit, waardoor de spieren stijf worden. Deze spierstijfheid lijkt op die bij de ziekte van Parkinson. Daarnaast kunnen abnormale elektrische ontladingen in de hersenen ontstaan, waardoor kinderen epilepsie krijgen. Hun motorische vaardigheden gaan steeds meer achteruit. De spierkracht neemt af en de spierstijfheid in armen en benen neemt steeds meer toe. Het lopen gaat met kleine pasjes in een voorovergebogen houding. Er kunnen ook evenwichtsstoornissen en spierschokjes (myo clonieën) optreden. Door motorische achteruitgang wordt gemiddeld tussen het zestiende en achttiende jaar het gebruik van een rolstoel noodzakelijk.

Later in het ziekteproces treden er vaak stoornissen op in de bloedsomloop die kunnen leiden tot kou-gevoel in de benen en voeten en een rood-blauwe kleur van de huid in dat gebied.

Tenslotte gaan allerlei belangrijke lichaamsfuncties zó achteruit dat het kind volledig afhankelijk wordt van zorg.

Er zijn individuele verschillen in het ziekteverloop. Sommige kinderen hebben bijvoorbeeld al vroeg ernstige epilepsie, anderen hebben daar maar weinig last van. Het is moeilijk om een voorspelling te geven over de levensverwachting van kinderen met CLN3. De meeste patiënten overlijden tussen het achttiende en dertigste levensjaar, maar eerder of later komt ook voor.

Diagnose

Het geleidelijk verloop van de meeste vormen van CLN bemoeilijkt het vroegtijdig stellen van de diagnose. De diagnose NCL wordt vaak pas na enkele jaren gesteld. Meestal gebeurt dat door een gespecialiseerde oogarts, neuroloog of kinderarts in een UMC.

De oogarts maakt eerst een elektroretinogram (ERG) om de functie van het netvlies te testen. Deze functie is al vroeg in het ziekteproces gestoord.

De kinderarts of kinderneuroloog maken vaak een Elektro Encefalogram (EEG) en een MRI. Op het EEG worden de elektrische golven uit de hersenen weergegeven. Hiermee kan men ook epileptische activiteit registreren. De MRI geeft een beeld van de structuur van de hersenen. Deze is in het begin van de ziekte meestal nog niet afwijkend.

De arts maakt voor de definitieve diagnose CLN gebruik van klinisch genetisch onderzoek, aangezien het afwijkende gen, dat gelokaliseerd is op chromosoom 16, bekend is, kan er DNA-onderzoek gedaan worden. Als bij onderzoek het afwijkende gen gevonden wordt, is de diagnose gesteld.

Er kan ook specifiek laboratoriumonderzoek gedaan worden. Meestal wordt daarvoor eerst bloed afgenomen. Daarmee wordt onderzoek gedaan naar vacuolen (met vocht gevulde holten) in bepaalde witte bloedlichaampjes. Als deze aanwezig zijn, is dit een grote aanwijzing voor de diagnose CLN3.

Daarnaast kan ook een huidbiopt worden genomen om met een elektronenmicroscop te onderzoeken of de huidcellen voor CLN3 kenmerkende structuren bevatten.

Prenatale diagnostiek

Wanneer er eerder in een gezin een kind met CLN3 geboren is, is het mogelijk om bij een nieuwe zwangerschap DNA-onderzoek te doen naar de ziekte bij het ongeborn kindje.

Behandeling

Helaas zijn de gevolgen van CLN3 niet te stoppen. De kinderen zullen uiteindelijk aan de gevolgen van de ziekte overlijden. Alle aandacht van de medici richt zich erop te doen wat mogelijk is om de symptomen te bestrijden, zodat de patiënten zo comfortabel mogelijk kunnen leven. Behandeling van epilepsie is bijna altijd nodig en soms kunnen medicijnen tegen Parkinson-verschijnselen tijdelijk een goed effect hebben.

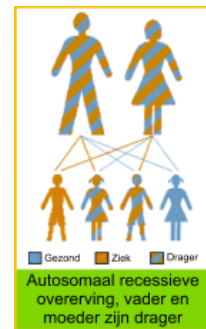
Bij deze ziekten is begeleiding van het gezin waarin een kind leeft ook zeer van

belang. Daarnaast hebben ook patiënten vaak begeleiding op psychosociaal vlak nodig. Met name wanneer zij oud genoeg zijn om te begrijpen dat de ziekte progressief is en dat ze achteruit gaan. Ook psychotische verschijnselen in de vorm van wanen en/of hallucinaties kunnen voorkomen. Daarvoor is meestal behandeling met een medicijn zinvol.

Het is belangrijk lichaamsbeweging zo lang mogelijk te bevorderen in de vorm van bijvoorbeeld fietsen op een tandem of zwemmen of bewegen in water. Later kan fysiotherapie noodzakelijk worden om de lichaamshouding te verbeteren. Er zijn wisselende resultaten met medicijnen tegen spierstijfheid en onwillekeurige bewegingen.

Erfelijkheid

Stofwisselingsziekten zijn erfelijke ziekten. Dat betekent dat je met de ziekte geboren wordt en er niet van kunt genezen. Het betekent meestal dat de ouders van te voren niet hadden kunnen weten dat hun kind ziek zou worden. In de meeste gevallen hebben beide ouders nergens last van. Zij zijn dan “gezonde dragers” van een afwijkend gen en hebben daarnaast het normale gen (zie onder). Het normale gen zorgt ervoor dat het benodigde enzym bij hen voldoende aangemaakt wordt. Een kind met de ziekte heeft twee afwijkende genen en mist het normale gen. Daardoor wordt het enzym niet of onvoldoende aangemaakt.



Autosomaal recessief

In elke cel van het lichaam is het erfelijke materiaal in tweevoud aanwezig en is verdeeld in chromosoomparen. Er zijn per cel 22 gelijke paren (autosomen), terwijl het 23e paar geslacht-bepalend is en verschilt tussen een vrouw, die twee X-chromosomen heeft en een man die een X- en een Y-chromosoom heeft. Deze stofwisselingsziekte erft 'autosomaal recessief' over. Autosomaal betekent dat het afwijkende gen op één van de 22 gewone chromosomen ligt. Zowel jongens als meisjes kunnen ziek zijn. Daarnaast is een afwijkend gen op een van de twee chromosomen ondergeschikt aan het normale gen op het andere chromosoom (recessief), die in dat geval compenseert. Dit gebeurt bij een “gezonde dragers”, die de ziekte dus niet zal krijgen. Er zijn dus twee afwijkende genen nodig om de ziekte te krijgen. Een kind met een stofwisselingsziekte heeft van allebei zijn ouders een afwijkend gen geërfd.

De ouders zijn niet ziek, maar zijn wel drager van het afwijkende gen. Daardoor hebben ze 25% kans (1 op 4) bij elke zwangerschap op een kind met de ziekte. Ook hebben ze 75% (3 op 4) kans op een kind dat niet ziek is. Daarvan zal 2/3, net als de ouders, gezonde drager zijn. Deze kinderen kunnen de ziekte alleen doorgeven als hun partner ook dezelfde afwijking heeft op zijn DNA.

150 D. CLN4 (NCL type 4) ziekte van Kufs

Synoniemen:

Ziekte van Kufs
Ceroid lipofuscinosis, neuronal type 4
Adulte neuronale ceroid lipofuscinosis

Meest gebruikte naam:
CLN4 (NCL type 4) ziekte van Kufs

Inleiding

Er zijn verschillende vormen van CLN. De meeste vormen treden op de kinderleeftijd op. Er zijn echter zeldzame vormen die ook op volwassen leeftijd voorkomen. CLN4, de ziekte van Kufs, is één van de op volwassen leeftijd voorkomende vormen. Het is een erfelijke stofwisselingsziekte.

Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren, botten en organen en voor het vrijmaken van energie. De stofwisseling vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waar enzymen hun werk doen. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Een bepaalde stof kan niet meer worden omgezet en hoopt zich op in de cel, terwijl het mogelijk belangrijke product te weinig of soms helemaal niet meer gevormd wordt. Deze situatie kan tot min of meer ernstige klachten leiden. Dit noemen we een stofwisselingsziekte.

Achtergrond:

Er zijn inmiddels 14 verschillende vormen van Neuronale Ceroid Lipofuscinose (CLN) beschreven. Al deze vormen van CLN hebben vergelijkbaar beloop van progressieve ziekteverschijnselen, zoals stoornissen in het zien, motorische en cognitieve achteruitgang, epilepsie en (vroegtijdig) overlijden.

CLN4 of de ziekte van Kufs is een vorm van Neuronale Ceroid Lipofuscinose. Alle verschillende Neuronale Ceroid Lipofuscinosen (CLN) zijn het gevolg van een gestoorde stofwisseling in de zenuwcellen (neuronen) van de hersenen. De naam is afgeleid van de pigmentstof ceroid lipofuscine. Deze vetachtige stof hoopt zich op in de zenuwcellen en andere cellen van patiënten. Hoewel de ziekte zich in alle lichaamscellen openbaart, zijn de gevolgen in de zenuwcellen in de hersenen het beste zichtbaar.

CLN4 valt onder de volwassen vorm van CLN, ook wel adulte CLN (ACLN) genoemd. Alle adulte vormen hebben met elkaar gemeen dat ze beginnen op (jong-)volwassen leeftijd en langzamer verlopen. Adulte vormen kunnen ook op oudere leeftijd na het veertigste jaar beginnen. Ze kunnen dan verward worden met andere dementerende ziektes, zeker als er geen stoornissen in het gezichtsvermogen bij voorkomen zoals bij CLN4.

Er zijn nog drie andere vormen van CLN, waar een aparte ziektebeschrijving van is:

CLN1 wordt ook wel de ziekte van Haltia-Santavuori genoemd. Kinderen met deze vorm krijgen hun eerste symptomen vanaf dat ze ongeveer een jaar oud zijn. Door de snelheid waarmee hun ziekteverschijnselen verergeren, worden ze meestal niet ouder dan twaalf jaar.

CLN2 wordt ook wel de ziekte van Jansky-Bielschowsky genoemd. Deze ziekte verloopt iets trager. Vanaf ongeveer het derde jaar beginnen de symptomen. De meeste kinderen met de ziekte van CLN2 overlijden voor hun vijftiende levensjaar.

CLN3 wordt ook wel Batten-Spielmeyer-Vogt genoemd. Deze ziekte begint meestal met slechtziendheid, optredend tussen het vijfde en achtste levensjaar. Er zet een algehele achteruitgang in die er uiteindelijk toe leidt dat patiënten vroegtijdig komen te overlijden. In de meeste gevallen worden deze patiënten tussen de achttien en dertig jaar oud.

Lysosomale stapelingsziekten

Lysosomen zijn onderdelen in de cellen van een mens. Het zijn in feite de recyclefabriekjes van de cel, waar moleculen worden afgebroken. Dit zijn oude, kapotte cel onderdelen, of bijvoorbeeld delen van virussen of bacteriën die door het lichaam zijn vernietigd. In deze lysosomen worden grote moleculen in kleinere stukken geknipt, waarna ze vervolgens door de cel hergebruikt worden. De gemiddeld 300 lysosomen in een cel zijn zeer verschillend. Hun vorm is afhankelijk van welke moleculen ze precies moeten afbreken. Binnen een lysosoom zijn zo'n tientallen enzymen actief, die elk een specifieke stap in het verknippen van een stof uitvoeren. Als er een enzym ontbreekt of zijn werk niet goed doet, kan één stap in de verwerking niet worden uitgevoerd. De stof die verwerkt had moeten worden, hoopt zich dan op in het lysosoom. Vandaar de naam lysosomale stapelingsziekten: een ongewenste stof stapelt zich op in het lysosoom. Dit heeft gevolgen voor de cel en uiteindelijk ook voor de organen en het lichaam.

Defect enzym

De biochemische oorzaak van deze lysosomale stapelingsziekte is nog onbekend. CLN wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een niet-werkend enzym, waardoor het lichaam bepaalde stoffen niet af kan breken en er stapeling van ceroid lipofuscine optreedt. Hierdoor gaan cellen minder functioneren en kunnen uiteindelijk afsterven. Naast de stapeling van het ceroid lipofuscine zijn er ook nog andere factoren, waardoor de cel-functie negatief beïnvloed wordt. Naar deze factoren en naar het defecte enzym wordt veel onderzoek gedaan. Het is nog onbekend wat de functie is van het enzym dat CLN veroorzaakt.

Zeldzaamheid

CLN zijn zeldzame ziekten. Het vóórkomen van de verschillende vormen samen wordt geschat op ongeveer 1 de 50.000 nieuwgeboren kinderen. Er zijn in totaal ongeveer zestig patiënten in België. Daarvan heeft zo'n zeven procent een volwassen vorm.

Symptomen

De Neuronale Ceroid Lipofuscinosen vormen een groep stofwisselingsziekten met het volgende kenmerk: in de zenuwcellen (neuronen) van hersenen en in andere

weefsels, zoals spiercellen, wordt de stof 'ceroidlipofuscine' gestapeld. Hoewel men altijd gedacht heeft dat deze stapeling de oorzaak is van het achteruitgaan van de cel-functie, lijkt het er steeds meer op, dat er naast stapeling andere, belangrijker, factoren zijn die de cel-functie verstoren. Welke dat zijn, wordt nog onderzocht. Deze stoornis van de zenuwcellen leidt in het netvlies tot achteruitgang van het gezichtsvermogen. Het eerste symptoom van CLN is meestal een snelle verslechtering van het gezichtsvermogen. Bij verschillende tot nu toe beschreven adulte vormen is dat soms wel en soms niet het geval. Bij CLN4 treedt er geen verlies van het gezichtsvermogen op.

CLN4 is één van een aantal verwante vormen van CLN die op (jong) volwassen leeftijd beginnen. CLN4 begint meestal rond het dertigste jaar. Er komen geen stoornissen in het gezichtsvermogen bij voor. Er komen 2 types voor: bij het ene type staat toenemende epilepsie op de voorgrond, bij het andere type toenemende psychiatrische stoornissen. Voorts komen er ook vaak verschijnselen van dementie en coördinatioestoornissen van de spieren bij voor. De levensverwachting van patiënten met CLN4 varieert en is mede afhankelijk van de leeftijd waarop de eerste ziekteverschijnselen begonnen. De meeste patiënten overlijden echter rond de leeftijd van 40 tot 50 jaar.

Er zijn ook adulte vormen beschreven die op latere leeftijd beginnen en waarbij enigszins andere symptomen horen.

Diagnose

Het stellen van de diagnose van adulte NCL is moeilijk doordat er verwarring kan zijn met andere ziektebeelden. Een bijkomende gezichtsstoornis of het familiale voorkomen kan in de richting van een stofwisselingsziekte en meer specifiek in de richting van NCL wijzen. Dat het een vorm van NCL is, kan dan worden vastgesteld door elektronenmicroscopisch onderzoek van een huidbiopt. In de huidcellen bevinden zich de voor NCL kenmerkende stapelingsstructuren.

Waarschijnlijk hebben we te maken met verschillende genetische achtergronden bij de verschillende adulte ziekteprocessen die tot nog toe beschreven zijn. Het afwijkende gen bij CLN4 is nog niet bekend.

Behandeling

Helaas is CLN4 niet te behandelen. Alle aandacht van de medici richt zich erop te doen wat mogelijk is om de symptomen te bestrijden, zodat de patiënten zo comfortabel mogelijk kunnen leven. Goede behandeling van epilepsie, van psychische stoornissen en motorische problemen en aanpassingen voor het dagelijks leven zijn van belang. Voorts is een goede, langdurige psychosociale begeleiding aangewezen, voor de patiënt maar ook voor zijn naasten.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).

150 E. CLN5, Finse variant

Synoniemen:

Ceroid lipofuscinosis, neuronal type 5
Finse variant neuronale ceroid lipofuscinosis

Meest gebruikte naam:
CLN5, Finse variant

Inleiding

De Neuronale Ceroid Lipofuscinoses (CLN) vormen een groep van zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekten. Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren botten en organen en voor het vrijmaken van energie. De stofwisseling vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waar enzymen hun werk doen. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Een bepaalde stof kan niet meer worden omgezet en hoopt zich op in de cel. En de stof waarin die bepaalde stof normaal wordt omgezet, wordt minder geproduceerd. Als het ophopen of het onvoldoende produceren van een bepaalde stof tot klachten leidt, noemen we het een stofwisselingsziekte.

Achtergrond:

Er zijn inmiddels 14 verschillende vormen van Neuronale Ceroid Lipofuscinoses (CLN) beschreven. Al deze vormen van CLN hebben vergelijkbaar beloop van progressieve ziekteverschijnselen, zoals visusstoornissen, motorische en cognitieve achteruitgang, epilepsie en (vroegtijdig) overlijden. Alle vormen van CLN zijn het gevolg van een gestoorde stofwisseling in de zenuwcellen (neuronen) van de hersenen. De naam is afgeleid van de pigmentstof ceroid lipofuscine. Deze vetachtige stof hoopt zich op in de zenuwcellen en andere cellen van patiënten. Hoewel de ziekte zich in alle lichaamscellen openbaart, zijn de gevolgen in de zenuwcellen in de hersenen het beste zichtbaar.

Verschillende vormen

Er zijn verschillende vormen van CLN. Het onderscheid wordt vaak gemaakt op grond van de leeftijd waarop de symptomen beginnen en de snelheid waarmee de ziekte voortschrijdt. Deze vormen hebben een nummer en zijn daarnaast vernoemd naar één of meerdere artsen die de eerste patiënten hebben beschreven.

Hieronder worden verschillende vormen kort genoemd. Voor een uitgebreidere beschrijving per ziektebeeld verwijzen we naar de betreffende ziekte-informatie.

CLN1 wordt ook wel de ziekte van Haltia-Santavuori genoemd. Kinderen met deze

vorm krijgen hun eerste symptomen vanaf dat ze ongeveer een jaar oud zijn. Door de snelheid waarmee hun ziekteverschijnselen verergeren, worden ze meestal niet ouder dan twaalf jaar.

CLN2 wordt ook wel de ziekte van Jansky-Bielschowsky genoemd. Deze ziekte verloopt iets trager. Vanaf ongeveer het derde jaar beginnen de symptomen. De meeste kinderen met de ziekte van CLN2 overlijden voor hun vijftiende levensjaar.

CLN3 wordt ook wel Batten Spielmeier Vogt genoemd. Deze ziekte begint meestal met slechtziendheid, optredend tussen het vijfde en achtste levensjaar. Er zet een algehele achteruitgang in die er uiteindelijk toe leidt dat patiënten vroegtijdig komen te overlijden. In de meeste gevallen worden deze patiënten tussen de achttien en dertig jaar oud.

Onder de volwassen vorm van CLN, ook wel adulte CLN (ACLN) genoemd, vallen verschillende vormen van CLN. Eén daarvan is de ziekte van Kufs (CLN4). Alle adulte vormen hebben met elkaar gemeen dat ze beginnen op (jong-)volwassen leeftijd en langzamer verlopen. Het ziektebeeld kan ook op oudere leeftijd, na het veertigste jaar, beginnen. Vaak wordt het dan verward worden met andere dementerende ziektes.

Zeldzaamheid

CLN zijn zeldzame ziekten. Het vóórkomen van de verschillende vormen samen wordt geschat op ongeveer 1 op 50.000 nieuwgeboren kinderen. Van de verschillende vormen zijn er ongeveer zestig patiënten in België. CLN3 komt het vaakst voor: bij ongeveer 1 op de 69.000 pasgeborenen.

Symptomen

NCL vormen een groep stofwisselingsziekten met het volgende kenmerk: in de zenuwcellen (neuronen) van hersenen en in andere weefsels, zoals spiercellen, wordt de stof 'ceroid lipofuscine' gestapeld. Bij NCL leidt deze stoornis van de zenuwcellen in het netvlies tot achteruitgang van het gezichtsvermogen. Een gestoorde functie van de zenuwcellen die de spieren besturen, leidt tot motorische problemen. Er treden daarnaast een soort epileptische verschijnselen en lichte spierschokjes op. Ook kunnen er stoornissen in het geheugen, het denken, de taal en de spraak ontwikkelen. Ook slaapstoornissen en gedragsproblemen kunnen ontstaan. De NCL zijn op grond van de leeftijd waarop de symptomen optreden en het ziekteverloop onderverdeeld in hoofdtypen.

Diagnose

De diagnose wordt vaak in een academisch ziekenhuis gesteld, met behulp van specifiek laboratoriumonderzoek.

Erfelijkheidsmateriaal bestaat uit 'genen', stukjes van een stof die men DNA noemt. Ieder gen bevat de informatie voor één erfelijke eigenschap. De genen geven die informatie door aan de cel. Bijvoorbeeld welke 'enzymen' deze cel moet gaan maken. Enzymen zijn eiwitten die de omzetting van allerlei stoffen (stofwisseling) in de cel reguleren. Wanneer ergens in deze stofwisseling verstoring optreedt, bijvoorbeeld doordat een enzym niet goed wordt aangemaakt in de cel, spreekt men

van een stofwisselingsziekte.

De basisinformatie voor de enzymen ligt dus vastgelegd in de genen. De genen zijn gerangschikt op de 'chromosomen'. Chromosomen kunnen onder de microscoop gezien worden. In iedere celkern bevinden zich doorgaans 46 (23 paren) chromosomen. Elk chromosomenpaar bestaat uit één chromosoom van de moeder en één van de vader.

Behandeling

Helaas is CLN5 niet te behandelen. Alles is gericht op het bestrijden van de symptomen van de ziekte, om kinderen en volwassenen zo aangenaam mogelijk te laten leven zo lang het kan.

Het is belangrijk lichaamsbeweging zo lang mogelijk te bevorderen in de vorm van bijvoorbeeld fietsen op een tandem of zwemmen/bewegen in water. Pas later kan fysiotherapie noodzakelijk worden om de lichaamshouding te verbeteren. Tegen spierstijfheid en onwillekeurige bewegingen zijn medicijnen dikwijls minder effectief. Lichaamsbeweging is belangrijk om slijmophoping in de luchtwegen te voorkomen. Ook slapen met het voeteneind van het bed omhoog kan helpen.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).